

# ÚJABB PROGNOZTIKUS TÉNYEZŐK KRÓNIKUS SZISZTOLÉS SZÍVELÉGTELENSÉGBEN KARDIÁLIS RESZINKRONIZÁCIÓS KEZELÉSBEN RÉSZESÜLŐ BETEGEKNÉL

Doktori Tézisek

**dr. Nagy Klaudia Vivien**

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola  
Semmelweis Egyetem



Témavezetők: Dr. Merkely Béla DSc, egyetemi tanár  
Dr. Széplaki Gábor PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Szabó Gergely PhD, egyetemi tanársegéd  
Dr. Pap Róbert PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Rosivall László DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. habil. Varga Albert PhD, egyetemi tanár

Dr. Sármán Beatrix PhD, egyetemi adjunktus

Budapest  
2018

## BEVEZETÉS

A krónikus szívelégtelenség a halálozás egyik fő oka, mértéke a modern gyógyszeres és non-farmakológiai kezelés ellenére éves szinten eléri a 20%-ot. A szívelégtelenség klinikai kimenetele azonban különbözik az egyes betegeknél. Fontos azoknak a faktoroknak a felmérése, melyeknek prognosztikus szerepe van, mivel a magasabb rizikójú betegeknél intenzívebb utánkövetésre és agresszívebb kezelésre lehet szükség.

A kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) egy speciális pacemaker, mely a bal Tawara szár blokk (BTSZB) miatt kialakuló mechanikus intraventrikuláris disszinkrónia megszüntetésére szolgál. A CRT beültetésen átesett betegek körülbelül 20%-a ún. "szuper-reszponder", ami azt jelenti, hogy a bal kamrai geometria és funkció normalizálódik CRT kezelés hatására. Ugyanakkor megfelelő feltételek ellenére is a betegek kb. 40-50 %-a nem reagál kellőképpen a kezelésre. Ezen betegeket „non-responder”-nek nevezzük, náluk nem következik be a CRT hatására kialakuló reverz remodeláció, vagy a funkcionális javulás a beavatkozást követően. Számos tényező esetében korábban kimutatásra került, hogy prediktív a morbiditásra és mortalitásra, továbbá a klinikai válasz és reverz remodelling mértékére. Korábbi vizsgálatok eredményei alapján a jobb kamra funkció fontos prognosztikai faktor mérsékelt és súlyos szívelégtelenségben is. Azonban kevesebb adat áll rendelkezésre a jobb kamra funkció szerepéről CRT implantált betegekben. Ismert tény továbbá, hogy a szívelégtelenség negatívan befolyásolja a betegek életminőségét. A CRT implantációt követő pozitív klinikai válasz részeként a betegek életminősége is javul. Azonban kevésbé ismert az életminőség prediktív szerepe CRT implantációt követően. A CRT beültetésre kerülő betegek körültekintő kiválasztása kritikus fontosságú a terápiás haszon maximalizálása érdekében a rizikó minimalizálása mellett. Egyrészt olyan betegeket kell kiválasztani, akiknél érdemes elvégezni a CRT implantációt, mert a beteg nem fragilis, motivált abban, hogy az állapota javuljon és ezért képes tenni is. Mindez megnyilvánulhat a mindennapi tevékenységek végzésében, a betegek mozgékonyságában, önellátásban és általánosan abban, hogyan értékelik a jelen egészségi állapotukat. Másrészt pedig, olyan betegeket kell választani, akiknél a CRT kezelés előreláthatóan hatékony lesz, mert a szívelégtelenségük hátterében nincs olyan egyéb ok, melyet a CRT kezelés nem tudna befolyásolni. Jó példa lehet erre a jobb szívfél funkciója, mivel a jobb kamra (JK) funkcióra a CRT kezelésnek nagy valószínűséggel csak áttételesen van hatása.

## CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásunk elsődleges célja volt krónikus szisztolés szívelégtelen és kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek körében olyan új echocardiográfiás paraméterek és klinikai tényezők azonosítása, melyek már a CRT implantációt megelőzően előre jelezhetik a rossz prognózist, így a magasabb halálozási rizikót, valamint a klinikai, illetve az echokardiográfiás válasz elmaradását.

Fentiek alapján vizsgálatunk során célul tűztük ki az alábbi kérdések megválaszolását:

1. Közepes és súlyos fokú szívelégtelenégben szenvedő (NYHA II-IVa) betegekben a CRT implantációt megelőzően meghatározott jobb kamra funkciónak van-e prediktív szerepe

- a) a rövid távú,
- b) és a két éves ösztörtalitásra.

2. Szintén közepes és súlyos fokú szívelégtelenégben szenvedő (NYHA II-IVa) betegekben CRT beültetést megelőzően meghatározott életminőségnek, illetve az életminőség változásának 6 hónapos utánkövetés során van-e a prediktív szerepe

- a) az 5 éves ösztörtalitásra,
- b) CRT beültetést követően 6 hónappal a klinikai válasz kialakulására és
- c) a reverz remodelling létrejöttére.

3. A MADIT-CRT randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálatba bevont, tünetmentes és enyhe tünetekkel járó szívelégtelenségben szenvedő (NYHA I-II) nagyszámú betegcsoportban megvizsgáltuk, hogy a betegbevonás során meghatározott életminőségnek van-e prediktív szerepe

- a) a hosszú távú ösztörtalitásra,
- b) a szívelégtelenség események előfordulására, illetve
- c) a mortalitás vagy szívelégtelenség események előfordulásából képzett kombinált végpontra.

## MÓDSZEREK

### *Egycentrumos, prospektív utánkövetéses vizsgálatunk kutatási terve*

Prospektív, obszervációs, egy centrumos vizsgálatunkba 141 szívelégtelen beteget vontunk be, akik a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 2009 szeptember és 2010 december között CRT kezelésben részesültek az aktuális szakmai irányelvek szerint. A bevonás előtt minden beteg írásos beleegyező nyilatkozatot tett a kutatásban való részvételről, melyet a helyi etikai bizottság engedélyezett. A vizsgálati terv összhangban állt a Helsinki Nyilatkozatban lefektetett alapelvekkel. Kutatásunk az alábbi pályázatok támogatásával valósult meg: Országos Tudományos Kutatási Alapprogram, programvezető: Prof. Merkely Béla (OTKA K 105555), Semmelweis Egyetem Híd Projekt (TÁMOP-4.2.2-08/1/KMR-2008-0004), Semmelweis Egyetem Magiszter Program (TÁMOP-4.2.2./B10/1.-210-0013), Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (Dr. Széplaki Gábor részére).

Beválasztási kritérium volt az előzetesen diagnosztizált és gyógyszeresen kezelt szívelégtelenség, az aktuálisan NYHA II-IVa funkcionális stádium, 120 msec-nál szélesebb QRS, és a jelentősen csökkent LVEF ( $\leq 35\%$ ) az aktuális ESC irányelveknek megfelelően.

A CRT implantáció előtt minden beteg esetében anamnézisz felvétel, fizikális vizsgálatot, laboratóriumi, EKG és echokardiográfiás méréseket végeztünk. Minden beteg CRT-P, vagy CRT-D beültetésen esett át. A CRT beültetés után 6 hónapos és 24 hónapos utánkövetés során ismételt anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat, történt, továbbá laboratóriumi, EKG és echokardiográfiás méréseket végeztünk. A vizsgálatunkban résztvevő betegek utánkövetését 5 évig folytattunk. Elsődleges végpontnak tekintettük az össz mortalityást, melyet az utánkövetési periódus során hat hónapnál (korai mortalitás), 24 hónapnál (középtávú mortalitás) és öt évnél (hosszú távú mortalitás) értékeltünk. Emellett egyrészt meghatároztuk a klinikai választ, mely a legalább egy egységnyi NYHA stádium javulást és szívelégtelenség miatti ismételt hospitalizáció hiányát jelentette. Másrészt megvizsgálatuk, hogy létrejött-e reverz remodeláció a 6 hónapos utánkövetés során, melyet a bal kamrai végszisztolés volumen (LVESV) legalább 15 %-os csökkenéseként definiáltunk.

### *Echokardiográfia és Speckle Tracking Strain meghatározás*

A transztorakális echokardiográfiás vizsgálatokhoz Philips iE33<sup>®</sup> (Philips Healthcare, Hollandia) készüléket használtunk. Echokardiográfiás

alvizsgálatunkba a prospektív vizsgálatunkban résztvevő 137 betegből 97 beteget vontunk be, akik beleegyeztek részletes tudományos célú echokardiográfiás vizsgálat végzésébe és akiknek az echokardiográfiás felvételei hiánytalanul rendelkezésünkre álltak.

A jobb kamra geometria és funkció meghatározásához az Amerikai Echokardiográfus Társaság aktuális irányelveit használtuk.

A jobb kamrai 2D speckle tracking analízishez EKG-kapuzott mozgókép felvételeket készítettünk apikális négyüregi pozícióban figyelmet fordítva arra, hogy a kép váltás frekvenciája (FR) 60 és 100 f/sec között legyen. Az elkészült mozgókép felvételeket utólagosan értékelte egy tapasztalt echokardiográfus egy kereskedelmi forgalomban lévő elemző szoftver (QLab 9.0 verzió, Philips, Andover, MA, USA) segítségével. A regionális és globális JK funkció meghatározásához hét szegmentumos modellt hoztunk létre. A jobb kamrai globális longitudinális strain (RVGLS) az összes szegmentum szisztolés strain értékének átlagából számítottuk. A jobb kamrai szabadfali strain (RVFWS) számítása a három JK szabadfali strain átlagából történt.

### *EuroQoL-5 dimenzió (EQ-5D) kérdőív segítségével meghatározott életminőség*

Klinikai vizsgálatunkba bevont betegeink kitöltötték a hivatalos magyar nyelvű EQ-5D életminőség kérdőívet CRT implantációt megelőzően, majd azt követően 6 hónappal. Az EQ-5D kérdőív kitöltése a vizsgálatban résztvevő 137 beteg közül összesen 130 beteg esetében volt hiánytalan, ezért a további analíziseinkhez ezeket a betegeket használtuk. Az EQ-5D kérdőív egy általános, a beteg által saját kezűleg kitöltött, validált segédeszköz az életminőség felmérésére. A kérdőív öt alapvető életviteli tényező (probléma) felmérését végzi: mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek végzése, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/depresszió. Minden kérdés tekintetében három válasz adása lehetséges: nincs probléma/nincs jelen (1-es szint); van némi probléma/némileg jelen van (2-es szint); jelentős probléma van/ jelentős mértékben jelen van (3-as szint). Emellett a kérdőív tartalmaz egy vizuális analóg skálát (VAS) a jelen egészségi állapot felmérésére. A VAS-skálán a beteg individuálisan megjelölheti az aktuális egészségi állapotát egy 0 (elképzelhető legrosszabb egészségi állapot) és 100% (elképzelhető legjobb egészségi állapot) közötti skálán.

## ***MADIT-CRT klinikai vizsgálat hosszú távú utánkövetése***

A MADIT-CRT prospektív, multicentrikus randomizált, összesen 1820 beteg bevonásával végzett vizsgálat bevonási kritériumai voltak az iszkémiás, vagy non-iszkémiás kardiomiopátia, NYHA I-II funkcionális stádium, a bal kamrai EF alacsonyabb, mint 30%, 130 msec-nál szélesebb QRS és sinus ritmus jelenléte. A betegek randomizációja 3:2 arányban CRT-D, vagy ICD ágra történt. A vizsgálatban összesen 110 észak-amerikai és európai centrum vett részt. A MADIT-CRT klinikai vizsgálat 2004 december és 2010 szeptember között zajlott. A vizsgálat lezárulása után hosszú távú utánkövetés indult el, melybe 854 beteg került bevonásra. A medián utánkövetési idő 5,6 év volt. Minden résztvevő beteg klinikai adatai rögzítésre kerültek a betegvizitek során, továbbá valamilyen kardiovaszkuláris esemény felléptekor.

Jelen alvizsgálatunkba a teljes 1820 fős MADIT-CRT betegcsoport bevonásra került, csak azokat a betegeket zártuk ki, akiknél az implantáció megelőzően az életminőség kérdőívek adatai nem álltak rendelkezésre. Így összesen 1791 beteg életminőség adatait használtuk fel további analízisre.

A MADIT-CRT vizsgálatban résztvevő betegek két különböző életminőség kérdőívet töltöttek ki CRT implantációt megelőzően. Az első, széles körben alkalmazott EQ-5D kérdőív leírását lásd feljebb. A másik alkalmazott kérdőív a szívelégtelenség specifikus Kansas City Cardiomyopathy kérdőív (KCCQ) volt. Ez a kérdőív összesen 23 szívelégtelenség specifikus kérdésből áll, mely öt fő kérdéscsoport köré szerveződik: tünetek stabilitása, gyakorisága, súlyossága, fizikai limitáció (PL), életminőség és szociális korlátozottság. Ezek alapján két összesített pontérték számítása lehetséges: funkcionális státusz és a klinikai összesített (CS) pontérték. Jelen vizsgálatunkban további analíziseinkhez a PL és CS pontértékeket használtuk fel.

Primer végpontként az összmortalitást határoztuk meg. Szekunder végpontjaink voltak 1) az összhalálozás vagy szívelégtelenség esemény megjelenéséből képzett kombinált végpont, illetve 2) a szívelégtelenség események önmagukban. Szívelégtelenség eseményként definiáltuk a kongesztív szívelégtelenség tünetek megjelenését és az intravénás diuretikum kezelés szükségességét hospitalizáció nélkül, vagy a szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizációt.

A betegeket két alcsoportra osztottuk aszerint, hogy a bevonáskor kitöltött EQ-5D kérdőívben jeleztek-e mozgékonyság problémát. Továbbá három csoportra osztottuk a betegeket a bevonáskor kiszámolt KCCQ klinikai összesített pontértékük tercilisei alapján.

## *Statistikai analízis*

A folyamatos változókat normál eloszlás esetén átlag  $\pm$  szórásként, nem normál eloszlás esetén medián és interkvartilis tartományként, a kategórikus változókat esetszám és százalékértékként adtuk meg. A statisztikai próbák eredményeit  $p < 0,05$  esetén tekintettük szignifikánsnak. Az adatok kiértékelését az IBM SPSS 22<sup>®</sup> (Apache Software Foundation, USA) és GraphPad Prism 6.03<sup>®</sup> (GraphPad Softwares Inc., USA) és SAS (9.4-es verzió, SAS Intézet, Cary, Észak-Karolina) szoftverek segítségével készítettük.

### *Jobb kamra funkció prediktív szerepe a rövid és hosszú távú mortalitásra CRT implantációt követően*

Két folytonos változó összehasonlítására non-paraméteres próbákat alkalmaztunk. Az optimális vágópontok meghatározására receiver operator characteristics (ROC) görbe analízist végeztünk az area under curve (AUC) megadásával. A mortalitás jellemzésére long-rank tesztet végeztünk a Kaplan-Meier görbék ábrázolásával. A mortalitás predikciójára egyváltozós és többváltozós Cox regressziót alkalmaztunk.

### *Az EQ-5D kérdőív segítségével felmért életminőség prediktív szerepe a hosszú távú mortalitásra, klinikai válaszra és reverz remodellingre*

Az EQ-5D kérdőív kiértékelését egyszerűsítettük, így az öt elem tekintetében a némi, illetve jelentős problémát nem vizsgáltuk külön, hanem egyben értelmeztük. Az al csoportokat Chi<sup>2</sup>-teszt segítségével hasonlítottuk össze. A mortalitás jellemzésére long-rank tesztet végeztünk a Kaplan-Meier görbék ábrázolásával. Multivariáns Cox modellt hoztunk létre, kovariánsként az univariáns Cox analízis során szignifikánsnak adódott és klinikailag releváns változókat használtuk. A klinikai válasz és a reverz remodelláció előrejelzésére univariáns és multivariáns logisztikus regressziós analíziseket készítettünk.

### *Az életminőség felmérésének prediktív szerepe MADIT-CRT klinikai vizsgálatban résztvevő betegekben*

Az EQ-5D kérdőív kiértékelését ezen analízisben is egyszerűsítettük a korábbiakban leírtaknak megfelelően. Az összmortalitás, kombinált végpont, illetve a szívelégtelenség események előfordulásának kumulatív valószínűségét Kaplan-Meier módszerrel, log-rank teszt segítségével hasonlítottuk össze a bevonáskor mozgékonyág problémát jelző és nem

jelző betegekben és a KCCQ kérdőív CS és PL pontérték tercilisei alapján. Multivariáns Cox regressziós analízissel meghatároztuk a bevonáskor az EQ-5D kérdőív elemei tekintetében jelzett problémák, továbbá a KCCQ kérdőív eredményeiből számított PL és CS pontértékek független prediktív szerepét a primer és szekunder végpontokra.

## **EREDMÉNYEK**

### ***JOBB KAMRA FUNKCIÓ PREDIKTÍV SZEREPE A RÖVID ÉS HOSSZÚ TÁVÚ MORTALITÁSRA CRT IMPLANTÁCIÓT KÖVETŐEN***

#### ***Klinikai alapparaméterek***

A medián életkor 67 (60-72) év volt, a bevont betegek többsége férfi (78%) volt, a betegek kb. fele (49%) esetében volt ischaemiás eredet szívelégtelenségük háttérében. A betegek 51%-ában hipertónia, 29%-ában diabétesz, illetve 27% esetén pitvarfibrilláció volt jelen. Emellett a betegek 90%-ában BTSZB volt jelen, a medián QRS szélesség 160 (150-180) msec volt. A beültetés előtt a bal kamrai EF 29,7 (24,2-32,7) % volt.

A 6 hónapos utánkövetés során összesen 9 (9,6%) beteg, 24 hónapnál pedig 22 (23,6%) beteg hunyt el.

#### ***Jobb kamrai echokardiográfiás paraméterek***

CRT beültetést megelőzően enyhén tágult jobb kamra mellett közepesen tágabb jobb pitvar volt megfigyelhető, ezek tekintetében nem volt látható szignifikáns javulás a 6 hónapos utánkövetés során. A csökkent jobb kamra funkció érzékeny paramétere az alacsony RVGLS [10,2 (7,0-12,8) vs. 19,5 (15,0-23,9) %,  $p < 0,0001$ ] és RVFWS [15,6 (10,0-19,3) vs. 17,4 (10,5-22,2) %,  $p = 0,04$ ] érték, melyekben jelentős javulás volt megfigyelhető 6 hónapos utánkövetés során. Azonban a konvencionális jobb kamrai funkcionális paraméterek, így a frekcionális area változás (RVFAC) [41,1 (30,8-51,8) vs. 42,7 (35,9-51,2) %,  $p = 0,74$ ] és a trikuszipidális annulusz szisztolés elmozdulása (TAPSE) [17,5 (14,0-22,0) vs. 18,2 (14,7-22,0) mm,  $p = 0,66$ ] tekintetében nem volt látható szignifikáns javulás a 6 hónapos kontroll során.

#### ***A 6 hónapos és 24 hónapos mortalitás független prediktorainak meghatározása***

Az első multivariáns modellben (M1) az univariáns analíziseinkben szignifikáns prediktorként szereplő paramétereket (6 hónapos mortalitás:



QRS, béta-blokkoló, aldosteron antagonistá rendszeres szedése, 24 hónapnál: bal pitvari volumen) használtuk kovariánsként. A CRT beültetés előtt az RVGLS ( $p=0,02$ ), illetve RVFWS ( $p=0,02$ ) alacsonyabb értéke ebben a modellben a 6 hónapos mortalitás független prediktorainak bizonyultak. Továbbá az RVGLS ( $p=0,01$ ) a 24 hónapos mortalitásra is független prediktív változónak adódott, míg az RVFWS ( $p=0,05$ ) tendenciaszerűen őrizte meg szignifikanciáját. Továbbá a TAPSE ( $p=0,03$ ) megőrizte független prediktív szerepét a 24 hónapos mortalitás tekintetében. (1. táblázat)

**1. táblázat:** multivariáns Cox regressziós analízis Modell 1 (M1): az univariáns analízis során prediktív klinikai és bal kamrai echokardiográfias paraméterek bevonásával.

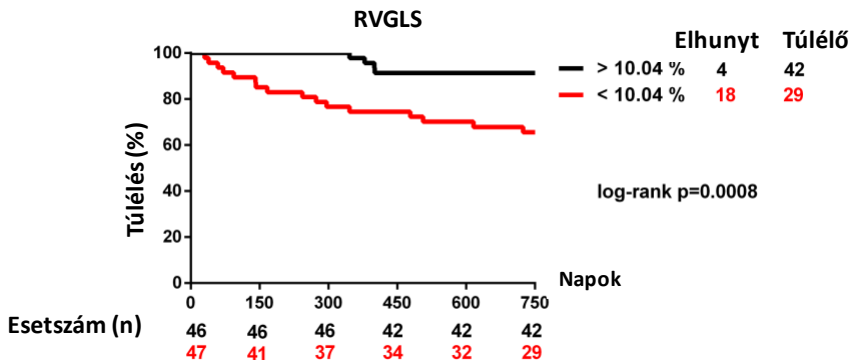
	M1								
	6 hónapos mortalitás				24 hónapos mortalitás				
	HR	95% CI	$\chi^2$	p	HR	95% CI	$\chi^2$	p	
RVGLS (%)	0.37	0.15-0.90	4.74	<b>0.02</b>	RVGLS (%)	0.53	0.32-0.86	6.58	<b>0.01</b>
RVFWS (%)	0.42	0.19-0.89	5.05	<b>0.02</b>	RVFWS (%)	0.64	0.40-1.00	3.70	0.054
					RVFAC (%)	0.67	0.42-1.06	2.84	0.09
					TAPSE (mm)	0.58	0.35-0.96	4.42	<b>0.03</b>

Második multivariáns modellünket (M2) az Európai Kardiológus Társaság érvényben lévő irányelvében, a CRT beültetés indikációját képező paraméterek (NYHA III/IV stádium, QRS szélesség, BTSZB morfológia, továbbá a célzott szívelégtelenség gyógyszeres kezelés), mint kovariánsok bevonásával alakítottuk ki. Ebben a modellben RVGLS ( $p=0,01$ ) megőrizte független prediktív szerepét a 24 hónapos mortalitásra. Eközben az RVFWS csak a 6 hónapos halálozás tekintetében bizonyult prediktívnek ( $p=0,04$ ). (2. táblázat).

**2. táblázat:** multivariáns Cox regressziós analízis Modell 2 (M2): az érvényben lévő ESC ajánlások alapján kiválasztott kovariánsok bevonásával.

	M2								
	6 hónapos mortalitás				24 hónapos mortalitás				
	HR	95% CI	$\chi^2$	p	HR	95% CI	$\chi^2$	p	
RVGLS (%)	0.29	0.07-1.15	3.09	0.07	RVGLS (%)	0.55	0.33-0.91	5.25	<b>0.02</b>
RVFWS (%)	0.26	0.07-0.96	4.06	<b>0.04</b>	RVFWS (%)	0.63	0.40-1.00	3.84	0.050
					RVFAC (%)	0.63	0.39-1.03	3.27	0.07
					TAPSE (mm)	0.63	0.37-1.05	3.04	0.08

ROC analízis segítségével meghatároztuk az RVGLS optimális vágópont értékét CRT implantációt megelőzően, mely 10,04%-nak [AUC=0,72 (0,60-0,84),  $p=0,002$ , szenzitivitás: 77 (54-92%), specificitás: 60 (48-71%) adódott. Kaplan-Meier analízis során a 24 hónapos túlélés szignifikánsan alacsonyabb volt azon betegekben, akiknél a beültetés előtti RVGLS érték 10,04%-nál ( $p=0,0008$ ) alacsonyabb volt. (1. ábra)



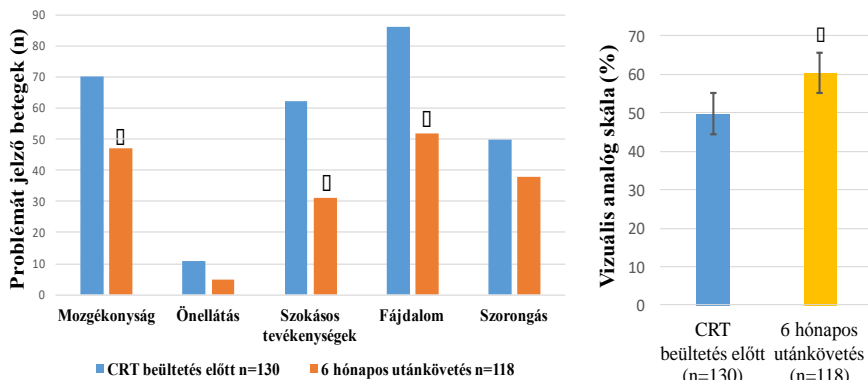
**1. ábra:** Kaplan-Meier analízis a 10,04% feletti, illetve ez alatti CRT beültetés előtti RVGLS értékkel rendelkező betegek összehasonlítására.

## ***AZ ÉLETMINŐDÉG FELMÉRÉSÉNEK PREDIKTÍV SZEREPE KRÓNIKUS SZISZTOLÉS SZÍVELÉGTELENSÉGBEN***

### ***Az EQ-5D kérdőív segítségével felmért életminőség prediktív szerepe a hosszú távú mortalitásra, klinikai válaszra és reverz remodellingre***

Vizsgálatunkba összesen 130 beteget vontunk be, a medián életkor 67 év volt, a betegek többsége férfi nembe (80%) tartozott. A betegcsoport több, mint felében iszkémiás etiológia, 87%-ában NYHA III-IV funkcionális stádium volt jelen beültetés előtt. Implantációt követően 6 hónappal 63 beteg (48,5%) esetében jött létre 15%-nál nagyobb LVESV csökkenés által meghatározott reverz remodelling. Továbbá 85 betegnél (65,3%) észleltük a klinikai válasz kialakulását. Az öt éves utánkövetés során 54 beteg (41,5%) hunyt el.

CRT implantációt megelőzően 70 beteg (54%) számolt be mozgékonyt, 11 beteg (8,5%) önellátás, 62 beteg (48%) a szokásos tevékenységek tekintetében problémáról, 86 beteg (66%) fájdalmat vagy rossz közérzetet, 50 beteg (38%) szorongást, vagy depressziót jelzett. Hat hónapos utánkövetés során javulást észleltünk a mozgékonyt, szokásos tevékenységek ( $p=0,03$ ) és a fájdalom/rossz közérzet ( $p=0,03$ ) tekintetében. A VAS skála segítségével meghatározott általános egészségi állapot 50 % volt, mely szintén javult a 6 hónapos utánkövetésnél ( $p<0,001$ ). (2. ábra)



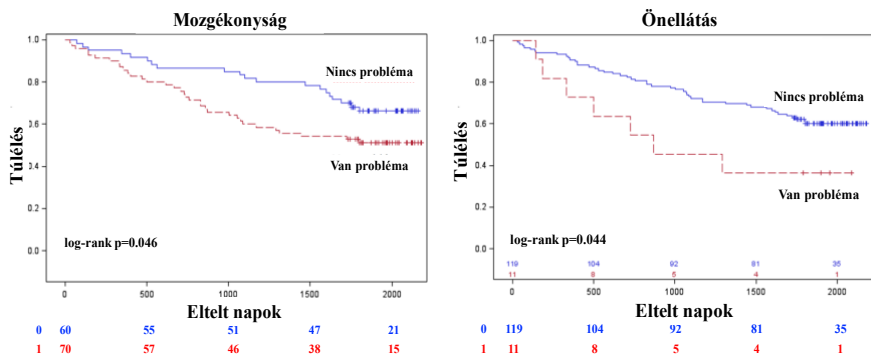
**2. ábra:** az egyes EQ-5D paraméterek tekintetében jelzett problémák CRT beültetés előtt és 6 hónapos utánkövetés során. \*:  $p<0,05$ .

Multivariáns Cox analízis során vizsgáltuk, hogy az EQ-5D kérdőív egyes elemeinek van-e független prediktív szerepe a klinikai válasz, a reverz remodelling kialakulására, illetve az 5 éves mortalitásra. A modellünket illesztettük a releváns klinikai paraméterekre (klinikai válasz: LVEF, iszkémiás etiológia; reverz remodelling: életkor, NYHA stádium; 5 éves mortalitás: BTSZB, BB, diuretikum kezelés, perzisztens pitvarfibrilláció). A mozgékonyt tekintetében észlelt problémák ( $p=0,01$ ) a klinikai válaszkésztség hiányának, továbbá az önellátás nehézségei ( $p=0,04$ ) a reverz remodelling hiányának független prediktoraiként mutatkoztak. Az önellátás problémák ( $p=0,01$ ) és a szorongás/depresszió jelenléte ( $p=0,04$ ) maradtak az 5 éves mortalitás független prediktoraiként. (3. táblázat)

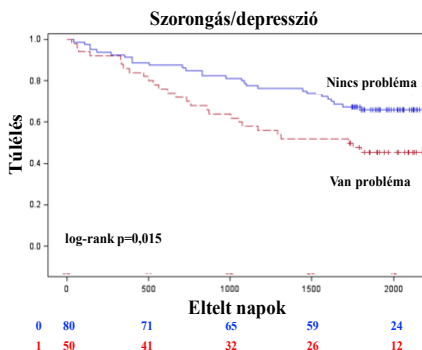
**3. táblázat:** multivariáns analízis a beültetés előtti életminőség klinikai rezponzióra, reverz remodellingre és 5 éves mortalitásra gyakorolt prediktív szerepének meghatározására.

Klinikai válasz				
	OR	95% CI	$\chi^2$	p
Mozgékonyág	0,36	0,16-0,84	5,62	<b>0,01</b>
Reverz remodelling				
	OR	95% CI	$\chi^2$	p
Önellátás	0,10	0,01-0,94	4,06	<b>0,04</b>
5-éves mortalitás				
	HR	95% CI	$\chi^2$	p
Önellátás	2,39	1,17-4,86	5,78	<b>0,01</b>
Szorongás/depresszió	1,51	1,00-2,26	3,93	<b>0,04</b>

Kaplan-Meier analízist végeztünk az EQ-5D kérdőív egyes elemei tekintetében problémát jelző, illetve nem jelző betegek túlélésének összehasonlítására. Azon betegek körében akik CRT implantáció előtt mozgékonyág (p=0,04), önellátás problémákat (p=0,04) jeleztek, továbbá szorongás/depresszió volt jelen (p=0,01), szignifikánsan alacsonyabb volt az 5 éves túlélés (3. ábra a., b.).



**3.a. ábra:** Kaplan-Meier túlélés analízis CRT beültetés előtt jelzett EQ-5D mozgékonyág és önellátás problémák jelenléte és hiánya esetén.



**3.b. ábra:** Kaplan-Meier túlélés analízis CRT beültetés előtt jelzett EQ-5D szorongás/depresszió jelenléte és hiánya esetén.

### *Az életminőség felmérésének prediktív szerepe MADIT-CRT klinikai vizsgálatban résztvevő betegekben*

A MADIT-CRT multicentrikus, prospektív, randomizált klinikai vizsgálat jelen alvizsgálatába 1791 beteget vontunk be. Az utánkövetési időszak alatt 171 beteg hunyt el (15,1%). Szívégtelenség esemény 414 (23,1%) betegben fordult elő. Az összhalálozás és szívégtelenség kombinált végpontot 541 (30.2%) beteg érte el.

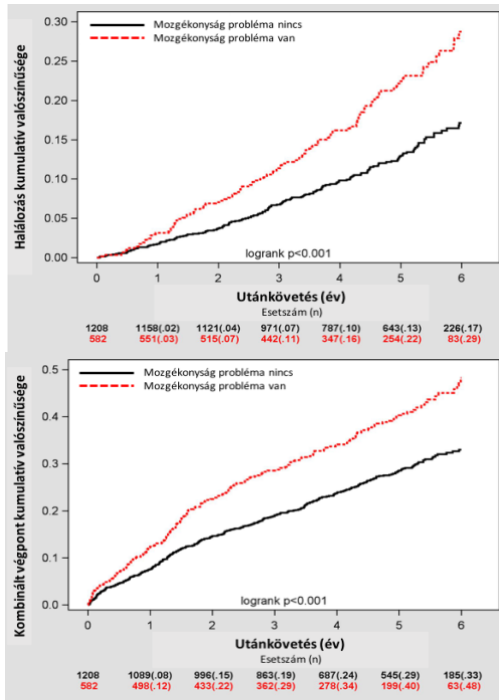
Első lépésben megvizsgáltuk az EQ-5D kérdőív elemeinek prognosztikus szerepét. Multivariáns Cox modellünket illesztettük a releváns klinikai kovariánsokra (pitvari ritmuszavarok, BTSZB, kezelés – BTSZB interakció, kor>65 év, szérum kreatinin, diabétesz, LVEF, QRS>150ms, LVESV index, szívégtelenség miatti hospitalizáció). Az EQ-5D kérdőív öt kérdése közül bármely esetében jelzett probléma független prediktornak adódott az 5 éves mortalitásra (minden analízisben  $p<0,05$ ). Minden 10%-al magasabbnak jelzett VAS érték az összmortalitást 8%-al csökkentette ( $p=0,006$ ).

A kombinált végpont tekintetében a mozgékonyág ( $p<0,001$ ), szokásos tevékenységek végzése ( $p<0,001$ ) és a szorongás/depresszió terén jelzett problémák adódtak független prediktornak ( $p=0,002$ ). A szívégtelenség események előfordulását függetlenül előre jelezte az implantációt megelőző mozgékonyág ( $p<0,001$ ) és szokásos tevékenységek végzése során észlelt probléma ( $p=0,002$ ). (4. táblázat)

**4. táblázat:** Multivariáns Cox analízis beültetés előtti EQ-5D domének tekintetében jelzett problémák továbbá a VAS skála pontérték prediktív szerepének meghatározására.

<b>Alap EQ-5D paraméterek és hosszú távú kimenetel</b>			
<b>Szívelégtelenség/összhalálozás (541/1791)</b>			
Problémák reportálása	HR	95% CI	P érték
Mozgékonyság	1,41	1,19-1,69	<0,001
Szokásos tevékenységek	1,41	1,18-1,68	<0,001
Szorongás/depresszió	1,21	1,01-1,45	<b>0,035</b>
10% növekedés a VAS skálán	0,94	0,90-0,98	<b>0,002</b>
<b>Szívelégtelenség események (414/1791)</b>			
Problémák reportálása	HR	95% CI	P érték
Mozgékonyság	1,42	1,16-1,73	<0,001
Szokásos tevékenységek	1,35	1,11-1,65	<b>0,003</b>
<b>Összhalálozás (271/1791)</b>			
Problémák reportálása	HR	95% CI	P érték
Mozgékonyság	1,49	1,17-1,91	<b>0,002</b>
Szokásos tevékenységek	1,59	1,24-2,03	<0,001
Önellátás	1,78	1,15-2,76	<b>0,01</b>
Fájdalom/rossz közérzet	1,31	1,02-1,66	<b>0,032</b>
Szorongás/depresszió	1,31	1,02-1,69	<b>0,038</b>
10% növekedés a VAS skálán	0,92	0,87-0,98	<b>0,006</b>




Következőként Kaplan-Meier analízis során a végpontok szempontjából összehasonlítottuk azon betegeket, akiknél a beültetés előtt mozgékonyság problémák voltak, azokkal, akik ezt nem jelezték a végpontok szempontjából. A beültetés előtt mozgékonyság problémát jelző betegekben alacsonyabb volt a hosszú távú túlélés ( $p<0,001$ ) és gyakrabban jelentkezett a kombinált végpont ( $p<0,001$ ).



**4. ábra:** Kaplan-Meier analízis a teljes MADIT-CRT betegcsoportban CRT implantációt megelőzően az EQ-5D kérdőívben jelzett mozgékonyág és az egyes végpontok tekintetében.

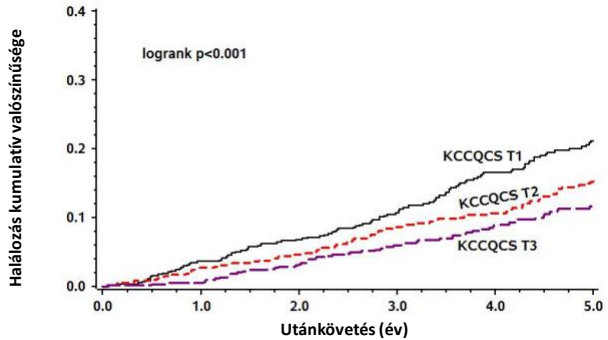
Második lépésben a KCCQ kérdőív elemeinek prediktív szerepét vizsgáltuk. A releváns klinikai kovariánsok (pitvari ritmuszavarok, 65 év feletti életkor, szérum kreatinin, diabetesz, BTSZB, CRT-D kezelés, CRT – BTSZB interakció, QRS szélesség, LVESV index, hospitalizáció szívelégtelenség miatt) figyelembe vételével multivariáns Cox regressziós analízist végeztünk. Azon betegekben, akiknél a klinikai összesített pontérték és a fizikai limitációs pontérték alacsonyabb (T1, T2) tercilisekbe esett, az ösztörtalitás tekintetében 59% és 36%-os, illetve 93% és 62%-os, a szívelégtelenség esemény/össztörtalitás kombinált végpont tekintetében 71% és 39%-os, illetve 76% és 36%-os, valamint a szívelégtelenség események előfordulása tekintetében 76% és 43%-os, illetve a PL pontérték T1 tercilise esetén 65%-os rizikó növekedéssel kell számolnunk a T3 tercilisebe tartozó betegek rizikójához képest (minden analízisben  $p < 0,05$ ).

**5. táblázat:** Multivariáns Cox analízis beültetés előtti KCCQ klinikai pontérték és fizikai limitációs pontérték T1 és T2 tercilisei prediktív értékének meghatározására összehasonlítva a T3 tercilissel, az összalálózásra, kombinált végpontra és szívelégtelenség események előfordulásra.

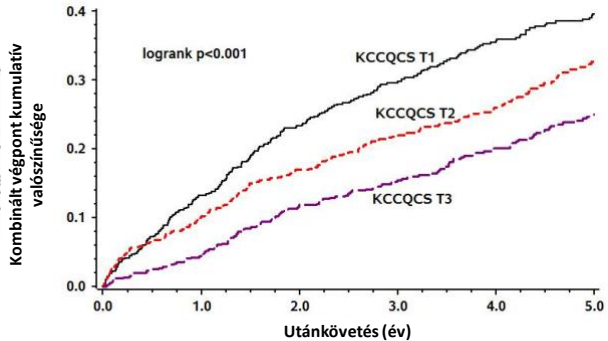
<b>Alap KCCQ pontértékek és hosszú távú kimenetel</b>			
<b>Szívelégtelenség/összalálózás (541/1689 beteg)</b>			
	HR	95% CI	P érték
KCCQ klinikai összesített pontérték T1 vs. T3	1.59	1.16-2.18	<b>0.003</b>
KCCQ klinikai összesített pontérték T2 vs. T3	1.36	0.99-1.87	<b>0.05</b>
KCCQ fizikai limitáció pontérték T1 vs. T3	1.93	1.40-2.65	<b>&lt;0.001</b>
KCCQ fizikai limitáció pontérték T2 vs. T3	1.62	0.99-1.87	<b>0.003</b>
<b>Szívelégtelenség események (414/1689 beteg)</b>			
	HR	95% CI	P érték
KCCQ klinikai összesített pontérték T1 vs. T3	1.71	1.37-2.13	<b>&lt;0.001</b>
KCCQ klinikai összesített pontérték T2 vs. T3	1.39	1.16-1.75	<b>0.003</b>
KCCQ fizikai limitáció pontérték T1 vs. T3	1.76	1.42-2.20	<b>&lt;0.001</b>
KCCQ fizikai limitáció pontérték T2 vs. T3	1.36	1.08-1.70	<b>0.007</b>
<b>Összmortalitás (271/1689 beteg)</b>			
	HR	95% CI	P érték
KCCQ klinikai összesített pontérték T1 vs. T3	1.76	1.37-2.27	<b>&lt;0.001</b>
KCCQ klinikai összesített pontérték T2 vs. T3	1.43	1.10-1.85	<b>0.006</b>
KCCQ fizikai limitáció pontérték T1 vs. T3	1.65	1.29-2.11	<b>&lt;0.001</b>
KCCQ fizikai limitáció pontérték T2 vs. T3	1.25	0.97-1.61	0.08

Kaplan-Meier analízis során amennyiben a beültetés előtti KCCQ kérdőív eredményei alapján, amennyiben a teljes betegpopulációra vonatkoztatott számított klinikai pontérték és fizikai limitáció pontérték alacsonyabb tercilisekbe (T1, T2) esett, mind az összalálózás, mind a kombinált végpont, mind pedig a szívelégtelenség események száma szignifikánsan magasabb volt (minden analízisben  $p < 0,001$ ). (5. ábra)





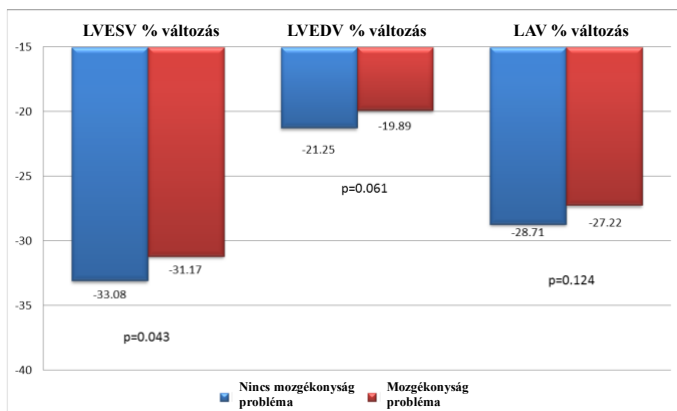
Esetszám (n)						
KCCQCS T1	590	557 (0.04)	528 (0.07)	460 (0.11)	360 (0.17)	284 (0.21)
KCCQCS T2	600	564 (0.03)	545 (0.05)	474 (0.09)	394 (0.11)	308 (0.16)
KCCQCS T3	600	586 (0.01)	561 (0.03)	476 (0.06)	378 (0.09)	305 (0.12)



Esetszám (n)						
KCCQCS T1	590	502 (0.13)	439 (0.23)	375 (0.30)	290 (0.35)	225 (0.40)
KCCQCS T2	600	520 (0.10)	473 (0.17)	409 (0.22)	330 (0.26)	251 (0.33)
KCCQCS T3	600	563 (0.04)	514 (0.12)	437 (0.15)	344 (0.20)	268 (0.25)

**5. ábra:** Kaplan-Meier analízis a teljes MADIT-CRT betegcsoportban CRT implantációt megelőzően a KCCQ kérdőívben jelzett klinikai pontérték tercilisei (T1, T2, T3) és az ösztörtalitás, illetve a kombinált végpont tekintetében.

Kiegészítésként megvizsgáltuk, hogy a 12 hónapos utánkövetés során volt-e különbség a bal kamrai reverz remodelling tekintetében azon CRT implantációt átesett betegekben, akik implantációt megelőzően mozgékonyág problémáról számoltak be, illetve akik ilyen problémát nem jeleztek. A 6. ábrán láthatóan azon betegekben, akiknél preimplant mobilitás probléma nem volt jelen, az LVESV szignifikánsan nagyobb százalékban csökkent a 12 hónapos utánkövetés során.



**6. ábra:** A 12 hónapos utánkövetés során mért LVESV, LVEDV, és LAV értékek százalékos változásának összehasonlítása CRT implantációon átesett betegekben a jelzett mozgékonyág probléma tekintetében.

## KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálatainkat krónikus szisztolés szívelégtelen betegekben végeztük, akik CRT indikációval rendelkeztek. Feltételeztük, hogy a jobb kamra funkciónak, továbbá az életminőségnek prognosztikus szerepe van ebben a betegcsoportban. Kutatásunkat egyrészt a Városmajori Szív és Érgyógyászati Klinikán létrehozott prospektív, utánkövetéses vizsgálatban résztvevő betegek körében, másrészt a randomizált, multicentrikus MADIT-CRT klinikai vizsgálat nagyszámú betegpopulációján végeztük.

1. A kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegekben a jobb kamra funkció meghatározása és prediktív szerepének vizsgálata során az alábbi következtetésekre jutottunk:
  - 1.1. Kardiális reszinkronizációs terápia hatására már 6 hónappal az implantációt követően javul az RVGLS és RVFWS által meghatározott jobb kamra funkció.
  - 1.2. A CRT beültetés előtt mért RVGLS által jelzett csökkent jobb kamra funkció mind a rövid távú, 6 hónapon belüli, mind pedig a 24 hónapos halálozás erős és független prediktora.

- 1.3. A CRT beültetést megelőzően mért, ROC analízis során vágópontként meghatározott 10,04% alatti RVGLS érték a 24 hónapos halálozás rizikóját ötszörösére emeli.
  
2. Közepes és jelentős tünetekkel (NYHA II-IVa) és CRT indikációval rendelkező szisztolés szívelégtelen betegekben az életminőség felmérése során az alábbi eredményeink születtek:
  - 2.1. CRT beültetés előtt az EQ-5D kérdőív elemei közül a mozgékonyág problémák és szorongás jelenléte a hosszú távú összmortalitás prediktorai.
  - 2.2. Továbbá azon betegekben, akiknél a 6 hónapos utánkövetés során nem volt észlelhető javulás a mozgékonyág és önellátás terén, illetve nem jeleztek javuló általános állapotot a vizuális analóg skálán, rosszabb hosszú távú kimenetellel számolhattunk.
  - 2.3. Emellett az implantációt megelőzően jelen lévő mozgékonyág probléma alacsonyabb klinikai válaszkészséggel, az önellátás problémák jelenléte kevesebb reverz remodellinggel járt együtt a 6 hónapos utánkövetés során.
  
3. Enyhe tünetekkel járó, vagy tünetmentes szisztolés szívelégtelenségben (NYHA I-II) szenvedő, a MADIT-CRT klinikai vizsgálatban résztvevő betegekben bevonáskor meghatározott életminőség prediktív szerepének felmérése során az alábbi megállapításokat tettük:
  - 3.1. Az általános EQ-5D és a szívelégtelenség specifikus KCCQ kérdőívek elemei prediktívnek bizonyultak a hosszú távú összmortalitásra, a szívelégtelenség események és összmortalitás kombinációjából képzett végpontra és a szívelégtelenség eseményekre önmagukban, mely független volt CRT kezeléstől és BTSZB jelenlététől.
  - 3.2. Továbbá, azon betegekben, akiknél mozgékonyág probléma volt jelen kisebb volt az LVESV százalékos változása alapján meghatározott reverz remodelling mértéke a 12 hónapos utánkövetés során.

## Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. **Nagy VK\***, Széplaki G\*, Perge P, Boros AM, Kosztin A, Apor A, Molnár L, Szilágyi Sz, Tahin T, Zima E, Kutyifa V, Gellér L, Merkely B. (2017) Quality of life measured with EuroQoL-five dimensions questionnaire predicts long term mortality. Response and reverse remodelling in cardiac resynchronisation therapy patients. *Europace*. DOI: 10.1093/europace/eux342.  
**IF: 4.521**, \* *megosztott első szerzőség*
2. **Nagy VK**, Széplaki G, Apor A, Kutyifa V, Kovács A, Kosztin A, Becker D, Boros AM, Gellér L, Merkely B. (2015) Role of right ventricular global longitudinal strain to predict early and long-term mortality in Cardiac Resynchronization Therapy patients. *PloS One*; 10(12):e0143907.  
**IF: 3.234**,
3. **Nagy VK\***, Merkely B\*, Gellér L, Kosztin A, McNitt S, Polonsky B, Goldenberg I, Zareba W, Kutyifa V. (2018) Quality of Life Predicting Long-Term Outcomes in Cardiac Resynchronization Therapy Patients Enrolled in MADIT-CRT. Submitted to *J Am Coll Cardiol*.  
*\* megosztott első szerzőség*

## Egyéb közlemények

1. Kutyifa V, Kloppe A, Zareba W, Solomon SD, McNitt S, Polonsky S, Barsheshet A, Merkely B, Lemke B, **Nagy VK**, Moss AJ, Goldenberg I. (2013) The Influence of Left Ventricular Ejection Fraction on the Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol.*, 61: 936-44.  
**IF: 14.669**
2. Kutyifa V, Gellér L, Bógyi P, Zima E, Aktas MK, Ozcan EE, Becker D, **Nagy VK**, Kosztin A, Szilágyi Sz, Merkely B. (2014) Effect of CRT-D versus CRT-P on Mortality in Heart Failure Patients - Results of a High-Volume, Single-Center Experience. *Eur J Heart Fail.*, 16(12):1323-30  
**IF: 5.247**
3. Kosztin A, Kutyifa V, **Nagy VK**, Gellér L, Zima E, Molnár L, Szilágyi Sz, Ozcan EE, Széplaki G, Merkely B. (2015) Longer right to left

ventricular activation delay at cardiac resynchronization therapy implantation is associated with improved clinical outcome in left bundle branch block patients. *Europace*. 18(4): 550-9.

**IF: 3.670**

4. Kutyifa V, Merkely B, Nagy VK, Apor A, Zima E, Gellér L. (2011) Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography-guided atrial fibrillation ablation procedure. *Interv Med Appl Sci*, 3(3): 97-99.
5. Szegedi N, Széplaki G, Kovács A, Nagy KV, Németh T, Kutyifa V, Molnár L, Osztheimer I, Zima E, Szilágyi Sz, Özcan EE, Gellér L, Merkely B. (2011) Reszinkronizációs Terápia – Primer implantáció és upgrade. *Card Hu*, 45: 5–11.
6. Széplaki G, Boros AM, Szilágyi Sz, Osztheimer I, Jenei Z, Kosztin A, Nagy VK, Karády J, Molnár L, Tahin T, Zima E, Gellér L, Prohászka Z, Merkely B. (2016) Complement C3a predicts outcome in cardiac resynchronization therapy of heart failure. *Inflamm Res.*;65(12): 933-40.

**IF: 2.143**

7. Kosztin A, Széplaki G, Kovács A, Földes A, Szokodi I, Nagy VK, Kutyifa V, Fórizs É, Végh EM, Gellér L, Becker D, Aradi D, Merkely B. (2017) Impact of CT-apelin and NT-proBNP on identifying non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Biomarkers.*; 22(3-4): 279-86.

**IF: 2.016**

8. Salló Z, Szegedi N, Osztheimer I, Nagy VK, Piros K, Perge P, Tahin T, Ábrahám P, Merkely B, Gellér L. (2017) Successful radiofrequency pulmonary vein isolation in a patient with left-sided pneumonectomy. *Romanian J Cardiol.*; 27/1.
9. Kosztin A, Vámos M, Aradi D, Schwertner WR, Kovács A, Nagy VK, Zima E, Gellér L, Duray GZ, Kutyifa V, Merkely B. (2017) De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. E-Pub. DOI 10.1007/s10741-017-9652-1.

**IF: 3.481**