

ALIGN-AR trial:

Şu ana Kadar, Aort Regürjitasyonu İçin TAVI Cihazı Etkili

(Cerrahi aort kapak replasmanı yüksek mortalite ve komplikasyon riski taşıyan orta- şiddetli veya şiddetli aort regürjitasyonunu olan NYHA III- IV KY semptomatik) Aort regürjitasyonunda güvenli ve etkili TAVİ bir alternatif olabilir

Aort regürjitasyonunun tedavisi için özel olarak geliştirilen bir transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) cihazı, ALIGN-AR çalışmasının genişleme kohort(*expansion cohort*)'unda şimdiye kadar tüm önceden belirlenmiş güvenlik ve etkinlik hedeflerini karşılayarak, daha düşük riskli hastalarda randomize bir çalışmanın önünü açtı.

Trilogy Sistemi (JenaValve) uygulanan ve 2 yıla kadar takip edilen hastaların %90'ı New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıf I veya II kalp yetmezliğinde kalmıştır; bu da hemodinamiklerde belirgin iyileşmeler ve sol ventrikül disfonksiyonu markerlerinde önemli azalmalar anlamına gelir

Geçtiğimiz yıl yayınlanan 180 hastayı kapsayan ALIGN-AR çalışmasının genişletilmiş hali olarak, 2025 ACC Bilimsel Oturumu'nun son oturumunda 500 hastaya ait veriler sunuldu.

Genişleme kohortundaki daha fazla hasta sayısı ve daha uzun takip, mevcut bakımda büyük bir boşluğu doldurabilecek düzenleyici onay için umutları artırdı.

Not: Cerrahi şu anda aort regürjitasyonu için kılavuzda onaylanan tek tedavidir.

FDA (Food and Drug Administration) Tarafından Yeni Cihaza

“Çığır Açan(Breakthrough Status) Statüsü” Verildi

Karşılanamayan ihtiyaç nedeniyle, doğal aort kapakçıklarına takılan ve kireçlenmemiş kapakçıklar için tasarlanan Trilogy Sistemi'ne FDA tarafından çığır açan bir statü verildiği bildirildi.

- Cihazı alan 500 hastada, çekirdek bir laboratuvar tarafından değerlendirilen 3. derece veya daha yüksek aort regürjitasyonu vardı, NYHA fonksiyonel sınıf II veya daha yüksek kalp yetmezliği vardı ve ameliyat için yüksek risk altındaydılar. Tüm hastalar en az 30 gün boyunca takip edildi, bu nedenle çalışmanın 30 günlük güvenlik son noktası eksiksiz verilere dayanmaktadır. Etkinlik son

noktası, en az 1 yıl boyunca takip edilen 500 hastanın 389'undan (%77,8) alınan verilere dayanmaktadır.

- Hem çok merkezli ALIGN-AR çalışmasının hem de genişleme kohortunun kör olmayan, tek gruplu tasarımı, güvenlik için önceden belirlenmiş performans hedeflerine sahipti.
- Çalışma popülasyonu nispeten daha hastaydı. Başlangıçta, hastaların %61'i NYHA sınıf III veya daha yüksek kalp yetmezliğindeydi, %39'unda atriyal fibrilasyon vardı, %29'unda böbrek yetmezliği vardı ve ortalama Society of Thoracic Surgeons risk puanı 3,9'du.
- 30. günde hastaların yaklaşık %26'sı, her türlü ölüm, kardiyovasküler mortalite, inme, majör kanama ve vasküler komplikasyonlar dahil olmak üzere güvenlik olaylarından en az birini yaşamıştı; kalp pili implantasyonu ihtiyacı (%23,3) en yaygın olanıydı.

Cihaz Güvenlik ve Performans Hedeflerini Kolayca Karşılıyor

(Ölüm, KV ölüm, sekelli inme ve akut böbrek hasarı daha az)

- Ölüm (%1,4), kardiyovasküler ölüm (%1,2), sakat bırakan inme (%1,2) ve akut böbrek hasarı (%0,6) gibi en ciddi olumsuz olaylar nispeten düşük oranlarda meydana geldi. Bunların hepsi tedavi olmadığında beklenenden daha düşüktü ve çoğu, aort regürjitasyonunu tedavi etmek için tasarlanmamış TAVI cihazlarıyla ilişkili ciddi olumsuz olaylardan daha düşüktü.

Örneğin, kapak embolisi oranı %1,6 iken, etiket dışı cihazlarda oranlar %10 ila %15 arasında değişmektedir.

30 günlük güvenlik performansı hedefi, önceden belirlenen %40,5'lik güvenlik sınırına kolaylıkla ulaştı ($P < .0001$).

- 1. yılda, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %8,1 idi ve bu, %25'lik önceden belirlenmiş etkinlik sınırının oldukça içinde bir performans hedefi idi ($P < .0001$). Genel olarak inme oranları (%3,1) ve sakat bırakan inme oranları (%1,5) kabul edilebilir olarak değerlendirildi. Hastaların yaşları ve yaklaşık %40'ının atriyal fibrilasyona sahip olması göz önüne alındığında, bu inme oranları oldukça makul.
- 30 günde belirgin şekilde iyileşen hemodinamikler 1 yılda "mükemmel"di ve iyileşme bundan daha uzun süre takip edilenlerde stabil kaldı. Buna sol ventrikül fonksiyonunda iyileşmeler eşlik etti ve sol ventrikül kütlesinde, sol ventrikül son diyastolik çapında ve sol

ventrikül son sistol hacminde 30 günden 1 yıla kadar istikrarlı düşüşler görüldü.

- 30 günlük takipte hastaların %82,6'sında paravalvüler regürjitasyon yoktu veya sadece eser miktardaydı, sadece %0,4'ünde orta düzeyde regürjitasyon vardı.
- 1. yılda hastaların %93,4'ünde hiç veya sadece eser miktarda paravalvüler regürjitasyon vardı, %6,3'ünde hafif ve %0,3'ünde orta düzeyde regürjitasyon vardı.
- 2 yıla kadar takip edilen hastalarda, hiç regürjitasyon olmayan oranda ek bir artış vardı.

Benzer bir iyileşme NYHA sınıfında da görüldü. Hastaların %62'si çalışmaya sınıf III veya IV kalp yetmezliğiyle girerken, 30. günde %53'ü sınıf I'de ve %39'u sınıf II'deydi. 1. yılda %62'si sınıf I'de, %31'i sınıf II'de ve sadece %8'i sınıf III'teydi. Bu, Kansas City Kardiyomiyopati Anketi (KCCQ) puanında dik iyileşmelerle yansıtıldı. 1 yılda, çalışma hastalarının %84,0'ı hayatta ve iyiydi (KCCQ puanı ≥ 60).

Bu bulgular o kadar olumluydular ki, düşük riskli hastalarda randomize bir çalışma yakın zamanda FDA tarafından onaylandı. Bu çalışma, ALIGN-AR genişleme kohortundan 1 yıllık takip verileri tamamlandığında başlayacak.

Düşük Riskli Hastalarda Çalışma Neden? (Çekince ve Yorumlar)

Aort regürjitasyonu için etkili bir TAVI cihazı "gerçekten önemli bir atılımdır.

- (1) *Kalp pili* oranlarının yüksek olmasının işlemin "ödenecek bedeli" konusunda endişe duyulduğu ve bu riskleri azaltmak için çaba gösterilip gösterilmeyeceği merak edildiği belirtildi, *kapak embolisi* ve aort diseksiyonu oranlarının düşük olmasına rağmen sıfır olmadığı söylendi.
- Aort stenozu için TAVI cihazları ilk kez tanıtıldığında kalp pili oranlarının yaklaşık %25 olduğu belirtildi. Daha iyi oturtma (demirleme '*anchoring*') stratejileri gibi halihazırda devam eden iyileştirmelerin, kapakçığın durumunu iyileştirmesi ve bunun da kapak embolizasyonunu ve kalp pillerine olan ihtiyacı azaltması bekleniyor.
- Ayrıca, Çalışma ekibi, *büyük bir anulus boyutunun* ($P = .005$) ve *sağ dal bloğunun* varlığının ($P < .0001$) kalp pili ihtiyacının öngörücüleri arasında olduğunu göstermiş olup, bu da bu komplikasyon riskini azaltmaya yönelik stratejiler aramaya odaklanılmasını sağlamaktadır.

Regürjitasyonun kontrol altına alınmasının faydaları göz önüne alındığında, sonuçlar mevcut komplikasyon oranında bile "çok güven verici"dir.

- Araştırmacılar, Regürjitasyonun sürekli kontrolü ve klinik ekografik, işlevsel ve yaşam kalitesi ölçümleri üzerindeki olumlu etkilerini tutarlı bir şekilde vurgulamaktadır.

(2) Mevcut TAVI cihazlarının etiket dışı kullanımıyla zaten karmaşık hale gelen yüksek riskli hastalarda randomize bir çalışma yürütmek yerine, daha düşük riskli bir popülasyonda kontrollü bir çalışma, bu cihazın mevcut seçeneklerle genellikle yetersiz şekilde yönetilen bir durum için tedavilere nasıl uyacağını hakkında daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Transcatheter aortic valve implantation in patients with high-risk symptomatic native aortic regurgitation (ALIGN-AR):

a prospective, multicentre, single-arm study

Torsten P Vahl, MD^a — · Vinod H Thourani, MD^b · Prof Raj R Makkar, MD^c · Nadira Hamid, MD^d · Omar K Khalique, MD^e · David Daniels, MD^f et al.

The Lancet 03, Issue 10435P1451-1459 April 13, 2024

Yüksek riskli semptomatik doğal aort yetmezliği olan hastalarda transkateter aort kapak implantasyonu (ALIGN-AR):

Özet

Arka plan- Doğal aort regürjitasyonu olan hastalarda cerrahi hala önerilen tek müdahaledir. Cerrahi aort kapak replasmanı nedeniyle yüksek mortalite ve komplikasyon riski taşıyan hastaların tedavisi için transkateter tedavi karşılanmamış bir ihtiyacı temsil etmektedir. Saf aort regürjitasyonunda ticari transkateter kalp kapakçıkları, kabul edilemez embolizasyon ve paravalvüler yetmezlik oranları nedeniyle engellenmektedir. Trilogi transkateter kalp kapağı (JenaValve Technology, Irvine, CA, ABD) bu hastalar için bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Saf aort yetmezliği olan hastalarda bu özel transkateter kalp kapağını kullanarak transfemoral transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) sonuçlarını bildiriliyor.

Metodlar- ALIGN-AR çalışması prospektif, çok merkezli, tek kollu bir çalışmadır.

Cerrahi aort kapak replasmanı sonrası yüksek mortalite ve komplikasyon riski taşıyan orta ila şiddetli veya şiddetli aort regürjitasyonunu olan semptomatik hastaları (yaş ≥ 18) 20 ABD merkezinde Trilogi transkateter kalp kapakçığı tedavisi için çalışmaya dahil edildi.

30 günlük bileşik birincil güvenlik son noktası, %40,5'lik önceden belirlenmiş bir performans hedefi ile eşitsizlik açısından karşılaştırıldı. Birincil etkililik son noktası, %25'lik bir performans hedefi ile eşitsizlik açısından karşılaştırılan 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm oranıydı.

Bu çalışma ClinicalTrials.gov'da NCT 04415047 numarasıyla kayıtlıdır ve devam etmektedir.

Bulgular

8 Haziran 2018 ile 29 Ağustos 2022 tarihleri arasında 346 hastayı taradık. 166 (%48) hastayı hariç tuttuk ve kalp ekibi ve bağımsız tarama komitesi değerlendirmeleri tarafından yüksek riskli kabul edilen semptomatik aort regürjitasyonlu 180 (%52) hasta kaydedildi.

- Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 75,5 yıl (SD 10,8) idi ve 85'i (%47) kadın, 95'i (%53) erkek ve 131'i (%73) Beyazdı. Teknik başarı 171 (%95) hastada elde edildi.
- 30. günde dört (%2) ölüm, iki (%1) sakat bırakan inme ve iki (%1) sakat bırakmayan inme meydana geldi.
- *Standart Valve Academic Research Consortium-2 (Standard Valve Academic Research Consortium-2)* tanımları kullanılarak, birincil güvenlik son noktasına ulaşıldı
- ve 48 (%27 [97,5% CI 19,2–34,0]) hastada olaylar meydana geldi (non-inferiority $p < 0,0001$), 36 (%24) hastada yeni kalp pili implantasyonu gerçekleşti.
- Birincil etkililik son noktasına 1 yılda 14 (%7,8 [3,3–12,3]) hastada ölüm oranıyla ulaşıldı (pnon-inferiorite $< 0,0001$).

Açıklama

Bu çalışma, cerrahi aort kapak replasmanından sonra mortalite veya komplikasyon riski yüksek olan semptomatik orta ila şiddetli veya şiddetli aort yetmezliği olan hastaları tedavi etmek için özel bir transkateter kalp kapağı kullanılarak doğal aort regürjitasyonunun tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini göstermektedir. Gözlemlenen kısa vadeli klinik ve hemodinamik sonuçlar, sol ventrikül yeniden şekillenmesinin belirtileri gibi umut vericidir, ancak uzun vadeli takip gereklidir.

-