



BÖLÜM 55

İkincil (Fonksiyonel) Mitral Yetersizliği Tıbbi Tedavisi

Dilaver ÖZ¹

GİRİŞ

İkincil (veya fonksiyonel) mitral yetersizlik (MY), sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonunun (EF) azaldığı düşük EF'li (DEF) kronik kalp yetmezliğinde (KY) sıklıkla meydana gelir. Kronik ikincil MY'de mitral kapak lifletleri ve kordalar genellikle normal veya minimal düzeyde kalınlaşmıştır. Bununla birlikte MY, koroner arter hastalığı (iskemik kronik ikincil MY) veya idiyopatik miyokard hastalığının (iskemik olmayan kronik ikincil MY) neden olduğu ciddi LV işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Kapak lifletlerinin birleşmesini önleyen LV'nin yeniden şekillenmesi sonrası gelişen geometrik distorsiyon ile papiller kaslar lateral ve apikale yönlenir. Lifletlerde meydana gelen gerilme nedeniyle tam olarak kapanamaz ve sonuç olarak MY gelişir. İkincil MY'li KY hastalarının yönetimi karışık ve tartışmalıdır. Kronik İkincil MY için net bir tedavi şekli yoktur. İkincil MY, hastalığın sadece bir bileşenidir ve mitral kapak yetersizliğinin restorasyonu tek başına tedavi edici değildir. Multidisipliner Kalp Ekibine (MDE) zamanında sevk edilmesini gerektirir. Bireysel bir hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanmış en iyi tedavi içeriğini,

sırasını ve zamanlamasını elde etmek için KY'nin MDE tarafından yönetimi Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) kılavuzunda (Sınıf IC) (1,2) ve Amerikan Kalp Cemiyeti Kılavuzlarında (AHA/ACC) (Sınıf IC)^{3,4} tavsiye edilir. KY ortamında MDE'de bir KY uzmanı, bir kardiyovasküler görüntüleme uzmanı, bir kardiyak elektrofizyoloji uzmanı, perkütan mitral kapak müdahalesi konusunda uzman bir girişimsel kardiyolog ve mitral kapak cerrahisinde deneyimli bir kalp cerrahı bulunmalıdır. Yerel kurumsal koşullara göre bu ekip, özellikle karmaşık klinik ve anatomik özelliklere sahip hastaları tartışmak için düzenli olarak toplanmalıdır.

İLAÇ TEDAVİSİ

Semptomatik orta veya şiddetli (Evre C-D) ikincil MY'de kılavuza yönelik tıbbi tedavi (OMT) ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), LV ters yeniden şekillenmenin tersine çevrilmesine odaklanan tıbbi tedavinin temel taşlarıdır¹. Nöro-hormonal inhibitörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri, DEF'li hastalarda kontrendike veya tolere edilemez olmadıkça ve-

¹ Uzm. Dr. Dilaver ÖZ, S.B. S.B.Ü. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü drdilaveroz@gmail.com



nemeleri tamamlayan PMKO tedavi şeklidir^{25,4}. Amerikan Kalp Cemiyeti Kılavuzları (AHA/ACC), KY için OMT altında iken kalıcı semptomları (NYHA sınıf II, III veya IV), LV sistolik disfonksiyonuna (LVEF <%50) bağlı kronik şiddetli (Evre D) ikincil MY'si olan, ekokardiyografik olarak tanımlanmış uygun anatomiye sahip, (LVEF %20-%50 arasında, LVSC≤70mm, pulmoner arter sistolik basıncı≤70 mmHg) hastalarda PMKO tedavisini Sınıf 2a olarak önermektedir^{4,25,26}. Fransa ve ABD/Kanada'da yapılan randomize kontrollü MITRA-FR²⁵ ve COAPT⁴ çalışmaları ile OMT'ye rağmen orta-şiddetli (Evre C-D) ikincil MY'si olan semptomatik (NYHA II-IV) hastalarda tedavide PMKO rolüne değinildi. Çalışma sonuçları 2018'de 2 ve 3 yıllık takip verileri ise 2019 ve 2020'de yayımlandı²⁷⁻²⁸. MITRA-FR çalışması ile perkütan onarımın OMT'ye eklenmesinin bir yılda tüm nedenlere bağlı mortalite veya KY'ye bağlı yeniden hastaneye yatıştan oluşan bileşik birincil sonlanım noktası üzerinde hiçbir faydası gösterilemedi. İki yıllık takip sonuçlarına göre de bu bulgular da hiçbir değişiklik gözlenmedi²⁷. COAPT çalışmasında ise tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış ve iki yıllık mortalite oranı MitraClip grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bulgular LV ters yeniden şekillenme ile ilişkiliydi²⁵. Hastaların fonksiyonel kapasitelerinde anlamlı düzelme ile birlikte LV diyastol sonu hacimlerinde azalma saptandı²⁹. Her iki çalışma ile çok farklı sonuçlara ulaşılmasına rağmen her iki çalışma birlikte ele alındığında, Mitra Clip tedavisinin şiddetli MY ve daha az ilerlemiş LV dilatasyonu olan ve MY azalmasının elde edilebileceği hastalarda en iyi sonucu verdiği sonucuna varılabilir. Devam eden RESHAPE-HF₂ çalışması, semptomatik kalp yetmezliği (NYHA sınıf II, III veya ayaktan IV), LVEF %15-45, bir önceki yıl içinde en az bir kalp yetmezliği öyküsü veya artmış natriüretikpeptid seviyesi olan orta-şiddetli veya şiddetli İkincil MY'yi (EROA >30 mm²) Mitra Clip implantasyonu artı OMT veya tek başına OMT'ye randomize edecektir. Sonuçlarının 2022'de açıklanması

beklenmektedir. Bu arada, MATTERHORN çalışması, LVEF≥20 olan yüksek cerrahi risk altındaki hastalarda PMKO tedavisinin yararlarını ameliyat ile karşılaştırmaktadır. Uçtan uca onarıma yanıt verenleri belirlemek için MITRA-FR ve COAPT veri tabanlarının devam eden analizleri ile birleştirilmiş bu ve gelecekteki çalışmaların sonuçlarına, ikincil MY'nin perkütan tedavisi için doğru klinisyenler tarafından doğru hastaların seçimini sağlayan algoritmaları geliştirmek için acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Şiddetli sağ ventrikül bozukluğu veya akciğer hastalığı, nörolojik veya kas-iskelet sistemi hastalıklarının bir sonucu olarak hareket kabiliyetinin bozulması veya ileri bunama nedeniyle çok sınırlı yaşam beklentisi (<1 yıl) olan ve yaşam kalitesinde küçük bir semptomatik fayda elde etmesi beklenen hastalarda perkütan uygulamalardan kaçınılmalıdır. Bu hastalar için uzman destek bakım sağlanmalıdır.

Sonuç olarak ikincil MY'de kılavuza yönelik maksimal dozlarda, MDE gözetiminde verilen OMT ve KRT tedavileri Sınıf 1a öneri ile tedavinin temel taşlarıdır. PMKO tedavisi seçilmiş hastalarda Sınıf 2a olarak kılavuzlar tarafından önerilmektedir. MitraClip'in güvenilirliği ve faydası seçilmiş hastalarda artık kanıtlandığından, geri dönüşü olmayan LV yeniden şekillenmesini ve sistolik bozulmayı önlemek için hastalığın doğal seyrinde daha erken müdahale potansiyelinin gelecekteki çalışmalarda titizlikle değerlendirilmesi gerekecektir.

KAYNAKLAR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
2. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:1505–1535.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Circulation. 2013;128:242–327.
4. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure N



- Engl J Med 2018;379:2307-2318.
5. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al. CAPRICORN Echo Substudy Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodelling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004;109:201-206.
 6. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation* 2005;111:3411-3419.
 7. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1201-1205.
 8. Waagstein F, Stromblad O, Andersson B, et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodelling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2003;5:679-691.
 9. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation* 2019;139:1354-1365.
 10. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, et al. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation: pathophysiology and therapeutic implications. *Circulation* 2017;135:297-314.
 11. Palardy M, Stevenson LW, Tasissa G, et al. ESCAPE Investigators. Reduction in mitral regurgitation during therapy guided by measured filling pressures in the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2009;2:181-188.
 12. Pan K.-L, Singer D.E., Ovbiagele B., et al. "Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6: doi.org/10.1161/JAHA.117.005835
 13. Lip GYH, Jensen M, Melgaard D, et al. Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: evaluating 'valvular heart disease' in a nation wide cohort study. *Europace* 2019;21:33-40.
 14. Parthenakis FI, Patrianakos AP, Simantirakis EN, et al. CRT and exercise capacity in heart failure: the impact of MV regurgitation. *Europace* 2008;10:96-100.
 15. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985.
 16. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
 17. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, et al. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2071-2077.
 18. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: Results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:480-488.
 19. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Europace* 2011;13:829-838.
 20. Van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation* 2011;124:912-919.
 21. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, et al. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response are part from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:438-445.
 22. Onishi T, Onishi T, Marek JJ, et al. Mechanistic features associated with improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy and their relation to long-term patient outcome. *Circ Heart Fail* 2013;6(4):685-93.
 23. Stolfo D, Tonet E, Barbati G, et al. Acute hemodynamic response to cardiac resynchronization in dilated cardiomyopathy: Effect on late mitral regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(11):1287-90.
 24. Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-year results of randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013 ;62:317-328.
 25. Obadia JF, Messika Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*.2018;379:2297-306.
 26. Otto, C.M, Nishimura, RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology /American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines *Circulation*. 2021;143:72-127.
 27. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1619-27.
 28. Mack M, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Three-years outcomes from a randomized trial of transcatheter mitral valve leaflet approximation in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation. Presented at TCT; Sept 25-29, San Francisco, 2019.
 29. Mack MJ, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Cardiovascular Outcomes Assessment of the Mitra Clip in Patient with Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: Design and rationale of the COAPT trial *Am Heart J*. 2018 ; 205:1-11.