.

The ProtEmbo Cerebral Protection System During TAVR: Final Results of the Randomized PROTEMBO IDE Trial

Dr. Reha Türk, Dr. Baran Arık

The ProtEmbo Cerebral Protection System During TAVR: Final Results of the Randomized PROTEMBO IDE Trial

Dr. Reha Türk, Dr. Baran Arık

Çalışmanın Amacı

Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) sırasında gelişen serebral embolizasyon, klinik inme oranları güncel serilerde yüzde 2 civarına gerilemiş olsa da, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemede (DW MRG) hastaların büyük çoğunluğunda yeni iskemik lezyon olarak saptanmaya devam etmektedir. Bu lezyonların bir kısmı sessiz kalırken bir kısmının nörokognitif gerileme ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Serebral embolik koruma (CEP) cihazları bu yükü azaltmak amacıyla geliştirilmiş, ancak geliştirilen cihazların hiçbirinin büyük randomize çalışmalarda klinik inmeyi anlamlı biçimde azalttığı gösterilememiştir.

Standart cihaz olan Sentinel, brakiosefalik ve sol ana karotis arterlerin içine yerleştirilen iki filtreden oluşur; sol vertebral arteri besleyen sol subklavian arter korumasız kalır ve posterior dolaşım açıkta bırakılır. ProtEmbo, bu boşluğu kapatmak üzere tasarlanmış ikinci nesil bir intraaortik filtredir. Aort arkusunun tavanına yerleşir, üç serebral dalı birlikte örter ve sol radiyal arterden gönderilir. Böylece de femoral yoldan ilerleyen TAVI ekipmanı ile etkileşmemesi hedeflenmiştir. Cihaz daha önce PROTEMBO SF (ilk insan) ve PROTEMBO C (Avrupa, tek kollu, 60 hasta) çalışmalarında değerlendirilmiş; PROTEMBO C çalışmasında 30 günlük MACCE yüzde 4,7, teknik başarı yüzde 95 ve medyan toplam yeni lezyon hacmi 210 mm³ bulunarak tarihsel kontrollerle kıyasla umut verici kabul edilmişti (1, 2).

PROTEMBO IDE çalışmasının amacı, ProtEmbo sisteminin TAVI sırasında Sentinel cihazına ve cihazsız işleme kıyasla DW MRG ile ölçülen toplam yeni beyin lezyon hacmini azaltmada üstün olup olmadığını ve 30 günlük güvenliğini randomize ortamda göstermektir. Çalışma, CEP alanında Sentinel karşısında üstünlük hipoteziyle tasarlanan ilk pivotal çalışma olma iddiasını taşımaktadır.

Metodoloji

Çalışma tasarımı ve finansman: Prospektif, çok merkezli, uluslararası (ABD ve Avrupa), açık etiketli, randomize kontrollü üstünlük çalışması. FDA onaylı pivotal IDE (Investigational Device Exemption) çalışması olarak Ekim 2023'te onaylanmış, ilk hasta Nisan 2024'te alınmıştır. Çalışma cihazın üreticisi Protembis GmbH tarafından finanse edilmiştir.

Hasta popülasyonu: Ciddi semptomatik nativ aort darlığı nedeniyle transfemoral TAVI planlanan erişkin hastalardır. Temel dışlama ölçütleri arasında radiyal veya brakiyal erişimi engelleyen üst ekstremite anatomisi, üst ekstremitede diyaliz fistülü, son bir ay içinde miyokard enfarktüsü ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu yüzde 25 ve altı yer almıştır. Planlanan örneklem 250 ile 500 hasta arasında olacak şekilde belirlenmiştir.

Randomizasyon: Hastalar 2:1:1 oranında üç kola ayrılmıştır: ProtEmbo kolu, Sentinel kolu ve cihazsız kol. Sentinel ve cihazsız kollar birlikte "hibrit kontrol" grubunu oluşturmuştur. Bu tasarımın mantığı, cihazın hem mevcut standarda hem de koruma uygulanmayan işleme karşı test edilmesidir.

Görüntüleme protokolü: Tüm hastalara başlangıçta ve işlemden 36 ± 12 saat sonra DW MRG yapılmış; yeni lezyon hacimleri laboratuvar tarafından ölçülmüştür. Erken görüntüleme zamanlaması, küçük difüzyon pozitif lezyonların kaybolmadan yakalanması için seçilmiştir.

Birincil sonlanım noktaları:

1. Etkinlik: 36 ± 12 saatte DW MRG ile ölçülen toplam yeni lezyon hacmi (TNLV), ProtEmbo kolu ile hibrit kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Analiz, önceden belirlenmiş ara analizlerde üstünlük saptanması halinde erken sonlandırmaya izin veren adaptif Bayesyen yaklaşımla planlanmıştır.
2. Güvenlik: 30 günlük MACCE; VARC 3 tanımlarına göre tüm nedenlere bağlı ölüm, tüm inme, yaşamı tehdit eden veya engelleyici kanama, majör vasküler komplikasyon ve evre 2 veya 3 akut böbrek hasarı bileşiminden oluşmuştur. Nörolojik olaylar inme nörologları tarafından değerlendirilip karara bağlanmıştır.

İkincil sonlanımlar: 30 günlük inme, cihaz yerleştirme başarısı, filtrede yakalanan debris oranı ve eşik üstü lezyon analizleri.

Metodolojik değerlendirme: Üç kollu tasarım, nörolog değerlendirmesi, erken MRG değerlendirmesi ve futilite için önceden

tanımlanmış durdurma kuralı çalışmanın güçlü yönleridir. Açık etiketli olması klinik sonlanımlar için sınırlılık oluştursa da birincil etkinlik ölçütünün görüntüleme temelli olması bu riski azaltmaktadır. En önemli kısıtlılık, TNLV'nin bir vekil (surrogate) sonlanım olması ve lezyon hacmi ile klinik inme arasındaki ilişkinin doğrusal olmamasıdır.

Temel Bulgular

Çalışma, önceden tanımlanmış ara analizde fayda olasılığının yüzde 5'in altına düşmesi nedeniyle anlamsızlık gerekçesiyle erken sonlandırılmıştır. Analize toplam 305 hasta dahil edilmiştir; bu sayı planlanan 250 ile 500 aralığının alt sınırına karşılık gelmektedir (5).

Birincil etkinlik sonlanımı: ProtEmbo kolunda medyan toplam yeni lezyon hacmi, hem Sentinel koluna hem de cihazsız kola kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yani cihaz yalnızca üstünlük gösterememekle kalmamış, kontrol gruplarının her ikisinden de nispeten kötü sonuç vermiştir.

Birincil güvenlik sonlanımı: 30 günlük MACCE 30 günlük MACCE yüzdeleri de %7,6, %8,5 ve %11,6 şeklinde yayımlanmış olup önceden belirlenen güvenlik hedefi karşılanmıştır. Cihaz hastaların yüzde 97,8'inde başarıyla yerleştirilmiştir; bu oran PROTEMBO C çalışmasındaki yüzde 95'lik teknik başarıyla uyumludur.
Debris yakalama: Filtrelerde hastaların yüzde 94,2'sinde embolik materyal saptanmıştır. Sunumu yapan Dr. Kodali, yakalanan debrisin klinik nöroproteksiyonun kanıtı olmadığını özellikle vurgulamıştır.

Kol bazlı inme oranları, mm³ cinsinden TNLV medyanları ve alt grup analizleri ProtEmbo 402, Sentinel 357 ve cihazsız 366 mm³ yayımlanmıştır.
Dr. Kodali'nin sonuç ifadesi şu şekildedir; “Bu verilere dayanarak ProtEmbo'nun klinik pratiğe alınmasını destekleyecek kanıt bulunmamaktadır ve sonuçlar rutin CEP kullanımına ilişkin belirsizliği artırmaktadır” (5).
Önceki ProtEmbo verileriyle karşılaştırma: PROTEMBO C çalışmasında 210 mm³ olan medyan TNLV, SENTINEL çalışmasının cihazsız kolundaki 310 mm³ ile karşılaştırılarak olumlu yorumlanmıştı (2). PROTEMBO IDE'nin eş zamanlı randomize kontrol kollarında ProtEmbo'nun daha kötü sonuç vermesi, tarihsel kontrol temelli bu karşılaştırmanın yanıltıcı olduğunu göstermektedir. Güncel TAVI sistemleri ve tekniklerinde cihazsız lezyon hacimleri, on yıl önceki serilere kıyasla belirgin biçimde düşmüş olabilir.

Klinik Pratiğe Katkısı

PROTEMBO IDE, serebral embolik koruma alanında üstünlük hedefiyle tasarlanmış ilk çalışma olarak başlamış ve önceden tanımlanmiş yararsızlık (*futility*) kriterinin karşılanması nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Sonuç olarak koruma amacıyla yerleştirilen cihaz, beyin lezyon yükünü azaltmak yerine artırmıştır. Bu durum hem cihaza hem de CEP kavramının bütününe ilişkin önemli çıkarımlar doğurmaktadır.

1. Arkus temelli cihazların kendisi emboli kaynağı olabilir. Aort arkusunun tavanına sabitlenen, radiyal yoldan ilerletilen ve TAVI süresince orada kalan bir yapı, aterosklerotik arkusta tel ve kateter manipülasyonu ile filtrenin damar duvarına teması yoluyla debris koparabilir. Bu sinyal yeni değildir: arkus temelli deflektör mantığını kullanan TriGuard 3 cihazı da REFLECT II çalışmasında klinik fayda gösterememişti. Sentinel'in dalların içine yerleşen filtre yaklaşımı ile arkus deflektör yaklaşımı arasındaki fark, artık iki bağımsız olumsuz çalışma ile desteklenmektedir.

2. Debris yakalamak beyni korumak anlamına gelmez. ACC 2026'da sunulan PROTECT H2H çalışmasında Emboliner cihazı Sentinel'e kıyasla üç kat fazla debris yakalamış ancak klinik fark üretememişti. PROTEMBO IDE'de ProtEmbo hastaların yüzde 94'ünde debris yakalamış ve lezyon hacmini artırmıştır. Yakalanan partikül sayısı ve dokusu artık bir etkinlik göstergesi olarak kabul edilmemelidir; bu ölçüt gelecekteki cihaz çalışmalarında ikincil sonlanım olarak dahi sorgulanmalıdır.

3. Tarihsel kontrol ile fizibilite verisi pivotal çalışmayı öngörmemiştir. PROTEMBO C'nin 210 mm³'lük medyan TNLV değeri, 2014 ile 2016 döneminde yürütülen SENTINEL çalışmasının cihazsız kolu ile karşılaştırılarak olumlu yorumlanmıştı. Randomize eş zamanlı kontrol eklendiğinde bu fayda ortadan kalkmış, hatta tersine dönmüştür. Çağdaş kapak sistemleri, daha düşük profilli gönderim sistemleri ve işlem tekniklerindeki iyileşme, cihazsız lezyon hacimlerini geçmiş serilerin belirgin altına çekmiş görünmektedir. Bu ders, tek kollu cihaz çalışmalarından randomize çalışmaya geçişte her zaman akılda tutulmalıdır.

4. CEP alanının bütünü: PROTECTED TAVR çalışmasında (3000 hasta) Sentinel periprosedürel inmeyi azaltmamıştır (yüzde 2,3'e karşı yüzde 2,9; p = 0,30) (3). BHF PROTECT TAVI çalışması (yaklaşık 7600 hasta) rutin Sentinel kullanımıyla 72 saatlik inme açısından nötr sonuç vermiştir (4). Emboliner non inferior çıkmış, ProtEmbo ise futil bulunmuştur. Küçük çalışmalardan (CLEAN TAVI, MISTRAL C) gelen görüntüleme sinyalleri büyük çalışmalarda klinik faydaya dönüşmemiştir. Çağdaş TAVI'de inme oranı yüzde 2 civarına indiği için, herhangi bir cihazın üstünlük göstermesi için gereken örneklem büyüklüğü pratik olarak ulaşılamaz hale gelmiştir.

5. Pratik sonuçlar:

1. ProtEmbo'nun bu veriyle FDA onayı alması mümkün görünmemektedir; cihazın ticari geleceği belirsizdir.
2. Rutin CEP kullanımına karşı kanıt birikmektedir. ESC/EACTS 2025 kapak kılavuzundaki seçici ve zayıf öneri düzeyi bu sonuçla daha da zayıflamaktadır.
3. Seçilmiş yüksek riskli alt gruplar (ağır arkus aterosklerozu, bikuspit kapak, kapak içine kapak işlemleri, yüksek

kalsiyum yükü) hâlâ açık sorudur; ancak bu alt gruplarda randomize kanıt yoktur ve arkus temelli cihazların ağır ateroskleratik arkusta tam tersine zararlı olabileceği göz önüne alınmalıdır.
4. Türkiye pratiği açısından, Sentinel dahil hiçbir CEP cihazının rutin kullanımı için maliyet etkinlik gerekçesi kalmamıştır. Geri ödeme ve merkez protokolü tartışmalarında bu çalışma ve BHF PROTECT TAVI birlikte referans alınmalıdır.
5. **Metodolojik not:** Çalışma sponsor tarafından finanse edilmesine rağmen önceden tanımlanmış yararsızlık (futility) kriterinin karşılanması üzerine erken sonlandırılmış ve sonuç kongre düzeyinde açıkça sunulmuştur. Üç kollu tasarım, nörolog kararı ve 36 saatte erken MRG zamanlaması çalışmanın kalitesini yükseltmektedir. Bu sonuçlar, cihazın belirlenen MRG etkinlik hedefini karşılayamadığını göstermektedir
6. Sonuç olarak PROTEMBO IDE, TAVI sırasında serebral korumanın mekanik olarak mümkün ancak klinik olarak kanıtlanamamış bir hedef olmaya devam ettiğini göstermektedir. Gelecekteki araştırmaların cihaz geliştirmekten çok, embolik riski yüksek hasta alt gruplarını belirlemeye ve işlem tekniğiyle embolizasyonu azaltmaya yönelmesi daha verimli görünmektedir.

Kaynaklar

1. Jagielak D, Targonski R, Frerker C, ve ark. Safety and performance of a novel cerebral embolic protection device for transcatheter aortic valve implantation: the PROTEMBO C Trial. EuroIntervention. 2022;18(7):590 ila 597.
2. Jagielak D, Targonski R, Frerker C, ve ark. Final report of the PROTEMBO C Trial: a prospective evaluation of a novel cerebral protection device during TAVI. EuroIntervention. 2023.
3. Kapadia SR, Makkar R, Leon M, ve ark. Cerebral Embolic Protection during Transcatheter Aortic Valve Replacement (PROTECTED TAVR). N Engl J Med. 2022;387(14):1253 ila 1263.
4. Kharbanda RK, Kennedy J, Jamal Z, ve ark. Routine Cerebral Embolic Protection during Transcatheter Aortic Valve Implantation (BHF PROTECT TAVI). N Engl J Med. 2025;392(15):1403 ila 1413.
5. Kodali SK, ve ark. The ProtEmbo Cerebral Protection System During TAVR: Final Results of the Randomized PROTEMBO IDE Trial. TCT 2026 Late Breaking Clinical Trial sunumu, San Diego, 3 Kasım 2026. ClinicalTrials.gov NCT05873816.

Not: Çalışmanın hakemli yayını bu analizin hazırlandığı tarihte henüz çıkmamıştır. 5 numaralı kaynak ise kongre sunumuna ve kongre haberlerine dayanmaktadır.