.

Kalp Yetersizliği ile İlişkili Pulmoner Hipertansiyonda Pulmoner Denervasyon: PADN-HF-PH Çalışması

Dr. Seher Kılıç

Kalp Yetersizliği ile İlişkili Pulmoner Hipertansiyonda Pulmoner Denervasyon: PADN-HF-PH Çalışması

Pulmonary Denervation for Heart Failure–Related Pulmonary Hypertension: the PADN-HF-PH Trial

Dr. Seher Kılıç

Giriş
Kalp yetersizliği dünya genelinde 35 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir ve hastaneye yatışın ve ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Sol kalp yetersizliği sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon (WHO grup 2 pulmoner hipertansiyon), tüm pulmoner hipertansiyon olgularının %65–80'ini oluşturmakta ve kalp yetersizliği hastalarında daha kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Günümüzde grup 2 pulmoner hipertansiyonun pulmoner vasküler bileşenini doğrudan hedefleyen bir tedavi bulunmamaktadır. Pulmoner dolaşımdaki sempatik aşırı aktivitenin, transkateter pulmoner arter denervasyonu ile azaltılabileceği öne sürülmektedir. Önceki gözlemsel ve randomize çalışmalar, grup 2 pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner arter denervasyonunun hemodinamik ve klinik açıdan potansiyel yararlarını göstermiştir. Bu nedenle, kılavuz önerilerine uygun medikal tedavi alan hastalarda pulmoner arter denervasyonunun etkinliğini değerlendirmek amacıyla PADN-HF-PH çalışması gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Dizaynı / Metodoloji
PADN-HF-PH, grup 2 pulmoner hipertansiyonu ve semptomatik kalp yetersizliği bulunan hastaların dahil edildiği, açık, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya Çin'deki 25 merkezden hasta dahil edilmiştir.

Uygun hastalar 18–75 yaş arasında, randomizasyondan önce en az 3 aydır kronik semptomatik kalp yetersizliği bulunan ve LVEF'den bağımsız olarak NYHA sınıf II–IVa olan hastalardır. Ayrıca tüm hastaların en az 1 ay süreyle stabil, tolere edilebilen maksimum dozda kılavuz önerilerine uygun medikal tedavi almış olması gerekmektedir. Hastaların 6 dakika yürüme mesafesinin 100–450 m arasında olması ve NT-proBNP düzeyinin ≥300 pg/mL veya BNP düzeyinin ≥100 pg/mL olması gerekmektedir.

Başlıca dışlama kriterleri; sol kalp hastalığı dışında bir nedene bağlı pulmoner hipertansiyon veya grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyon ilacı kullanımı, kardiyak indeks <1,5 L/dk/m², ciddi kapak hastalığı ya da tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) <30 mL/dk/1,73 m² olmasıdır.
Grup 2 pulmoner hipertansiyonun hemodinamik kriterlerini doğrulamak amacıyla dahil edilen hastalara sağ kalp kateterizasyonu yapılmıştır ve hemen ardından uygun hastalar 1:1 oranında, pulmoner arter denervasyonu + kılavuz önerilerine uygun medikal tedavi veya yalnızca kılavuz önerilerine uygun medikal tedavi gruplarına randomize edilmiştir.

Ablasyon cihazı, distalinde 10 elektrot bulunan pigtail benzeri bir kateterden oluşmaktadır ve ana pulmoner arter çapının 1,1–1,2 katı büyüklüğünde olacak şekilde seçilmiştir. Ablasyon, distal ana pulmoner arter ve sol pulmoner arter bifurkasyonundaki üç hedef bölgeye uygulanmıştır. Her hedef bölgeye, 50°C sıcaklık kontrolü altında 150 saniye süreyle radyofrekans enerjisi uygulanmış olup; en az 120 saniye süreyle uygulanan ablasyon etkili ablasyon olarak tanımlanmıştır.

Primer sonlanım noktası:
Klinik kötüleşme:

- Ölüm
- Kalp veya akciğer transplantasyonu
- Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış
- İntravenöz diüretik tedavisi gerektiren dekompanse kalp yetersizliği
- 6 dakika yürüme mesafesinde başlangıca göre ≥%10 veya ≥30 m azalma

Başlıca sekonder sonlanım noktaları:
Klinik kötüleşmenin ayrı ayrı bileşenleri, 6 dakika yürüme mesafesi dışlanarak değerlendirilen klinik kötüleşme, dekompanse kalp yetersizliği, ekokardiyografik ölçümler, NT-proBNP, KCCQ-OSS ve işleme bağlı komplikasyonlar.

Sonuç
14 Ağustos 2023 ile 18 Şubat 2025 tarihleri arasında 264 hasta randomize edilmiştir. Hastaların 134'ü (%50,8) pulmoner arter denervasyonu + kılavuzda önerilen medikal tedavi grubuna, 130'u (%49,2) ise yalnızca medikal tedavi grubuna atanmıştır. Hastaların medyan yaşı 66,0 yıl (IQR, 56,0–70,0) olup %49,2'si kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastaların %53'ünde LVEF korunmuş (≥%50), medyan ortalama PAB 30 mmHg (IQR, 26,0–39,0), PCWP 19 mmHg (IQR, 17,0–24,0) ve PVR 2,3 Wood ünitesi (IQR, 1,5–3,7) olarak ölçülmüştür. Hastaların %44,7'sinde izole postkapiller pulmoner

hipertansiyon, %55,3'ünde ise kombine prekapiller ve postkapiller pulmoner hipertansiyon mevcuttur.
Pulmoner arter denervasyonu 134 hastanın tamamında uygulanmış ve başarıyla tamamlanmıştır. Pulmoner arter denervasyonundan 10 dakika sonra, hastaların %87,9'unda ortalama pulmoner arter basıncında en az %1, %53,4'ünde ise en az %10 azalma görülmüştür. Ayrıca PVR ve PCWP'de akut azalma, kardiyak debide ise artış saptanmıştır.

Primer sonlanım noktası olan klinik kötüleşme, pulmoner arter denervasyonu grubunda 25, medikal tedavi grubunda ise 42 hastada meydana gelmiştir. Kaplan–Meier yöntemiyle tahmin edilen 2 yıllık klinik kötüleşme oranları sırasıyla %25,7 ve %51,5'tir (HR 0,49; %95 GA 0,30–0,82; P=0,006).

6 dakika yürüme mesafesi bileşeni dışlanarak değerlendirilen klinik kötüleşme, pulmoner arter denervasyonu grubunda 19 hastada (%20,8), medikal tedavi grubunda ise 33 hastada (%40,3) görülmüştür (HR 0,48; %95 GA 0,27–0,86).

Tartışma
PADN-HF-PH çalışmasında, grup 2 pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, kılavuzda önerilen medikal tedaviye ek olarak pulmoner arter denervasyonu uygulanmasının, yalnızca medikal tedaviye kıyasla primer sonlanım noktası olan klinik kötüleşme insidansını azalttığı gösterilmiştir. Tekrarlayan olayların yıllık oranı %35,5 azalmış ve kalp yetersizliği ile ilişkili bir olayı önlemek için 3,9 hastanın tedavi edilmesi gerekmiştir.
Güncel kılavuzda önerilen medikal tedavi, düşük veya korunmuş LVEF'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını ve klinik sonuçları iyileştirse de, grup 2 pulmoner hipertansiyon için etkinliği kanıtlanmış onaylı bir tedavi bulunmamaktadır. Pulmoner arter denervasyonu sonrasında pulmoner arter basıncındaki akut ve kalıcı azalmanın, sağ ventrikül ard yükünü azaltmanın yanısıra sol ventrikül doluşunu ve ventriküller arası etkileşimi iyileştirerek sol kalp dolum basınçlarının azalmasını da sağlayabileceği düşünülmektedir.