



**Δορυφορικό Συμπόσιο Abbott  
Θεραπεία ασθενών με καρδιακή  
ανεπάρκεια: QUO VADIS**

*Αθήνα, 22 Νοεμβρίου 2018*

# Αντιμετώπιση ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια και ανεπάρκεια μιτροειδούς - κλινική περίπτωση

Κατερίνα Κ. Νάκα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας  
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

# Ιατρικό Ιστορικό

- Άνδρας 78 ετών
- ΣΝ
  - Πρόσθιο STEMI 1989
  - NSTEMI 2006 και 2014
    - PCI RCA: 2006 / 2014 (νέα βλάβη)
- Τοποθέτηση ICD 2013
  - Αναβάθμιση σε CRT-D 2015 => non-responder
- TIA 2014
- Ενδαρτηρεκτομή δεξιάς καρωτίδας 2014

# Ιατρικό Ιστορικό

- **Echo 2015**

- ΚΕ = 30% με διάταση Αριστερής κοιλίας (ΤΔΔ 71χιλ)
- Ουλή κορυφής και ανεύρυσμα (χωρίς θρόμβο)
- Ακινησία και λέπτυνση στα υπόλοιπα τοιχώματα του προσθίου τοιχώματος
- Ακινησία στο κατώτερο τοίχωμα
- Διατηρημένη συσπαστικότητα στο κατωτεροπλάγιο τοίχωμα
- Αυξημένες πιέσεις πλήρωσης
- Μικρή προς μέτρια MR

- **SPECT Βιωσιμότητας 2015**

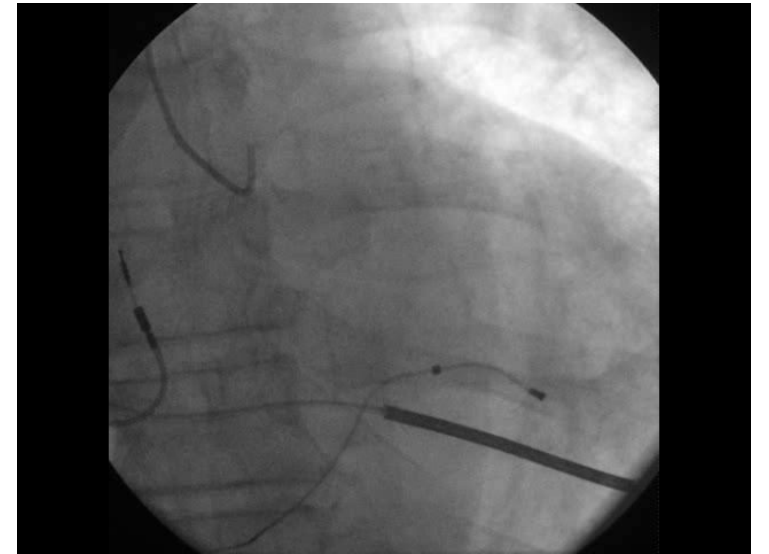
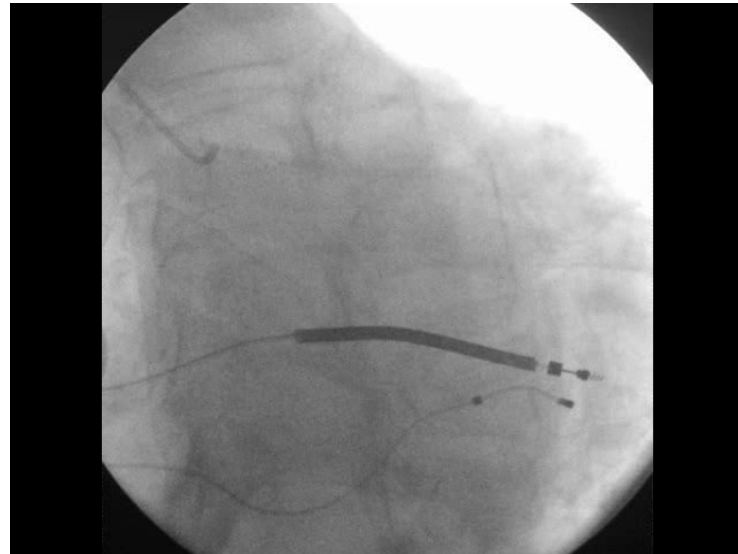
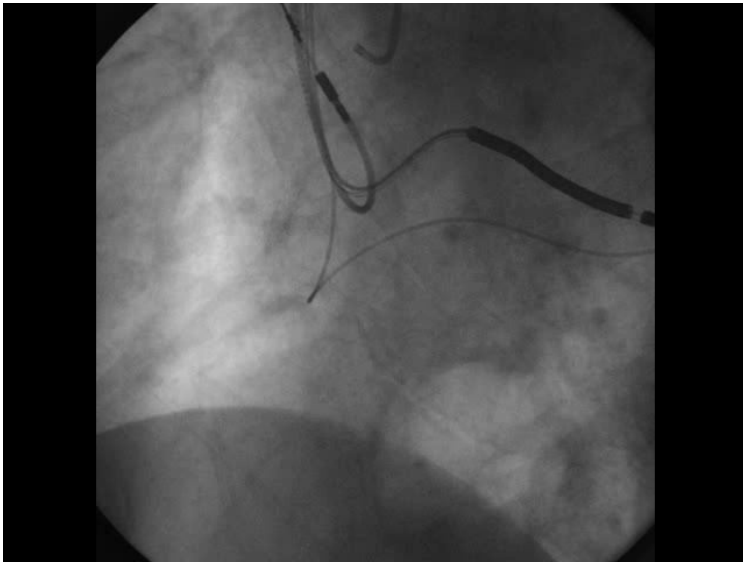
- Διάταση αριστερής κοιλίας
- Βιώσιμο μόνο τμήμα κατωτεροπλάγιου και βασικό κατώτερο

# Ιατρικό Ιστορικό

- ΧΝΑ
  - eGFR=34.4ml/min
- Χρόνια οσφuo-ισχιαλγία και γενικά περιορισμός στην κινητικότητα
- Αλλεργία σε Angoron σε ενδοφλέβια χορήγηση
- **Φαρμακευτική αγωγή (έως 2016) – προφανώς oligοσυμπτωματικός NYHA II**
  - Clopidogrel 75mg
  - Ranitidine 150mg 1x2
  - Bisoprolol 5mg 1x1
  - TTS 10mg 1x1
  - Simvastatin 40mg 1x1

# Ιατρικό Ιστορικό: 2016 μέχρι σήμερα

- **2016 Κατώτερο STEMI**
  - Επιτυχής θρομβόλυση
  - ΣΦ



# Ιατρικό Ιστορικό: 2016 μέχρι σήμερα

Στρατηγική αντιμετώπισης της ΣΝ του ασθενούς: Συντηρητική

- Συντηρητική αντιμετώπιση βλάβης RCA (culprit lesion)
  - Μη σημαντική στένωση
- Συντηρητική αντιμετώπιση βλάβης LCX
  - Αιμάτωση μικρής περιοχής μυοκαρδίου
  - Αγγειοπλαστική υψηλού κινδύνου σε σχέση με το αναμενόμενο όφελος

# Ιατρικό Ιστορικό: 2016 μέχρι σήμερα

- **Echo 2016**

- **Επιδείνωση συστολικής λειτουργίας ΑΚ (ΚΕ=15%)**

- Επιδείνωση κατώτερου τοιχώματος (ουλή)

- Κορυφή αριστερής κοιλίας με ανευρυσματική διάταση χωρίς θρόμβο (σταθερό εύρημα)

- Διάταση της αριστερής κοιλίας (ΤΔΔ 72χιλ) με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης

- Αμφικολπική διάταση (LA 60ml/m<sup>2</sup>)

- **Τουλάχιστον μέτρια ισχαιμικής αιτιολογίας MR**

- Ήπια AR

- Μέτρια TR (και καλώδιο CRTD) με **PASP = 65mmHg**

- Δεξιά κοιλία με φυσιολογική συστολική λειτουργία και διάμετρο TV δακτυλίου

- **Εργαστηριακός έλεγχος 2016**

- GFR 35ml/min με φυσιολογικούς ηλεκτρολύτες

- Hb, Hct, ηπατική βιολογία : εφο

# Ιατρικό Ιστορικό: 2016 μέχρι σήμερα

- Αντιμετώπιση ασθενούς 2016: Συντηρητική
  - Φαρμακευτική αγωγή
    - Furosemide 40mg
    - Spironolactone 50mg
    - Ramipril 2.5mg
    - Metoprolol 100mg  $\frac{1}{4}$  x3
    - Ivabradine 5mg 1x2
    - Atorvastatin 40mg
    - TTS 5mg
    - Clopidogrel 75mg
    - PPI



# Ιατρικό Ιστορικό: 2016 μέχρι σήμερα

- **Επεισόδιο παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής 01/2017**
  - Προσθήκη απιξαμπάνης 2.5mg 1x2
  - Διακοπή ασπιρίνης
  - Προσθήκη από του στόματος αμιωδαρόνης (αλλεργία στην iv χορήγηση)
- **Εμφάνιση ήπιων στηθαγχικών ενοχλημάτων 03/2017**
  - Έναρξη ρανολαζίνης 375mg 1x2
  - Αντιαρρυθμικές επιπλέον ιδιότητες
- **Επιδείνωση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας NYHA III**
  - Διαλείπουσα χορήγηση λεβοσιμενδάνης (μηνιαία)
- Έναρξη παρακολούθησης στο Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας

# Ιατρικό Ιστορικό: 2016 μέχρι σήμερα

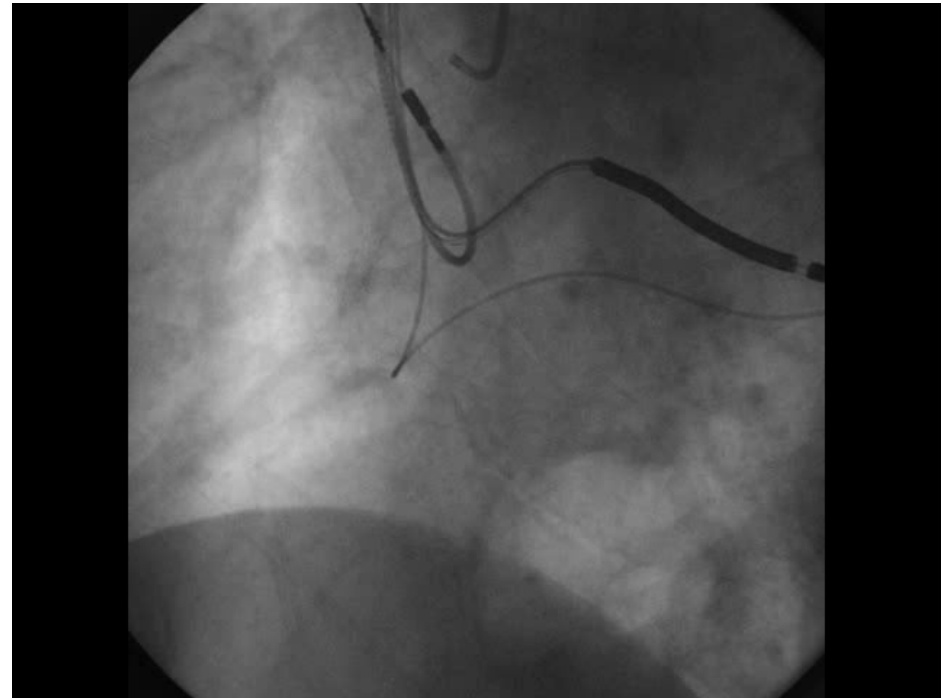
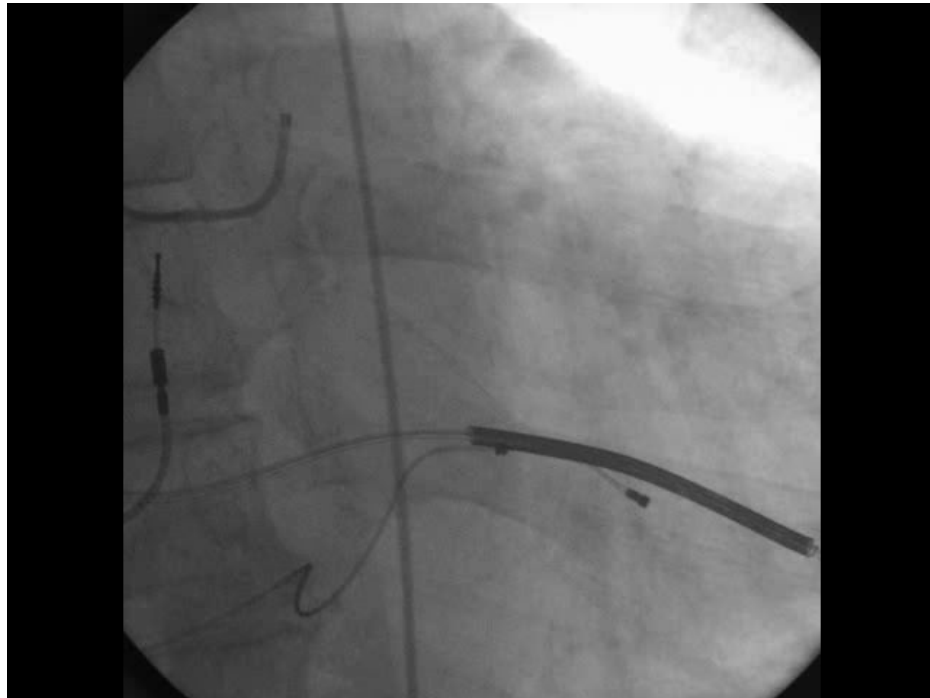
## 2017

- ΝΥΗΑ III
- Χωρίς στηθαγχικά ενοχλήματα μετά την έναρξη ρανολαζίνης
- Συχνά επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής => Ηλεκτρικές ανατάξεις (αδυναμία λήψης iv αμιωδαρόνης)
- Σταθερή νεφρική λειτουργία και υπόλοιπος ε/ε
- Σταθερή μηνιαία νοσηλεία για χορήγηση λεβοσιμενδάνης
- Echo χωρίς αλλαγές: πλέον μέτρια-σοβαρή ισχαιμική MR

# Ιατρικό Ιστορικό: 2016 μέχρι σήμερα

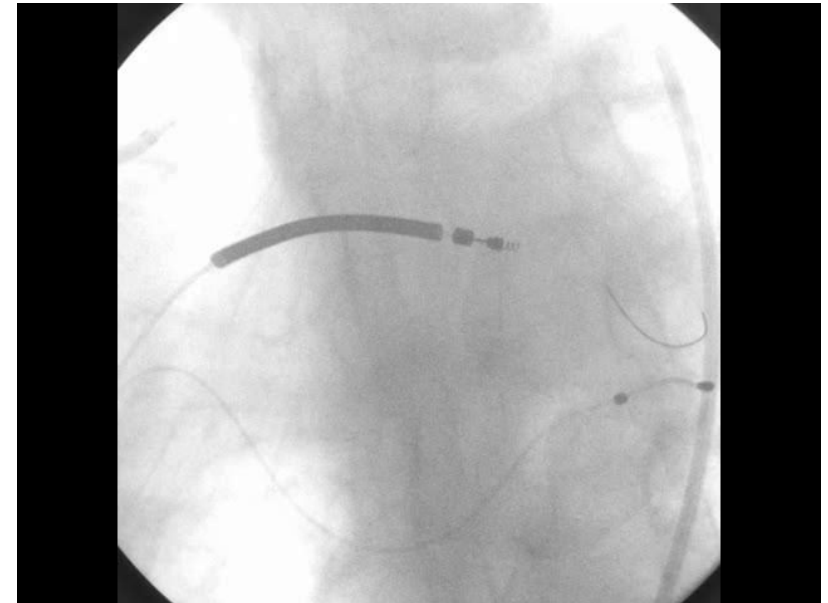
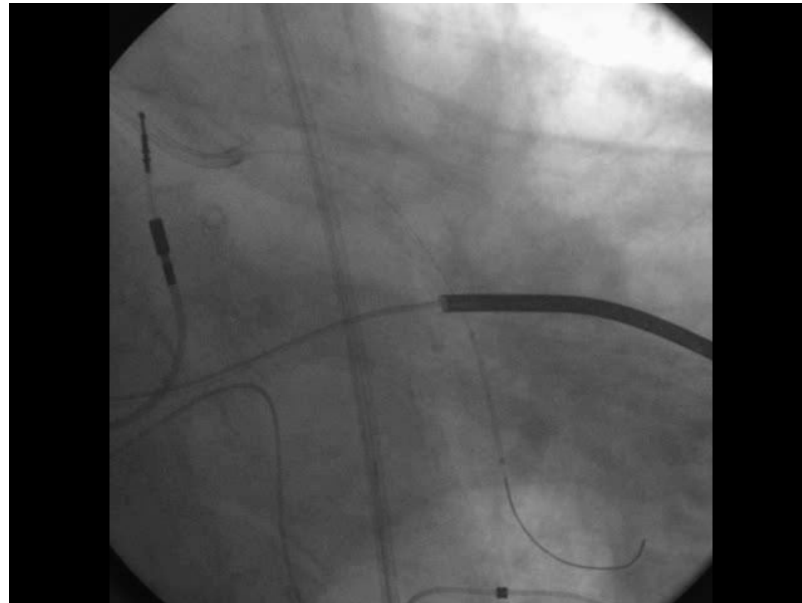
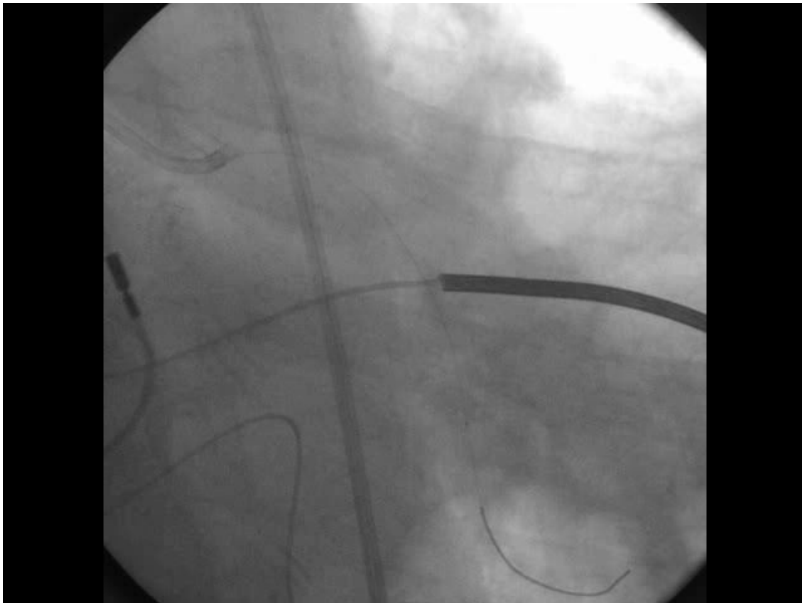
2018

- 02/2018 κατά τη διάρκεια νοσηλείας του για χορήγηση λεβοσιμενδάνης
  - Επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης
  - ΣΦ



# Ιατρικό Ιστορικό: 2016 μέχρι σήμερα

Με βάση τα συμπτώματα και τα ευρήματα της ΣΦ: PCI σε LCX



# Ιατρικό Ιστορικό: 2016 μέχρι σήμερα

## 2018

- Συνέχιση μηνιαίων νοσηλειών για χορήγηση λεβοσιμενδάνης
- ΝΥΗΑ III
- BNP = 557pg/ml

## 6/2018

- Δεν ανέχεται πλέον τη λεβοσιμενδάνη - πτώση ΑΠ
- ΝΥΗΑ IV
- Προσθήκη διγοξίνης (ως ινότροπη αγωγή)
- Έναρξη διαλείπουσας χορήγησης δοβουταμίνης (κάθε εβδομάδα)

# Ιατρικό Ιστορικό: 2016 μέχρι σήμερα

6/ 2018

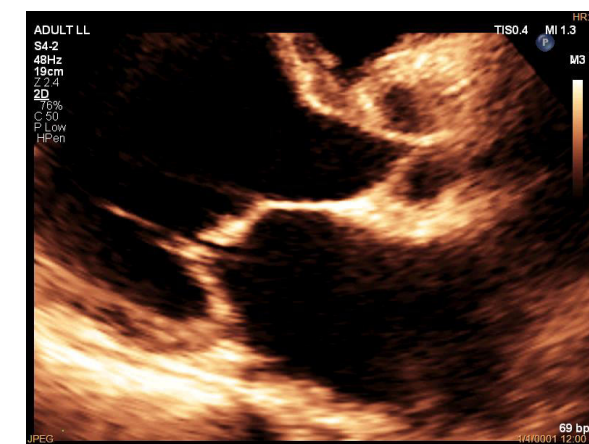
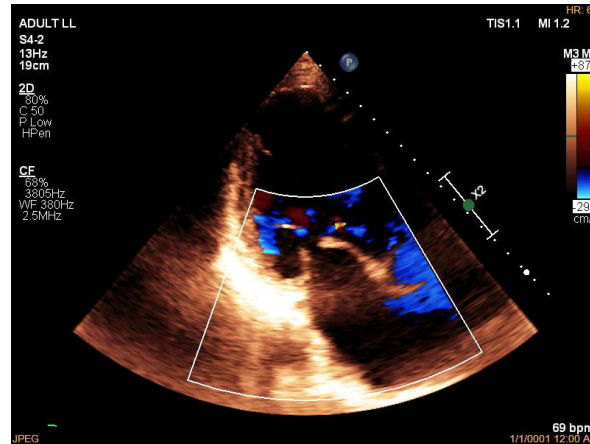
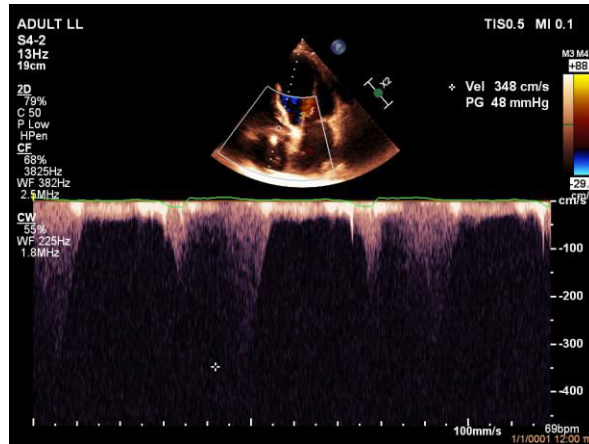
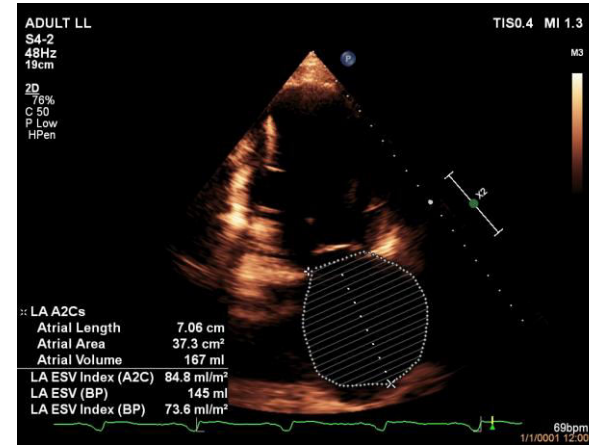
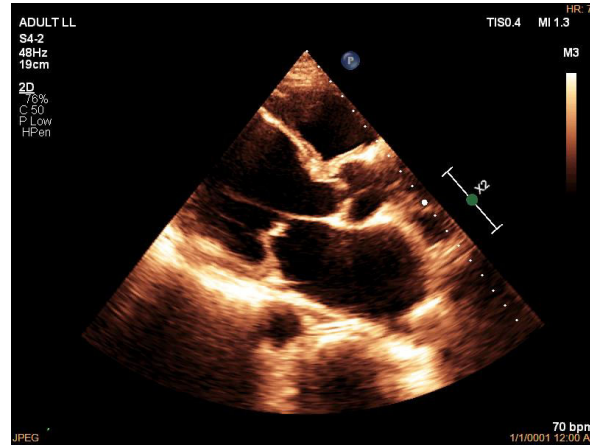
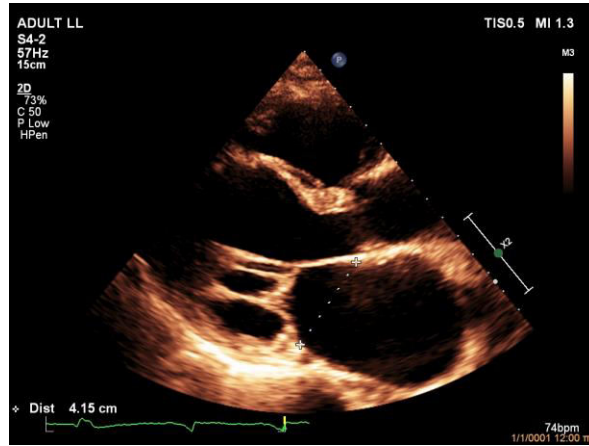
- Διακοπή ramipril λόγω πολύ χαμηλών ΑΠ (συμπτωματικών-αδυναμία ορθοστάτησης)
  - Διακοπή ivabradine και metoprolol στις νοσηλείες για dobutamine
  - Furosemide 40mg x3 (iv κατά τις νοσηλείες)
  - Spironolactone 25mg
  - Digoxin ½ κάθε 2<sup>η</sup> ημέρα
  - Amiodarone 200mg
  - Apixaban 2.5mg x2
  - Clopidogrel 75mg
  - PPI
  - Χρήση οξυγόνου στο σπίτι
- **BNP 690pg/ml και NT-pro BNP 3,658pg/ml**

# Ιούνιος 2018

## ΤΤΕ

- Σοβαρή συστολική δυσλειτουργία ΑΡ κοιλίας (ΚΕ = 15%) με διάταση (ΤΔΔ 71mm, LVEDV 141ml/m<sup>2</sup>)
- Αμφικολπική διάταση (LA 75ml/m<sup>2</sup>)
- Σοβαρή ισχαιμική MR
  - PISA ERO 20mm<sup>2</sup>
  - PISA RV 38ml
  - Μικτός μηχανισμός ανεπάρκειας
    - Διάταση μιτροειδικού δακτυλίου (41.5mm)
    - Ουσιαστικά ακίνητη οπίσθια γλωχίνα με tethering κυρίως πρόσθιας γλωχίνας προς την οπίσθια
- Φυσιολογική συστολική λειτουργία-διαστάσεις ΔΕ κοιλίας με PASP 70mmHg
- Ήπια AR

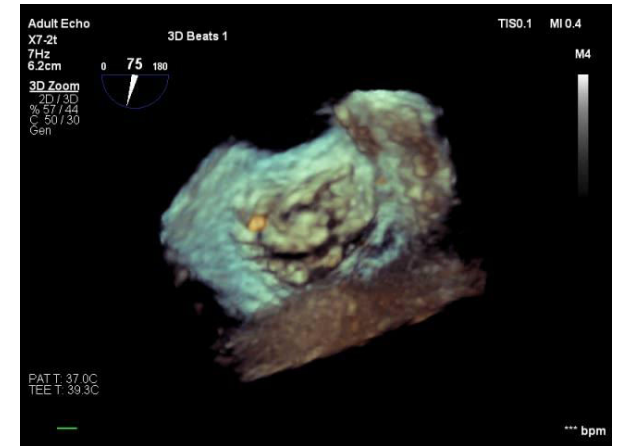
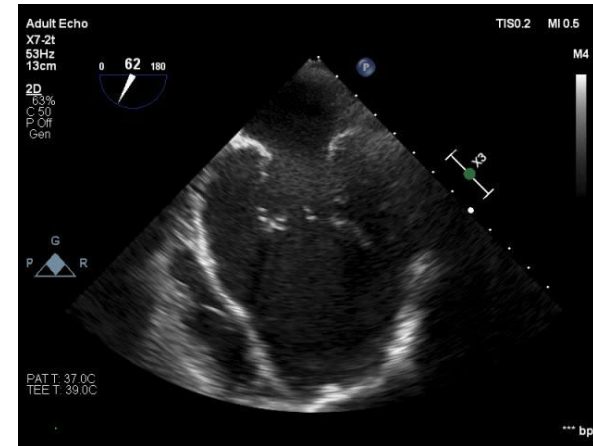
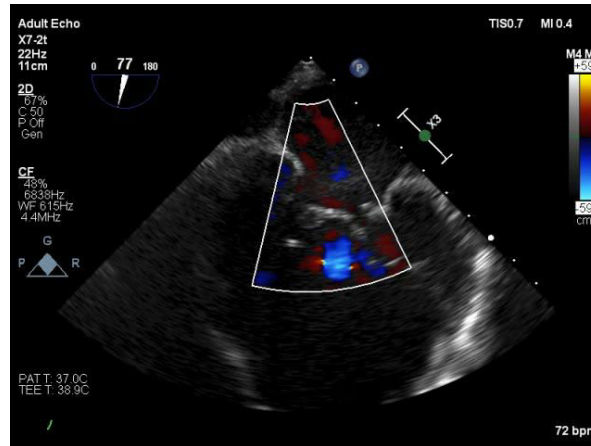
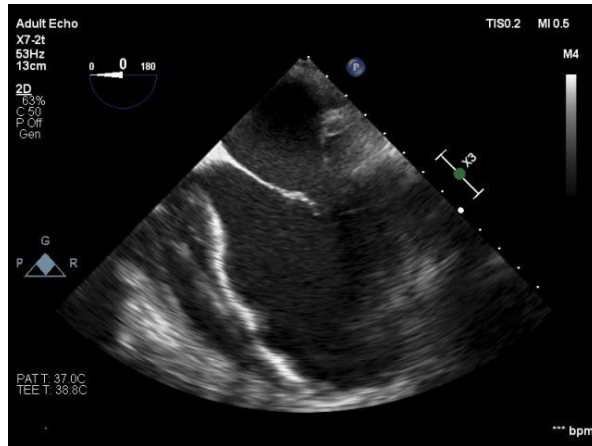
# Ιούνιος 2018





# Ιούνιος 2018

## ΤΟΕ



## Επιβεβαίωση ευρημάτων ΤΤΕ

# Ιούνιος 2018

Ποια είναι η καταλληλότερη αντιμετώπιση του ασθενούς?

- Επιμονή στη ΦΑ
- LVAD
- MitraClip
- Τη λαμβάνει ήδη
- Σε αυτήν την ηλικία ???
- Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες ESC και ACC/AHA, η χρήση mitraclip σε ασθενείς με λειτουργική MR έχει ένδειξη IIb (LOE C)
- Στην Ελλάδα ουσιαστικά απαγορεύεται η χρήση mitraclip σε ασθενείς με λειτουργική MR
- εμπειρία από τη RESHAPE

# MitraClip ?

**Τα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν για να συσταθεί MitraClip**

- Έχει ο ασθενής τα χαρακτηριστικά των ασθενών της COAPT ?
- Είναι τεχνικά δυνατή η τοποθέτηση MitraClip?

# Χαρακτηριστικά ασθενών COAPT (vs MITRA-FR)

**COAPT n≈600**

Related to heart failure		
Cause of cardiomyopathy — no. (%)		
Ischemic	184 (60.9)	189 (60.6)
Nonischemic	118 (39.1)	123 (39.4)
NYHA class — no./total no. (%)		
I	1/302 (0.3)	0/311 (0)
II	129/302 (42.7)	110/311 (35.4)
III	154/302 (51.0)	168/311 (54.0)
IVa, ambulatory	18/302 (6.0)	33/311 (10.6)
Hospitalization for heart failure within previous 1 yr — no. (%)	176 (58.3)	175 (56.1)
Previous cardiac resynchronization therapy — no. (%)	115 (38.1)	109 (34.9)
Previous implantation of defibrillator — no. (%)	91 (30.1)	101 (32.4)
B-type natriuretic peptide level — pg/ml	1014.8±1086.0	1017.1±1212.8
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level — pg/ml	5174.3±6566.6	5943.9±8437.6
Assessed at the echocardiographic core laboratory		
Severity of mitral regurgitation — no./total no. (%)		
Moderate-to-severe, grade 3+	148/302 (49.0)	172/311 (55.3)
Severe, grade 4+	154/302 (51.0)	139/311 (44.7)
Effective regurgitant orifice area — cm <sup>2</sup>	0.41±0.15	0.40±0.15
Left ventricular end-systolic dimension — cm	5.3±0.9	5.3±0.9
Left ventricular end-diastolic dimension — cm	6.2±0.7	6.2±0.8
Left ventricular end-systolic volume — ml	135.5±56.1	134.3±60.3
Left ventricular end-diastolic volume — ml	194.4±69.2	191.0±72.9
Left ventricular ejection fraction		
Mean — %	31.3±9.1	31.3±9.6
≤40% — no./total no. (%)	231/281 (82.2)	241/294 (82.0)
Right ventricular systolic pressure — mm Hg	44.0±13.4 (253)	44.6±14.0 (275)

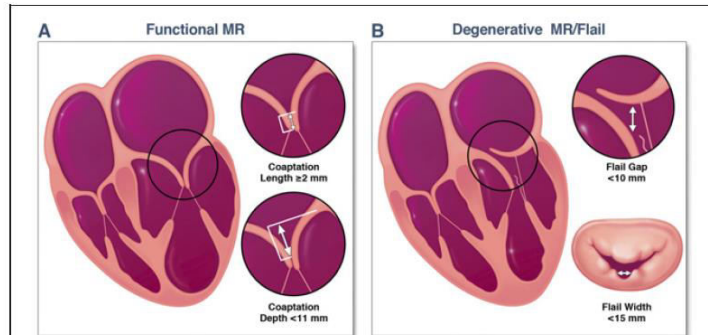
**3,658**

**141ml/m<sup>2</sup>**

**MITRA-FR: n≈300, better ??**

NYHA class — no. (%)		
II	56 (36.8)	44 (28.9)
III	82 (53.9)	96 (63.2)
IV	14 (9.2)	12 (7.9)
Systolic blood pressure — mm Hg	109±16	108±18
Heart rate — beats/min	73±13	72±13
Median EuroSCORE II (IQR) †	6.6 (3.5–11.9)	5.9 (3.4–10.4)
Left ventricular ejection fraction — %	33.3±6.5	32.9±6.7
Left ventricular end-diastolic volume — ml/m <sup>2</sup>	136.2±37.4	134.5±33.1
Effective regurgitant orifice area — mm <sup>2</sup>	31±10	31±11
Regurgitant volume — ml	45±13	45±14
Median NT-proBNP (IQR) — ng/liter ‡	3407 (1948–6790)	3292 (1937–6343)
Median brain natriuretic peptide (IQR) — ng/liter ‡	765 (417–1281)	835 (496–1258)
Glomerular filtration rate — ml/min	48.8±19.7	50.2±20.1

# Everest criteria



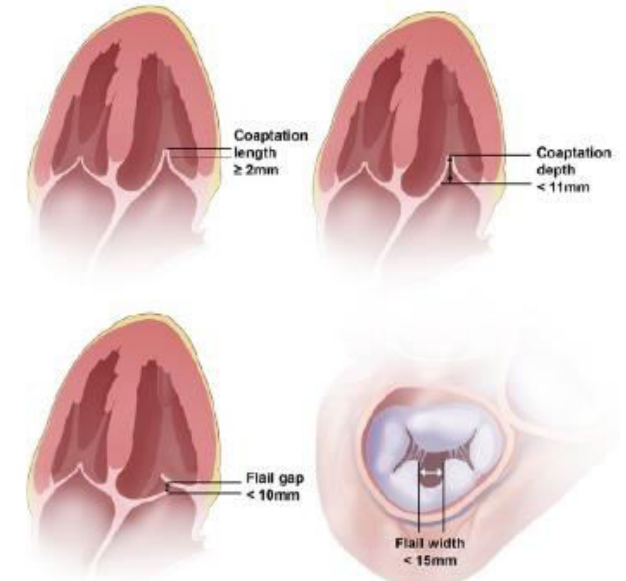
**Figure 4. Anatomic Eligibility Criteria for MitraClip (EVEREST Trial)**

(A) In functional MR, the primary mechanisms are mitral annular dilation and leaflet restriction secondary to LV remodeling. The posterior mitral leaflet is more commonly involved from scarring of the inferior wall and posteromedial papillary muscle. These processes lead to apical tethering with malcoaptation of the MV leaflets as shown. The coaptation length must be at least 2 mm, and coaptation depth must be <11 mm so that there is some tissue the clip can grasp. (B) In degenerative MR with MV prolapse and/or flail, measurements such as flail depth <11 mm and a flail width on short axis <15 mm are important anatomic features associated with increased MitraClip procedural success. EVEREST = Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study; other abbreviations as in Figures 1 and 3.

## MitraClip anatomical patient selection considerations

### Recommended criteria<sup>1</sup>

- Moderate to severe MR (Grade 3 or more out of 4 grades)
- Pathology in A2-P2 area
- **Coaptation length > 2 mm (depending on leaflet mobility)**
- **Coaptation depth < 11 mm**
- Flail gap < 10 mm
- Flail width < 15 mm
- Mitral valve orifice area > 4cm<sup>2</sup> (depending on leaflet mobility)
- Mobile leaflet length > 1 cm



1. The current patient considerations are based on EVEREST II and commercial European experience to date. The MitraClip Patient Selection Considerations document has been endorsed by Expert Opinion (Crossroads institute).

Ασθενής κατάλληλος για τοποθέτηση MitraClip αν και ο μηχανισμός της ανεπάρκειας είναι μικτός

- Coaptation length 3mm
- Coaptation depth 8 – 11mm (ανάλογα με τη λήψη)

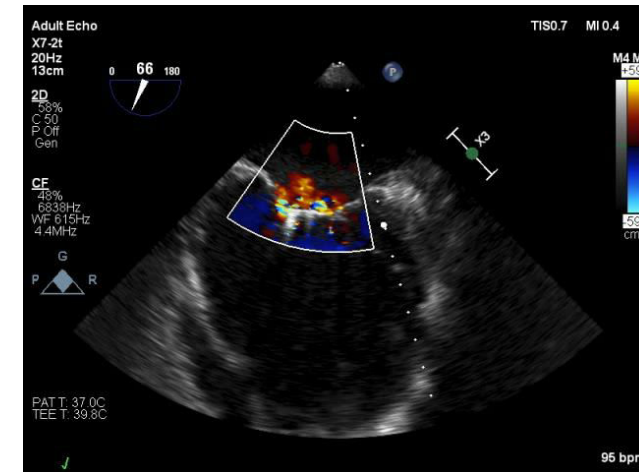
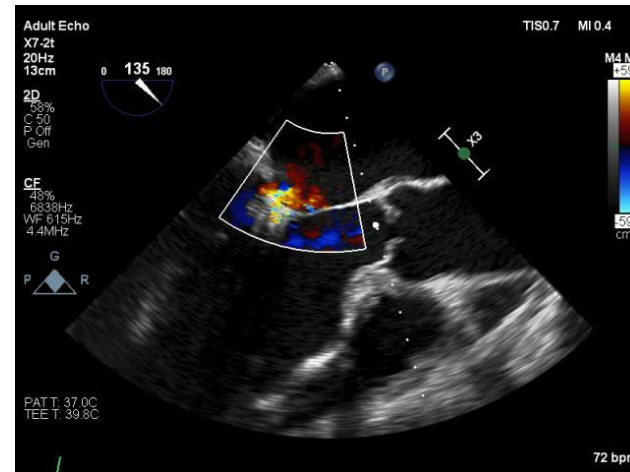
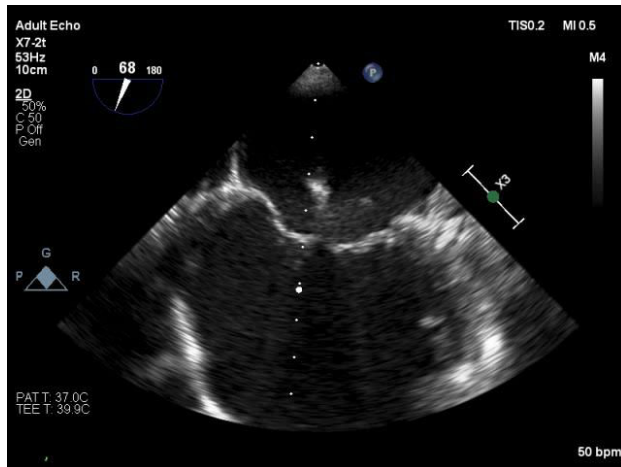
# Τοποθέτηση MitraClip

Σε ιδιωτικό κέντρο: 08/2018

2 clips

Χωρίς επιπλοκές

Σχετικά ταχεία ανάνηψη



## COAPT

- 3.4% complications reported at 12 months
- 2% device implantation failure in those attempted



## MITRA-FR

- 14.6% peri-procedural complications
- 4% device implantation failure

# Εξέλιξη ασθενούς μετά την αντιμετώπιση με mitraclip

- **Κλινική εξέλιξη**

- είναι πλέον ΝΗΥΑ II-III
- ΚΑΜΙΑ περαιτέρω νοσηλεία
- δεν χρειάζεται πλέον οξυγόνο
- οι ΑΠ ανέβηκαν – ΣΑΠ >100-110mmHg
- έχει αλλάξει η ζωή η δική του και όλης της οικογένειάς του

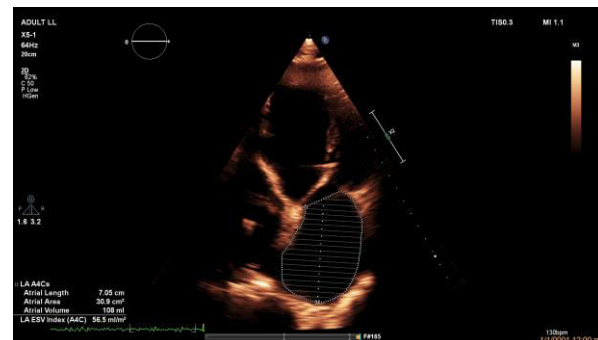
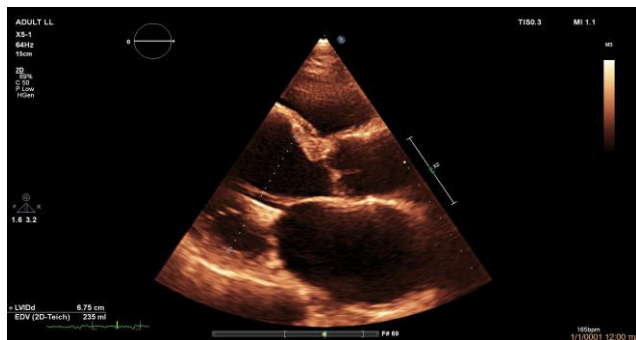
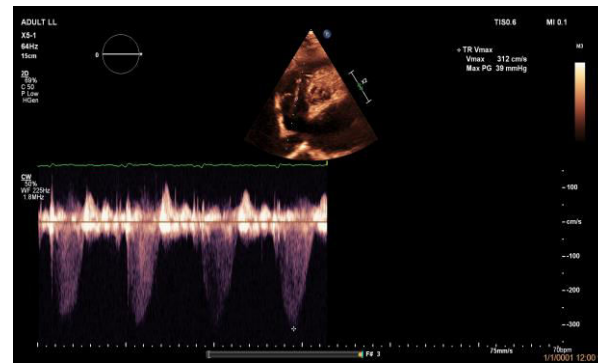
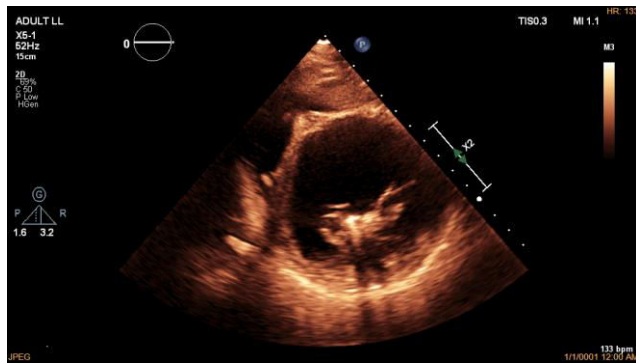
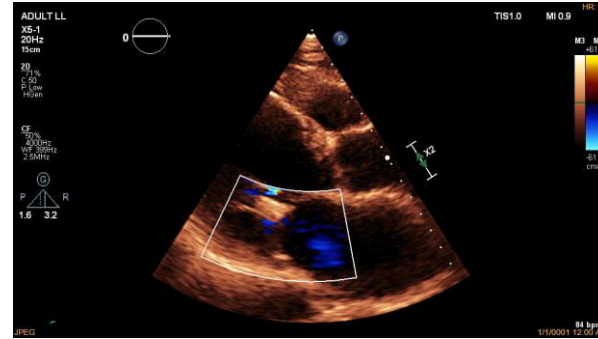
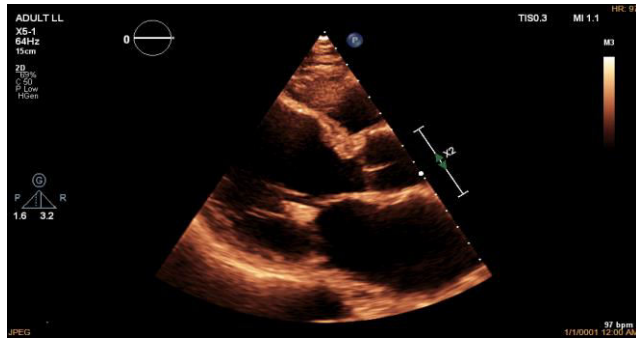
- **Εργαστηριακός έλεγχος**

- Χωρίς μεταβολές - eGFR 34ml/min
- **NT-proBNP μειώθηκε στα 2,512** από 3,658pg/ml

- **Φαρμακευτική αγωγή**

- Furosemide 40mg ½ x2
- Spironolactone 25mg
- Ramipril 2.5mg
- Digoxin ½ κάθε 2η ημέρα
- Apixaban 2.5mg x2
- Clopidogrel 75mg
- PPI
- Atorvastatin 40mg
- Allopurinol 150mg

# Εξέλιξη ασθενούς μετά την αντιμετώπιση με mitraclip



ΤΤΕ

## Βελτίωση

- διαστάσεων αριστερής κοιλίας (ΤΔΔ 68χιλ)
- PASP 45mmHg
- όγκου αριστερού κόλπου (57 ml/m<sup>2</sup>)
- δραστική ελάττωση της MR



# Είχε ο ασθενής την εξέλιξη των ασθενών της COAPT ?

**COAPT**

MR III/IV  
~5-6%  
→ στους 6  
και στους  
12 μήνες

Table S11. Mitral regurgitation severity at baseline and follow-up in the intention-to-treat population

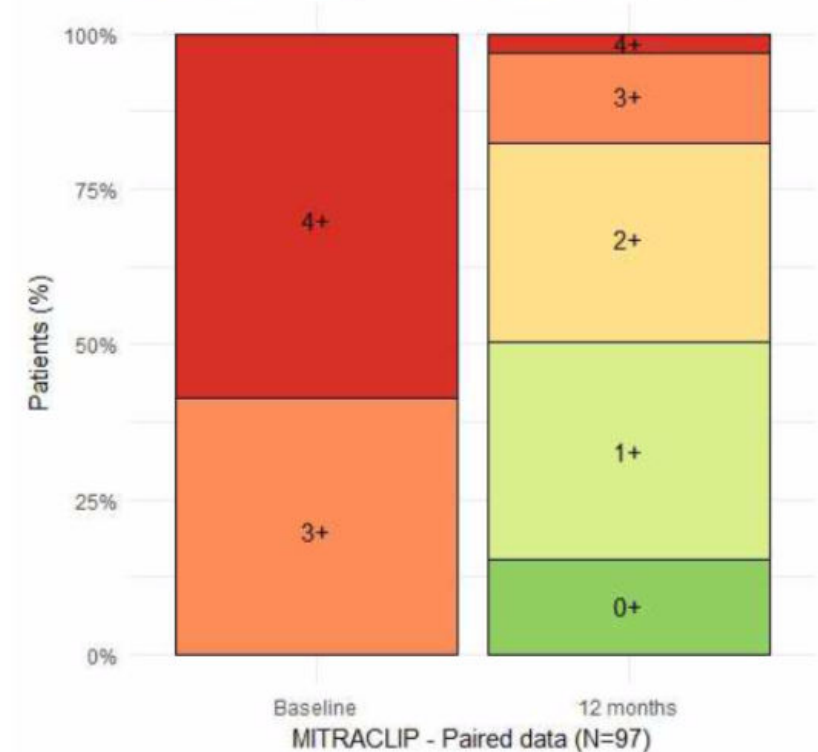
Echocardiographic core laboratory assessment	Device group	Control group	P value
<b>Baseline</b>	N=302	N=311	
- 3+	148 (49.0%)	172 (55.3%)	0.12
- 4+	154 (51.0%)	139 (44.7%)	
<b>30 days</b>	N=273	N=257	
- 0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	<0.001*
- 1+	197 (72.2%)	19 (7.4%)	
- 2+	54 (19.8%)	67 (26.1%)	
- 3+	16 (5.9%)	96 (37.4%)	
- 4+	4 (1.5%)	73 (28.4%)	
- ≤2+	253 (92.7%)	88 (34.2%)	<0.001
- Eligible, not assessed†	n=14	n=40	
<b>6 months</b>	N=240	N=218	
- 0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	<0.001*
- 1+	159 (66.3%)	19 (8.7%)	
- 2+	65 (27.1%)	63 (28.9%)	
- 3+	11 (4.6%)	92 (42.2%)	
- 4+	4 (1.7%)	43 (19.7%)	
- ≤2+	225 (93.8%)	83 (38.1%)	<0.001
- Eligible, not assessed†	n=24	n=41	
<b>12 months</b>	N=210	N=175	
- 0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	<0.001*
- 1+	144 (68.6%)	18 (10.3%)	
- 2+	54 (25.7%)	62 (35.4%)	
- 3+	9 (4.3%)	60 (34.3%)	
- 4+	2 (1.0%)	33 (18.9%)	
- ≤2+	199 (94.8%)	82 (46.9%)	<0.001
- Eligible, not assessed†	n=24	n=40	
<b>18 months</b>	N=141	N=114	
- 0	1 (0.7%)	1 (0.9%)	<0.001*
- 1+	105 (74.5%)	13 (11.4%)	
- 2+	28 (19.9%)	32 (28.1%)	
- 3+	6 (4.3%)	47 (41.2%)	
- 4+	1 (0.7%)	21 (18.4%)	
- ≤2+	134 (95.0%)	46 (40.4%)	<0.001
- Eligible, not assessed†	n=41	n=38	
<b>24 months</b>	N=114	N=76	
- 0	1 (0.9%)	2 (2.6%)	<0.001*
- 1+	87 (76.3%)	10 (13.2%)	
- 2+	25 (21.9%)	21 (27.6%)	
- 3+	0 (0.0%)	31 (40.8%)	
- 4+	1 (0.9%)	12 (15.8%)	
- ≤2+	113 (99.1%)	33 (43.4%)	<0.001
- Eligible, not assessed†	n=38	n=35	

†Proportional odds model for ordinal endpoints. †Patients remaining in the study in whom mitral regurgitation was not assessed.

**MITRA FR**

MR III/IV  
~13%  
στοις 12  
μήνες

Mitral Insufficiency Grade in MITRACLIP patients



# Στους 3 πρώτους μήνες έχει εντυπωσιακή κλινική βελτίωση

Table S10. Primary and hierarchical secondary outcomes after multiple imputation to account for missing data

Primary endpoints	Device group	Control group	HR [95% CI]	Lower 95% CL	P value*
First heart failure hospitalizations through 24 months (effectiveness) <sup>1,2,3</sup>	35.4% (3.1%) <sup>4</sup>	55.7% (3.5%) <sup>4</sup>	0.53 [0.41, 0.69]	-	<0.001
Freedom from device-related complications at 12 months (safety) <sup>3,5</sup>	96.6% (1.1%) <sup>4</sup>	-	-	94.8%	<0.001 <sup>6</sup>
Secondary endpoints (hierarchical order)	Device group	Control group	HR [95% CI] <sup>†</sup> or Difference [95% CI] <sup>‡</sup>	Lower 95% CL	P value*
Mitral regurgitation grade ≤2+ at 12 months <sup>1,7</sup>	87.0% (2.2%) <sup>8</sup>	39.7% (3.3%) <sup>8</sup>	-	-	<0.001
All-cause mortality through 12 months (non-inferiority) <sup>1,3</sup>	18.8% (2.3%) <sup>4</sup>	23.2% (2.5%) <sup>4</sup>	0.79 [0.56, 1.13] <sup>†</sup>	-	<0.001 <sup>9</sup>
Composite of death or first heart failure hospitalization through 24 months <sup>1,3</sup>	44.8% (3.0%) <sup>4</sup>	66.1% (3.1%) <sup>4</sup>	0.58 [0.46, 0.73] <sup>†</sup>	-	<0.001
Change in KCCQ score from baseline to 12 months <sup>1,7</sup>	12.2 (1.9) <sup>10</sup>	-3.6 (1.8) <sup>10</sup>	15.8 [10.8, 20.9] <sup>‡</sup>	-	<0.001 <sup>11</sup>
Change in six-minute walk distance from baseline to 12 months, meters <sup>1,7</sup>	-3.0 (8.6) <sup>10</sup>	-48.2 (8.0) <sup>10</sup>	45.3 [23.1, 67.5] <sup>‡</sup>	-	<0.001 <sup>11</sup>
First all-cause hospitalization through 24 months <sup>1,3</sup>	68.6% (3.0%) <sup>4</sup>	79.9% (3.0%) <sup>4</sup>	0.81 [0.66, 0.98] <sup>†</sup>	-	0.03
NYHA functional class I or II at 12 months <sup>1,7</sup>	71.4% (2.9%) <sup>8</sup>	51.7% (3.3%) <sup>8</sup>	-	-	<0.001
Change in left ventricular end-diastolic volume from baseline to 12 months, mL <sup>1,7</sup>	-5.4 (4.3) <sup>10</sup>	17.5 (4.5) <sup>10</sup>	-23.0 [-34.3, -11.7] <sup>‡</sup>	-	<0.001 <sup>11</sup>
All-cause mortality through 24 months <sup>1,3</sup>	29.3% (2.8%) <sup>4</sup>	47.4% (3.3%) <sup>4</sup>	0.59 [0.45, 0.79] <sup>†</sup>	-	<0.001

## Κλινική εξέλιξη των ασθενών της COAPT

- ↓ νοσηλειών ΚΑ (κατά 47% στα 2 έτη)
- ↓ θνητότητας (21% στο 1 έτος και 41% στα 2 έτη)
- ↓ όλων των νοσηλειών ΚΑ (κατά 19% στα 2 έτη)
- βελτίωση ποιότητας ζωής
- μη επιδείνωση βάρδισης

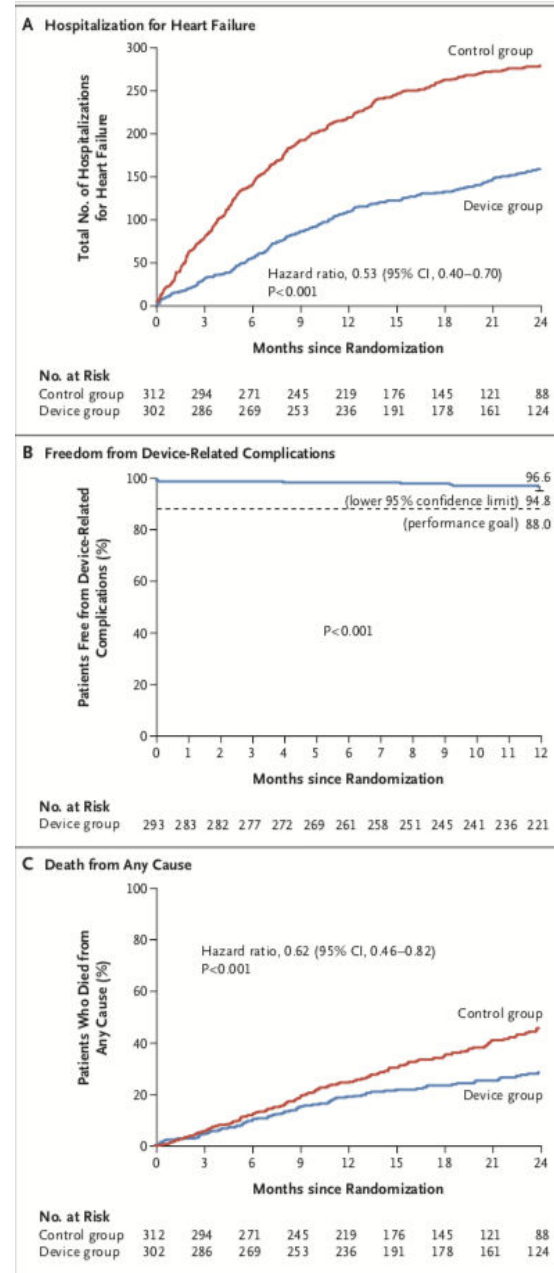


At 24 months

- Death from any cause occurred in 29.1% of the patients in the device group vs **46.1% in the control group** (HR 0.62; 95% CI, 0.46-0.82; P<0.001).
- The annualized rate of all HF hospitalizations was 35.8% per patient-year in the device group vs **67.9% per patient-year in the control group** (HR, 0.53; 95% CI, 0.40-0.70; P<0.001).

## COAPT

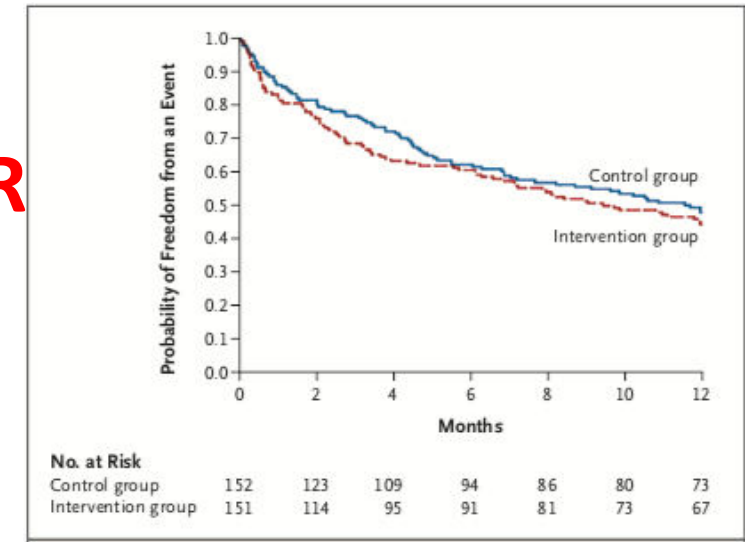
- ICD 30 - 32%
- CRT 38 - 35%



At 12 months

- The rate of death from any cause was 24.3% (37/152 patients) in the intervention and **22.4% (34/152) in the control group** (HR, 1.11; 95% CI, 0.69-1.77).
- The rate of unplanned hospitalization for heart failure was 48.7% (74/152 patients) in the intervention and **47.4% (72/152) in the control group** (HR, 1.13; 95% CI, 0.81-1.56).

## MITRA-FR



- ICD 32 - 38%
- CRT 31 - 23%

# Medical treatment at baseline

## COAPT

Medications at baseline		N=302	N=312	
Beta-blocker	<b>88%</b>	91.1% (275/302)	89.7% (280/312)	0.58
ACEI, ARB or ARNI	<b>83%</b>	71.5% (216/302)	62.8% (196/312)	0.02
- ACEI		45.7% (138/302)	36.9% (115/312)	0.03
- ARB		21.9% (66/302)	23.1% (72/312)	0.72
- ARNI		4.3% (13/302)	2.9% (9/312)	0.34
Mineralocorticoid receptor antagonist	<b>57%</b>	50.7% (153/302)	49.7% (155/312)	0.81
Nitrate		6.3% (19/302)	8.0% (25/312)	0.41
Hydralazine		16.6% (50/302)	17.6% (55/312)	0.72
Nitrate plus hydralazine		5.0% (15/302)	5.8% (18/312)	0.66
Diuretic	<b>99%</b>	89.4% (270/302)	88.8% (277/312)	0.80
Chronic oral anticoagulant, any		46.4% (140/302)	40.1% (125/312)	0.12
- Warfarin		31.1% (94/302)	28.2% (88/312)	0.43
- Direct acting oral anticoagulant		15.2% (46/302)	12.2% (38/312)	0.27
Aspirin		57.6% (174/302)	64.7% (202/312)	0.07
P2Y12 receptor inhibitor, any		25.2% (76/302)	22.8% (71/312)	0.48
- Clopidogrel		21.5% (65/302)	20.5% (64/312)	0.76
- Prasugrel		2.6% (8/302)	0.6% (2/312)	0.06
- Ticagrelor		1.0% (3/302)	1.9% (6/312)	0.51
- Prasugrel or ticagrelor		3.6% (11/302)	2.6% (8/312)	0.44
Statin		62.6% (189/302)	60.6% (189/312)	0.61

## MITRA-FR

ACEi/ARB	111/152 (73.0)	113/152 (74.3)
Angiotensin receptor and neprilysin inhibitors	14/140 (10.0)	17/140 (12.1)
Beta-blockers	134/152 (88.2)	138/152 (90.8)
Mineralocorticoid receptor antagonists	86/152 (56.6)	80/151 (53.0)
Loop Diuretics	151/152 (99.3)	149/152 (98.0)
Oral anticoagulants	93/152 (61.2)	93/152 (61.2)

Baseline medical tx looks similar (or even better in Mitra-FR) but

- no data on the doses
- MITRA-FR gives us no data on medication changes at follow-up (which however should not be great)

# Medical tx should have been maximal from baseline

## COAPT

Table S7. Major changes in heart failure medications during the first 12 months of follow-up

Medication	Device group (n=302)	Control group (n=312)	P value
<u>ACEI, ARB or ARNI</u>			
- Decrease dose by >50% or discontinue	6.6% (20/302)	4.8% (15/312)	0.33
- Increase dose by >100% or new drug class started	7.6% (23/302)	7.4% (23/312)	0.91
<u>Beta-blocker</u>			
- Decrease dose by >50% or discontinue	5.3% (16/302)	5.1% (16/312)	0.92
- Increase dose by >100% or new drug class started	8.6% (26/302)	3.8% (12/312)	0.01
<u>Mineralocorticoid receptor antagonist</u>			
- Decrease dose by >50% or discontinue	0.7% (2/302)	0.6% (2/312)	1.00
- Increase dose by >100% or new drug class started	5.3% (16/302)	2.6% (8/312)	0.08
<u>Nitrates</u>			
- Decrease dose by >50% or discontinue	0.0% (0/302)	0.0% (0/312)	1.00
- Increase dose by >100% or new drug class started	1.0% (3/302)	1.9% (6/312)	0.51
<u>Hydralazine</u>			
- Decrease dose by >50% or discontinue	1.0% (3/302)	0.0% (0/312)	0.12
- Increase dose by >100% or new drug class started	4.3% (13/302)	3.8% (12/312)	0.77

## MITRA-FR

NOT AVAILABLE

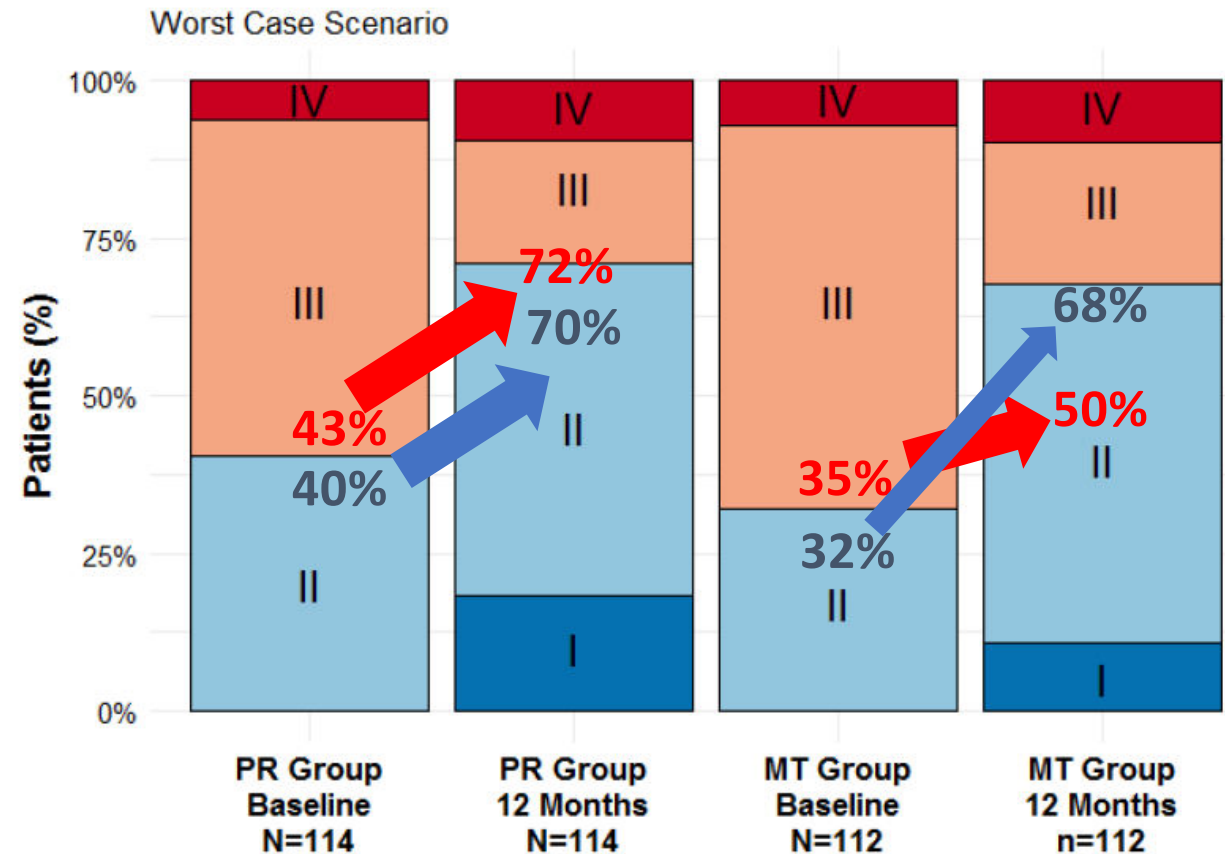
# COAPT:

improvement in NYHA I-II  
with MC > OMT  
(43-72% > 35-50%)

NYHA class	Device group	Control group	P value
<b>Baseline</b>	N=302	N=311	
- I	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0.02*
- II	129 (42.7%)	110 (35.4%)	
- III	154 (51.0%)	168 (54.0%)	
- IV	18 (6.0%)	33 (10.6%)	
<b>30 days</b>	N=283	N=281	
- I	15.5% (44/283)	5.0% (14/281)	<0.001*
- II	60.8% (172/283)	42.7% (120/281)	
- III	19.4% (55/283)	41.6% (117/281)	
- IV	3.5% (10/283)	9.6% (27/281)	
- Heart failure death	0.7% (2/283)	1.1% (3/281)	<0.001
- I or II	76.3% (216/283)	47.7% (134/281)	
- Eligible, not assessed*	n=6	n=19	
<b>6 months</b>	N=263	N=261	
- I	19.4% (51/263)	5.4% (14/261)	<0.001*
- II	52.9% (139/263)	44.8% (117/261)	
- III	21.3% (56/263)	38.3% (100/261)	
- IV	2.7% (7/263)	2.7% (7/261)	
- Heart failure death	3.8% (10/263)	8.8% (23/261)	<0.001
- I or II	72.2% (190/263)	50.2% (131/261)	
- Eligible, not assessed*	n=11	n=21	
<b>12 months</b>	N=237	N=232	
- I	16.9% (40/237)	7.8% (18/232)	<0.001*
- II	55.3% (131/237)	41.8% (97/232)	
- III	17.7% (42/237)	28.0% (65/232)	
- IV	2.5% (6/237)	4.7% (11/232)	
- Heart failure death	7.6% (18/237)	17.7% (41/232)	<0.001
- I or II	72.2% (171/237)	49.6% (115/232)	
- Eligible, not assessed*	n=15	n=24	

# MITRA-FR:

improvement in NYHA I-II  
with MC similar or < OMT  
(40-70% =< 32-68%)



# 6 MWT distance; can it get better in this kind of patients?

## COAPT

Table S15. Change in six-minute walk test distance from baseline to 12 months in the intention-to-treat population

6MWD, meters	Device group	Control group	P value
Baseline, mean $\pm$ SD (n)	261.3 $\pm$ 125.3 (230)	246.4 $\pm$ 127.1 (237)	-
12 months, mean $\pm$ SD (n)	256.7 $\pm$ 157.7 (230)	188.8 $\pm$ 166.7 (237)	-
Change from baseline to 12 months, mean $\pm$ SD (n)	-4.6 $\pm$ 134.8 (230)	-57.6 $\pm$ 152.5 (237)	-
Least square mean change from baseline to 12 months [standard error] (n)	-2.2 [9.1] (230)	-60.0 [9.0] (237)	<0.001*

\*Analysis of covariance (ANCOVA) model with baseline score and treatment effect as covariates. 6MWD denotes six-minute walk distance.

## MITRA-FR:

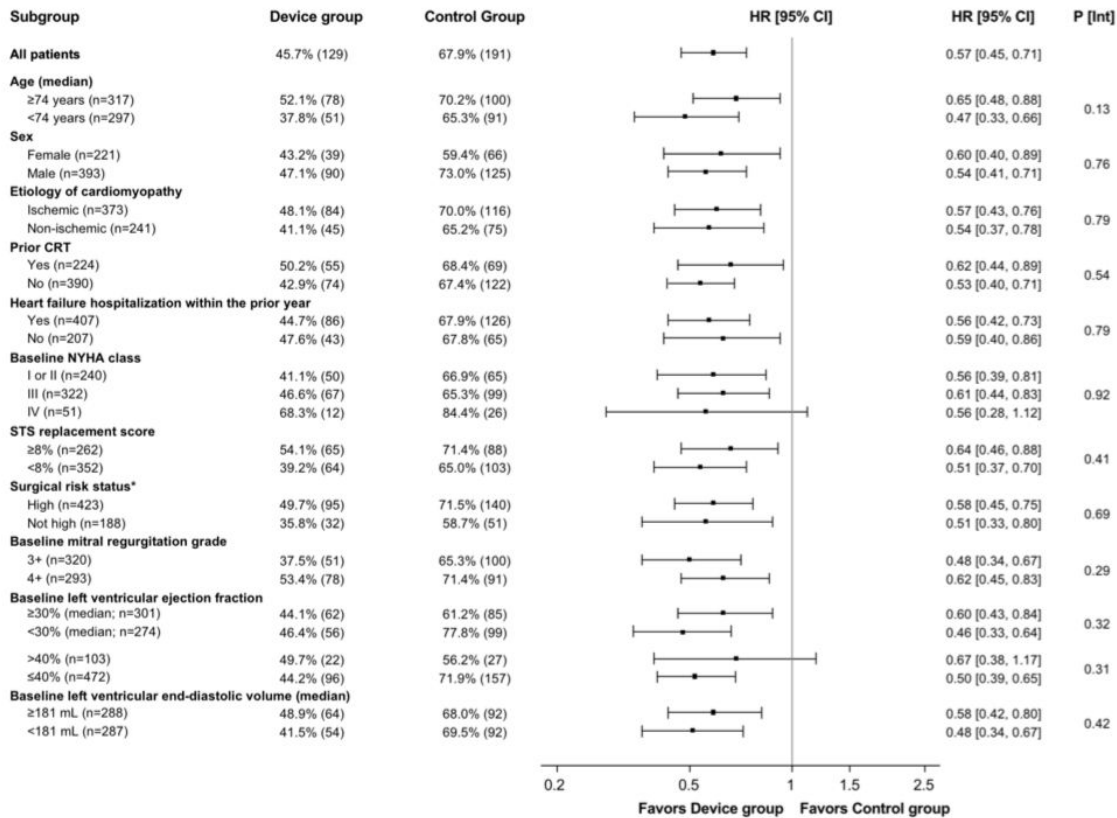
improvement in both arms

6-minute walk test distance - m	120	301 $\pm$ 126	103	319 $\pm$ 127
	82	339 $\pm$ 151	77	363 $\pm$ 157
6-minute walk variation between baseline and 12-months follow-up	73	25 [-40 ; 71]	57	19 [-27 ; 75]



# Subgroup analysis

COAPT: in all



MITRA-FR: in none

