

COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



dezembro 2024

Transcatheter Valve Repair in Heart Failure with Moderate to Severe Mitral Regurgitation - RESHAPE-HF2



Autor do Comentário a Artigo Científico:

João Vitor Slaviero

Cardiologista de Intervenção – Fellowship em Intervenções Cardíacas Estruturais – Hospital de Santa Cruz, Lisboa, Portugal

Autores do Artigo Original:

S.D. Anker, T. Friede, R.-S. von Bardeleben, J. Butler, M.-S. Khan, M. Diek, J. Heinrich, M. Geyer, M. Placzek, R. Ferrari, W.T. Abraham, O. Alfieri, A. Auricchio, A. Bayes-Genis, J.G.F. Cleland, G. Filippatos, F. Gustafsson, W. Haverkamp, M. Kelm, K.-H. Kuck, U. Landmesser, A.P. Maggioni, M. Metra, V. Ninios, M.C. Petrie, T. Rassaf, F. Ruschitzka, U. Schäfer, P.C. Schulze, K. Spargias, A. Vahanian, J.L. Zamorano, A. Zeiher, M. Karakas, F. Koehler, M. Lainscak, A. Öner, N. Mezilis, E.K. Theofilogiannakos, I. Ninios, M. Chrissoheris, P. Kourkovieli, K. Papadopoulos, G. Smolka, W. Wojakowski, K. Reczuch, F.J. Pinto, Ł. Wiewiórka, Z. Kalarus, M. Adamo, E. Santiago-Vacas, T.F. Ruf, M. Gross, J. Tongers, G. Hasenfuss, W. Schillinger, and P. Ponikowski, for the RESHAPE-HF2 Investigators*

Localização do artigo (DOI): [10.1056/NEJMoa2314328](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314328)

Data e local de publicação: 31 de agosto de 2024; New England Journal of Medicine

Objetivo dos Investigadores

Avaliar o impacto do M-TEER (Mitral – transcatheter edge-to-edge repair) nas taxas de hospitalização e mortalidade por causas cardiovasculares, evolução no score de qualidade de vida KCCQ-OS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) e explorar os efeitos do M-TEER em pacientes sintomáticos que tinham ou não histórico de hospitalizações recentes por insuficiência cardíaca (IC).



Mensagem-Chave

Em doentes com IC sintomática apesar de terapêutica médica otimizada (GDMT - *guideline-directed medical therapy*), e regurgitação mitral funcional (FMR- *funcional mitral regurgitation*) moderada a grave ou grave, o M-TEER reduziu significativamente a taxa de hospitalização, melhorou a qualidade de vida e a capacidade funcional.

Contextualização

Apesar da GDMT, a FMR continua sendo um problema significativo em muitos pacientes com IC e está associada a um pior prognóstico (1-2), impactando no número de internamentos, taxas de morbimortalidade e aumento de custos económicos relacionados aos cuidados de saúde (3).

O M-TEER surgiu como proposta terapêutica para estes pacientes, mas após publicação dos principais *trials*, MITRA-FR e COAPT (4-5), resultados totalmente conflitantes foram expostos, deixando dúvidas sobre a real eficácia do método e sobre qual/quais grupo(s) de pacientes realmente poderiam se beneficiar desta intervenção. Levantou-se a hipótese de que diferentes terapias médicas foram utilizadas, características anatómicas, gravidades da FMR e da IC pudessem explicar os diferentes resultados. Ademais, parte dos pacientes randomizados no estudo COAPT apresentavam um grau menos grave de regurgitação mitral, sugerindo benefício de uma intervenção em estágios menos avançados de regurgitação.

Nesse contexto, o ensaio RESHAPE-HF2 foi projetado para avaliar o benefício da M-TEER em pacientes com IC e FMR moderada a grave ou grave.

Desenho do estudo e análise estatística

Ensaio clínico randomizado (1:1), multicêntrico, com visitas de acompanhamento na alta (somente dispositivo), 30 dias, 180 dias, 365 dias e dois anos. A GDMT foi avaliada e considerada adequada pelos investigadores antes da randomização.

As análises estatísticas foram conduzidas com base no princípio da “*intention-to-treat*”.

População

- 505 pacientes foram incluídos (250 M-TEER + GDMT versus 255 GDMT), em 30 diferentes centros (nove países), randomizados de março de 2015 até outubro de 2023.
- A maioria dos pacientes era do sexo masculino com idade média de 70 anos, 65% dos pacientes apresentaram hospitalização nos 12 meses prévios a randomização. A maioria dos pacientes encontravam-se com classe NYHA III (60%), com um quarto NYHA II. Dois terços dos pacientes foram hospitalizados por insuficiência cardíaca no último ano e apresentavam FEVE mediana de 32%.

COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



dezembro 2024

CrITÉrios de Inclusão	CrITÉrios de Exclusão
FMR moderada e severa*	MR primária/degenerativa
GDMT (após avaliação dos investigadores)	Status pré-transplante ou transplante cardíaco prévio
Sintomáticos: Classe funcional NYHA II – IV	Síndrome coronária, AVC e AIT 90 dias prévio a randomização.
Hospitalização por IC ou elevação de BNP (≥ 300 pg/mL) ou N-terminal proBNP (≥ 1000 pg/mL)	Início de nova classe medicamentosa para HF em <2 semanas
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF – <i>left ventricle ejection fraction</i>) entre 20-50%	PCI, cirurgia de carótida, cirurgia cardiovascular, ablação de fibrilação atrial, implantação de CDI em < 90 dias
Idade entre 18 – 90 anos	Doença renal terminal ou hemodiálise
	Contraindicações para procedimento**
	Comorbidades estruturais***

* Definido de acordo com os critérios da Associação Europeia de Ecocardiografia.

** Incluindo MVA $<3,0\text{cm}^2$ por planimetria, anatomia de folheto desfavorável ou contra-indicação para cateterização transeptal.

*** Incluindo estenose aórtica grave, miocardiopatia hipertrófica, miocardiopatia restritiva e infiltrativa, e pericardite constrictiva.



Endpoints

Endpoints Primários:

- Taxa composta de primeira ou recorrentes hospitalizações por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular (CV) em 24 meses;
- Taxa de hospitalizações totais (primeira e recorrentes) por IC em 24 meses;
- Mudança na qualidade de vida (ou seja, pontuação geral do KCCQ, as quais variam de 0 a 100, com pontuações mais altas indicando melhor estado de saúde) da linha de base até 12 meses.

Endpoints Secundários:

- Percentagem de pacientes com MR grau 2+ ou inferior em 12 meses;
- Alteração na distância do teste de caminhada de 6 minutos em 12 meses;
- Mortalidade por todas as causas durante todo o acompanhamento disponível;
- Taxa de hospitalizações primeiras e recorrentes por qualquer causa em 24 meses;
- Percentagem de pacientes na classe funcional NYHA I e II em 12 meses.

Principais Resultados

Taxas de eventos no grupo M-TEER durante 24 meses de acompanhamento:

- Primeira ou recorrente hospitalização por IC ou morte CV (HR 0,64, IC 95% 0,48-0,85 p=0,002), 37,0 eventos por 100 pacientes-ano no grupo do dispositivo e 58,9 eventos por 100 pacientes-ano no grupo controle;
- Primeira ou recorrente hospitalização por IC (RR 0,59, IC 95% 0,42-0,82, p=0,002); NNT 5.1.
- A pontuação do KCCQ-OS aumentou em média $21,6 \pm 26,9$ pontos no grupo dispositivo e $8,0 \pm 24,5$ pontos no grupo controle (diferença média 10,9 pontos; intervalo de confiança 95%: 6,8-15,0; $p < 0,001$).

Demais resultados:

- Foram realizados 38 procedimentos de M-TEER entre 37 pacientes no braço de controle antes de 2 anos;
- Dos 244 casos em que o M-TEER foi realizado, os dados da ecocardiografia no final do procedimento estavam disponíveis em 243 pacientes (98%). Em 12 meses, 90,4% (132 de 146) dos pacientes designados para o M-TEER apresentaram redução no grau de regurgitação mitral para 2+ ou menos, em comparação com 36% (43 de 119) dos pacientes do grupo controle, dos quais 35% (15 de 43) foram submetidos a M-TEER;



- O M-TEER reduziu a taxa de hospitalizações por qualquer causa (não estatisticamente significativo) e também reduziu o número total de dias em que os pacientes ficaram hospitalizados por IC (1.067 vs 1.776 dias; $p < 0,0001$) em comparação ao grupo controle;
- Percentagem de pacientes na classe funcional NYHA I e II em 12 meses foi maior no grupo M-TEER (74,5% vs 58,6%, $p < 0,001$);
- A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos aos 12 meses foi maior no grupo M-TEER (34.0 vs 5.1, $p 0,05$);
- Quanto a segurança da intervenção: Foram relatados em quatro (1,6%) eventos adversos peri-intervenção: Dois casos de hematoma no sítio de punção, um caso de derrame pericárdico e um caso de perfuração atrial direita que necessitou toracotomia após a conclusão do implante do dispositivo.

Comentários

- Os resultados reforçam o relevante papel do M-TEER, além da GDMT, no tratamento de pacientes com IC e FMR moderada a grave e grave, particularmente naqueles com histórico de hospitalização recente por IC antes da randomização, diminuindo riscos de eventos futuros e melhorando a qualidade de vida.
- Quando analisamos os parâmetros ecocardiográficos do RESHAPE-HF2 em relação aos *trials* prévios MITRA-FR e COAPT, temos:

	COAPT	MITRA-FR	RESHAPE-HF2
EROA (cm²)	0.41	0.31	0.25
Volume Regurgitante (mL)	27	45	36
LVEDV (mL)	193	250	211
LVEF (%)	31 ± 9	33 ± 6	31 ± 8



- Os parâmetros ecocardiográficos expandem as indicações e criam uma interrogação se devemos buscar a MR desproporcional como a melhor anatomia para um ótimo resultado da terapia intervencionista. Isso é reforçado pela análise de subgrupos os quais mostram que os pacientes com LVEF <30% (RR 0.55, 0.36-0.85) e LVEDV > 227mL (RR 0.49, 0.30-0.80) tiveram maior potencial desfecho favorável.
- A garantia de GDMT entre os pacientes, assim como realizado no trial COAPT, reforça a necessidade de otimização clínica ideal antes de propor uma intervenção percutânea.
- Devido o longo período de recrutamento de pacientes, o uso de diferentes gerações de dispositivos/clipes (G1-G4) e o número de clipos utilizados por pacientes podem ser parâmetros importantes em relação a preditores de eficácia do procedimento, embora não tenham sido publicados.
- Embora este estudo não tenha sido desenhado para avaliar diferenças na mortalidade, diferentemente do trial COAPT, não houve demonstração de melhora na mortalidade como evento isolado em dois anos (22.3% vs 29.6%, p 0.09), provavelmente devido à população com menor grau de MR, altas taxas de GDMT e doença cardíaca menos avançada. Um seguimento de maior prazo pode acrescentar informações quanto a este desfecho.
- Uma limitação importante do trial é que, embora a randomização tenha sido realizada de forma cega, os participantes, investigadores e ecocardiografistas não desconheciam os tratamentos subsequentes, o que pode ter criado vieses nas avaliações e indicações terapêuticas.
- Em síntese, este estudo indica que a intervenção M-TEER é seguro e tens bons resultados, podendo ser uma excelente opção para pacientes com IC e FMR, que apesar da terapia medicamentosa ótima, continuam sintomáticos ou sem uma boa qualidade de vida, sendo desnecessários buscarmos exclusivamente uma “MR desproporcional” ou aguardarmos uma piora no grau de regurgitação mitral para indicação do procedimento.

Conclusão

Entre os pacientes com IC e FMR moderada a grave ou grave que permaneceram sintomáticos apesar da GDMT, o M-TEER em combinação com terapia médica levou a uma menor taxa de primeira ou recorrente hospitalização por IC ou morte por causas cardiovasculares durante 24 meses, uma menor taxa de primeira ou recorrente hospitalização por IC durante 24 meses e melhor estado de saúde em 12 meses do que a terapia médica sozinha.



Referências Bibliográficas

1. Adamo M., Chioncel O., Benson L., et al. "Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of patients with heart failure with or without isolated or combined mitral and tricuspid regurgitation: an analysis of the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry" . Eur J Heart Fail . 2023 ;25:1061-1071
2. Naser N. "Clinical implications of the severity of functional mitral regurgitation in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)" . Med Arch . 2022 ;76:17-22
<https://doi.org/10.5455/medarh.2022.76.17-22>
3. Butler J., Braunwald E., Gheorghiade M. "Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an endpoint in clinical trials." . JAMA . 2014 ;312:789-790. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6643> .
4. Obadia JF, Messika-Zeitoun D., Leurent G., et al. Investigadores MITRA-FR. "Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation." . N Engl J Med . 2018 ;379:2297-2306
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374>
5. Stone GW, Lindenfeld J., Abraham WT, et al. Investigadores do COAPT. "Transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure". N Engl J Med . 2018 ;379:2307-2318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>



Anexos (figuras e tabelas)

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients with Heart Failure and Moderate-to-Severe Functional Mitral Regurgitation.*

Characteristic	Device Group (N=250)	Control Group (N=255)
Age—yr	70.0±10.4	69.4±10.7
Male sex—no. (%)	195 (78.0)	211 (82.8)
Diabetes—no. (%)	91 (36.4)	85 (33.3)
Hypertension—no. (%)	141 (56.4)	127 (49.8)
Previous myocardial infarction—no. (%)	144 (57.6)	135 (52.9)
Previous PCI—no. (%)	118 (47.2)	125 (49.0)
Previous CABG—no. (%)	69 (27.6)	64 (25.1)
Previous stroke or TIA—no. (%)	29 (11.6)	30 (11.8)
Peripheral vascular disease—no. (%)	38 (15.2)	27 (10.6)
History of atrial fibrillation or flutter—no. (%)	118 (47.2)	125 (49.0)
Body-mass index†	27.0±4.3	26.7±4.3
Nonischemic cause of cardiomyopathy—no. (%)	88 (35.2)	88 (34.5)
NYHA functional class—no. (%)		
II	59 (23.6)	65 (25.5)
III	150 (60.0)	153 (60.0)
IV	41 (16.4)	36 (14.1)
Hospitalization for heart failure within previous year—no. (%)	165 (66.0)	168 (65.9)
Systolic blood pressure—mm Hg	112±16	113±16
Median NT-proBNP level (IQR)—pg/ml‡	2651 (1630–4918)	2816 (1306–5496)
Median BNP level (IQR)—pg/ml§	556 (312–1018)	406 (231–874)
Median 6-minute walk distance (IQR)—m	300 (220–382)	310 (200–378)
Estimated glomerular filtration rate—ml/min/1.72 cm ²	54.9±19.0	56.7±23.3
Median KCCQ-OS score (IQR)—points¶	42.2 (28.3–62.0)	44.3 (25.8–64.2)
Median left ventricular ejection fraction (IQR)—%	32 (26–37)	31 (25–37)
Median left ventricular end-diastolic volume (IQR)—ml	200 (153–249)	206 (158–250)
Severity of mitral regurgitation—no. (%)		
Grade 3+	141 (56.4)	141 (55.3)
Grade 4+	109 (43.6)	114 (44.7)
Median effective regurgitant orifice area (IQR)—cm ²	0.23 (0.20–0.30)	0.23 (0.19–0.29)
Median regurgitant volume (IQR)—ml	35.4 (28.9–43.9)	35.6 (28.2–42.5)

* Plus-minus values are means ±SD. CABG denotes coronary-artery bypass graft, IQR interquartile range, NYHA New York Heart Association, PCI percutaneous coronary intervention, and TIA transient ischemic attack.

† The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

‡ Data on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level were available for 384 patients (191 in the device group and 193 in the control group).

§ Data on B-type natriuretic peptide (BNP) level were available for 123 patients (61 in the device group and 62 in the control group).

¶ Scores on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire—Overall Summary (KCCQ-OS) range from 0 to 100, with higher scores indicating better health status.



Anexos (figuras e tabelas)

Table 2. Primary and Secondary End Points.*

End Point	Device Group (N=250)	Control Group (N=255)	Difference (95% CI)†	P Value‡
Primary End Points§				
Rate of the composite of first or recurrent hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes during 24 mo per 100 patient-yr (no. of events/total no. of patient-yr)	37.0 (151/408.6)	58.9 (225/381.9)	0.64 (0.48–0.85)	0.002¶
Rate of first or recurrent hospitalization for heart failure during 24 mo per 100 patient-yr (no. of events/total no. of patient-yr)	26.9 (110/408.6)	46.6 (178/381.9)	0.59 (0.42–0.82)	0.002¶
Mean change from baseline to 12 mo in the KCCQ-OS score — points	21.6±26.9	8.0±24.5	10.9 (6.8–15.0)	<0.001¶
Secondary end points				
Mitral regurgitation grade ≤2+ at 12 mo — no./total no. (%)	132/146 (90.4)	43/119 (36.1)**	21.3 (10.7–45.8)††	<0.001¶
Mean change in 6-min walk distance from baseline to 12 mo — m	34.0±105.9	5.1±97.6	20.5 (0.3–40.7)	0.05††
Rate of death from any cause during the complete follow-up per 100 patient-yr (no. of events/total no. of patient-yr)	17.0 (142/836.7)	18.6 (142/765.2)	0.90 (0.71–1.13)	0.37††
Rate of recurrent hospitalization for any cause during 24 mo per 100 patient-yr (no. of events/total no. of patient-yr)	48.7 (199/408.6)	61.0 (233/381.9)	0.82 (0.63–1.07)	0.15††
NYHA functional class I or II heart failure at 12 mo — no./total no. (%)§§	140/188 (74.5)	96/164 (58.5)	2.35 (1.48–3.77)††	<0.001¶

* Plus-minus values are means ±SD.

† The difference in treatment effect is given as a rate ratio unless otherwise noted.

‡ Unadjusted P values are presented, but they were tested for significance according to the thresholds as defined by the Hochberg procedure.

§ The three primary end points were tested at a two-sided significance level of 5%. After the results for all three were found to be statistically significant, the Hochberg procedure was also applied to the secondary end points at a two-sided significance level of 5%.

¶ The finding was statistically significant according to the Hochberg procedure.

|| The difference in treatment effect is given as the difference in least-squares means, as estimated with linear mixed models for repeated measures with gaussian distribution.

** Of these 43 patients, 15 had undergone transcatheter mitral-valve repair.

†† The difference in treatment effect is given as an odds ratio.

‡‡ The finding was not significant according to the Hochberg procedure.

§§ At 12 months, 33 patients in the control group and 27 patients in the device group had died.



Anexos (figuras e tabelas)

Table 3. Adverse Events of Interest during 24 Months in the Intention-to-Treat Population.*

Event	Device Group (N=250)	Control Group (N=255)	Hazard or Rate Ratio (95% CI) [†]	P Value
	<i>no. of patients with event (estimate of event rate)</i>			
Death from any cause [‡]	51 (22.3)	67 (29.6)	0.73 (0.51–1.05)	0.09
Death from cardiovascular causes [§]	41 (17.8)	47 (20.4)	0.84 (0.55–1.28)	0.43
Death from noncardiovascular causes [§]	10 (4.5)	20 (9.3)	0.46 (0.22–0.99)	0.04
Unplanned MitraClip implantation [¶]	8 (2.0)	25 (6.5)	0.32 (0.14–0.70)	0.004
All unplanned transcatheter mitral-valve repair [¶]	8 (2.0)	38 (10.0)**	0.21 (0.10–0.44)	<0.001
Mitral-valve surgery ^{††}	1 (0.004)	2 (0.008)	0.51 (0.05–5.58)	0.57
PCI [§]	6 (0.026)	8 (0.034)	0.74 (0.26–2.12)	0.57
CABG	0	0	—	—
Stroke [§]	5 (0.022)	2 (0.008)	2.5 (0.48–12.9)	0.25
Myocardial infarction [¶]	3 (0.007)	3 (0.008)	1.02 (0.14–7.52)	0.99
LVAD implantation ^{††}	1 (0.008)	2 (0.02)	0.5 (0.05–5.49)	0.56
Heart transplantation	1	0	—	—
Implantation of ICD or CRT-D [§]	7 (1.8)	7 (1.7)	0.96 (0.35–2.66)	0.93

* CRT-D denotes cardiac-resynchronization therapy defibrillator, and ICD implantable cardioverter–defibrillator.

[†] Whenever recurrent event analyses were performed (unplanned MitraClip implantation, all unplanned transcatheter mitral-valve repair, and myocardial infarction), rate ratios are given.

[‡] Death from any cause was analyzed by means of Cox regression, with adjustment for country and cause of heart failure. Event rates are given as Kaplan–Meier estimates.

[§] Death from cardiovascular causes, death from noncardiovascular causes, PCI, stroke, and implantation of ICD or CRT-D were analyzed by means of Cox regression, with adjustment for country and cause of heart failure. Event rates are given as the cumulative incidence (expressed as a percentage) at 24 months. In these analyses, death was included in the model as a competing event.

[¶] The analyses of unplanned MitraClip implantations, all unplanned transcatheter mitral-valve repair, and myocardial infarction included recurrent events and were conducted with the Lin–Wei–Yang–Ying model for recurrent events, with adjustment for country and cause of heart failure. Event rates are given as the annualized rate, defined as the number of events divided by the total number of patient-years and expressed as a percentage.

| All eight implantations were performed by month 12 (with seven performed by month 6).

** Of the 38 implantations, 35 were performed by month 12 (with 28 performed by month 6).

^{††} Mitral-valve surgery and left ventricular assist device (LVAD) implantation were analyzed by means of Cox regression without covariate adjustments. Event rates are given as the cumulative incidence (expressed as a percentage) at 24 months. In the analyses, death was included in the model as a competing event.



Anexos (figuras e tabelas)

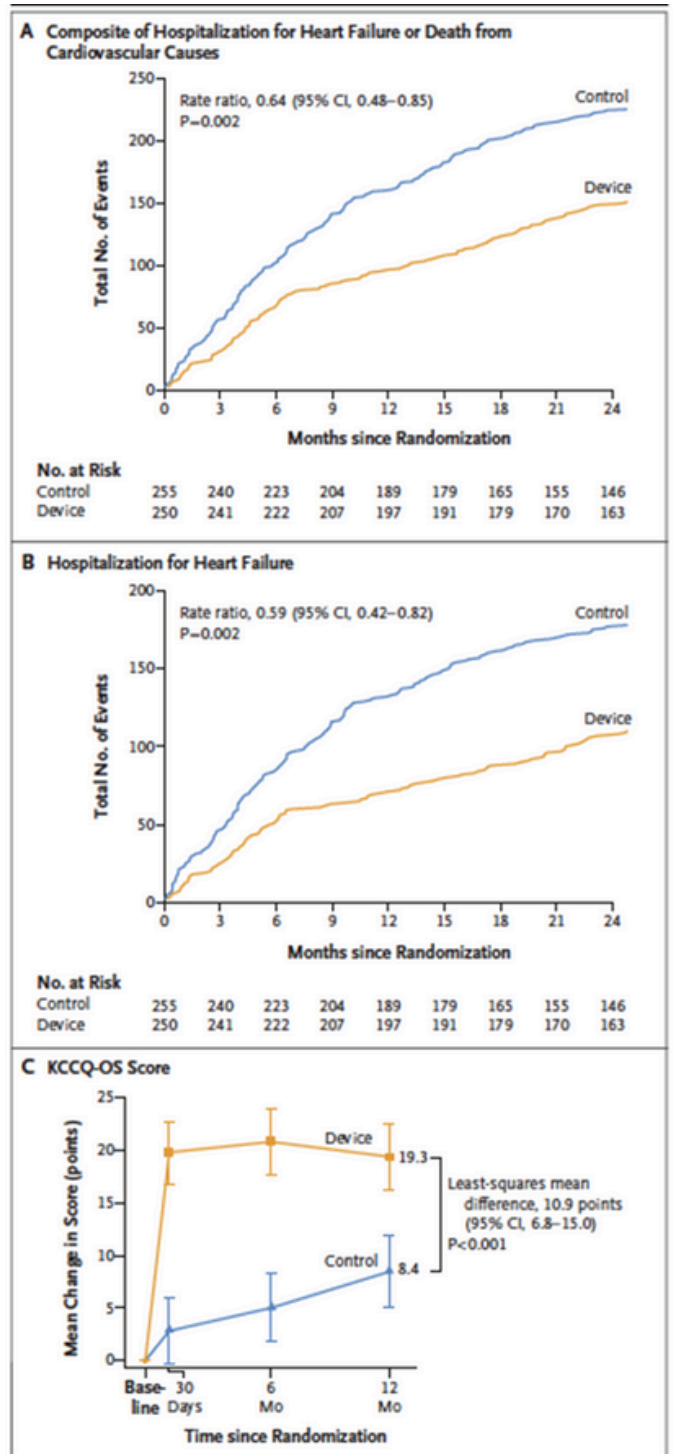


Figure 1. Number of Primary End-Point Events and Change in KCCQ-OS Score.
 Panel A shows the total number of events in the composite of first or recurrent hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes over a period of 24 months. Panel B shows the total number of first or recurrent hospitalizations for heart failure over a period of 24 months. Panel C shows the mean change from baseline over a period of 12 months in the score on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary (KCCQ-OS) for quality of life (scores range from 0 to 100, with higher scores indicating better health status). I bars indicate 95% confidence intervals.



Anexos (figuras e tabelas)

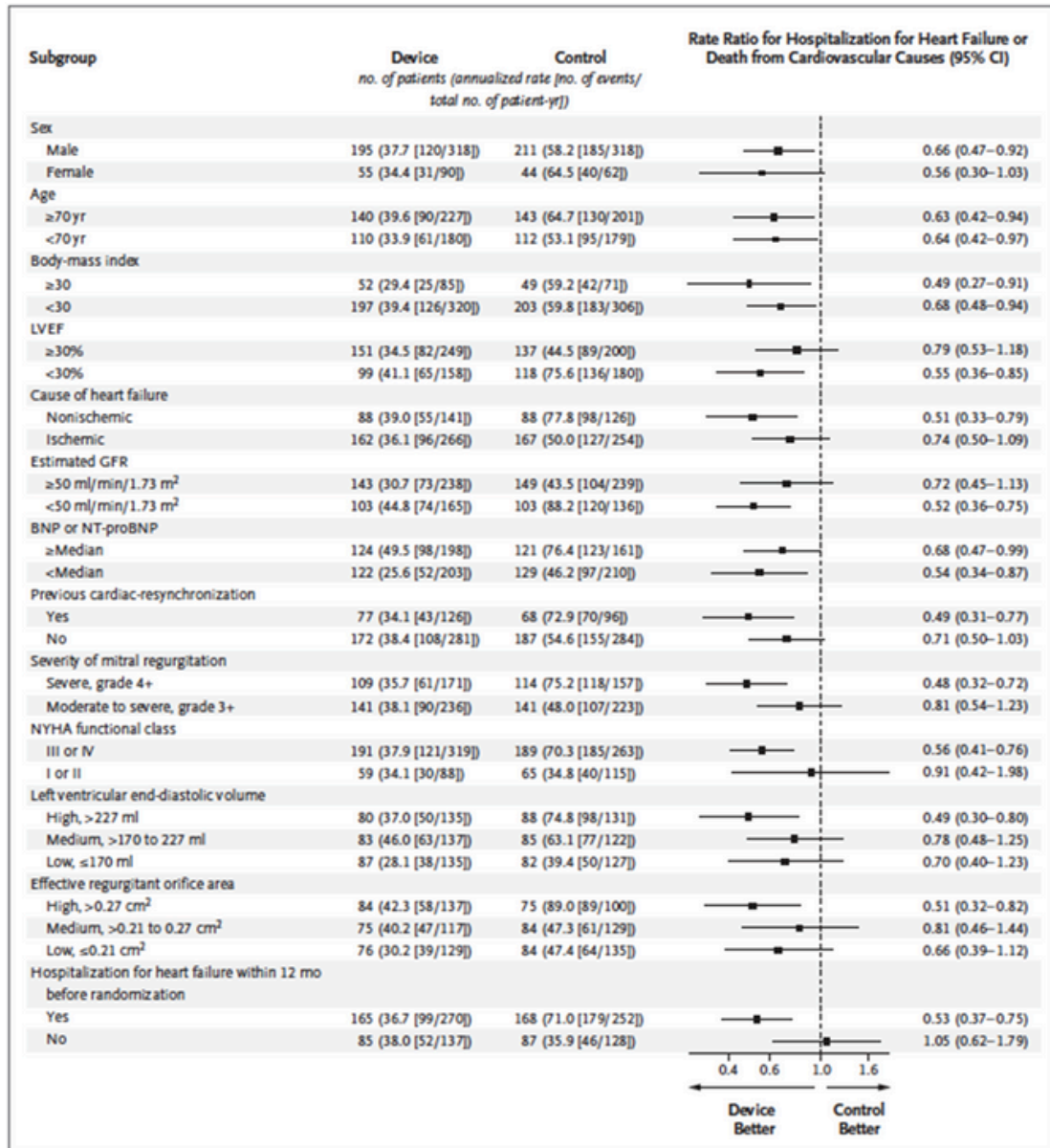


Figure 2. Subgroup Analysis of the Composite of First or Recurrent Hospitalization for Heart Failure or Death from Cardiovascular Causes.

The annualized rate (expressed as a percentage) is the number of events divided by the total number of patient-years. The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. BNP denotes B-type natriuretic peptide level, LVEF left ventricular ejection fraction, NT-proBNP N-terminal pro-BNP, and NYHA New York Heart Association.