.

Coronary Sinus Reducer for Refractory Angina in ANOCA: A Randomized Double-Blind Sham-Controlled Trial (REMEDY-PILOT)

Dr. Kübra Okumuş, Dr. Esra Sadıkoğlu

Coronary Sinus Reducer for Refractory Angina in ANOCA: A Randomized Double-Blind Sham-Controlled Trial (REMEDY-PILOT)

Dr. Kübra Okumuş, Dr. Esra Sadıkoğlu

Çalışmanın Amacı

Obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) olmaksızın görülen anjina (ANOCA; *angina with no obstructive coronary arteries*) ve buna eşlik eden koroner mikrovasküler disfonksiyon (KMD), anjina nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastaların önemli bir bölümünde saptanmakta olup belirgin semptom yükü, yaşam kalitesinde azalma ve artmış sağlık hizmeti kullanımıyla ilişkilidir. CorMicA ve ILIAS gibi tabakalandırılmış tedavi çalışmaları, altta yatan patofizyolojik mekanizmaya yönelik bireyselleştirilmiş tedavinin anjina semptomlarını iyileştirebileceğini göstermiştir. Ancak maksimum tolere edilen medikal tedaviye rağmen anjinası devam eden hastalar için kanıta dayalı tedavi seçenekleri hâlen sınırlıdır.

Koroner sinüs redüktörü (KSR), koroner sinüs içerisinde kontrollü bir daralma oluşturarak venöz basıncı arttıran ve miyokardiyal kan akımını özellikle subendokardiyal bölgelere yeniden dağıtmayı amaçlayan perkütan bir cihazdır. Obstrüktif KAH'a bağlı refrakter anjinada COSIRA ve ORBITA-COSMIC gibi sham kontrollü çalışmalarda semptomatik yarar gösterilmiş olmakla birlikte, ANOCA ve KMD hastalarındaki etkinliği net değildir. Bu hasta grubunda yapılan üç küçük, randomize olmayan çalışmada (n=25–40) KSR sonrasında koroner akım rezervinde artış ve semptomlarda iyileşme bildirilmiş, ancak bu bulgular henüz randomize, çift kör ve sham kontrollü bir çalışmayla doğrulanmamıştır.
Bu doğrultuda REMEDY-PILOT çalışması, refrakter anjinası bulunan, obstrüktif KAH'ı olmayan ve KMD saptanan hastalarda KSR implantasyonunun koroner mikrovasküler fonksiyon, anjina semptomları ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Ayrıca bu hasta grubunda sham kontrollü girişimsel bir çalışmanın uygulanabilirliği ve hastalar açısından kabul edilebilirliği araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları 1 Kasım 2026'da TCT 2026 kongresinde sunulmuş olup henüz tam metin olarak yayımlanmamıştır; bu yazıdaki veriler kongre sunumundan derlenmiştir.

Metodoloji

Çalışma Tasarımı ve Finansman: REMEDY-PILOT (NCT05492110), Imperial College London'da yürütülen, araştırmacı tarafından başlatılmış, tek merkezli, randomize, çift kör ve sham kontrollü bir pilot çalışmadır. Çalışma British Heart Foundation tarafından finanse edilmiş, Shockwave Medical (J&J MedTech) ve Abbott Vascular'dan ek araştırma hibesi alınmıştır. Destekçi firmaların çalışmanın tasarımı, yürütülmesi, analizi ve raporlanmasında rol almadığı bildirilmiştir.

Hasta Popülasyonu: Çalışmaya üç kriteri birlikte karşılayan hastalar alınmıştır:

1. Maksimum tolere edilen medikal tedaviye rağmen en az üç aydır süren, Kanada Kardiyovasküler Derneği (CCS) sınıflamasına göre sınıf II–IV refrakter anjina
2. Kantitatif stres perfüzyon kardiyak manyetik rezonans (KMR) ile global miyokard perfüzyon rezervinin (MPR) ≤2,2 olması
3. Koroner anjiyografide epikardiyal koroner arterlerde %50 veya daha az darlık saptanması

Dışlama kriterleri şunlardır: hemodinamik olarakanlamlıepikardiyal KAH; son altı ay içinde perkütan koroner girişim (PKG) ya da tip 1 miyokard enfarktüsü veya kronik total oklüzyon nedeniyle PKG öyküsü; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) <%45 olması; KMR'de artmış sol ventrikül kütle indeksi; kardiyomiyopati; ciddi kapak hastalığı, kapak replasmanı; daha önce koroner fonksiyon testleriyle doğrulanmış koroner vazospazmı veya anjiyografide anlamlı miyokardiyal köprüleşmesi olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Başlangıç Değerlendirmesi: Randomizasyon öncesinde tüm hastalara kantitatif stres perfüzyon KMR yapılmış, anjina semptomları ve yaşam kalitesi standart anketlerle değerlendirilmiştir. Hastaların uygunluğu anjina konusunda uzman multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmiş ve medikal tedavileri optimize edilmiştir. Hastalar randomizasyondan önce ORBITA anjina uygulaması aracılığıyla günlük anjina ataklarını kaydetmeye başlamıştır.

Randomizasyon ve Prosedür: Uygun bulunan hastalar kateterizasyon laboratuvarında 1:1 oranında KSR implantasyonu veya sham girişim grubuna randomize edilmiştir. Hastalar derin bilinçli sedasyon altında, işitsel ve görsel izolasyon sağlanarak işleme alınmıştır. Her iki kolda da aynı basamaklar uygulanmıştır: 10 Fr internal juguler ven yolu, sağ atriyal basınç ölçümü, koroner sinüs venografisi ve koroner anjiyografi. Ardından aktif tedavi grubunda cihaz koroner sinüse implante edilmiş, sham grubunda ise cihaz yerleştirilmeksizin işlem simüle edilmiştir. Hastalar daha sonra körlenmiş servis ekibine devredilmiştir. Körlemenin başarısı hastalar, servis ekibi ve araştırma ekibi için Bang körleme indeksi ile resmi olarak

değerlendirilmiştir.

Takip: Hastalar altı ay boyunca körlenmiş şekilde izlenmiştir. Altıncı haftada telefon görüşmesiyle advers olaylar sorgulanmış, altıncı ayda ise stres perfüzyon KMR, CCS anjina sınıfı ve yaşam kalitesi değerlendirmeleri tekrarlanmıştır. KMR görüntüleri ve anjina uygulaması verileri körlenmiş bağımsız çekirdek laboratuvarlarda analiz edilmiştir.

Sonlanım Noktaları:

1. **Birincil sonlanım:** Altıncı ayda segmental endokardiyal MPR'deki değişim (MPR, istirahat miyokardiyal kan akımı hız-basınç çarpımına göre düzeltilerek hesaplanmıştır)
2. **İkincil sonlanımlar:** Hasta bildirimli semptomlar (ORBITA uygulamasıyla günlük anjina atak sayısı), hekim tarafından değerlendirilen semptomlar (CCS sınıfı), yaşam kalitesi (*Seattle Angina Questionnaire*, SAQ) ve stres sırasında endokardiyal/epikardiyal miyokard kan akımı oranı
3. **Uygulanabilirlik:** Onam oranı, erkençekilme, takiptençıkmavekoldeğiştirme (*crossover*) oranları
4. **Güvenlilik:** Cihazla ilişkili ciddi advers olaylar

ÖrneklemBüyüklüğü:54 katılımcının %10'a varan katılımcıkaybı da hesabakatıldığında; MPR'de ki değişim açısından gruplar arasındaki %25'lik farkı %5 anlamlılık düzeyinde tespit edebilmek için %80'lik bir istatistiksel güç sağlayacağı hesaplanmıştır. Tüm sonlanımlar tedavi amacına göre (*intention-to-treat*) analiz edilmiştir.

Temel Bulgular

Hasta Alımı ve Uygulanabilirlik: Mayıs 2023 ile Şubat 2026 arasında 284 hasta uygunluk açısından değerlendirilmiş, 74 hasta potansiyel aday olarak belirlenmiştir. Dahil edilme ve dışlama kriterleri değerlendirildikten sonra 54 hasta randomize edilmiştir (KSR: n=27, sham: n=27). Tüm hastalar randomize edildikleri tedaviyi almış ve altı aylık takibi tamamlamıştır. Birincil sonlanım noktasına ilişkin KMR verileri KSR grubunda 26, sham grubunda ise 27 hastada elde edilmiştir. Onam oranı %26, randomizasyon öncesi çekilme oranı %1 olarak bildirilmiştir. Randomizasyon sonrasında takip kaybı veya gruplar arası geçiş izlenmemiştir.

Başlangıç Özellikleri: Grupların başlangıç klinik özellikleri genel olarak dengelidir. Her iki grupta da medyan yaş 65 olup hastaların %44'ü kadındır. Medyan SVEF KSR grubunda %71, sham grubunda %69'dur. Hastalar medyan dört antianginal ilaç kullanmaktadır. Her iki grupta da hastaların %59'u başlangıçta CCS sınıf IV anjinaya sahiptir. Bu bulgular, çalışma popülasyonunun korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonuna rağmen belirgin semptom yükü olan ve yoğun medikal tedavi altında izlenen hastalardan oluştuğunu göstermektedir. Gruplar arasındaki başlıca farklar, hipertansiyonun sham grubunda (%70'e karşı %52), insüline bağımlı diyabetin ise KSR grubunda (%22'ye karşı %11) daha sık olmasıdır.

Birincil Sonlanım: Segmental endokardiyal MPR, KSR grubunda 1,58 ± 0,53'ten 1,55 ± 0,58'e, sham grubunda 1,53 ± 0,49'dan 1,58 ± 0,52'ye değişmiştir. Düzeltilmiş tedavi etkisi −0,03 (%95 GA: −0,22 ile 0,15; p=0,72) olup KSR'nin miyokard perfüzyon rezervi üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

İkincil Sonlanımlar: Stres sırasındaki endokardiyal/epikardiyal miyokard kan akımı oranı başlangıçta KSR grubunda 1,13 ± 0,34, sham grubunda 1,08 ± 0,31'dir. Bu oran altıncı ayda her iki grupta da 1,11 olarak ölçülmüştür (sırasıyla ± 0,38 ve ± 0,35). Düzeltilmiş rölatif tedavi etkisi 1,004'tür (%95 GA: 0,954–1,057; p=0,88). Bu sonuç, KSR'nin miyokard içi kan akımı dağılımını da değiştirmediğini göstermektedir.
Günlük anjina atak sayısı randomizasyondan sonra her iki grupta azalmış, ancak iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu sonlanım Bayesyen yöntemle analiz edilmiş ve KSR'nin fayda sağlama olasılığı yalnızca %41 olarak hesaplanmıştır. Anjina stabilitesi dışındaki tüm SAQ alt alanlarında nokta tahminleri KSR lehine olsa da, hiçbir alanda fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. En büyük fark anjina sıklığı alanında görülmüştür (+9,70 puan).

Sonlanım (6. ay)	**Etki büyüklüğü (KSR – sham)**	**%95 GA**	**p**
Segmental endokardiyal MPR (birincil)	Düzeltilmiş fark −0,03	−0,22 ile 0,15	0,72
Stresendokardiyal/epikardiyalakımoranı	Rölatif etki 1,004	0,954 ile 1,057	0,88
Günlükanjinaataksayısı	OR 0,92	0,42 ile 2,04 (güvenilir aralık)	Fayda olasılığı %41
SAQ özetskor	Ortalama fark +5,96	Sıfırı içermekte	AD
SAQ anjinasıklığı	Ortalama fark +9,70	Sıfırı içermekte	AD

SAQ fizikselkısıtlılık	Ortalama fark +5,16	Sıfırı içermekte	AD
SAQ yaşamkalitesi	Ortalama fark +3,57	Sıfırı içermekte	AD
CCS sınıfı	OR 0,30	0,10 ile 0,87	0,03

GA: güvenaralığı; OR: odds oranı; AD: anlamlı değil. SAQ için kesin GA ve p değerleri sunumda sayısal olarak verilmemiş, yalnızca orman grafiğinde gösterilmiştir.

Anlamlılığa ulaşan tek ikincil sonlanım, hekim tarafından değerlendirilen CCS anjina sınıfıdır (OR 0,30; %95 GA: 0,10–0,87; p=0,03). Sunumdaki grafiğe göre, takipte KSR grubundaki hastaların yaklaşık üçte ikisi CCS sınıf I–II'dedir; sham grubunda bu oran yaklaşık üçte birdir. Bu bulgu, KSR sonrasında klinisyen tarafından değerlendirilen anjina şiddetinde bir iyileşme olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu iyileşme objektif perfüzyon ölçümleri ve hasta tarafından bildirilen günlük semptom verileriyle desteklenmemiştir.

Körleme: Hastalar, servis ekibi ve araştırma ekibi için hesaplanan Bang körleme indeksleri her iki grupta da −0,2 ile 0,2 aralığında kalmıştır. Bu bulgu körlemenin etkili olduğunu göstermektedir.
Güvenlilik: Her iki grupta da ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, cihaz embolizasyonu veya majör kanama görülmemiştir. Cihazla ilişkili tek ciddi advers olay, KSR grubunda gelişen bir kardiyak tamponattır.

Klinik Pratiğe Katkısı

REMEDY-PILOT, refrakter anjina, ANOCA ve KMD'si olan hastalarda KSR'yi sham işleme karşı test eden ilk randomize ve çift kör çalışmadır. Pilot çalışma olarak asıl hedeflerinden biri olan uygulanabilirliği başarıyla göstermiştir. Takipten kayıp ve gruplar arası geçiş olmamış, körleme indeksleri hem hastalarda hem de sağlık ekibinde rastlantısal tahmin düzeyinde kalmıştır. Bu durum, ANOCA gibi semptom odaklı bir alanda sham kontrollü cihaz çalışmalarının yapılabilir olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Etkinlik açısından ise sonuç nötrdür. KSR, ne birincil sonlanım olan miyokard perfüzyon rezervini ne de hasta bildirimli semptomları ve yaşam kalitesini sham işleme göre anlamlı ölçüde iyileştirmiştir.

Çalışmanın belki de en öğretici bulgusu, sham grubunda görülen belirgin iyileşmedir. Günlük anjina atak sayısı her iki grupta da randomizasyondan sonra azalmıştır. Anjina, öznel doğası nedeniyle plasebo etkisine özellikle duyarlı bir semptomdur. İnvaziv bir işlemin kendisinin, hekimle sık temasın ve beklentinin de bu duyarlılığı artırdığı bilinmektedir. Bu açıdan REMEDY-PILOT, stabil anjinada PKG'nin semptomatik etkisini sorgulayan ORBITA çalışmasını hatırlatmaktadır. COSIMA çalışmasında ise yüksek dirençli mikrovasküler anjinası olan hastalarda KSR ile anlamlı semptomatik fayda bildirilmiştir. Ancak COSIMA açık etiketli bir çalışmadır ve kontrol grubu yalnızca kılavuz önerili medikal tedavi almıştır. Birincil sonlanımı da CCS sınıfında ≥2 sınıf iyileşme gibi öznel bir sonlanım noktasıdır. İki çalışma arasındaki çelişki, cihaz tedavilerinin anjina üzerindeki etkisinin ancak sham kontrollü tasarımlarla güvenilir biçimde değerlendirilebileceğini bir kez daha göstermektedir.

CCS sınıfındaki anlamlı iyileşme (OR 0,30; p=0,03) ilk bakışta umut verici görünebilir. Ancak bu bulgunun dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Bulgu, çok sayıda ikincil sonlanım arasında anlamlılığa ulaşan tek sonuçtur ve çoklu karşılaştırma için düzeltme yapılmamıştır. Ayrıca aynı klinik kavramı ölçen hasta bildirimli günlük atak sayısı ve SAQ anjina sıklığı alanı ile uyumlu değildir. Bu nedenle CCS bulgusu hipotez üretici olarak kabul edilebilir.

Perfüzyon sonuçları da cihazın varsayılan mekanizmasını sorgulatmaktadır. Birincil sonlanımdaki tedavi etkisi sıfıra oldukça yakındır ve endokardiyal/epikardiyal akım oranı değişmemiştir. Bu tablo, negatif sonucun yalnızca küçük örneklem ve buna bağlı yetersiz istatistiksel güçle açıklanmasını güçleştirmekte ve KSR'nin bu popülasyonda kan akımını subendokarda yeniden dağıtmadığını düşündürmektedir. İlginç biçimde, obstrüktif KAH'da yapılan ORBITA-COSMIC çalışmasında da KSR, miyokard perfüzyonunu belirgin olarak iyileştirmeden anjinayı azaltmıştır. Bu durum cihazın etkisinde perfüzyon dışı mekanizmaların da rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Öte yandan REMEDY-PILOT'ta KMD tanısı invaziv testle değil KMR ile konmuştur; bu nedenle yapısal ve fonksiyonel KMD endotipleri birbirinden ayrılamamıştır. Planlanan invaziv termodilüsyon alt çalışması, KSR'den fayda görebilecek bir fenotipin olup olmadığını aydınlatabilir.

Çalışmanın tek merkezli olması, 54 hastalık küçük örneklemi ve altı aylık takip süresi başlıca kısıtlılıklarıdır. Bu özellikler küçük tedavi etkilerinin ve alt grup farklılıklarının saptanmasını güçleştirmektedir. Güvenlik açısından ciddi iskemik olay görülmemiştir. Ancak 27 hastalık KSR grubunda bir tamponat gelişmesi, belirgin yarar gösterilemeyen semptom odaklı bir tedavi için göz ardı edilmemesi gereken bir risktir.

Sonuç olarak REMEDY-PILOT, ANOCA ve KMD'si olan refrakter anjinalı hastalarda KSR'nin rutin kullanımını desteklememektedir. Bu hastalarda tedavinin temeli, koroner fonksiyon testiyle endotipin belirlenmesi ve buna yönelik tabakalandırılmış medikal tedavi olmaya devam etmektedir. Belki de çalışmanın en kalıcı mesajı şudur: Anjina tedavisinde, özellikle de cihaz tedavilerinde, plasebo etkisinin gücü hafife alınmamalıdır.

Kaynaklar

1. Cheng K, de Silva R, on behalf of the REMEDY-PILOT Investigators. Coronary Sinus Reducer for Refractory Angina in ANOCA: A Randomized Double-Blind Sham-Controlled Trial (REMEDY-PILOT). Late-Breaking Clinical Trial, TCT

2026; 1 Kasım 2026; San Diego, CA.
2. Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. N Engl J Med. 2015;372(6):519-527.
3. Foley MJ, Rajkumar CA, Ahmed-Jushuf F, et al. Coronary sinus reducer for the treatment of refractory angina (ORBITA-COSMIC): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2024;403(10436):1543-1553.
4. Tryon D, Corban MT, Alkhouli M, et al. Coronary sinus reducer improves angina, quality of life, and coronary flow reserve in microvascular dysfunction. JACC Cardiovasc Interv. 2024;17(24):2893-2904.
5. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10115):31-40.
6. COSIMA: COronary SInus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina. ClinicalTrials.gov: NCT04606459. Sonuçlar TCT 2026'da sunulmuştur.
7. TCTMD. Coronary Sinus Reducer Has Little Impact on ANOCA in Sham-Controlled Trial. 1 Kasım 2026. https://www.tctmd.com/news/coronary-sinus-reducer-has-little-impact-anoca-sham-controlled-trial