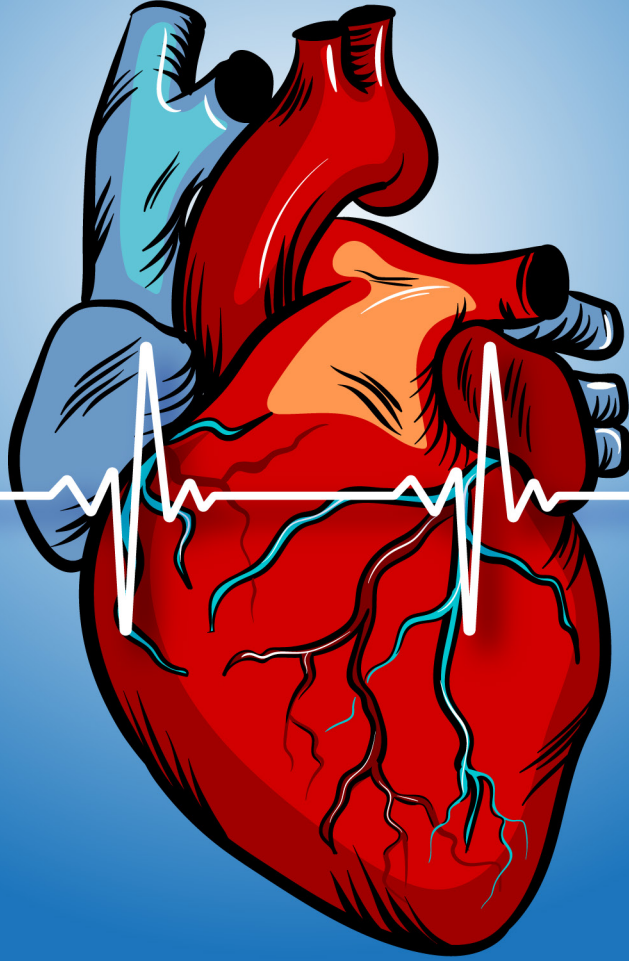


KV BÜLTEN

AKADEMİ

KALP YETERSİZLİĞİ 2022



MAYIS
BÜLTEN

Bülten Editörleri:

Prof. Dr. Hakan Altay
Doç. Dr. Özlem Arıcan Özlük

Yazarlar:

Doç. Dr. Berkay Ekici
Doç. Dr. Ali Çoner
Doç. Dr. Kaan Okyay
Doç. Dr. Cihan Altın
Dr. Şeyda Günay
Dr. Cengiz Şabanoğlu
Dr. Tuba Ekin
Dr. Selvi Öztaş
Uzm. Dr. Fatih Kartaler
Dr. Öğr. Üyesi Emre Ertürk

Kalp Yetersizliğinde En Son Gelişmeler

Son zamanlarda kalp yetersizliği alanında birçok önemli gelişme birbiri ardına gelmeye başlamıdı. Kalp yetersizliği(KY) alanında öncü kurumlar ve yazarlar, bu gelişmeler ışığında aynı hız ile uzman görüşleri ve kılavuzlar yayınlamaya başlamıştır. Klinik pratiğimizde bize yol gösterecek olan bu kılavuzları ve uzman görüşleri bültenimizde sizin için özetlemeye çalıştık.

Bültenin ilk bölümünde geçtiğimiz yıl yayınlanan ESC 2021 Kalp Yetersizliği kılavuzunu medikal ve cihaz tedavileri olarak ikiye ayırarak sizler için özetledik. KY EF'ye göre sınıflandırmada EF %41-40 aralığı hafif azalmış EF KY (HEFKY) (heart failure with mildly reduced EF) olarak ilk kez bu kılavuzda değiştirildi. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEFKY) tedavisinde 4 temel ilacın (ACEi veya ARNi, BB, MRA ve SGLT2i) aynı zamanda ilk 1 ayda başlanması önerilerek tedavinin basitleştirilmesi amaçlandı. Optimal medikal tedaviye rağmen kötüleşen KY hastalarında (Hastaneye yatan veya acilde diüretik verilen) vericiguatin sınıf 2B öneri ile kullanılması yenikler arasında sayılabilir. Yine bu kılavuzda HFmrEF hastalarında ACEi/ARB/ARNi, BB, MRA kullanımı sınıf 2B olarak önerildi. Hastanede yatan ve demiri düşük hastalarda taburculuk öncesi i.v. ferrik karboksimaltoz da sınıf 2A ile önerilmektedir. Mutant veya vahşi tip transtiretin Amyloidozda tafamidis sınıf 1B olarak ilk bu kılavuzda önerilmiştir. Cihaz tedavilerine baktığımızda en göze çarpan değişikliğin ICD'lerin dilate non-iskemik kardiyomiyopatide (EF<%35) sınıf 1'den sınıf 2A'ya gerilemiş olmasıdır. Ayriyal fibrilasyon (AF) hastalarında, AF'nin eğer kötüleşen semptomlardan sorumlu olduğu düşünülürse sınıf 2A öneri ile ablasyon yapılması tavsiye edilmektedir. Mitraklip optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik ciddi mitral yetersizliğinde eğer COAPT kriterlerine uygun ise sınıf 2A ile önerilmektedir.

Sakubitril/valsartan (ARNi) DEFKY tedavisinde paradigma değişikliği meydana getirmiştir. ARNi ile sadece klinik sert noktalarda değil, semptomatik iyileşmede ve hayat kalitesinde de çok önemli kazanımlar elde etmek mümkün. Bu ilaç ile ilgili ilk büyük kanıt PARADIGM HF çalışmasında (Hafif-orta ve stabil DEFKY'li hastalar) gelmiştir ve DEFKY tedavisinde kılavuzlarda 4 temel ilaçtan birisi olmayı başarmıştır. Daha sonra yapılan akut KY çalışmaları ile hastanede ve ACEi/ARB naif hastalarda güvenli bir şekilde başlanabileceği gösterildi. PARAGON çalışması ile de tüm ejeksiyon fraksiyon (EF) değerlerinde (normal EF dışında) KY'de endikasyon almayı başardı. Bu bültende ARNi ile ilgili kanıtları çoğaltan ve aynı zamanda endikasyon alanını genişleten çalışmalar ve bu çalışmaların kılavuza yansımalarını sizler için derledik.

Birer yıl ara ile çıkan hem de ESC hem de ACC'nin KY kılavuzlarında, DEFKY tedavisinde 4 temel ilaç (ACEi/ARB/ARNi, BB, MRA, SGLT2i'nin) ve halen semptomatik hastalarda bu ilaçlara ek olarak kullanılabilecek ivabradine, ferrik karboksimaltoz, verisigat ve omekamtiv mekarbil önerilmektedir. Bu kadar fazla ilaç seçeneği olunca bunları hangi

sırada, hangi hastada nasıl kullanmamız gerektiği ile ilgili kafa karışıklığı doğmuştur. İşte bültenimizde siz okuyucularımıza yardımcı olacağını düşündüğümüz değişik hasta profillerine göre bireyselleştirilmiş tedavinin nasıl olması gerektiğini çok güzel tarifleyen Guiseppe Rosano'nun derlemesini sizlere ulaştırıyoruz.

Son zamanlarda sayıları artan hayat kurtarıcı ilaçlara ve cihazlara rağmen KY hastalarının %1-10'u evre D yani ileri evre KY'e ilerler. Bu aşamada vakit kaybetmeden transplantasyon için bu hastaların uygunluğu değerlendirilmelidir. Gerek organ eksikliği gerekse de transplantasyona uygun olmayan hasta sayısının fazlalığı nedeni ile sol ventrikül destek cihazları (LVAD) önemli bir alternatif olmaya başlamıştır. Ülkemizde de gün geçtikçe LVAD yaşayan hasta sayısı artmaktadır. Meslektaşlarımızın bu cihazları taşıyan hastaların takibinde yardımcı olması için bültenimizde bir konuya da ventrikül destek cihazı takılmış alan KY hastalarına yaklaşıma ayırdık.

Bültenin bir bölümünü de her nadir hastalıklar arasında sınıflandırılan kardiyak amiloidoza ayırmak istedik . Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere ve invazif olamayan yöntemlerle teşhis edilebilme imkanın ortaya çıkması transtiretin (ATTR) kardiyak amiloidozun çok da nadir olmadığını göstermiştir. Özellikle kemik sintigrafisinde kardiyak tutulum varlığının gösterilebilmesi ve spesifik tedavisinin bulunmuş olması ilerleyici bir hastalık olan transtiretin (ATTR) Amyloidozun farkındalığının artırılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği Miyokardiyal ve Perikardiyal Hastalıklar Çalışma Grubu tarafından hazırlanan uzlaşma raporunu esas alarak kardiyak amiloidozlu hastaları tanıma, teşhis etme ve tedavi etmede siz kardiyologlara yardımcı olacak noktaları bu bölümde özetlemeye çalıştık.

Öncelikle KY alanında tüm dünyada ortak ve kolay anlaşılır bir dil oluşturmak için yeni terimler ve sınıflandırmayı bültenimize taşıdık. KY alanında ülkemizin dünyadaki en bilinen temsilcilerinden Dr. Biykem Bozkurt'un başını çektiği Amerika KY topluluğu, Avrupa ve Japonya KY topluluklarının kaleme aldığı ve Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada ve Çin KY topluluklarının desteklediği 'KY'nin evrensel tanımı ve sınıflandırması' hem klinisyenlerin hem de hastalar için tasarlandı. Öncelikle KY'nin tanısının merkezine natriüretik peptidleri yerleştirdi. 'Yetersizlik' yerine fonksiyon (örn. Kalp fonksiyon kinikleri), evre B KY yerine KY öncesi (preHF) kelimelerinin kullanılması hastaların bu hastalığa bakışını değiştirmeyi amaçlıyor. Yine tanımlamalar KY'ni kansere benzeterek iyileşmiş yerine remisyonda kelimesinin kullanılmasını öneriyor.

Son kalp yetersizliği kılavuzu ACC 2022 KY kılavuzundan önce bu kılavuzu ve bundan sonraki kılavuzları etkileyebilecek 2 büyük çalışmayı da sizlere ulaştırmayı istedik. Bunlardan bir tanesi EMPEROR-PRESERVED çalışması, diğeri de APAF-CRT çalışmasıdır. EMPEROR-PRESERVED çalışması tarihte ilk defa bir ilacın (empaglifozin) KEFKY'de net bir şekilde primer sonlanımda (KV ölüm ve hastane yatışları) azalma sağladığını göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca bu çalışma KY'de etkili ilaçların EF'den bağımsız düşünülmesi gerektiğini göstermesi açısından önemlidir. APAF-CRT çalışması da özellikle çalışmalardan dışlanan ventrikül hızı kontrol altına alınamayan yaşlı AF hastalarında nod ablasyon ve sonrasında CRT implantasyonu ile hem yüksek ventrikül hızın kontrol edilmesi hem de düzenli bir ritim sağlayarak özellikle sertleşmiş ventrikülün diyastolde daha iyi dolabilmesine imkan sağlaması açısından dikkat çekmektedir.

Son bülten konumuzda da geçtiğimiz mart ayında Amerika'da açıklanan ACC 2022 KY kılavuzuna değindik. ACC KY kılavuzu bundan önce 2013'de yayınlanmış ve 2017'de kısa bir güncellemesi yapılmıştı. Özellikle bu kılavuzun oluşturulmasında KY alanında ülkemizi dünya çapında temsil eden Prof. Dr. Biykem Bozkurt'un çok emeğinin olduğunu belirtmek isterim. Kılavuzda özellikle KY önlenmesi, teşhisi ve yönetimi için klinisyenlere hasta-odaklı öneriler yapılmaktadır. Kılavuz KY yeni evrensel tanım ve sınıflaması ile başlıyor. KY tanı ve tedavisinde kolaylıklar getiren natriüretik peptidlerin KY tanımında yer aldığını

görüyoruz. 2021’de yayınlanan ESC KY kılavuzuna benzer olarak EF’si %41-49 aralığı, hafif azalmış EF’li KY (HFmrEF) olarak sınıflandırılmıştır. Yine Avrupa kılavuzu gibi bu kılavuzda da DEFKY’de 4 temel ilacın (ACEİ/ARB/ARNİ, BB, MRA, SGLT2İ) ilk 1 ayda beraber başlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Genel olarak 2021’deki Avrupa kılavuzuna benzemekle birlikte en önemli farkı KEFKY için yeni bir ilaç önerisi ortaya koymuş olmasıdır. Bunun nedeni de 2021’de sonuçları açıklanan EMPEROR-PRESERVED çalışmasında empaglifozin ile ilk defa KEFKY’de sert sonuçları azaltılmış olmasıdır. Yine Avrupa kılavuzundan diğer bir farklı yanı da sakubitril/valsartan’ı ACEİ/ARB yerine tercih edilmesini önermesidir. Hafif azalmış EF KY (HEFKY) ve KEFKY’de SGLT2İ’ler sınıf 2A öneri alırken, ARNi ve MRA bu iki grup KY’de de sınıf 2B öneri aldı. Bu kılavuzda KY’de medikal ve cihaz tedavileri için maliyet etkinlik çalışmalarında hesaplanan kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılına göre ‘değer ifadeleri’ eklenmesi klinisyenlerin uyguladıkları tedavilerin maliyet etkinliğine dikkat çekmesi açısından önemlidir. Ayrıca bu bültende ACC 2022 KY kılavuzunda cihaz tedavileri ve komorbiditelere yaklaşım ayrı bir bölüm olarak irdelendi.

Bu bülten de ele alınan uzman görüş ve kılavuzların kalp yetersizliği hastaları ile ilgili günlük uygulamada meslektaşlarımızın kararlarına yardımcı olacağını umuyoruz.

Prof. Dr. Hakan Altay
KVAK Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu Başkanı
Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi

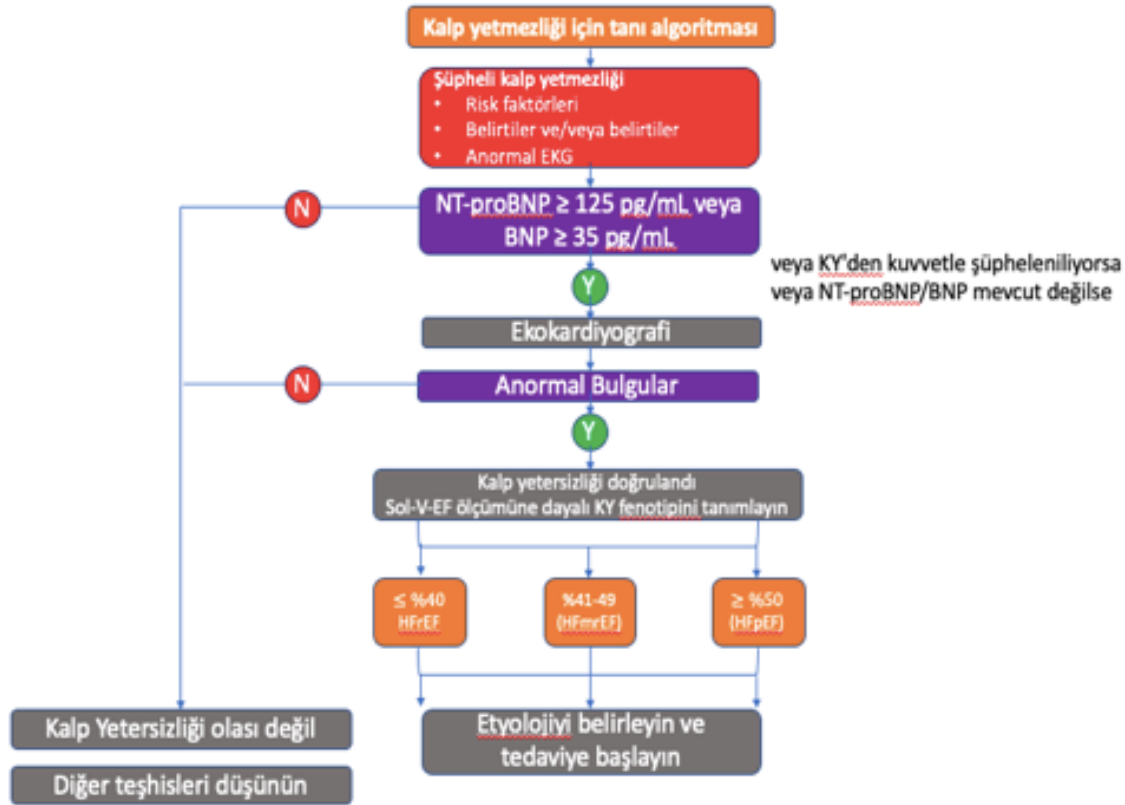
2021 ESC Kalp Yetersizliği Kılavuzunda Medikal Tedavi Önerileri

Özetleyen - Derleyen

Doç. Dr. Berkay Ekici

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD

2021 ESC kalp yetersizliği kılavuzu tanı ve tedavide birtakım yenilikler sunmuştur. KY için yeni bir basitleştirilmiş tanı algoritması bildirilmiştir. Sınırdaki ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği teriminin "hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olarak değiştirilmesi ilk göze çarpan değişikliklerdendir (Resim-1).



Resim-1 Kalp yetersizliği için tanı algoritması. BNP = B tipi natriüretik peptit; EKG = elektrokardiyogram; HFmrEF = hafif düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetersizliği; HFpEF = korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetersizliği; HFrEF = düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetersizliği; Sol-V-EF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NT-proBNP = N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit.

Önceki kılavuz önerilerindekilere benzer olarak DEF-KY' den hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, stabil KY' si olan hastalarda beta-blokerler (bisoprolol, karvedilol, nebivolol ve metoprolol süksinat) önerilir. Benzer olarak ACE'i'leri ve MRA'lar, DEF-KY' si olan hastalarda hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için sınıf I düzeyde önerilmişlerdir. DEF-KY' den hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, ACE-i yerine sakubitril/valsartan sınıf I düzeyde önerilmiştir.

Bu kılavuzda özellikle SGLT2 inhibitörlerinin DEF-KY tedavisindeki yerleri sıklıkla vurgulanmıştır. Bu gruptan, özellikle Dapagliflozin veya Empagliflozin, DEF-KY olan hastalarda mortalite ve KY nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak için sınıf I düzeyde önerilmiştir. Sıvı retansiyonunu önlemede kıvrım diüretikler sınıf I endikasyonda önerilmiştir. Yeni bir oral çözünür guanilat siklaz stimülatörü olan Vericiguat, ACE-i (veya ARNi),

beta bloker ve MRA ile tedaviye rağmen KY bulguları kötüleşen NYHA sınıf II-IV hastalarda KV mortalite veya KY nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak için sınıf IIb düzeyde kılavuza girmiştir. Hafif azalmış EF' li KY' de ACE-i, ARB' ler, ARNi, BB' ler ve MRA, mortalite ve KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için sınıf IIb düzeyde önerilmişlerdir. Yine, CHA2DS2-VASc skoru erkeklerde 1 veya kadınlarda 2 olan AF hastalarında inmeyi önlemek için oral antikoagülan ile uzun süreli tedavi sınıf IIa düzeyde önerilmiştir. Bir DPP-4 inhibitörü olan Saksagliptin için KY hastalarında kaçınılması gerektiğide vurgulanmıştır.

Tüm KY hastalarının, tam kan sayımı, serum ferritin konsantrasyonu ve TSAT ile anemi ve demir eksikliği açısından periyodik olarak taranması önerilmiştir. Hastaneye yatırılmış LVEF <%50 semptomatik KY hastalarında, serum ferritini <100 ng/mL veya serum ferritini 100-299 ng/mL ve TSAT <%20 olarak tanımlanan demir eksikliği olan semptomatik KY hastalarında, KY nedenli hastaneye yatış riskini azaltmak için ferrik karboksimaltoz ile IV demir takviyesi sınıf IIa düzeyde önerilmiştir. Resim-2 de kılavuzun tedavi önerileri şematize edilmiştir.

KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların taburcu edilmeden önce kalıcı konjesyon belirtilerini dışlamak ve oral tedaviyi en uygun hale getirmek için dikkatle değerlendirilmeleri ve kanıta dayalı, oral tıbbi tedavinin başlanması önerilmiştir. Yine konjesyon belirtilerini, ilaç toleransını değerlendirmek ve kanıta dayalı tedaviyi başlatmak ve/veya yükseltmek için taburcu olduktan 1-2 hafta sonra erken bir takip ziyaretinin yapılması da tavsiye edilmiştir.

Tedavisi oldukça belirsiz olan Korunmuş EF-KY' li hastalarda etiyolojilerin ve KV ve KV olmayan komorbiditelerin taranması ve tedavisi bu kılavuzda yer alan öneriler arasındadır. Konjesyonun eşlik ettiği hafif azalmış ve korunmuş EF' li KY hastalarında diüretikler sınıf I endikasyonla kılavuzda yer bulmuşlardır.



Resim-2 DEFKY medikal tedavisinde Sınıf I ve IIa öneriler. Sınıf I: (Yeşil renk), Sınıf IIa (Sarı renk)

Referans

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Bo 'hm M, Burri H, Butler J, Celutkiene_ J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-3726.

ESC 2021 Kalp Yetmezliği Kılavuzu Cihaz Tedavisi ve Girişimler

Özetleyen - Derleyen

Doç. Dr. Ali Çoner
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çeşitli cihaz implantasyonu ve girişim seçenekleri kalp yetmezliği tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Optimal medikal tedaviye (OMT) rağmen hastanın kalp yetmezliği semptomları gerilemiyorsa bahsedeeğimiz cihaz veya girişimsel tedavi seçenekleri mutlaka hekimin gündeminde yer almalıdır. Özellikle daha hafif klinik semptomları başta olanlar olmak üzere kalp yetmezliği hastalarında ani ve beklenmedik ölümler önemli bir oranda izlenmektedir. Bu hasta grubunda ani kardiyak ölümlerin primer (birincil) olarak engellenmesinde implante edilebilir kardioverter defibrillatörlerin (ICD) kullanımı önemli bir rol oynamaktadır. LVEF \leq %35 olan ve 3 aydan uzun süredir OMT kullanımına rağmen halen semptomatik olan (NYHA Sınıf II-III) hastalarda primer koruma amacıyla ICD implantasyonu düşünölmelidir (iskemik olanlarda Sınıf I-A, noniskemik olanlarda ise Sınıf IIa-A öneri ile).^{1,2} ICD implantasyonu düşünölen hastada öngörölen sağkalımın 1 yılın üzerinde olması beklenmektedir. Ani kardiyak ölüm riski belirli bir süre artmış hastalarda giyilebilir ICD tercih edilebilir (Sınıf IIb-B öneri ile).³

Seçilmiş kalp yetmezliği hastalarında kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) morbidite ve mortaliteyi azaltarak hayat kalitesini iyileştirmektedir.^{4,5} CRT uygulanacak kalp yetmezliği hastalarında tedavinin başarısını temel olarak 3 klinik parametre öngörmektedir (LVEF, QRS morfolojisi ve QRS genişliği). OMT'ye rağmen semptomatik olan LBBB morfolojisine sahip sinüs ritmindeki kalp yetmezliği hastalarından LVEF \leq %35 ve QRS genişliği \geq 150ms olanlarda CRT Sınıf I-A öneri ile önerilmektedir.⁶ Yüksek dereceli AV blok nedeniyle RV pacing ihtiyacı olan HFREF hastalarda NYHA sınıfından bağımsız olarak Sınıf I-A öneri ile CRT önerilmektedir.⁷ Bununla birlikte son dönemde yayınlanan APAF-CRT çalışmasında permanent AF ve buna bağlı kalp yetmezliği kliniği olan hastalarda AV nod ablasyonu ile birlikte CRT uygulanmasının başvuru LVEF' sinden bağımsız olarak sağkalımı arttırdığı görölmektedir.⁸

Atriyal fibrilasyon (AF) ve kalp yetmezliği sıklıkla bir arada bulunan klinik durumlardır.⁹ Bu 2 durum birbirini tetikleyebilir ya da alevlendirebilirler. Paroksizmal veya persistan AF ile kalp yetmezliği semptomlarının kötöleşmesi arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konulmuş ve OMT'ye rağmen hasta halen semptomatik ise AF ablasyonu Sınıf IIa-B öneri ile uygulanabilir.¹⁰

Kalp yetmezliği hastalarında LV ve LA' nın genişlemesine bağlı olarak sekonder (fonksiyonel) mitral yetmezlik (MY) gelişmektedir. Orta ve daha ciddi MY kalp yetmezliği hastalarında kötö prognoz ile ilişkilidir.¹¹ OMT' ye rağmen semptomatik olarak rahatlayamayan ve cerrahi açısından uygun olmayan ciddi MY bulunan kalp yetmezliği hastalarında MitraClip tedavisi Sınıf IIa-B klavuz önerisi ile uygulanabilir.¹² Hasta seçiminde COAPT çalışmasının hasta seçim kriterleri göz önünde bulundurulmalıdır (LVEF %20-50, LVESÇ < 70mm, sistolik pulmoner basınç < 70mmHg, orta/ciddi RV disfonksiyonu bulunmaması, ciddi TY bulunmaması, hemodinamik instabilite bulunmaması).¹³

Sol ventriköl asist cihazları (LVAD) ileri evre kalp yetmezliği hastalarında destination (hedef) tedavi ya da kalp transplantasyonuna kadar geceecek süre için bridge (köprü) tedavi olarak uygulanabilir. OMT' ye rağmen semptomatik olan ve eşlik eden RV disfonksiyonu veya TY olmayan hastalarda şu kriterlerden en az biri varsa LVAD implantasyonu düşünölmelidir: LVEF < %25 veya pik VO₂ < 12mL/kg/dk; son 12 ay içinde 3 veya daha fazla hastane yatışı; inotrop bağımlılığı; progresif hedef organ hasarı varlığı olması.¹⁴

Her ne kadar çoğu kalp yetmezliği hastası OMT' ye yeterli olumlu yanıt verse de bazı hastalarda semptomatik iyileşme gerçekleşmeyebilir. Klinik değerlendirme ışığında ICD, CRT, AF ablasyonu, MitraClip ve LVAD implantasyonu tedavileri ileri evre kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde akılda bulundurulmalıdır.

Referanslar

1. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
2. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230.
3. Opreanu M, Wan C, Singh V, et al. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1305-1309.
4. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547-3556.
5. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, et al. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* 2015;3:327-336.
6. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. REVERSE (REsynchronization reVERses Remodelling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-1843.
7. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK AF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585-1593.
8. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021;42:4731-4739.
9. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, et al. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail* 2019;7:447-456.
10. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18-25.
11. Golasch G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:39-46.
12. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-2318.
13. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, et al. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:15-25.
14. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device-final report. *N Engl J Med* 2019;380:1618-1627.

Sakubitril/Valsartan'ın Hastanede Yatan Hastalarda Kullanımı ve Genişletilmiş Endikasyonu

Özetleyen - Derleyen

Doç. Dr. Kaan Okyay

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

2014 yılında sonuçları yayınlanan PARADIGM-HF çalışmasında DEFKY hastalarında Sacubitril/Valsartan (ARNI) tedavisinin enalapril'e göre mortalite ve hastaneye yatıştan oluşan birincil son noktalarda üstünlüğünü gösterildikten sonra, ARNI günlük pratiğimize yerleşmeye başladı. Tüm kalp yetersizliği hasta popülasyonunun en az yarısının KEFKY olduğu düşünüldüğünde, 2019' da sonuçları yayınlanan PARAGON-HF çalışması (LVEF>45%, natriüretik peptidlerde artış ve yetmezlik semptomlarının olması temel kriterlerdi) büyük öneme sahiptir. Birincil sonlanım noktası olarak KY nedenli hastaneye yatış ve KV nedenli ölüm alındığında, istatistiksel anlama "sınırdan" ulaşmayan bir risk azalması izlenmiştir. Bunun üzerine çalışmanın başyürütücüleri (Solomon ve ark.) hastaların NYHA sınıfında daha fazla düzelme ve yaşam kalitesi parametrelerinde anlamlı artış olduğunu, ayrıca kadınlarda ve LVEF < 57% olan hastalarda ilacın sonlanım noktalarında anlamlı olarak daha etkin çıktığını belirttiler. Burada dikkati çeken en değerli nokta LVEF %45-%57 arasında olan hastalarda -istatistiksel olarak anlamlı- %22'lik RR azalmasının gösterilmesidir. Bu sonuç Amerika'ya uyarlanırsa, 6 milyondan fazla kronik KY hastalarının 5 milyona yakını, düşük EF veya "normalin altında ama 45'in üzerinde" EF'ye sahip hastalardır ve ARNI kullanımına adaydır. Bunun üzerine FDA tarafından Şubat 2021' de ARNI kullanımı ile ilgili yeni bir etiket yayınlandı ve kronik KY ve normalin altında LVEF' si olan hastalarda ARNI molekülü, KV ölümleri ve KY yatışlarını azaltmak için önerildi. Ayrıca şu notun da eklenmesi ihmal edilmedi "LVEF ölçümü değişkenlik gösterir, bu yüzden kimi tedavi edeceğinize karar vermede klinik kararınız önemlidir". Avrupa' da ise halen ARNI için "semptomatik kronik KY ve düşük EF'li hastalarda endikedir" ibaresi dikkate alınmaktadır. En son yayımlanan (2022) Amerikan KY kılavuzunda DEFKY' de evresi C -D olan ve NYHA sınıf 2-3 hastalarda ARNI endikasyonu güçlü şekilde vurgulanmakla beraber, LVEF %41-49 aralığındaki semptomatik hastalarda 2b endikasyonla önerilmiştir.

Kronik KY hastalarında ARNI kullanımının ventriküler yeniden şekillenme ve NT-pro-BNP'yi azaltmadaki olumlu etkileri PROVE-HF çalışmasında, vasküler yeniden şekillenme (ventriküler-arteryel eşleşme) üzerine olumlu etkileri ise EVALUATE-HF çalışmasında gösterilmiştir. PRIME çalışmasında ise fonksiyonel MY' yi azaltmadaki olumlu etkileri de gösterilmiştir.

Bahsi geçen çalışmalarda dikkati çeken nokta, bu hastaların kronik KY hastaları olması ve hastaneye yatan akut dekompanse KY hastalarının temsil edilmemesidir. Bu hastalar günlük pratiğimizde önemli yer tutmaktadır ve ARNI molekülünün bu hasta grubunda güvenilirliği ve etkisi 2 önemli çalışma ile ortaya konmuştur. İlacın güvenilirlik ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılan TRANSITION, açık etiketli ve randomize bir çalışmadır ve on haftalık sonuçları yayınlanmıştır. Akut dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatırılan 1002 DEFKY hastası iki gruba ayrılmış, ilk gruba taburculuk öncesi (hemodinamik stabilizasyondan ≥ 24 saat sonra) ikinci gruba taburculuk sonrası (taburcu olduktan sonraki ilk 14 gün içinde) ARNI tedavisi başlanmış ve hastalar on hafta boyunca izlenmişlerdir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, 10. haftada hedef doza (200 mg) ulaşılması, ikincil sonlanım noktası ise ilacın değişik dozlarına toleransın değerlendirilmesi olarak tanımlanmıştır. On haftalık takipte taburculuk öncesi başlanan grupta hastaların yüzde 45'inde, taburculuk sonrası başlananların ise yüzde 50'sinde 200 mg hedef doza ulaşılmıştır (p=NS). Hedef doza ulaşmayı ön gördüren faktörler 65 yaştan küçük olmak, eGFR ≥ 60 mL/dak/1.73 m² olması, sistolik kan basıncının ≥ 120 mm Hg olması, daha önceden KY nedeniyle

yatış / AF tanısı / hipertansiyon özgeçmişinin bulunmaması ve tedaviye günde 2 kez 100 mg dozu ile başlanması olarak saptanmıştır. Her iki gruptaki hastalar ilacı iyi tolere etmiş, yan etki sıklığı benzer saptanmıştır. Önemli bir nokta da, hastaların 1/4' ünün daha önceden ACEi/ARB kullanmamış olmamasıdır. Sonuç olarak, TRANSITION çalışması, akut dekompanse KY ile yatırılan hastalarda ARNI tedavisinin taburculuk öncesi başlanmasının güvenli ve uygulanabilir olduğunu göstermiştir. PIONEER-HF çalışmasında, akut KY ile hastaneye yatan DEFKY hastalarında ARNI ile enalapril karşılaştırılmıştır. Çalışmaya yeni başlangıçlı KY (hastaların 1/3 ü) veya kötüleşen kronik KY (2/3 hasta) nedeniyle hastaneye yatırılan toplam 881 akut DEFKY hastası (EF ≤%40 ve NTproBNP ≥1600 pg/mL veya BNP ≥400 pg/mL kriterlerini sağlayan) dahil edilmiştir. Hastalar stabil hale getirildikten sonra ARNI veya enalapril kollarına 1:1 randomize edilmiş ve ortalama 8 hafta izlenmiştir. Hastalar hastaneye yattıktan en erken 24 saat, en geç 10 gün sonra (medyan 68 saat ve halen yatarken) çalışmaya alınmıştır. Birincil etkinlik sonlanımı, 4. ve 8. haftadaki NT-proBNP düzeyi ortalamasının başlangıca göre değişimidir. Güvenlik sonlanım noktaları böbrek fonksiyonlarında bozulma, hiperkalemi, semptomatik hipotansiyon ve anjiyoödemdir. NT-proBNP düzeyinin 4. ve 8.haftadaki ortalamasının başlangıç değerine göre azalması, ARNI kolunda enalapril grubuna göre daha fazladır (p<0.0001). ARNI tedavisinin enalapril ile olan üstünlüğü alt gruplarda da (KY öyküsü ve önceden ACEi/ARB kullanımı) devam etmiştir. Güvenlik sonlanım noktaları iki grup arasında benzer saptanmıştır. Önemli bir konu da, hastaların 1/3 ünde önceden KY öyküsü bulunmazken, 1/2' si ACEi/ARB kullanmayan (treatment naive) hastalardı. Akut KY hastalarında hastanede başlanan ARNI ile NT-proBNP düzeylerinde kısa sürede sağlanan düşüklük, klinik sonlanımlara da (eksploratif sonuçlar) yansımıştır. Çalışmanın önceden belirlenmiş (prespecified) analizinde, ölüm, KY sebebiyle hastaneye yatış, sol ventrikül destek cihaz ihtiyacı ya da nakil listesine alınmak şeklinde belirlenen birleşik sonlanım noktaları, ARNI grubunda % 9.3 ve enalapril grubunda %16.8 oranda görülmüştür (HR 0.54; p=0.001). 1 klinik olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (NNT) 13 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak, akut DEFKY hastalarında önceden ACEi/ARB kullanımı ve KY öyküsü olup olmadığına bakılmaksızın hastaneden çıkmadan önce başlanan ve titre edilen ARNI tedavisi etkin ve güvenli görünmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken husus, ciddi volüm depleksiyonu olması durumunda ARNI tedavisi altında hipotansiyon gelişme olasılığının artmasıdır. Bu çalışmalar, ESC'nin 2021 yılında yayınlanan KY kılavuzunda direkt bir endikasyon doğurmasa da, hastaneye yatırılarak stabilize edilen DEFKY hastalarında, ARNI başlanmasının düşünülebileceği belirtilmiştir.

Yukarıda ayrıntılarına girilmeden bahsedilen çalışmalar neticesinde, kanıta dayalı tıbbın en iyi temsil edildiği alanlardan birisi olan kardiyolojinin, en önemli konularından biri olan kalp yetersizliğinin farklı spektrumlarında ARNI tedavisi güvenliğini ve etkinliğini kanıtlayabilmiştir.

Referanslar

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004
2. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 24;381:1609-20.
3. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA* 2019;322:1-11.
4. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1-10.
5. Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, Hong G-R, Lee S, Kim M-S, Yun S-C, Song J-M, Park S-W, Kim J-J. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation* 2019;139: 1354-65.
6. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998-1007.
7. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-48.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 ;0:10.1161/CIR.0000000000001063

Hasta Profiline Göre Ayarlanmış Kalp Yetersizliği Medikal Tedavisi

Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Rosano GMC ve ark. Eur J Heart Fail. 2021 Jun;23(6):872-881. doi: 10.1002/ejhf. 2206.

Özetleyen - Derleyen

Doç. Dr. Cihan Altın

İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Park Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ışığında düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEFKY) hastalarının tedavisinde prognozu iyileştiren çeşitli ilaçlar bulunmuştur. Ancak bu çalışmalar gerçek yaşamı tam olarak temsil etmemektedir. Bu yüzden RKÇ ışığında hazırlanan European Society of Cardiology / Heart Failure Association (ESC/HFA) kılavuzu önerilerine göre düzenlenen medikal tedavilere (GDMT) rağmen DEFKY'de mortalite ve morbidite hala yüksektir. DEFKY'nin geleneksel tedavisinde yıllardır anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), betabloker (BB), minerelakortikoid reseptör blokerleri (MRA), digoksin, diüretikler, cihaz tedavileri kullanılmaktadır. Buna ek olarak son 10 yılda mortaliteyi azaltan ivabradine, anjiyotensin reseptör neprilsin inhibitörlerinin (ARNİ), sodium-glukoz co-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2İ), ferrik karboksimaltoz, verisigat, omeamtiv mekarbil gibi ilaçlar da tedaviye eklenmiştir. GDMT çekirdek tedavi olarak ACEİ/ARB/ARNİ, BB, MRA, SGLT2İ'nin her hastaya başlanmasını ve etkin dozlara titre edilmesi önermektedir.

Dekompanze DEFKY ile hastaneye yatan hastaların taburculukları sırasında ve sonrasındaki ilk 2 ay içerisinde GDMT'ye göre tedavinin düzenlenmesi ve dozlarının uptitre edilmesi hastaların prognozları üzerinde çok önemli bir role sahiptir. DEFKY hastalarının taburculuk sırasında GDMT almasının mortalite oranlarını belirgin azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca ARNİ ve SGLT2İ'nin taburculuk öncesi başlanmasının güvenli ve yararlı olduğu gösterilmiştir. Medikal tedaviye uyumun iyi olmasının düşük kardiovasküler (KV) mortalite ve morbidite ile ilişkisi olduğu iyi bilinmektedir. Bu yeni ve etkin tedavilere rağmen DEFKY hastalarında yüksek mortalite ve morbidite nedeni gerçek hayatta kılavuzlara tam uyum oranının düşük olmasıdır. GDMT' de yer alan ilaçların her hastaya başlanması ve etkin dozlara uptitre edilmesi her zaman kolay olmayabilir. DEFKY hastaları heterojen bir gruptur ve bazı hastalar bazı tedavileri iyi tolere edemeyebilirler. Ayrıca hastalar birçok farklı klinikle başvurabilir. Konjesyon, hemodinamik durum, böbrek işlevleri her hastada farklı olabilir. Kullanılan birçok ilacın kan basıncı (KB), böbrek işlevleri ve potasyum üzerine etkileri bilinmektedir. Ayrıca kronik böbrek yetersizliği (KBY) bu hastaların yaklaşık %50'sini etkilemektedir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki (e-GFR) dinamik değişiklikler hastalık seyrinde uygunsuz doz azaltma veya ilaçların kesilmelerine neden olabilir. Ayrıca yaşlı ve çok ilaç kullanan hastalarda ilaç titrasyonunda zorlanılmaktadır. İşte bu nedenlerden hastaların hepsi maalesef GDMT'i tolere edememektedir. Tolerasyonu etkileyen temel faktörler; semptomatik hipotansiyon, kalp hızı (< 60 atım/dk veya >70 atım/dk), atrial fibrilasyon varlığı, bozulmuş böbrek işlevleri (e-GFR < 30mL/dk/1.73m²) ve hiperkalemidir. Bu raporda DEFKY tedavisinde bireysel ayarlama yapılması gereken 9 farklı hasta grubu tanımlanmıştır. Tüm bu nedenlerden dolayı hasta profiline göre ayarlanmış bireyselleşmiş tedavi geleneksel tedavi yaklaşımından daha üstün olabilir.

Profil 1: Düşük kan basıncı (sistolik <90mmHg) ve yüksek kalp hızı olan hastalar

Bu profil poliklinikte çok karşılaşılan bir tablo değildir. Düşük KB, hipovolemi, kanama veya enfeksiyon nedeni olabilir. Koroner arter hastalığı varlığında sistolik KB'nin >120 mmHg olması önerilmektedir. Öncelikle tüm tedavi gözden geçirilmeli, KB'yi azaltan ve KY'de prognoza etkisi olmayan ilaçlar (Nitrat, kalsiyum kanal blokeri) mümkünse kesilmelidir. Eğer hasta övolemik ise diüretiklerin kesilmesi veya azaltılması düşünülmelidir. Semptomatik hipotansiyon varlığında GDMT modifiye edilmeli, doz ayarlaması yapılmalıdır. Çekirdek tedavide yer alan BB up-titre edilerek tolere edilen maksimal doza çıkılmalıdır. Semptomatik hipotansiyon varlığında BB'den önce KB'yi düşürebilen kesilebilecek diğer tedaviler kesilmelidir. BB dozu azaltılması veya kesilmesi

gerekirse KB üzerinde etkisi olmayan ivabradine tek başına verilmelidir. MRA ve SGLT2'nin KB üzerine hafif etkileri vardır ve bu yüzden genellikle doz azaltılması veya kesilmesi gerekmez. ARNI kullanımı sistolik KB<100 mmHg olması durumunda kontrendikedir. Omekamtiv mekarbil ise bu grup hastalarda bir seçenek olabilir.

Profil 2: Düşük kan basıncı ve düşük kalp hızı olan hastalar

Profil 1'de yer alan düşük tansiyon uyarıları benzerdir. MRA ve SGLT2'nin KB üzerine hafif etkileri vardır. Bu yüzden nadiren doz azaltılması veya kesilmesi gereklidir. Kalp hızı < 55 atım/dk veya semptomatik bradikardi olduğu takdirde BB dozu azaltılması gerekir. Omecamtiv mercarbil yine bu grup hastada bir tedavi seçeneği olabilir.

Profil 3: Normal kan basıncı ve düşük kalp hızı olan hastalar

Negatif kronotropik etkili ilaçlar; non-dihidropiridin tipi kalsiyum kanal blokerleri (diltizem, verapamil), digoksin veya antiaritmik ilaçlar kesilmelidir. Kalp hızı <50 atım/dk veya semptomatik bradikardi varlığında BB doz azaltılması gerekebilir, yine aynı şekilde ivabradin alıyorsa doz azaltılması veya kesilmesi gerekebilir.

Profil 4: Normal kan basıncı ve yüksek kalp hızı olan hastalar

Bu hastalarda BB hedef dozlara ulaşılmalıdır. Kalp hızı >70 atım/dk, sinüs ritmi varlığında BB ve ivabradine kombinasyonu ile daha az yan etki ile daha iyi hız kontrolü sağlanabilir. DEFKY hastalarında ACEİ/ARB/ARNI dozu uptitre edilip hedef doza ulaşılmalıdır. Hastanede yatan hastalara taburculuk öncesi verisigat başlanması düşünülmelidir.

Profil 5: Normal kan basıncı ve atriyal fibrilasyon olan hastalar

Atrial fibrilasyonu (AF) olan hastalarda optimal ventriküler hız tam olarak tanımlanmamış olsa da 60-80 atım/dk arası olarak kabul edilmektedir. Sinüs ritminin aksine AF'si olan DEFKY hastalarında kalp hızı mortalite üzerine bir belirteç değildir. AF hastalarında BB'lerin prognoz üzerine etkisi kanıtlanmamıştır. Hatta maksimal doza çıkılması bazen olumsuz sonuçlanabilir. Ventrikül hızı < 70 atım/dk olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Antikoagülan kontrendikasyonu yoksa başlanmalıdır.

Profil 6: Düşük kan basıncı ve atriyal fibrilasyon olan hastalar

Betablokerlerin mortalite ve morbiditeye yararı sınırlıdır. Bu yüzden BB dozu azaltılabilir veya kesilebilir. Digoksin bu durumlar için tansiyonu etkilemeden kalp hızı kontrolü için iyi bir alternatiftir. Kalp hızı >70 atım/dk olarak tutulmalıdır. KB'e göre ACE/ARB/ARNI, MRA ve SGLT2 tedavileri verilmelidir. Antikoagülan kontrendikasyonu yoksa başlanmalıdır.

Profil 7: Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalar

Hafif KBY (e-GFR < 60 mL/dk/1.73m²) toplum genelinde % 4.5 oranında görülürken, DEFKY hastalarının %50'sinde bulunabilir. Ejeksiyon fraksiyonundan daha güçlü bir prognostik faktör olup e-GFR'deki dinamik değişiklikler uygunsuz doz azaltma veya tedavilerin kesilmesine neden olabilir. Ancak aslında KBY hastaları yüksek riskli hastalar olup renin – anjiyotensin – aldesteron sistem (RAAS) blokerlerinden en çok fayda görecektir hasta grubu arasındadır. Ancak RKÇ'de bu hastalar dışlanmış olduğundan ilaçların yarar ve güvenilirlikleri konusunda veriler sınırlıdır. GDMT alan hastaları içeren kayıt çalışmalarının sonuçlarına göre e-GFR>30ML/dk/1.73m² olan hastalarda ACEİ/ARB/ARNI güvenli bir şekilde kullanılabilir. RAAS inhibisyonu sırasında psödo böbrek işlev bozukluğu gelişebilir. Tedavi sadece serum kreatininde >%100 artış, serum kreatinini >3.5mg/dL, e-GFR<20mL/dk/1.73m² veya serum potasyum seviyesi >5.5mEq/L olduğu durumlarda geçici olarak kesilmelidir. Eğer serum kreatinin seviyesindeki artış <%50 olursa ve kreatinin seviyesi <3mg/dL, e-GFR >25 mL/dk/1.73m² ise öncelikle doz azaltılması düşünülmeli, böbrek işlevlerinde düzelme görüldüğü zaman tedaviye kaldığı yerden devam edilmelidir. MRA ise e-GFR>30ML/dk/1.73m² ve serum potasyum ≤5.0mEq/L olması durumunda güvenle verilebilir. MRA başladıktan veya doz artırdıktan 1 ve 4 hafta sonra serum potasyum seviyeleri kontrol edilmelidir. ARNI tedavisine de e-GFR<30ML/dk/1.73m² olana kadar devam edilmelidir. Bu hastaların tedavileri sırasında e-GFR'deki küçük düşmelerin prognozu olumsuz etkilemediği, RAAS inhibisyonu ile e-GFR'de kısmi düşüş olmasına rağmen prognozu iyileştirdiği bilinmelidir.

Betablokerler e-GFR<30ML/dk/1.73m² olduğu durumlarda mortaliteyi azaltmak için güvenli bir şekilde kullanılabilir. SGLT2'in kardivasküler ve renal sonuçları e-GFR>20-25 ML/dk/1.73m²'da etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca dapagliflozinin e-GFR <20ML/dk/1.73m² olması durumunda bile yararlı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. SGLT2 tedavisi başlangıcında görülen e-GFR düşüşünün renal işlevlerde kötüleşme ile ilişkili olmayıp tam tersine böbrek koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle başlandıktan sonraki ilk günlerde görülen e-GFR'deki hafif düşüşler SGLT2 kesilmesi için bir sebep değildir.

Vericiguat e-GFR>15ML/dk/1.73m² ve Omecaptiv Mecapril ise e-GFR>20ML/dk/1.73m² olan hastalara verilebilir. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların (NASİ) renal işlevleri olumsuz yönde etkilediği bilinmekte olup kullanımı önerilmemektedir. Potasyum bağlayıcılar (Patiromer ve sodyum zirkonium silosilikat) potasyumu düşürmek için ve RAAS blokerlerinin yukarı yönlü titrasyonunu kolaylaştırmak için kullanılabilir. Patiromer'in prognoz üzerine etkisini test eden DIAMOND çalışması yakın zamanda sonuçlanması beklenmektedir.

Profil 8: Taburculuk öncesi hastalar

Hastane yatışı sonrası stabilize olan hastalarda hala konjesyon bulguları olabilir. DEFKY hastalarının % 30'u konjesyon bulgularıyla taburcu edilirler (özellikle triküspid yetmezliği, diyabet, anemisi olanlar). Bu konjesif hastalar önceden BB kullanmıyorsa tedavide ilk sırada BB başlanması kliniği kötüleştirir. ACEİ/ARB sistolik KB >90 mmHg olan hastalara, ARNI ise sistolik KB >100 mmHg olan hastalara başlanabilir. MRA ve SGLT2 konjestif ve düşük tansiyonlu hastalarda başlanabilir. Empagliflozin bu hasta grubunda iyi tolere edilmiş olup kötüleşme, tekrar hospitalizasyon ve mortaliteyi 60 günde azaltmıştır. DEFKY nedeniyle yatırılan diyabetiklerde sotagliflozin (SGLT1 ve SGLT2 inhibitörü) mortalite ve hastaneye yatışı azaltmıştır. Omekamtiv mekarbil ve verisiguat seçilmiş hastalarda taburculuk öncesi kullanıldığı zaman KV olayları azaltmaktadır.

Profil 9: Kılavuza uygun tedaviye rağmen hipertansif hastalar

Bu hastalarda özellikle tansiyonu yükseltici bir ilaç kullanımı sorgulanmalıdır (NSAİ, kortikosteroid, bronkodilatör). GDMT'de yer alan ilaçlara ve önerilen maksimal dozlara uyum değerlendirilmelidir. Önerilen dozlara rağmen halen hipertansif seyreden hastalarda isosorbid dinitrat ve hidralazin kombinasyonu tedaviye eklenebilir.

Sonuç

Kılavuz önerilerine göre yönetilen medikal tedavinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı etkisi bilinmektedir. Ancak gerçek yaşamda sıkça karşılaştığımız bazı hasta grupları kılavuzlara tam uyum sağlayamamaktadır. Hasta profiline göre bireyselleşmiş tedavi yaklaşımı hastaların KB, kalp hızı, konjesyon durumu ve renal işlevleri göz önünde bulundurularak kılavuz önerilerine göre yönetilen medikal tedavide bazı gerekli ayarlamalara imkan sağlar. Bu yönü ile hasta profiline göre ayarlanmış tedavi geleneksel tedaviye göre daha üstün olabilir.

Ventrikül Destek Cihazı Takılmış Olan Kalp Yetersizliği Hastalarına Yaklaşım

Özetleyen - Derleyen

Dr. Şeyda Günay

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji

Kalp yetersizliği mortalitesi ve morbiditesi yüksek, ilerleyici bir hastalıktır. Optimal tıbbi tedavi ve kalp pili (ICD, CRT) tedavilerine rağmen hastaların önemli bir kısmında prognoz kötüdür ve ileri evre kalp yetersizliği gelişir. İlerlemiş kalp yetersizliği (KY) hastalarının prevalansı artmakta olup tahminen tüm kalp yetersizliği hastalarının %1-10'unu oluşturur. Bu grup hastalarda altın standart tedavi kalp nakli olmasına rağmen kalp nakline ihtiyacı olan hastalar için organ bulunması oldukça zor olduğundan, ventrikül destek cihazlarının kullanımı da giderek artmaktadır. Bunun neticesinde hekim ve yardımcı sağlık personelinin de günlük pratiklerinde ventrikül destek cihazı olan hastalarla karşılaşma ihtimali artar. Ventrikül destek cihazı olan hastalar, kalp yetersizliğinde uzmanlaşmış kardiyologların dışında birçok branşta sağlık hizmeti almaya ihtiyaç duyabileceklerinden başta acil servis olmak üzere sağlık hizmeti sunan her kademedeki merkezdeki hekim ve yardımcı sağlık çalışanlarının ventrikül destek cihazları hakkında temel düzeyde bilgi sahibi olması önem taşımaktadır.

Ventrikül destek cihazlarının temel endikasyonları, transplantasyona kadar köprüleme, iyileşmeye kadar köprüleme veya destinasyon tedavisidir. Destek cihazı takılmasına karar verilirken hastaların INTERMACS profili değerlendirilir (Tablo-1). INTERMACS 6 profilinden itibaren organ işlev bozukluğu bakımından hastalar yakından takip edilmeli ve uç organ işlev bozukluğu saptandığında, artık nakil ya da destek cihazı tedavisine geçilmelidir.

Tablo-1: INTERMACS kalp yetersizliği profilleri

INTERMACS 1	Kardiyojenik şoktaki hastalar
INTERMACS 2	İnotrop destek altındayken beslenme ve organ fonksiyonları kötüleşen, yan etkileri nedeniyle inotrop tedaviyi tolere edemeyen hastalar
INTERMACS 3	Inotroplara bağımlı ama stabil olan hastalar
INTERMACS 4	Oral tedavi ile istirahat semptomları ve tekrarlayan yatışları olan hastalar
INTERMACS 5	İstirahatte asemptomatik, ev dışındaki aktiviteleri yapamayan hastalar
INTERMACS 6	İstirahatte asemptomatik, fakat ev dışındaki hafif günlük yaşam aktivitelerini yapabilen hastalar
INTERMACS 7	İleri evre NYHA sınıf III hastalar, son 1 ay içerisinde hastaneye yatış ya da intravenöz diüretik gerektiren herhangi bir dekompanasyon gelişmemiş stabil hastalar

Sol ventrikül destek cihazı, pompalama fonksiyonu yetersiz olan sol ventriküldeki kanın aortaya iletilmesini sağlar. Sol ventriküldeki kan inflow kanül ile ventriküle implante edilmiş olan pompaya gelir. Buradan da outflow kanül ile aortaya aktarılır. Pulsatil (1. jenerasyon) ve devamlı akım (2. ve 3. jenerasyon) sağlayan farklı mekanizmalı pompalar geliştirilmiştir. Devamlı akım sağlayan pompalar, pulsatil olanlara göre daha küçüktür ve klinik üstünlük göstermiştir. Devamlı akım sağlayan cihazların da aksiyal veya sentrifugal akım sağlayan çeşitleri mevcuttur. Ventrikül destek cihazı perkütan bir kablo ile karın duvarından çıkarak güç kaynağına bağlanır. Şarj edilebilir bataryalar ile sistemin enerji ihtiyacı karşılanır. Ventrikül destek cihazları çoğunlukla sol ventrikül için kullanılmakla beraber ihtiyaca göre sağ ventrikül için veya biventriküler olarak da kullanılabilir.

Ventrikül destek cihazı olan bir hasta değerlendirildiğinde hastanın yanı sıra cihaz da değerlendirilmelidir. Hastanın anamnezi alınırken cihazla ilişkili komplikasyonlara yönelik sorular da sorulmalıdır. Kanama öyküsü, ciltte kızarıklık, ısı artışı, idrar renginde koyulaşma (hemolize bağlı olarak) olup olmadığı sorgulanmalıdır. Cihazın ne zaman, ne planla, hangi merkezde takıldığı öğrenilmeli ve ilgili merkezle irtibata geçilmelidir. Hasta ve yakınları cihazla ilgili alarmlar, batarya değişimi ve yaşanan olumsuzluklar hakkında sorgulanmalıdır. Cihaz dinlenerek pompalama yapıp yapmadığı değerlendirilmeli, cihaz üzerindeki hız, akım ve pulsatilite indeksine dair değerler incelenmelidir (Tablo-2).

Tablo-2: Sol ventrikül destek cihaz parametreleri

	HeartMate II	HeartMate 3	HVAD
Hız (rpm)	8.000-10.000	5.000-6.000	2.400-3.200
Akım (L/dk)	4-7	4-6	4-6
Güç (watt)	5-8	4.5-6.5	3-7
Pulsatilite indeksi	5-8	3.5-5.5	2-4

Fizik muayenede hastanın sıvı dengesi mutlaka değerlendirilmelidir, çünkü ventrikül destek cihazları preload bağımlı, afterload duyarlı çalışır. Ayrıca bu grup hastalarda nabız ve kan basıncı ölçümü kafa karıştırıcı olabilir. Nabız basıncının <15mmHg olması halinde fizik muayenede nabız pulsasyonu hissedilemez ve otomatik kan basıncı ölçüm cihazları da ölçüm yapamaz. Bu durumda Doppler cihazı ile ortalama arter basıncı ölçülür (70-90 mmHg olması uygun). **Elektrokardiyografik değerlendirmede artefakt yoğunsa V5 ve V6 leadleri takılmadan çekim yapılabilir.** Laboratuvar testleri planlanırken mutlaka INR, platelet sayısı, hemoliz parametreleri ve enfeksiyon parametreleri de istenmelidir. Bu hastalara magnetik rezonans tetkiki yapılamayacağı akılda tutulmalıdır.

Antitrombotik ajan olarak warfarin (hedef INR 2-2,5) ve düşük doz aspirin kullanımı önerilir. Ventrikül destek cihazı olan hastalarda ihtiyaç halinde ventrikül destek cihazı olmayan hastalar gibi inotrop tedavi düzenlenebilir. Acil müdahale gerekliliği halinde hastada ventrikül destek cihazı olması kardiyoversiyon/ defibrilasyona engel değildir.

Cihazın alarm vermesi halinde ventrikül destek cihazı bağlantıları kontrol edilmelidir. Cihaz bir süre çalışmamış ise bu sürede içerisinde trombüs gelişebileceğinden tekrar çalıştırmak riskli olabilir. Eğer hastanın hemodinamisi stabilse cihazın takıldığı merkezle iletişime geçilerek ne yapılacağına birlikte karar verilmelidir. Hemodinami bozuk ve kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı varsa ventrikül destek cihazı olmayan hastalardaki gibi kardiyopulmoner resüsitasyon yapılır, fakat göğüs kompresyonu yaparken cihazın lokasyonu mümkün olduğunda dikkate alınarak kompresyon yapılmalıdır.

Yeni nesil ventrikül destek cihazları ile hastaların sağ kalımının uzaması neticesinde hastaların ventrikül destek cihazı ile geçen yaşam süresi artmış olduğundan cihaz ilişkili komplikasyonların görülme sıklığını da artırmıştır. Olası komplikasyonlar aşağıda özetlenmektedir:

Aritmiler:

Cihaz implantasyonu sonrası gelişen skar bölgesi, altta yatan yapısal kalp hastalığı, inflow kanülünün irritasyonu gibi nedenlerle sol ventrikül destek cihazı (LVAD) takılan hastalarda aritmiler yaygın olup işlem sonrası 2 yıl içinde hastane yatışı gerektiren aritmilerin görülme oranı %30-40 civarındadır. LVAD'li hastaların %20-50'sinde ventriküler taşikardi/ fibrilasyon (VT/VF) görüldüğü bildirilmiştir. Native ventrikülün dolaşıma ne kadar katkı sağlayabildiğine bağlı olarak bu hastalarda VT/VF gibi malign aritmiler dahi akut hemodinamik bozulma

yapmayabilir. Benzer şekilde atriyal fibrilasyon da belirgin klinik bulgu vermeyebileceği gibi hastalar zaten antikoagülan tedavi altında olduklarından serebrovasküler olay da gelişmeyebilir.

Kanama:

LVAD hastalarında kanama insidansı %32-44 olup altta yatan başlıca mekanizmalar kazanılmış von Willebrand faktör eksikliği, kan akımının pulsatil olmamasına bağlı olarak arteriyovenöz malformasyon gelişimi ve antikoagülan tedavinin yan etki yapması olarak sayılabilir. En sık gastrointestinal sistem kanamaları görülmekte olup tedavide major olmayan kanamalar için özellikle nakile köprüleme amacıyla LVAD takılan hasta grubunda olabildiğince kan transfüzyonundan kaçınılmalıdır, demir replasmanı tercih edilmelidir.

Nörolojik komplikasyonlar:

Hedef düzeyde antikoagülan tedavi altında dahi inme gelişebilir. İnme, LVAD hastalarında en önemli morbidite nedeni olup yaklaşık olarak eşit oranda iskemik ve hemorajik inme şeklinde gelişmektedir. Bu hastalarda enfeksiyon varlığı inme görülme riskini belirgin olarak artırır. Embolik materyalin kaynağı cihaz içinde biriken fibrin ve denatüre proteinlerin kompozisyonu olması halinde trombolitik tedavi etkisiz kalabilir.

Pompa trombozu:

LVAD hastalarında yaşam boyu pompa trombozu görülme oranı %10 olarak bildirilmiştir. Trombüs pompada gelişebileceği gibi sol atriyumdan da cihaza gelebilir. Tanı transtorasik ekokardiyografi ve/veya bilgisayarlı tomografi ile konur. Tedavide ise öncelikle hedef INR 2,5-3,5 olacak şekilde antikoagülan tedavi düzenlenir, başarılı olmazsa trombolitik tedavi ve hatta pompa değişimi düşünülür.

Enfeksiyon:

LVAD taşıma çantasının düşmesi, çekilmesi gibi hatalı kullanım enfeksiyonlara neden olabilir. Enerji kaynağı bağlantı kablusunun karın cildine giriş yerinde eritem, akıntı izlenmesi halinde sürüntü kültürü, kan kültürü alınmalıdır ve kültür sonuçları beklenmeksizin sistemik enfeksiyon bulguları olmasa dahi ampirik antibiyotik mutlaka başlanmalıdır. Sistemik enfeksiyon bulguları varsa başlanan ampirik antibiyotik stafilokok, psödomonas ve enterobakterilere etkili olacak şekilde seçilmelidir.

Referanslar

1. Ben Gal T, Ben Avraham B, Milicic D, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Rosano G et al. Guidance on the management of left ventricular assist device (LVAD) supported patients for the non-LVAD specialist healthcare provider: executive summary. *Eur J Heart Fail.* 2021 Oct;23(10):1597-1609.
2. Kiamanesh O, Kaan A, Toma M. Medical Management of Left Ventricular Assist Device Patients: A Practical Guide for the Nonexpert Clinician. *Can J Cardiol.* 2020 Feb;36(2):205-215.
3. Yılmaz MB, Akar AR, Ekmekçi A, Nalbantgil S, Sade LE, Eren M et al. İleri evre kalp yetersizliği ve mekanik destek cihazlarının geleceği: Kardiyoloji-Kalp Damar Cerrahisi Uzlaşısı Raporu [Future of advanced heart failure and mechanical support devices: A Cardiology-Cardiovascular Surgery Consensus Report]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2016 Mar;44(2):175-88.

Kardiyak Amiloidoz Teşhis ve Tedavisinde Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Miyokardiyal ve Perikardiyel Hastalıklar Çalışma Grubunun Uzlaş Raporunun (2021) Özeti

Özetleyen - Derleyen

Dr. Cengiz Şabanoğlu

Kardiyak amiloidoz (KA) patognomonik histolojik özelliği olan proteinlerin genetik ve epigenetik nedenler, oksidatif stres gibi çevresel faktörlerin etkisi altında kalpte yanlış katlanmış hücre dışı birikimi ile karakterize edilmektedir. Nadir bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, son veriler kardiyak amiloidozun yaygın kalp hastalıkları veya sendromlarının bir nedeni olarak yeterince değerlendirilmediğini göstermektedir. Bu bültenin amacı, Avrupa Kardiyoloji Derneği (AKD) Miyokardiyal ve Perikardiyel Hastalıklar Çalışma Grubu tarafından hazırlanan uzlaş raporunu esas alarak kardiyak amiloidozlu hastaları tanıma, teşhis etme ve tedavi etmede kardiyologlara ve diğer doktorlara yardımcı olmaktır.

Tanımlar ve sınıflandırmalar

30'dan fazla proteinin in vivo olarak amiloid olarak birikebildiği bilinmekle birlikte, şu ana kadar miyokarda önemli kalp hastalığına neden olan sadece dokuz amiloidojenik protein bulunmuştur.

Bununla birlikte, bazı formlar çok nadirdir (AApoAI, AApoAII, AApoAIV, Ab2M, AFib, AGel) ve kronik inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklara (AA) sekonder kardiyak amiloidoz, hala karşılaşılmamasına rağmen, şimdi çok daha az sıklıkta görülmektedir. Buna göre, şu anda teşhis edilen kardiyak amiloidozun >%98'i kalıtsal transtiretin (ATTRv) veya edinsel transtiretin (ATTRwt) formda olan monoklonal immünoglobulin hafif zincirleri (AL) veya transtiretin (ATTR) içeren fibrillerden kaynaklanır.

Kardiyak amiloidozun tanımı: tanı kriterleri

Kardiyak amiloidozun teşhisi kalp dokusunda amiloid fibrilleri bulunduğu konulur. Hem invaziv hem de invaziv olmayan tanı kriterleri önerilmiştir(1). İnvaziv tanı kriterleri tüm kardiyak amiloidoz formları için geçerliken, non-İnvaziv kriterler sadece ATTR için kabul edilir.

İnvaziv tanı kriterleri

Solventrikül (SV) duvar kalınlığının boyutuna bakılmaksızın Kongokırmızısı boyamasından sonra endomiyokardiyal biyopsisi amiloid birikintileri gösterdiğinde kardiyak amiloidoz doğrulanır. Amiloidin tanımlanmasını, amiloid fibril proteininin sınıflandırılması takip etmelidir. Amiloid kalıntısının tipini tanımlamak için altın standart kütle spektrometrisi, ayrıca immünohistokimya veya immünoelektron mikroskopisi, uzmanlaşmış merkezlerde amiloid tiplemesi için rutin olarak kullanılmaktadır. Ekstrakardiyak biyopsideki amiloid birikintilerine diyastolik disfonksiyon, azalmış doku doppler velositeleri, azalmış global longitudinal SV straini, artmış rölatif SV duvar kalınlığı ve azalmış TAPSE gibi ekokardiyografik parametrelerle kardiyak amiloidozun karakteristik özelliklerinin eşlik etmesi durumunda da artmış SV duvar kalınlığı (>_12mm) için alternatif bir etiyoloji bulunmadıysa tanı doğrulanır. Ayrıca KA tanısı için patognomonik olan korunmuş apikal longitudinal strainin, SV hipertrofinin eşlik ettiği KA dışı durumlar ile ayrı tanı önemi vurgulanmıştır(1). Aynı zamanda KA'da saptanan amiloid agregasyonlarına kardiyak manyetik rezonans (KMR) ile saptanan diffüz subendokardiyal veya transmural gec gadolinyum geliştirme (LGE), anormal gadolinyum kinetiği ve nadiren ekstrasellüler volümün (ECV) >_0.40% ve artmış natif (kontrastsız) T1'in olması gibi karakteristik özellikler eşlik edebilir(1).

İnvaziv olmayan tanı kriterleri

99mTc-pirofosfat (PYP), 99mTc-3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilik asit (DPD) veya 99mTc-hidroksimetilen difosfonat (hMDP) sintigrafisi Grade 2 veya 3 miyokardiyal radyotracer alımını gösterdiğinde ve klonal diskrazi, serum serbest hafif zincir analizinin yapıldığı free light chain (FLC) testi, immunofiksasyon ile serum (SPIE), ve idrar (UPIE) protein elektroforezi gibi testler tarafından dışlandığında kardiyak ATTR amiloidozun, tipik ekokardiyografik/KMR bulgularının varlığı eşliğinde histolojik kanıt yokluğunda teşhisi konulabilir(1). İnvaziv olmayan tanı kriterleri sadece ATTR Amilodoz için geçerlidir.

Monoklonal proteinlerin saptanması için testlerin duyarlılığını artırmak için serum ve idrar protein elektroforezinin her zaman immünfiksasyon ile gerçekleştirilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Düşük seviyeli monoklonal proteinin veya kappa: lambda oranındaki (FLC oranı) hafif yükselmelerin yorumlanması zor olabilir. Bu bulgulara kronik böbrek hastalığı (KBH) veya önemi belirsiz monoklonal gamopatisi (MGUS) olan hastalarda eşlikedebilir. KBH'li hastalarda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azaldıkça poliklonal FLC'nin renal klirensi azalır ve serum konsantrasyonları yükselir. FLC oranı, GFR azaldıkça da değişir. KBH'nin ciddiyetine göre herhangi bir referans değeri mevcut değildir, ancak normal bir SPIE/UPIE ayarında orta derecede KBH'si olan hastalarda (CKD-EPI formülüne göre tahmini GFR <45mL/dk/1.73 m²), 2.0'ye veya diyalize girenlerde ise 3.1'e kadar olan FLC oranı normal kabul edilebilmektedir. Aksi takdirde, bir hematolog ile konsültasyon önerilir. Saptanabilir bir monoklonal protein ve anormal bir serum FLC oranının yokluğunda, hastalıktan şüphelenildiğinde kardiyak ATTR için Derece 2 veya 3 kemik sintigrafisinin özgüllüğünün neredeyse %100 olduğu öne sürülmüştür. Sintigrafi plan taramasında görülen alımın gerçekten miyokardiyal olduğunu ve kan havuzu ile ilgili olmadığını ve ekstrakardiyak alımın (örneğin kemik veya meme) yorumlamayı karıştırmadığını doğrulamak için her zaman tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografiyi (SPECT) içermelidir. Kardiyak ATTR amiloidozu doğrulandıktan sonra, ATTRwt ve ATTRv arasında ayırım yapmak için TTR mutasyonlarının varlığını değerlendirmek için genetik danışmanlık ve testler yapılmalıdır.

Kardiyak amiloidoz teşhisi

Kardiyak amiloidoz tanısı iki kritik aşamadan oluşur: (i) şüpheli aşama ve (ii) kesin tanı aşaması. İkinci aşama ayrıca, spesifik tedaviyi yönlendirmek için önemli olan amiloidin uygun tiplendirilmesini de içermektedir.

Kardiyak amiloidoz, tipik olarak, uyumlu kardiyak görüntüleme bulgularının varlığında hastalıktan şüphelenmek için son derece yararlı olan ekstrakardiyak belirti ve semptomlar kümesi içinde ortaya çıkar. Bu belirti ve semptomlar "kırmızı bayraklar" olarak adlandırılır ve bunların arasında proteinüri (daha hafif), makroglossi, cilt morlukları ve karpal tünel sendromunu içerir. Ayrıca, ekokardiyogramdaki 'objektif' bulgularla uyumsuz görünen kalp yetmezliği [korrele olmayan yüksek (NT-proBNP) dahil], görünürde "normal" ventriküler ve kapak fonksiyonu varlığında "açıklanamayan" sağ kalp yetmezliği veya "idiyopatik" perikardiyal efüzyon gibi kardiyak düzeyde çeşitli kırmızı bayraklar vardır. Kalıcı troponin yükselmesi, uyumlu olmayan düşük QRS voltajı veya erken iletim sistemi hastalığı da kardiyak amiloidoz şüphesini uyarabilecek belirtilerdir.

Klinik senaryolar

Şüphe uyandıran kardiyak ve ekstrakardiyak bulgulara ek olarak, kardiyak amiloidozun her zaman düşünülmesi gereken birkaç klinik durum vardır. Plazma hücre diskrazisi, nefrotik sendrom, periferik nöropati veya kronik bir sistemik inflamatuvar durum gibi tipik bir sistemik durumun varlığında kalp hastalığı, özellikle uyumlu kardiyak görüntüleme bulguları mevcutsa, amiloidoz düşünülmalıdır.

Dilate olmayan sol ventrikülde artan duvar kalınlığı, kardiyak amiloidozun belirgin bir özelliğidir ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomiyopati veya özellikle transkateter aort kapak değişimi uygun görülüş şiddetli aort stenozu gibi yaygın kardiyak sendromları olan yaşlı hastalarda bulunduğu daha ileri değerlendirmeyi tetiklemelidir. ATTR, yukarıda belirtilen klinik senaryolarda önemli sayıda hastada bulunduğu ve invaziv olmayan tanı olasılığı ile, kalp yetmezliği, aort stenozu veya kırmızı bayrak belirtileri/bulguları olan artmış duvar kalınlığı olan ve özellikle 65 yaşından büyük olan kişilerde kardiyak amiloidozun araştırılması önerilmiştir⁽¹⁾.

Tanı algoritması

Klinik semptomlar, ekokardiyografi ve/veya MR bulguları ile KA şüphesi olan hastalarda görülen sonuçlar büyük ölçüde tedavinin erken başlatılmasını etkilediği için kesin tanı konulmalı (özellikle AL'de). Kardiyak amiloidoz vakalarının büyük çoğunluğu AL ve ATTR olduğundan, ^{99m}Tc-PYP, DPD veya HMDP sintigrafisi ilk olarak uygulanıp monoklonal proteinlerin SPIE, UPIE ile değerlendirilmesi ve serum FLC miktarının saptanması ile birlikte bu alt tipleri tanımlamayı hedefleyen bir tanı algoritması önerilmiştir.

Bu testlerin sonuçları dört senaryoya yol açabilmekte:

1) Sintigrafide kardiyak tutulum yok ve monoklonal protein testleri negatif. Kardiyak amiloidoz olasılığı çok düşüktür ve ATTR ve AL amiloidozu olası değildir. Şüphede devam ederse, KMR'i takiben kardiyak veya ekstrakardiyak biyopsiyi düşünün, çünkü kemik sintigrafisi bazı ATTRv mutasyonlarında ve kardiyak amiloidozun nadir alt tiplerinde negatif olabilir.

2) Sintigrafide kardiyak tutulum var ve monoklonal protein testleri negatif. Kardiyak tutulum Grade 2 veya 3 ise, ATTR kardiyak amiloidozu teşhis edilebilir. ATTRm ve ATTRwt formları arasında ayırım yapmak için genetik testlerle devam edin. Kardiyak tutulumun Grade 1 olması durumunda ve non-invaziv tanı konulamıyorsa amiloid birikintilerinin (kalp dışı olabilir) histolojik olarak doğrulanması gerekir.

3) Sintigrafide kardiyak tutulum yok ve monoklonal protein testlerinden en az biri anormal ise Hafif zincirli amiloidoz derhal ekarte edilmelidir ve kardiyak tutulumu doğrulamak için KMR kullanılabilir. KMR bulguları kardiyak amiloidozu desteklemiyorsa tanı pek olası değildir. KMR bulgularının destekleyici veya sonuçsuz olması durumunda, AL kardiyak amiloidoz tanısını koymak için amiloid birikintilerinin histolojik olarak kardiyak veya ekstrakardiyak şeklinde gösterilmelidir. Tanı için gecikmeyi önlemek için kardiyak veya klinik olarak etkilenen diğer organların biyopsisi önerilir ve bir hematolog ile konsültasyon mutlaka önerilmektedir. KMR hemen gerçekleştirilemezse, doğrudan biyopsi yapılabilir.

4) Sintigrafide kardiyak tutulum var ve monoklonal protein testlerinden en az biri anormal. Bu senaryoda önemi bilinmeyen monoklonal gammopatinin (MGUS) (veya FLC üreten herhangi bir hematolojik bozukluğun) ve AL amiloidozisin transtiretin amiloidozise eşlik etmesi, veya AL and ATTR amyloidosislerinin birlikte olduğu durumun ihtimali düşünülmelidir⁽¹⁾. Bu durumda kardiyak amiloidozun teşhisi, genellikle endomiyokardiyal biyopsisi ile histolojik amiloid tiplerini gerektirmektedir⁽¹⁾.

Basit yaklaşımla tasarlanmış tanısız algoritma Şekil 1'de özetlenmiştir⁽¹⁾.

Kardiyak amiloidozda prognoz

Kardiyak amiloidozda prognoz belirlemek için farklı yöntemler önerilmiş olsa da, AL ve ATTR kardiyak amiloidoz için odak noktası multiparametrik biyobelirteç tabanlı prognostik skorlara kaymıştır ve biyobelirteç tabanlı evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Biyomarkere dayalı pronognoz belirlemede, evreleme ve skorlama sistemlerinde troponin I ve T, BNP, NT-proBNP, ve eGFR parametrelerinin, ayrıca dahil olmuş ve dahil olmamış hafif zincir farkını belirleyen FLC-farkı, günlük furosemid dozu, NYHA sınıflaması gibi göstergelerin faydası gösterilmiştir⁽¹⁾. MAYO veya NAC gibi mevcut skorlama sistemleri, 'hastaneye başvuruda' elde edilen parametreler kullanılarak oluşturulmuştur ve bir başlangıç prognostik sınıflandırması sağlar. Son çalışmalar umut verici sonuçlar gösterse de, takip sırasında skorlardaki herhangi bir değişikliğin prognostik etkisi henüz doğrulanmamıştır.

Kardiyak amiloidozlu hastaların takibi

Kardiyak amiloidozlu hastalarda optimal takip şemasını henüz ele alan hiçbir çalışma olmamasına rağmen, ortak bir şema 6 aylık ziyaretlerde elektrokardiyogram (EKG) ve tam kan testleri (NT-proBNP ve troponin dahil) ve yıllık ekokardiyogram ve 24 saatlik Holter EKG takibi uygun görülmüştür⁽¹⁾.

Mutasyon taşıyıcılarının takibi ve genetik danışmanlık

Kalıtsal bir kardiyak amiloidoz formu olan hastaların akrabaları için genetik test önerilmektedir. Bu tür testler, hastaların ve ailelerinin genetik danışmanlığı ile birlikte yapılmalıdır⁽¹⁾. Tüm kalıtsal amiloidozların yetişkin bir başlangıcı olduğundan, küçüklerin genetik olarak test edilmesi önerilmemektedir. Başlangıç yaşı, klinik penetrans ve progresyon varyanta bağlı olduğundan, allel taşıyıcılarında penetrans değerlendirmesinin genellikle, etkilenen aile üyelerinde hastalığın başlangıç yaşından 10 yıl önce başlaması tavsiye edilir.

Tedavi

Kardiyak amiloidoz tedavisi iki alanı içermektedir: (i) komplikasyonların tedavisi ve önlenmesi ve (ii) spesifik tedavi ile amiloid birikiminin durdurulması veya geciktirilmesi.

Komplikasyonların ve komorbiditelerin tedavisi

Kardiyak amiloidozlu hastaların destekleyici bakımı, kalp yetmezliği, aritmiler, iletim bozuklukları, tromboembolizm ve eşlik eden ciddi aort darlığının tedavisi dahil olmak üzere farklı klinik yönleri kapsar⁽¹⁾.

Spesifik (hastalık-modifiye edici) tedavi

Amiloid birikimi sürecininin tedavisi spesifik tedavilerle amiloid birikimini durdurarak veya geciktirerek amiloid öncü proteinin üretimini veya amiloid fibrillerinin birleşmesini hedeflemelidir..

Hafif zincirli amiloidoz tedavisi

Kardiyak AL amiloidozda spesifik tedavi, onkohematoloji ve kardiyoloji uzmanlarını içeren multidisipliner ekipler tarafından üstlenilmeli ve mümkün olduğunda hastalar özel merkezlere sevk edilmelidir. AL amiloidozlu hastalar sadece hematolojik maligniteye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda çoklu organ tutulumları onları özellikle kırılabilir ve tedavi toksisitesine duyarlı hale getirir⁽¹⁾. Terapötik yaklaşımlar, birçok durumda kardiyak tutulumun derecesi ile tanımlanan risk değerlendirmesine bağlıdır ve kardiyak yanıt aynı zamanda hematolojik yanıtla da bağlıdır. Kardiyologun spesifik tedavideki rolü şunları içerir: (i) Otolog kök hücre transplantasyonunun değerlendirilmesi dahil olmak üzere ilk hematolojik stratejiler için kardiyak değerlendirme, (ii) kalp nakli değerlendirmesi ve (iii) Kemoterapi sırasında kardiyak izlem⁽¹⁾.

Transtiretin amiloidozu

ATTRwt ve ATTRv için yeni, etkili, hedefli terapötik seçenekler giderek artmaktadır⁽¹⁾. Tedavi, hastalığın erken evrelerinde daha etkili olduğundan, nörolojik, kardiyak ve diğer sistemik belirtilerin zamanında tedavisini sağlamak için hızlı bir teşhis şarttır. Etkili tedaviler, mutasyona uğramış (karaciğer transplantasyonu) ve genel TTR'nin (genetik susturucular) üretimini azaltır veya dolaşımdaki TTR molekülünü (stabilizörler) stabilize ederek, ayrılmasını veya amiloidojenik parçalara ayrılmasını önler⁽¹⁾. Amiloid fibrillerini ortadan kaldırmaya yönelik ajanlar da dahil olmak üzere birkaç yeni bileşik araştırılmaktadır. ATTRv ve ATTRwt herbirine yönelik terapötik alternatifler mevcut , özellikle ATTRv durumunda kardiyomiyopati, polinöropati veya her ikisinin varlığına göre tedavi seçenekleri belirlenmiştir⁽¹⁾(Şekil 2). ATTR amiloidozu için mevcut spesifik farmakolojik tedaviler, stabilize edici molekülleri (tafamidis) ve genetik susturucuları (patisiran ve inotersen) içerir⁽¹⁾. Tafamidis şu anda ATTRwt ve kardiyomiyopatili ATTRv hastalarında randomize bir çalışmada etkinlik gösteren tek ilaçtır ve sağ kalım beklentisi olan hastalarda düşünülmelidir. Patisiran, semptomatik nörolojik hastalık nedeniyle gen susturucuların reçete edildiği kalp tutulumu olan ATTRv hastalarında düşünülebilir⁽¹⁾.

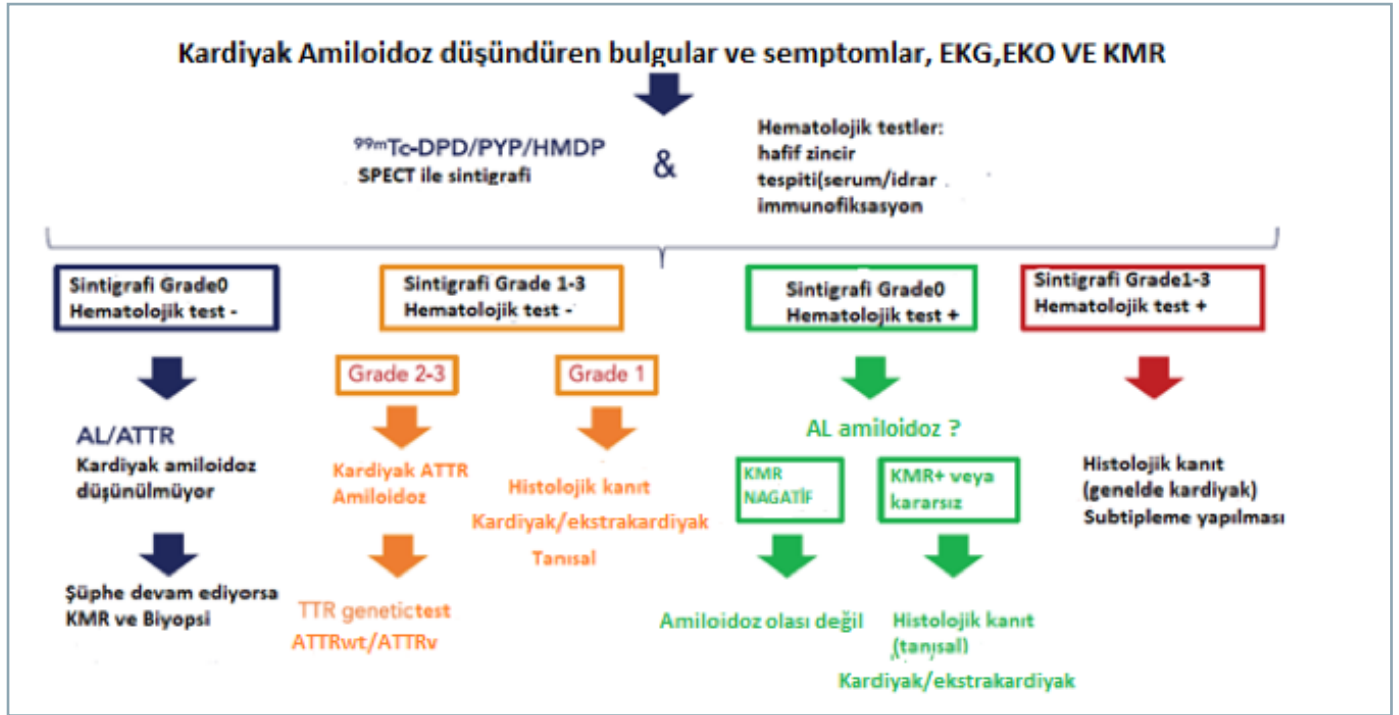
Hasta yönetiminin organizasyonu

Tüm merkezler karmaşık teşhis teknikleri uygulayamayacağı veya hastalığı modifiye edici tedaviler öneremeyeceği ve kardiyologlar, hematologlar, transplant cerrahları, nörologlar ve diğer uzmanlar arasındaki etkileşime ihtiyaç duyulabileceğinden, merkezler arasında işbirliği esastır. Merkezlerin tanıtılma çalışmasının en azından bazı kısımlarını yapabileceği, görüş ve bilgi alışverişinde bulunabileceği ve seçilmiş prosedürler veya özellikle karmaşık kararlar için hastaları bölgesel veya ulusal sevk merkezlerine yönlendirebileceği bir ağ bu işbirliğini oluşturmaktadır.

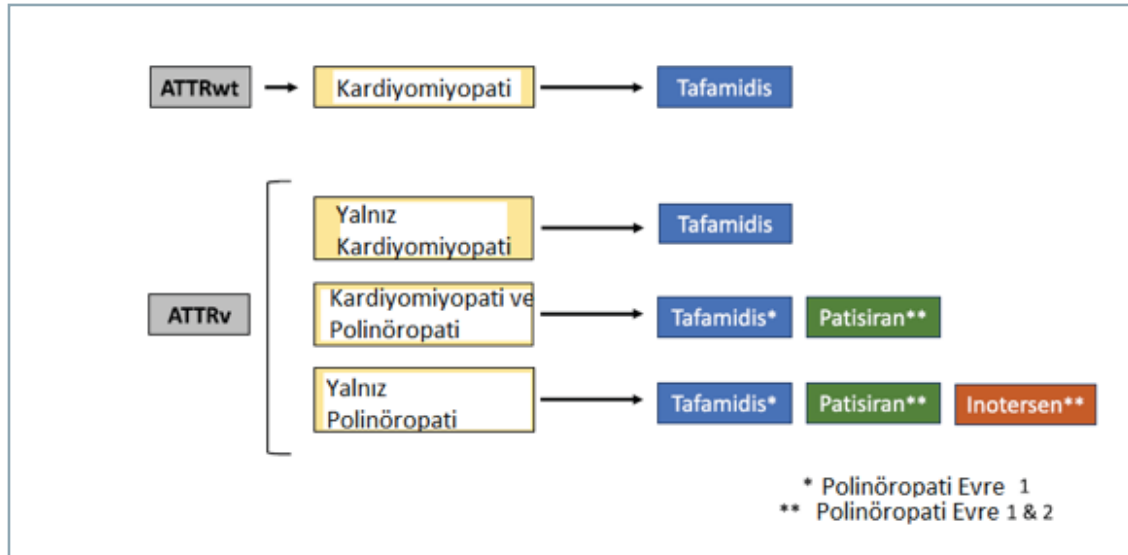
Referanslar

1. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur J Heart Fail 2021; 23: 1554–1568.

Şekil 1: Görüntülemeye dayalı tanısal algoritma



Şekil 2: Transtiretin amiloidoz hastalarında önerilen terapötik alternatifler.ATTRv, kalıtsal transtiretin amiloidoz; ATTRwt, edinsel tip transtiretin amiloidoz



Kalp Yetersizliğinin Evrensel Tanımı ve Sınıflandırılması

Özetleyen - Derleyen

Dr. Tuba Ekin

Kalp yetmezliğinin (KY) mevcut tanımları belirsizdir ve standardizasyondan yoksundur. KY spesifik bir hastalıktan çok, farklı etiyojileri ve patofizyolojisi olan belirtilerin (örn. yüksek juguler ven basıncı, pulmoner raller ve periferik ödem) eşlik edebileceği kardinal semptomlardan (örn. nefes darlığı, pretibial ödem ve yorgunluk) oluşan klinik bir sendromdur. KY sendromu, altta yatan patofizyolojik süreçler tarafından yönlendirilen, belirtilere, semptomlara ve hastalığın ilerlemesine dayalı değişen klinik yörüngelerle dinamiktir. Dinlenme ve/veya egzersiz sırasında intrakardiyak basınçların yükselmesi ve/veya yetersiz kardiyak output ile sonuçlanan kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliğinden kaynaklanır. ACC/AHA, HFA/ESC ve JHFS5 mevcut kılavuzlarında kullanılan KY tanımları bazı noktalarda farklılık gösterse de ortak unsurlar içerirler. Her üçü de KY'ni klinik bir sendrom olarak tanımlarken nefes darlığı, sıvı retansiyonu/ödem, yorgunluk ve egzersiz intoleransı dahil olmak üzere KY'nin kardinal semptomlarından en azından bazılarının varlığını ve bir tür yapısal veya fonksiyonel kalp hastalığı varlığını gerektirirler. KY'ni tanımlamanın önemli bir parçası "kullanılabilir" bir sınıflandırma şeması oluşturmaktır. KY'nin farklı alt kümelerini tanımlamaya çalışan mevcut kullanımda çeşitli sınıflandırmalar vardır. Örneğin bunlardan NYHA fonksiyonel sınıflama ve EF kategorileri, daha sonra klinik deneyler için dahil edilme kriterleri olarak kullanılmış ve hastaların belirli bir tedaviyi alması gereken kılavuz tavsiyelerine dahil edilmesiyle sonuçlanmıştır.

Önerilen Yeni Kalp Yetmezliği Tanımı

Evrensel KY Tanımı

KY, aşağıdakilerin varlığı ile klinik bir sendromdur;

-Yapısal ve/veya işlevsel bir kardiyak anormalliğin neden olduğu semptom ve/veya bulgular (EF <%50, anormal kardiyak odacık genişlemesi, E/E' >15, orta/şiddetli ventriküler hipertrofi veya orta/şiddetli valvuler obstrüktif veya regürjitan lezyon)

-ve aşağıdakilerden en az biri:

→ Yüksek natriüretik peptit seviyeleri (Tablo 1)

→ İstirahatte veya provokasyon ile göğüs radyografisi/ekokardiyografi gibi görüntüleme veya sağ kalp kateterizasyonu ve pulmoner arter kateteri gibi hemodinamik ölçümler ile kardiyojenik pulmoner veya sistemik konjesyonun objektif kanıtı

Tablo-1 KY Tanımını Destekleyen Natriüretik Peptit Düzeyleri

	Ambulatuvar	Hospitalize/Dekompanze
BNP, pg/mL	≥35	≥100
NT-proBNP, pg/mL	≥125	≥300

Tablo-2 Mevcut kalp yetmezliği sınıflandırması

KALP YETMEZLİĞİ	
PARAMETRE	AÇIKLAMA
NYHA fonksiyonel sınıflama	Semptomların şiddetine göre I, II, III, IV
EF	LVEF'ye göre HFrEF, HFmrEF veya HFpEF
Etiyoloji	KY'nin spesifik etiyojisi, örneğin, iskemik/iskemik olmayan, valvuler, hipertansif, kardiyak amiloidoz, peripartum kardiyomiyopati, viral miyokardit ve kemoterapinin neden olduğu kardiyomiyopati gibi infiltratif kardiyomiyopati
Hastalık progresyonu (ACCF/AHA)	KY belirti ve bulgularının varlığına ve kardiyak yapısal değişikliklere göre A, B, C veya D evreleri
MOGES	Morfofonksiyonel fenotip (M), organ(lar) tutulumu (O), genetik kalıtım paterni (G), genetik kusur veya altta yatan hastalık dahil etiyojisi (E) ve fonksiyonel durum (S)
İleri Kalp yetmezliği için INTERMACS profilleri	İleri KY tedavileri düşünülen hastalarda semptomlara, fonksiyonel kapasiteye, hemodinamik stabiliteye göre profiller 1-7

INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, MOGE(S) nosology system

Kalp Yetersizliği Sınıflandırılması

1-LVEF'ye göre sınıflandırma

Klinik araştırmaya dahil etme kriterleri ve fayda kanıtı sıklıkla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalmış hastalarla sınırlandırıldığından, klinik uygulama kılavuzlarında önerilen tedavileri tanımlarken KY geleneksel olarak EF'ye göre alt kategorilere ayrılmıştır. EF ölçümünün klinisyenler arası değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Bu oran %39-41 olmakla birlikte oldukça yüksek sayılabilir. Ayrıca EF, kontraktıl performansın güvenilir bir ölçüsü de değildir, yüke bağlıdır ve hemodinamik duruma ve yükleme koşullarına göre değişebilir. Tüm bu çekincelere rağmen EF ile sınıflandırmanın klinik ve epidemiyolojik olarak faydalı olduğu kanıtlanmıştır. LVEF ayrıca prognostik bilgi sağlar. Buna göre, tedavinin farklılık gösterdiği grupları tanımlayan LVEF kategorileri oluşturulmuştur.

Tüm kılavuzlar KY'ni EF göre sınıflarken HFrEF ve HFpEF terminolojisini kullanır ancak EF'leri %40 ile %49 arasında olan hastalarda kullanılan terminolojide farklılık gösterirler. 2013 ACC/AHA kılavuzları EF'si %41 ile %49 arasında olan hastalar için HFpEF-borderline terminolojisini ve EF'si daha düşük bir seviyeden >%40'a yükselenler için HFpEF-improved terminolojisini kullanmıştır. ESC 2016 kılavuzu ile günümüzde EF'si %41 ile %49 arasında olan hastalar için mid-range terimi kullanılmaktadır. Ancak son olarak ESC 2021 kalp yetmezliği kılavuzunda bu terim yerine 'mildly reduced' (hafif azalmış) EF tanımına yer verilmiştir. Şu anda, LVEF'si iyileşen HFrEF'li hastalar için

bir konsensus tanımı yoktur. Bu durum geçmişten günümüze “improved” LVEF, HFpEF (borderline), HFpEF ve HF recovered EF (HFrecEF) gibi bu fenotipi tanımlayan çeşitli terimlere yol açmıştır.

Yeni KY tanımlamasında EF'ye göre 4 sınıflandırma önerilmektedir:

Düşük EF'li KY (HFrEF) → KY + LVEF ≤%40;

Hafif azalmış 'mildly reduced' EF'li KY (HFmrEF) → KY + LVEF %41-49;

Korunmuş EF'li KY (HFpEF) → KY + LVEF ≥ %50

Improved EF'li KY (HFimpEF) → KY + baseline LVEF ≤%40 olup ikinci bir ölçümle başlangıç LVEF'sinden ≥10 puanlık bir artış ve LVEF> %40 olan

2-KY evrelerine göre sınıflandırma

KY'nin bu evreleri sağlık profesyonelleri arasında iyi bilinmesine rağmen, genel klinisyenler, hastalar tarafından ve literatür veya eğitim platformlarında yeteri kadar bilinmemektedir. Bu evreleme semptomlara, yapısal kalp hastalığının varlığına veya yokluğuna dayanır ve hem HFrEF hem de HFpEF için geçerlidir. Buna göre:

Evre A → KY açısından yüksek risk taşıyan ancak yapısal kalp hastalığı veya KY semptomları olmayan;

Evre B → KY belirti veya semptomları olmadan yapısal kalp hastalığı olan;

Evre C → KY belirti veya semptomları ile yapısal kalp hastalığı olan;

Evre D → Özel müdahaleler gerektiren refrakter KY olan

“Stabil” KY ifadesi yanlış bir adlandırma olabilir, çünkü KY hastaları, optimal tedaviyi alırken hafif semptomatik veya asemptomatik olsa bile, her zaman hastaneye yatış veya ani kardiyak ölüm riski taşır. Bu tür hastalar için remisyon daha uygun bir terim olabilir. Kötüleşen KY olan bir hasta tedavi artışı ile düzelmez ve kötüleşmeye devam ederse tedaviye dirençli olarak (refrakter) adlandırılabilir. Bu hastalar genellikle mekanik dolaşım desteği veya kalp transplantasyonu gibi ileri tedaviler için değerlendirilir. İleri tedavilere uygun değil ise klinisyenler tarafından palyatif bakım için sevk edilmesi düşünülmelidir.

3- NYHA Fonksiyonel Sınıflandırma

NYHA fonksiyonel sınıflandırması, semptomatik (Evre C) KY veya ilerlemiş KY (Evre D) olan hastaların semptomlarını ve fonksiyonel kapasitesini karakterize etmek için önemlidir.

NYHA fonksiyonel sınıflandırma sistemi KY'ni I ila IV arasında bir ölçekte sınıflandırır:

Sınıf I → Fiziksel aktivitede kısıtlanma yoktur;

Sınıf II → Hafif fiziksel aktivite kısıtlanması;

Sınıf III → Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma;

Sınıf IV → Semptomlar istirahatte bile ortaya çıkar ve herhangi bir fiziksel aktivite ile rahatsızlık verir.

Kötüleşen NYHA fonksiyonel sınıfı, daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir.

Kalp Yetmezliği ile İlişkili Diğer Durumlar

Sağ KY

Sağ KY'nin en sık nedeni sol KY'dir. Sağ KY, yalnızca sağ taraflı KY'nin belirti ve semptomları ile değil, aynı zamanda sağ atriyal genişleme veya sağ ventrikül disfonksiyonu ile de karakterize edilir. Sol KY varlığında sağ KY'nin de varlığı kötü bir prognoza işaret eder; bu nedenle biventriküler KY'nin tanınması önemlidir. KY'deki ventriküler yetmezlik tiplerinin sınıflandırılması genel olarak 3 kategori içerir; sol ventrikül yetmezliği, sağ ventrikül yetmezliği ve kombine sol ve sağ ventrikül yetmezliği genellikle biventriküler yetmezlik olarak adlandırılır. Özellikle prekapiller pulmoner HT'a bağlı sağ yetersizlikler (Grup 1,3,4) KY tanımında olan kardiyak anormallığe bağlı olmadıkları için KY tanımı altında sınıflandırılmamalıdır.

Akut MI/Akut Koroner Sendrom

Akut MI, KY ile komplike olabilir. Bu hastaların zamanında tedavi stratejileri ile kronik KY'ne ilerlememeleri de

mümkündür, ancak birçoğu kronik KY'ne ilerleyebilir. 6 hafta içinde akut MI veya akut koroner sendromu olan hastalar genellikle KY'de klinik çalışmaların dışında tutulur. Bu hastalar asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu veya pre-HF veya kardiyak anormalliğe bağlı KY semptom ve bulguları ile başvurabilir ve görüntüleme veya hemodinamik ile yüksek natriüretik peptitlere veya konjesyon kanıtlarına sahip olabilir. Akut faz sırasında, bu hastalara yalnızca KY ile değil, KY ile komplike olan bir MI tanısı konmaktadır. Akut MI için spesifik tedaviye ek olarak, bu hastalarda asemptomatik LV disfonksiyonu (pre-HF veya Evre B KY) veya semptomatik spesifik tedavi endikasyonları vardır.

Kardiyojenik şok

KY'nin bir diğer önemli formu, şiddetli kardiyak disfonksiyona bağlı organ hipoperfüzyonunun klinik durumu olan kardiyojenik şoktur. Kardiyojenik şok bir KY türüdür. İntravenöz inotropikler, vazopresörler veya mekanik dolaşım desteği gibi kesin tedavi gerektiren extreme bir KY formudur.

Hipertansif Acil ve Hipertansif Kalp Hastalığı

Hipertansif aciller, akut sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner ödem, MI/iskemi ve/veya aort diseksiyonunu içerebilen uç organ hasarı ile ilişkili kontrolsüz kan basıncının bir dizi klinik sunumunu kapsar. Bu komplikasyonların tümü, akut KY ile sonuçlanabilir veya komplike hale gelebilir. Hipertansiyon tedavisi, kılavuzlarda güçlü kanıt düzeyi ile Sınıf I öneri olarak vurgulanan KY'nin önlenmesi ve tedavisinde en büyük öneme sahiptir.

Kapak Hastalığı

Aort darlığı ve mitral yetersizliği KY ile sonuçlanabilir. Valvüler kalp hastalığı, spesifik hemodinamik ve ventriküler değişikliklere yol açması ve kapak anormalliğini hedef alan spesifik tedavi stratejileri gerektirmesi nedeniyle spesifik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Çoğu kalp yetmezliği klinik çalışması, bu nedenlerle önemli kalp kapak hastalığını dışlar.

Konjenital Kalp Hastalığı

Bazı doğuştan kalp hastalığı türleri KY ile sonuçlanabilir. Kronik bir hemodinamik stres durumuna yol açan konjenital bir lezyonun eksik veya palyatif düzeltilmesi, özellikle Fallot tetralojisi, tek ventrikül defektleri ve büyük arterlerin transpozisyonu gibi kompleks konjenital kalp hastalıkları KY ile sonuçlanabilir. Tedavi altta yatan anomaliyi ve spesifik hemodinamik durumları hedef almalıdır.

Yüksek Debili KY

Sıklıkla yüksek kalp atım hızı ve periferik vazodilatasyon belirtileri ile ilişkili sistemik veya pulmoner konjesyona benzer semptom ve bulguları ile kendini gösterir. Yüksek debili KY karaciğer hastalığı, arteriyovenöz şant, akciğer hastalığı, tiamin eksikliği, anemi, tiroid hastalığı veya miyeloproliferatif bozukluklar gibi kalp dışı nedenlere bir yanıtıdır. Tedavi genellikle altta yatan nedenlere yöneliktir.

Bu hastalık durumlarının bazılarında yer alan aşırı hacim yükü ve nörohormonal kompensatuar mekanizmalar nedeniyle semptomlar, belirtiler ve hatta hemodinamik durum ve biyobelirteç profili KY ile örtüşebileceği gibi gerçekten de eşlik eden KY varlığı da olabilir. Bu olaylar primer KY yerine "KY ile birlikte" bir olay olarak değerlendirilebilecekleri klinik araştırmaların klinik olaylar komiteleri için genellikle önemli bir ilgi konusudur.

Optimal medikal tedavi ile hastalarda KY semptomlarında, fonksiyonel kapasitede, yaşam kalitesinde ve egzersiz performansında iyileşme olabilir. Hipertansif kalp hastalığına bağlı kardiyomiyopati, alkolik kardiyomiyopati, peripartum kardiyomiyopati veya taşikardiye bağlı kardiyomiyopati gibi KY'nin geri döndürülebilir veya tedavi edilebilir nedenleri olan bazı hastalar, tedavi ve KY semptomlarının belirgin bir şekilde giderilmesi ile EF ve yapısal durum düzeltilebilir. Bu hastalar yakın takip gerektirir ve gelecekte KY semptomlarının veya LV disfonksiyonunun tekrarlanmadığından emin olmak için tedaviye devam edilmesi gerekir.

Referans

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Böhm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferović P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):352-380. doi: 10.1002/ejhf.2115. Epub 2021 Mar 3.

2022 AHA/ACC/HFSA Kalp Yetersizliği Kılavuzu

Özetleyen - Derleyen

Dr. Selvi Öztaş

Yayınlanan bu kılavuz, kalp yetersizliği için AHA/ACC/HFSA'nın yayınladığı 2013'ten sonra en geniş kapsamlı kılavuz olma özelliğindedir.

Kılavuzdaki Anahtar Noktalar:

1. Kalp yetersizliği (KY), sol ventrikül (LV) fonksiyonundaki tüm değişkenliği kapsar. Yeni tedavi kılavuzları, KY'nin tüm yelpazesini ele almaktadır. KY sınıflandırması aşığıdaki gibidir: HFrEF (düşük ejeksiyon fraksiyonu [EF] ile HF): LVEF \leq %40; HFimpEF (iyileştirilmiş EF ile HF): Önceki LVEF \leq %40 ve LVEF $>$ %40 takip ölçümü; HFmrEF (hafif azalmış EF'li HF): LVEF %41-49; HFpEF (korunmuş EF'li HF): LVEF \geq %50. EF'den bağımsız olarak yeni tanı veya bilinen KY olan tüm hastalar, kılavuza yönelik tıbbi tedavi (GDMT) için düşünölmelidir.
2. GDMT: kılavuza yönelik tıbbi tedavi. Klinik tarafından kullanım için desteklenen tedavi seçeneklerini temsil eden kılavuza dayalı tedavi, dört sınıfı içerecek şekilde genişlemiştir: 1) tek başına anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörleri (ARNi), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) veya anjiyotensin (II) reseptör blokerleri (ARB) ile renin-anjiyotensin sistemi inhibisyonu (RASi); 2) beta blokerler; 3) mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA); ve 4) sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2i). ARNi artık HFrEF'de morbidite ve mortaliteyi azaltmak için birinci basamak RASi olarak önerilmektedir (Öneri Sınıfı 1a). ARNi uygulanabilir olmadığında ACEi, ACEi intoleransı olanlarda ve ARNi mümkün olmadığında ARB önerilir. ACEi veya ARB'yi tolere eden HFrEF'li semptomatik hastalarda, morbidite ve mortalitede daha fazla azalma için ARNi ile değiştirilmesi önerilir.
3. SGLT2i'nin KY'de kullanımı için yeni önerilerde bulunulmuştur. Kronik HFrEF'li semptomatik hastalarda, tip 2 diyabetin varlığından bağımsız olarak hastaneye yatış ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak için SGLT2i önerilir (Öneri Sınıfı 1a). SGLT2i, HFmrEF ve HFpEF'li hastalarda da faydalı olabilir (Öneri Sınıfı 2a).
4. SGLT2i, hafifçe azalmış ejeksiyon fraksiyonu (HFmrEF) olan KY de Sınıfı 2a öneriye sahiptir. Bu popölasyonda ARNi, ACEi, ARB, MRA ve beta blokerler için daha zayıf bir öneri sınıfı mevcuttur. (Sınıfı 2b)
5. HFpEF için yeni öneriler: SGLT2i (öneri Sınıf 2a), MRA'lar (öneri Sınıf 2b) ve ARNi (Öneri Sınıfı 2b). Daha önceki birkaç tavsiye hipertansiyon tedavisi (Öneri Sınıfı 1), atriyal tedavi fibrilasyon (Öneri Sınıfı 2a), ARB'lerin kullanımı (Öneri Sınıfı 2b) ve nitratlar veya fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin rutin kullanımından kaçınılması (Öneri Sınıfı 3: Fayda Yok) da dahil olmak üzere yenilendi.
6. HFimpEF'li hastaların tedavisine rehberlik edecek çok az veri olsa da, küçük, randomize bir çalışma (TRED-HF), GDMT'nin kesilmesinden sonraki 6 ay içinde yüksek oranda dilate kardiyomiyopati nüksü (%44) göstermiştir. Bu nedenle, asemptomatik olanlar da dahil olmak üzere HFimpEF'li hastalarda GDMT'ye devam edilmesi, KY ve LV işlev bozukluğunun nüksetmesini önlemek için önerilir.
7. Yüksek değerli tedaviler (<60.000\$/kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılı) ARNi, ACEi, ARB, beta bloker, MRA, hidralazin ve izosorbid dinitrat, implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) ve kardiyak resen kronizasyon tedavisini (CRT) içerir. SGLT2i ve kalp transplantasyonu orta değerdedir. Amiloid için tafamadis düşük değer olarak tanımlanırken (>180.000\$/kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılı kazanıldı), mekanik dolaşım desteği ve pulmoner basınç izlemenin değeri belirsizdir.

8. Amiloid şüphesi olan hastalar monoklonal hafif zincirler için taramadan geçmeli ve negatifse, transtiretin amiloid varlığını doğrulamak için kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Kalıtsal varyantı vahşi tipten ayırt etmek için transtiretin amiloidli hastalarda genetik test yapılması önerilir. Kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için vahşi tip veya varyant transtiretin amiloidi olan seçilmiş hastalarda Tafamadis önerilir (Öneri Sınıfı 1a). Kardiyak amiloid ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme riskini azaltmak için antikoagülan tedavi verilmesi uygundur. (Öneri Sınıfı 2a).
9. KY'nin belirti ve semptomları nonspesifik olabilir. Bu nedenle, EF >%40 olduğunda artan dolum basınçlarına ilişkin destekleyici kanıtlar; invaziv (hemodinamik) veya invaziv olmayan (görüntüleme diyastolik fonksiyonlara bakılması, natriüretik peptid) tetkiklerle tanının doğrulanması gereklidir.
10. İlerlemiş KY hastalarının (bakımın amaçlarına uygunsa) KY için özelleşmiş merkezlere tedavinin yönetimi ve ileri KY tedavilerine uygunluğu açısından değerlendirmeleri için zamanında sevk edilmesi önerilir.
11. KY, ACC/AHA kılavuzunun A dan D ye evrelemesinde vurgulandığı gibi ilerleyici bir hastalıktır. Yeni terminoloji, "risk altında"(evre A) ve "KY öncesi" (evre B) tanımlarını içermektedir. KY'nin primer önlenmesi amacıyla yaşam tarzı değişikliği, tarama, risk faktörlerinin ve komorbid durumların yönetimi risk altındaki (Evre A) veya KY öncesi (Evre B) hastalarda önerilir.
12. KY hastalarında komorbid durumların yönetimi faydalı olabilir. Yeni kılavuz, kalp yetmezliğine eşlik eden anemi, demir eksikliği, hipertansiyon, uyku bozuklukları, tip 2 diyabet, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı ve malignitesi olan seçilmiş hastalar için öneriler sunmaktadır.

Kılavuzda yer alan yeni konsept ve öneriler 2021 ESC kalp yetersizliği kılavuzu ile genel hatlarıyla uyumlu olup yeni çalışmalar ışığında SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız tüm gruplar için genişlemiştir.

KY tanımı ile ilişkili 2021 ESC Kalp Yetersizliği Kılavuzunda olduğu gibi 'hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği' (HFmrEF) terimi pekiştirilmiş oldu ve HFimpEF (iyileştirilmiş EF ile HF) gibi yeni terminolojiler tanım yelpazesine eklendi. KY evrelemesinde değişiklik olmazken yeni kılavuzda Evre A ve Evre B için risk altında ve KY öncesi (preHF) terminolojisinin altını çizdi.

Evre A 'Risk altında': KY için yüksek risk altında ancak yapısal kalp hastalığı veya KY semptomları yok (örn., hipertansiyon, aterosklerotik KVH, diyabet, metabolik sendrom ve obezite, kardiyotoksik ajanlara maruz kalma, kardiyomiopati için genetik varyant veya pozitif aile öyküsü olan hastalar gibi).

Evre B '(KY öncesi (PreHF)': Yapısal kalp hastalığı var, ancak daha önceden veya şimdi KY semptomları yok. Aşağıdaki bulguların birinin olması durumu:

-Yapısal kalp hastalığı bulguları: Azalmış sol veya sağ ventrikül sistolik fonksiyonu (Azalmış ejeksiyon fraksiyonu, azaltılmış strain), ventriküler hipertrofi, kalp boşluklarında genişleme, duvar hareket anormallikleri, kalp kapak hastalığı) veya invaziv ya da noninvaziv yöntemlerle artan dolum basınçlarının gösterilmesi veya risk faktörleri ile birlikte artan BNP seviyeleri veya kalıcı olarak yükselmiş kardiyak troponin (akut koroner sendrom, kronik böbrek yetersizliği, pulmoner emboli veya miyoperikardit gibi biyobelirteç yükselmelerine neden olan ayırıcı tanıların yokluğunda)

Evre C: Daha önceden varolan veya mevcut olan KY belirti ve bulguları.

Evre D: GDMT'yi optimize etme girişimlerine rağmen günlük yaşamı engelleyen ve tekrarlayan hastaneye yatışlarına neden olan belirgin KY semptomları.

KY tanı algoritması ESC kılavuzu ile birebir aynı olup yeni öneri yoktur. KY de biyobelirteçlerin (BNP veya NT-proBNP) kullanımı ile ilişkili 2017 ACC güncellemesine göre değişiklik olmayıp öneri sınıfları tanı, risk stratifikasyonu ve prognoz tayini için Klas 1 ve KY risk altındaki hastalarda (örn. HT, DM veya kardiyotoksik ajan alanlar) tarama amaçlı kullanımı Klas 2a öneri sınıflarıyla aynı kalmıştır. Aynı şekilde KY dışı natriüretik peptidlerin düzeyini artıran kardiyak ve nonkardiyak sebepler vurgulanmıştır.

ESC kılavuzunda **genetik testlerin** kullanımı ile ilgili öneriler benzer olmasına rağmen öneriler için bir klas önerisi yapılmazken bu kılavuzda;

Genetik veya kalıtsal kardiyomiyopatileri olan seçilmiş hastaların birinci derece akrabalarında, kalp hastalığını tespit etmek ve KY progresyonunu ve ani ölümü azaltmak için tedavilerin ivedilikle düşünülmesi için genetik tarama ve danışmanlık önerilmektedir. (Klas 1)

İskemik olmayan kardiyomiyopatisi olan seçilmiş hastalarda, hastalar ve aile üyeleri için tedaviye rehberlik edebilecek koşulları belirlemek için genetik danışma ve test için sevk mantıklıdır. (Klas 2a)

Kılavuz ayrıca herediter kardiyomiyopatiler için olası ipuçlarını da ayrıntılı bir şekilde tanımlamıştır.

Kardiyak görüntüleme ile ilgili değerlendirmede x-ray, transtorasik ekokardiyografi ile ilgili önerilerde (Klas 1c) değişiklik olmazken ESC kılavuzu ile benzer olarak;

Ekokardiyografinin yetersiz olduğu hastalarda, LVEF değerlendirmesi için alternatif görüntüleme (örn. kardiyak manyetik rezonans [CMR], kardiyak bilgisayarlı tomografi [BT], radyonüklid görüntüleme) önerilir. (Klas 1 C) Kalp yetmezliği veya kardiyomiyopatisi olan hastalarda, KMR tanı veya tedavi için faydalı olabilir. (Klas 2a) öneri sınıfı yükselmiştir. Diğer görüntüleme yöntemleri özellikle kardiyak MRG yakın tarihli çalışmaların verileri, gelişen teknoloji ve tecrübeyle birlikte ön plana çıkmaktadır.

ESC kılavuzu **tele-monitörizasyon** için ayrı bir bölüm açarken öneri sınıfı vermemiş olmasına rağmen bu kılavuzda klas 2b öneri ile de olsa yerini almıştır. Yetersiz öneri sınıfı, CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure patients) ve GUIDE-HF (Haemodynamic-GUIDEed management of Heart Failure) çalışmalarından tatmin edici sonuçların alınamamasına bağlıdır. Giyilebilir cihazlar ve telemonitörizasyon için önerileri;

NYHA sınıf III KY olan ve geçen yıl içinde KY hastaneye yatış öyküsü veya yüksek natriüretik peptid seviyeleri olan seçilmiş yetişkin hastalarda, optimal cihaz tedavisi ile maksimum tolere edilen stabil GDMT dozlarında, implante edilmiş bir hemodinamik monitör ile pulmoner arter (PA) basıncının kablosuz olarak izlenmesinin faydası sonraki KY hastaneye yatış riskini azaltmak için belirsizdir. (Klas 2b)

NYHA sınıf III KY'si olan ve bir önceki yıl içinde KY hastaneye yatışı olan hastalarda, PA basıncının implante edilmiş bir hemodinamik monitör ile kablosuz olarak izlenmesi belirsiz bir değer sağlar.

Egzersiz ve fonksiyonel kapasitenin değerlendirildiği testler bu kılavuzda öneri sınıfına girmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarda, tedavilere uygunluğu belirlemek için NYHA fonksiyonel sınıflandırmasının değerlendirilmesi ve belgelenmesi önerilir. Klas 1

KY olan seçilmiş ayaktan hastalarda, ileri tedavilerin (örn., LVAD, kalp nakli) uygunluğunu belirlemek için kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) önerilir. Klas 1

KY olan ayaktan hastalarda, fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için KPET veya 6 dakikalık yürüme testi yapılması mantıklıdır. Klas 2a

Açıklanamayan dispnesi olan ayaktan hastalarda KPET, dispnenin nedenini değerlendirmek için mantıklıdır. Klas 2a

Risk skortlama ile ilişkili 2013 ACC kalp yetersizliği kılavuzunda Klas 2a C öneri sınıfıyla geçen öneri bu kılavuzda da kullanılabilir risk skor örneklerinin genişletilmiş tablosu ile bu kez Klas 2a B olarak yerini almıştır. Kılavuz, klinisyenlerin, bakım ve tedavi kararları, prognoz, hedefler hakkında tartışmalara rehberlik etmek için bir hastanın riskini rutin olarak değerlendirmesi gerektiğini savunmaktadır.

Kılavuzun önemli özelliklerinden biri başta da belirttiğim gibi hipertansiyon, diyabet, kardiyotoksik ajan maruziyeti, aile öyküsü gibi faktörleri komorbidite gibi görmekten çok kalp yetersizliği için risk faktörü olarak değerlendirmekte ve önerilerde bulunmasıdır. 2013 ACC kalp yetersizliği kılavuzunda kısaca adı geçen öneriler genişlemiştir.

Genel popülasyonda, düzenli fiziksel aktivite, normal kiloyu koruma, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve sigaradan kaçınma gibi sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları, gelecekteki KY riskini azaltmaya yardımcı olur. (Klas 1) Kardiyovasküler hastalıkların diğer kılavuzlarında görmeye alışık olduğumuz bu öneri bu kılavuzda Evre A hastalar için yerini almıştır.

SGLT-2 inhibitörleri ile ilişkili 2021 den beri tekrarlanan diyabetik ve kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk taşıyan hastalarda kullanımı bu kılavuzda da klas 1 öneri sınıfıyla yerini almıştır.

KY için riskli kabul edilen hastalarda **natriüretik peptid biyobelirteç tabanlı tarama** (Klas 2a) ve ardından GDMT'yi optimize eden bir kardiyovasküler uzman dahil olmak üzere ekip tabanlı bakım, LV işlev bozukluğu (sistolik veya diyastolik) veya yeni başlangıçlı KY gelişimini önlemek için yararlı olabilir. Öneriyi büyük ölçekli, kör olmayan tek merkezli bir çalışma olan STOP-HF (Kalp Yetersizliğini Önlemek için St Vincent Taraması) ve küçük, tek merkezli, randomize kontrollü bir çalışmaya bağlı olarak yapmıştır.

Evre B için kılavuzda geçen öneriler 2013 kılavuzu ile benzer olup akut koroner sendrom ve düşük EF önerileri ile benzerdir. Negatif inotropik etkilerinden dolayı Klas 3 öneri sınıfında yer alan nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri için öneri de LVEF <%50 olan hastalarda önerisiyle düşük EF ye sayısal bir değer verilmiştir. Yine kılavuzda LVEF <%50 olan hastalarda, hastaneye yatışlar dahil KY riskini artırdıkları için tiazolidindionların kullanılmaması Klas 3 öneri ile yerini almıştır.

Evre C hastalar için ACC nin daha önce yaptığı KY öz bakımı ile ilgili nonfarmakolojik öneriler, bu kılavuzda genişletilerek potansiyel engeller ve yapılması gereken örnek müdahaleler tek tek sıralanmıştır. (Klas 1, 2a) Yine bu hasta grubunda solunum yolu hastalıklarına karşı (İnfluenza, Pnömonokok, SARS-CoV-2) aşı yapılması mortaliteyi azaltmak için önerilmektedir. (Klas 2a)

Diğer sodyum alımının kısıtlanması ve kardiyak rehabilitasyon ile ilgili nonfarmakolojik öneriler tekrarlanırken yapabilecek KY hastaları için, egzersiz eğitimi Klas 1 öneri ile fonksiyonel durumu, egzersiz performansını ve yaşam kalitesini iyileştirmek için önerilmiştir.

Diüretik kullanımı ile ilişkili benzer öneri tekrarlanırken;

Sıvı retansiyonu olan KY hastalarında konjesyonu gidermek, semptomları iyileştirmek ve KY'nin kötüleşmesini önlemek için diüretiklerin kullanımı önerilir. (Klas 1)

Kalp yetmezliği ve konjestif semptomları olan hastalarda, elektrolit anormalliklerini en aza indirmek için bir loop diüretici ile tedaviye bir tiazid (örn., metolazon) eklenmesi orta veya yüksek doz loop diüretiklere yanıt vermeyen hastalara saklanmalıdır. (Klas 1) DOSE çalışması sonuçları yüksek doz loop diüretici kullanımının daha iyi tolere edildiğini göstermektedir.

2017 ACC kılavuzunda, **ARNi kullanımı**, ACEi veya ARB'ye denk olarak önerilirken ve 'ACEi veya ARB'yi tolere eden kronik semptomatik HFrEF NYHA sınıf II veya III hastalarda, morbidite ve mortaliteyi daha da azaltmak için bir ARNi ile değiştirilmesi önerilir (Klas 1B)' ifadeleri ile yer alırken yeni kılavuzda ESC kılavuzundan da farklı olarak ARNi kullanımı diğer moleküllerin üstüne çekilmiştir. (Klas 1A)

Beta blokerlerin kullanımı ile ilişkili öneri kılavuzlarda benzer olup (Klas 1A) ESC kılavuzundan farklı olarak bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate (CR/XL) dışında nebivolol önerilmemektedir.

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (spironolakton veya eplerenon) kullanımı, HFrEF ve NYHA sınıf II-IV semptomları olan hastalarda, eGFR >30 mL/dk/1.73 m² ve serum potasyumu <5.0 mEq/L ise morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önerilir. Potasyum, böbrek fonksiyonu ve diüretik dozunun dikkatli bir şekilde izlenmesi, başlangıçta yapılmalı ve daha sonra hiperkalemi ve böbrek yetmezliği riskini en aza indirmek için yakından izlenmelidir. (Klas 1A)

Tabi ki tüm güncel kılavuzların bombası; semptomatik kronik HFrEF'li hastalarda, tip 2 diyabetin varlığından bağımsız olarak KY nedeniyle hastaneye yatışları ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak için SGLT2i kullanılması önerilir. (Klas 1A) DAPA-HF, EMPEROR-Reduced ve son olarak SOLOIST-WHF (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes And Worsening Heart Failure) çalışmalarının ışığında **SGLT-2** inhibitörleri kılavuzlardaki yerini almıştır.

Hidralazin ve izosorbid dinitrat kullanımı ESC kılavuzunda klas 2a ile yer alırken bu kılavuzda Klas 1A ile optimal tıbbi tedavi gören NYHA sınıf III-IV HFrEF'li, Afrikalı Amerikalı olarak hastalar için, semptomları iyileştirmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için hidralazin ve izosorbid dinitrat kombinasyonu önerilmiştir.

Geçmiş yıllara göre yeni kılavuzların en önemli özelliği kalp yetersizliğindeki basamaklı tedavinin terk edilmiş olmasıdır. NYHA klasından bağımsız olarak dördüncü tedavi ve gerekli ise diüretik tedavi en başından başlanmaktadır.

Diğer ilaçların kullanımı ile ilişkili 2013 kılavuzu ile benzer öneriler olup;

KY sınıf II ila IV semptomları olan hastalarda, mortaliteyi ve kardiyovasküler hastaneye yatışları azaltmak için ek tedavi olarak omega-3 çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) takviyesinin kullanılması makul olabilir. (Klas 2a dan Klas 2b ye çekilmiştir) Son yapılan çalışmalarda , hastalarda doza bağlı atrial fibrilasyon(AF) riski olabileceği ile ilgili veriler paylaşılmıştır.

Renin-angiotensin-aldosteron sistem inhibitörü (RAASi) alırken hiperkalemi (serum potasyum seviyesi ≥5.5 mEq/L) gelişen KY hastalarında, potasyum bağlayıcıların (patiromer, sodyum zirkonyum siklosilikat) RAASi tedavisinin devamını kolaylaştırarak sonuçları iyileştirmedeki etkinliği belirsizdir. (Klas 2b) PEARL-HF (Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder in patients with chronic heart failure) ve HARMONIZE (Hyperkalemia Randomized Intervention Multidose ZS-9 Maintenance) çalışmalarının sonucunda potasyum seviyeleri bu iki yeni potasyum bağlayıcı ile düşmüş her iki ajan da RAASi kullanımına bağlı hiperkalemi tedavisinde FDA onayı almıştır.

Spesifik bir endikasyonu olmayan (örn., venöz tromboembolizm [VTE], AF, önceki bir tromboembolik olay veya bir kardiyembolik kaynak) kronik HFrEF'li hastalarda antikoagülasyon önerilmez. (Klas 3: fayda yok)

HFrEF'li hastalarda, dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri ilaçlar kalp yetersizliği tedavisi için önerilmez. (Klas 3: fayda yok)

HFrEF'li hastalarda vitaminler, besin takviyeleri ve hormonal tedavi, spesifik eksikliklerin düzeltilmesi dışında önerilmemektedir. (Klas 3: fayda yok)

HFrEF'li hastalarda non dihidropiridin kalsiyum kanal bloke edici ilaçlar önerilmemektedir. (Klas 3)

HFrEF'li hastalarda sınıf IC antiaritmik ilaçlar ve dronedaron mortalite riskini artırabilir. (Klas 3) CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression) çalışması ile enkainid veya flekainidin ve ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease Study) çalışması ile dronedaronun KY hastalarında mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Amiodaron ve dofetilid, yapılan klinik çalışmalarda HFrEF li hastaların mortalitesi üzerinde nötral etkiye sahip olan tek antiaritmik ajanlardır. Kinidin gibi Sınıf IA antiaritmik

ajanlar ve meksiletin gibi sınıf IB ajanlar ile ilgili veri olmayıp refrakter ventriküler aritmilerin tedavisi için hastanın risk-fayda hesabı yapılarak ve elektrofizyolog ile konsültasyon sonrası kullanımları endike olabilir.

HFrEF'li hastalarda, tiazolidindionlar KY semptomlarını kötüleştirir ve hastaneye yatış riskini artırır. (Klas 3)

Tip 2 diyabetli ve yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinden saksagliptin ve alogliptin KY ile hastaneye yatış riskini artırır ve KY hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır. (Klas 3)

HFrEF'li hastalarda, NSAID'ler kalp yetmezliği semptomlarını kötüleştirir ve mümkün olduğunca kaçınılmalı veya kesilmelidir. (Klas 3)

HFrEF'li hastalarda, GDMT de ilaçlarının hedef doz titrasyonlarına ulaşılması sağlanacak faydanın artışı açısından daha önce de önerilmişti. (Klas 1) HFrEF'li hastalarda, hastanın semptomlarına, yaşamsal bulgularına ve laboratuvar bulgularına bağlı olarak her 1 ila 2 haftada bir kılavuza yönelik ilaçların titrasyonu ve optimizasyonu, tedaviyi optimize etmek için faydalı olabilir. (Klas 2a) Kılavuz hedef ilaç dozları ile ilgili tabloyu sunarken çalışmalarındaki ortalama ulaşılan dozları da vermiştir ki çalışma olmasına rağmen her ilaçta hedef dozun yakalanamadığı izlenmektedir. Tedavi ve doz titrasyonu hastaların mevcut durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Ivabradin, 2017 güncellemesi ile Amerikan kılavuzlarına girmesinden sonra Klas 2a öneri sınıfıyla yerini korumuştur. Ancak ESC kılavuzunda farklı olarak beta bloker kullanamayan hastalarda da alternatif olurken bu seçenek bu kılavuzda da söz konusu değildir. Semptomatik (NYHA sınıf II ila III) stabil kronik HFrEF'si (LVEF \leq %35) olan, maksimum tolere edilen dozda bir beta bloker dahil GDMT alan ve istirahatte kalp hızı \geq 70 bpm olan sinüs ritmindeki hastalar için ivabradin, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışları ve kardiyovasküler ölümleri azaltmak için faydalı olabilir. (Klas 2a)

Digoksin ve Vericiguat için ESC kılavuzu ile benzer öneriler tekrarlanmıştır.

GDMT'ye rağmen semptomatik HFrEF'si olan (veya GDMT'yi tolere edemeyen) hastalarda, KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için digoksin düşünülebilir. (Klas 2b)

HFrEF'li ve yakın zamanda GDMT altında kötüleşen seçilmiş yüksek riskli hastalarda, oral çözünür guanilat siklaz stimülatörü (vericiguat), hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölümü azaltmak için düşünülebilir. (Klas 2b)

ACC-AHA 2022

Kalp Yetmezliği Kılavuzu

Özetleyen - Derleyen

Uzm. Dr. Fatih Kartaler
Manisa-Soma Devlet Hastanesi

DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA CİHAZ VE GİRİŞİMSEL TEDAVİLER HAKKINDA ÖNERİLER VE YENİLİKLER

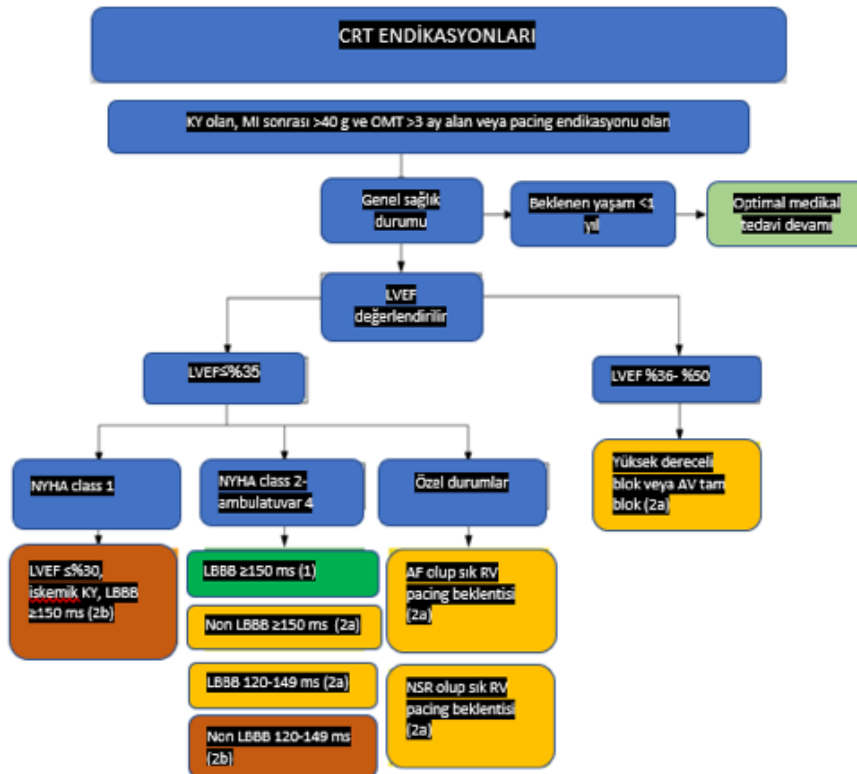
AMERİKA KALP CEMİYETİ (ACC) tarafından yayınlanan 2022 kalp yetmezliği kılavuzu, 2013 yılında yayınlanan kılavuza göre daha ayrıntılı ve geniş kapsamlı görünmektedir. Ancak cihaz tedavilerindeki öneriler bazı ufak ayrıntılar hariç bir önceki kılavuza benzerdir.

ICD VE CRT ile ilgili öneriler:

1. İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati veya iskemik kardiyomiyopati olup miyokard infarktüsü (MI) sonrası en az 40 gün geçmiş, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) \leq %35 olan, kılavuza yönelik optimal medikal tedavi alan, fonksiyonel kapasitesi (NYHA) sınıf II veya III olan ve sağkalım beklentisi $>$ 1 yıl olan hastalarda, total mortalitenin ve ani kardiyak ölümün (AKÖ) birincil önlenmesinde ICD tedavisi önerilir (sınıf 1)
2. Transvenöz bir ICD'nin özellikle hastanın ventriküler aritmiden kaynaklanan ölüm riskinin yüksek kabul edildiği durumlarda ve aritmik olmayan ölüm riskinin (kardiyak veya kardiyak olmayan) hastanın komorbidite yüküne bağlı olarak düşük kabul edildiği durumlarda AKÖ'nün birincil önlenmesinde işlevsellik ve ekonomik durum göz önünde bulundurularak yüksek kanıt düzeyi ile önerilir (A kanıt düzeyi).
3. Miyokard infarktüsü (MI) sonrası en az 40 gün geçmiş, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu \leq %30 olan, kılavuza yönelik optimal medikal tedavi alan, fonksiyonel kapasitesi (NYHA) sınıf I olan ve sağkalım beklentisi $>$ 1 yıl olan hastalarda, total mortalitenin ve AKÖ'nün birincil önlenmesinde ICD tedavisi önerilir (sınıf 1)
4. LVEF \leq %35, sinüs ritmi, QRS süresi \geq 150 ms, sol dal bloğu (LBBB) paterni olan ve optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf II, III veya ambulatuvar IV semptomları olan hastalarda, CRT tedavisi total mortaliteyi, hastaneye yatışları ve semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için önerilir (sınıf 1).
5. LVEF \leq %35, sinüs ritmi, QRS süresi \geq 150 ms, LBBB paterni olan ve optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf II, III veya ambulatuvar IV semptomları olan hastalarda, CRT tedavisi sağlık maliyeti açısından yüksek ekonomik değer sağlar (B).
6. LVEF \leq %35, sinüs ritmi, QRS süresi \geq 150 ms, LBBB paterni olmayan ve optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf II, III veya ambulatuvar IV semptomları olan hastalarda, CRT tedavisi total mortaliteyi, hastaneye yatışları ve semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için önerilir (sınıf 2a).
7. Yüksek dereceli veya atriyoventriküler tam kalp bloğu olan ve LVEF'si %36 ila %50 olan hastalarda, CRT tedavisi total mortaliteyi, hastaneye yatışları ve semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için önerilir (sınıf 2a).
8. LVEF \leq %35, sinüs ritmi, QRS süresi 120-149 ms aralığında, LBBB paterni olan ve optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf II, III veya ambulatuvar IV semptomları olan hastalarda, CRT tedavisi total mortaliteyi, hastaneye yatışları ve semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için önerilir (sınıf 2a).

9. Optimal medikal tedavi altında atrial fibrilasyonu (AF) ve LVEF \leq %35 olan hastalarda, aşağıdaki durumlarda CRT tedavisi total mortaliteyi azaltmak, semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmek ve LVEF'yi artırmak için yararlı olabilir:
- ventriküler pacing ihtiyacı olan veya başka bir nedenle CRT kriterlerini karşılayan hasta
 - atriyoventriküler nodal ablasyon veya farmakolojik hız kontrolü sonrası, CRT tedavisiyle %100'e yakın ventriküler pacing izlenebilecek hasta (sınıf 2a)
10. Optimal medikal tedavi altında; CRT tedavisi, LVEF \leq %35 olan ve beklenen ventriküler pacing oranı $>$ %40 olan hastalarda yeni veya replasman uygulanacak hastalar için faydalı olabilir (sınıf 2a).
11. Aritmojenik kardiyomiyopati veya yüksek ani kardiyak ölüm riski özelliklerine sahip LVEF \leq %45 hastalarda, ani ölümü azaltmak için ICD implantasyonu mantıklıdır (sınıf 2a).
12. LVEF \leq %35, sinüs ritmi, QRS süresi 120-149 ms aralığında, sol dal bloğu (LBBB) paterni olmayan ve optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf III veya ambulator IV semptomları olan hastalarda, CRT tedavisi total mortaliteyi, hastaneye yatışları ve semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için önerilir (sınıf 2b).
13. LVEF \leq %30 iskemik nedenli kalp yetmezliği gelişen, sinüs ritmi, QRS süresi \geq 150 ms, sol dal bloğu (LBBB) paterni olan ve optimal medikal tedavi altında NYHA sınıf I semptomları olan hastalarda, CRT tedavisi hastaneye yatışları ve semptomları azaltıp ve yaşam kalitesini iyileştirebilir (sınıf 2b).
14. QRS süresi $<$ 120 ms olan hastalarda CRT önerilmez (sınıf 3).
15. NYHA sınıf I veya II semptomları olan ve QRS süresi $<$ 150 ms olan ve LBBB paterni olmayan hastalar için CRT önerilmez (sınıf 3).
16. Yüksek komorbiditeye sahip veya sağkalım beklentisi $<$ 1 yıl olan hastalarda, ICD ve CRT tedavisi endike değildir (sınıf 3).

Tablo. KY hastalarında CRT endikasyonları



Diğer implante edilebilir elektriksel cihazlar

KY hastalarında, artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik aktivite nedeniyle otonom sinir sistemine yönelik tedavi yöntemleri kalp yetmezliği hastalarında ilgi çekici bulunmuştur. Karotis arter baroreseptörlerini elektriksel olarak uyaran implante edilebilir bir cihaz, CRT ve diğer KY cihazlarıyla tedavi için uygun olmayan ileri KY hastalarında semptomların iyileştirilmesi için FDA onayı almıştır. Yapılan çalışmalarda baroreseptör stimülasyonu ile yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve NT-proBNP seviyelerinde iyileşmeler izlenmiştir. Ancak hastaneye yatış ve ölüm oranları ile ilgili veri henüz yoktur.

Çok bölgeli LV pacing çalışmaları başlangıçta umut vericiydi. Ancak yeni verilerde bu fayda gözlenmedi ve çalışmalar faz 2 aşamasında sonlandırıldı.

Cihaz tabanlı bir terapi olan kardiyak kontraktilite modülasyonu (CCM); miyokardiyal refrakter periyod sırasında sağ ventrikül septal duvarına nispeten yüksek voltajlı, uzun süreli elektrik sinyalleri göndererek, sol ventrikül kontraktil performansını artırmaktadır. CCM, CRT aday olmayan LVEF'si %25 ila %45 olan NYHA sınıf III hastalar için FDA onaylıdır. Yapılan çalışmalarda egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde iyileşme izlenmiştir. Fakat ölüm ve hastane yatışları ile ilgili fayda izlenmemiştir.

Koroner arter hastalığı (KAH) ve revaskülarizasyon

Kalp yetmezliği sıklıkla KAH ile ilişkilidir. Anjina veya KY semptomları olan seçilmiş hastalarda revaskülarizasyon gereklidir. STICH Çalışmasından elde edilen veriler, tek başına optimal tıbbi tedavi (OMT) ile karşılaştırıldığında, koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi ve OMT, 56 aylık takipte tüm nedenlere bağlı mortalitenin birincil sonlanım noktasını azaltmadığını göstermiştir; ancak, 10 yıllık takipte CABG+OMT, LVEF≤%35 ve iskemik kardiyomiyopatisi olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerde, kardiyovasküler mortalitede ve hastaneye yatışta anlamlı azalmalar izlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda son veriler, diyabet, KAH ve LV işlev bozukluğu olan hastalarda ve sol ana koroner arter hastalığı olan ve orta veya şiddetli LV işlev bozukluğu olan hastalarda CABG'nin perkütan koroner müdahaleye göre faydasını göstermeye devam etmektedir.

Sol ana koroner arter veya sol ana koroner artere eşdeğer hastalığı ve KY olan hastalarda CABG'nin sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. CABG'nin uzun vadeli sağkalım yararı, daha ileri iskemik kardiyomiyopatisi olanlarda (düşük EF veya 3 damar hastalığı) daha fazladır, ancak fayda yaş ilerledikçe azalmaktadır. Kılavuzda revaskülarizasyon ve ek cihaz tedavisi önerileri şu şekilde özetlemiştir.

- KAH+KY (LVEF≤%35) ve uygun koroner anatomi olan hastalarda sınıf 1 ile cerrahi revaskülarizasyon önerilmektedir.
- NYHA sınıf II-IV KY ve sekonder ciddi MY si olan hastalarda ilk seçenek sınıf 1 ile optimal medikal tedavidir.
- NYHA sınıf II-IV KY ve sekonder ciddi MY si olan, uygun anatomide ve LVEF %20-50 arası, LVESD≤70 mm sPAB≤70 mm olan hastalarda transkateter uç-uca mitral kapak onarımı sınıf 2a ile önerilmektedir.
- NYHA sınıf III KY ve yüksek natriüretik peptid oranları olan hastalarda implante edilebilir hemodinamik monitör ile PA basıncının kablosuz olarak izlenmesi sınıf 2b kanıt düzeyinde önerilmektedir.

CABG sırasında gerçekleştirilen cerrahi ventriküler yeniden şekillenme, inatçı kalp yetmezliği, büyük trombus veya iyi tanımlanmış anevrizma veya skardan kaynaklanan kalıcı aritmileri olan hastalarda, diğer tedavilerin etkisiz veya kontrendike olduğu durumlarda faydalı olabilir. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda gösterildi ki; tek başına CABG ile karşılaştırıldığında cerrahi ventriküler yeniden şekillenme ile kombine edilen CABG, ölüm veya hastaneye yatışta azalma veya semptomlarda iyileşme göstermemiştir.

KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA KALP KAPAK HASTALIĞI HAKKINDA YAKLAŞIM ÖNERİLER VE YENİLİKLER

AMERİKA KALP CEMİYETİ (ACC) tarafından yayınlanan 2022 kalp yetmezliği kılavuzunda kalp kapak hastalığına 2103 KY kılavuzundan farklı olarak ayrı bir başlık altında değerlendirilmiştir. Kalp kapak hastalığı (KKH), KY'de yaşam kalitesi ve hastaneye yatış sürecini kötüleştirdiği için kalp kapak hastalığı kılavuzları ışığında, optimal medikal tedavi ve multidisipliner bir ekip tarafından yaklaşım önerilmiştir.

Mitral Yetersizlik

Kılavuzlara uygun optimize edilen medikal tedavi, sol ventrikül işlev bozukluğuna sekonder gelişen mitral yetersizliğini (MY) iyileştirebilir ve perkütan veya cerrahi müdahale ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Optimal medikal tedaviye rağmen kalıcı şiddetli sekonder MY'si olan hastalar, klinik senaryoya bağlı olarak cerrahi veya transkateter onarımdan fayda görebilir. Bu nedenle, MY müdahalesi düşünülürken, KY konusunda uzman bir kardiyolog içeren multidisipliner bir kardiyovasküler ekiple hasta merkezli değerlendirmede bulunmak önemlidir. Kalp yetmezliği ve sekonder ciddi MY'si olan hastalarda transkateter mitral kapak perkütan uç uca onarım tedavisiyle ilgili iki randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. İlki COAPT çalışmasıdır. Bu çalışmada uç uca onarım, optimal medikal tedaviye randomize edildi. Netice de KY ve tüm nedenlere bağlı mortalite uç uca onarım grubunda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ancak diğer çalışma olan MİTRA-FR çalışmasında her iki grup arasında hastaneye yatış veya mortalite açısından herhangi bir fark bulunamamıştır. Seçili ve uygun anatomiye sahip, LVEF %20- %50, LVESD <70 mm ve sPAB <70 mmHg olan hastalarda perkütan mitral kapak uç uca onarımın faydalı olduğu gösterilmiştir.

Sekonder MY'nin optimal yönetimi sol ventrikül (LV) yeniden şekillenmesine bağlı olarak planlanılmalıdır. Sekonder MY'ye göre orantısız LV remodellingi izlenen hastalarda CRT, perkütan mitral kapak onarımı ve mitral kapak cerrahisi düşünülebilir. Sekonder MY ile orantılı LV remodelling izlenen hastalarda, optimal medikal tedavi ve CRT gibi, remodellingi tersine çeviren müdahaleler düşünülebilir.

Sekonder İleri Mitral Yetersizliğe Yaklaşım

1. Sekonder ileri mitral yetersizlikte medikal tedavi, kılavuzlar ışığında optimal düzenlenmelidir.
2. Hasta eğer CABG operasyonuna alınacaksa, mitral kapak cerrahisi önerilir (Sınıf 2a).
3. İleri mitral yetersizlikte; regürjitan volüm ≥ 60 ml, regürjitan fraksiyonu $\geq 50\%$, ERO $\geq 0,4$ cm² ise hastaların ejeksiyon fraksiyonuna bakılır.
 - LVEF $\geq 50\%$ olup optimal medikal tedaviye rağmen ciddi kalıcı semptomları olan hastalarda mitral kapak cerrahisi sınıf 2b ile önerilir.
 - LVEF $< 50\%$ olup optimal medikal tedaviye rağmen kalıcı semptomları olan hastalarda; mitral kapakta anatomik uygunluk varsa ve LVEF %20- %50, LVESD <70 mm ve sPAB <70 mmHg ise transkateter uç uca mitral kapak onarımı sınıf 2a ile önerilir. Bu değerler harici durumda mitral kapak cerrahisi sınıf 2b ile önerilir.

Aort Darlığı

Semptomatik ileri aort darlığı olan hastalarda transkateter ve cerrahi aort kapak tamiri veya değişimi sağkalımı, semptomları ve LV fonksiyonunu iyileştirebilir. Semptomsuz ileri aort darlığı olan hastalarda hala optimal medikal tedavi önerilmektedir.

Triküspit Yetersizliği

Sekonder triküspit yetersizliğinin şiddeti, sağ ventrikül fonksiyonuna ve pulmoner hipertansiyona bağlı olarak dinamik olabilir. Bu nedenle tedavi, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetersizliği ve kalp yetersizliği gibi altta yatan nedenlere yönelik olmalıdır. Dirençli triküspit yetersizliği olan hastalarda müdahalenin değerlendirilmesi için multidisipliner bir ekibe sevk önerilir.

KARDİYAK AMİLOİDOZ HAKKINDA ÖNERİLER VE YENİLİKLER

Kardiyak amiloidoz tanım ve teşhisi

Kardiyak amiloidoz; hücre dışı miyokardiyal hücre birikimi olan restriktif bir kardiyomiyopatidir. İmmunglobulin hafif zincirleri (AL-CM) ve transtretin amiloidozu (ATTR-CM) olmak üzere iki varyantı mevcuttur. Teşhis yaklaşımı şu şekilde paylaşılmıştır.

1. Kardiyak amiloidoz için klinik şüphe olan hastalar; serum ve idrarda monoklonal hafif zincirleri, serum ve idrarda immünifikasyon elektroforezi ve serumda serbest hafif zincirler açısından taranmalıdır (Sınıf 1).
2. Kardiyak amiloidoz için yüksek klinik şüphe olan, serum veya idrarda monoklonal hafif zincir zincir izlenmeyen hastalarda, transtretin kardiyak amiloidoz varlığını doğrulamak için kemik sintigrafisi yapılmalıdır (Sınıf 1).
3. Transtretin kardiyak amiloidoz tanısı konulan hastalarda, kalıtsal varyantı (ATTRv-CM), vahşi tip transtretin kardiyak amiloidoz (ATTRw-CM) varyantından ayırt etmek için TTR gen dizilimi ile genetik test yapılması önerilir (Sınıf 1).

Kardiyak amiloidoz tedavisi

Vahşi tip (ATTRw-CM) veya varyant transtretin kardiyak amiloidozu (ATTRv-CM) ve NYHA sınıf I ila III KY semptomları olan seçilmiş hastalarda, transtretin tetramer stabilizatör tedavisi (tafamidis) kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı için endikedir (Sınıf 1)

Kardiyak amiloidoz ve AF'si olan hastalarda CHADSVASC skorundan bağımsız olarak inme riskini azaltmak için antikoagülan önerilir (Sınıf 2a).

ATTR-CM ve EF \leq 40 olan hastaların optimal medikal tedaviye tolerasyonu düşüktür. ARNi, ACEi ve ARB'nin vazodilatör etkileri, özellikle amiloid ile ilişkili otonomik disfonksiyon nedeniyle hipotansiyonu şiddetlendirebilir. ATTR-CM'li hastalar kalp debisini sürdürmek için kalp hızı yanıtına güvendiğinden, beta blokerler KY semptomlarını kötüleştirebilir. ATTR-CM'de ICD ve CRT'lerin faydası randomize kontrollü çalışmaları olmadığından henüz belirsizdir.

Hastalık modifiye edici tedaviler arasında TTR susturucuları (mRNA inhibisyonu/bozunması yoluyla hepatik sentezi bozar: inotersen ve patisiran), TTR stabilizatörleri (yanlış katlanmayı/birikimi önler: diflunisal ve **tafamidis**) ve TTR bozucuları (hedef doku klirensi: doksisisiklin, tauroursodeoksikolik asit [TUDCA]) bulunur.

AL amiloidozu tedavi edilebilir ve kalp tutulumu olan AL amiloidozu olan hastalar zamanında tedavi için derhal hematoloji ve onkoloji bölümüne yönlendirilmelidir. İnotersen ve patisiran tedavileri, ATTRv-CM'de amiloidozla ilişkili polinöropatinin daha yavaş ilerlemesini sağlamaktadırlar. İnotersen ve patisiran ve yeni nesil mRNA inhibitörleri indirgeyicilerinin kardiyovasküler morbidite veya mortalite üzerindeki etkisine dair devam eden çalışmalar bulunmaktadır.

Kardiyak amiloidoza yaklaşım algoritması

1. Hastada kardiyak amiloidozu düşündüren öykü, ekg, ekokardiyografi ve kardiyak MR bulgusu varlığında, monoklonal hafif zincir varlığı kontrol edilir.
2. Monoklonal hafif zincir yokluğunda, hala amiloidoz ile ilgili yüksek şüphe mevcutsa kemik sintigrafisi (Tc-99m PYP) taraması yapılır (Sınıf 1).
 - Taramada anormallik saptanmazsa kardiyak amiloidoz olası değildir.
 - Taramada anormallik saptanırsa genetik analiz yapılarak TTR gen mutasyonu tipi tespit edilmesi gerekir (Sınıf 1).

3. Monoklonal hafif zincir varlığında; hematoloji-onkoloji bölümleri tarafından değerlendirilmek üzere hastalar yönlendirilmelidir. Değerlendirme neticesinde kalp veya diğer organlardan biyopsi planlanır.
 - Kalp biyopsisinde amiloid varlığı izlenmezse, kardiyak amiloidoz olası değildir.
 - Kalp biyopsisinde amiloid varlığı izlenirse, kardiyak amiloidoz türüne göre;
 - *AL-CM varlığında tedavi başlanması için hematoloji ve onkoloji ünitesine yönlendirilir
 - *ATTR-CM varlığında genetik analiz yapılarak TTR gen mutasyonu tipi tespit edilmesi gerekir (Sınıf 1).
4. TTR gen analizinde;
 - ATTRv-CM mutasyonu varlığında; genetik danışmana sevk edilir, aile bireyleri taranır, nöropati varlığında İnotersen ve patisiran tedavileri düşünülür.
 - ATTRwt-CM mutasyonu varlığında;
 - *KY varlığında bireyselleştirilmiş tedavi düşünülür
 - *NYHA sınıf 1-3 semptomları olan hastalarda tafamidis tedavisi düşünülür (Sınıf 1).
 - *AF varlığında CHADSVASC skorundan bağımsız olarak antikoagülan önerilir (Sınıf 2a).

KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA KOMORBİDİTELER İLE İLGİLİ ÖNERİLER

Kalp yetmezliği hastalarında çoklu morbidite yaygındır. Hastaların %85'inde 2 veya daha fazla komorbid durum vardır. Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diyabet, anemi, kronik böbrek hastalığı (KBH), morbid obezite, patolojik zayıflık ve malnütrisyon KY hastalarında en sık görülen komorbid durumlar arasındadır. Bu kronik durumlar KY'nin yönetimini zorlaştırır ve prognozu üzerinde olumsuz bir etki oluşturur. KY hastalarında, kanıtlar ışığında bu hastalıkların çoğuna yönelik spesifik tedavi yaklaşımı zordur. Örneğin, kalp yetmezliği olan hastalarda depresyon yaygın olmasına ve yaşam kalitesini ve mortaliteyi güçlü bir şekilde etkilemesine rağmen, antidepresanlar gibi geleneksel tedaviler sonuçları iyileştirmede etkili olmamıştır. Bu sebeple 2022 ACCF/AHA KY kılavuzunda 2013 kılavuzunda farklı olarak, KY'nde komorbiditelere daha geniş yer verilmiştir. KY ve komorbid hastalara yaklaşım önerileri kısaca şu şekildedir:

1. Anemili veya anemisiz HFrEF ve demir eksikliği olan hastalarda, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini iyileştirmek için intravenöz demir replasmanı önerilir (Sınıf 2a).
2. Kalp yetmezliği ve anemisi olan hastalarda, morbidite ve mortaliteyi iyileştirmek amacıyla eritropoietin stimüle edici ajanlar kullanımı önerilmez (Sınıf 3).
3. KY ve hipertansiyonu olan hastalarda, optimal medikal tedavinin maksimum tolere edilebilecek hedef dozda kullanılması önerilir (Sınıf 1).
4. Kalp yetmezliği olan ve uykuda solunum bozukluğu şüphesi olan hastalarda, tanıyı doğrulamak, obstrüktif veya santral uyku apnesi ayırımı yapmak için kılavuzlara uygun bir uyku değerlendirmesi yapılması önerilir (Sınıf 2a).
5. KY ve obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda, uyku kalitesini iyileştirmek ve gündüz uykululuğunu azaltmak için sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi önerilir (Sınıf 2a).
6. KY ve santral uyku apnesi olan, NYHA sınıf II ila IV hastalarda adaptif basınç destekli servo ventilasyon (ASV) cihazları önerilmez (Sınıf 3)

Kalp Yetmezliği ve Atriyal Fibrilasyon

AF ve KY arasındaki etkileşim karmaşıktır. AF, KY'nin semptom ve progresyonunu kötüleştirirken, KY de AF riskini artırmaktadır. Bu sebeple bu hastalara multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, KY ve AF'si olanlarda antikoagülasyon kullanımını desteklerken, AF'si olmayan KY hastalarında önerilmemektedir.

Hız veya ritim kontrol stratejisi arasındaki seçim, KY hastalarında önem arz eder. Ritim kontrol stratejisi hem hasta semptomlarını hem de sinüs ritmi ile daha iyi ventriküler fonksiyon olasılığını artırır. Ancak antiaritmik ajanlarla yapılan ritim kontrol stratejisinin, yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hız kontrol stratejisine göre bir faydası gösterilememiştir. Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda, ablasyonla yapılan ritim kontrol stratejisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir ve antiaritmik ilaçlara tercih edilebileceği belirtilmiştir. Hız kontrolü girişimlerine rağmen hızlı yanıtı AF'den kaynaklanan kardiyomiyopatisi olduğu düşünülen hastalar, sinüs ritmini korumak için agresif bir şekilde tedavi edilmelidir ve bu başarılı olmazsa, bir CRT cihazı yerleştirilerek atriyoventriküler nodal ablasyon düşünülebilir. LVEF değerleri >50 ise, RV pacing ile karşılaştırıldığında CRT'nin yararlı olduğuna dair güncel bir kanıt yoktur.

AF ve KY olan hastalarda güncel öneriler şu şekildedir:

1. Paroksizmal, persitant ve permanent AF'si olan ve CHA₂DS₂-VASc skoru erkekler için ≥ 2 kadınlar için ≥ 3 olan kronik KY hastalarına kronik antikoagulan tedavi uygulanmalıdır (Sınıf 1).
2. Paroksizmal, persitant ve permanent AF'si olan kronik KY hastalarında, uygun hastalarda varfarin yerine DOAC önerilir (Sınıf 1).
3. KY hastalarında AF'nin neden olduğu semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmek için AF ablasyonu düşünülebilir (Sınıf 2a).
4. AF ve LVEF ≤ 50 olan hastalar için, ritim kontrol stratejisi başarısız olursa veya istenmiyorsa ve ayrıca tıbbi tedaviye rağmen ventriküler hızlar yüksek seyrediyorsa, atriyoventriküler nod ablasyonu ve CRT cihaz implantasyonu düşünülebilir (Sınıf 2a).
5. Kronik KY ve paroksizmal, persitant ve permanent AF'si olan olan hastalar için, ek risk faktörleri olmayan erkekler ve kadınlar için kronik antikoagulan tedavi önerilir (Sınıf 2a).

Emperor-Preserved Çalışması¹

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Hastalarında Empagliflozin

Özetleyen - Derleyen

Dr. Öğr. Üyesi Emre Ertürk

İzmir Ekonomi Üniversitesi Medicalpark Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kalp yetmezliği hastaları düşük ya da korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile başvurabilirler. Düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalar, vücutta nörohormonal sistemlerin aşırı aktivasyonunu azaltacak ilaçlarla tedavi edilebilirken, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve neprilisin inhibitörleri ile bazı faydalar gösterilmiş olmakla birlikte, etkiler bazı alt gruplara sınırlıdır ve istenilen düzeyde değildir.

Daha önce yapılan Emperor-Reduced çalışmasında kanıtlandığı üzere, sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri, düşük ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetmezliği hastalarında yetmezlik nedeni hastane yatış riskini azaltmaktadır fakat korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarındaki etkinlikleri net değildir.

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetmezliği Hastalarında Empagliflozin Sonlanım Çalışması (EMPEROR-Preserved), korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastalarında empagliflozin ile SGLT2 inhibisyonunun majör kalp yetmezliği sonlanımları üzerindeki etkisini araştırmak üzere dizayn edilmiştir.

Emperor-Preserved çift kör bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. 18 yaş ve üzerindeki hastaların alındığı bu çalışmada, sınıf II-IV kalp yetmezliği ve %40 üzerinde ejeksiyon fraksiyonu olan 5988 hasta rutin tedaviye ek olarak, günde 10 mg empagliflozin veya placebo gruplarına randomize edilmiştir. Başlangıçta N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) 300pg/ml (atriyal fibrilasyon var ise 900 pg/ml) olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Birincil sonlanım noktası kalp yetersizliği nedeni hastaneye yatış ya da ölümün birleşiminden oluşmaktadır. Kalp yetmezliğinden bağımsız olarak klinik durumu kötü etkileyebilecek hastalığı olan ve hasta güvenliğini riske atabilecek durumu olan hastalar ise çalışmaya dahil edilmemiştir.

Takipsüresinin sonunda, birincil sonlanım noktası, empagliflozin grubunda 2997 hastanın 415'inde (%13,8), plasebo grubunda 2991 hastanın 511'inde (%17,1) saptanmıştır ($P<0,001$). Bu etki temel olarak empagliflozin grubunda kalp yetmezliği nedeni hastane yatış riskinin düşüklüğüne bağlanmıştır. Empagliflozinin etkinliği diyabet olan ve olmayan hastalarda benzerdir. Toplam kalp yetmezliği nedeni hastane yatışı sayıları empagliflozin grubunda, plasebo grubundan düşük bulunmuştur (empagliflozin ile 407 ve placebo ile 541; $P<0,001$).

Sonuç olarak empagliflozin, diyabet varlığından bağımsız olarak, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında, kalp yetmezliği nedeni hastane yatışı ve kardiyovasküler ölümden oluşan birleşik sonlanım riskini %21 oranında azaltmıştır. Bu etki temel olarak empagliflozin ile kalp yetmezliği kaynaklı yatışların %29 daha az olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Primer sonlanım, neredeyse bütün hasta alt gruplarında eşit olarak benzer oranda izlenmiştir. Empagliflozin kalp yetmezliği nedeni hastane yatışlarını azaltmasının yanında, kalp yetmezliği nedeni ilk hastane yatışına kadar olan süreyi de uzatmıştır. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastaların değerlendirildiği EMPEROR-Reduced çalışması ile karşılaştırıldığında, SGLT-2 inhibisyonunun kalp yetmezliğinin fenotipinden bağımsız olarak fayda sağladığı düşünülmüştür.

EMPEROR-PRESERVED Çalışması ACC-2022 Kalp Yetmezliği Kılavuzunda Kendisine Nasıl Yer Buldu?

ACC tarafından 2022 yılında yayınlanan kalp yetmezliği kılavuzunda, daha önceki kılavuzlarla karşılaştırıldığında, en güncel önerilerin SGLT2i'nin kullanımı konusunda olduğunu görmekteyiz. Emperor Reduced düşük EF'li, Emperor Preserved ise 40 üzerinde EF'si olan hastalar için kılavuz değiştiren çalışmalar olmuştur. Emperor Preserved çalışmasının verileri baz alınarak SGLT2i, HFmrEF ve HFpEF tedavisinde 2a endikasyon olarak, ARNI, MRA ve ARB gruplarından daha kuvvetli bir endikasyonla kılavuzda yer almıştır. Kılavuzda bulunan önerileri destekleyen metin açıklamalarına bakıldığında Emperor-Preserved çalışmasından detaylı şekilde bahsedildiği ve temel metin olarak bu çalışmanın alındığı görülmektedir³.

APAF-CRT Mortalite Çalışması

Kalıcı Atriyal Fibrilasyonlu ve Dar QRS'li Hastalarda AV Kavşak Ablasyonu ve Kardiyak Resenkronizasyon: APAF-CRT Mortalite Çalışması²

Özetleyen - Derleyen

Dr. Öğr. Üyesi Emre Ertürk

İzmir Ekonomi Üniversitesi Medicalpark Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Günlük klinik pratiğimizde atriyal fibrilasyon (AF) ve kalp yetmezliği (KY) olan hastalar genellikle farmakolojik hız kontrolü ile tedavi edilmektedirler. Ventrikül hızının kontrolü, kalp yetmezliği semptomlarında belirgin iyileşme sağlayabilmektedir fakat AF'li kalp yetmezliği hastalarında optimal hız bilinmemektedir. Atriyoventriküler kavşak ablasyonu, ventrikül hızını yavaşlatıp atımları düzenli hale getirerek, semptomları, yaşam kalitesini ve kardiyak fonksiyonları iyileştirmektedir. AV kavşak ablasyonu ile hız kontrolü sağlanmakta fakat kalıcı sağ ventriküler uyarım sonucu oluşan disenkroni, düzenli ve yavaş ritmin sağladığı faydayı tersine çevirebilmektedir. Biventriküler uyarım ise fizyolojik olmayan sağ ventrikül uyarımının olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaktadır.

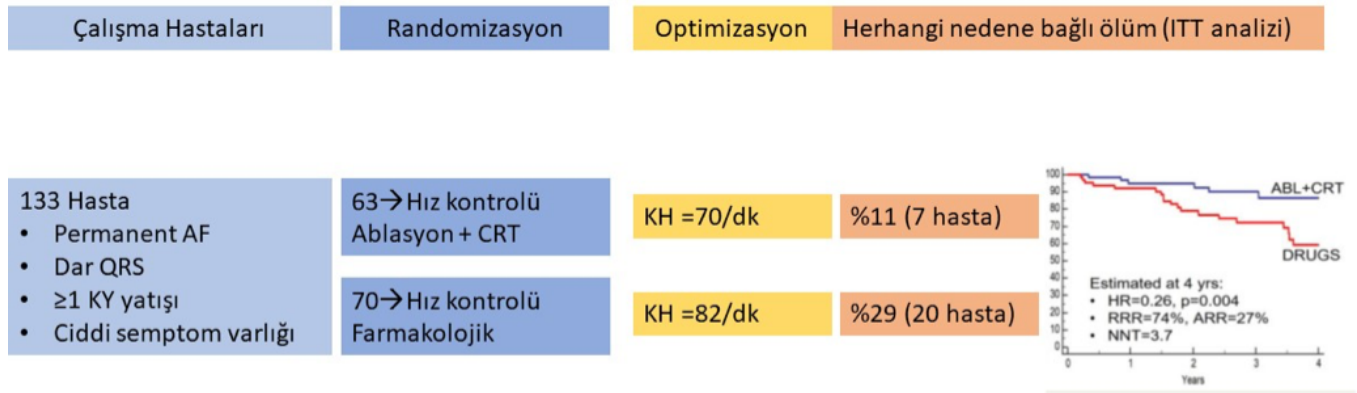
Yapılan çalışmalar sonucunda, atriyal fibrilasyonu (AF) olan kalp yetmezliği (KY) hastalarında, atriyoventriküler kavşak ablasyonu ve biventriküler pacemaker (ablasyon + CRT) ile katı ve düzenli hız kontrolünün, kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışlarında farmakolojik hız kontrolüne üstün olduğu saptanmıştır. Fakat, bu yaklaşımın sağ kalıma olan katkısı bilinmemektedir. APAF-CRT (The Ablate and Pace for Atrial Fibrillation-cardiac resynchronization therapy) çalışmasında her iki grup tüm nedenlere bağlı mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Bu uluslararası, açık etiketli, kör sonlanım çalışmasında, 6 aydan uzun süreli ciddi semptomatik kalıcı AF, dar QRS (≤ 110 ms) ve son bir yılda en az bir kez kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışı olan hastalar ablasyon + CRT ve farmakolojik tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Çalışmanın hipotezi ablasyon+CRT tedavisinin birincil sonlanım olan tüm nedenlere bağlı ölümü azaltmada üstün olup olmadığıdır.

Bu çalışmada toplam 133 hasta randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası, ablasyon+CRT grubunda 7(%11) hastada, ilaç grubunda ise 20 (%29) hastada görülmüştür ($p=0,004$). Öngörülen ölüm hızları, ikinci yılda sırasıyla %5 ve %21; dördüncü yılda %14 ve %41'dir. Ablasyon+CRT'nin tüm nedenli ölümler üzerindeki etkililiği, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ≤ 35 ve >35 olan hasta gruplarında benzer olarak saptanmıştır. Tüm nedenli ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışlarının birleşiminden oluşan ikincil sonlanım ablasyon+CRT grubunda belirgin olarak düşük saptanmıştır ($p=0,002$).

APAF-CRT mortalite çalışması göstermiştir ki, ablasyon+CRT, kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışı olan kalıcı AF ve dar QRS'li hastalarda, bazal EF değerinden bağımsız olarak, mortaliteyi azaltmada farmakolojik tedaviye üstündür. 4 yıllık takipte, rölatif ve mutlak risk azalması sırasıyla %74 ve %27 saptanmıştır. Buna ek olarak, ablasyon+CRT, herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle yatıştan oluşan birleşik sonlanımı %60 oranında azaltmıştır. Başlangıç dönemindeki fayda daha çok hastane yatışlarındaki azalmaya, son dönemdeki fayda ise ölüm oranlarındaki azalmaya bağlanmıştır.

Daha önceki yapılan benzer çalışmalarda mortalite avantajı net olarak ortaya konamamıştır. Bunun temel nedeninin, biventriküler uyarım yanında ablasyon sonrası kalp hızının sıkı bir şekilde 70/dk seviyesinde tutulması olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, halihazırda CRT endikasyonu bulunan AF ve geniş QRS'li hasta grubuna genellenemez fakat bazı çalışmalar geniş QRS'li hastalarda da sağkalım avantajı olduğunu göstermiştir.

Çalışmanın kısıtlılıklarını incelediğimizde; hastası sayısının görece az olması, bulguların genellenebilirliğinin sorgulanmaktadır. Çoğu hasta ileri yaştadır ve NYHA ≥ 3'tür. APAF-CRT çalışmasındaki hastaların özellikleri, kalp yetmezliği nedeniyle az bir kez yatışı olan, ciddi derecede semptomatik yaşlı AF hastaları ile benzerdir. Bu nedenle, daha az ciddi kalp yetmezliği hastaları için kullanılabilirliği sınırlıdır. Çalışma protokolünde, farmakolojik hız kontrolünün değerlendirilmesindeki işlemler dahil edilmemiştir. Farmakolojik hız kontrolünün optimizasyonu, araştırmacının klinik deneyimleri doğrultusundaki kendi kararına bırakılmıştır.



APAF-CRT Çalışması ve ACC-2022 Kalp Yetmezliği Kılavuzu

APAF-CRT mortalite çalışması 2022 ACC Kalp Yetmezliği kılavuzunda kendisine ayrı olarak yer bulamamıştır fakat aynı çalışma grubu tarafından yürütülmüş olan 2018 tarihli çalışma, temel kılavuz önerisini oluşturması nedeniyle verilmiştir. Bu morbidite çalışmasının APAF-CRT mortalite çalışmasından farkı, mortalitenin değerlendirilmemiş olması ve AF'li hastalarda kavşak ablasyonu + CRT tedavisinin mortalite faydasından ziyade, yaşlı hasta grubunda, kalp yetmezliği nedeniyle yatışı azaltarak, yaşam kalitesini arttırdığını göstermiş olmasıdır. Kılavuzda EF değeri ≤50 olan AF hastalarında, ritim kontrol stratejisi uygun olmadığında ya da yapılamadığında, ventrikül hızı da yüksek ise 2a endikasyonla AV nod ablasyonu ve CRT implantasyonu önerilmiştir. APAF-CRT mortalite çalışmasında ise bazal EF değerinden bağımsız olarak mortalite faydası gösterilmiştir³.

Referanslar

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.
2. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E, Calò L, Mascia G, Mont L, Vernooy K, van Dijk V, Allaart C, Fauchier L, Gasparini M, Parati G, Soranna D, Rienstra M, Van Gelder IC; APAF-CRT Trial Investigators. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J*. 2021 Dec 7;42(46):4731-4739. doi: 10.1093/eurheartj/ehab569. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 16; Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Dec 08; PMID: 34453840.
3. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines Paul A. Heidenreich, MD, MS, FACC, FAHA, FHFS Chair, Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, FAHA, FHFS Vice Chair, David Aguilar, MD, MSc, FAHA, Larry A. Allen, MD, MHS, FACC, FAHA, FHFS, Joni J. Byun, Monica M. Colvin, MD, MS, FAHA, Anita Deswal, MD, MPH, FACC, FAHA, FHFS, Mark H. Drazner, MD, MSc, FACC, FAHA, FHFS, Shannon M. Dunlay, MD, MS, FAHA, FHFS, Linda R. Evers, JD, James C. Fang, MD, FACC, FAHA, FHFS, Savitri E. Fedson, MD, MA, Gregg C. Fonarow, MD, FACC, FAHA, FHFS, Salim S. Hayek, MD, FACC, Adrian F. Hernandez, MD, MHS, Prateeti Khazanie, MD, MPH, FHFS, Michelle M. Kittleson, MD, PhD, Christopher S. Lee, PhD, RN, FAHA, FHFS, Mark S. Link, MD, Carmelo A. Milano, MD, Lorraine C. Nnacheta, DrPH, MPH, Alexander T. Sandhu, MD, MS, Lynne Warner Stevenson, MD, FACC, FAHA, FHFS, Orly Vardeny, PharmD, MS, FAHA, FHFS, Amanda R. Vest, MBBS, MPH, FHFS, Clyde W. Yancy, MD, MSc, MACC, FAHA, FHFS