**FDA** Kendi Kendine Uygulanan, subkutan Furosemid preparatını Onayladı

***Ekim 2022-*** Amerka Birleşik Devletlerinde FDA (Food Drug Administratıon), kronik kalp yetersizliği ve aşırı hacim yüklemesi olan ayakta tedavi gören hastalar tarafından deri altından kendi kendine uygulamaya yönelik **Furoscix**, scPharmaceuticals adlı bir furosemid preparatını onayladı.

* Ürün, karın bölgesine vücut üzerine takılan SmartDose On-Body Infuser (West Pharmaceutical Services) tek kullanımlık subkutan uygulama cihazı ile kullanım için endikedir.
* İnfüzyon cihazı, hasta veya bakıcı tarafından önceden doldurulmuş bir kartuşla yüklenir ve Furoscix'i 1 saatte 30 mg ve ardından toplam 80 mg sabit doz için 12.5 mg/saat hızında 4 saatlik bir infüzyon verecek şekilde programlanmıştır.

**-** Şirket, infüzyon cihazıyla birlikte kullanılan furosemid preparatını IV furosemid eşdeğeri diürez sağlayan evde uygulanan ilk ve tek FDA onaylı subkutan kulp- diüretiği olarak tanımlıyor. İntravenöz furosemide kıyasla benzer diürez ve natriürez sağladığı gösterilmiştir.

Bu uygulama, oral diüretiklere düşük yanıt veren ve tipik olarak hastaneye yatırılmasını ve IV diüretik verilmesini gerektiren kalp yetersizliği o hastalarında kötüleşen konjesyonun evde yönetimini düzeltmek ve etkinliğini artırmak için büyük bir fırsattır.

Furoscix endikasyonu, ne acil kullanımı ne akut akciğer ödemi gibi acil kullanımı kapsamaz, kronik kullanımı amaçlanmamıştır, ve pratikte mümkün olan en kısa sürede oral diüretiklerle değiştirilmelidir**.**

Ağızdan Cilt- Altı Furosemid Uygulamasına

**Konjesyonu Yönetmek için Yeni Fırsatlara Giden Yol**

Dahiya G, Bensimhon D, Matthew M. Goodwin MM, Mohr JF, Alexy T. **From Oral to Subcutaneous Furosemide: The Road to Novel Opportunities to Manage Congestion.** Structural Heart 6 (2022) 100076 (*ttps://doi.org/10.1016/j.shj.2022.100076*).

**Özet**

Kalp yetmezliğinin (KY) giderek artan prevalansı ve buna bağlı sağlık harcamalarındaki artış hastalar, bakıcılar ve toplum için önemli bir yük oluşturmaktadır. Kötüleşen konjesyonun ayaktan yönetimi, diüretik artışı gerektiren karmaşık bir girişimdir, ancak klinik başarı, oral ajanların giderek azalan biyoyararlanımı nedeniyle sıklıkla engellenir. Bir eşik aşıldığında, akut kronik kalp yetmezliği olan hastalarngenellikle intravenöz diürez için hastaneye yatırılmayı gerektirir.

Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, bifazik bir ilaç dağıtım profili (5 saatte toplam 80 mg) ile otomatik, vücut üstü bir infüzör aracılığıyla uygulanan yeni, pH nötr bir furosemid formülasyonu tasarlanmıştır. İlk çalışmalar, intravenöz formülasyonla karşılaştırılabilir diürez ve natriürez ile eşdeğer biyoyararlanıma sahip olduğunu, belirgin bir dekonjesyona ve yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açtığını göstermiştir. Güvenli olduğu gösterildi ve hastalar tarafından iyi tolere edildi.

Bu makalede, deri altından uygulanan bu yeni PH nötr furosemid formülasyonunun mantığını ve gelişimini açıklıyoruz, farmakokinetik ve farmakodinamik profillerini özetleniyor, ve klinik güvenliğini, etkinliğini ve sağlık bakım harcamalarını azaltma potansiyelini gösteren ortaya çıkan klinik araştırmaları gözden geçiriliyor

**Başlarken**

Kalp yetmezliği, önemli bir halk sağlığı yükünü temsil eden oldukça heterojen bir klinik sendromdur. Kalp 2018'de 18 yaşından büyük 6,2 milyondan fazla kişinin yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde etkilendiği tahmin edilmektedir ve prevalansının 2030 yılına kadar 8 milyonu geçmesi beklenmektedir**1**. Aynı yıl, kalp yetersizliği ile ilgili sağlık hizmeti sunumuna atfedilen yıllık harcamaların 70 milyar dolara ulaşacağı tahmin ediliyor**2,3**. Bu maliyetin önemli bir kısmı, hastalar hastalık sürecinin sonraki aşamalarına girdikçe, tekrarlayan ve sıklıkla uzun süreli hastane yatışları ortamında karşılaşılmaktadır**4,5**.

HF, fenotipik olarak ilerleyici bir hastalıktır; burada yapısal veya fonksiyonel uyumsuzluk ve nörohormonal aktivasyon, sürekli bir miyokardiyal yeniden şekillenmeye, değişen ventriküler geometriye ve kardiyak kontraktilite veya gevşemenin kötüleşmesine yol açar**6**. Kardiyak dolum basınçlarında ortaya çıkan yükselme, KY'nin tipik belirti ve semptomlarına ve nihayetinde dekonjestif tedavilerin uygulanması için hastaneye yatışa yol açar**7**. Yaşlanan bir nüfus, artan kırılganlık ve artan komorbidite yükü ortamında, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa genelinde dekompanse KY için başvuruların prevalansında endişe verici bir artış olmuştur**8,9**. Bu sadece hastanın yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi üzerinde derin bir olumsuz etki yaratmakla kalmaz, aynı zamanda sağlık sisteminde önemli bir yük oluşturur.

Özellikle COVID sonrası dönemde hastane sistemlerini rahatsız eden sınırlı yatak mevcudiyeti ortamında, bu olumsuz eğilimi ele almak için yeni araçlar ve stratejiler geliştirmek ve KY bakım hizmetini giderek daha fazla ayakta tedavi ortamına kaydırmak kritik öneme sahiptir. KY'li çoğu hasta için başvuru semptomları aşağıdakilerle ilişkilidir:Bunlar konjesyontıkan ve nefes darlığı, ortopne, bendopne, egzersiz toleransında azalma, alt ekstremite ödemi, abdominal şişkinlik ve kilo alımını içerir**10**. Buna göre, ayaktan tıkanıklığın temel yönü

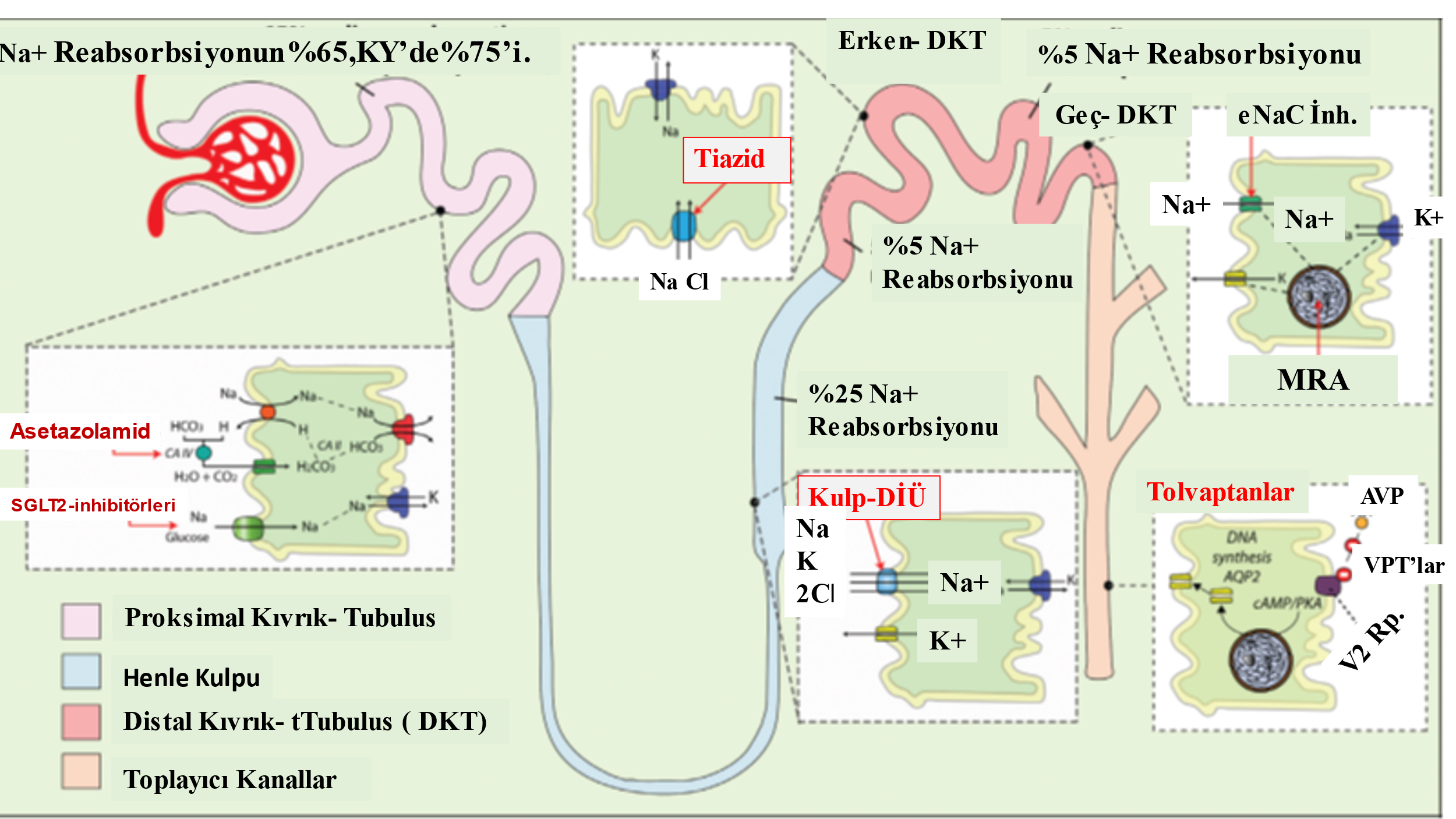
yönetimi, semptomları düzeltmek ve hastaneye yatış ihtiyacını azaltmak için diüretik artışı ve titrasyonu yoluyla aşırı volum yükünü ele almaktır.

* Bununla birlikte, özellikle kötüleşen bağırsak ödemi ile birlikte furosemidin öngörülemeyen, azaltılmış ve oldukça değişken oral biyoyararlanımı ve böbrek tübüllerine ilaç sekresyonunun bozulması gibi çeşitli faktörler veya bunların kombinasyonları nedeniyle strateji sıklıkla başarısız olur**11-13**.
* Bir tiyazid ajanının eklenmesiyle ardışık nefron blokajı geçici olarak etkili olabilir; ancak kombinasyon böbrek fonksiyon bozukluğu, ciddi elektrolit bozuklukları (hayatı tehdit eden aritmilere yatkınlık oluşturabilen) ve gut riskini artırır**14,15**. Bu aşamada, akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastaların tipik olarak parenteral diüretik tedavisi için hastaneye yatırılması gerekecektir. Bu, yalnızca daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olmakla kalmaz, aynı zamanda hastaların/bakıcıların yaşam kalitesini de etkiler ve sağlık bakım maliyetlerini önemli ölçüde artırır**2,4,5,10**. Bu nedenle hastane kaynaklı konjesyonlara alternatif çözümler bulunması kritik bir ihtiyaçtır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birkaç büyük sağlık sistemi, intravenöz (IV) diüretik uygulaması için ayakta tedavi merkezleri kurmuştur. Bu stratejinin KY hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiş olsa da, kapsamlı destekleyici altyapı gereksinimleri ve hasta bakımını denetlemek için özel sağlık uzmanlarına duyulan ihtiyaç nedeniyle genellenebilirliği sınırlıdır. ayakta tedavi gören bir KY kliniğinde tek doz IV diüretik hala 30 günlük yeniden kabul oranı >%40'a sahipti**20**.
* cilt altı(CA) furosemid, yeni, pH nötr bir formülasyondur. Kendi kendine uygulanabilen ve oral uygulama ile ilgili sınırlamaların çoğunu ortadan kaldıran köklü bir diüretiktir. konjesyonu olan hastaların ayakta tedavi yönetiminde büyük, henüz karşılanamamış bir boşluğu doldurma potansiyeline sahiptir. Bu derlemede, yeni CA furosemid formülasyonunun evrimi, farmakokinetiği, farmakodinamiği ve güvenlik profilini araştırıyor ve bu tarihte konjesyonlu KY hastalarında kullanımını destekleyen mevcut klinik kanıtları gözden geçiriliyor.

**Furosemid Uygulama Mekanizması ve Yolları**

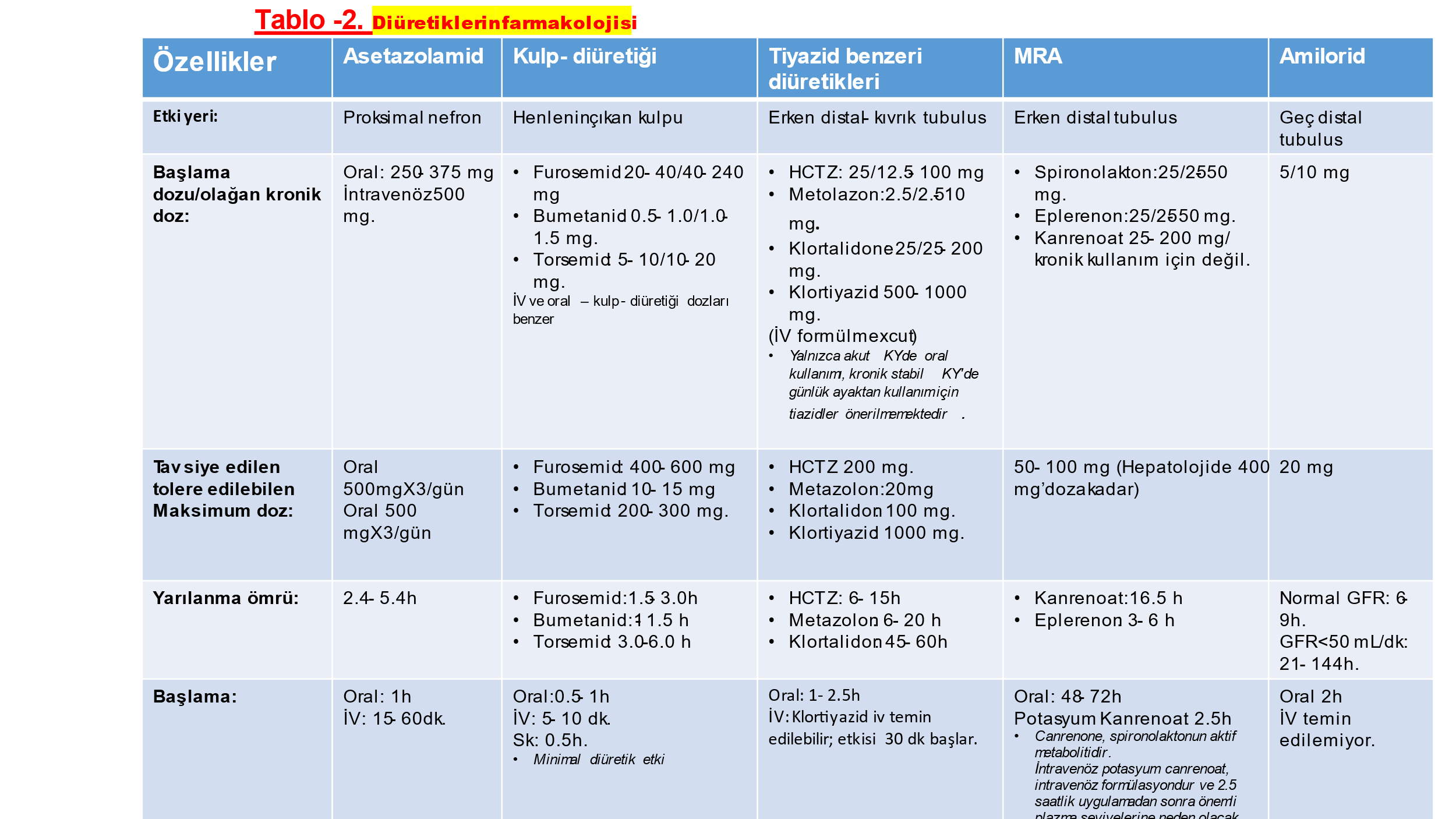
Furosemid, ilk kez 1966 yılında FDA tarafından tıbbi kullanım için onaylanan güçlü bir döngü diüretiğidir. Volum dağılımını kısıtlayan nlazma proteinlerine yüksek afinite ile bağlanan organik bir anyondur**11,21**.

* Furosemid, glomerüler filtrasyon ve organik anyon taşıyıcıların kolaylaştırdığı aktif sekresyon kombinasyonu yoluyla dolaşımdan renal proksimal kıvrımlı tübülün lümenine ulaşır**11,22**. Henle kulpunun kalın çıkan kolunda ve makula densada sodyum-potasyum-klorür ortak taşıyıcılarını (Na**+** -K**+**-2 Cl-) inhibe ederek etki eder**11,22**.(Figür-1). Bu, su ile birlikte aşırı sodyum, klorür, magnezyum ve kalsiyum atılımına neden olur**11,23**.



**Figür 1.** Diüretiklerin (kulp-diüretiği, Tiyazidler, Asetazolamid,MRA’lar vaptanlar ve SGLT2i) Nefronda Etki Yerleri ve Mekanizmaları.

* KY ve sıvı retansiyonu olan hastaların tedavisi için oral, intramüsküler ve IV dahil olmak üzere çeşitli furosemid formülasyonları şu anda onaylanmıştır.
* Oral uygulama evde şu anda uygulanabilir tek seçenek olmasına rağmen, kötüleşen KY ortamında venöz konjesyon ve bozulmuş böbrek perfüzyonunun gelişmesi, ortalama %50 ile %10 ile %90 arasında değişen düşük ve oldukça değişken biyoyararlanımlara yol açar**10, 11**. Bunu takiben azalan doruk plazma konsantrasyonu, dik doz-yanıt eğrisini ve dolayısıyla klinik etkinliği olumsuz etkiler. Ortaya çıkan nispi diüretik direnci, genellikle uygun diürez ve klinik düzelme elde etmek için IV uygulamasını zorunlu kılar.
* Oral bumetanid ve torsemid gibi alternatif kulp- diüretikleri (Tablo-1karşılaştırma),
* IV formülasyonları ile karşılaştırıldığında tutarlı bir şekilde neredeyse tam biyoyararlanıma (%80-100) sahiptir ve furosemidden daha hızlı bir şekilde zirve serum konsantrasyonuna ulaşır**12**. Ek olarak, bu ajanların emilimi, tıkanıklıkla ilişkili yaygın bir fenomen olan gıda alımından veya bağırsak ödeminden önemli ölçüde daha az etkilenir**10,15**.
* Sonuç olarak, bumetanid ve torsemid, furosemidden daha öngörülebilir diüretik ve natriüretik etkiye sahiptir ve bu da onları tekrarlayan KY alevlenmeleri olan hastalar için sıklıkla tercih edilen ajanlar haline getirir**10,24**.



**Tablo 1.** **Diüretiklerin karşılaştırmalı Farmakolojik Özellikleri** (Etki yeri, Dozlar, Yarılanma ömrü ve başlama,titrasyon).

Kronik kulp- diüretik tedavisi, epitel hücrelerinin hipertrofisi ve hiperplazisinin neden olduğu distal renal tübüllerde artan sodyum reabsorpsiyonuna bağlı olarak etkinliklerinde önemli bir azalma olan frenleme fenomeni (Braking phenomenon )’ne yol açabilir**15**. Bu, diüretiğin doz artırımına yol açması, alternatif bir ajana geçiş veya ardışık nefron blokajı elde etmek için bir tiyazid eklenmesini amaçlayan tedavi edici etkisini potansiyel olarak olumsuzlaştırabilir**10,15**. Bununla birlikte, ciddi elektrolit düzensizlikleri gibi yan etkiler, bu tür müdahalelerde giderek daha yaygın hale gelmekte ve genellikle güvenli ayakta tedavi yönetimini sınırlamaktadır. Ek olarak, yalnızca ilaç verme şeklini IV veya CA yoluna değiştirerek önlenebilen oral ajanların uygulanmasıyla genellikle bir tavan etkisine ulaşılır.

**Deri Altından Uygulanan ‘Geleneksel’ Furosemid İle İlgili Zorluklar**

Acil servis/infüzyon merkezi ziyareti veya hastaneye yatış ihtiyacı gibi IV diürez ile ilişkili lojistik zorluklar göz önüne alındığında, alternatif bir tedavi modeli olarak SC ilaç verme denenmiştir. Deri altından uygulanan furosemidin diüretik etkinliği ilk olarak 2004 yılında tek merkezli, çift kör, randomize, çapraz geçişli bir pilot çalışmada sağlıklı gönüllülerde değerlendirildi**25**. Araştırmacılar tarafından yirmi miligram furosemid (2 mL) veya eşit hacimde %0.9 NaCl CA verildi ve çıkarılan idrar hacmi, idrar sodyum konsantrasyonu ve etki başlama zamanı karşılaştırıldı. Tüm son noktalardaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.05), bu da CA furosemid uygulamasının uygulanabilir ve etkili olduğunu gösteriyordu**25**. Takip eden on yılda, çoklu retrospektif kohort çalışmalarıKY hastalarında uygulanan furosemid CA'nin diüretik etkinliğini değerlendirdi**26-31**. Hedef kitleler, evde geçirilen süreyi en üst düzeye çıkarmak ve "döner kapı" tekrar- tekrar tarzı uzun süreli hastane yatışlarını önlemek için öncelikle son evre hastalığı olanlardı.

* Örneğin, bir çalışmada son evre kalp yetmezliği olan 32 hastada (toplam 43 şiddetli tıkanıklık epizodu) sürekli CA furosemid infüzyonunun hacim durumunu düzeltirme, kilo kaybı ve hastaneye yatışları önleme üzerindeki etkisi değerlendirildi. Çalışma kardiyoloji ve palyatif bakım hizmetleri arasında multidisipliner bir ekip yaklaşımıyla yürütülmüştür**26**. Furosemidin toplam günlük dozu 40 mg ile 240 mg arasında değişmekteydi ve medyan 10 gün süreyle verildi. Hastaların büyük çoğunluğu (%93) hastaneye yatıştan kaçınabildi ve sıvı durumunda/ vücut ağırlığında (%70) düzelme gösterdi ve ölmekte olan 15 hastanın tümünde semptomlar iyi kontrol edildi**26**. Bununla birlikte, hafif infüzyon bölgesi reaksiyonlarının insidansı %23 olarak rapor edilmiştir.
* Başka bir çalışmada ileri KY olan 116 hastada 130 dekompansasyon epizodunu yönetmek için sürekli CA infüzyonu olarak furosemid uygulandı**27**. Verilen ortalama toplam günlük doz, ortalama 10 gün (1-49 gün) boyunca 125 mg (40-300 mg) olmuştur. Tedavi hedefine %91,5 oranında ulaşıldı ve bunun sonucunda kendi bildirdiği nefes darlığı ve kilo kaybında düzelme sağlandı. Olumsuz olaylar lokalize cilt iritasyonu ve enfeksiyonu, %24 oranında meydana geldi.
* Genel olarak, bu çalışmalar dekompanse kalp yetmezliği olan hastaların tedavisi için CA verilen furosemidin klinik etkinliğini ortaya koydu. Alkalin pH ile ilgili yan etkilerin nispeten yüksek sıklığı bu yaklaşımı elverişsiz kılsa da, pH nötr tamponlu bir çözelti kullanılarak yeni bir furosemid formülasyonunun geliştirilmesinin yolunu açmıştır.

**Furoscix:**

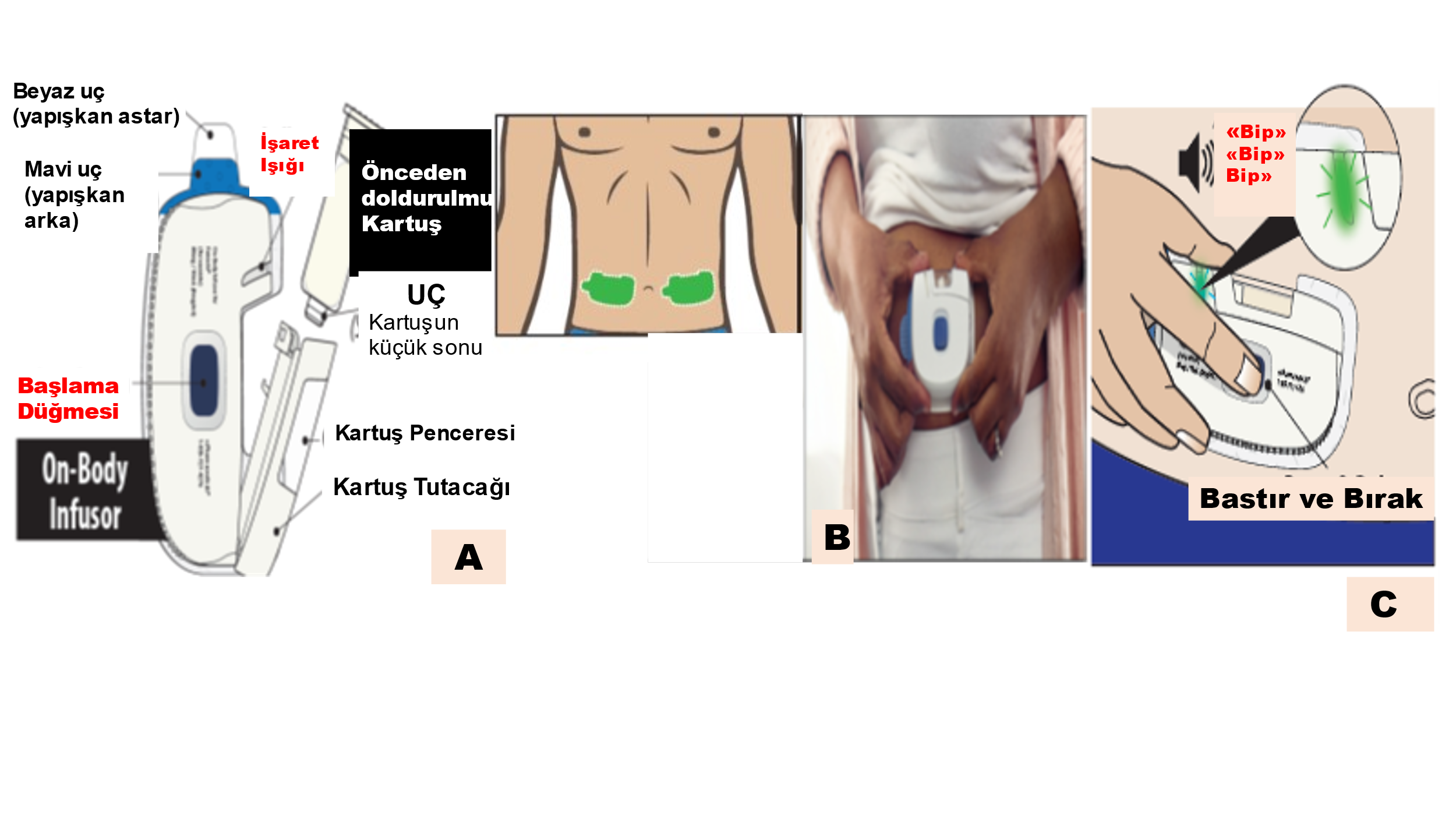
Yeni Bir Furosemid Formülasyonu ve Vücut- Üstü İnfüzör Kombinasyonu**…**

Klinik etkinliği korurken SC uygulaması sırasında enjeksiyon bölgesi yan etkilerinin üstesinden gelmeyi amaçlayan, yakın zamanda bir pH nötr formülasyonlu fürosemid geliştirilmiştir.

Furosocix (scPharmaceuticals, Burlington, MA, ABD), aşağıdakilerden oluşan tek kullanımlık bir ilaç-cihaz kombinasyonu ürünüdür:

1. yaklaşık 7.4 (7.2-7.6) fizyolojik pH'da trometamin içeren 10 mL tamponlu çözelti içinde sulandırılmış 80 mg furosemid;
2. harici, vücut- üstü, önceden programlanmış CA dağıtım sistemi (Figür 1)

* Cihaz medikal dereceli yapıştırıcılar kullanılarak karın derisine uygulanır ve mavi aktivasyon düğmesine basıldığında 6 mm uzunluğunda 27 gauge iğne otomatik olarak açılır ve ilaç uygulaması başlatılır.
* Cihaz, 80 mg furosemid'i 5 saat boyunca iki fazlı bir uygulama profilinde deri altından infüze eder: 30 mg ilk 60 dakika boyunca verilir, ardından sonraki 4 saat için 12.5 mg/saat verilir.
* İnfüzyon tamamlandıktan sonra cihazın çıkarılması üzerine, yanlışlıkla iğne batmalarına karşı koruma sağlamak için iğneyi bir güvenlik mandalı kapatır.



**Figür.** **Furoscix ilaç-cihaz kombinasyon ürünü(On-Body Infusor & Furoscix kartuşu).A-** FUROSCIX Vücut Üstü İnfüzör ve Önceden Doldurulmuş Kartuşun Parçaları.

**B-** Vucut yüzeyine yerşimi. Göbek deliğinin her iki tarafında mide üzerindede bir yer seçilir. Yer, göğüs kafesinin altında ve kemer çizgisinin üzerinde düz bir alan olmalıdır. C- İnfüzyonu başlatma. İnfüzyonu başlatmak için mavi başlat düğmesine sıkıca bastırılır ve bırakılır. Vücut üstü İnfüzyon cihazı, cildin hemen altına çok küçük bir iğne batıracak ve ilacı iletmeye başlayacaktır. Gösterge ışığı yeşil renkte yanıp sönmeye başlayacak ve vücut üzerindeki İnfüzyon Cihazı "bip" sesi vererek infüzyonun başladığını gösterir. Not: İnfüzyonun başlangıcında ayrıcavücut üzerindeki Infusor motorunun birkaç saniye çalıştığı duyulur.

**pH Nötr Yeni Furosemid Formülasyonunun Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği**

Sica ve ark.32, SC uygulanan pH nötr furoemid solüsyonu ve oral furosemidin farmakodinamik ve farmakokinetik profillerini karşılaştırmak için 2015 yılında insanda ilk, kavram kanıtı **Furopharm-HF** (Furosemide Pharmacodynamics and Pharmacokinetics after Subcutaneous or Oral Administration) çalışmasını gerçekleştirdi.

* Kronik kalp yetersizliği olan on kişi başlangıçta 1:1 Furoscix'e karşılık 80 mg oral furosemid dozuna randomize edildi. 14 günlük bir arınma döneminden sonra, katılımcılar alternatif gruba geçtiler.
* Tüm bireyler, plato fazı sırasında (60-300) 1000 ng/mL'nin üzerinde tutulan SC infüzyonunun başlamasından sonraki 30 dakika içinde terapötik plazma seviyelerine (>250 ng/mL) ulaştı.
* Buna karşılık, esas olarak bağırsak absorpsiyonundaki farklılıklar nedeniyle, CA ile karşılaştırıldığında biyoyararlanım ve bireyler arası varyasyonda önemli bir azalma ile oral uygulamadan 60 dakika sonra doruk furosemid konsantrasyonu kaydedildi. Diüretik yanıt, CA infüzyonu ile biraz daha derindi.
* İkinci bir **PK/PD** çalışmasında, kronik KY'si olan 16 denek 1:1 ila IV furosemide (40 mg bolus dozunu takiben 2 saat sonra ikinci bir 40 mg bolus dozu) ve 5 saatte 80 mg Furoscix'e eşleştirilmiştir**32**. Katılımcılar 7 günlük bir arınma döneminden sonra alternatif gruba geçtiler.
* SC uygulaması, IV dozlamaya kıyasla tam, %99.6 furosemid biyoyararlanımı ile sonuçlandı. Önceki çalışma ile tutarlı olarak, terapötik plazma seviyelerine, başladıktan sonraki 30 dakika içinde ulaşıldı ve 5 saatlik sürekli infüzyon boyunca korundu.
* Klinik olarak, CA furosemid, IV formülasyonu ile karşılaştırıldığında, hem 0 ila 8 saatlik süre boyunca hem de 0 ila 24 saat aralığında eşdeğer natriürez ve diürez elde etti.

Furoscix, çalışmalarda genel olarak iyi tolere edildi. İlişkili ağrı bildirimi yoktu, ancak 9 denek hafif veya minimal eritem tanımladı ve 1 kişi iyi tanımlanmış eritem yaşadı. Altı denek, muhtemelen yapışkanla ilgili olarak CA infüzyon bölgesinde minimum şişlik yaşadı. Tüm cilt reaksiyonları, öngörülen dozun tamamlanmasından kısa bir süre sonra kendiliğinden düzeldi.

* Bir faz II çalışmasında**20** ayakta tedavi ortamında dekompanse KY olan hastalarda Furoscix'in güvenliliği ve etkililiği değerlendirildi. Kırk kişi, maksimum doz 160 mg'ya kadar (ortalama doz: 123± 47 mg) tek bir IV furosemid enjeksiyonu (n= 19) veya veya Furoscix (n= 21) standart bifazik dozlama düzenini kullanasn (ilk 60 dakika içinde 30 mg ve 4 saatte ek 50 mg) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.
* 2 grup arasındaki diüretik yanıt 6 saat boyunca benzerdi, ancak CA infüzyonu alanlarda natriürez daha yüksekti (p = 0.05). Renal fonksiyon, ototoksisite, cilt eritemi, ağrı veya infüzyon bölgesi iritasyonu üzerinde olumsuz bir etki yoktu. CA grubundaki bir denek hafif hipokalemi yaşadı Furoscix dozundan sonra serum potasyumu 4,1 mEq/L'den 3,3 mEq/L'ye düştü. 30 günlük hastaneye yatış oranı da gruplar arasında benzerdi (IV ile %42 ve CA ile %52; p = 0,55)**20**.
* Çok merkezli, araştırmacı tarafından başlatılan **SUB-Q-HF** çalışması ( Subcutaneous Furosemide in Acute Decompensated Heart Failure; NCT02877095), Kalp Yetersizliği Ağı içindeki 5 deneyimli merkezde yürütülmüştür**33**. Akut dekompanse kalp yetersizliği olan bir popülasyonda Furoscix'in güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren 2 pilot çalışmadan oluşuyordu.

İlk pilot, IV loop diüretik yerine günde bir veya iki kez 48 saat Furoscix ile tedavi edilen (80 mg furosemid, 5 saatte bifazik patern kullanılarak CA verildi) hastanede yatan 20 kişiyi kaydetti. Diürez, ortalama 5,3 L idrar çıkışı, 1,35 kg kilo kaybı ve konjesyonda anlamlıbir düzelme sağladı. Sonraki ayakta tedavi gören 'pilot kayıtlı' (pilot enrolled) 20 kişi, hastaneden 24 saat içinde diürez ile taburcu edildi ve Furoscix'i kullanarak 7 güne kadar evde devam etti. Hastalar, 7. günde ağırlıkta minimal azalma ile KY semptomlarında düzelme kaydettiler.

* Bu çalışmalar, Furoscix’in hem yatan hasta ortamında hem de hastane sonrasında seyrek ve hafif yan etkilerle dekonjesyon sağladığını göstermiştir.
* Daha önce bahsedilen çalışmalar, CA uygulanan pH nötr furosemid solüsyonunun güvenliğini ve klinik etkinliğini belirlemiş ve daha ileri klinik çalışmaların yolunu açmıştır.

*KY Bakımında Paradigma Değişimi****….***

Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da KY ile hastaneye yatışlarda endişe verici bir artış eğilimi olmuştur**8,9**.

* Amerikan Kalp Derneği'nin Tıbbi Harcama Paneli Anketi'nden (MEPS [ Medical Expenditure Panel Survey] 2004-2008) elde edilen projeksiyonlara göre, mevcut uygulamalarda bir paradigma değişikliği olmadığı sürece, KY bakımlarıyla ilişkili doğrudan maliyetlerin %80'e kadarı 2030 yılına kadar hastaneye yatışlara atfedilecektir**2,3**. Konjesyon için hasta yönetiminin yatarak tedaviden ayaktan hastalarda uygulanan “önleyici” tedavilere kaydırılması, bu ekonomik yükü hafifletme ve hasta merkezli sonuçları düzeltme potansiyeline sahiptir**34**. Furoscix'in bu iddialı hedeflere ulaşmada oynayabileceği role ilişkin içgörü sağlayan çok sayıda klinik çalışma tamamlandı ve 1 ek çalışma devam ediyor (Tablo 1). Bu çalışmalar, ürünü ev ortamında kötüleşen tıkanıklığı olan hastalara uygularken Furoscix'in semptom yükü, KY hastaneye yatışları/AD (acil bölüm) ziyaretleri ve sağlık bakımıyla ilgili harcamalar üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlamaktadır.
* Yakın zamanda tamamlanan **FREEDOM-HF** (Furoscix Real-World Evaluation for Decreasing Hospital Admissions in Heart Failure; NCT03458325), arka planda oral diüretik tedavisine rağmen acil servise konjesyonda kötüleşme ile başvuran akut kronik kalp yetmezliği olan hastaların prospektif, çok merkezli, açık etiketli bir vaka-kontrol çalışmasıydı. (NYHA) Sınıf II-III semptomları, stabil yaşamsal belirtileri ve başlangıçtaki 0,5 mg/dL içinde kreatinin bulunan yirmi dört yetişkin 30 gün boyunca kullanılmak üzere Furoscix ile evlerine taburcu edildi. Aşağıdaki sonuçlar izlendi: (1) KY hastaneye yatışları/ED/klinik ziyaretleri; (2) dolaşımdaki natriüretik peptit seviyelerinde değişiklik; ve (3) QOL (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)'de düzelme KCCQ-12 puanları ile değerlendirildi. Ek olarak, genel ve KY'ye atfedilebilir sağlık harcamaları türetildi ve konjesyonla kabul edilen ve <72 saat boyunca IV diürez gerektiren 66 eşleştirilmiş kontrolle karşılaştırıldı.
* Denemenin ayrıntılı sonuçları şu anda yayın aşamasındadır, ancak HFSA'nın 2021 Yıllık Bilimsel Toplantısında sunulduğu gibi Furoscix kullanımı genel ve KY ile ilgili sağlık bakım maliyetlerinde önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, dolaşımdaki natriüretik peptit düzeylerinde derin bir düşüş belgelendi ve medyan KCCQ-12 skoru 30 günde anlamlı arttı. Tedavi grubunda önemli bir yan etki görülmedi. Bu ön sonuçlar, Furoscix'in ev ortamında kullanıldığında, hastaneye yatış ihtiyacını azaltarak önemli maliyet tasarruflarına yol açtığını göstermektedir.
* **AT HOME-HF** (Avoiding Treatment in the Hospital With Furoscix for the Management of Congestion in Heart Failure; CT04593823) çalışması devam ediyor. Bu, akut bakım ortamı dışında diüretik doz titrasyonu gerektiren akut konjesyon belirtileri ve semptomları geliştiren kronik KY hastalarında Furoscix'in güvenliliğini ve etkinliğini değerlendiren çok merkezli, randomize, açık etiketli, kontrollü bir çalışmadır. Elli bir hasta, Furoscix almak veya tıbbi tedaviye devam etmek için rastgele 2:1 oranında atanacaktır. Primer birleşik son nokta, (1) kardiyovasküler ölüm, (2) KY hastaneye yatışları, (3) acil acil servis/klinik ziyaretinden oluşur. Finkelstein-Schoenfeld Kazanma oranı kullanılarak 7. günde NT-proBNP'de taban çizgisinden yüzde değişimi. Ayrıca, NYHA fonksiyonel sınıfındaki değişiklik, kompozit konjesyon skoru, 5- puanlık mevcut dispne skoru, 7- puanlık dispne skoru, KCCQ-12 skoru, görsel analog skoru, ReDS akciğer sıvısı ölçümü (SensibleMedical, Netanya, İsrail) ve 6 dakikalık yürüme Testi 7 ve 30. günlerde gruplar arasında karşılaştırılacaktır. Laboratuvar parametreleri ve olumsuz da değerlendirilecektir. Devam eden bu çalışmalar, kronik kalp yetersizliği olan hastalar için kritik öneme sahiptir ve sağlıkbakım maliyetlerini önemli ölçüde azaltırken Furoscix'i IV diürez için hastaneye yatışa alternatif olarak güvenli ve etkili bir tedavi alternatifi olarak gösterme potansiyeline sahiptir.

*COVID-19 Pandemisi Döneminde Furoscix'in Potansiyel Faydaları****….***

Diğer hastalık durumlarının çoğuna benzer şekilde, KY bakım hizmetleri COVID-19 pandemisi tarafından önemli ölçüde etkilenmiştir.

Akut dekompanse KY için başvuru sayısı 26 Mart 2020'den sonra önemli ölçüde azalmasına rağmen, hastaneye yatış gerektirenlerde buna eşlik eden bir mortalite artışı belgelenmiştir**35,36**.

* Artan mortalitenin potansiyel nedenleri arasında, son organ disfonksiyonu ile ilişkili gecikmiş klinik prezentasyon, daha ileri semptomlar ve tıbbi temas sırasında daha yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı ile SARSCoV-2 ile enfekte olan çok sayıda bireyin oluşturduğu klinik yük nedeniyle sınırlı hastane kapasitesi yer alır**36,37**. Konjesyonu olan hastalar, yatak müsaitliğini artırmak için muhtemelen çok uzun süre ayakta tedavi gören oral diüretiklerle tedavi edilmiş veya övolemiye ulaşmadan erken taburcu edilmiştir**38**.

Pandemi tarafından tetiklenen sosyoekonomik eşitsizlikler nedeniyle sağlık eşitsizliğinin artması KY bakımlarını da etkiledi**39**. Sonuç olarak, hastaneye yatışları azaltmak için ayakta tedavi hizmetlerini yoğunlaştırma hedeflerinden biri ile KY yönetim yollarının yeniden yapılandırılması gündeme geldi. Furosemidin deri altından verilen yeni formülasyonu bu boşluğu doldurma potansiyeline sahiptir.

**Furoscix ve Palyatif Bakımın Kesişimi**

Kronik KY ve konjesyon, NYHA fonksiyonel sınıfının kötüleşmesine ve hastalığın evresine paralel olarak yaşam kalitesinde(QOL)'de belirgin bir bozulmaya yol açar**40,41**. Tekrarlayan, sıklıkla uzun süreli hastaneye yatışlar, özellikle yaşamın sonlarına doğru hastalık sürecinin neden olduğu fiziksel ve duygusal semptomları daha da şiddetlendirir. İlerlemiş kalp yetmezliği olan çoğu hasta, uygun semptom kontrolü sağlanabiliyorsa, hastanede yatmak yerine evde veya aile ile daha fazla zaman geçirmeyi tercih eder. Bu, özellikle konjesyonun en rahatsız edici semptomlarından biri olan nefes darlığı için geçerlidir**10**.

Daha önce detaylandırıldığı gibi, palyatif bakım ortamında geleneksel furosemidin CA uygulaması büyük klinik etkinlikle rapor edilmiştir; ancak, enjeksiyon bölgesi komplikasyonları sıktı ve yaygın olarak benimsenmesini sınırladı**26- 28**. Vücut üstü infüzyon cihazı bu zorlukların üstesinden gelme potansiyeline sahiptir.

* Çalışmalar, güvenli olduğunu, IV formülasyona benzer etkinliğe sahip olduğunu ve hızlı semptomatik rahatlama ve QOL'de iyileşmeye yol açtığını göstermektedir. Sonuç olarak, hastane dışı palyasyon için son dönem KY hastalarında tercih edilen tedavi olma potansiyeline sahiptir.

***Sonuç ….***

Subkutan için geliştirilen yeni, pH nötr furosemid formülasyonu önceden programlanmış, tek kullanımlık vücut üstü infüzör (Furo scix) yoluyla uygulama, ayaktan KY yönetiminde büyük, şimdiye kadar karşılanmamış bir boşluğu ele alma ve kronik KY hastalarının bakımını dönüştürme potansiyeline sahiptir. Farmakokinetik, farmakodinamik ve kavram kanıtı çalışmaları, hastane dışındaki ortamlarda güvenle uygulanabileceğini göstermiştir. Konjesyonu azaltarak iyi semptomatik kontrol sağlar ve klinik etkinliği IV geleneksel Furosemid alternatifine eşdeğerdir.

Kalp yetmezliği hastaları için daha etkin ve erken evde bakım sağlayarak, hastane yatışlarının yanı sıra acil servis ve acil bakım ziyaretlerini önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahiptir, bu da sağlık sisteminde önemli bir maliyet tasarrufu sağlar.

Şu anda devam eden bir klinik araştırma (AT HOME-HF) ve FREEDOM-HF çalışması yakın zamanda tamamlandı; sonuçlar HFSA'nın 2021, yıllık Bilimsel Toplantısında sunulmuştur. Ek veriler büyük ölçüde beklenmektedir ve Furoscix'in yaygın ayakta tedavi uygulanabilirliği hakkında daha fazla bilgi verecektir.

***2021 HFSA Bilimsel Toplantı Sunumları….***

*scPharmaceuticals Inc.*

Amerika Kalp Yetmezliği Derneği Yıllık Bilimsel Toplantısı 2021'de Sunulan Son Dakika FREEDOM-HF Çalışma Verileri

*HFSA Eylül 2021-* İnfüzyon tedavilerinin sunumunu optimize etme, hasta bakımını ilerletme ve sağlık maliyetlerini düşürme potansiyeline sahip ürünleri geliştirmeye ve ticarileştirmeye odaklanan bir ilaç şirketi olan scPharmaceuticals Inc. HFSA Yıllık Bilimsel Toplantısı 2021'de sunuldu.

* FREEDOM-HF çalışmasında, (oral diüretik kullanımına rağmen) hafif ila orta derecede aşırı volüm yükü olan ve subkutan FUROSCIX ile tedavi edilen KY hastaları, ayaktan tedavi ortamında başarılı bir şekilde yönetildi ve KY ile ilişkili hastaneye yatışlar ve yeniden hastaneye yatışların azaltılması yoluyla KY ile ilişkili ve genel sağlık maliyetleri önemli ölçüde azaldı(sunulan 1 yıllık sonuçlarda). Bu çalışmada, KY hastalarının FUROSCIX ile tedavi edilmesiyle ilişkili, istatistiksel olarak oldukça önemli ve anlamlı bir maliyet tasarrufu sağlandı. Bu veriler, FDA tarafından onaylanırsa, FUROSCIX'in kabul öncesi veya taburculuk sonrası geçerli bir KY tedavisi olarak geniş çapta benimsenmesi için güçlü bir farmakoekonomik durum sağladı.
* FREEDOM-HF, kronik kalp yetersizliği olan hastalarda konjesyon tedavisinin 30 günlük KY ile ilişkili ve genel maliyetlerini değerlendiren prospektif bir klinik çalışmadır.
* **HFSA Yıllık Bilimsel Toplantısı 2021, 10-14 Eylül 2021 tarihleri arasında Denver, Colorado'da sanal olarak ve hibrit bir formatta gerçekleştiriliyor. Posterin bir kopyasına Şirket web sitesindeki Haberler ve Etkinlikler bölümünden erişilebilir.**
* **IV Diureze karşı Evde FUROSCIX’ ile Sağlık Hizmeti Maliyetlerini Önemli Ölçüde Azalttı: FREEDOM-HF Çalışmasının Sonuçları**
* Hastalar, hastane ortamında yönetilen eski bir karşılaştırma grubuna kıyasla acil servisten taburcu edildikten sonra Şirketin araştırma ürünü olan FUROSCIX ile tedavi edildi.
* Çalışmaya 24'ü FUROSCIX grubunda ve 66'sı karşılaştırma grubunda olmak üzere 90 kişi kaydedildi.
* Karşılaştırıcılar ≤72 saat hastanede yatmış ve KY ile ilişkili hastaneye yatış ve ciddiyetle ilişkili yedi değişkenle eşleşen bir talep veri tabanından seçilmiştir. Temel hasta özellikleri (anahtar eşleştirme değişkenleri), komorbidite insidansı ve KY ilaç kullanımı gibi çalışma grupları arasında benzerdi.
* FUROSCIX kullanımı, 30 günlük HF ile ilgili ve genel sağlık bakım maliyetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açtı.
* Ortalama 30 günlükKY ile ilgili maliyetler, FUROSCIX ile tedavi edilen grupta (2.920 $) karşılaştırma grubuna (20.673 $, p-değeri < 0.0001) göre 17.753 $ daha düşüktü.
* Benzer şekilde, karşılaştırma grubuna (37.658 $, p-değeri <0.0001) kıyasla FUROSCIX ile tedavi edilen grupta (7.090 $) ortalama 30 günlük toplam sağlık maliyeti 30.568 $ daha düşüktü.
* Çalışma ilacına atfedilen herhangi bir SAE yoktu ve bir SAE (serious adverse events) ()nedeniyle ölüm veya çalışmadan çekilme olmadı.
* Enjeksiyon yerinde morarma (%29), rahatsızlık (%29) ve baş dönmesi (%13) FUROSCIX'in en yaygın yan etkileriydi; hepsinin şiddeti hafifti ve hiçbiri çalışmayı bırakmaya yol açmadı.
* Fiyat henüz belirlenmediğinden, bu analiz FUROSCIX'in maliyetini hariç tutuyor.

***Sonuç olarak…***

Hafif ila orta derecede aşırı volum yüklenmesi olan (oral diüretik kullanımına rağmen) KY hastaları, acil servisten subkutan FUROSCIX ile güvenli bir şekilde taburcu edilebilir ve bu da ayaktan dekonjesyon sağlar. FUROSCIX kullanımı, KY ile ilişkili hastaneye yatışlarda azalma yoluyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde genel ve KY ile ilişkili sağlık hizmeti maliyetleri ile ilişkilendirilmiştir.

Subkutan enjeksiyon için **FUROSCIX®** (furosemid enjeksiyonu) hakkında FUROSCIX, ayakta tedavi gören hastalarda kendi kendine uygulama için giyilebilir, önceden programlanmış bir vücut üstü infüzör aracılığıyla deri altı infüzyona izin verecek şekilde tasarlanmış, nötr bir pH'a göre formüle edilmiş araştırma amaçlı, tescilli bir furosemidsolüsyonudur.

FUROSCIX, oral diüretiklere azalmış yanıt veren ve hastaneye yatmayı gerektirmeyen NYHA Sınıf II ve Sınıf III kronik KY'li yetişkin hastalarda sıvı yüklenmesine bağlı konjesyonun tedavisi için şu anda geliştirilme aşamasındadır.

**The first multicenter, randomized, controlled trial of home telemonitoring for Japanese patients with heart failure: home telemonitoring study for patients with heart failure (HOMES-HF).** Heart Vessels. 2018 Aug;33(8):866-876.

doi: 10.1007/s00380-018-1133-5.  Epub 2018 Feb 15

Kalp yetmezliği olan Japon hastalar için evde uzaktan izlemenin ilk çok merkezli, randomize, kontrollü denemesi:

**HOMES-HF**

**Özet**

Evde uzaktan izleme (telemonitorizasyon), KY’li hastaların evde tıbbi bakımı için daha önemli hale geliyor. KY'li Japon hastalar için evde telemonitörizasyona ilişkin veri bulunmadığından, bunun kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini araştırıldı. HOMES-HF çalışması, kalp yetmezliği olan Japon hastalarda vücut ağırlığı, kan basıncı ve nabız hızı gibi fizyolojik verilerin evde uzaktan izlenmesinin etkinliğini açıklayan ilk çok merkezli, açık etiketli RCT idi (**UMIN Clinical Trials Registry 000006839**).

Primer son nokta, tüm nedenlere bağlı ölüm veyakötüleşen KY nedeniyle yeniden hastaneye yatış. Rastgele telemonitörizasyon grubuna (n = 90) veya normal bir bakım grubuna (n = 91) atanan, yakın zamanda hastaneye yatırılmış KY hastası 181 hastayı analiz edildi. Ortalama takip süresi 15 (dağılım 0-31) aydı.

* Gruplar arasında birincil son nokta açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu [tehlike oranı (HR), 0.95; %95 güven aralığı (CI), 0,548-1,648; p = 0.572].
* KY'li Japon hastalar için evde uzaktan izleme mümkündü; ancak, olağan bakıma ek olarak faydalı etkiler gösterilmemiştir.
* Şiddetli KY'li daha fazla hastanın daha fazla araştırılması, evde tıbbi bakım sağlayıcıların katılımı,
* ve semptomların ve fizyolojik verilerin izlenmesinin yanı sıra iletişimi vurgulayan daha entegre bir ev tele izleme sisteminin kullanılması gerekmektedir.

**Kaynaklar**

1 Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(8):e254- e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>

2 Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail. 2013;6:606-619.

3 Heidenreich PA, Fonarow GC, Opsha Y, et al. Economic issues in heart failure in the United States. J Card Fail. 2022;28:453-466.

4 Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18:74.

5 Kilgore M, Patel HK, Kielhorn A, et al. Economic burden of hospitalizations of Medicare beneficiaries with heart failure. Risk Manag Healthc Policy. 2017;10:63- 70.

6 Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. Circulation. 2005;112:3958-3968. 7 Parrinello G, Greene SJ, Torres D, et al. Water and sodium in heart failure: a spotlight on congestion. Heart Fail Rev. 2015;20:13-24.

8 Bonilla Palomas JL, Anguita-Sanchez MP, Elola FJ, et al. Trends in hospitalization and in-hospital mortality of patients with heart failure in Spain. A population-based study (2003–2015). Eur Heart J. 2020;41, ehaa946.1187.

9 Salah HM, Minhas AMK, Khan MS, et al. Trends in hospitalizations for heart failure, acute myocardial infarction, and stroke in the United States from 2004 to 2018. Am Heart J. 2022;243:103-109.

10 Mullens W, Damman K, Harjola V-P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: diuretics in heart failure. Eur J Heart Fail. 2019;21:137-155.

11 Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. N Engl J Med. 2017;377: 1964-1975.

12 Vargo DL, Kramer WG, Black PK, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther. 1995;57:601-609.

13 Shah N, Madanieh R, Alkan M, et al. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11:271-278.

14 Brisco-Bacik MA, ter Maaten JM, Houser SR, et al. Outcomes associated with a strategy of adjuvant metolazone or high-dose loop diuretics in acute decompensated heart failure: a propensity analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7(18), e009149. https:// doi.org/10.1161/JAHA.118.009149

15 Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazidetype diuretics in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1527-1534.

16 Schipper JE, Domingo GR, Dickson VV, et al. Implementation of tailored intravenous heart failure therapy in a non-dedicated outpatient infusion center. J Card Fail. 2012; 18:S104.

17 Buckley LF, Carter DM, Matta L, et al. Intravenous diuretic therapy for the management of heart failure and volume overload in a multidisciplinary outpatient unit. JACC Heart Fail. 2016;4:1-8.

18 Makadia S, Simmons T, Augustine S, et al. The diuresis clinic: a new paradigm for the treatment of mild decompensated heart failure. Am J Med. 2015;128:527- 531.

19 Hamo CE, Abdelmoneim SS, Han SY, et al. OUTpatient intravenous LASix trial in reducing hospitalization for acute decompensated heart failure (OUTLAST). PLoS One. 2021;16, e0253014.

20 Gilotra NA, Princewill O, Marino B, et al. Efficacy of intravenous furosemide versus a novel, pH-neutral furosemide formulation administered subcutaneously in outpatients with worsening heart failure. JACC Heart Fail. 2018;6:65-70.

21 Andreasen F, Mikkelsen E. Distribution, elimination and effect of furosemide in normal subjects and in patients with heart failure. Eur J Clin Pharmacol. 1977;12:15-22.

22 Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002;13:798-805.

23 Ellison DH. Clinical pharmacology in diuretic use. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14: 1248-1257. 24 Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;59:2145-2153.

25 Verma AK, da Silva JH, Kuhl DR. Diuretic effects of subcutaneous furosemide in human volunteers: a randomized pilot study. Ann Pharmacother. 2004;38:544-549.

26 Zacharias H, Raw J, Nunn A, et al. Is there a role for subcutaneous furosemide in the community and hospice management of end-stage heart failure? Palliat Med. 2011;25: 658-663.

27 Birch F, Boam E, Parsons S, et al. Subcutaneous furosemide in advanced heart failure: service improvement project. BMJ Support Palliat Care. 2021. bmjspcare-2020- 002803

28 Brown A, Westley K, Robson J, et al. Furosemide in end-stage heart failure: community subcutaneous infusions. BMJ Support Palliat Care. 2020. bmjspcare-2019-002158.

29 Austin J, Hockey D, Williams WR, et al. Assessing parenteral diuretic treatment of decompensated heart failure in the community. Br J Community Nurs. 2013;18:528-534.

30 Lozano Bahamonde A, Escolar Perez V, Echebarria Chousa A, et al. Subcutaneous furosemide in patients with refractory heart failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019; 72:500-502.

31 Galindo-Ocana J, Romero-Mena J, Castillo-Ferrando JR, et al. Subcutaneous ~ furosemide as palliative treatment in patients with advanced and terminal-phase heart failure. BMJ Support Palliat Care. 2013;3:7-9.

32 Sica DA, Muntendam P, Myers RL, et al. Subcutaneous furosemide in heart failure. JACC Basic Transl Sci. 2018;3:25-34.

33 Felker GM, Redfield MM, Mentz RJ, et al. Subcutaneous furosemide in the treatment of patients with decompensated heart failure: data from the sub-Q pilot studies. J Card Fail. 2019;25:S75.

34 Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: a review. JAMA Cardiol. 2018;3:252.

35 Hall ME, Vaduganathan M, Khan MS, et al. Reductions in heart failure hospitalizations during the COVID-19 pandemic. J Card Fail. 2020;26:462-463.

36 Cannata A, Bromage DI, Rind IA, et al. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID -19: a multisite report from heart failure referral centres in London. Eur J Heart Fail. 2020;22:2219-2224.

37 Kubica J, Ostrowska M, Stolarek W, et al. Impact of COVID-19 pandemic on acute heart failure admissions and mortality: a multicentre study (COV-HF-SIRIO 6 study). ESC Heart Fail. 2022;9:721-728. 38 Shoaib A, Van Spall HGC, Wu J, et al. Substantial decline in hospital admissions for heart failure accompanied by increased community mortality during COVID-19 pandemic. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021;7:378-387.

39 Yancy CW. COVID-19 and African Americans. JAMA. 2020;323:1891.

40 Heo S, Lennie TA, Okoli C, et al. Quality of life in patients with heart failure: ask the patients. Heart Lung. 2009;38:100-108.

41 Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. Heart. 2002;87:235-241