

Hagyományos és modern terápiás lehetőségek biztonságosságának  
és hatásosságának vizsgálata szívritmuszavarok, illetve  
szívelégtelenség kezelésében

Doktori tézisek

**Dr. Vámos Máté**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti és Transzlációs orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Duray Gábor Zoltán, PhD, részlegvezető főorvos  
Konzulens: Dr. Stefan H. Hohnloser, az orvostudományok professzora,  
egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Ábrahám Pál, PhD, egyetemi adjunktus  
Dr. Nagy-Baló Edina, PhD, klinikai szakorvos

Komplex vizsga bizottság elnöke: Dr. Reusz György, DSc, egyetemi tanár  
Komplex vizsga bizottság tagjai: Dr. Pap Róbert, PhD, egyetemi adjunktus  
Dr. Ruzsa Zoltán, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest

2018

## BEVEZETÉS

A krónikus szisztolés szívelégtelenség (SZE) elsővonalbeli gyógyszeres kezelése a neurohormonális antagonisták alkalmazására épül. Ezen modern készítmények mellett, a több mint 200 éve bevezetett digitálisz glikozidok továbbra is használatban vannak. Időközben azonban mind a gyógyszeres, mind az eszközös terápia robbanásszerű fejlődésen ment keresztül. Több, a közelmúltban megjelent tanulmány adatai alapján azonban, komoly kétségek merülnek fel a modern terápia mellett alkalmazott digitáliszkezelés biztonságosságával kapcsolatban. A fent említett gyógyszeres terápia mellett, a beültethető kardioverter defibrillátorok (ICD) ill. a reszinkronizációs kezelés (CRT) kapcsán rendelkezünk megfelelő evidenciákkal, a szívelégtelen betegek túlélésének javítására vonatkozóan. Sajnos azonban nem minden beteg profitál egyformán ezen eszközök beültetéséből, így a megfelelő beteg kiválasztás továbbra is intenzív kutatások tárgyát képezi. A különböző technikai fejlesztésekkel - mint például a telemetriás utánkövetéssel - való kombinálhatóság jelentik e terület további fontos kutatási irányait. Jelen dolgozat a digitálisz glikozidok biztonságosságával, valamint a reszinkronizációs kezelés újabb funkcióival és indikációival foglalkozik.

**(A-B)** Napjainkban a digitáliszkészítmények pozitív inotróp tulajdonságuk miatt tünetes szívelégtelenségben, negatív kronotróp/dromotróp hatásuk miatt pedig magas kamrafrekvenciával járó pitvarfibrillációban kerülnek alkalmazásra. A digoxin hatására vonatkozó klinikai evidenciák elsősorban két megvonásos [Uretsky et al. 1993; Packer et al. 1993] és egy nagy randomizált, placebokontrollált vizsgálatból származnak [Garg et al. 1997]. A pitvarfibrilláció (PF) frekvenciakontrolljára vonatkozó indikációban releváns, kemény végpontú, randomizált vizsgálati eredmény egyáltalán nem áll rendelkezésre. A hiányos klinikai bizonyítékok ellenére, mindkét indikáció támogatott az aktuális klinikai irányelvekben [Ponikowski et al. 2016; Kirchhof et al. 2016]. Jól ismert ugyanakkor, hogy részben a szűk terápiás tartomány, részben a potenciális gyógyszerkölcsönhatások miatt, a rendszeres szérumszint-ellenőrzés nélkül alkalmazott digoxin kezelés akár káros is lehet. Számos, a közelmúltban megjelent megfigyeléses tanulmány adatai alapján az is felmerült, hogy digoxin negatívan befolyásolná a betegek túlélését [Hallberg et al. 2007; Freeman et al. 2013; Whitbeck et al. 2013; Turakhia et al. 2014; Shah et al. 2014; Gamst et al. 2014; Chao et al. 2014; Freeman et al. 2015; Pastori et al. 2015]. Az ICD kezelés mellett alkalmazott digitálisz kezelés hatásával kapcsolatban pedig igen korlátozottak a

rendelkezésre álló tudományos adatok. A MADIT-CRT nemrég közölt post-hoc analízisében, a malignus kamrai ritmuszavarok (VT/VF) gyakrabban jelentkeztek a digitális kezeléssel részesülő betegek között, jóllehet a túlélésben nem volt érdemi különbség [Lee et al. 2015].

**(C)** A SZE miatti hospitalizációk kedvezőtlenül befolyásolják a betegség kimenetelét [Setoguchi et al. 2007]. Számos módszert próbáltak már kifejleszteni a kardiális dekompenzáció előrejelzésére, hogy egy esetleges korai beavatkozás által elkerülhető legyen a kórházi felvétel. A beültethető elektronikus kardiológiai eszközök egy része például többféle vitális paraméter egyidejű monitorozására képes, mely felhasználható a SZE állapotának megítélésére. A Yu és munkatársai által kifejlesztett OptiVol™ algoritmus, a mellkasi impedancia változásból számított Fluid Index segítségével vizsgálja a tüdő folyadék státuszát [Yu et al. 2005]. Az eredetileg leközölt módszer megbízhatósága a későbbi vizsgálatokban sajnos ellentmondásosnak bizonyult [Veldhuisen et al. 2011; Conraads et al. 2011]. A prospektív, multicentrikus PARTNERS HF vizsgálatban, a mellkasi impedancia mérés klinikai értékét további, a készülék által mért paraméterek egyidejű értékelésre épülő, kombinált algoritmussal javították, úgy mint újkeletű PF, magas kamrai frekvencia PF alatt, csökkent betegaktivitás, emelkedett éjjeli szívfrekvencia, csökkent szívfrekvencia variabilitás, csökkent biventrikuláris ingerlési arány vagy ICD shockot igénylő kamrai arrhythmia [Whellan et al. 2010]. A SZE progressziójának legerősebb előrejelzője ebben a vizsgálatban is az emelkedett Fluid Index, az ún. OptiVol riasztások voltak. Bár az alkalmazott algoritmussal a SZE miatti kórházi kezelések megbízhatóan előre jelezhetővé váltak, a 1324 riasztásból, csak 213 (16,1%) volt összefüggésbe hozható valódi SZE miatti eseménnyel. Későbbi vizsgálatokban - a távoli utánkövetéssel való kombináció ellenére - az álpozitív OptiVol riasztások száma továbbra is jelentős maradt [Aizawa et al. 2014; Lüthje et al. 2015; Nishii et al. 2015].

**(D)** Az újonnan beültetett kardiális reszinkronizációs készülékek morbiditásra és mortalitásra kifejtett kedvező hatásai jól ismertek [Al-Majed et al. 2011; Cleland et al. 2013; Lewis et Gold 2015]. CRT indikáció gyakran felmerül a már korábban hagyományos pacemaker vagy ICD beültetésben részesült betegek esetében is. A legutóbbi európai pacemaker és CRT irányelv első osztályú ajánlásként (B szint) javasolja az ún. upgrade beavatkozásokat pacemaker vagy ICD rendszerekről CRT-re, tünetes szívelégtelen betegeknek (NYHA III - ambuláns IV-es osztály, bal kamrai ejekciós frakció (LVEF)  $\leq 35\%$ )

magas jobb kamrai ingerlési arány esetében [Brignole et al. 2013]. Jóllehet, az upgrade beavatkozások kimenetelére vonatkozóan csak igen korlátozott tudományos bizonyítékokkal rendelkezünk.

## CÉLKITŰZÉS

Vizsgálatainkban a következő négy klinikai kérdést elemeztük:

(A) A fent részletezett ellentmondásos klinikai bizonyítékok szisztematikus irodalomgyűjtését és metaanalitikus feldolgozását tűztük ki célul, a digoxin kezelés hatásosságának és biztonságosságának megítélésére.

(B) A digoxin hatását a frankfurti Egyetemi Klinikán ICD beültetésre kerülő konszekutív betegek hosszú távú utánkövetési adatainak retrospektív elemzése során is vizsgáltuk.

(C) Feltételeztük, hogy az OptiVol riasztások megbízhatósága, az eredeti PARTNERS HF kritériumok érzékenyebb diagnosztikus határértékeivel ill. a változás dinamikájának figyelembevételével javítható. Megfigyeléses tanulmányunkban a PARTNERS HF vizsgálatban leírt eredeti algoritmust, és egy általunk kifejlesztett, módosított algoritmust hasonlítottuk össze.

(D) Célunk a de novo és az upgrade kardiális reszinkronizációs kezelés összehasonlítása volt, a klinikai válasz és a hosszú távú túlélés vonatkozásában.

## MÓDSZEREK

(A) **A vizsgálatok kiválasztása.** A szisztematikus irodalomkutatás során a PubMed és Cochrane adatbázisokban, az 1993 és 2014 novembere közötti időszakban megjelent tudományos közleményeket kerestük, melyek a digoxin SZE-ben illetve PF-ban szenvedő betegek hosszú távú túlélésére kifejtett hatását vizsgálták. A metaanalízisbe kizárólag angol nyelvű, ú.n. peer-review értékelési rendszerrel rendelkező folyóiratok közleményeit vontuk be. A randomizált, eset-kontroll vagy kohort vizsgálatok alkalmasságát keresési protokollunkban előre definiáltuk az alábbiak szerint: (i) SZE-ben vagy PF-ben szenvedő betegek bevonása; (ii) klinikai változókra korrigált összmortalitási adatok közlése; (iii) a halálzási kockázat hazard ratio-ban (HR) való kifejezése.

**Statisztikai módszerek.** A statisztikai számításokat a Comprehensive Meta-Analysis 3.3 (Biostat, Inc., USA) programmal végeztük. A vizsgálatok közötti heterogenitást  $Q$  és  $I^2$  statisztikával elemeztük. Az öszmortalitást HR formájában, 95%-os alsó és felső konfidencia intervallum megadásával (CI) fejeztük ki. Minden bevont, nem randomizált vizsgálat eredményét valamilyen statisztikai módszerrel korrigálták a fontos kiindulási klinikai változókra (főként Cox regresszióval ill. propensity score matching-el). A random-effect modellt alkalmaztuk összesített HR ill. a két alcsoportra vonatkozó (PF, SZE) metaanalízis kapcsán. Az eredményeket grafikusán forest plot-on ábrázoltuk.

**(B) Vizsgált betegek és végpontok.** 1996 és 2010 között a Frankfurter Egyetemi Klinikán ICD és CRT-D beültetésben részesülő, és ugyanitt utánkövetett betegek prospektíven gyűjtött adatait dolgoztuk föl. Az utánkövető vizitekre a beültetést követően 6 havonta, ill. szükség esetén soron kívül került sor. A vizsgálat elsődleges végpontját képző összhalálozás mellett, vizsgáltuk az okspecifikus mortalitást is, a Hinkle és Thaler féle klasszifikáció alapján.

**Statisztikai módszerek.** A statisztikai számításokat az SPSS 22 programmal végeztük (IBM, USA). A betegek kiindulási klinikai paramétereit Wilcoxon Mann-Whitney U teszttel (folyamatos változók) és  $\chi^2$  próbával ill. Fisher exact teszttel (kategorikus változók) hasonlítottuk össze. A túlélési görbéket Kaplan-Meier szerint ábrázoltuk, ezek összehasonlítását log-rank teszttel ill. a Cox regressziós modell esetében Wald teszttel végeztük. A digitális használat kockázatának becslésére nyers és korrigált hazard ratio-t (HR) számoltunk 95%-os konfidencia intervallumokkal a következő potenciális befolyásoló faktorok figyelembevételével: életkor, nem, elsődleges/másodlagos prevenció, ischaemiás/nem-ischaemiás szívbetegség, NYHA osztály, LVEF, ICD típus, QRS szélesség, PF, diabetes mellitus, és krónikus veseelégtelenség. A halálozás független rizikófaktorait a multivariáblis Cox modellben a Wald teszt „backward stepwise variable selection” beállításával számítottuk.

**(C) Vizsgált betegek és vizsgálati felépítés.** Minden beteget, aki a Magyar Honvédség Egészségügyi Központjában, 2011 áprilisa és 2014 júniusa között OptiVol ill. ú.n. CareLink telemetriás utánkövetésre képes CRT-D (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, US) beültetésében részesült, prospektíven követtük. A Fluid Index (OptiVol) telemetriás riasztási

határértékét 60  $\Omega$ -nap-ra állítottuk. A betegeket szívelégtelenség ambulanciánkon 3 havonta ill. a klinikai igény alapján ellenőriztük. A beültetett készülékeket a távoli utánkövetés mellett, féléves gyakorisággal kérdeztük le, személyes vizit során. A CareLink telemetriás lekérdezések eredményét elektrofiziológus és szívelégtelenség specialista részvételével, heti rendszerességgel rendezett megbeszélések során, sürgős riasztási eredmények esetében pedig 24 órán belül értékeltük. OptiVol riasztás esetén, a szívelégtelenség progressziójára vonatkozó tüneteket telefonos konzultáció ill. szükség esetén soron kívüli ambuláns vizit során kerestük. Az OptiVol riasztásokat akkor tekintettük valós pozitívnak (verified HF event), amennyiben a szívelégtelenség progressziójára utaló egyértelmű tünetek miatt, a diuretikum dózisének emelése, vagy a beteg hospitalizációja vált szükségessé.

**Az eredeti PARTNERS HF kritériumok értékelése.** Az eredeti PARTNERS HF kritériumokat az OptiVol riasztásokat megelőző (Fluid Index  $\geq$  60  $\Omega$ -nap) 20 napos időablakban kerestük, ill. ezek teljesülése alapján számoltuk az algoritmus szenzitivitását és specificitását.

**Az új diagnosztikus algoritmus felépítése.** Módosított algoritmusunk az OptiVol riasztás meglétére (Fluid Index  $\geq$  60  $\Omega$ -nap) és egy további, a riasztást megelőző 20 napon belüli, pozitív paraméterre épült, az alábbiak szerint:

- **Újkeletű pitvarfibrilláció:**  $\geq$  6 óra 1 napon belül.
- **Pitvarfibrilláció alatti magas kamrai frekvencia:** átlagos kamrai frekvencia pitvarfibrilláció alatt  $\geq$  90/min legalább 24 órán át.
- **Csökkent betegaktivitás legalább 5 napon át:**
  - -2 óra/nap, ha a korábbi átlag  $\geq$  4 óra/nap.
  - -1 óra/nap, ha a korábbi átlag  $<$  4 óra/nap.
  - kivétel (a paramétert negatívnak tekintettük), ha a korábbi átlag premanensen 1 óra/nap alatt volt, vagy az aktivitás csökkenés extrakardiális okhoz volt köthető (pl. elektív műtét, musculoskeletális betegség, stb.).
- **Emelkedett éjjeli szívfrekvencia:** az átlagos éjszakai frekvencia  $>$  85/min vagy az emelkedés a korábbi átlaghoz képest  $\geq$  20/min legalább 5 napon át.
- **Csökkent szívfrekvencia variabilitás:**  $<$  60 ms naponta 1 héten át, kivéve (a paramétert negatívnak tekintettük), ha tartósan 60 ms alatt volt.
- **Csökkent biventrikuláris ingerlési arány:**  $<$  90% legalább 5 napon át, kivéve (a paramétert negatívnak tekintettük), ha tartósan  $<$  90%.

- **Kamrai arrhythmiai:** Sikeres ICD shock vagy anti-tachycardia ingerlés (ATP) által kezelt kamrai ritmuszavar.

**Statisztikai módszerek.** A statisztikai számításokat STATISTICA 10.0 (Tulsa, Oklahoma, USA), SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) és MedCalc 14.12.0 (Ostend, Belgium) programokkal végeztük. Multivariáblis diszkriminancia analízissel vizsgáltuk a készülék által mért paraméterek és a szívelégtelenség progressziójának összefüggését. A szívelégtelenség független előrejelzőit ( $p < 0,05$ ) vettük figyelembe a végső klinikai score felépítésénél. Az eredeti és a módosított algoritmusok diagnosztikus értékét szenzitivitás, specificitás, pozitív és negatív prediktív értékek, valamint ROC-analízis (Receiver Operating Characteristic módszer) segítségével hasonlítottuk össze. A ROC-görbék és konfidencia intervallumok keresztpróbját (cross-validation) a „Proc Logistic” módszerrel végeztük.

**(D) Vizsgált betegek és végpontok.** A J.W. Goethe Egyetemen (Frankfurt, Németország), a Bielefeldi Evangélikus Kórházban (Bielefeld, Németország), és a Magyar Honvédség Egészségügyi Központjában (Budapest, Magyarország) CRT-D beültetésre kerülő konzekutív betegek beültetéssel kapcsolatos és utánkövetési adatait prospektíven gyűjtöttük. A CRT indikációját egyrészt az optimális gyógyszeres kezelés ellenére fennálló NYHA II-IV-es osztályú szívelégtelenség, LVEF  $\leq 35\%$  és QRS szélesség  $> 120$  ms képezték (de novo csoport). Az upgrade csoportot azok a korábban beültetett pacemakerrel vagy ICD-vel élő betegek alkották, akik szintén kimerítették a fent felsorolt kritériumokat, folyamatos jobb kamrai ingerlés mellett vagy anélkül. A betegek a résztvevő intézmények szakambulanciáin, 6 hónapos rendszerességgel ill. klinikai igény esetén kerültek kontrollvizsgálatra. A vizsgálat végpontjait a CRT-re adott klinikai válasz és az összhalálozás képezték. CRT reszpondernek (pozitív klinikai válasz) a beültetést követő első 6 hónapot túlélő, tüneteikben legalább 1 NYHA funkcionális osztállyal javuló betegeket tekintettük. Ennek kiegészítéseként a szívultrahangos paraméterek változását, úgy mint a bal kamrai EF és bal kamrai végdiasztólás átmérő (LVEDD) 6 hónapos változását is értékeltük.

**Statisztikai módszerek.** A statisztikai számításokat az SPSS Statistics 23.0 (IBM, Armonk, NY) illetve az R software plug-in (The R Foundation, version 3.1.0) segítségével végeztük. A változók normál eloszlását a Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk. A kategorikus változókat  $\chi^2$  teszttel, a folyamatos változókat 2 mintás t-próbával, illetve a Mann-Whitney

U teszttel hasonlítottuk össze. A kiindulási paraméterek és a CRT-re adott klinikai válasz összefüggését  $\chi^2$  teszttel és multivariábilis logisztikus regresszióval vizsgáltuk. A CRT műtét típusának túlélésre kifejtett hatását (i.e. de novo versus upgrade) Cox regresszióval vizsgáltuk. A különböző kiindulási klinikai paraméterekre való korrekció céljából (felsorolva a 2. Táblázat lábjegyzetében) többváltozós Cox regressziót, valamint propensity score-matching-et is végeztünk. Ez utóbbi modellben a de novo és az upgrade betegeket 1:1 arányban párosítottuk, az ú.n. nearest neighbour matching módszerrel, 0,2-es caliper beállítással. A túlélési görbéket Kaplan-Meier szerint ábrázoltuk és Cox proportional hazard modellel ill. Wald teszttel hasonlítottuk össze. A túlélési összehasonlítást NYHA funkcionális osztály szerinti alcsoport elemzéssel is elvégeztük (II versus III–IV).

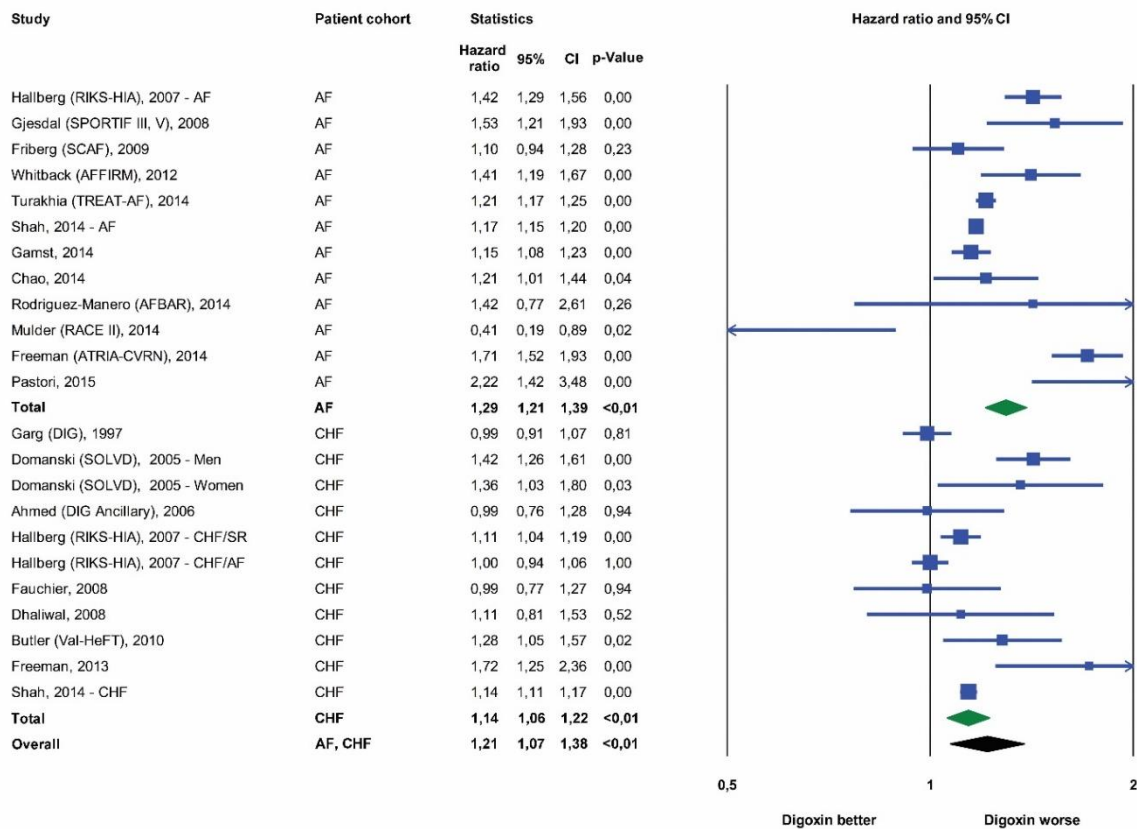
## **EREDMÉNYEK**

(A) Az első körben kigyűjtött 1524 tanulmányból 25 felelt meg a vizsgálati protokollunknak. További 6 tanulmányt, azonos adatbázis feldolgozása miatt, zártunk ki. A végeredményben bevont 19 tanulmányból 9 pitvarfibrillációban, 7 szívelégtelenségben, 3 pedig mindkét kórállapotban szenvedő betegek adatait dolgozta fel. A különböző vizsgálatokban a betegek utánkövetési ideje 0,83-tól 4,7 évig terjedt (átlag  $2,6 \pm 1,1$  év). Egy randomizált vizsgálat kivételével [Garg et al. 1997], a bevont közlemények retrospektív vagy prospektív megfigyeléses tanulmányokból születtek.

Az irodalomkutatás során kiválasztott 19 vizsgálatban résztvevő 326.426 beteg klinikai változókra korrigált halálozási adatainak metaanalitikus elemzése során, a digoxin használat mellett szignifikánsan emelkedett ösztörtalitás volt igazolható (HR 1,21, 95% CI, 1,07-1,38,  $p < 0,01$ ) (1. Ábra). A 235.047 pitvarfibrilláló beteg alcsoportanalízise a digoxin kezelésben nem részesülő betegekhez képest 29%-kal emelkedett halálozási rizikót mutatott (HR 1,29; 95% CI, 1,21-1,39). A 91.379 szívelégtelen beteg digoxinhoz köthető relatív halálozási rizikója 14%-kal bizonyult magasabbnak (HR 1,14, 95% CI, 1,06-1,22).

A 19-ből 6 tanulmány közölt adatokat az átlagos napi digoxin dóziszról (0,126-0,250 mg) és/vagy serum digoxin szintekről (0,8-1,02 ng/ml). Az ezen tanulmányokra épülő érzékenységi vizsgálat hasonló HR-t eredményezett, mint a fő metaanalízis (1,26, 95% CI, 0,91-1,74), jóllehet ez statisztikailag már nem volt szignifikáns.



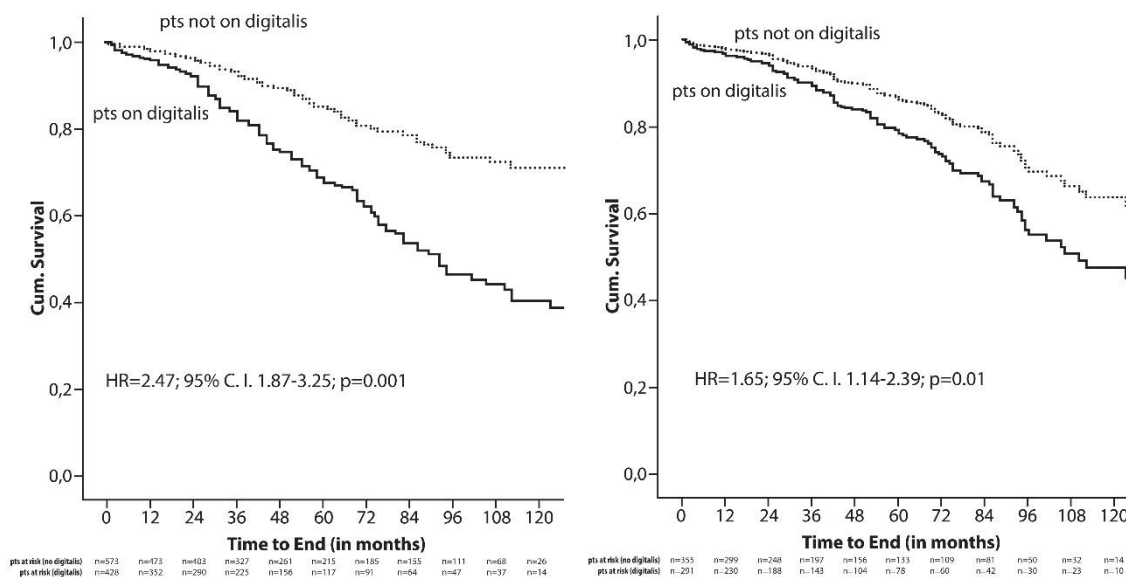


**1. Ábra** A bevont vizsgálatokban digoxin kezelés mellett észlelt halálozási kockázat ábrázolása forest plot-on az alapbetegség szerint (AF=pitvarfibrilláció, CHF=szívelégtelenség). A feltüntetett értékek mindegyike statisztikailag korrigált a lehetséges befolyásoló tényezőkre.

**(B) Vizsgált betegek.** 1996 és 2010 között összesen 1448 beteg részesült primer vagy szekunder preventív ICD beültetésben a Frankfurti Egyetemi Klinikán. Vizsgálatunkba 1020 beteget vontunk be, akik megjelentek a rendszeres klinikai utánkövető viziteken. 561 beteg (55%) VVI-ICD, 295 beteg (29%) DDD-ICD, és 159 beteg (16%) CRT-D beültetésben részesült. Az utánkövetési idő 10 és 209 hónap között változott (medián 37 hónap). Digitális kezelés SZE, PF frekvenciakontrollja vagy mindkét kór állapot miatt került felírásra. A digitális kezelésben részesülő betegek átlagosan idősebbek voltak (medián 63 év), gyakrabban szenvedtek PF-ben (21 vs. 10%;  $p < 0,001$ ) és alacsonyabb volt az átlagos ejekciós frakciójuk (átlag LVEF 26%), mint a digitális kezelésben nem részesülő betegeké (átlag LVEF 38%;  $p < 0,001$ ). Széles QRS-el járó intraventrikuláris vezetési zavar ( $\geq 120$  ms) 47%-ban fordult elő a digitálissal kezelt betegcsoportban, szemben a digitális kezelést nem kapó betegek 33%-ával. A digitálissal kezelték általánosságban több

társbetegségben szenvedtek, mint például diabetes mellitus vagy krónikus veseelégtelenség ( $p < 0,001$ ).

**Összhalálozás.** Az utánkövetési idő alatt összesen 213 beteg hunyt el, ebből 128-an részesültek digitális kezeléssel, 85 beteg pedig nem kapott ilyen készítményt. A nyers Kaplan-Meier túlélési vizsgálat szignifikánsan magasabb összhalálozást igazolt az ICD beültetéskor digitális kezeléssel részesülő betegek körében, szemben a digitáliszt nem kapó betegekkel (HR 2,47; 95% CI 1,87-3,25;  $p = 0,001$ ; 2. Ábra). A lehetséges befolyásoló tényezők kiküszöbölésére, a Kaplan-Meier analízist a halálozás független rizikófaktorainak bizonyult klinikai paraméterekre korrigálva is megismételtük (életkor, férfi nem, NYHA osztály, megnyúlt QRS időtartam). A korrekciót követően a digitáliszhoz köthető relatív halálozási rizikó továbbra is szignifikánsan emelkedett maradt (HR 1,65; 95% CI 1,14-2,39;  $p = 0,01$ ; 2. Ábra).



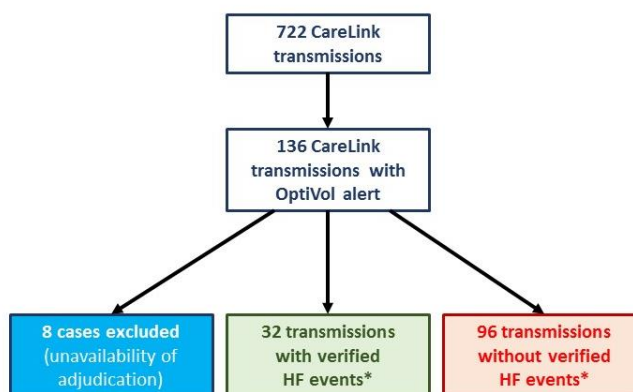
2. Ábra A digitáliszhoz köthető összhalálozás nyers (A) és korrigált (B) Kaplan-Meier túlélési görbéi.

**Okspecifikus halálozás.** A digitálisz kezeléssel részesülő betegek 37%-a szenvedett el arrhythmia eredetű, 24%-a kardiális, nem arrhythmia eredetű és 11%-a nem kardiovaszkuláris halált. Ezek az arányok a digitálisszal nem kezelt betegek körében 32% ( $p = 0,044$ ), 19% ( $p = 0,036$ ), és 12% ( $p = n.s.$ ) voltak. Az ICD shockok előfordulása is - ugyan nem szignifikánsan - de szintén gyakoribb volt a digitálisszal kezelt betegek körében (HR

összes shock 1,30; 95% CI 0,93-1,80; HR adekvát shock 1,74, 95% CI 1,14-2,65; HR inadekvát shock 0,92, 95% CI 0,56-1,51).

**Digoxin/digitoxin.** Betegcsoportunkban két különböző digitális készítmény került felírásra. A betegek közel háromnegyede digitoxin kezelésben (n = 306), egynegyede digoxin kezelésben részesült (n= 105). A medián napi dózis az ajánlott tartományban mozgott (digitoxin: 0,035-0,10 mg/nap; digoxin 0,05-0,20 mg/nap). Serum digoxin vagy digitoxin koncentráció bármikor az utánkövetés alatt (intézeti normáltartomány: 0,8-2,0 mg/l illetve 10,0-30,0 mg/l) 220 (50%) beteg esetében volt elérhető. Az átlagos serum digoxin szint 0,8 mg/l-nek, az átlagos serum digitoxin szint pedig 21,6 mg/l-nek bizonyult. A digitoxinnal illetve digoxinnal kezelt betegek között nem volt szignifikáns különbség az összmortalitás tekintetében (HR 1,55, 95% CI 0,74-3,25, p=0,25).

**(C) OptiVol riasztások és szívelégtelenség események.** A bevont 42 beteg átlagos utánkövetési ideje alatt ( $38,0 \pm 23,6$  hónap) 5 beteg hunyt el, 2 beteg esetében szívtranszplantációt végeztek, valamint egy betegnél fertőzés miatt teljes rendszereltávolítás vált szükségessé. Az utánkövetési idő alatt összesen 722 telemetriás adatlekérdezést dolgoztuk fel. Ezekből vizsgálatunkban a 128 OptiVol riasztást (Fluid Index  $\geq 60$   $\Omega$ -nap) tartalmazó adatlekérdezést elemeztük (8 eset, hiányzó szívelégtelenség specialista vélemény miatt került kizárára). Ezek közül 32 esetben (25%) volt valós szívelégtelenség esemény igazolható (3. Ábra), 8 betegnél kórházi kezelést is szükségessé téve.



3. Ábra CareLink adattovábbítások az utánkövetési idő alatt.

\* Identifiable signs and symptoms of decompensated HF required an increase in diuretics in an outpatient setting or hospitalization.

**Az eredeti PARTNERS HF kritériumok értékelése betegcsoportunkban.** Az eredeti PARTNERS HF diagnosztikus algoritmus 32 szívelégtelenség eseményből 31 esetben

pozitív eredményt adott (szenzitivitás 96,9 %, CI 95% 83,8-99,9; negatív prediktív érték 97,3 %, CI 95% 85,8-99,9), jöllehet a specificitás a 60 fals pozitív riasztással igen gyengének bizonyult (specificitás 37,5 %, CI 95% 27,8-48,0%; pozitív prediktív érték 34,1 %, CI 95% 24,5-44,7; 1. Táblázat).

**1. Táblázat** Az eredeti és módosított algoritmusok diagnosztikus megbízhatósága

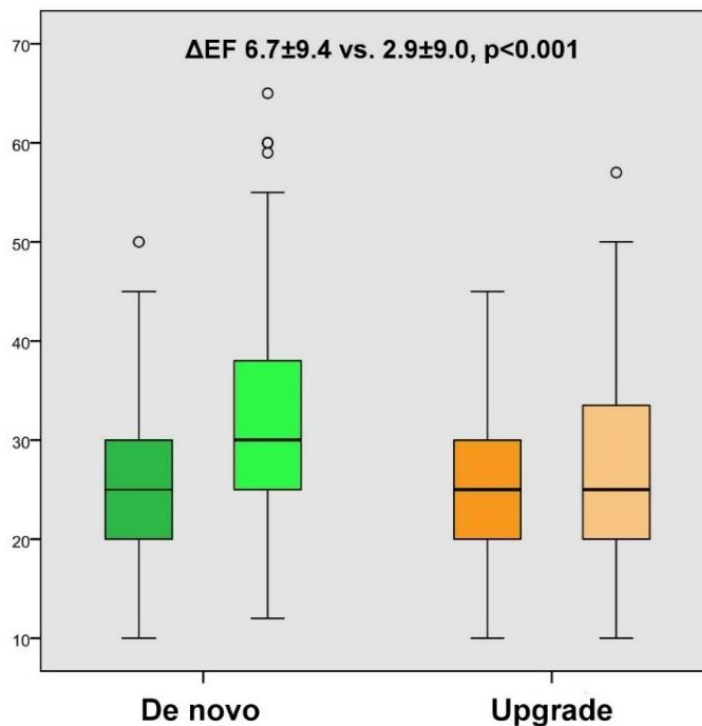
	Eredeti PARTNERS HF	OptiVol + 1 módosított kritérium
Szenzitivitás (95% CI)	96,9 % (83,8-99,9)	93,8 % (79,2-99,2)
Specificitás (95% CI)	37,5 % (27,8-48,0)	86,5 % (78,0-92,6)
Pozitív prediktív érték (95% CI)	34,1 % (24,5-44,7)	69,8 % (53,9-82,8)
Negatív prediktív érték (95% CI)	97,3 % (85,8-99,9)	97,6 % (91,8-99,7)
ROC-analízis / Area under the curve (95% CI)*	0,787 (0,704-0,869)	0,922 (0,869-0,974)
Area under the curve validációval (95% CI)†	0,679 (0,568-0,790)	0,858 (0,767-0,948)

\*a két algoritmus közötti  $p < 0,01$ ; † a két algoritmus közötti  $p < 0,01$

**Az új diagnosztikus algoritmus értékelése.** Az általunk kidolgozott, érzékenyített diagnosztikus kritériumok közül, multivariáblis diszkriminancia analízis során a csökkent betegaktivitás, az emelkedett éjszakai szívfrekvencia és a szuboptimális biventrikuláris ingerlési arány bizonyultak a szívelégtelenség független előrejelzőinek (minden  $p < 0,001$ ). Kombinálva ezeket a paramétereket és az OptiVol riasztásokat (Fluid Index  $\geq 60$   $\Omega$ -nap) egy algoritmusba, a fals pozitív riasztások száma 60-ról 13-ra volt csökkenthető (specificitás 86,5%, CI 95% 78,0-92,6%; pozitív prediktív érték 69,8%, CI 95% 53,9-82,8%), a szenzitivitás érdemi csökkentése nélkül (szenzitivitás 93,8%, CI 95% 79,2-99,2%; negatív prediktív érték 97,6%, CI 95% 91,8-99,7%; 1. Táblázat). Az új OptiVol algoritmus diagnosztikus értéke ROC-analízis során is javult, összehasonlítva az eredeti algoritmussal (AUC 0,787, CI 95% 0,704-0,869 vs. AUC 0,922, CI 95% 0,869-0,974,  $p < 0,01$ ; 1. Táblázat). A ROC-görbék között különbség a cross-validációt követően is szignifikáns maradt (AUC 0,679, CI 95% 0,568-0,790 vs. AUC 0,858, CI 95% 0,767-0,948,  $p < 0,01$ ; 1. Táblázat).

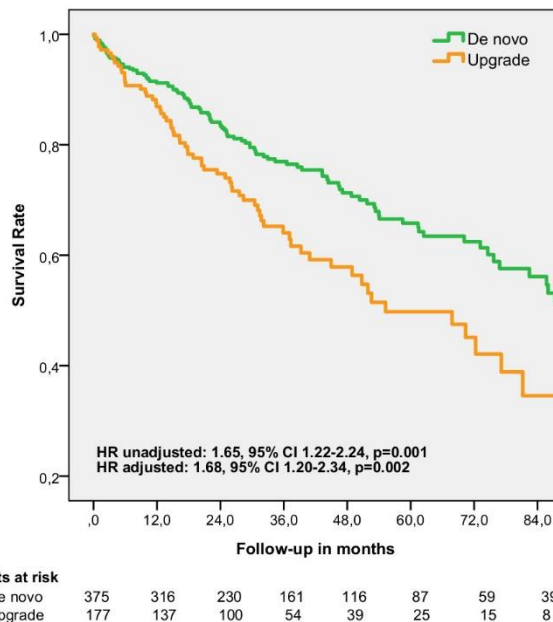
**(D) Vizsgált betegek.** Az összesen bevont 552 CRT-D beültetésben részesülő páciensből (Frankfurt 332, Bielefeld 103, Budapest 117) 375 (68%) betegnél de novo beültetésre, 177 (32%) betegnél pedig a már meglévő pacemaker vagy ICD rendszer melletti upgrade beavatkozásra került sor. Az upgrade csoport betegei gyakrabban kaptak ICD-t szekunder prevenciós indikációval, gyakrabban szenvedtek PF-ben, alacsonyabb eGFR-rel járó krónikus vesebetegségben, diabetes mellitusban, dyslipidaemiában, és gyakrabban volt nem balszár-blokk típusú, széles QRS-ük ill. alacsonyabb LVEF-jük. Amiodarone és digitális is gyakrabban került felírásra ebben a betegcsoportban.

**Klinikai válasz.** 6 hónapos NYHA osztályra vonatkozó utánkövetési adat 96%-ban volt elérhető. Az upgrade csoportban 169-ből 96 (57%), a de novo csoportban 360-ból 247 (69%) beteg bizonyult CRT-reszpondernek ( $p=0,008$ ). Ez a különbség multivariáblis logisztikus regresszió során is szignifikáns maradt ( $p=0,021$ ). A szívtultrahangos paraméterek kapcsán végzett összehasonlítás is hasonló eredményt adott: mind az LVEF javulás, mind az LVEDD csökkenése 6 hónapnál kedvezőbb volt a de novo csoport esetében ( $\Delta EF 6,7\pm 9,4$  versus  $2,9\pm 9,0$ ,  $p<0,001$ ;  $\Delta LVEDD -3,5\pm 6,7$  versus  $0,0\pm 12,2$ ,  $p=0,003$ ; 4. Ábra).



**4. Ábra** A kiindulási ill. 6 hónapnál mért LVEF összehasonlítása.

**Hosszú távú túlélés.** A  $37\pm 28$  hónapos átlagos utánkövetési idő alatt, a halálozás szignifikánsan magasabb volt az upgrade beavatkozásokat követően, összehasonlítva a de novo csoport betegeivel (HR 1,65; 95% CI, 1,22-2,24;  $p=0,001$ ; 5. Ábra; 2. Táblázat). Az öszmortalitás a különböző kiindulási paraméterekre végzett korrekciót követően is szignifikánsan magasabb maradt (korrigált HR 1,68; 95% CI, 1,20-2,34;  $p=0,002$ ; 2. Táblázat). Az 1:1-as nearest neighbour matching protokoll során, 121 betegpárból álló kohortot hoztunk létre. Összehasonlítva a párosítás előtti betegpopulációval, a párosított betegek mind a 26 vizsgált kiindulási klinikai paraméter tekintetében hasonlóak voltak. Ebben a propensity-matching alapján létrehozott betegcsoportban is magasabb mortalitás volt megfigyelhető upgrade CRT-t követően, szemben a de novo beültetésekkel (propensity-adjusted HR 1,79; 95% CI, 1,08-2,95;  $p=0,023$ ; 2. Táblázat).



**5. Ábra** Az öszmortalitás Kaplan-Meier görbéi az implantáció típusa szerint

**2. Táblázat** Öszmortalitás az CRT műtét típusa szerint: de novo versus upgrade

	Univariate cohort (n=552)		Multivariate cohort (n=501)*		Propensity-matched cohort (n=242)†	
	HR (CI 95%)	p-value	HR (CI 95%)	p-value	HR (CI 95%)	p-value
<b>All-cause mortality</b>	1,65 (1,22-2,24)	0,001	1,68 (1,20-2,34)	0,002	1,79 (1,08-2,95)	0,023

\*,† Mindkét modellt a következő kiindulási paraméterekre korrigáltuk: nem, életkor, primer prevenció, etiológia, pitvarfibrilláció, magasvérnyomás betegség, dyslipidaemia, diabetes, stroke/TIA, perifériás érbetegség, COPD, kiindulási NYHA osztály, kiindulási EF, BTSZB, QRS szélesség, eGFR, NYHA válasz, antithrombocytá kezelés, antikoagulánsok,  $\beta$ -blokkolók, ACE-gátlók/ARBk, vízhajtók, mineralokortikoid receptor antagonisták, sztatinok, amiodaron, és digitális.

**Alcsoport vizsgálat.** A csak NYHA II-es osztályú betegek esetében nem volt érdemi különbség a de novo és upgrade beültetéseket követő túlélésben (HR 1,27; 95% CI, 0,61-2,65;  $p=0,527$ ), jóllehet a NYHA III–IV-es osztályú betegek között az összhálaózás rizikója magasabb volt az upgrade betegek körében (HR 1,67; 95% CI, 1,19-2,35;  $p=0,003$ ).

## **KÖVETKEZTETÉSEK**

**(A)** A digoxin összmortalitásra kifejtett hatásával foglalkozó tanulmányok közül - 2015 áprilisáig - metaanalízisünk volt a legnagyobb megjelent közlemény, mely 19 vizsgálat több mint 300.000 PF-ben ill. SZE-ben szenvedő betegének adatát dolgozta fel. Eredményeink alapján a digitális kezelés a hosszú távú halálozás független rizikófaktora, különösen pitvarfibrilláció frekvencia kontrolljaként alkalmazva. Mindezt kiegészítve, Rathore és munkatársainak megfigyelésével [Rathore et al. 2003], szérumszint ellenőrzés mellett végzett randomizált vizsgálatok szükségesek. Ameddig azonban ezen randomizált klinikai vizsgálati eredmények elérhetők lesznek, digitális alkalmazása csak kellő körültekintés, egyéni kockázat-haszon mérlegelés és rendszeres szérumszint-ellenőrzés mellett jöhet szóba.

**(B)** Retrospektív, egy centrumos, konsekutív ICD beültetésre kerülő betegek adatait feldolgozó, hosszú távú vizsgálatunkban elsőként írtuk le, hogy a digitális kezelés ebben a betegcsoportban is fokozza halálozást. Szintén elsőként mutattuk ki, hogy az összmortalitásra vonatkozó kockázatban nincs érdemi különbség digitoxin és digoxin között. Mindezen eredmények is aláhúzzák a digitális kezelésre vonatkozó, körültekintő alkalmazás és a digitális kezelés mellett végzett randomizált klinikai vizsgálatok szükségességét.

**(C)** A csökkent betegaktivitásra, az emelkedett éjjeli szívfrekvenciára és a szuboptimális biventrikuláris ingerlési arányra épülő, érzékenyített diagnosztikus algoritmusunkkal az OptiVol riasztások klinikai megbízhatósága javítható volt. Eredményeink elsősorban hipotézis keltőek, így megerősítésük szükséges, nagyobb betegszámú, prospektív vizsgálatban.

**(D)** Multicentrikus, megfigyeléses vizsgálatunkban mind a klinikai válasz, mind a hosszú távú túlélés, kevésbé kedvezőnek bizonyult upgrade CRT-D beültetéseket követően, összehasonlítva a de novo operációkhoz képest, a különböző klinikai változókra végzett körültekintő korrekció ellenére is. A témában prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek, mint például a jelenleg is zajló BUDAPEST-CRT Upgrade Study [NCT02270840]. Ameddig azonban ezen vizsgálatok eredményei elérhetőek lesznek, megfigyeléseink alapján a CRT upgrade beavatkozások indikációjának körültekintő mérlegelése szükséges.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Duray Gábor Zoltán tanár úrnak, hogy bevezetett az invazív elektrofiziológia világába, és lelkesített a kutatómunka iránt. Hálás vagyok, hogy szakmai és tudományos céljaim elérésben mindenkor mellettem állt.

Hálával tartozom Stefan H. Hohnloser professzor úrnak (Frankfurti Egyetemi Klinika, Goethe Egyetem, Németország), aki mesteremként formálta tudományos gondolkodásomat, lehetőséget adott számos kutatásba bekapcsolódni, mindvégig támogatott azok véghezvitelében, a tervezéstől, a kivitelezésen át, egészen a cikkek nyelvi megformálásáig. Köszönöm minden szakmai, tudományos és emberi tanácsát, kritikai észrevételeit és megtisztelő barátságát.

Köszönöm Dr. Nyolczas Noémi főorvos asszonynak, hogy bevezetett a szívelégtelenség kezelésének rejtelseibe, precíz munkára tanított és példát mutatott számomra, milyen az igazi orvos-beteg kapcsolat. Ezúton köszönöm Dr. Székely Ádám, Dr. Nieszner Éva, Dr. Borsányi Tünde és Dr. Kiss Róbert Gábor főorvosoknak, akik szakmai és emberi tanácsaikkal segítették orvosi pályámat.

Szeretném megköszönni továbbá Dr. Julia W. Erath, Dr. Bári Zsolt, Dr. Alexander Benz, Dr. Bogyi Péter, Dr. Muk Balázs és Antje Steidl kollégáimnak, valamint minden, itt fel nem sorolt, magyarországi és németországi munkatársamnak, hogy mindennapi munkájukkal lehetővé tették kutatómunkámat.

Köszönöm Prof. Dr. Eva Herrmann-nak, Dr. Paksy Andrásnak és Prof. Dr. Dinya Eleknek a statisztikai kérdésekben nyújtott nagyvonalú és professzionális segítséget.

Hálás vagyok szüleimnek, akik lehetővé tették tanulmányaimat, fáradhatatlanul lelkesítettek, és segítettek a felkészülés megszervezésében. Végül, de nem utolsósorban pedig köszönöm feleségemnek, Krisztinának, aki mindenkor mellettem állt, és akinek támogatása nélkül egyetlen munkám sem sikerülhetett volna.

Deo Gratias!



**AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT EREDETI KÖZLEMÉNYEK**

**Vamos M**, Erath JW, Hohnloser SH.

Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature.

**EUROPEAN HEART JOURNAL** 36(28):1831-1838. (2015)

**IF: 15,064**

Erath JW<sup>1</sup>, **Vamos M**<sup>1</sup>, Hohnloser SH.

Effects of Digitalis on Mortality in a Large Cohort of ICD-Recipients: Results of a long-term Follow-Up-Study in 1020 Patients.

**EUR HEART J CARDIOVASCULAR PHARMACOTHERAPY** 2(3):168-174. (2016)

<sup>1</sup>J.W.E. and M.V. are first authors.

**Vamos M**, Nyolczas N, Bari Zs, Bogyi P, Muk B, Szabo B, Ancsin B, Kiss RG, Duray GZ.  
Refined heart failure detection algorithm for improved clinical reliability of OptiVol alerts in CRT-D recipients.

**CARDIOLOGY JOURNAL** 25(2):236-224. (2018)

**IF: 1,256**

**Vamos M**, Erath JW, Bari Z, Vagany D, Linzbach SP, Burmistrava T, Israel CW, Duray GZ, Hohnloser SH.

Effects of upgrade versus de novo cardiac resynchronization therapy on clinical response and long-term survival: Results from a multicentre study.

**CIRCULATION-ARRHYTHMIA AND ELECTROPHYSIOLOGY** 10:e004471.  
(2017)

**IF: 5,410**

**EGYÉB - NEM AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT - EREDETI KÖZLEMÉNYEK**

Erath JW, Vamos M, Sirat AS, Hohnloser SH.

The wearable cardioverter-defibrillator in a real-world clinical setting: experience in 102 consecutive patients

**CLINICAL RESEARCH IN CARDIOLOGY** 106(4):300-306. (2017)

**IF: 4,760**

Erath JW, Vamos M, Benz PA, Hohnloser SH.

Usefulness of the WCD in patients with suspected tachymyopathy

**CLINICAL RESEARCH IN CARDIOLOGY** 107(1):70-75. (2018)

**IF: 4,760**

Kosztin A<sup>2</sup>, Vamos M<sup>2</sup>, Aradi D, Schwertner WR, Kovacs A, Nagy KV, Zima E, Geller L, Duray GZ, Kutya V, Merkely B.

De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis

**HEART FAILURE REVIEWS** 23(1):15-26. (2018)

**IF: 3,481**

<sup>2</sup>K.A. and V.M. contributed equally to the analysis and the drafting of the present manuscript.

Gulácsi-Bárdos P, Nieszner É, Tóth-Zsámboki E, Vargová K, Leé S, Horváth Zs, Vamos M, Kiss RG, Préda I.

Non-invasive, Complex Examination of Micro- and Macrovascular System of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus with or Without Vascular Complications

**JOURNAL OF CARDIOVASCULAR EMERGENCIES** 1(1):12-22. (2015)

**Vamos M**, Erath JW, Benz AP, Bari Z, Duray GZ, Hohnloser SH.

Incidence of Cardiac Perforation with Conventional and with Leadless Pacemaker Systems:  
A Systematic Review and Meta-Analysis

**JOURNAL CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY** 28(3):336-346. (2017)

**IF: 3,068**

**Vamos M**, Healey SJ, Wang J, Connolly SJ, Mabo P, VanErven L, Kautzner J, Glikson M,  
Neuzner J, O'Hara G, Vinolas X, Gadler F, Hohnloser SH.

Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy in Hypertrophic Cardiomyopathy: A  
SIMPLE Substudy

**HEART RHYTHM** 15(3):386-392. (2018)

**IF: 4,825**

**Vamos M**, Healey JS, Wang J, Duray GZ, Connolly SJ, van Erven L, Vinolas X, Neuzner  
J, Glikson M, Hohnloser SH.

Troponin levels after ICD implantation with and without defibrillation testing and their  
predictive value for outcomes: Insights from the SIMPLE trial

**HEART RHYTHM** 13(2):504-10. (2016)

**IF: 4,825**

**Vamos M**, Cappato R, Marchlinski FE, Natale A, Hohnloser SH.

Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for peri-procedural  
anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-  
analysis

**EUROPACE** 18(12):1787-1794. (2016)

**IF: 4,521**