

AdaptResponse alışması: Negatif Adaptif KRT alışması Yararlı Klinik Mesajlar Verir

"AdaptResponse global randomize çalışmasının" post hoc analizi, semptomatik KY, sol dal bloğu (SLDB) ve sağ ventriküle sağlam iletimi olan hastalarda adaptif (= uyarlanabilir) ve konvansiyonel/geleneksel kardiyak resenkronizasyon tedavisi(KRT)'nin değerini göstermektedir.

Çalışma, yalnızca sol ventrikül (SV) pacing'inin biventriküler elektriki uyarı verme (= pacing)'den daha üstün olacağı hipotezini test etti. Bununla birlikte, çalışma, bir ara analizde beyhude/ anlamsız olduğu için durdurulduğundan; genel sonuç bunun negatif bir çalışma olsa da buna rağmen öğretici bilgiler sağladı.

Çalışma Barcelona'daki 2023 EHRA (European Heart Rhythm Association) kongresindeki "Geç ıkan Bilim oturumunda" sunuldu : Yöntemi sağ ventriküler intrnsek iletim ile sol ventrikül stimülasyonunu birleştirmek (füzyon) olarak tanımlandı. Dolayısı ile , kayıtlı hastalarda sol dal bloğu ile bozulmamış sağ ventrikül iletimi vardı.

SV aktivasyonunu intrinsek SĞV aktivitesine zamanlanması ile muhtemelen hem kalbin en hızlı aktivasyonunu sağlanıyor, hem de aynı zamanda tüm sistemini daha verimli hale getiriyor; neticede hem doğru popülasyonun alınması hem de kalbin verebileceklerinden en fazla yararlanılması ile kalbin aktive edilmesinin en uygun yolunu sağlıyor.

- Çalışma, bozulmamış atriyoventriküler iletim ve SLDB olan hastaları 1:1 uyarlanabilir (Adaptif) modu açma veya kapatma özelliğine sahip aynı cihazı kullanarak uyarlanabilir KRT'ye (n = 1810) veya standart KRT'ye (n = 1807) randomize etti ([Tablo](#)). Hastalar Ocak 2014 ile Ağustos 2019 arasında araştırmaya dahil edildi ve ortalama 59 ay takip edildi.
 - Hasta grupları başlangıçta yaş, cinsiyet (%43 kadın), elektrokardiyografik lmler (PR aralığı yaklaşık 172 msn) ve SV ejeksiyon fraksiyonu (yaklaşık %25,5) ve Strauss kriterlerine göre sol dal bloğu (yaklaşık %96) açısından iyi eşleşmiştir.

Yaklaşık yarısı New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf III/IV'teydi. Ayrıca astalar ilaç tedavilerine göre de iyi eşleşmişlerdir, %1'den daha az sodyum-glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri üzerindedir. kadın hastaların oranı, düşük ejeksiyon fraksiyonlu diğer herhangi bir kalp yetmezliği çalışmasından daha yüksekti

Tablo. Kayıt sırasında doktor tarafından kontrol edilen çalışma dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Dahil edilme kriteri:

- İmzalı hasta bilgilendirilmiş onamı
 - Yerel kılavuzlara göre bir kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) cihazı için endikedir.
 - Kayıt sırasında sinüs ritmi
 - EKG'de belgelendiği gibi sol dal bloğu (SLDB).
- Tam SLDB için kriterler şunları içermelidir:
- QRS süresi ≥ 140 ms (erkek) veya ≥ 130 ms (kadın)
 - V1 ve V2'de QS veya rS
 - V1, V2, V5, V6, I ve aVL derivasyonlarından iki veya daha fazlasında QRS ortası çentiklenme veya kayma
 - İntrensek, normal atriyoventriküler iletim (yüzey EKG'sinde PR aralığı ≤ 200 ms).
 - Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≤ 35
 - Optimal tıbbi tedaviye rağmen NYHA sınıf II, III veya IV. Optimal tıbbi tedavi, maksimum tolere edilen doz olarak tanımlanır. beta blokerler ve terapötik dozda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri veya aldosteron antagonisti

Hariç tutma kriterleri:

- 18 yaşından küçük (veya yerel yasalara göre asgari yaşa ulaşmamış)
- En az 2 yıllık takip ziyaretleri için uygun değil
- Kalıcı atriyal aritmiler
- Daha önce kardiyak resenkronizasyon tedavisi almak
- Eşzamanlı çalışmalara katılım
- kayıttan önceki 30 gün içinde stabil olmayan anjina veya akut miyokard enfarktüsü geçirmiş veya koroner artere vaskülarizasyonu, yani koroner arter bypass grefti veya koroner anjiyoplasti, yani perkütan transluminal koroner anjiyoplasti geçirmiş.
- Deneğin mekanik bir triküspit kalp kapağı var veya çalışma sırasında kapak tamiri veya kapak değişimi yapılması planlanıyorsa
- Denek kalp nakli sonrasındır (ilk kez kalp nakli listesindeki denekler hariç tutulmaz)
- Denek, çalışmanın tamamlanmasına izin vermeyecek kardiyak olmayan nedenlerle sınırlı bir yaşam beklentisine sahiptir.
- Denek hamile.
- Denek, yerel yasaların gerektirdiği hariç tutma kriterlerini karşılıyor

Çelişki ve hatalar : Kaçırılan sonlanım Noktası

Bu tek kör, çok uluslu çalışma, herhangi bir nedene bağlı ölümün primer bileşik son noktasında %18'lik bir azalma göstermek için %90 güce sahip olmak veya KY dekompanseasyon girişimi için körlenmiş son nokta yargısı kullanılarak 3716 hastayı adaptif veya geleneksel KRT'ye randomize etti (3617 analiz edildi)

- Çalışmaya ilk kayıttan yaklaşık 8 yıl sonra, Mayıs 2022'deki üçüncü ara analizde, çalışmanın adaptif KRT kolunda daha az hasta primer bileşik sonlanım noktasına ulaştı; fakat bu kol ile geleneksel CRT kolu arasındaki fark adaptif kol için primer sonlanım noktasında yalnızca %11'lik bir azalmaydı (HR= 0.89; %95 güven aralığı, 0.78 - 1.01; P = .077).

Bu nedenle, Veri ve Güvenlik İzleme Kurulu, yönlendirme komitesine, primer son noktada istatistiksel olarak anlamlı en az %18'lik bir azalma elde edemediği için çalışmayı “boşuna” olduğu için durdurmasını tavsiye etti. Ancak takip 5 ay daha devam etti. Çeşitli sekonder sonlanım noktaları açısından gruplar arasında fark yoktu.

Bununla birlikte, bir değişiklik, bazı verilerin rapor edilmesinin yavaş olması ve çalışma durdurulduktan sonra gelmesidir. Bunun nedeni COVID salgını veya belki de çalışmanın çok uzun, 8 yıllık süresinden bazı çalışma sitelerinin yorgunluğu, bezginliği olabilir. Nihai olarak hükme bağlanan 43 son nokta olayı, üçüncü ara analizi yaptıkları sırada orada olsaydı, çalışma durdurmazdı, çünkü bu, durma noktasından biraz daha elverişliydi.

- Adaptif kolda, cihazın otomatik mekanizması, füzyon pacing'i olduğunu belirlediğinde adaptif CRT algoritmasını açtı veya füzyon pacing'i yoksa hem SĞV hem de SV derivasyonlarına stimülasyon gönderdi. Dakikada bir ayarlandı. Kontrol kolunda, atriyoventriküler aralığın doğrudan ancak her zaman SĞV ve SV stimülasyonu ile ayarlanması araştırmacının takdirine kalmıştır.
- Post hoc analiz, geleneksel KRT ile karşılaştırıldığında, SV pacing'in ortak değişken olaylar için ayarlandıktan sonra zamanın %85 veya daha fazlası olması durumunda adaptif KRT için mortalite ve KY ile ilişkili olaylarda (HR = 0,76; P = ,0037) %24'lük bir azalma gösterdi.
- Adaptif 'pacing' hızı zamanın %85'inden daha azında meydana gelen Adaptif KRT grubundaki hastalar, primer sonuç açısından geleneksel KRT grubundan ayırt edilemezdi.

Araştırmacıların yorumuna göre; primer son noktanın kaçırılması, bunu negatif bir çalışma haline getirir.

- Ancak yine de araştırmacılar başarısız olunmadığı, herhangi bir KRT çalışmasının en iyi sonuçları KY, SLDB ve bozulmamış sağ atriyoventriküler iletimi olan hastalarda, en uzun süre boyunca alındı ve bu popülasyonda CRT'nin daha önce bildirilenden daha büyük bir “genel yararı” olduğu kanısına varıldı.

- Hem adaptif hem de konvansiyonel CRT gruplarında yanıt oranlarında yüksek ve genel mortalite düşüktü. Randomize edilen tüm hastalar arasında, mortalite, randomizasyondan 60 ay sonra %16,5 idi ve NYHA sınıfına göre farklılık gösteriyordu — sınıf II için %12,0 ve sınıf III/IV için %20,9.
- Çalışma ayrıca, “sağ kalp stimülasyonuna güç sağlamak” zorunda olmadığı için 8 yıllık takip süresi boyunca daha uzun pil ömrü ve pil tüketimi nedeniyle %41 daha az cihaz değişimi yapıldığını gösterdi.

Not: Çalışma, yalnızca sol dal bloğu ve bozulmamış atriyoventriküler iletimi olan, oldukça duyarlı bir hasta grubunu kaydettiğinden sonuçlar daha geniş CRT popülasyonları için geçerli olmayabilir.

Görüş & Yorumlar

Zamanında Olmayan Raporlama

Tartışmacılara göre AdaptResponse çok önemli bir çalışmaydı, ancak bu eğrileri ve 0,077 gibi talihsiz bir P-değeri ile karşılaşıldığında, özellikle bu 43 ek olayın zamanında olmayan raporlaması bağlamında, bu gerçekten büyük bir hata idi .

Ancak çalışmanın olumlu derslerini göz ardı ederek ikinci bir hata yapmamak önemlidir.

Çalışmanın Kesin bir zarar belirtisi yoktur ve bunun gerçekten işe yaradığına dair iyi bir gösterge var: Hastaların bir CRT popülasyonu olduğu ve implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörleri olmamasına dikkat çekildi.

Ayrıca, yalnızca SV pacing için uyarlanabilir algorithmadan daha düşük pil tüketimi yorumlanabilir: Bu, daha uzun pil ömrü, maliyet, enfeksiyon riski, morbidite ve muhtemelen ölüm oranı üzerindeki etkileriyle daha az kutu değişikliği anlamına gelir.

Tartışmacılar Doğru hasta popülasyonunda adaptif CRT kullanmamak için herhangi bir neden olup olmadığı sorarak tereddütlerini belirtti.

Rationale and design of the AdaptResponse trial: a prospective randomized study of cardiac resynchronization therapy with preferential adaptive left ventricular-only pacing

Gerasimos Filippatos ¹, David Birnie ², Michael R Gold ³, Bart Gerritse ⁴, Ahmad Hersi ⁵, Sandra Jacobs ⁴, Kengo Kusano ⁶, Christophe Leclercq ⁷, Wilfried Mullens ⁸, Bruce L Wilkoff ⁹; AdaptResponse Investigators
Affiliations expand

- PMID: 28708290
- PMCID: [PMC5606499](#)
- DOI: [10.1002/ejhf.895](#)

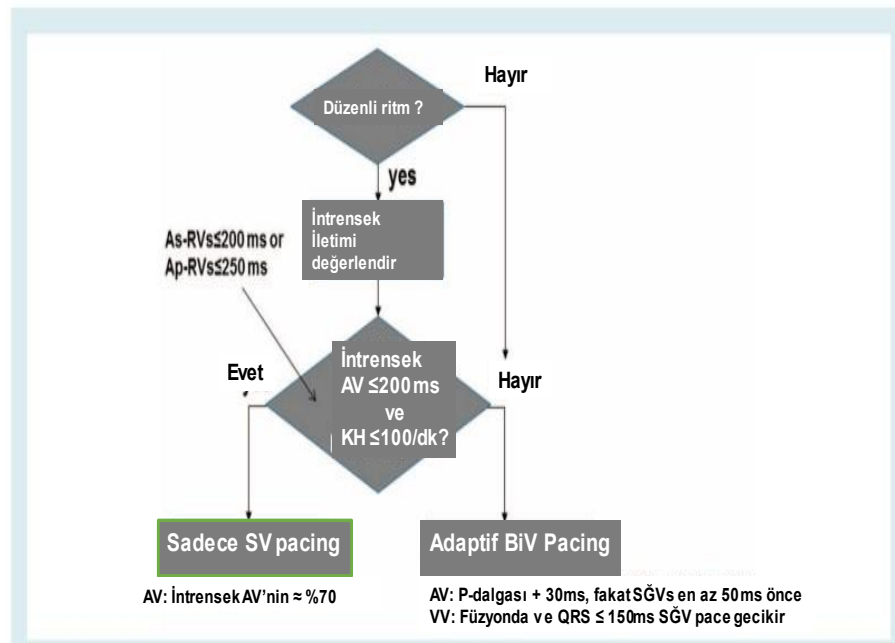
AdaptResponse çalışmasının mantığı ve tasarımı: Tercihli adaptif sadece sol ventrikül pacing ile kardiyak resenkronizasyon tedavisinin prospektif randomize bir çalışması

Özet

AdaptResponse çalışması, CRT endikasyonu, sol dal bloğu (SLDB) ve normal atriyoventriküler (AV) iletimi olan hastalar arasında “AdaptivCRT algoritması” ([Figür](#)) ile tercihli adaptif yalnızca SV pacing'in, geleneksel CRT'ye kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY dekompanseasyonu için müdahalenin birleşik uç noktası insidansını azalttığı hipotezini test etmek için tasarlanmıştır.

AdaptResponse çalışması, dünya çapında 200'e kadar merkezde yürütülen prospektif, randomize, kontrollü, tek kör, çok merkezli bir klinik çalışmadır (*ClinicalTrials.gov Tanımlayıcı: NCT02205359*).

- Kayıt ve başlangıçtaki değerlendirmenin ardından, uygun deneklere AdaptivCRT algoritmasını içeren bir CRT sistemi implante edilecektir, ve 1:1 oranında bir tedavi ('AdaptivCRT') veya kontrol ('Geleneksel CRT') grubuna randomize edildi ([Figür](#)). Çalışma, 1100 hastada ('olaya dayalı') bir primer son nokta gözlemlemek üzere tasarlanmıştır ve yaklaşık 3000 hasta randomize edilecektir.
- Primer son nokta, tüm nedenlere bağlı mortalite ve KY dekompanseasyonu için girişimin bileşimidir;
- Sekonder sonlanım noktaları arasında tüm nedenlere bağlı ölüm, 6. ayda KY dekompanseasyonu için müdahale CCS (*clinical composite score*), atriyal fibrilasyon, KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) tarafından ölçülen yaşam kalitesi, EQ-5D cihazıyla ölçülen sağlık sonucu, bir KY kabulü ve maliyet etkinliği.
- AdaptResponse klinik çalışması, klinik son noktaları değerlendirmek için güçlendirilmiştir ve AdaptivCRT ile geliştirilmiş CRT sistemlerinin artımlı faydası hakkında kesin kanıtlar sağlaması beklenmektedir.



Figür. AdaptivCRT algoritması. AdaptivCRT algoritması ([Figür](#)), kardiyak resenkronizasyon terapi pacing yöntemini ve atriyoventriküler/interventriküler gecikmeleri hastanın aktivite seviyelerine ve iletim durumuna bağlı sürekli ve dinamik olarak optimize eder.

Adaptif sol ventrikül pacing'i, intrinsik sağ ventrikül aktivasyonu ile senkronize olmak ve füzyon oluşturmak için sol ventrikülü önceden uyararak hastanın intrinsik iletimini kullanır. Hastanın kalp hızı arttığında veya atriyoventriküler iletim uzadığında, pacing modu otomatik olarak adaptif biventriküler pacing'e geçer.

Adaptif biventriküler pacing sırasında, atriyoventriküler gecikmeler, atriyoventriküler aralık ve P dalga genişliği ölçümlerine göre dakikada bir güncellenir. Dakikada bir intrinsik atriyoventriküler aralıklar, her 16 saatte bir P dalgası ve QRS genişlikleri ölçülür. Atriyoventriküler gecikme, P dalgasının bitiminden yaklaşık 30 ms sonra ancak intrinsik QRS'nin başlamasından en az 50 ms önce olacak şekilde ayarlanır. Bu, ventriküllere intrinsik iletimden önce biventriküler pacing sağlarken atriyal kasılma için yeterli zaman sağlar. Ek olarak, ventriküler pacing konfigürasyonu (sağ ventrikül → sol ventrikül, sol ventrikül → sağ ventrikül) ve interventriküler pace gecikmesi, atriyoventriküler aralık ve QRS genişliği ölçümlerine göre dakikada bir güncellenir.

Cihaz tarafından intrakardiyal olarak ölçüldüğü şekliyle normal atriyoventriküler iletimi olan hastalarda, AdaptivCRT algoritması öncelikle adaptif sol ventriküler pacing sağlayacaktır. Bu pacing işlemi sırasında, sol ventrikül hızının zamanlaması, her 60 saniyede bir gerçekleşen intrinsik atriyoventriküler aralık ölçümüne göre otomatik olarak ayarlanır. Sol ventriküler pace oluştuktan sonra, intrinsik sağ ventrikül kontraksiyonu biventriküler aktivasyonu tamamlar. Her dakika, atriyoventriküler gecikmeler optimal kardiyak resenkronizasyon tedavisi iletimini sağlamak için güncellenir. Adaptif biventriküler ve sol ventriküler pacing'e programlandığında, cihaz hastanın kalp hızı 100 /dk veya altında olduğunda, atriyoventriküler iletim normal olduğunda ve sol ventrikül yakalama ('capture') doğrulandığında adaptif sadece sol ventrikül pacing'i kullanır. Normal atriyoventriküler aralıklar, atriyal algılanan aralıklar için 200 ms'den az ve atriyal tempolu aralıklar için 250 ms'den az olarak tanımlanır.

Kısaltmalar: AV- atrioventricular; BiV- biventricular; KH- kalp hızı ; SV, sol ventriküler; SĞV- sağ ventriküler; VV- interventriküler; As-RVs- atrial sensed atrioventricular interval (atriyal algılanan atriyoventriküler aralık); Ap-RVs- atrial paced atrioventricular interval (atriyal pace'li atriyoventriküler aralık).
