

The RELIEVE-HF Klinik Çalışması

Randomize Klinik Çalışma

Mayıs 2022- 2018'de V-Wave interatriyal şant cihazı (İAŞÇ), RELIEVE-HF adlı büyük bir klinik çalışmayı yürütmek için düzenleyici onayı alındı.

Bu çalışmada, değerlendirilen *V-Wave Ventura® İnteratriyal Şant Sistemi*'nin KY'li hastalar üzerindeki etkileri özellikle hastaneye yatış ihtiyacını azaltma ve semptomları, egzersiz yeteneği ve yaşam kalitesini düzeltme potansiyelidir.

Çalışmanın Tasarımı. RELIEVE-HF klinik araştırma çalışmasına, dünya çapında 12 0'den fazla merkezde randomize bir kohortta 400 veya daha fazlası dahil olmak üzere 500'den fazla hastayı kayıt olacak. Hastalar rastgele olarak (a) implante edilebilir şant uygulanan tedavi grubuna veya (b) geleneksel tıbbi bakım alan kontrol grubuna atanacaktır. Ne hasta ne de doktoru, çalışmanın randomize aşaması tamamlanana kadar belirlemeyi bilmeyecekti. (c) Tıbbi bakıma randomize edilen hastalar için, çalışmaya uygun olmaya devam etmeleri halinde, çalışmanın randomize aşamasının sonunda V-Wave şant implantı için bir seçeneğe sahip olacaklardır.

İnteratriyal Şant Nedir? ...

İnteratriyal şant, az miktarda kanın soldan sağ atriyumuna geçmesine izin vererek kalbin sol tarafındaki basıncı (sol atriyum basıncı = yani sol ventrikül dolum basıncını yani pulmoner kapiller uç basıncını) düşürmek için tasarlanmış tıbbi bir cihazdır. Bu yöntem efor sırasında aşırı sıvı tutulması gibi (konjesyonlu) klinik durumlarda gerektiğinde uygulanırsa sol kalbin dolum basınçlarını düşürür ve akciğer konjesyonuna bağlı semptomları rahatlatır. Şantın amacı, hastaların kendilerini daha iyi hissetmelerine ve hastaneden uzak durmalarına yardımcı olmaktır (çoğunlukla sol kalbin dekompanasyonu ve pulmoner konjesyon ile nefes darlığı ve solunum yetersizliği sonucunda hastanın acil bölüm viziti ve hastane yatışını önlemek).

V-Wave Ventura İnteratriyal Şant Sistemi

DİKKAT: Araştırma Cihazı olup. Federal ABD yasalarıyla araştırma amaçlı kullanımla sınırlıdır. Yalnızca Nitelikli araştırmacılar tarafından kullanılacaktır.

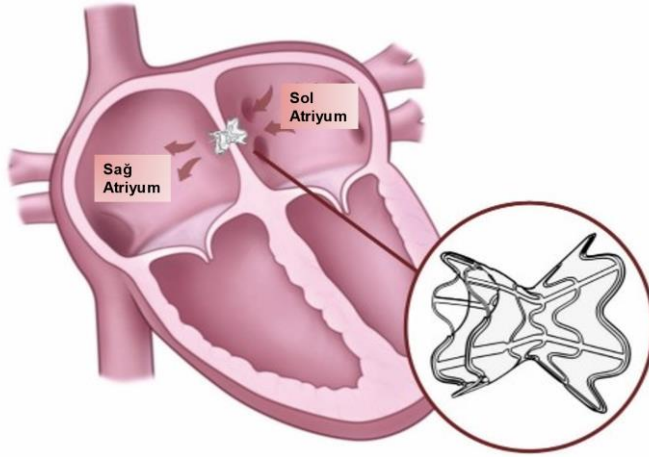
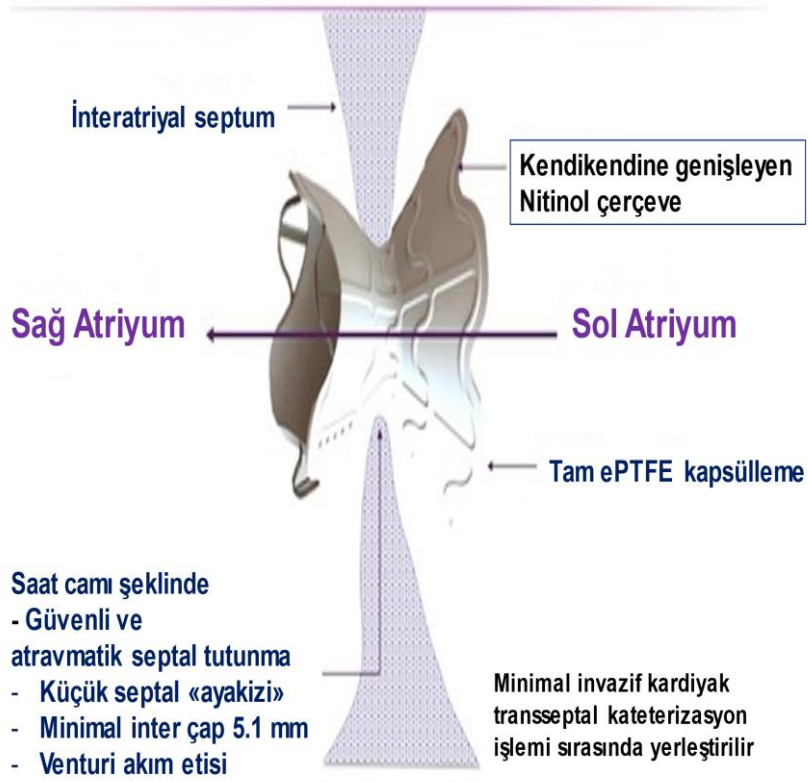
V-Wave Ventura İnteratriyal Şant, ortasında küçük bir açıklığı olan ve sol atriyumdan sağ atriyumuna kan akışını sağlayan kum saati şeklindeki küçük bir cihazdır ([Figür 1](#)). Cihaz, vücuda yerleştirilebilir diğer tıbbi cihazlar için onaylanmış ve yaygın kullanılan özel malzemelerden yapılmıştır. Özel bir hastane odasında bir kateterizasyon işlemi sırasında bir kardiyolog tarafından perkütan yolla implante edilir.

İşlem. Cihaz- sağ femoral kateterizasyon işlemi kullanılarak geçilen interatriyal septum bölümünden(tercihen fossa ovalisten) geçilerek hastanın interatriyal septumuna (kılavuz tel üzerinde) implante edilir. İşlem floroskopik ekokardiyografi

(TÖE, İKE [Transözefajeyal /İntrakardiyak ekokardiyografi]) kılavuzluğunda yürütülür. Transseptal kateterizasyon ile sol ve sağ atriyumlar arasında duvar geçildikten sonra sıkıştırılmış Ventura V interatriyal şant cihazı septuma yerleştirilir ve salınarak/serbest bırakılarak kum saati şekli sabit olarak yerinde tutunmuşsa kontrol edilir.

Çalışmada implantasyona destek için doktor işlem sırasında “the Ventura Delivery System” ve “introducer sheath” kullanacak

--



Figür 1. *Ventura İS shunt* 12 mm uzunluğundadır.

KY'de İnteratriyal Şant: Kalpteki Yapısal ve Fonksiyonel Faydalarına Yönelik İpuçları

Mayıs 2022- Bir zamanlar kalp yetersizliğini (KY) tedavi etmenin olası bir yolu olarak görülen yüksek sol atriyal (SLA) basınçları hafifletmek için tasarlanan transkateter implantlar, günümüzde KY araştırmalarının yeni 'yıldızları' olarak ortaya çıkıyor.

Klinik deney sonuçları karışık olsa da nihayetinde interatriyal şant cihazlarının KY için etkili bir tedaviyi kanıtlayıp kanıtlayamayacağı konusundaki şüphelerin çoğunu ortadan kaldırmış görünmektedir.

- Bu, KY'nin birçok klinik manifestasyonunun fizyopatolojik başrol oyuncusu olan yüksek SLA dolum basınçlarında birleşiyor gibi görünen çeşitli etiyolojilere sahip korunmuş ejeksiyon fraksiyonunu KY (KYkEF)'de [(konsantrik SV hipertrofisi gibi azalmış SV kompliyansı ve genişlememiş SV boşluğu) → düşük EF'li (sol boşluklar ve pulmoner venler genişleyerek rezervuar kapasitesi artmış) KY'ye kıyasla normalin üstünde volüm yükünü tolere edemez; nisbeten daha az volüm yüklenmesinde bile SV dolum basınçlarının karakteristik hızlı ve aşırı yükselme ile klinik cevabı: Hızla yükselen SLA basıncısonucunda geriye doğru pulmoner taşkın ve konjesyondur . Bu senaryo İAŞC implantasyonu için özellikle mantıklı görünmektedir.
- Araştırmacılar, belirli bir şant cihazı uygulanan KY hastalarının yeni bir ön analizinde: Girişimin 12 ay sonra sol ve sağ ventrikül yapısı ve fonksiyonunda düzelmeye yol açtığını öne sürüyor. Ayrıca hastalar şant oluşumundan yaşam kalitesi ve semptom durumundan da yararlanıyor gibiydiler (the kohortun 1-yıl ekokardiyografik sonuçları. 2022 Mayıs 21 HFA-ESC (Heart Failure Association of the European Society of Cardiology held virtually and live in Madrid).

Kohortun 1 yıllık ekokardiyografik sonuçları 21 Mayıs'ta Madrid'de sanal olarak ve canlı olarak düzenlenen HFA-ESC (Heart Failure Association of the European Society of Cardiology) 2022 Kalp Yetersizliği Derneği oturumlarında bildirildi.

Her sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda Kalp yetersizliği olan 61 hastaya, randomize '**RELIEVE-HF**' çalışmasının 'roll-in' kohortunun bir parçası olarak açık etiketli olarak Ventura (V-Wave) İAŞC implante edildi.

Çalışmanın tamamı, bu tür yaklaşık 500 hastayı cihazın transkateter implantasyonuna veya bir sham- kontrol girişimine atamayı amaçlamaktadır.

- Çalışmaya kayıt, hastalarının ayaktan NYHA sınıf IV'e kadar semptomatik ve pulmoner hipertansiyonu ve önemli sağ ventrikül (SĞV) disfonksiyonu olmasını gerektirir.

Eski deneyim, şant cihazlarının kullanım amacını destekler; bunlar interatriyal septumdakonuşlandırılır, kanı soldan sağ atriya boşaltır ve sol atriya basıncını düşürür (kompresyonun kalkması ile SLA açılır) ve teorik olarak miyokardiyal yapıyı, KY semptomlarını düzeltirler.

- Mevcut seride, başlangıçta SVEF'si <%40' olanlar, 12 ayda SVEF'de 3.5 puanlık önemli bir düzelme (yükselir) gösterdi. Başlangıç SVEF'si <%50

olanlar arasındaki ortalama kazanç 4,6 puana ulaştığı (P = 0,0078) rapor edildi (aşağıdaki tabloda özetlenmiştir). Takip boyunca şantlar açık kaldı.

RELIEVE-HF'de 31 Roll-in Hastasında Başlangıçtan 1 Aya SVEF Değişimi			
Hasta kategorisi	Başlangıçta (%)	1Yıl (%)	P değeri
SVEF <40%	27.5	31.0	.043
SVEF ≥40%	57.8	59.9	.22
SVEF <50%	30.0	34.6	.0078

- Sağ ventrikül (SĞV) fonksiyonunun eko ölçümlerinin, başlangıçtaki SVEF'den bağımsız olarak anlamlı düzelmeler gösterdiği söylendi. Yararları arasında: RVFAC (RV fractional area change) %36.3'ten %43.9'a önemli kazanımlar ve TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) 16,0 mm'den 17,6 mm'ye önemli kazanımlar.

Bu ön sonuçlar randomize bir klinik çalışmada doğrulanması gereken ön bulgulardır. Ancak Ventura interatriyal şant kullanımının sağ ventrikül üzerinde olumlu etkilerle sol ventrikülün yapısı ve fonksiyonunu düzelterek en azından bir dereceye kadar sol ve sağ taraflı ters remodeling sağladığı öne sürülüyor.

Son Şüpheler, girişimin klinik yararları ve etkinliği üzerindeki belirsizliği aralamak...

Strateji ne kadar umut verici görünse de, yakın zamanda büyük bir randomize çalışma IASD System II (Corvia Medical) interatriyal şant implante edilen (**Figür 2**) hastalarda şantın 1 yılda klinik bir avantaj sağlamada başarısız olması üzerine bu stratejiye duyulan hevesi azalttı.

- Ayrıca, 'sham'- kontrollü çalışmada, REDUCE LAP-HF 2, tedavi edilen hastaların, önceden belirlenmiş primer güvenlilik son noktasının bir bileşeni olan kardiyak olaylar açısından aşırı riske sahip olduğu

görülmüştür. REDUCE LAP-HF 2'de genel populasyonun fayda sağlamadığı görüldü, ancak tedavi için gelecekteki hasta seçimini yönlendirmeye yardımcı olabilecek farklı yanıtlara sahip alt gruplar belirlendi.

- Özellikle, egzersiz hemodinamik testlerde pulmoner vasküler direnci yüksek veya SĞV pacing elektrotları olan hastaların şant tedavisi ile daha da kötüleştiği söylendi. Bu tür hemodinamik testler, çalışmaya giriş için gerekiyordu.

Diğer hastalar cihaz stratejisinden faydalanıyor gibi görünüyordu. Fayda sağlama olasılığı en yüksek olduğu düşünülen gruplara odaklanan daha fazla randomize çalışmalar planlanıyor.

Ancak şimdilik, küçük tek gruplu, gözlemsel Ventura şant deneyiminde, cihazla kardiyak fonksiyonda düzelmeler gösterilemediği söylendi. Bu öncü tamamen geleneksel basit fizyopatolojik prensiplere dayanan çalışmaların rüzgarına takılırken unutulmaması gereken:

Zamana ve/veya KY'nin tıpsal tedavisine bağlı olarak birçok KY kohortunda zaten miyokardiyal düzelmeler (özellikle RAAS inhibitörleri ile) görülüyor....



Figür 2. ASD System II Corvia Medical

Farklı Tasarımlar, Uygulama ve Hastalar

REDUCE LAP-HF 2, HFA-ESC oturumlarında RELIEVE-HF sunumlarının üzerinde belirirken; ikinci çalışmanın araştırmacıları, iki çalışmanın neden farklı sonuçlandığı konusunda özellikle giriş kriterlerinde farklılık gösterdiklerini ve belirgin olarak iki farklı şant implantı test ettikleri konusunda spekülasyonlar yaptı.

- Örneğin Ventura açıklık çapı 5,1 mm iken Corvia cihazı 8 mm açıklığa sahiptir. Şant boyutu ne kadar büyüksün, klinik olarak anlamlı, doğal olarak oluşan atriyal septal defekte o kadar yaklaşır.
- Sol atriyumun dekompresyonuyla sonuçlanacak kadar büyük olmalı, ancak kalbin sağ tarafında aşırı hacim yüklenmesine neden olacak kadar büyük olmamalıdır. Dolayısıyla, bunu tam olarak doğru yapmak önemlidir.
- Bunun ötesinde, REDUCE LAP-HF 2 ve RELIEVE-HF'nin farklı çalışma tasarımları, farklı yürütme ve farklı hastaları vardı.

Corvia cihazının 8 mm açıklığının optimal olacağı öne sürüldü. Farklı bir delik çapının daha etkili olup olmayacağı sadece randomize kontrollü deneylerle belirlenebilir. Bu tür çalışmalar olmadan, her iki cihazın da diğerinden daha iyi çalıştığını iddia etmenin erken olur, bunun için her çalışma hastasının sağlık durumu (delik çapı ile İAŞC seçiminde) hala bir sebep olabilir.

- REDUCE LAP-HF 2'de 12 ayda kardiyovasküler ölüm veya ölümcül olmayan iskemik inme oranı, atama grubundan bağımsız olarak sadece %1 idi ve çalışmaya giriş, hastaların kama basıncını (yani pulmoner kapiller uç basıncı) ölçmek için bir egzersiz testi yapmasını gerektirdi. Bu nedenle, kayıtlı hastaların RELIEVE-HF hastalarına kıyasla başlangıçta potansiyel olarak daha az hasta olduklarını ve bu nedenle bir tedavi etkisi kaydetme olasılıklarının daha düşük olduğu öne sürüldü.

İkinci çalışmanın hastaları, çok yüksek natriüretik peptit seviyeleri ile NYHA sınıf 3 ile 4'te olma eğilimindeydi; diğer açılardan bunlar özellikle ölüm açısından çok yüksek risk altında idi. Toplam 97 'roll-in' hastasından 13'ünün (%13,4) 12 aylık eko değerlendirmesine ulaşmadan öldüğü veya VAD (Toplam 97 roll-in hastasından 13'ünün (%13,4) implante edildiğini belirtti.) implante edildiği belirtildi.

REDUCE LAP-HF 2'deki egzersiz testi gereksiniminin neredeyse var olmayan bir mortalite ve düşük NT-proBNP seviyelerine sahip hastaların çalışmaya dahil edilmesine yol açması akla yatkındır - bu, RELIEVE'in-HF araştırma(run-in) kohortunda görülmele oldukça açık bir tezat teşkil etmektedir.

- Bu tedavi için hastaları seçmek için özellik sol kalp boşlukları genişlemiş, NYHA sınıfı III ile IV ile fonksiyonel kapasitesi düşmüş, halen diüretik tedavideki kronik konjestif KY'li hastalarda egzersiz hemodinamiğinin gerçekten gerekli olup olmadığını yeniden düşünmenin (gereksiz olduğunu) zamanı gelmiş olabilir.

Kalp yetersizliği ve SVEF'si %45'in üzerinde olduğu tahmin edilen 230 hastada Atriyal Akış Düzenleyici interatriyal stenti (the Atrial Flow Regulator interatrial stentOcclutech) test ediliyor (FROST-HF).

FROST-HF çalışması ayrıca iki farklı şant boyutu kullanacağı için ilginç olacaktır. Çalışmanın amacı kısaca Kalp yetersizliği ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda yeni bir atriyal akım düzenleyici (AFR) cihazının güvenliğini ve etkinliğini araştırmaktır.

Corvia'ninkinden biraz daha küçük bir şanta sahip gibi görünen bir cihazla ve REDUCE LAP-HF 2'dekinden oldukça farklı bir popülasyonla RELIEVE-HF'nin, yaklaşık 1,5 ila 2 yıl içinde bu yaklaşımın geleceğinin bize anlatacağı düşünülüyor.

Korunmuş Hafif-Düşük (ara düzey) SVEF'li Kalp Yetersizliğinde İnteratriyal Şant

REDUCE LAP-HF 2

Şubat 2022- Çalışma 'nötral' idi, ancak araştırma amaçlı kalp yetersizliği cihaz tedavisinin gelecekte başarıya yönlendirebilecek önemli mekanistik içgörüler meydana getirdiği söylendi.

Özetle genel popülasyonun fayda sağlamadığı bulunsa da çalışmada tedavi için gelecekteki hasta seçimini yönlendirmeye yardımcı olabilecek farklı yanıtla sahip alt gruplar belirlendi (Mart 2022'de The Lancet'te ayınlanan orijinal araştırmanın özeti aşağıda sunulmuştur).

KYKEF için tıbbi tedavide son zamanlarda atılan adımlara rağmen, mevcut ilaçlara iyi yanıt vermeyen KYKEF'li birçok hasta KY için gittikçe artan bir dizi cihaz tedavisinden potansiyel olarak yararlanabilir. Örneğin, araştırma aşamasındaki bir interatriyal şant implantı (IASD System II, Corvia Medical) için umutlar yüksekti. SLA boşaltılmasını destekleyen bir 2017 çalışması ve daha önceki araştırmalardan sonra, KYKEF'li seçilmiş hastalarda - bazı KY ilaç tedavilerinin bir hedefi de olan egzersiz sırasında kalp içi basınçları düzelttiği öne sürüldü.

Ancak, KY'li ve ara düzey/ hafif düşük veya korunmuş EF'li SVEF'li 626 hastasından oluşan yeni bir randomize çalışmada, transkateter implant alanlar, 'sham'- kontrol prosedürü uygulanan hastalara göre 12 aylık hiçbir klinik avantaj göstermedi. Şant grubunda olası bir zarar sinyali bile vardı - daha önceden belirlenmiş bileşik güvenlik son noktasının bir parçası kardiyak olay oranı daha yüksekti .

- Bununla birlikte, Shah SJ (Northwestern Üniversitesi Feinberg Tıp Fakültesi, Chicago) gözlemlenen, şant cihazından klinik olarak kazanım sağlama olasılığı daha yüksek olan hasta tiplerini tanımlıyor gibi görünen bir alt grup analizi de önceden belirlenmiştir (çalışma 1 Şubat'ta New York'ta sanal olarak ve canlı olarak düzenlenen THT [Technology and Heart Failure Therapeutics]) feransında sunulduğunda gözlemlendi .

Çalışmanın "genel olarak nötr" olmasına rağmen, üç alt grubun çalışmanın primer etkinlik sonlanım noktası için önemli ölçüde artan risk gösterdiği belirtildi; bunlar:

Egzersiz sırasında PA basıncı 70 mm Hg'yi aşan hastalar, üst tertilde sağ atriyal(SGA) volum indeksi olanlar ve genel olarak erkek hastalar.

- 20W bisiklet egzersizi sırasında kadınlarda, daha küçük SGA volumuna sahip olanlar ile daha düşük PA basıncına sahip olanlarda bunun tersi [görülmüştür], bu da önemli bir diferansiyel sonucu ortaya koymaktadır .(*Bakınız aşağıda özeti sunulan REDUCE LAP- HF2 çalışma özeti-The Lancet*).
- Dikkate değer bir şekilde, çalışmanın giriş kriterleri -potansiyel olarak daha iyi yanıt verenleri desteklemek için – seçilen kalp yetersizliği hastaları, en düşük %40 SVEF ve egzersizle PKUB 25 mm Hg veya daha yükseğe ulaşan ancak SGA basıncını en az 5 mm Hg aşanlardır.
- Şasntın Fayda etmeyeceği düşünülen hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Egzersiz sırasında dinamik pulmoner vasküler hastalığı (pulmoner arteriolar hipertansiyon ve irreversibl yüksek PVR) olan hastaların da dışlanması gerekiyordu (Bu, REDUCE LAP-HF 2 dışlama kriterleri arasında olsaydı, popülasyonun üçte ikisini çalışma için yine de uygun olacağı bildirildi).

Tarama ekosü ve invaziv egzersiz hemodinamiğine dayanarak yanıt verenler için hipotez zenginleştirilirse, doğru grubun bulunacağı varsayılabilir, yani bunlar KYKEF fenotipi olan ve özellikle interatriyal şant cihazıyla tedaviye iyi yanıt verebilecek hastalardır.

Primer analizde olmamasına rağmen, post-hoc keşif analizi, şant tedavisine potansiyel olarak daha iyi yanıt verenleri etiketleyebilecek hemodinamik bir marker hakkında ipucu verdi.

- Egzersiz sırasında ULN (normalin üst düzeyi)'den daha düşük zirve pulmoner vasküler direnç (PVR) sahip hastalar, şant cihazı ile primer etkinlik son noktası için şant cihazı olmadan daha iyi sonuç verdi.

İnteratriyal Şant için Hedeflenen Seçilmiş Daha Dar Bir Hasta Altgrubu...

Araştırmacılar sunum sırasında çalışmanın açıkça beklenenden daha heterojen bir hasta popülasyonuna girdiğini saptadı.

Çalışmanın hipotez üreten analizlerinde söylenen, şant cihazı tedavisinden en fazla fayda sağlayabileceği belirlenen alt grup:

Egzersizle indüklenen SLA basıncı yükselen, ancak egzersizle pulmoner vasküler direnci artırmayan hastalar.

KYKEF'li birçok hasta, istirahat PVR'leri normal kontrollerden çok farklı olmasa ve normalde patolojik olduğu düşünülen seviyenin çok üzerinde görünmese de, dinamik anormallikler olabilir. Bu REDUCE LAP-HF 2— egzersiz sırasında pulmoner vasküler direnci düşürmeme olarak açıklandı

- Önerilen hipotez - KYKEF'si veya hafif derecede düşmüş EF'si olan ve latent pulmoner vasküler hasta (PVH) denilen hastaların şant implantasyonu

Medyan SVEF %60

Avustralya, Avrupa, Japonya ve Kuzey Amerika'daki 89 merkezde yürütülen çalışmadeneme, 626 hastasını çoğunlukla NYHA sınıf 3 KYkEF veya KYhdEF ile rastgele atadı — medyan SVEF %60 idi - egzersiz hemodinamiği kriterlerini karşılayanlar interatriyal şant cihazı veya sham-kontrol prosedüre girmek için randomize edildi.

Yayınlanan rapora göre hastalar tarafından periyodik olarak doldurulan anketler, çalışma boyunca 598 (%96) hastanın tedavi tahsisinden habersiz kaldığını gösterdi. 12 ayda, iki grup kardiyovasküler (KV) ölüm veya ölümcül olmayan iskemik inme, toplam KY olayları ve KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) özet skorlarındaki değişikliği içeren araştırmanın karmaşık primer etkinlik sonlanım noktası için benzer şekilde çalıştı.

Kontrolle karşı şant tedavisi için kazanma oranı 1.0'da anlamlı değildi (%95 GA 0.8 - 1.2, P = .85). Bileşik son noktanın bireysel bileşenleri için de önemli farklılıklar yoktu.

Önceden belirlenmiş alt grup analizinde, tekrarlayan kalp yetersizliği olayları için insidans oranı IRR (incidence rate ratio)*, şant tedavisine karşı sham- kontrol şuydu:

- 20W bisiklet egzersizi (>70 mm Hg) sırasında PA sistolik basıncının üst üçte birlik kısmında olanlar için 1,40 (%95 GA, 1,10 - 1,79); etkileşim P = .002
- Üst SGA hacim indeksi tertilinde (≥ 29.7 mL/m²) olanlar için 1,43 (%95 GA, 1,08 - 1,90); etkileşim P = .012
- Erkekler için 1,32 (%95 CI, 1,01 - 1,71); etkileşim P = .02
- Post-hoc, çalışmanın zirve egzersiz PVR'si ULN'yi (1.74 Wood birimi) aşan 188 hastanın daha fazla KY olayı yaşadığı ortaya çıktı, IRR'leri 2.48'de yükseldi (%95 CI, 1.23 - 5.01).

***IRR-** *Epidemiyolojide, bazen insidans yoğunluk oranı veya insidans oranı olarak adlandırılan bir oran oranı, herhangi bir zamanda meydana gelen olayların insidans oranlarını karşılaştırmak için kullanılan göreceli bir fark ölçüsüdür. Ortaya çıkan insidans oranı oranını 1 değeriyle karşılaştırın, bu, maruz kalan ve maruz kalmayan gruplar arasında insidans oranının eşit olduğunu gösterir. İnsidans oranı oranı değeri 1'den büyükse, bu, maruz kalanlarda hastalık görülme oranının maruz kalmayanlara göre daha yüksek olduğunu gösterir.*

- Rapora göre, ULN (Upper Limit of Normal)'den daha yüksek olmayan değerlerde ölçüm yapılanlar, primer son nokta için 1.2'lik bir kazanma oranı (P = .032) elde etti.
- Şant cihazı olan hastalarda, bileşik güvenlik son noktasının bir parçasının 12 aylık oran, majör kardiyak olaylar (kardiyak ölüm, miyokard enfarktüsü, kardiyak tamponad ve acil kalp cerrahisi dahil): sham- kontrol grubu ile karşılaştırıldığında %1 için %4 (P = .025) anlamlı ölçüde yükselmiştir.

İki grup, KV ölüm, ölümcül olmayan inme, kötüleşen böbrek fonksiyonu, periferik tromboembolik olaylar, yeni atriyal fibrilasyon ve sağ ventriküler dilatasyonu da içeren genel güvenlik son noktası için anlamlı farklılık göstermedi.

- Şant tedavisi sonuçlarının daha yüksek egzersiz PA basınçları olan hastalarda daha kötü olabileceği ve bunun PVR'nin KYkEF'li hastalarda pulmoner vasküler hastalığın klinik önemini vurguladığı söylendi. Bu hastalarda tedaviyi kişiselleştirmek ve tedavi yanıtlarını anlamak için invaziv egzersiz fenotiplemesinin önemini pekiştiriyor.

Bu grubu tanımlamanın başka bir yolu var mı?...

Bazı panelistler, invaziv egzersiz hemodinamik testin gerçek yaşamda şant cihazı tedavisi için hasta seçiminde bir gereklilik olarak pratik olup olmayacağı düşünülse de uygun hastayı tanımak için invaziv egzersiz hemodinamik fenotiplemeye ihtiyaç olduğu düşünülüyor. Gerçekten, bu hastaları ortaya çıkaracak tek şey egzersiz pulmoner vasküler direncin saptanmasıdır..

Kalp yetersizliği tedavilerinin gelecekteki cihazlarının interatriyal şantları içermesi gerekip gerekmediğini ve bu yenilikçi yaklaşımdan faydalanması muhtemel doğru popülasyonu belirlemesini umuluyor. Corvia interatriyal şant cihazı Amerika Birleşik Devletleri'nde araştırma aşamasındadır, ancak Avrupa'da mevcuttur. Avrupa'daki ileriye dönük pazar sonrası gözlemsel çalışma REDUCE LAP-HF 3, kılavuza yönelik ilaçlara rağmen KYkEF veya KYhdEF için cihaz implante edilen tahmini 500 hastayı takip ediyor.

Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, Cutlip DE, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (**REDUCE LAP-HF II**): **a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. The Lancet** Volume 399, Issue 10330, 19–25 March 2022, Pages 1130-1140

Özet

Başlarken- Bir interatriyal şant cihazının yerleştirilmesi, kalp yetersizliği olan ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş veya hafif derecede düşmüş hastalarda egzersiz sırasında pulmoner kapiller uç/kama basıncını düşürür. Bu hastalarda interatriyal şantın KY olaylarını azaltıp azaltamayacağı veya hastaların sağlık durumunu düzeltip düzeltmediğini araştırma amaçlandı.

Metodlar- 89 sağlık merkezinde gerçekleştirilen bu randomize, uluslararası, kör, sham- kontrollü çalışmaya; semptomatik KY , EF'si en az %40'lık olan ve sağ atriyal basıncı en az 5 mm Hg'yi aşan, egzersiz sırasında PKUB en az 25 mm Hg olan hastalar (≥40 yaş) dahil edildi. Hastalar şant cihazı veya sham- prosedürü almak üzere randomize edildi(1:1) . Hastalar ve sonuç değerlendiricileri randomizasyon için maskelenmiştir. Primer sonlanım noktası, 12 ayda “KV ölüm veya ölümcül olmayan iskemik inme, 24 aya kadar toplam KY olayı oranı ve 12 ayda KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) genel özet skorundaki değişimin” hiyerarşik bir bileşimiydi. KY olayı son noktası için önceden belirlenmiş alt grup analizleri yapıldı.

Primer son noktanın, diğler tüm etkinlik ve güvenlilik son noktalarının analizi, randomizasyondan sonra uygun olmadığı bulunan ve bu nedenle tedavi edilmeyenler hariç olmak üzere, rastgele tedavi almak üzere tahsis edilen tüm hastalar olarak tanımlanan değıştirilmiş tedavi amaçlı popülasyonda yapılmıştır.

Bulgular- 25 Mayıs 2017 ve 24 Temmuz 2020 arasında, 626'sı atriyal şant cihazına (n=314) veya sham prosedürüne (n=312) randomize atanan 1072 katılımcı kaydedildi. Primer birleşik sonlanım noktasında (kazanma oranı 1,0 [%95 GA 0,8–1,2]; p=0,85) veya primer son noktanın bireysel bileşenlerinde gruplar arasında fark yoktu.

- *Atriyal şant cihazı tedavisinin KY olayları üzerindeki farklı etkisini gösteren önceden belirlenmiş alt gruplar: 20W egzersizde pulmoner arter sistolik basıncı (p etkileşimi = 0.002 [>70 mm Hg daha kötü sonuçlarla ilişkili]), sağ atriyal hacim indeksi (p etkileşimi= 0.0012 [≥ 29.7 mL/m², daha kötü sonuçlar]) ve cinsiyet (p etkileşim= 0.02 [erkekler, daha kötü sonuçlar]).*
- *İki grup arasında bileşik güvenlik sonlanım noktasında hiçbir fark yoktu (şant cihazı için n=116 [%38] ve sahte prosedür için n=97 [%31]; p= 0.11).*

Açıklama- Bir atriyal şant cihazının yerleştirilmesi, kalp yetersizliği olaylarının toplam hızını azaltmadı veya genel popülasyonda sağlık durumunu iyileştirmedi.

İMLANTSIZ İNERATRİYAL ŞANT

İmplantsız İnteratriyal Şant Bir Yılda Açık Kalıyor...

Richard Mark Kirkner RM. **No-Implant Interatrial Shunt Remains Patent at a Year.**

Cardiology News. Yayınlandı: May 25, 2022

SCAI Mayıs 2022 - KY semptomlarını hafifletmek için interatriyal şant için implantsız (implant uygulanmayan) bir yaklaşımın ilk insan çalışmalarında erken sonuçlarına göre, prosedürün bir ay sonra uygulananlarda a zirve egzersiz kama pulmoner kapiller kama/ uç basıncını (PKUB) düşürdüğüne işaret edilmiştir.

- Kardiyovasküler Anjiyografi ve Girişimler Derneği (SCAI= the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions scientific sessions) bilimsel

oturumlarında bildirilen üç çalışmada KY için implantsız interatriyal şantlı 31 hastanın 30 günlük sonuçları:

Çalışmalar, korunmuş ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KYkEF ve KYdEF) hastalarını kapsıyordu. 30 günde, hem dinlenim hem de zirve egzersiz PKUB'de düşme gösteren olumlu bir yanıt vardı ve bu bulgu sunulan bu ilk çalışmaların üçünde de tutarlıydı. Bugüne kadar (25 Mayıs 2022 itibarı ile) tedavi edilen 33 hastanın tümünde 1 ay boyunca majör ters/olumsuz kardiyak ve serebrovasküler veya tromboembolik olay olmamıştır (sunulan sonuçlara hastalardan ikisi dahil edilmedi. Rapor edilen üç çalışma, KYkEF'li hastalar için Alleviate-HF-1 (n = 15), Alleviate-HF-2 (n = 11), ve Alleviate-HFrEF (n = 5) idi.

- Ortalama hasta yaşı 67 idi ve tümü, yüksek zirve pulmoner kapiller kama basıncı (PKUB) ile New York Kalp Derneği sınıf II, III veya IV idi.
- İmplantsız şantı oluşturan cihaz, çok egzotik değil ama çok etkili olup ve yaptığı şey, sol ve sağ atriyum arasında öngörülebilir, tekrarlanabilir bir atriyal septostomi oluşturmaktır. Cihaz, 7 mm çapında 'neredeyse biyopsi' alır. Hastanın içinde herhangi bir donanım veya yabancı cisim kalmaz, Radyofrekans ablasyonu yapıldıktan sonra septostominin kenarlarında doğal bir iyileşme süreci vardır. İşlem için bu raporda Femoral giriş kullanıldı.

Çalışma katılımcılarından ayrıca KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) her üç çalışmada da başlangıçta ve 1. ve 3. ayda tamamlamaları ve Alleviate-HF-1 çalışmasında 6 ayda hastaların kendilerini nasıl hissettiklerinin sorgulanması da önemli olarak istendi.

- KCCQ genel özet skorları, üç çalışmanın tamamında her zaman aralığında yükseldi.
- Şant için Dayanıklılık/devamlılık, çok sayıda farklı görüntüleme yöntemiyle kanıtlandı.
- 10 şanttan 10'unda BT taramaların 12 ay boyunca ve 15'in 15'inde 6 ayda açıklık gösterdiği açıklandı

Oluşturulan şantların hiçbiri henüz kapanmadı. 6. ayda ortalama şant 7,5 mm (\pm 1,1 mm, n = 22) ölçüldü, KYkEF hastalarında SLA çapı 2,4 mm azaldı (P = .031) ve sağ ventrikül fraksiyonel alan değişikliği veya sağ atriyal volum indeksinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Bugüne kadar hiçbir septostominin kapatılması veya büyütülmesi gerekmedi.

Sonuç olarak bu girişimle gerektiğinde başka cihazlarla kapatma konusunda çok rahat ve tecrübe sahibi olunduğu için bir sorun olmayan bir atriyal septal defekt oluşturuluyor.....

Araştırmacılar sol atriyumu interatriyal şant ile boşaltma yaklaşımının yeni olduğunu, ancak ileri KY popülasyonunda (özellikle geri-dönüştürsüz pulmoner hipertansiyon ile ciddi triküspit regürjitasyonu gelişmemiş hastalarda) giderek daha fazla kabul göreceği düşünüyor .

Yapay bir interatriyal şantın uzun vadeli sonuçları hakkında hala sorular vardır — pulmoner akım dinamiklerine ve diğer pulmoner vasküler parametrelere ne olduğu hakkında sorular ve endişeler bulunmaktadır (özellikle ciddi pulmoner hipertansiyon ve yükselmiş pulmoner arteriyolar direnç ve triküspit regürjitasyonunda sol- şantın işleme ve oluşturulacak aktif pulmoner hipertansiyonun ile sağ kalbin şiddetlenen

dekompansasyonu ile sistemik konjesyon ve- interatriyal basınç gradyanının tersine dönmesi ile sağ-sol akım ile sol kalp dolunum volumunun artışı tehlikesi gibi) —. Ancak bugüne kadar bu yaklaşımın etkisi yine de olumlu olmuştur.

Ayrıca, hem şantın dayanıklılığı hem de diğer transseptal işlemleri yapabilme yeteneği üzerindeki etkisi açısından septal boşluğa implante edilmiş bir cihaz ile gelen yükümlülükler bu yaklaşımla aşılmaktadır.

Kalp Yetersizliği Hastalarını Tedavi Etmek İçin İmplantsız İnteratriyal Şant Cihazının umut verici Çok Merkezli Klinik Verileri Ortaya Çıkıyor...

Çok merkezli çalışma, korunmuş ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastaları için yeni tedaviyi araştırıyor

SCAI 20 Mayıs, 2022- Korunmuş ve düşük ejeksiyon fraksiyonu (KYkEF ve KYdEF) olan kalp yetersizliği hastalarını tedavi etmek için Alleviant Sisteminin erken klinik değerlendirmesinden elde edilen sonuçlar, SCAI (Society for Cardiovascular Angiography & Interventions) 2022 Bilimsel Oturumlarında en son klinik araştırma olarak sunuldu:

- *Üç çalışma programında (ALLEVIATE-HF-1, HF-2 ve HFrEF) yapılan bu çok merkezli değerlendirme, altı ay boyunca umut verici bir etkinlik sinyali ile prosedürel güvenlik ve uygulanabilirlik gösterdi.*

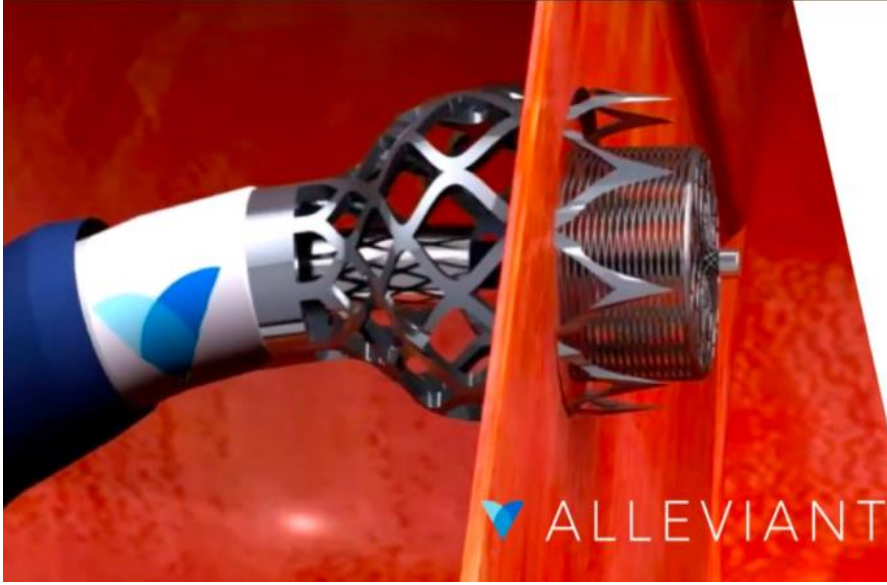
Dünya çapında 26 milyondan fazla insanı etkileyen KY, kalp kası vücudun kan ve oksijen ihtiyacını (NLM) karşılayacak kadar etkili bir şekilde pompalayamadığında ortaya çıkar. Günümüzde kılavuzlar, KYkEF ve KYdEF'li KY hastaları için tıpsal tedavi önermektedir, ancak bazı hastalar optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik kalmaktadır.

- Alleviant Sistemi, kalıcı bir kalp implantı veya açık kalp ameliyatı olmaksızın tedavi edici bir interatriyal şant oluşturarak sol atriyum içindeki basıncı düşürmeyi amaçlayan bir transkateter teknolojisidir.

Çalışmaya ≥ 40 yaş, (NYHA) sınıf II, III veya ayaktan IV, yüksek zirve egzersiz PKUB'si olan hastalar dahil edildi. Temel değerlendirmeler, ekokardiyografi, egzersiz sağ kalp kateterizasyonu, KCCQ ve 6DYS mesafesini içeriyordu.

Bir transseptal ponksiyonun ardından, Alleviant cihazı femoral vene sokularak, kalbe ilerletildi ve ince bir doku duvarı olan - kalbin sağ ve sol atriyumları ayıran interatriyal septumun bir segmentini, (kısmı çıkarmak için kısa bir radyo frekanslı enerjisi vurusu sağlandı ([Figür 3](#)). İşlemler floroskopik ve ekokardiyografik kılavuzluğunda yapıldı.

- Bugüne kadar 31 hasta üç ay, 15 hasta 6 ay boyunca takip edildi. Ortalama zirve egzersiz PKUB, tüm çalışmalarda başlangıçtan bir aya kadar düştü. 'ALLEVIATE-HF-1' çalışmasında altı ayda ve 'HF-2' ve 'HFrEF' çalışmalarında üç ayda KCCQ genel özet puanında önemli bir artış gözlemlendi. Ekokardiyografi, değerlendirilen tüm şantların bir, üç ve altı ayda açık kaldığını doğruladı; 10 hasta ayrıca onaylanmış şant açıklığı ile bir yıllık takibi tamamlamıştır. Müfettişler ve araştırma ekibi, devam eden takip verilerini toplarken Alleviant Sistemini değerlendirmeye devam edecektir.



Figür 3. Alleviant cihazı. İntatriyal septum segmentinin çıkarılması

Bu yöntemin klinik pratiğe aktarılabilmesi güvenlik ve etkinlik ile ilgili orta ve uzun dönem sonuçları yetersiz ve eksik olduğundan bekleme aşamasındadır.

Ne yazık ki, bu KY hasta grubunun şu anda sınırlı tedavi seçeneklerine sahip olduğu bilindiğinden.

Bu erken veriler umut vericidir ve bu büyük, pahalı ve yetersiz ve klinik olarak etkisiz (maliyet etkinliği negatif) hizmet alan hasta popülasyonunun; benzersiz ihtiyaçlarını karşılamaya yardımcı olmak için implant yükü olmadan yeni, güvenli ve etkili bir yaklaşım geliştirmede bu stratejiyi uygulamak ile doğru yolda ilerlendiğini göstermektedir.

Yakın zamanda yayınlanan REDUCE LAP-HF II temel çalışmasından elde edilen sonuçlar, uygun hasta seçiminin önemini altını çiziyor ve şirketin gelecek önemli çalışmasının tasarımına bilgilendirerek hasta alımların bu yıl içinde başlaması bekleniyor.
