

KALP YETERSİZLİĞİNİ TEDAVİ ETMEK İÇİN İNTERATRİYAL ŞANTLAR

(CARDIAC INTERVENTIONS TODAY MAY/JUNE 2021 VOL. 15, NO. 3)

Kalp yetersizliği (KY), sol ventriküler (V) fonksiyona göre dejeksiyon fraksiyonu (EF) düşük (KYdEF; EF < %40), ara düzeyde/ [yeni evrensel tanıma göre hafif düşük] EF (KYad /hdEF; EF %40-49) veya korunmuş EF(KYkEF; EF ≥ %50) olarak sınıflandırılır.

Kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık %50'sinde, en belirgin özelliği, ekstrakardiyak katkıda bulunanlara ek olarak atım hacmi, kalp hızı, EF, kalp debisi ve tepe VO2'deki azalmadaki künt artışlara sekonder olduğu düşünülen egzersiz intoleransıdır. SV ve sol atriyal dolum basınçları egzersiz sırasında önemli ölçüde artar ve buna bağlı olarak pulmoner basıncıdaki artış pulmoner konjesyona yol açar¹.

Diüretikler hastalarda (SV dolum basınçları yükselmiş) sadece bir miktar semptomatik rahatlama sağlarlar; son veriler Spironolakton ve Sakubitril/Valsartan (ARNİ), ve yakın zamanda Dapaglifozin veya Empaglifozin SGLT2 inhibitörünün KYKEF'li bazı hasta alt gruplarında tekrarlayan KY olaylarını azaltabileceğini⁷ (PRESERVED-HF ve DELIVER-EF faz II'de dapaglifozin; EMPEROR HF empaglifozin,), fakat kanıta dayalı diğer KY tedavilerinin şu anda bir mortalite yararına sahip olmadığını düşündürmektedir².

Bu nedenle, semptomatolojiyi düzeltmek için egzersizle sol kalpteki dolum basınçlarındaki zararlı artışı azaltmanın bir yolu olarak dikkatler interatriyal şant cihazlarının (IAŞC) geliştirilmesine çevrilmiştir.

Cihazlar ve Klinik Kanıtlar

Mevcut verilerin çoğunluğu Corvia Atriyal Şant'tan (Corvia Medical, Inc.) olmasına rağmen, şu anda incelenmekte olan 6 IAC bulunmaktadır (Bölüm 1 v e Figür 2A).

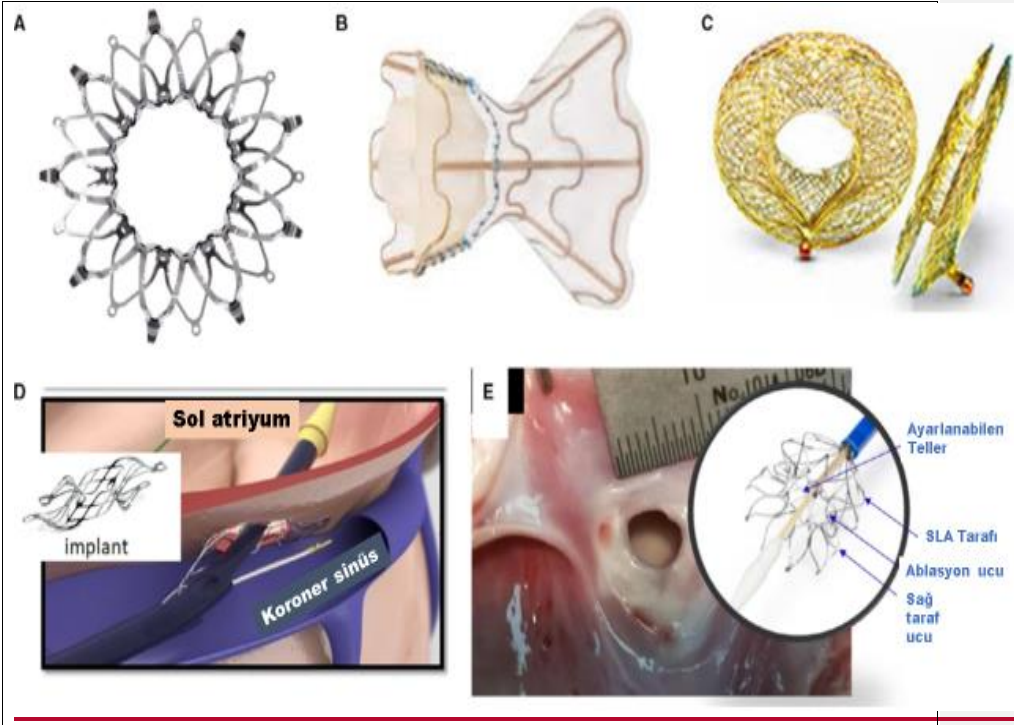
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 24 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 11 nk, İtalik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) +Gövde (Calibri)

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil, Altı çizgisiz, Yazı tipi rengi: Mavi



Figür 2. İnteratriyal şant cihazları (IASD'ler). A- IASD II sistemi (Corvia Medical, Inc.); B- V-Wave cihazı (V-Wave Ltd.); C- Atriyal akış düzenleyici (AFR) Occlutech; D- Edwards Lifesciences Corporation transkateter atriyal şant sistemi; ve E- NoYA ayarlanabilir interatriyal şant sistemi (NoYA Global). SLA- Sol atriyal-

(J Am Heart Assoc. 2020;9:e016760. DOI: 10.1161/JAHA.120.016760).

Corvia Atrial Shunt

Corvia Atriyal Şant, 8 mm açıklığa sahip bir Nitinol çerçeveden oluşur, perkütan femoral ven yol ile implante edilir (Figür 2A, Figür 3). Perkutan Femoral yol ile (peruktan mitral balon valvotomi'deki gibi) Transseptal ponksiyondan sonra sol atriya (SLA) yerleştirilir, ardından septuma doğru geri çekilme sol atriyal tarafın ve ardından sağ atriyal tarafın açılması ile cihaz yerinde sabitlenir.



Figür 3. Corvia Atrial Şant.

Corvia Medical Corvia Atrial Şant sistemini kalp yetersizliği olan hastalarda yükselmiş sol atriyal basıncın tedavisinde değerlendirmek için birçok REDUCE LAP-HF çalışmaları yürütmüştür.

- Açık etiketli REDUCE LAP-HF çalışmasına EF $\geq$ %40, NYHA sınıf II ila IV ve PKUB'si yüksek: Dinlenimde $\geq$ 15 mm Hg veya sırtüstü bisiklet egzersizi sırasında $\geq$ 25 mm Hg olan 64 hastaya cihaz implante edildi.
 - İmplantasyondan bir yıl sonra, NYHA sınıfında, yaşam kalitesinde MLHQS (Minnesota Living With HF Questionnaire score) ve 6 dakikalık yürüme süresi (6DYS) mesafesinde sürekli düzelmeler oldu; 1 yıllık sağkalım %95 olup cihazla ilgili komplikasyon kanıtı yoktu³.
 - Ayrıca, sağ veya sol atriyum boyutunda önemli bir değişiklik olmadı ve kalp debisi üzerinde herhangi bir zararlı etki olmaksızın SV diyastol sonu volumunde küçük bir azalma ve sağ ventrikül (SĞV) diyastol sonu hacminde küçük bir artış oldu.

Çalışmanın Bir alt- küme hasta grubunda değerlendirilen dinlenme ve egzersiz hemodinamiği:

- (a) Sol ve sağ kalbin dolum basınçları yani sol atriyum (pulmoner kapiller uç basınç PKUB)) ve sağ atriyum (santral venöz basınç [SVP]) basınçları arasındaki egzersiz basıncı gradyanının 20 mm Hg'den 13 mm Hg'ye düştüğünü gösterdi. (b) Pulmoner basınçlarda veya pulmoner vasküler dirençte (PVD) artış olmadı. (ic) Egzersiz sırasında PKUB'de 3 mmHg düşüş oldu.

- Özellikle, başlangıçtaki pulmoner arter diyastolik basıncının (PKUB yerine geçer) mortalite ile direk ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Ek olarak, pulmoner arter diyastolik basıncında 3 ila 6 mm Hg arasında bir azalma, mortalitede %19 ila %35 arasında bir azalma ile ilişkilidir⁴.
- Bisiklet egzersiz süresi ve iş yüküne göre düzeltilmiş (corrected) PKUB düzelmiş olup, sonrakinin önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada Sol atriyum (SLA) boyutunda genel bir değişiklik rapor edilmemesine rağmen, grup içinde önemli farklılıklar olduğunu ve başlangıçta daha büyük SLA kompliyansı (kronik KY'de zamanla büyüyen boşluk) ve daha büyük sağ atriyal rezervuar gerginliğinin (çoğunlukla pulmoner hipertansiyon ve triküspit yetersizliğinde şişmiş boşluk ile) 6 ayda SLA volumunda daha büyük azalmalarla ilişkili olduğunun bilinmesi önemlidir⁵. Bu bulgunun, bu tedaviye yanıt verenlerin belirlenmesinde etkileri olabilir.

- Kaye ve arkadaşları, kronik KY risk sağkalım skoru Meta-Analizine (Meta-Analysis Global Group in Chronic HF risk survival score) dayanarak 10.2/100 hasta-yılı öngörülen mortaliteye kıyasla IAŞC alıcılarında 3.4/100 hasta yılı ile %33 daha düşük 2 yıllık mortalite bildirdi⁶.
- REDUCE LAP-HF I (NCT02600234), EF $\geq$ %40 NYHA fonksiyonel sınıfı II, III veya ayaktan IV olan, ve egzersiz PKUB $\geq$ 25 mm Hg ve PKUB - sağ atriyal basınç arasında (SĞAB) $\geq$ 5 mmHg gradyan olan 44 KY hastasının katıldığı randomize, 'sham' -kontrollü bir çalışmaydı. İşlemden 1 ay sonra, IAŞC'de (n = 22) ve sham -kontrol [= Üzerinde hiçbir değişiklik yapılmayan, sadece deney grubundaki değişikliği kontrol etmeye yarayan gruptur] (n = 22) gruplarında zirve PKUB'de 3,5 mm Hg'ye karşı 0,5 mm Hg'lik bir azalma vardı. 1. yılda, IAŞC ile tedavi edilen tüm hastalarda şantlar açıldı ve majör kardiyak, serebrovasküler veya renal olaylarda hiçbir fark yoktu.
- REDUCE LAP-HF II, progresif, çok merkezli, interatriyal şanti değerlendiren randomize, sham kontrollü çalışma. Çalışma, standart kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedaviye (KYTT)'ye (NCT03088033) rağmen semptomatik kalan EF $\geq$ %40 olan 626 KY hastasını randomize etti. Hastalar, Corvia Atriyal Şant veya bir 'sham' karşılaştırıcıyı almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktaları; aşağıdakilerin bileşimi oldu: (i) 12 ay boyunca kardiyovasküler mortalite veya ölümcül olmayan iskemik inme; (ii) 24 aya kadar intravenöz diüretikler ve ilk KY olayına kadar geçen süre için KY başvurularının veya sağlık kuruluşu ziyaretlerinin oranı; (iii) Başlangıç ve 12 ay arasındaki KCCQ puanındaki değişim. Kayıtlar 2020'de tamamlandı ve sonuçları bekleniyor.
- REDUCE LAP-HF III, Almanya'daki çeşitli yerlerde yürütülen bir pazarlama sonrası çalışmadır (NCT03191656). Bu çalışmanın amacı, IAŞC II sistemi implante edilen yatan hastalarda etkinlik, güvenlik ve yaşam kalitesi sonuçları hakkında ek veri toplamaktır.
- REDUCE LAP-HF IV (NCT04632160), Kuzey Amerika'da EF $\geq$ %40 olan ve standart KYTT'ye rağmen sol kalbin dolum basınçları yüksek olan 150

hastanın planlandığı, çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir çalışmadır. Karşılaştırma kolu, REDUCE LAP-HF II'nin tedavi kolu olacaktır.

V-Wave Cihazı

V-Wave cihazı (V-Wave Ltd.), politetrafloroetilen polimer kaplamalı ve 5 mm pencere, kum saati şeklindeki nitinol çerçeveden oluşur (Figür 2B). Birinci nesil cihaz, paradoksal emboli ve şant kapanmasını önlemek için üç yaprakçıklı sığır perikardiyal kapağına sahipti; ancak, ilk çalışmalar, ikinci nesil cihaz kapaksız olduğu halde, olguların neredeyse %50'sinin 12 ayda daraldığı veya tıklandığını göstermiştir (Bölüm 1'de sonuçlar özetlendi).

- İnsanda ilk çalışmada birinci nesil cihaz implante edilen, NYHA sınıf III (%97) ve IV (%3) 38 KY hastası kaydedildi. 12 aylık takip verileri NYHA sınıfında (%60 NYHA I/II), yaşam kalitesinde ve 6DYS (6 dakika yürüme süresi) mesafesinde (28 ± 83 m artış) düzelme gösterdi⁷.
- Ayrıca, 12 ayda geniş ölçüde (adamağıllı geniş çaplı) açık şantları olanlarda ölüm, SV destek cihazı implantasyonu veya transplantasyon ve KY hastaneye yatış kombinasyonu oranı daha düşüktü, ayrıca da PKUB'de (5 mm Hg) daha büyük bir düşüş vardı.
- RELIEVE-HF, NYHA sınıf II, III veya ayaktan sınıf IV HF alan standart GDMT'ye karşı ikinci nesil kapaksız cihaza karşı implantsız sham-kontrolü randomize edilmiş 500 hastanın hedef kaydına sahip çok merkezli bir çalışmadır (NCT03499236). Çalışma için uygunluk kriterleri: Standart KYTT'de NYHA sınıf II, III veya ayaktan sınıf IV kalp yetersizliğine (SVEF ne olursa olsun KYdEF / KYKEF) sahip, ve son bir yıl içinde KY nedeniyle hastaneye yatış ve/veya yüksek BNP veya NT-proBNP seviyesi.

Atriyal Akım Düzenleyici (Atrial Flow Regulator)

Atriyal Akım Düzenleyici (Occlutech International AB) bir nitinol telden yapılmış iki düz diskten oluşur çapı 6 ila 10 mm arasında değişen merkezi deliğe sahip bir ağ (Figür 2C). Ayrıca üç bel ölçüsü vardır: 2, 5 ve 10 mm. Bireysel bir hasta için cihazı seçmek için bir algoritma vardır.

- PRELIEVE, EF'si %15 ile %70 arasında olan ve Atriyal Akış Düzenleyici cihazın (NCT03030274) implantasyonuna tabi tutulacak 100 hastanın kaydı hedeflenen, çok merkezli, açık etiketli, randomize olmayan bir pilot çalışmadır. Primer sonuç, implantasyondan sonraki 3 ay içinde ciddi olumsuz cihaz etkileridir.
- Cihaz implante edilen ilk 53 hastanın (24'ü EF < %40, 29'u EF ≥ %40'ı) 1 yıllık takip verileri, yeterli ekokardiyografik görüntüleri olan tüm hastalarda (49 hastanın 45'i; %92) cihaz açıklığını gösterdi. Cerrahi olarak çıkarılmasını gerektiren bir sol atriyum içerisine cihaz embolizasyonu ve bir hastada işlem sonrası kanama vardı. 3 ayda, istirahat PKUB'si 5 mm Hg düştü; hiçbir hastada inme, sağ ventrikül fonksiyonunda kötüleşme veya pulmoner arter

basıncında önemli artış görülmedi. Altı hasta (%11) kalp yetersizliğinin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye kaldırıldı ve üçü (%6) öldü⁸.

Edwards Lifesciences Shunt Device

“Edwards Lifesciences transkateteri atriyal şant sistemi” Koroner sinüs ve SLA arasında şant yaparak biraz farklı bir yaklaşım kullanılır.

Koroner sinüse erişmek için sağ internal juguler ven kullanılır, ardından SLA'ya bir iğne ile ponksiyon yapılır. Ardından, şanti tutturmak için dört kollu bir nitinol çerçeveden (ikisi SLA ve ikisi koroner sinüs) ve 7 mm'lik bir merkezi lümeninden oluşan şant cihazı yerleştirilir. Bu yöntemle kan akımı basınç gradyanı ile koroner sinüs şanti ile sol atriyumdan sağ atriyuma yönlendirilir, burada interatriyal septum korunur.

- İnsanda ilk kez yapılan bir çalışmada, KYTT'de NYHA sınıf III veya ambulator IV olan 11 KY hastasından sekizinde implantasyon başarı ile gerçekleştirildi⁹. Yaklaşık 6.8 aylık bir ortalama takipte, %87.5 (yedi hasta) fonksiyonel sınıfı NYHA I/II'ye yükseldi, >1 KY için hastaneye yatışı olan hastalarda (%87.5 ila %0) azalma oldu ve yaşam kalitesi KCCQ skorunda ve 6DYS mesafesinde klinik olarak anlamlı bir düzeme oldu. ALT FLOW US çalışması şu anda klinik güvenliği, cihaz işlevselliğini ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla kayıt yaptırmaktadır ([NCT03523416](#)).

NoYa Global

NoYa Global ayarlanabilir şant sistemi (Venus Medtech), interatriyal septumda implant kullanmadan kalıcı bir delik oluşturan bir Radyoablasyon kateterinden oluşur. Bu nedenle bu hastalarda uzun süreli antikoagülasyona gerek yoktur.

10 hastanın pilot çalışmasında, 30 günde sol atriyal basınçta (SLAB) veya sağ atriyal basınçta (SGAB) herhangi bir değişiklik olmadı ve N-terminal probrain natriüretik peptid düzeyi ve 6DYS mesafesinde düzelme olmadı.

Alleviant Medical Inc.

“Alleviant Medical Inc.” tarafından implantsız şant tedavisi. “Alleviant Medical Inc.” septal dokuyu kesip çıkararak interatriyal septumda kalıcı bir şant oluşturur.

Alleviate-HF-I, EF > %40 olan tahmini 30 katılımcıyı kaydedecektir. Primer sonuç, aşağıdakilerin bir bileşimi olacaktır: 30 günde majör olumsuz kardiyak, serebrovasküler ve tromboembolik olayların insidansı ([NCT04583527](#)).

HASTA SEÇİMİ İÇİN DEĞERLENDİRMELER

Optimum hasta seçimini ve tedaviye olumlu yanıt verilmesini sağlamak için dikkate alınması gereken birkaç fizyolojik parametre vardır.

- Bu cihazların uygulamasının altında yatan hemodinamik dayanak, SLA'nın dekompresyonuna izin vermek için yeterli bir soldan sağa atriyal basınç gradyanı (yani sağdan daha yüksek sol atriyum basıncı) bulunmasıdır.
 - Örneğin KY tipinden bağımsız klinik olarak şiddetli pulmoner hipertansiyona(sistolik pulmoner arter basıncı >60 mmHg) sekonder triküspit regürjitasyonunda ileri derecede yükselmiş sağ ventrikül dolum basınçları ile sağ kalp boşlukları şişmiş hastalar; atriyumlar arası etkin basınç gradyanı oluşamayabilir.

Dinlenimde, KYKEF hastalarının dinlenim PKUB'si yüksektir, ancak bu genellikle normal aralıktadır. Bununla birlikte, KYKEF'de egzersiz sırasında, nisbeten düşük sol kalp boşlukları rezervinden (dilate değil, hatta konsantrik hipertrofi ile kompliyansı azalmış) SĞAB ile karşılaştırıldığında PKUB'de orantısız ve hızlı bir artış vardır, öyle ki PKUB-SVB gradyanı dramatik olarak yükselebilir. PKUB'deki bu artışla ilişkili olarak pulmoner basınçlarda geriye doğru (pasif) bir artış (pulmoner venöz ve arteriyel hipertansiyon) vardır¹⁰.

- Gradyan ne kadar yüksek olursa, şant boyunca akım o kadar büyük olur. Sonuç olarak, daha küçük sağ-sol atriyal basınç gradyanları olan hastalar bu uygulamadan klinik olarak anlamlı yarar elde edemeyebilir.

Hem sol hem de sağ atriyum, sert bir atriyum göz önüne alındığında, bunların nispeten korunmuş bir işlevfonksiyona (esnekliğe) sahip olmalıdır, fibrotik bir SLA İAŞC implantasyonundan sonra yeterince dekomprese edilemeyebileceği ve fibrotik SĞA ise SĞV üzerinde zararlı bir etkiye neden olmadan sol taraftan gelen artan kan volumunu sıdıramayacağı göz önüne alındığında, sağ taraftaki akımdaki artış dikkate4 önüne alındığında, önceden var olan önemli SĞV fonksiyon bozukluğu potansiyelinden kaçınmak için SĞV fonksiyonu ayrıca değerlendirilmelidir.

- Primer prensip olarak İAŞC implantasyonu için hem sol hem de sağ atriyum fonksiyonları nispeten korunmuş olmalıdır.

Sağ taraftaki kan akımındaki artış (sağın aktif dolumu) göz önüne alındığında özellikle kronik konjestif KY hastalarında klinik olarak birkaç günde konjestif karaciğer sendromuna kadar giden periferik konjesyonda (pulsatil olmayan şişmiş luguler venler, periferik ödem, asit) artış gelişebilir; dolayısı ile önceden var olan önemli

SĞV disfonksiyonu potansiyelinden (SĞV dilatasyonu ile ciddi triküspit regürjitasyonu) kaçınmak için SĞV fonksiyonu değerlendirilmelidir.

Corvia cihazından gelen veriler şunu gösteriyor:

- **KYDEF tedavisinde kullanımında atriyal şantın yeri belirsizliğini korusa da, KYhDEF'li hastalar KYKEF'li hastalara benzer şekilde yarar sağlar.**
- Bu hususlar dikkate alındıktan sonra bile, kardiyak amiloidozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatisi, restriktif kardiyomiyopatisi, belirgin SĞV disfonksiyonu ve şiddetli pulmoner hipertansiyonu (PVR > 4) olan hastaların Corvia Atriyal Şant çalışmalarında dışlandığını belirtmek önemlidir.

Ayrıca, İAŞC uygulamasının dikkate alınması gereken birkaç potansiyel uzun vadeli yan etkisi vardır: (1) inme (teorik olarak şantın akış yönünün tersine çevrilmesi, paradoksal bir emboliden kaynaklanan inme riskinde artışa yol açabilir); (2) SVB'de kronik yükselme (bu minimal gibi görünse de, geriye periferik doğru taşkın -özellikle yüksek PVR ve ciddi triküspid regürjitasyonu hastalarında- konjesyonun böbrek ve karaciğer fonksiyonu üzerindeki uzun vadeli etkiler (konjestif renal ve hepatik sendromlar) henüz bilinmemektedir); (3) Sağ kalpte kronik olarak artan kan akımına bağlı SĞV disfonksiyonu. (4) Ayrıca, Corvia Atriyal Şant ile egzersiz sırasındaki Qp:Qs < 1.5 bulunmuştur ve bu, tipik olarak konjenital şantlarda müdahale eşiği olarak kabul edilir.

Sonuç olarak- Klinik çdeneylerde incelenmekte olan, birkaç İAŞC vardır, bunların her biri biraz farklı konfigürasyona sahip olup fakat hepsinin amacı benzerdir: **"egzersiz sırasında sol kalbin dolum basınçlarını dinamik olarak düşürmek."**

Mevcut kanıtlar küçük çalışmalardan olmasına rağmen, bu cihazların sağ kalp üzerinde zararlı bir etkisi olmaksızın SLAB'yi düşürdüğü ve orta dönem izleminde fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini düzelttiği görülmektedir. Bu tedavi biçiminin yaşam kalitesi, egzersiz toleransı, KY alevlenmeleri ve sağkalım üzerindeki etkisini daha kesin olarak tanımlamak için daha büyük çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar:

Temel kaynaklar- (1) Griffin JM; Borlaug BA; KomtebeddeJ; Litwin SE; Shah SJ; Kaye DM; Hoendermis E, et al. Impact of Interatrial Shunts on Invasive. **Hemodynamics and Exercise Tolerance inPatients With Heart Failure**. J Am Heart Assoc. 2020;9:e016760. DOI: 10.1161/JAHA.120.016760.

(2) Griffin JM, Burkhoff D. **Interatrial Shunts to Treat Heart Failure** .What do we know, and where do we stand? CARDIAC INTERVENTIONS TODAY MAY/JUNE 2021 VOL. 15, NO. 3

1. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:776-785. doi: 10.1093/eurjhf/hft026
 2. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
 3. Kaye DM, Hasenfuss G, Neuzil P, et al. One-year outcomes after transcatheter insertion of an interatrial shunt device for the management of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e003662. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003662
 4. Zile MR, Bennett TD, El Hajj S, et al. Intracardiac pressures measured using an implantable hemodynamic monitor: relationship to mortality in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e003594. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003594
 5. Hanff TC, Kaye DM, Hayward CS, et al. Assessment of predictors of left atrial volume response to a transcatheter interatrial shunt device (from the REDUCE LAP-HF Trial). *Am J Cardiol.* 2019;124:1912-1917. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.019
 6. Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S, et al. Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2019;6:62-69. doi: 10.1002/ehf2.12350
 7. Rodes-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, et al. Interatrial shunting for heart failure: early and late results from the first-in-human experience with the V-Wave system. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:2300-2310. doi: 10.1016/j.jcin.2018.07.001
 8. Paitazoglou C, Bergmann MW, Özdemir R, et al; AFR-PRELIEVE Investigators. One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study. *Eur J Heart Fail.* Published online February 8, 2021. doi: 10.1002/ejhf.2119
 9. Simard T, Labinaz M, Zahr F, et al. TCT-87 levoatrial to coronary sinus shunting as a novel strategy for symptomatic heart failure: first-in-human experience. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(13 suppl): B87.
 10. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010;3:588-595. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
-