

TRANSKATETER SİNİR ABLASYONU

Standart tedaviye Alternatif veya Ekleme Kalp Yetersizliği Tedavi Stratejisi

... Bu yaklaşım ilk çalışmasında umut veriyor gibi görünüyor..

REBALANCE-HF roll-in sonuçları 22 Mayıs'ta Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (HFA-ESC) Kalp Yetersizliği Derneği'nin Madrid'de sanal olarak düzenlenen 2022 oturumlarında sunuldu ve aynı gün *the European Journal of Heart Failure*'de yayınlanmıştır.

the **REBALANCE-HF** roll-in sonuçları

Mayıs 2022- Yeni bir transkateter sinir ablasyon prosedürü uygulanan KY'li küçük bir hasta grubunda, kuşkusuz sınırlı bir gözlemsel seride hemodinami, semptomlar ve yaşam kalitesinde düzelme ile fayda sağlıyor gibi görünüyor. Hastaların tümü korunmuş EF ile kalp yetersizliği (KYKEF) olup çalışma sırasında kılavuza yönelik tıbbi tedavide kaldılar.

Açık etiketli deneyim, kronik ve akut kalp yetersizliği olan hastalarda aşırı volum yüklenmesi ve diüretiklerin algılanan temel rolü hakkındaki dogmaya en sonunda meydan okuyabilecek sham- kontrol grubu (sham control group*) içeren randomize bir çalışma başlattı.

* Sham kontrol; genel olarak “kontrol olarak gerçekleştirilen ve araştırılan tedavi veya prosedüre benzer ancak önemli bir tedavi unsurunu atlayan bir tedavi veya prosedür” olarak tanımlanmıştır.

- Araştırmacılar, sağ büyük splanknik sinirin (BBSS) transvenöz ablasyonunu ventriküler fonksiyon veya akutluğu ne olursa olsun KY'li hastalar için potansiyel olarak uygun görüyorlar. Ancak devam eden **REBALANCE-HF** çalışması , kronik HFKEF'li 80 hastayı kaydetmeyi amaçlamaktadır.
 - Bu arada, yüksek istirahat veya eforla PKUB olan mevcut 18 hasta, ana çalışmanın "roll-in" aşamasının bir parçası olarak girişim uygulandığında, 1 ay sonra egzersiz PKUB'sinde düşüşler ($P = .007$) ve hem 1. hem de 3. ayda yaşam kalitesi puanlarında düzelme gösterdi ($P < .01$) . ve . hem 1 hem de 3 ayda yaşam kalitesi skorlarında düzelme gösterdi ($P < .01$). - Ayrıca 1 ayda, hastaların üçte birinin NYHA fonksiyonel sınıfı da en az bir sınıf düzeldi.

Buna göre bu girişim “Volum yönetimi için Splanknik Ablasyon” (Splanchnic Ablation for Volume Management [SAVM]) olarak adlandırılır

potansiyel olarak akut ve kronik KY spektrumunda, hatta düşük ejeksiyon fraksiyonu ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu KY ile bile kullanılabilir....

Bununla birlikte, "sonuçlar için araştırmacılar hastanın sadece ayaktan durumu ve semptomatik ve fonksiyonel cevaplarına bakmıştır.

- SAVM, genel olarak egzersiz sırasında dispnesi olan KY hastalarına fayda sağlıyor gibi görünmektedir (REBALANCE-HF roll-in results May 22 at the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA-ESC) 2022).

Farklı Bir Tedavi Paradigması...*

*Paradigma: Çekim örneği.

Olası bir kalp yetersizliği tedavisi olarak Splanknik-Sinir Blokajı kalp yetersizliği hastalarında aşırı volum yüklenmesinin her zaman konjesyon ve nefes darlığının nedeni olmadığına, en azından ana neden olmadığına dair artan kanıtlara dayanmaktadır. Bu semptomlar daha ziyade, bu klasik KY semptom ve bulguları çoğunlukla splanknik vasküler bölmeden intratorasik boşluğa stabil sıvı volumunun ters yeniden dağılımı ile tetiklenebilir.

Semptomlu KY'de değişen hedef: Yüksek Voluma karşı Yüksek Basınç...

Başka bir deyişle, diürez gerektiren klasik aşırı volum yüklemesi gibi görünen şey; aslında sıvının karından toraks boşluğuna övolemik olarak yeniden dağıtılmasına intrakardiyak basınçların yükselmesi ile sonuçta dispneye neden olabilir.

Bu senaryoda, kulp- diüretiklerinin yalnızca hastayı dehidrate edebileceği ve böbrekleri potansiyel olarak riske atabileceği öne sürüldü. Pulmoner arter basınç monitörü implante edilen KY hastalarıyla ilgili son deneyimler, standart aşırı volüm yüklenme tedavisi alan birçok kişinin aslında normo veya hipovolemik olduğunu öne sürmüştür.

Bu senaryoda, kulp- diüretiklerinin yalnızca hastayı dehidrate edebileceği ve böbrekleri potansiyel olarak riske atabileceği (kardiyorenal sendrom, akut böbrek yetersizliği gelişimi ve tehlikeli elektrolit bozuklukları ve hayati KYTT'lerin intoleransı gibi) öne sürüldü.

Pulmoner arter basınç monitörü implante edilen KY hastalarıyla ilgili son deneyimler standart aşırı volüm yüklenme tedavisi alan birçok kişinin aslında normo veya hipovolemik olduğunu öne sürdü. Hastaların yarısından fazlasının volümleri yüksek değildi, sadece basınçları yüksekti . Yani, popülasyonun önemli bir kısmı yüksek basınçlara yol açan patolojik süreçlere sahiptir, bu hastalarda aşırı hacim yüklemesi olmayıp buntalara diüretik tedavisi verilmesimuhtemelen doğru karar olmaz.

Tek taraflı SAVM (Splanchnic Ablation for Volume Management [hacim yönetimi için splanknik ablasyon]) girişimi , kalp ve akciğerlere sempatik aracılı splanknik volümün yeniden dağılımını zayıflatıyor gibi görünmektedir, ancak sol BSS'yi etkilemediği için bazı normal sempatik cevaplar korunur.

Bazen cerrahi veya kateter bazlı SAVM çalışmalarında, insanların diüretikleri bıraktığı veya tedavi kolundaki dozları azalttığı gözlemlenerek görüldü.

Klasik Düşüncenin Ötesinde...

Araştırmacılara göre bu tür sağ-BSS ablasyonunun egzersiz-dolum basınçlarını düşürmesi etkileyici olsa da, yinede ihtiyatlı olunmalıdır; çünkü bu konjesyon ve dekonesyonun klasik görüş ve düşüncelerinin şimdilik çok ötesindedir.

Bunların invaziv girişimler olduğu unutulmamalıdır ve nötr etkiler gösteren renal denervasyon gibi diğer girişimsel prosedürlere veya hatta tehlikeli olabilecek interatriyal şant cihazlarına bile bakarsanız fizyolojik anlayışımız gerçek hayatta yaptığımızla her zaman uyuşmaz .

SAVM'yi pratikte kullanmadan önce çok ihtiyatlı olmalı, etkinliği ve güvenliği desteklemek için yeterli veriye sahip olmadan önce olmamalıdır. Tedavi başarısının nasıl tanımlanacağı hala bekliyor görülüyor. Egzersiz sırasında mı? Tedavi ne kadar sürer? Tedavinin zamanla etkisi nedir; zararlı değil mi Bunlar henüz bilmediğimiz şeyler.

- 14'ü kadın, 16'sı NYHA sınıf 3'te yer alan 18 hastanın tamamında işlem başarılı olarak kabul edildi. Hastaların ortalama yaşları 75 ve başlangıçtaki ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (SVEF) %61 idi. Primer Etkinlik sonlanım noktaları: 1. ayda dinlenimde, bacaklar kaldırılmış durumda ve 20W egzersizde pulmoner kapiller uç/kama basıncı (PKUB)'de bir azalmaydı. Başlangıçta invaziv olarak ölçülen tepe egzersiz PKUB'leri en az 25 mm Hg idi.

- 1 ayda, 20W egzersizde ortalama PKUB 36.4 mm Hg'den 28.9 mm Hg'ye ($P = .007$) düştü ve zirve PKUB 39.5 mm Hg'den 31.9 mm Hg'ye ($P = .013$) düştü;
- Dinlenimde PKUB önemli ölçüde etkilenmedi.
- On iki hasta en az bir NYHA fonksiyonel sınıfı düzeldi ($P = .02$).
- Yaşam kalitesini değerlendiren KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) puanları 1. ayda 22 puan ve 3. ayda 18.3 puan arttı (her iki farklılık için $P < .01$).
- 6 dakikalık yürüme mesafesi veya natriüretik peptid seviyeleri üzerinde hiçbir önemli etki gözlenmedi ve 3 ayda SVEF veya diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik ölçümleri, SV atriyal volumu veya SV kütlesi üzerinde herhangi bir etki gözlenmedi.

Bildirildiğine göre, deneyimin başlarında bir akut dekompanseasyon vakası da dahil olmak üzere, görünüşte aşırı salin uygulamasına bağlı olarak, cihazla ilgili üç "ciddi olmayan" yan etki gözlemlendi. Ayrıca, bir geçici periprosedürel hipertansiyon vakası ve bir işlem sonrası sırt ağrısı vakası vardı.

SAVM prosedürü transvenöz olarak gerçekleştirilir ve genellikle teknik olarak gerçekte o kadar da zor olmadığı söylendi" . Çoğu durumda, gerekli becerilere yalnızca girişimsel kardiyologlar değil, aynı zamanda kalp yetetersizliği uzmanları da erişebilir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliğinde sağ büyük splanknik sinirin endovasküler ablasyonu: REBALANCE-HF çalışmasının roll-in kohortunun erken sonuçları

Fudim M; Fail PS; Litwin SE; Tamaz Shaburishvili T, et al. **Endovascular ablation of the right greater splanchnic nerve in heart failure with preserved ejection fraction: early results of the REBALANCE-HF trial roll-in cohort.** European Journal of Heart Failure (2022 / doi:10.1002/ehf.2559

Başlarken

İstirahatte ve özellikle aktivite sırasında yüksek kalp içi dolum basınçları, efor dispnesi, bozulmuş aerobik kapasiteye neden olur ve krunmuş EF ile KY (KYkEF)'de artmış mortalite ile ilişkilidir¹⁻³. Buna göre, birçok kardiyovasküler (KV) tedavi, KYkEF'li hastalarda efor kapasitesi, yaşam kalitesini ve KV morbiditeyi düzeltmek için kalp içi dolum basınçlarını düşürmeyi hedefler⁴.

Göğüs dışı bölmelerden toraksa aşırı kan volumu dağılımı, KY hastalarında yüksek dolum basınçlarının ana nedenidir^{4,5}. Damar içi kan volumunun önemli bir kısmı splanknik vasküler bölmede bulunur.

- Preklinik ve klinik araştırmalar, büyük splanknik sinirin (BSS / GSN [greater splanchnic nerve]) modülasyonu yoluyla splanknik vasküler yatağın kapasitansını ve kompliyansını modüle etmede sempatik sinir sisteminin kritik rolünü desteklemektedir.
- BSS stimülasyonu, kardiyak ön- yükte ve art- yükte (afterload/ preload) bir artışa neden olur ve bunun sonucunda kardiyopulmoner basınç yükselir⁶⁻⁸. BSS'nin anestezik ajanlarla kısa süreli blokajı, intrakardiyak basınçları düşürmek için girişimin uygulanabilirliği, akut güvenliği ve etkinliğini göstermiştir (KYdEF, iki taraflı, n = 11, [NCT03453151](#)⁹ ve kronik KYdEF, iki taraflı ve tek taraflı). , n = 15, [NCT02669407](#)¹⁰).
- KYkEF'de cerrahi ablasyon yoluyla BSS'nin uzun süreli blokajı (n = 11, [NCT03715543](#))¹¹ bu bulguları genişletti ve müdahalenin uzun vadeli güvenliğini ve kalıcı etkinliğini 12 aya kadar destekledi. Sağ taraflı BSS'yi (volum yönetimi için splanknik ablasyon [SAVM] girişimi) için yeni, minimal invaziv, endovasküler, transvenöz prosedürü geliştirildi ve küçük, tek merkezli açık etiketli bir pilot çalışmada faydalı olduğu gösterildi¹².
- Devam eden çok merkezli REBALANCE-HF randomize, sham- kontrollü çalışma, KYkEF'li hastalarda sham- kontrole kıyasla hemodinamik, sağlık durumu (semptomlar ve yaşam kalitesi) ve egzersiz toleransını güvenli bir şekilde düzeltip düzeltmediğini belirlemek için yeni SAVM tedavi paradigmasını değerlendirmektedir. Aşağıda, REBALANCE-HF denemesinin ilk roll-in kohortundan ön güvenlik ve etkinlik verileri sunuluyor.

Özet

Amaçlar - Korunmuş ejeksiyon fraksiyonuna sahip kalp yetmezliğinde (KYkEF), kan volumunun santral dolaşıma aşırı yeniden dağılımı, egzersiz kısıtlamaları ile birlikte kalp içi basınçların yükselmesine yol açar. Volumun yönetimi için splanknik ablasyon (SAVM - Splanchnic ablation for volume management), tedavi edici bir girişim olarak önerilmiştir. Aşağıda **REBALANCE-HF** çalışmasının ilk roll-in kohortundan ön güvenlik ve etkinlik verileri sunuluyor.

Metodlar ve sonuçlar- REBALANCE-HF'nin açık etiketli (roll-in) koluna 30'a kadar hasta kaydedilecek, ardından çalışmanın randomize, plasebo kontrollü (sham-kontrol) kısmı (en fazla 80 ek hasta) gelecektir. KY, SVEF $\geq$ %50 ve invaziv zirve egzersiz pulmoner kapiller uç/kama basıncı (PKUB) $\geq$ 25 mmHg olan hastalara SAVM uygulandı.

İlgilenilen sonlanım noktalarda farmakolojik tıbbi yönetimin kafa karıştırmasını önlemek için SAVM girişiminden 30 gün önce ve 3 ay sonra stabil bir tıpsal KY tedavi rejimi gerekiyordu.

- REBALANCE-HF'nin açık etiketli (roll-in) kolu, 30'a kadar hastayı ve ardından çalışmanın randomize, plasebo kontrollü bölümünü (80'e kadar ek hasta) kaydedecektir. Roll-in kohortunun bir parçası olarak, hastaların çalışmaya randomize edilmesine başlamadan önce, bireysel bölgelerin kör olmayan bir şekilde üç hastayı tedavi etmesine izin verildi. Bu katılımcılar, araştırmanın nihai randomize, sham- kontrollü kısmı için tedavi amaçlı (ITT [intention-to-treat]) popülasyonun bir parçası olarak kabul edilmez. Roll-in kohortuna dahil edilen katılımcılar, ITT popülasyon çalışmasına kayıtlı olan katılımcılarla ancak randomizasyon dışında aynı prosedürlere ve takibe tabi tutuldu; bununla birlikte bu katılımcılar, genel REBALANCE-HF çalışması için primer etkinlik son noktası ve akut prosedürel başarı verilerinin analizlerine dahil edilmeyecektir. Kronik KYKEF'si (SVEF $\geq$ %50), PKUB yüksek olan uygun hastalardır. Klinik uygunluk kriterlerinin yanı sıra tedavi gününde hemodinamik seçim kriterlerini de karşılaması (dinlenim veya eforda PKUB $\geq$ 25 mmHg) gerekiyordu. Tüm hastalar, >30 gün boyunca klinik stabilite ile KYKEF'nin uygunluğunu ve optimal yönetimini doğrulamak için özel bir tarama komitesi tarafından bağımsız olarak değerlendirildi.

Perkutan işlem: Sağ BSS transvenöz SAVM işlemi ile ablate edildi (Axon Therapies, Santa Clara, CA, ABD) ([Figür 1](#))¹². Rutin femoral ven giriş yolu ile sağ azigos venden ve hedef sinir ve venlerin 10. ve 11. torasik seviyelerde kesiştiği dallanan interkostal venlerden sağ BSS'ye ulaşıldı. Ablasyonun yeri, floroskopik görüntüleme kullanılarak anatomik işaretlere dayalı olarak belirlendi. SAVM prosedürü radyofrekans enerjisi ($\geq$ 90 s) verir ve ablasyon bölgesindeki kateterden salın enjeksiyonu ile sürekli olarak soğutulur.

- Başlangıçta (bazal) ve takip değerlendirmeleri, invazif dinlenim ve egzersiz PKUB , NYHA sınıfı, KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), 6 dakikalık yürüme testi ve NT-proBNP'yi ihtiva ediyordu. 1. ve 3. İşlemin fayda etkinlik ve güvenlik değerlendirildi.

Burada, dokuz merkezde çalışmanın roll-in, açık etiketli koluna kaydedilen ilk 18 KYKEF hastası rapor ediliyor: 14 kadın (%78); 16 NYHA sınıf III (%89); ve medyan (interquartil) yaş 75.2 (68.4–81) yıl, SVEF %61.0 (56.0–63.2) ve ortalama (standart sapma). 20 W egzersiz ile PKUB 36,4 ($\pm$ 8,6) mmHg.

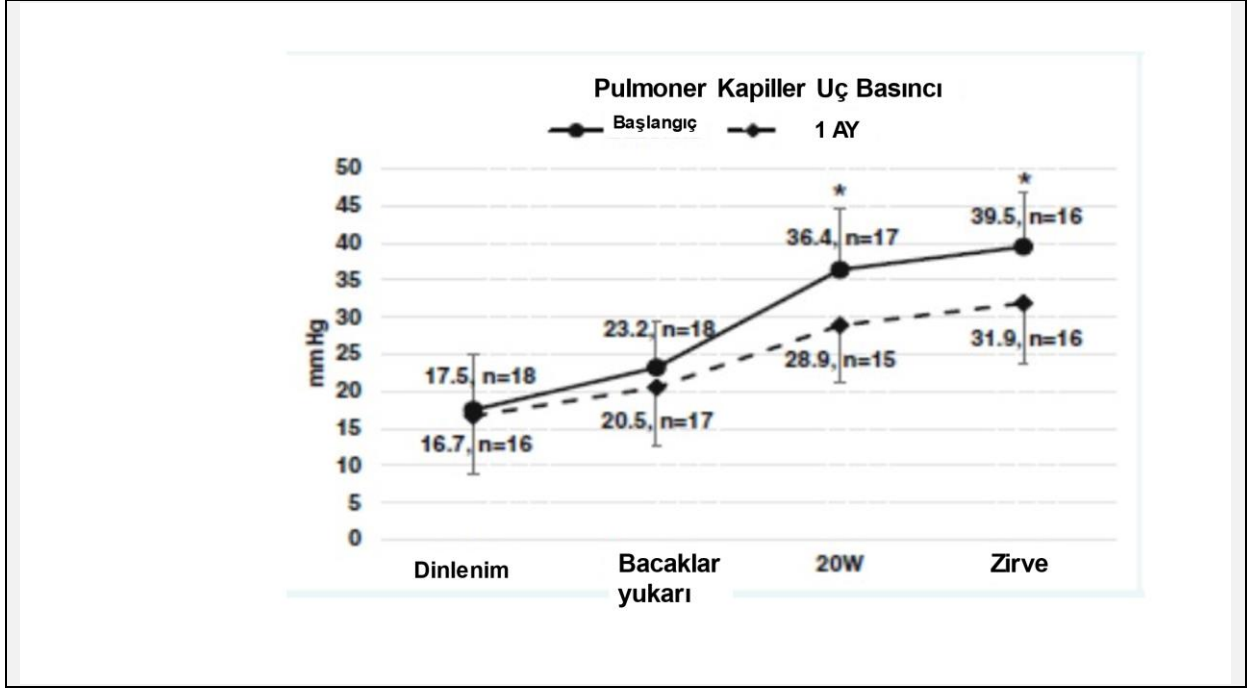
- Üç ciddi olmayan orta derecede cihaz/gşirişimle ilgili olumsuz olay (yan etki) rapor edildi.
- 1. ayda, 20 W egzersizde ortalama PKUB([Figür 2](#)) 36.4 ($\pm$ 8.6)'dan 28.9 ($\pm$ 7.8) mmHg'ye ($p < 0.01$) düştü, NYHA sınıfı hastaların %33'ünde en az bir sınıf arttı ($p = 0.02$) ve KCCQ skoru 22.1 puan (%95 güven aralığı 9.4–34.2) arttı ($p < 0.01$).

Netice- Çok merkezli REBALANCE-HF roll-in kohortunun ön açık etiket sonuçları, SAVM'nin KYKEF'deki güvenliğini ve etkinliğini desteklemektedir.

- BSS ablasyon tedavisi, egzersiz sırasında PKUB'de düşme, semptomlar ve sağlık durumunda düzelme, egzersiz kapasitesinde anlamlı farklılık ile ilişkilendirildi.

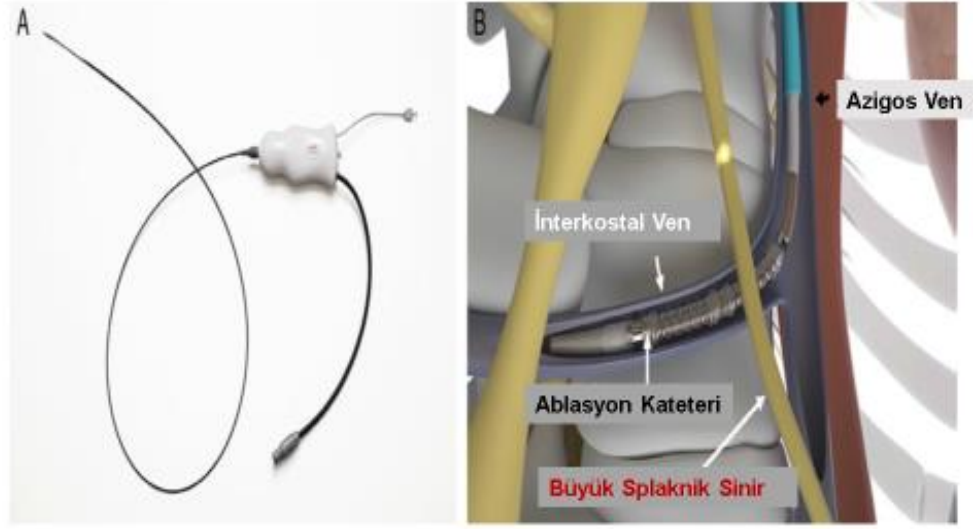
- Tedavi girişimi, üç orta, ciddi olmayan cihaz/prosedürle ilgili ters olayla ilişkilendirildi, ancak ciddi bir olumsuz olay görülmedi.

Bulgular, araştırmanın devam eden randomize, ‘sham’ kontrollü bölümünde onay gerektirir.



Figür 2. Başlangıçta ve büyük splanknik sinir ablasyonundan 1 ay sonra pulmoner kapiller uç/kama basıncındaki değişiklik. Başlangıç ve 1 ay arasındaki vaka sayılarında tutarsızlık

kaçırılan veya yorumlanamayan kayıtlarla açıklanıyor. Ortalamalar ve standart sapma sunuluyor. *p değeri <0,05 olan karma model tekrarlanan ölçümler analizi kullanılarak başlangıç ve 1 ay arasında bir karşılaştırmayı gösteriyor. (*European Journal of Heart Failure* (2022) 24, 1410–1414)



Figür 1. Volum yönetim sistemi için splanknik ablasyon. (A) Ablasyon kateteri. (B) Venöz yoluyla büyük splanknik sinire erişim.
(*European Journal of Heart Failure* (2022) 24, 1410–1414)

Kaynaklar

Temel kaynak: Fudim M, Fail PS, Litwin SE, Shaburishvili T, et al. Endovascular ablation of the right greater splanchnic nerve in heart failure with preserved ejection fraction: early results of the REBALANCE-HF trial roll-in cohort. *European Journal of Heart Failure* (2022) / [doi:10.1002/ehf.2559](https://doi.org/10.1002/ehf.2559)

1. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:2810–21.
2. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6:665–75.
3. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske B, et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35:3103–12.
4. Fudim M, Khan MS, Paracha AA, Sunagawa K, Burkoff D. Targeting preload in heart failure: splanchnic nerve blockade and beyond. *Circ Heart Fail*. 2022;15:e009340.

5. Fudim M, Ponikowski PP, Burkhoff D, Dunlap ME, Sobotka PA, Molinger J, et al. Splanchnic nerve modulation in heart failure: mechanistic overview, initial clinical experience, and safety considerations. *Eur J Heart Fail*. 2021;23: 1076–84.
6. Bapna A, Adin C, Engelman ZJ, Fudim M. Increasing blood pressure by greater splanchnic nerve stimulation: a feasibility study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;13:509–18.
7. Fudim M, Yalamuri S, Herbert JT, Liu PR, Patel MR, Sandler A. Raising the pressure: hemodynamic effects of splanchnic nerve stimulation. *J Appl Physiol* (1985). 2017;23:126–7.
8. Fudim M, Neuzil P, Malek F, Engelman ZJ, Reddy VY. Greater splanchnic nerve stimulation in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1952–3
9. Fudim M, Ganesh A, Green C, Jones WS, Blazing MA, DeVore AD, et al. Splanchnic nerve block for decompensated chronic heart failure: splanchnic-HF. *Eur Heart J*. 2018; 39:4255–6.
10. Fudim M, Boortz-Marx RL, Ganesh A, DeVore AD, Patel CB, Rogers JG, et al. Splanchnic nerve block for chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2020;8: 742–52.
11. Malek F, Gajewski P, Zymlinski R, Janczak D, Chabowski M, Fudim M, et al. Surgical ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: first-in-human clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1134–43.
12. Fudim M, Engelman ZJ, Reddy VY, Shah SJ. Splanchnic nerve ablation for volume management in heart failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7: 319–21.
13. Sorimachi H, Burkhoff D, Verbrugge FH, Omote K, Obokata M, Reddy YNV, et al. Obesity, venous capacitance, and venous compliance in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1648–58.