

Kardiális Reszinkronizációs Terápia: jelen gyakorlat, implantációs technikák fejlesztése, kamrai arrythmiákra gyakorolt hatás és új indikációk

Doktori tézisek

Dr. Kutyifa Valentina

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Prof. Merkely Béla Ph.D., D.Sc.

Hivatalos bírálók:

Dr. Jánoskúti Livia Ph.D.

Dr. Duray Gábor Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Préda István Ph.D., D.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Veress Gábor Ph.D.

Dr. Zsáry András Ph.D.

Budapest
2012

Bevezetés

A szívelégtelenség (SZE) világszerte jelentős népegészségügyi probléma, melynek prevalenciája egyre növekszik a népesség idősödése, a gyógyszeres kezelés fejlődése és a kardiológiai betegségek egyre sikeresebb prevenciója és kezelése révén.

A kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) atrio-biventrikuláris ingerlés segítségével biztosítja a disszinkron bal kamrai aktiváció helyreállítását, jelentősen csökkent bal kamra funkcióval és vezetési zavarral rendelkező szívelégtelen betegekben, ezáltal a bal kamrai intra- és interventrikuláris disszinkronia, és a mitrális regurgitáció azonnali csökkenését, valamint a bal kamrai dP/dt akut növekedését eredményezve. Mindemellett, hosszú távú utánkövetés során, CRT beültetésen átesett betegekben bal kamrai reverz remodelling alakul ki, melyet a bal kamrai végdiasztolés (LVEDV) és végszisztolés volumen (LVESV) csökkenése mellett a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) javulása jellemez.

A CRT kezelés, illetve a CRT kombinációja beültethető kardioverter defibrillátorral (CRT-D) NYHA III-IV funkcionális stádiumú szívelégtelen betegekben, terápia refrakter szívelégtelenség, jelentősen csökkent bal kamrai ejekciós frakció ($LVEF \leq 35\%$) és széles QRS (QRS szélesség ≥ 120 ms) esetén bizonyítottan javítja a klinikai státuszt, csökkenti a szívelégtelenség tüneteit, a hospitalizációk számát és a bármely okból bekövetkező halálozást.

A legújabb klinikai vizsgálatok, a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT), a Resynchronization-Defibrillation in Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) és a Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) vizsgálatok kiterjesztették a CRT-beültetés indikációját az enyhe szívelégtelenséget mutató, NYHA I-II funkcionális stádiumú betege is.

Célok

1. Vizsgáltuk a CRT-P, illetve CRT-D eszközzel implantált betegek esetében a hosszú távú echocardiographiás és klinikai választ, valamint a hosszú távú túlélést az intézetünkben összes, CRT eszköz implantáción átesett beteget tartalmazó CRT-regiszterben.
2. CRT-regiszterünk betegeinek körében meghatároztuk a jobb és bal kamrai elektróda közötti kettős jeltávolság össz mortalitásra gyakorolt prognosztikai jelentőségét.
3. CRT-regiszterünk kisebb betegcsoportjában megvizsgáltuk egy új módszerrel, elektroanatómiai térképezéssel vezérelt transzseptális endokardiális bal kamrai elektróda beültetés biztonságosságát és eredményességét. Továbbá meghatároztuk, hogy az elektroanatómiai térképezéssel vezérelt bal kamrai elektróda implantációja együtt jár-e nagyobb mértékű klinikai és echocardiographiás javulással CRT beültetés során.
4. Elemeztük a bal kamrai elektróda pozíció és a VT/VF/Összhalálozás, illetve VT/VF kialakulásának összefüggését a MADIT-CRT klinikai vizsgálatba bevont betegek körében.
5. Vizsgáltuk a bal kamrai disszinkronia, illetve ennek CRT hatására létrejött változása és a VT/VF/Összhalálozás, illetve a VT/VF események kockázatának összefüggését bal Tawara-szár blokk (BTSZB) és nem-BTSZB morfológiát mutató MADIT-CRT-s betegek körében.
6. CRT-regiszterünk betegeinek körében értékeltük a CRT upgrade hatásait krónikus jobb kamrai ingerléssel rendelkező ICD-s betegekben, ezeket összehasonlítva pacemakerrel (PM) implantált krónikus jobb kamrai ingerléssel rendelkező betegekkel és meghatároztuk ezen betegcsoportokban a hosszú távú túlélés prediktorait.
7. Megvizsgáltuk a bal kamrai ejekciós frakció (EF) és a MADIT-CRT vizsgálatba bevont, enyhe szívelégtelenségben szenvedő betegek klinikai kimenetelének; valamint a CRT-D hatására

kialakult echocardiographiás válasznak; és a CRT-D kezelés klinikai hatékonyságának összefüggését, különös tekintettel a beültetés előtt a bevonási kritériumnál magasabb, központi laborban mért EF-el rendelkező betegek alcsoportjának vizsgálatára.

Módszerek

1. Beteg populáció - CRT regiszter

A Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központjában (jelenleg Szív- és Érgyógyászati Klinika) 2000 áprilistól 2011 júliusig 1122 konsekutív beteg esett át CRT beültetésen. Ezen időperiódus alatt, 1122-ből 494 beteg (44%) esetében került meghatározásra a jobb és bal kamrai elektróda közötti kettős jeltávolság. Négy beteg esetében végeztünk elektroanatómiai térképezéssel vezérelt endokardiális bal kamrai elektróda implantációt 2007. november és 2010. május között. A CRT-beültetés transzvenás úton, illetve ennek sikertelensége esetén epikardiális vagy transzszeptális megközelítésből történt. 2001 december és 2011 szeptember között 198 konsekutív beteg esetében végeztük el a korábban implantált ICD, illetve PM készülék CRT upgrade-jét. A regiszterben vizsgált minden beteg megfelelt az aktuális irányelvek szerinti CRT-indikációnak, mely magában foglalja a New York Heart Association (NYHA) II-IV osztályt, $QRS \geq 120$ ms, $LVEF \leq 35\%$ és az optimális farmakológiai kezelést, így béta-blokkoló, ACE-gátló, vagy ARB, diuretikum és aldoszteron antagonistá terápiát, mely alól csak a kontraindikáció, illetve a szer intoleranciája képez kivételt. A gyógyszeres kezelés optimalizálása minden esetben az aktuális irányelveknek megfelelően történt. A beültetést minden esetben a beteg tájékozott beleegyezését követően végeztük el. Az implantációt megelőzően diagnosztikus koronarográfia és szükség esetén revaszkularizáció történt. Rögzítettük a betegek CRT-beültetés előtti klinikai adatait. Kétdimenziós transzthorakális echokardiográfiát végeztünk beültetés előtt és az utánkövetés során intézünkben elérhető szívtultrahang gépek segítségével (Toshiba Aplio, Toshiba Medical Systems Co, Ltd, Tokyo, Japan, and Philips iE33, Andover, Massachusetts, USA). A bal kamrai végdiasztolés, végszisztolés diaméterek (LVEDD, LVESD) és a bal kamrai ejekciós frakció mérését standard módszerek segítségével végeztük el. Szinusz ritmusban lévő betegek és paroxizmális pitvarfibrilláció esetén jobb pitvari és jobb kamrai elektróda került beültetésre, míg permanensen pitvarfibrilláló betegekben csak jobb és bal kamrai elektróda

implantáció történt. A beültetés alatt a sinus coronarius kanülálását követően, ballon katéterrel készített sinus coronarius venogram segítségével azonosítottuk a bal kamrai elektróda implantációhoz megfelelő cél vénát, mely leggyakrabban a lateralis, vagy poszterolateralis oldalágat jelentette. Az implantáció végén meghatároztuk a bal kamrai küszöböt, a sensing paramétereket és az impedanciát. A rekeszrágás esetleges jelenlétét háton fekvő helyzetben 10 V, 0,5 ms-os ingerléssel teszteltük. Jelenleg forgalomban lévő bal kamrai elektródák és CRT készülékek kerültek felhasználásra. Amennyiben ICD funkcióval rendelkező CRT készülék került beültetésre, VF tesztet végeztünk az implantáció alatt az aktuális standardoknak megfelelően, és a minimum 10 J-os biztonsági határ elérésére törekedtünk. Minden beteget ambuláns vizsgálatra jegyeztünk elő egy hónappal CRT-beültetést követően, majd 6 havonta. Minden ambuláns vizsgálat, illetve klinikai esemény alkalmával meghatároztuk a betegek klinikai státuszát és lekérdeztük a készüléket. A CRT-upgrade-et követően 6 hónappal, majd utána 12 havonta, illetve a szívelégtelenség progressziója során kétdimenziós echokardiográfiát végeztünk. A legutóbbi echokardiográfiás utánkövetés adatait elemeztük (átlagosan 20 hónap, IQR: 10-38 hónap). Analízisünk elsődleges végpontja a bármely okból bekövetkezett halálozás volt. A másodlagos végpontok között a NYHA funkcionális stádium javulása, a bal kamrai ejekciós frakció növekedése és a bal kamrai végdiasztolés, végszisztolés volumenek csökkenése szerepeltek. A halálozási adatok gyűjtése orvosi dokumentumok áttekintésével, telefonos utánkövetéssel, illetve az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) TAJ-szám inaktiválási rendszerének ellenőrzésével történt.

2. Elektroanatómiai térképezéssel vezérelt transzszeptális bal kamrai elektróda implantáció

Az implantáció során, a pitvari szeptum transzszeptális punkciójának helye a CARTO térképen került megjelölésre (Biosense Webster, Diamond Bar, CA). Vezetődrótot (0.035 inch*260 cm) vezettünk a bal pitvarba (BP), majd a bal felső pulmonális vénába. A transzszeptális sheath dilatátorát eltávolítottuk, majd angioplasztikás ballont (6mm*20mm Maverick, Boston Scientific, Natick, MA, USA) vezettünk a BP-ba. A transzszeptális sheathet visszahúztuk a jobb pitvarba és a ballont a transzszeptális nyílásba pozicionáltuk. A ballont eltávolítása előtt három alkalommal 5 másodpercig 12 atm-val fújtuk fel. Jobb vena femoralis behatolás segítségével Quick Star katétert vezettünk a BP-ba és továbbítottuk a bal kamrába. Rögzítettük a bal kamrai

aktivációs szekvenciát. A Quick Star katétert a sheath-be vezettük és a transzseptális punkció helyére irányítottuk, az elektroanatómiai térképezés segítségével. Aktív fixációs bipolaris kamrai elektródát implantáltunk a legnagyobb késést mutató bal kamrai területre a stabil pozícióban tartott hosszú sheath segítségével.

3. MADIT-CRT vizsgálat

2004 december 22 és 2008 április 23 között összesen 1820 iszkémiás, vagy non-iszkémiás kardiomiopátiában szenvedő, 30%-nál alacsonyabb ejekciós frakciójú, 130 ms-nál szélesebb QRS-sel rendelkező beteget randomizáltunk 3:2 arányban CRT-D, illetve ICD-kezelésre 110 centrumban: 1271 beteget 88 amerikai centrumban, 22 beteget 2 kanadai és 527 beteget 20 európai centrumban. Kizárásra kerültek azon betegek, akiknél CRT, vagy PM-indikáció állt fenn, vagy NYHA stádiumuk III-IV volt 90 nappal a beválasztás előtt; illetve a koronária revaszkularizációs műtéten, perkután koronária intervención, vagy miokardiális infarktuson a beválasztást megelőző 90 napban átesett betegek.

3.1. A bal kamrai elektróda pozíció meghatározása

A bal kamrai elektróda pozíció meghatározásához a MADIT-CRT vizsgálatba bevont betegek körében kétirányú sinus coronarius venogram és anterior/posterior, illetve laterális mellkas röntgen történt rögzítésre. A CRT-beültetés alatt legalább két, merőleges irányú vénás angiogram (Jobb elülső ferde- RAO és Bal elülső ferde- LAO), valamint a végleges bal kamrai elektródapozíció elérését követően két megegyező irányú fluoroszkópiás kép került lementésre. A beültetés után, a betegek elbocsátását megelőzően kétirányú mellkas röntgen felvételt készítettünk. A centrumok az elmentett felvételeket CD-ROM-ra rögzítést követően megküldték a Rochesteri Egyetem központi kiértékelő laboratóriumába. A vizsgálati protokoll előírása szerint, amennyiben lehetséges volt, a bal kamrai elektródát a laterális, vagy posztero-laterális oldalágba javasoltuk beültetni. A végleges bal kamrai elektróda pozíció értékelése hossz- (RAO 20°-40°) és rövidtengelyű nézetben (LAO 20°-40°), a kétirányú röntgenfelvételekkel együtt történt. A szív rövid tengelyű metszetét reprezentáló LAO nézet segítségével a bal kamrát három egyenlő részre osztottuk fel: anterior, laterális és poszterior falakra. A bal kamra hosszmetsetét képviselő RAO nézet az elektróda pozíció bazális, midventrikuláris és apikális felosztásához nyújtott segítséget. A bal kamrai elektróda pozíció vizsgálata az 1089 CRT beültetésben

részesült beteg közül 797 (73%) beteg esetében volt lehetséges.

3.2. A készülék programozása és lekérdezése

A vizsgálat során jelenleg elérhető transzvenás ICD és CRT-D készülékek (Boston Scientific) kerültek beültetésre. A készülék tesztelése és programozása a vizsgálati protokollnak megfelelően történt. Monitor + terápiás zóna került beállításra, a protokoll előírása szerint 180/perces VT-zónával, illetve 250/perces VF zónával. A készülék VF szenzitivitása a kezelőorvos döntése alapján került programozásra. A protokoll szerint a VT-zónában leadott első terápia burst-típusú antitachycardia pacing (ATP), majd shock terápia volt; a második terápiás zónában pedig shock került leadásra a defibrillációs küszöb felett legalább 10J-al.

3.3. Beteg utánkövetés

A betegek 1 hónappal a CRT-D, vagy ICD beültetést követően ambuláns kontroll vizsgálaton vettek részt, melyet 3 havonta ismételtünk a klinikai vizsgálat lezárásáig. Az átlagos utánkövetési idő 29 hónap volt. A kontrollvizsgálatok során minden beteg esetében klinikai vizsgálat, ICD-lekérdezés és az elmentett elektrogramok elemzése történt.

3.4. Echokardiográfiás módszerek

Az echokardiográfiás felvételek off-line analízise a Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts-ben lévő, független központi echokardiográfiás laboratóriumban történt. A bal kamrai volumenek mérése apikális 4- és 2-üreg metszetben történt Simpson's disk módszer segítségével az Amerikai Echokardiográfiás Társaság által elfogadott protokoll szerint. A végdiasztolés, végszisztolés volumenek és az LVEF variációs koefficiense 5.2%, 6.2%, illetve 5.5%-nak adódott. A bal kamrai mechanikus dyssynchronia mérése B-mode speckle tracking szoftver (TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) segítségével történt. A time-to-peak transzverzális strain mérésének intra- és inter-obszerver variabilitása 13.8% and 15.4% volt. 1077 beteg rendelkezett megfelelő képminőségű, 2D speckle tracking analízisre alkalmas digitális echokardiogrammal, 607 beteg került kizárásra nem DICOM formátumú felvételek, 136 beteg pedig rossz képminőség miatt. Ugyanazon beteg esetében a beültetés előtt és a 12 hónapos utánkövetés során készült felvételek 1077 beteg közül 761 esetében álltak rendelkezésre.

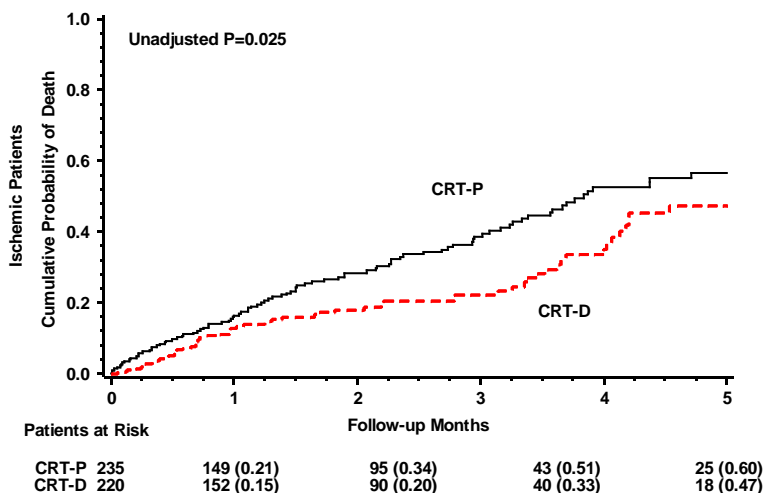
Eredmények

1. A Kardiális Reszinkronizáció Terápia jelen gyakorlata

Mind a CRT-D, illetve CRT-P beültetés a QRS szélesség azonnali csökkenésével járt, azonban a csökkenés szignifikánsan jelentősebb volt a CRT-P betegcsoportban (CRT-D -26.6 ± 25.3 ms vs. CRT-P -36.0 ± 26.9 ms, $p < 0.001$). A NYHA stádiumában mindkét betegcsoportban hasonló mértékű javulás volt megfigyelhető (CRT-D -0.86 ± 0.82 vs. CRT-P -0.74 ± 0.81 , $p = 0.168$). A bal kamrai ejekciós frakció szignifikáns növekedését tapasztaltuk mindkét alcsoportban (CRT-P 6.9 ± 10.3 vs. CRT-D 6.3 ± 19.3 %; $p = 0.49$). A bal kamrai reverz remodelling kialakulásának bizonyítékaként a bal kamrai végdiasztolés és végszisztolés volumenek szintén szignifikánsan csökkentek CRT-P és CRT-D-s betegekben (EDD átlagos csökkenés CRT-P -2.0 ± 9.8 mm vs. -0.4 mm ± 10.2 mm, $p = 0.08$; ESD CRT-P -2.5 ± 10.2 vs. CRT-D -0.8 ± 11.7 mm, $p = 0.08$).

Az átlagos 28 hónapos utánkövetés során (IQR: 12-47), 378 (34%) beteg halálozott el, ebből 249 beteg (36%) CRT-P, 129 beteg (30%) kapott CRT-D készüléket. A kimenetel tekintetében nem volt szignifikáns különbség a CRT-P és CRT-D-s betegek között a teljes betegpopulációban (Kaplan-Meier 7 éves kumulatív eseményráta of CRT-P 63% vs. CRT-D 53%, p log-rank = 0.531). A multivariáns modellben az univariáns Kaplan-Meier modellel konzisztens eredményt kaptunk (CRT-D HR=0.78, 95 % CI: 0.57-1.06, $p = 0.11$). Iszkémiás kardiomiopátiában szenvedő betegekben a CRT-D kezelés szignifikáns, 35%-os rizikó csökkenést eredményezett az összmortalitás tekintetében a CRT-P kezeléshez képest (HR=0.65, 95 % CI: 0.44 - 0.95, $p = 0.03$, interakciós p -érték= 0.11) (1. ábra).

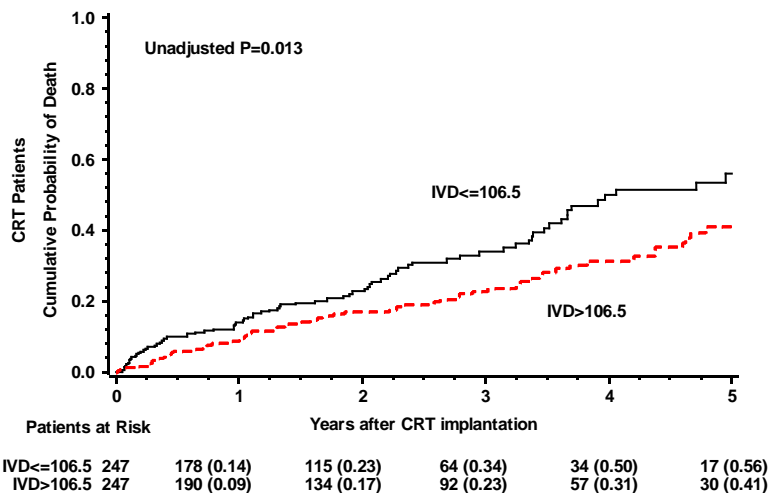
1. ábra. Az öszmortalitás kumulatív előfordulási valószínűsége iszkémiás kardiomiopátiás betegekben CRT-P, vagy CRT-D beültetés után.



2. A jobb és bal kamrai elektróda közötti kettős jeltávolság öszmortalításra gyakorolt prognosztikai jelentőségének meghatározása

Ebben a vizsgálatunkban, az átlagos 24 hónapos utánkövetés során (IQR: 12-42), összesen 145 (29%) beteg halálozott el, ebből 80 beteg esetében (16%) a bal és jobb kamra közötti kettős jeltávolság kisebb volt mint 106.5 ms (medián érték), 65 beteg esetében (13%) pedig több volt, mint 106.5 ms. Azon CRT-betegek esetében, akiknél a kettős jeltávolság kisebb volt, mint 106.5 ms, az 5 éves kumulatív mortalitás 56% volt, míg a 106,5 ms-nál nagyobb kettős jeltávolsággal rendelkező betegek esetében 41% (p log-rank = 0.013) (2. ábra).

2. ábra. Az öszmortalitás kumulatív valószínűsége a jobb és bal kamra közötti kettős jeltávolság szerint felosztott CRT-betegcsoportokban.



Multivariáns modellben korra, női nemre, ejekciós frakcióra, iszkémiás etiológiára, beültetés előtti QRS szélességre, bal kamrai végdiasztolés átmérőre és permanens pitvarfibrillációra történő illesztést követően a 106.5 ms-nál nagyobb kettős jeltávolság az összmortalitás szignifikáns, 48%-os rizikó csökkenésével járt együtt (95% CI: 0.31-0.88, p=0.01).

3. Elektroanatómiai térképezéssel vezérelt transzseptális bal kamrai elektróda implantáció

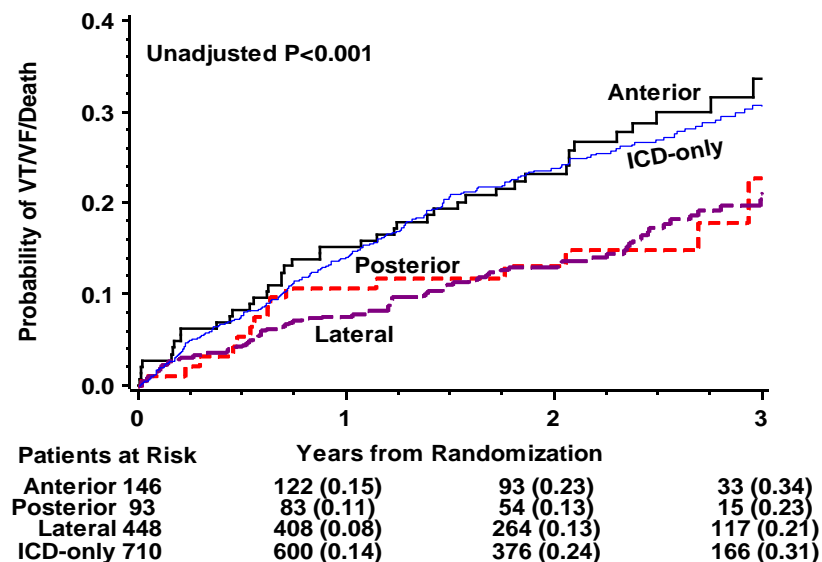
A bal kamrai transzseptális endocardialis elektróda beültetés mind a négy beteg esetében sikeres volt. A beültetés során mért elektromos paraméterek az alábbiak voltak: bal kamrai jel amplitúdó 8.5 ± 3.0 mV, ingerküszöb 0.78 ± 0.18 V, 0.5 ms impulzus szélesség mellett, elektróda impedancia 520 ± 177 Ohm. Rekeszrágás 10 V; 0.5 ms-os, gyors bal kamrai ingerlés (100 bpm) mellett egy esetben sem fordult elő. A beavatkozás ideje 92.5 ± 22.2 perc, a fluoroszkópiás idő pedig 16.25 ± 3.8 perc volt. Nagyobb méretű hematóma, vagy posztprocedurális vérzés nem fordult elő. Az átlagosan 18 hónapos utánkövetés során stabil érzékelési és ingerlési paramétereket találtunk. Nem észleltünk bal kamrai elektróda diszfunkciót, diszlokációt, vagy elektróda infekciót az utánkövetési periódusban. Minden beteg esetében a szívelégtelenség tünetek legalább egy NYHA stádiummal javultak, a bal kamrai ejekciós frakció szignifikánsan növekedett, $28 \pm 5.2\%$ -ról $41 \pm 6.6\%$ -ra (p=0.015). A mitrális regurgitáció az utánkövetés során nem változott szignifikáns mértékben (p=0.28) (4. Táblázat). A beavatkozás után reziduális bal-

jobb shunt-öt nem találtunk. Tromboembóliás vagy vérzéses szövődmény nem volt.

4. A bal kamrai elektróda pozíció hatása kamrai ritmuszavarokra

Laterális, vagy posztero-laterális elektróda konfiguráció a VT/VF, vagy összhalálozás alacsonyabb incidenciájával járt együtt (3. ábra) ($p=0.002$), az anterior elektróda pozícióhoz képest. A fenti eredmények hasonlóak voltak iszkémiás, non-iszkémiás kardiomiopátiás és BTSZB EKG morfológiát mutató betegek körében (adatok nincsenek feltüntetve). Az anterior bal kamrai elektróda pozícióval rendelkező betegekben a VT/VF/Összhalálozás gyakorisága megegyezett az ICD-vel kezelt betegekével.

3. ábra. Kaplan-Meier analízis a VT/VF/Összhalálozás előfordulásának kumulatív valószínűségére a készülék típusa és a bal kamrai elektróda lokalizációja szerint.



Cox-analízis segítségével vizsgáltuk a VT/VF/Összhalálozás, illetve a VT/VF epizódok rizikóját a releváns klinikai paraméterekre való illesztést követően, és összehasonlítottuk a kombinált laterális és posztero-laterális elektróda pozíciót az anterior lokalizációval, illetve ICD-vel kezelt betegekkel. A laterális és posztero-laterális elektróda pozíció a VT/VF/Összhalálozás szignifikánsan kisebb rizikójával járt együtt ($HR=0.58$, $p=0.004$), az anterior elektróda pozícióval, illetve ICD-vel kezelt betegekkel összehasonlítva. Anterior elektróda pozíció esetén

az első VT/VF/Összhalálózás rizikója megegyezett az ICD-vel élő betegeknél számított rizikóval (HR=1.04; 95% CI: 0.72 - 1.50; p=0.837).

5. A bal kamrai disszinkrónia hatása kamrai ritmuszavarokra

A nem BTSZB (n=312) és BTSZB (n=764) EKG morfológiát mutató betegek jelentős heterogenitást mutattak a bal kamrai disszinkrónia tekintetében az implantáció előtt, melyet a QRS-szélessége nem befolyásolt ($r^2=0.025$, $p<0.001$). Multivariáns modellben vizsgálva a növekvő mértékű, beültetés előtti disszinkrónia mind a BTSZB és nem BTSZB EKG morfológiájú betegekben nem járt együtt a VT/VF/Összhalálózás, illetve a VT/VF események rizikójának növekedésével. A 12 hónapos utánkövetés során a BTSZB-morfológiájú, CRT-D-vel implantált betegek a bal kamrai disszinkrónia jelentősebb csökkenését mutatták, összehasonlítva a nem BTSZB morfológiájú CRT-D-s betegekkel (n=125) (-56.5 ± 81.1 ms vs. -27.1 ± 85.0 ms, $p=0.002$). A Tawara-szár blokk morfológiája szignifikánsan befolyásolta a disszinkrónia és a VT/VF/Összhalálózás közötti összefüggést ($p=0.03$), míg a Tawara-szár morfológia és a disszinkrónia között non-szignifikáns interakció volt kimutatható a VT/VF események tekintetében ($p=0.07$). A BTSZB EKG morfológiájú CRT-D-s betegekben a bal kamrai disszinkrónia csökkenése a VT/VF/Összhalálózás szignifikánsan csökkenésével járt együtt ($p=0.014$), összehasonlítva a változatlan mértékű, vagy nagyobb disszinkróniát mutató betegekkel. A BTSZB EKG morfológiájú CRT-D-vel implantált, javuló bal kamrai disszinkróniát mutató betegek körében a VT/VF/Összhalálózás rizikójának szignifikáns, 63%-os csökkenése volt kimutatható ($p=0.02$) a változatlan mértékű, vagy nagyobb disszinkróniát mutató betegekkel összehasonlítva.

6. CRT upgrade hatása krónikus jobb kamrai ingerléssel rendelkező betegek körében

CRT upgrade mind a korábban implantált pacemakerrel (PM) vagy ICD-vel rendelkező betegcsoportban a QRS szélesség azonnali szignifikáns csökkenését eredményezte (ICD -36.6 ± 25.3 ms vs. -43.3 ± 24.8 ms, $p=0.082$). A CRT upgrade-et követően a NYHA funkcionális stádium hasonló mértékű, szignifikáns csökkenése volt látható mindkét betegcsoportban (ICD -0.67 ± 0.94 vs. PM -0.74 ± 0.77 , $p=0.745$), mely az EQ-5D vizuális analóg skála segítségével

mért életminőség szignifikáns javulásával járt együtt. Emellett CRT upgrade után a bal kamrai ejekciós frakció jelentős javulása is megfigyelhető volt mind a korábban PM-es ($p < 0.001$), mind pedig ICD-s betegekben ($p = 0.003$), habár PM-es betegek körében az EF szignifikánsan nagyobb növekedése volt kimutatható, ICD-s betegekhez képest ($p = 0.02$). A bal kamrai végdiasztolés és végszisztolés átmérő nem szignifikáns csökkenést mutatott mindkét betegcsoportban (12. Táblázat).

Az átlagos 24 hónapos utánkövetés során 72 (36%) beteg halálozott el (39 a PM-es, 33 az ICD-s csoportból, $p = 0.98$). A mortalitás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (Kaplan-Meier 5 éves kumulatív esemény ráta a PM csoportban 52% vs. 49%, p log-rank = 0.933). A multivariáns modellben is hasonló eredményt kaptunk (ICD HR=1.18, 95 % CI: 0.60 - 2.29, $p = 0.634$).

7. Kardiális Reszinkronizációs Terápia enyhébb bal kamra diszfunkciót mutató betegekben

Az implantációt megelőzően 914 fő esetében (50.5%) az EF 26-30% között (medián=28.1%, Q1=27.1%, Q3=29.0%), 199 beteg esetében (11%) az EF 25% alatt (medián=23.2%, Q1=21.8%, Q3=24.2%) volt. Az 30%-os EF-et mutató alsocsoportba 696 (38%) beteg tartozott (tartomány: 30.1-45.3%, medián=31.8%, Q1=30.8%, Q3=33.1%), a központi echokardiográfiás laboratórium mérései alapján. A 25% alatti EF-et mutató betegekben a szívelégtelenség, illetve halálozás előfordulása szignifikánsan magasabb volt a 26-30% közötti EF-el, illetve a 30% feletti EF-el rendelkező betegcsoportokhoz képest. A 25% alatti EF-el rendelkező betegcsoportban a szívelégtelenség/halálozás rizikója 55%-kal magasabb volt a 26-30% közötti EF-el rendelkező csoporthoz képest, és 66%-al magasabb a 30% feletti EF-et mutató betegcsoporthoz viszonyítva. A 26-30% közötti, illetve a 30% feletti EF-et mutató csoportban a szívelégtelenség/halálozás rizikója hasonló mértékű volt.

A CRT-D vs. ICD-kezelés terápiás hatékonyságának meghatározásánál, a szívelégtelenség/halálozás kumulatív incidenciájának csökkentésében határérték szignifikanciát mutatott a 25% alatti EF betegcsoport ($p = 0.062$), miközben ezen hatás statisztikailag szignifikáns volt 26-30% közötti EF esetén ($p = 0.003$) és 30% feletti EF esetében. A fenti eredményekkel összefüggésben, a CRT-D kezelés a szívelégtelenség, illetve halálozás

rizikójának szignifikáns, 43%-os csökkenését eredményezte 25% alatti EF ($p=0.03$), 33%-os rizikó csökkenést 26-30% közötti EF ($p=0.007$), és 44%-os rizikó csökkenést a 30%-feletti EF esetében ($p=0.003$). Az interakciós p -érték nem volt szignifikáns az EF csoportokban (minden p -érték a terápia–EF interakcióban >0.10). A BTSZB EKG morfológiájú betegekben a szívelégtelenség/halálozás rizikójának még jelentősebb csökkenése volt kimutatható. A nem BTSZB EKG morfológiájú betegek az implantációt megelőző LVEF értéktől függetlenül nem profitáltak a CRT-D kezeléssel.

Összefoglalás

1. CRT regiszterünkben kimutattuk, hogy a CRT-D, illetve CRT-P-vel implantált szívelégtelen betegek hasonló klinikai, echokardiográfiás javulást és azonos mértékű mortalitás csökkenést mutattak CRT beültetés után. Továbbá, az iszkémiás kardiomiopátiában szenvedő, CRT-D-vel implantált betegek körében az ösztörtalitás szignifikáns csökkenése volt kimutatható a CRT-P-vel implantált iszkémiás eredetű szívelégtelen betegekhez képest.

2. Kimutattuk továbbá, hogy CRT-vel implantált betegeinkben a beültetés alatt mért 106.5 ms-nál nagyobb jobb és bal kamrai elektróda közötti kettős jeltávolság az ösztörtalitás szignifikáns csökkenésével függ össze, a 106.5 ms-nál rövidebb kettős jeltávolsággal rendelkező CRT-vel implantált betegekhez viszonyítva.

3. Négy beteg esetében írtunk le elektroanatómiai térképezés vezérlésével végzett sikeres bal kamrai transzszeptális endokardiális elektróda beültetést. Az elektroanatómiai térképezés hasznos eszköznek bizonyult az optimális bal kamrai elektróda pozíció meghatározásában ezen betegeknben.

4. A MADIT-CRT vizsgálatban részt vett betegek körében megvizsgáltuk a bal kamrai elektróda pozíció VT/VF események kialakulására gyakorolt hatását és igazoltuk, hogy CRT kezelés során a poszterior és laterális bal kamrai elektróda pozíció alacsonyabb kamrai ritmuszavar rizikóval járt együtt az anterior bal kamrai elektróda pozícióhoz, illetve ICD-kezelésben részesült betegekhez hasonlítva. Azonban az anterior bal kamrai elektróda pozíció mellett végzett CRT kezelés nem járt együtt a kamrai ritmuszavarok gyakoriságának növekedésével, igazolva, hogy a CRT terápiának nincs proaritmiás hatása.

5. Vizsgálatunk során kimutattuk, hogy a bal kamrai disszinkrónia CRT hatására történő csökkenése BTSZB-os betegeknben a VT/VF/Összhalálozás, illetve a VT/VF események rizikójának szignifikáns csökkenésével jár együtt, összehasonlítva a változatlan mértékű, illetve

növekvő disszinkroniát mutató betegcsoportokkal. Panaszmentes, illetve enyhe panaszokkal rendelkező, BTSZB EKG morfológiát mutató, CRT-beültetésen átesett szívelégtelen betegekben a bal kamrai disszinkronia javulásának elmaradása segítséget nyújthat a kamrai aritmiák kialakulásának magasabb rizikójával rendelkező betegek azonosításához.

6. Kimutattuk, hogy a korábban ICD beültetésen átesett betegek körében a CRT upgrade a túlélés tekintetében hasonló mértékű hasznot hoz a korábban PM implantált, CRT-upgrade-en átesett betegekhez viszonyítva. Azonban a korábban PM implantált betegek körében nagyobb mértékű echokardiográfiás válasz volt kimutatható az ICD-s csoporthoz képest.

7. Igazoltuk, hogy MADIT-CRT vizsgálatba bevont betegekben a CRT kezelés klinikailag hasznos az EF értékétől függetlenül, magába foglalva a 30%-nál magasabb EF-el rendelkező betegcsoportot is. Az echokardiográfiás válasz kialakulása és a növekvő ejekciós frakció értékek között szoros korreláció volt megfigyelhető, mely azt sugallja, hogy a CRT kezelés magasabb kiindulási ejekciós frakcióval rendelkező betegek számára is hatékony kezelési módszer lehet.

Publikációk

Jelen tézisekhez szorosan kapcsolódó publikációk

V Kutyifa, B Merkely, S Szilagyi, E Zima, A Roka, A Kiraly, I Osztheimer, L Molnar, G Szeplaki, L Geller. Usefulness of electroanatomical mapping during transeptal endocardial left ventricular lead implantation. EUROPACE 14:(4) pp. 599-604. (2012)

V Kutyifa, A Kloppe, W Zareba, SD Solomon, S McNitt, A Barsheshet, S Polonsky, B Merkely, B Lemke, VK Nagy, AJ Moss, I Goldenberg. The Influence of Left Ventricular Ejection Fraction on the Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in MADIT-CRT. JACC, *elbírálás alatt*

V Kutyifa, W Zareba, S McNitt, J Singh, WJ Hall, S Polonsky, I Goldenberg, DT Huang, B Merkely, PJ Wang, AJ Moss, HU Klein. Left Ventricular Lead Location and the Risk of Ventricular Arrhythmias in the MADIT-CRT trial. European Heart Journal, *elbírálás alatt*

V Kutyifa, P Bogyi, E Zima, VK Nagy, S Szilagyi, G Szeplaki, L Geller, B Merkely. Effects of Upgrading to Cardiac Resynchronization Therapy in Pacemaker and Implantable Cardioverter Defibrillator Patients and Predictors of Long-Term Outcome. Europace, *elbírálás alatt*

V Kutyifa, AC Pouleur, D Knappe, AA Ahmad, M Gibisnki, PJ Wang, S McNitt, B Merkely, I Goldenberg, SD Solomon, A J Moss, W Zareba. Dyssynchrony and the Risk of Ventricular Arrhythmias. JACC Cardiovascular Imaging, *elbírálás alatt*

V Kutyifa, OA Breithardt. How to assess the nonresponder to cardiac resynchronization therapy- a comprehensive stepwise approach. REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA 65:(6) pp. 504-510. (2012), Review.

A Apor, **V Kutyifa**, B Merkely, S Szilágyi, P Andrassy, H Huttl, M Hubay, A Roka, L Geller. Successful cardiac resynchronization therapy after heart transplantation. *EUROPACE* 10:(8) pp. 1024-1025. (2008)

Jelen tézisekhez nem kapcsolódó publikációk

B Merkely, A Róka, **V Kutyifa**, L Boersma, A Leenhardt, A Lubinski, A Oto, A Proclemer, J Brugada, PE Vardas, C Wolpert. Tracing the European course of cardiac resynchronization therapy from 2006 to 2008. *EUROPACE* 12:(5) pp. 692-701. (2010)

L Molnar, G Szűcs, E Zima, S Szilágyi, **V Kutyifa**, D Becker, L Geller, B Merkely. Successful management and long term outcome of an accidental subclavian artery injury with a 9 french dilator during pacemaker implantation with collagen-based closure device. *JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY* 25:(3) pp. 217-218. (2009)

S Szilágyi, B Merkely, E Zima, **V Kutyifa**, G Szűcs, G Fülöp, L Molnár, Z Szabolcs, L Gellér. Minimal invasive coronary sinus lead reposition technique for the treatment of phrenic nerve stimulation. *EUROPACE* 10:(10) pp. 1157-1160. (2008)

S Szilágyi, B Merkely, A Róka, E Zima, G Fülöp, **V Kutyifa**, G Szűcs, D Becker, A Apor, L Geller. Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation. *JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY* 18:(3) pp. 303-307. (2007)

A Nemes, T Forster, ML Geleijnse, **V Kutyifa**, K Neu, OI Soliman, FJ Ten Cate, M Csanády. The additional prognostic power of diabetes mellitus on coronary flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE* 78:(1) pp. 126-131. (2007)