

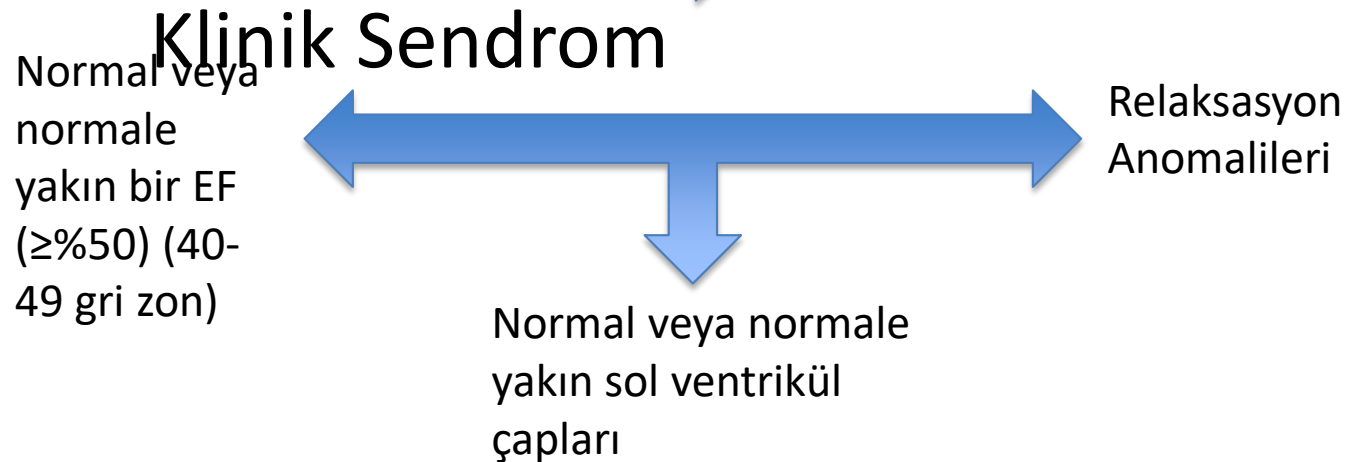
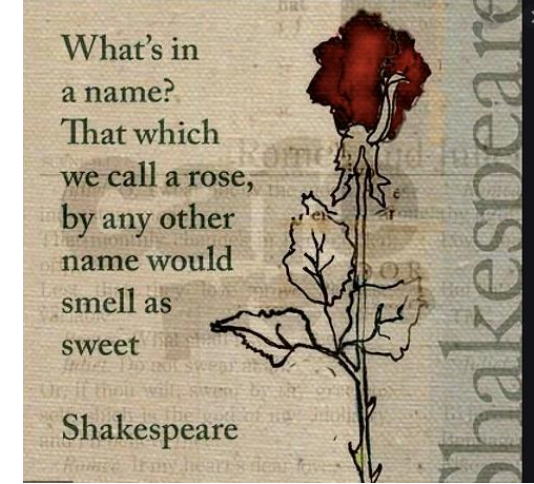
Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetersizliğine Nasıl Tanı Koyalım ve Nasıl Tedavi Edelim?

Doç. Dr. Samim Emet

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji
Anabilim Dalı

Terminoloji

- Normal Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
- Diyastolik Kalp Yetersizliği
- Non-sistolik Kalp yetersizliği
- Hipertansif-Metabolik Kalp Yetersizliği



EFkKY Tanımı

KY Tipi		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterler	1	Semptomlar ± Bulgular	Semptomlar ± Bulgular	Semptomlar ± Bulgular
	2	LVEF < %40	LVEF %40 - 49	LVEF ≥ %50
	3	-	1. Artmış NP düzeyi 2. Ek kriterlerden en az biri: a- Altta yatan yapısal kalp hastalığı b- Diyastolik disfonksiyon	1. Artmış NP düzeyi 2. Ek kriterlerden en az biri: a- Altta yatan yapısal kalp hastalığı b- Diyastolik disfonksiyon

Epidemiyoloji

- Kalp yetersizliği olan 65 yaş üstü hastaların %70 den fazlası EF korunmuş KY'dir
- EFkKY'nin insidans ve prevalansı EfdKY'ye göre her 10 yılda %10 daha fazla artmaktadır.
- Ortalama yaşam süresinin uzaması ile yaşlı popülasyonun daha da artacağı düşünülürse EFkKY ile EfdKY arasındaki insidans ve prevalans farkı EFkKY lehine gittikçe daha da açılacağı aşikardır

EFkKY'de zorluklar

- Uzun yıllar EFkKY'nin EFdKY'nin prekürsoru olduğuna inanıldı
(Ancak daha sonra bu iki durumun birbirinden tamamen farklı olduğu anlaşılmıştır. Çünkü EFkKY'ı için obezite,metabolik sendrom ve sedanter yaşam risk faktörü iken EFdKY için değildir)
- EFkKY tanısı zordur çünkü EF normal ve kardiyak konjesyonu non invaziv değerlendirmek çok zordur (çoğu hasta sadece egzersiz ile hemodinamik sorun yaşamaktadır)
- Tedavide mortalite ve morbidite faydasını göstermede çoğu çalışma başarısız olmuştur (en önemli nedenlerinden biri patofizyolojisinin tam anlaşılamaması ve hasta popülasyonunun çok heterojen olmasıdır)

EFdKY//EFkKY

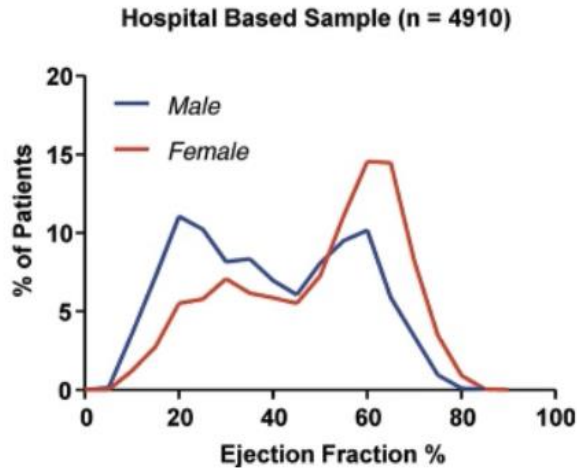


Figure 1. Bimodal distribution of ejection fraction in heart failure.

- Yaşlı
- Kadın
- HT
- Obez
- A. Fibrilasyon
- KBY
- KOAH

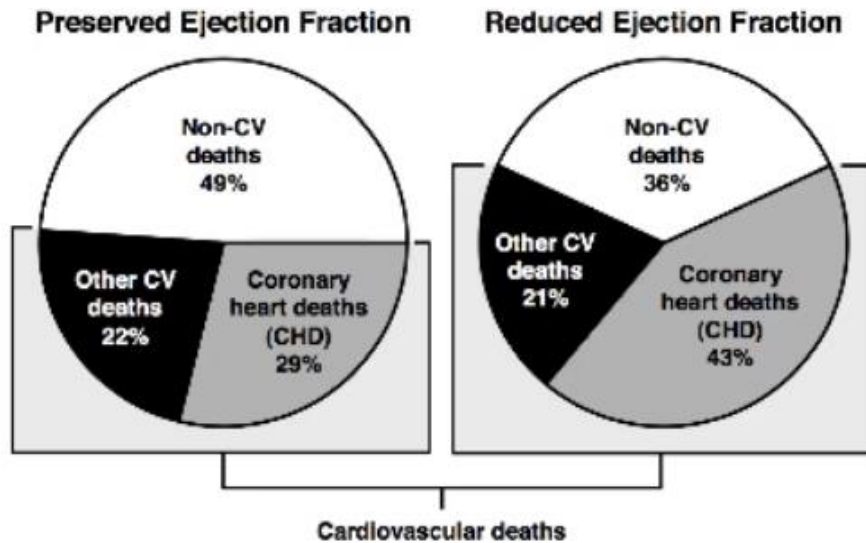
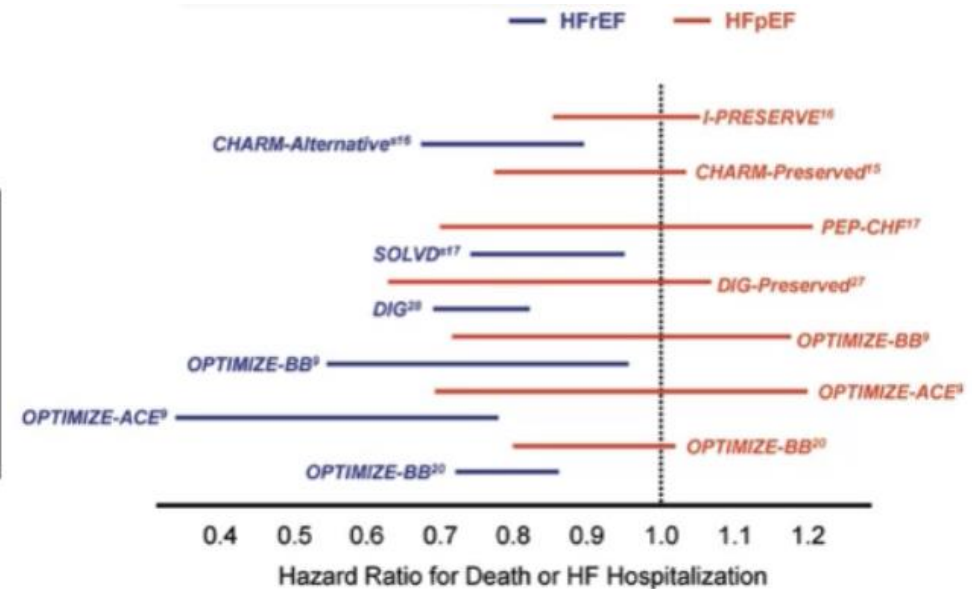
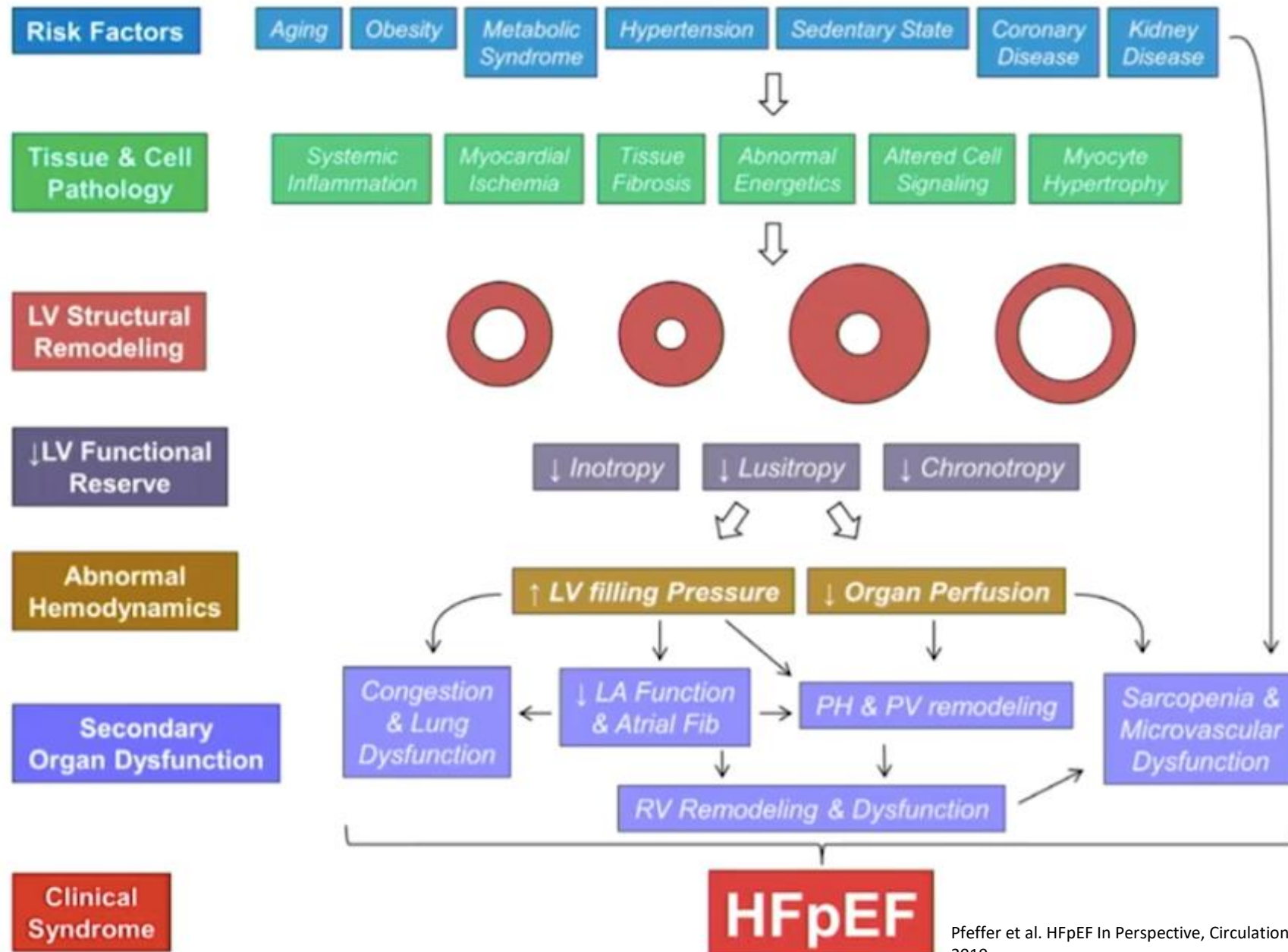


Figure. Causes of death by EF.



PATOFİZYOLOJİ



KALP YETERSİZLİĞİ TANIMI:

Şema	Tanım/kriter	Uygulama
Framingham	Major kriterler: PND, JVD, dinlemekle raller, radyografik kardiyomegali, akut pulmoner ödem, S3 gallo, artmış santral venöz basınç: (>16 cm), hepatojugüler reflü, 5 günde >4.5 kg tedavi ile kayıp olması Minör kriterler: Bilateral ayak bileği ödemi, nocturnal öksürük, sıradan egzersizle bile dispne, hepatomegaly, plevral effüzyon, taşikardi (>120), maksimum vital kapasitede 1/3 azalma	2 major, 1 major ve 2 minör kriter veya açıklanabilir başka sebep olmadan bir minor kriter
Hemodinamik	Normal dolum basınçlarında kalbin metabolic ihtiyacı karşılayacak şekilde pompalama fonksiyonunu yapamaması	İstirahatte ≥ 15 mmHg pulmoner kapiller wedge basınç, egzersizle ≥ 25 mmHg pulmoner kapiller wedge basıncının olması

EFkKY KLİNİK BAŞVURU

Mekanizmalar:

- 1) Ventriküler Disfonksiyon
 - Relaksasyon azalması
 - Bozulmuş ventriküler dolum
 - Sistolik disfonksiyon
- 2) Atrial Disfonksiyon
- 3) Otonomik Disfonksiyon
- 4) Kronotropik inkompetans
- 5) Vasküler disfonksiyon
- 6) Vasküler stiffness
- 7) Artmış Kan basıncı
 - Egzersize artmış kan basıncı yanıtı
 - Pulmoner hipertansiyon
- 8) Dinamik mitral yetersizliği

EFkKY

Komorbiditeler:

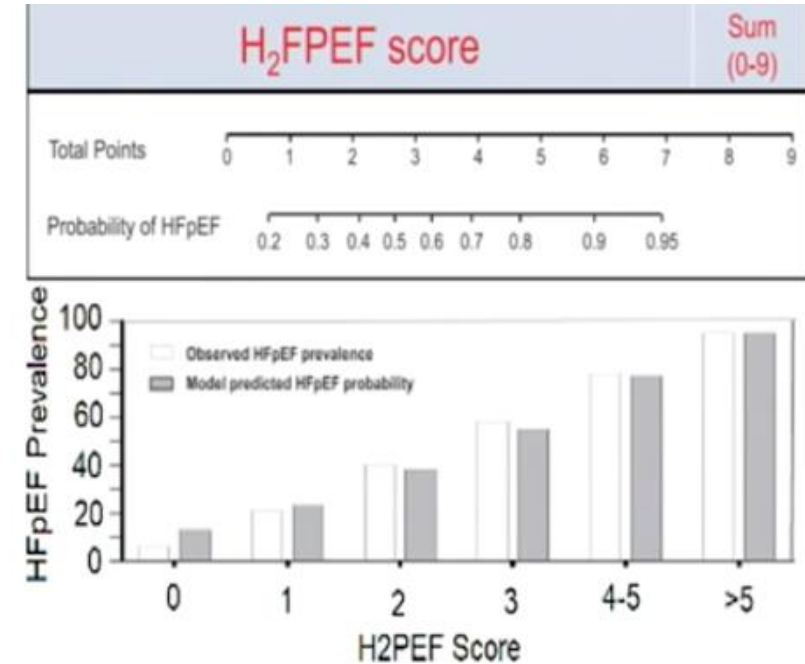
- 1) AC Hastalıkları
 - KOAH
- 2) Demir eksikliği ve Anemi
- 3) Böbrek Yetersizliği
 - Volüm yüklenmesi
- 4) Yaşlanma ve kondüsyonsuzluk
- 5) Obezite ve Sarkopeni
- 6) Psikiyatrik Bozukluklar-Depresyon
- 7) Hipertansiyon-Diyabet

Klinik başvuruda hastalar çok heterojendir.

EfkKY Tanısı (H₂FPEF skoru)

H2FPEF skor

Skor	Klinik Değişken	Karakteristik	Puan
H ₂	Heavy	BMI>30 kg/m ²	2
	Hypertension	≥2 antihipertansif kullanımı	1
F	Atrial Fibrilasyon	Persistan veya Paroksizmal	3
P	Pulmoner Hipertansiyon	SPAP>35 mmHg (Eko ile ölçülen)	1
E	Old Age	Yaş>60	1
F	Filling Pressure	E/E' >9 (Dopler eko ile ölçülen)	1





How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)

Burkert Pieske^{1,2,3,4,*}, Carsten Tschöpe^{1,2,5}, Rudolf A. de Boer⁶, Alan G. Fraser⁷, Stefan D. Anker^{1,2,5,8}, Erwan Donal⁹, Frank Edelmann^{1,2}, Michael Fu¹⁰, Marco Guazzi^{11,12}, Carolyn S.P. Lam^{13,14}, Patrizio Lancellotti¹⁵, Vojtech Melenovsky¹⁶, Daniel A. Morris¹, Eike Nagel^{17,18}, Elisabeth Pieske-Kraigher¹, Piotr Ponikowski¹⁹, Scott D. Solomon²⁰, Ramachandran S. Vasan²¹, Frans H. Rutten²², Adriaan A. Voors⁶, Frank Ruschitzka²³, Walter J. Paulus²⁴, Petar Seferovic²⁵, and Gerasimos Filippatos^{26,27}

¹Department of Internal Medicine and Cardiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum; ²German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Berlin, Partner Site, Germany; ³Department of Internal Medicine and Cardiology, German Heart Institute, Berlin, Germany; ⁴Berlin Institute of Health (BIH), Germany; ⁵Berlin Institute of Health (BIH) Center for Regenerative Therapies (BCRT), Charité, Berlin, Germany; ⁶University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Department of Cardiology, Groningen, the Netherlands; ⁷School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK; ⁸Department of Cardiology and Pneumology, University Medicine Göttingen (UMG), Germany; ⁹Cardiology and CIC, IT1414, CHU de Rennes LTSI, Université Rennes-1, INSERM 1099, Rennes, France; ¹⁰Section of Cardiology, Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital/Ostra, Göteborg, Sweden; ¹¹Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, IRCCS, Milan, Italy; ¹²Department of Cardiology, IRCCS Policlinico, San Donato Milanese, Milan, Italy; ¹³National Heart Centre, Singapore & Duke-National University of Singapore; ¹⁴University Medical Centre Groningen, The Netherlands; ¹⁵Department of Cardiology, Heart Valve Clinic, University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium; ¹⁶Institute for Clinical and Experimental Medicine – IKEM, Prague, Czech Republic; ¹⁷Institute for Experimental and Translational Cardiovascular Imaging, University Hospital Frankfurt; ¹⁸German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Frankfurt, Germany; ¹⁹Medical University, Clinical Military Hospital, Wrocław, Poland; ²⁰Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ²¹Section of Preventive Medicine and Epidemiology and Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA; ²²Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ²³University Heart Centre, University Hospital Zurich, Switzerland; ²⁴Department of Physiology and Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam University Medical Center, The Netherlands; ²⁵University of Belgrade School of Medicine, Belgrade University Medical Center, Serbia; ²⁶Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens Medical School; University Hospital "Attikon", Athens, Greece; and ²⁷University of Cyprus, School of Medicine, Nicosia, Cyprus

Received 16 May 2018; revised 30 October 2018; editorial decision 16 August 2019; accepted 26 August 2019; online publish-ahead-of-print 31 August 2019

ESC HFA-PEFF tanı algoritması

P	İlk Basamak (P retest Değerlendirme)	• KY belirti ve bulguları • Komorbiditeler ve risk faktörleri • EKG • Standart Ekokardiyografi • Natriüretik peptidler • Ergometri /6 Dk yürüme testi veya Kardiyopulmoner egzersiz testi
E	Tanı Çalışmaları E kokardiyografi ve Natriüretik peptid skorları	• İleri ekokardiyografi • 1. Basamakta ölçülmedi ise Natriüretik peptidler
F1	İleri Tanı Çalışmaları F onksiyonel Değerlendirme tanı hala net değilse	• Diyastolik stres testi: Egzersiz stres ekokardiyografi • İnvaziv hemodinamik değerlendirme
F2	Etiyolojik Çalışmalar F inal Etiyoloji	• Kardiyak MR • Kardiyak veya Nonkardiyak biyopsiler • Sintigrafi/CT/PET • Genetik Test • Spesifik Laboratuvar Testler

Anamnez/Fizik Muayene

- **PND ve ortopne** gibi semptomlar **çok spesifik** olmakla birlikte **sensitivitesi düşüktür**; daha az spesifik olan **halsizlik ve efor dispnesi şikayetleri daha sensitiftir ve yaygındır**.
- Göğüste ağrısının olası nedenleri epikardiyal koroner arterde darlık olması , mikrovasküler disfonksiyon ve miyokardiyal O₂ arz talep dengesizliği veya bunların kombinasyonu ile ilişkili olabilir.
- Periferik ödem, abdominal doluluk hissi, anoreksi ve erken doygunluk hissi sağ kalp yetersizliğinin de eşlik ettiği **ileri düzey EFkKY hastalarındaki semptomlardır**.
- Baş dönmesi ve **ortostatik intolerans** ise kardiyak amiloidoz düşündüren belirtilerdir.
- Diğer komorbid hastalıklar mutlaka sorgulanmalıdır. **AF, obezite, diyabet, metabolik sendrom gibi hastalıklar EFkKY bulunma ihtimalini artırmaktadır**.

Anamez/Fizik Muayene

- Fizik muayene sensitif değildir ancak çok önemli ipuçları verebilir.
- %80-90 EFkKY hastasında HT bulunmaktadır
- %60-75 hastada BMI>30 kg/m² dir.
- JVD, periferik ödem, akciğerde ral ve S3 açısından dikkatli olunmalıdır. Muayene sırasında dekompanse değil ve sadece egzersizle semptomatik oluyorsa muayenede mevcut olmayabilirler.

Öncelikli Olarak Yapılması Gerekenler: Natriüretik Peptid, EKG, EKO

- EKO'ya hemen ulaşamadığında Natriüretik Peptid (NP) seviyesi bakmak yapılması gereken ilk tanısal testtir. NP, sınır değerin altındaysa EKO ile değerlendirmeye gerek yoktur.
- $BNP < 35 \text{ pg/mL}$, $NT\text{-}proBNP < 125 \text{ pg/mL}$; Akut başlangıçta: $BNP < 100 \text{ pg/mL}$, $NT\text{-}proBNP < 300 \text{ pg/mL}$
- Negatif prediktif değeri daha yüksektir, KY dışlamak için kullanılmalıdır.
- EKG anormallikleri KY olasılığını arttırır ama spesifitesi düşüktür. Tamamen normal EKG, KY'ni dışlar. (sensitivitesi %89)
- EKO'nun tanısal değeri yüksektir; atriyal ve ventriküler volümler, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, duvar kalınlığı, kapak fonksiyonları ve pulmoner hipertansiyonu gösterir.

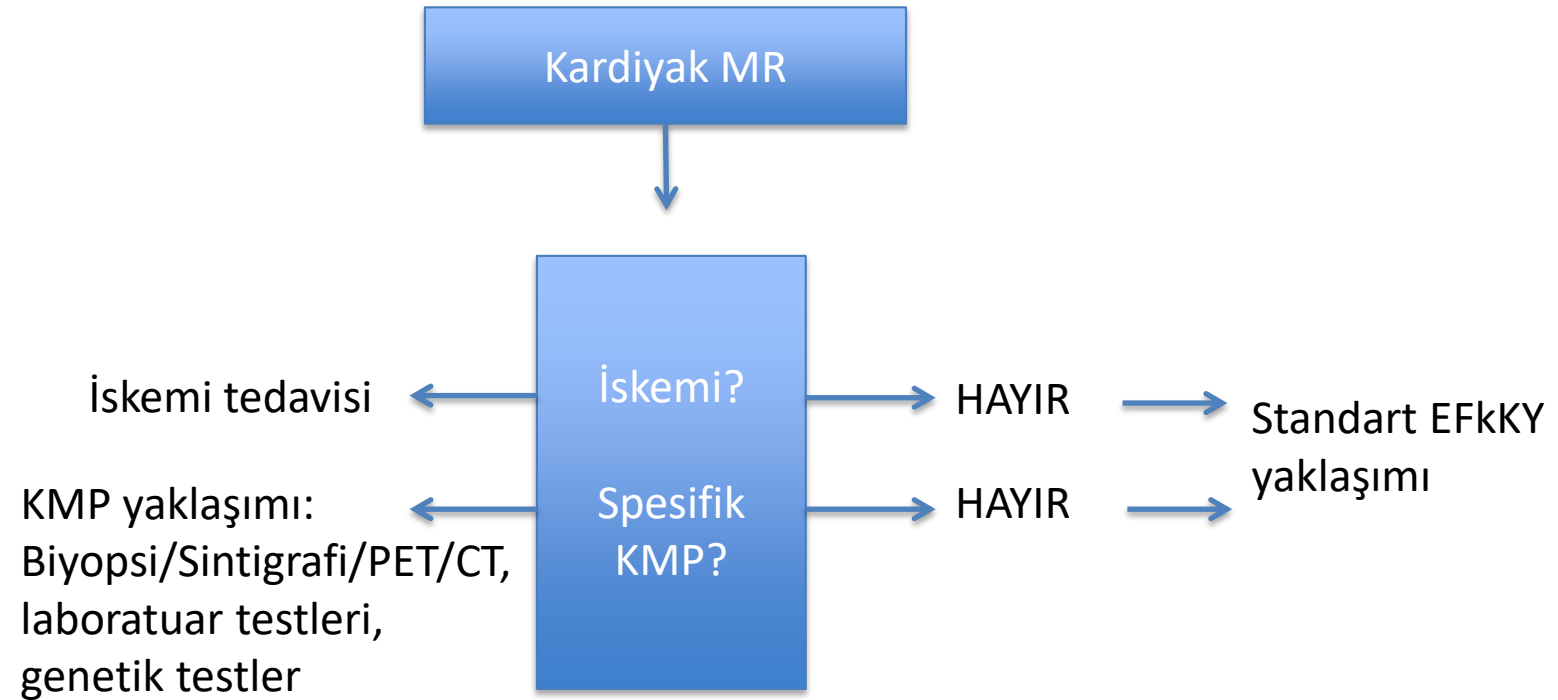
ESC EFkKY tanı algoritması

HFA-PEFF skoru

Başlıklar	Major kriter (2 puan)	Minör kriter (1 puan)
Fonksiyonel	• Septal $e' < 7$ cm/s • Lateral $e' < 10$ cm/s • $E/e' \geq 15$ • sPAP > 35	• $E/e' 9-14$ • Global longitudinal strain $< \%16$
Morfolojik	• LAVI > 34 ml/m² • LVMI $\geq 149/122$ g/m² (k/e) ve göreceli duvar kalınlığı > 0.42	• LAVI $> 29-34$ ml/m² • LVMI $> 115/95$ g/m² (k/e) ve göreceli duvar kalınlığı > 0.42 • Sol ventrikül duvar kalınlığı ≥ 12 mm
Biomarker (Sinüs ritm)	• NT-proBNP > 220 pg/ml • BNP > 80 pg/ml	• NT-proBNP 125-220 pg/ml • BNP 35-80 pg/ml
Biomarker (Atriyal fibrilasyon)	• NT-proBNP > 660 pg/ml • BNP > 240 pg/ml	• NT-proBNP 365-660 pg/ml • BNP 105-240 pg/ml

≥ 5 puan : EFkKY
2-4 puan: Diastolik Stres
test veya invaziv
hemodinamik
değerlendirme

Etiyoloji Araştırması



EFkKY klinik sendromuna neden olan diğer spesifik hastalıklar:

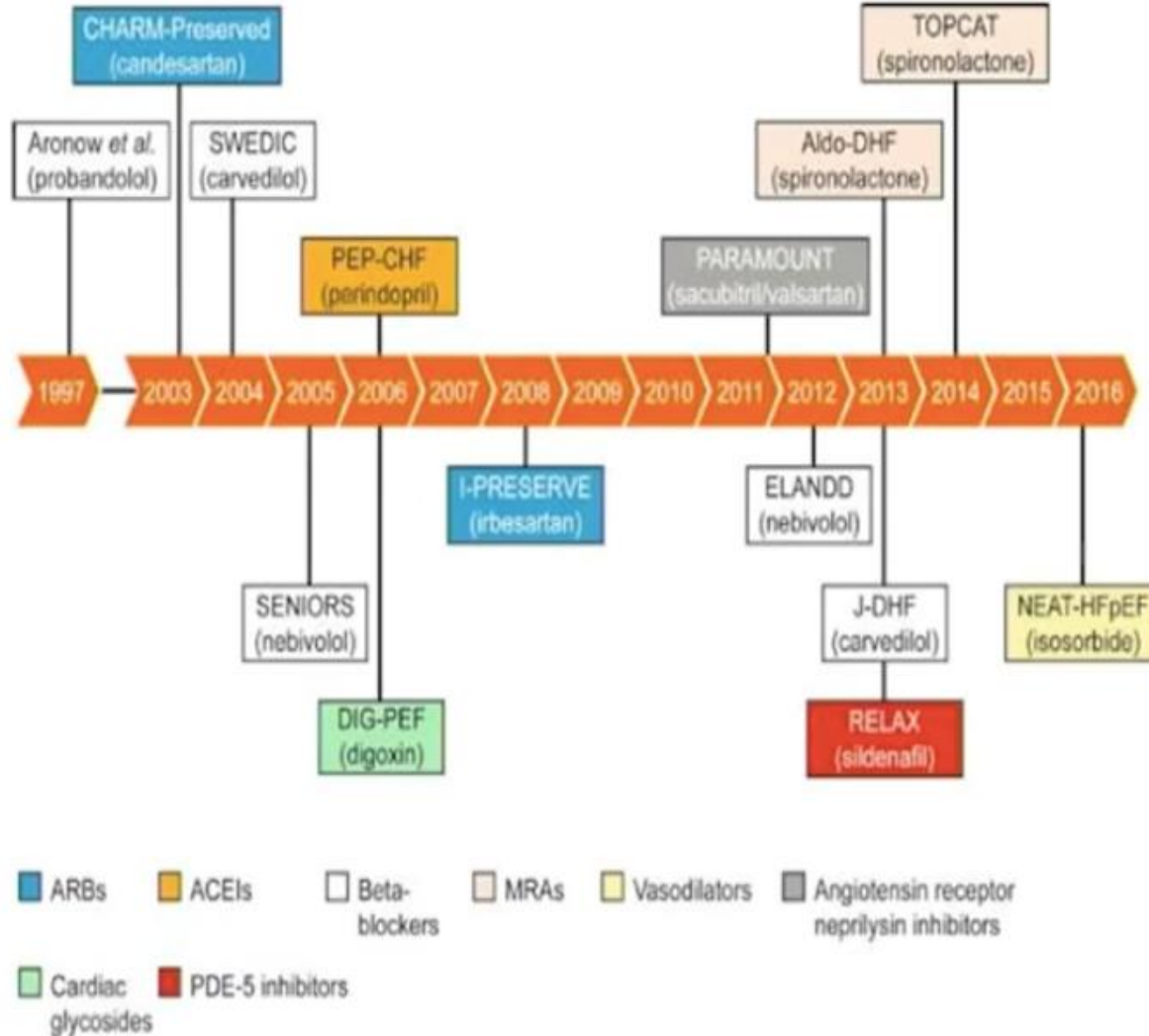
Etyoloji	Tanı Metodu	Spesifik Tedavi
EFkKY	EKG, EKO, biomarkerlar	YOK
Kardiyak amiloidoz	Monoklonal proteinler, radyonüklid sintigrafi, biyopsi	Tafamidis (transtretin amiloidoz) veya kemoterapi (hafif zincir amiloidozu), nörohumoral antagonistlerden kaçınılmalı
Hipertrofik KMP	EKO, Kardiyak MR	Beta bloker, Ca kanal blokerleri, septal miyektomi veya alkol ablasyonu, Vazodilatörlerden kaçın
Kardiyak sarkoidozis	Kardiyak MR, FDG-PET, biyopsi	İmmunsupresif tedavi
Konstriktif Perikardit	EKO, Kardiyak MR, BT, invaziv hemodinamik değerlendirme	Perikardiyektomi
Valvular kalp hastalığı	EKO, invaziv hemodinamik değerlendirme	Cerrahi veya perkütan kapak müdahaleleri
Koroner Arter Hastalığı	Koroner Anjiyografi, stress görüntüleme, Kardiyak BT	Revaskülarizasyon, Aspirin, Beta bloker, statin ve nitratlar
Yüksek debili kalp yetersizliği	AV shunt ve KC hastalığı için değerlendir	Spesifik tedaviler fistül ligasyonu vs gibi Siroz mevcut ise KC transplantasyonu
Miyokardit	Kardiyak MR, endomiyokardiyal biyopsi	İmmunsupresif ajanlar (Dev hücreli miyokardit veya eosinofilik miyokardit)
Toksinler	Klinik değerlendirme, anamnez, kan biyokimyası ve endomiyokardiyal biyopsi	Toksinden uzaklaştırma (Alkol, kokain, KT ve RT gibi, veya ağır metaller gibi)

EFkKY klinik sendromu yapan ve spesifik tedavi yaklaşımı gerektiren hastalıklar

TEDAVİ?????

Şuanki yaklaşım:

ACC/AHA kılavuzu: (2013/7)



Semptomların tedavisi

Risk Faktörlerinin tedavisi

Komorbiditelerin tedavisi

Kardiyomiyopati tedavisi

Sınıf 1:

Kan basıncı kontrolü

Kronotropik indeks kontrolü

Akılcı diüretik kullanımı

Sınıf 2a:

Revaskülarizasyon

AF yönetimi

Beta bloker, ACEi/ARB

Spironolakton

Son 20 yılda bir
çok çalışma
başarısız olmuştur.

2016 ESC EFkKY TEDAVİ ÖNERİLERİ

Recommendations for treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with mid-range ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
it is recommended to screen patients with HFpEF or HFmrEF for <u>both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities</u> , which, <u>if present, should be treated</u> provided safe and effective interventions exist to improve symptoms, well-being and/or prognosis.	I	C	
<u>Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF or HFmrEF</u> in order to alleviate symptoms and signs.	I	B	178, 179

HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

2016 ESC EFkKY TEDAVİ ÖNERİLERİ

- EFdKY'de kullanılan ACEi/ARB, b blokerler, MRA ve diüretikler aslında hemen hemen çoğu EFkKY hastasında da eşlik eden komorbiditler (AF,HT,KAH,pulmoner HT..vs) nedeniyle kullanılmaktadır.
- Şu ana kadar hiç bir tedavinin mortalite ve morbidite faydası net olarak gösterilememiştir.

2016 ESC EFkKY TEDAVİ ÖNERİLERİ

- EFdKY hastalarının hastaneye yatışı ve ölüm sebepleri genellikle kardiyovasküler kaynaklı iken, EFkKY hastalarının non-kardiyovaskülerdir.
- EFkKy hastaları çok heterojendir. Eşlik eden AF, KAH, HT, pulmoner HT gibi kardiyovasküler hastalıklar olabileceği gibi KBY, DM, KOAH, obezite ve anemi gibi non-kardiyovasküler de olabilmektedir.

2016 ESC EFkKY TEDAVİ ÖNERİLERİ

Semptomların düzeltilmesinde kanıtlar:

- Diüretikler konjesyon azaltılmasında önemli tedavi seçenekleridir.
- Beta bloker ve MRA'ların semptomların düzeltilmesinde kanıtları **yoktur.**
- ACEi ve ARB'lerin (**kandesartan NYHA sınıfında düzelme sağlar**) de semptomların düzeltilmesinde kanıtları yoktur.

2016 ESC EFkKY TEDAVİ ÖNERİLERİ

Hastane yatışları üzerine tedavi etkileri:

Sinüs ritmindeki hastalarda spironolakton, nebivolol ve kandesartan hastane yatışlarını azaltabilir.

AF'li hastalarda beta bloker ve digoksinin kanıtı yoktur. Yine ACEi ve ARB'lerin de kanıtı mevcut değildir.

2016 ESC EFkKY TEDAVİ ÖNERİLERİ

Mortalite üzerine tedavi etkileri:

ACEi, ARB, beta blokerler ve MRA'ların mortalite üzerine faydası gösterilememiştir.

2016 ESC EFkKY TEDAVİ ÖNERİLERİ

Diğer durumlar:

AF:

- Optimal ventrikül hızı net bilimiyor. Agresif ventrikül hız kontrolü yapmak kötü olabilir.
- Digoksin, beta bloker ve KKB'leri veya bunların kombinasyonu yapılırken birbirlerine üstünlükleri veya kanıtlanmış faydaları yok.
- B bloker ve KKB'lerinin kombinasyonundan kaçınılmalı.
- AF ablasyonunun faydası ile ilgili veri yok.

2016 ESC EFkKY TEDAVİ ÖNERİLERİ

HT kontrolünde diüretikler, ACEi,ARB ve MRA'lar kullanılabilir. Beta blokerlerin sistolik kan basıncını düşürmedeki etkileri zayıf.

Oral antidiyabetiklerden metformin ilk seçenektir. Son yıllarda SGLT-2 inh ile ilgili olumlu çalışma sonuçları geliyor. EFkKY ile ilgili mevcut çalışmaları devam ediyor.

2016 ESC EFkKY TEDAVİ ÖNERİLERİ

- EFkKY'de egzersize aşırı kan basıncı cevabı ve kronotropik inkompetans sık karşılaşılan sorunlar.
- Hem dayanıklılık hem direnç arttırıcı egzersizler, egzersiz kapasitesini arttırıp, diastolik fonksiyonları ve fizik kondüsyon skorlarını düzeltmektedir.

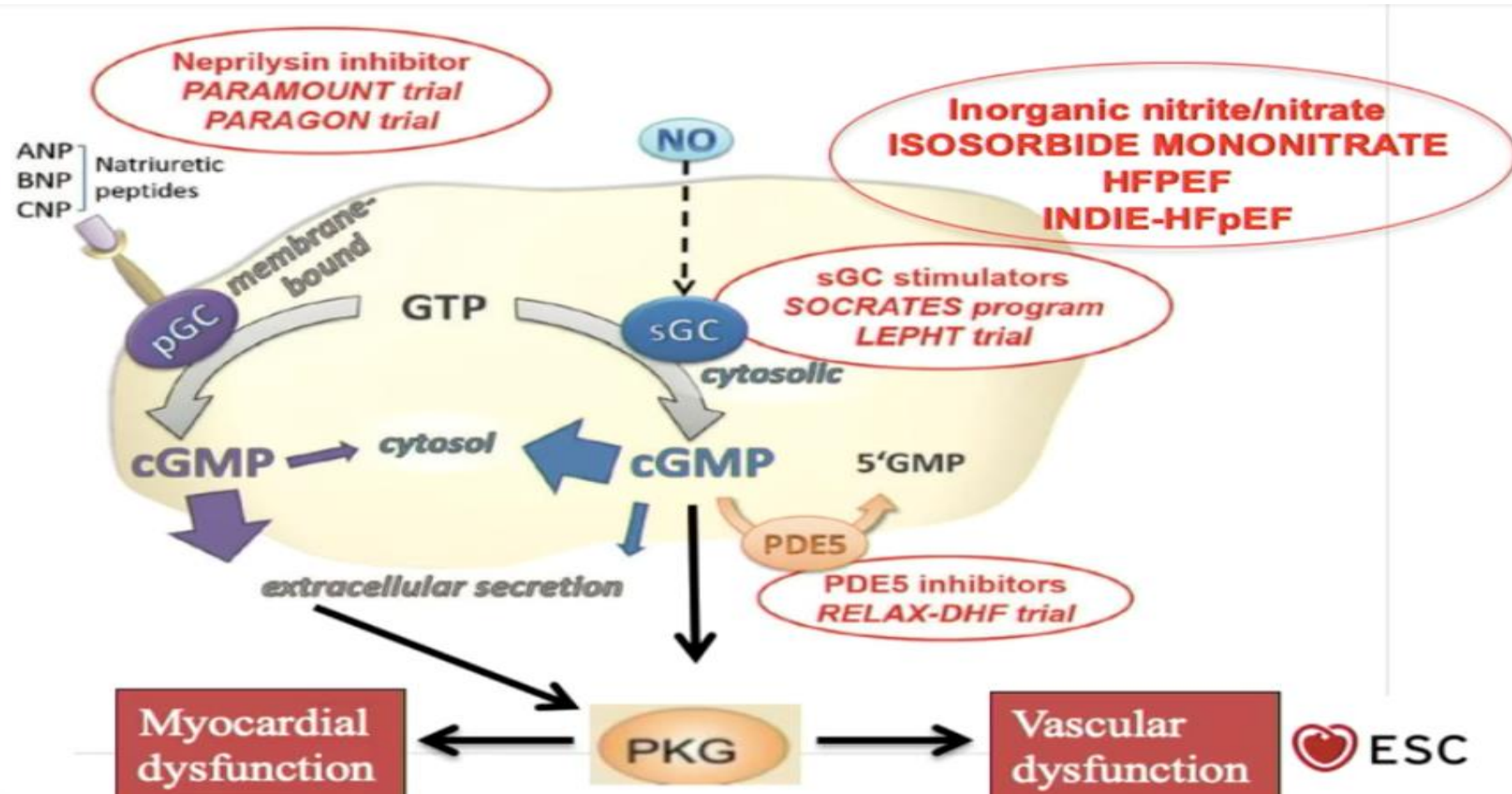
EFkKY'de Ümit verici tedavi yaklaşımları:

Sakubutril/Valsartan

SGLT2 inhibitörleri

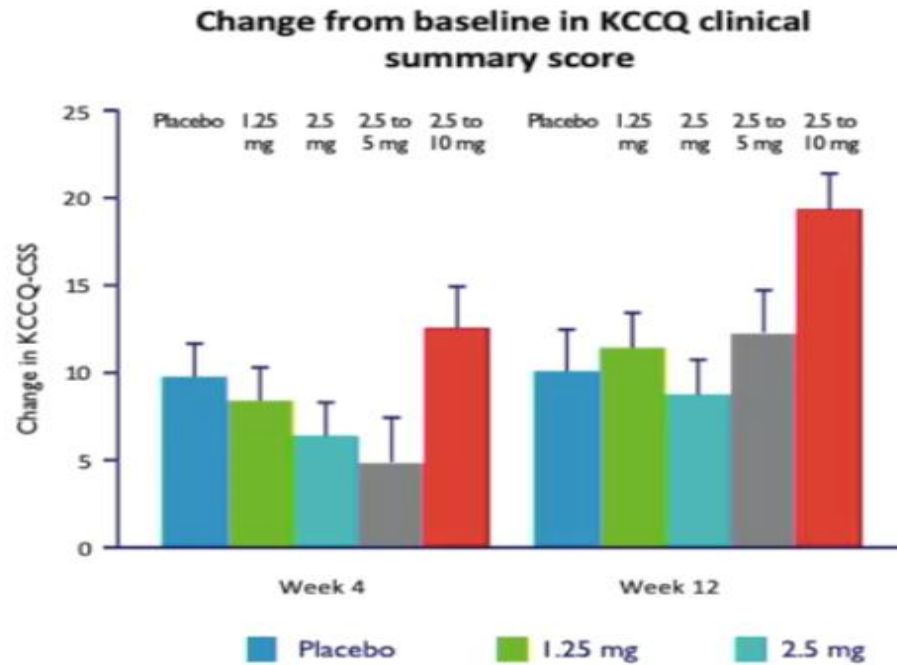
Vericiguat

NO/NATRIURETİK PEPTİD YOLAKLARI

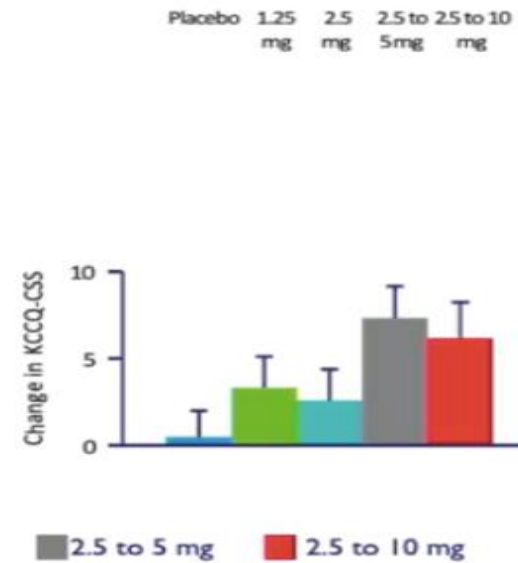


VERICUGUAT

SOCRATES-PRESERVED (Vericiguat) Secondary end-point: KCCQ clinical summary score



Change from week 4 in KCCQ clinical summary score at week 12



Minimum clinically important difference = 5 points

VERICIGUAT

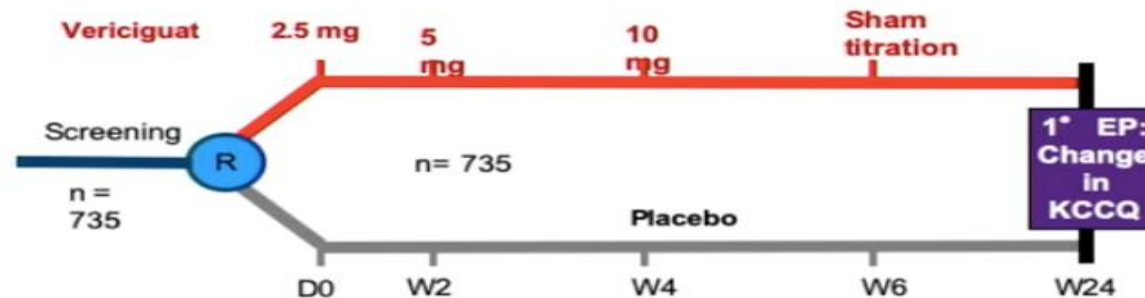
VITALITY-HFpEF (Phase 2b)



Design: Multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled

Main inclusion criteria:

- Previous diagnosis of HFpEF according to echocardiographic criteria
- HF decompensation within 6 months prior to randomization, defined as hospitalization for HF or intravenous diuretic treatment for HF without hospitalization
- NYHA class II / III, LVEF $\geq 45\%$
- NT-proBNP >300 pg/mL or BNP > 100 pg/ml (SR), NT-proBNP > 600 pg/mL or BNP > 200 pg/ml (AF)



Primary endpoint:

- Change in KCCQ from baseline to week 24

Secondary endpoints

- Change in 6MWT from baseline to week 24

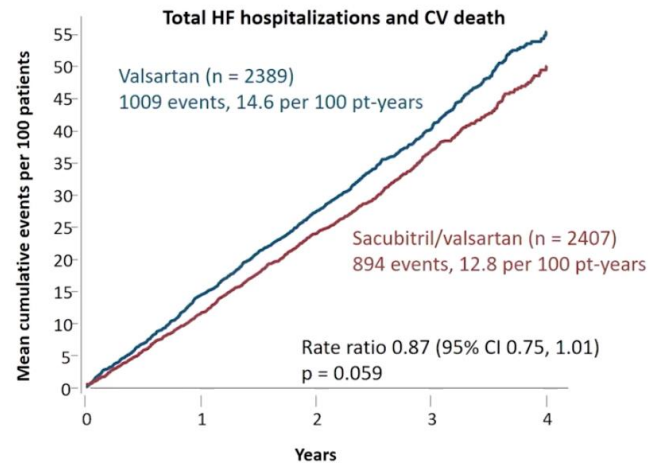


ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03547583



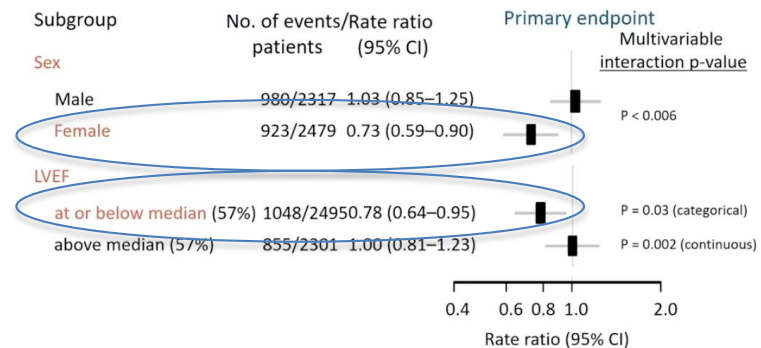
Sakubutril/Valsartan

PARAGON-HF primary results



Significant Heterogeneity in Multivariate Analysis by Ejection Fraction and Sex

Only interactions for sex and ejection fraction remained nominally significant



EFkKY'de SGLT-2 inhibitörleri

SGLT2-i in HFpEF



Empaglifozin

Emperor – Preserved (phase 3)

Emperial – Preserved (phase 2)

Dapaglifozin

Deliver (phase 3)

Determine (phase 2)

ÖZET

- Bugüne kadar hiçbir çalışmada EFkKY'de net bir mortalite ve morbidite faydası gösterilemedi
- Çoğu zaman tedavi hedefi olarak komorbid durumlar (AF,KAH,obezite,HT,DM..vs) mevcuttur
- Komorbid durumların tedavisinde kullandığımız çoğu ilaç aslında EFdKY'de de kullandığımız ilaçlarla benzerdir.

BENİ DİNLEDİĞİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM😊