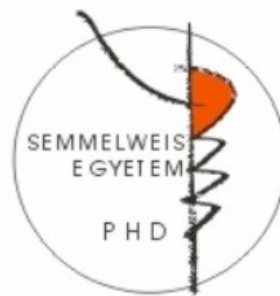


A kardiális reszinkronizációs terápia optimalizációja szisztolés szívelégtelenségben: a betegek válaszkészsége és új indikációk

Doktori tézisek

Dr. Kosztin Annamária

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



- Témavezető: Dr. Merkely Béla, D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Földes Gábor, Ph.D., egyetemi docens
- Hivatalos bírálók: Dr. Jánoskúti Lívía, habil egyetemi docens
Dr. Pap Róbert, Ph.D., egyetemi adjunktus
- Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sótónyi Péter, D.Sc., professor emeritus
- Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Lőrincz István, D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Szabó Gergely Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2017

Bevezetés

A kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) hatékony eszközös kezelés krónikus szisztolés szívelégtelenségben, amely csökkenti a mortalitást, a szívelégtelenség események előfordulását, javítja a funkcionális státuszt és az életminőséget a csökkent bal kamra funkcióval és megnyúlt QRS-sel rendelkező betegek esetében.

Azonban a terápiára kevésbé reagáló ún. non-responder betegek aránya még mind a mai napig igen magas, elérheti a 30-40%-ot, akikben a mortalitás és szívelégtelenség események rizikója jelentősen magasabb. Ennek megelőzésére az optimális betegszelekció és a reszinkronizációra nem reagáló betegek korai szelekciója kulcsfontosságú a későbbi terápiás továbblépés és a hosszú távú kimenetel tekintetében.

Az optimális betegszelekcióban, illetve a későbbi válaszkészség meghatározásában jelentős szerepet tölthetnek be a kardiális szérumbiomarkerek, így az NT-proBNP és egy új biomarker, az apelin.

Emellett feltételezik, hogy az intraoperatívan könnyen mérhető jobb és bal kamrai elektródák közti elektromos késésnek, a kettősjel-távolságnak kiemelt szerepe lehet a későbbi reponderitás predikációjában, mivel nem csak a két elektróda távolságát, de az esetleges hegszövet miatti elektromos késést is magában foglalja. Bár CRT esetében a legtöbb klinikai adat a bal Tawaraszárblokkal (BTSZB) rendelkező betegek pozitív válaszkészségéről ismert, a kettősjel-távolság szerepét QRS morfológia alapján eddig nem vizsgálták.

A CRT implantációra kerülő betegek egy jelentős részét képezik azok, akik már korábban pacemaker (PM) vagy implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) beültetésen estek át. Az ún. „CRT upgrade“-ről azonban az aktuális ajánlások nem egyértelműen foglalnak állást. Jóllehet, a jobb kamrai tartós ingerlés által létrehozott disszinkrónia hasonló a BTSZB morfológiájához, a CRT upgrade-re kerülő betegek hosszú távú klinikai válasza és kimenetele egyértelműen nem ismert.

A legutóbbi irányelv az upgrade elvégzését IIB indikációval és B evidencia szinttel említi, bár nincsenek nagy betegszámú, egy irányba mutató klinikai vizsgálatok ezen a téren. Így a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikájáról inicializált nagy, nemzetközi, multicentrikus, randomizált vizsgálat, a BUDAPEST Upgrade CRT klinikai kutatás fogja elsőként vizsgálni a CRT upgrade hatását az össz-mortalitásra, szívelégtelenség eseményekre és az echocardiographiás válaszkészségre nézve.

Célkitűzés

Kutatásunk célja olyan paraméterek vizsgálata volt, amelyek befolyásolják vagy előre jelzik a CRT-re adott klinikai válaszkészséget. Emellett a betegszelekció vonatkozásában olyan betegcsoport – a CRT upgrade-re kerülő betegek vizsgálata, akikről a nemzetközi irányelvek nem egyértelmű vagy nem minden esetben konzekvens ajánlást adnak.

1. Az optimális betegszelekció tekintetében vizsgáltuk a szérumbiomarker-szinteket. A kezdeti és 6 hónapos utánkövetéskor meghatározott C-Terminális-apelin prediktív szerepét hasonlítottuk a gold-standard NT-proBNP-hez az echocardiographia alapján non-responder betegek predikciójában, illetve ezen betegcsoport korai szelekciójában.
2. Az intraoperatív mérhető kettősjel-távolság meghatározásának szerepét vizsgáltuk az össz-mortalitásra és szívelégtelenség eseményekre, valamint a funkcionális és klinikai javulásra, így a vesefunkció, 6 perces járásteszt és NT-proBNP változására. Mindezen paramétereket a kezdeti QRS morfológia alapján a típusos és nem típusos BTSZB-os betegcsoportokban hasonlítottuk össze.
3. CRT upgrade témakörben a nemzetközi irodalomban 2016-ig megjelent összes olyan publikációt összegyűjtöttük, amelyben a „de novo CRT“ implantáción átesett betegcsoportot hasonlították össze a CRT upgrade-re kerülő betegekkel. A betegcsoportok kezdeti klinikai jellemzőinek, valamint az össz-mortalitás, szívelégtelenség események és a klinikai válasz közti különbségeket (echocardiographiás javulás, QRS csökkenése és NYHA funkcionális stádium javulása) vizsgáltuk.
4. Emellett a témában elsőként megjelenő hiánypótló, nagy, nemzetközi, multicentrikus, randomizált vizsgálat a BUDAPEST Upgrade CRT vizsgálat felépítését és előzetes eredményeit mutatjuk be.

Módszerek

Az egyszerűbb interpretáció és érthetőség céljából a prospektív vizsgálatok eredményeit, melyekben a szérumbiomarkerek és a kettősjel-távolság szerepét vizsgáltuk, külön kerülnek tárgyalásra mind a „Módszerek“, mind az „Eredmények“ alfejezetben.

1. A beválasztott betegcsoport

1.1 Betegcsoport a prospektív vizsgálatainkban

A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 2009 és 2010 között 125 beteget választottunk be a vizsgálatba, akik sikeres CRT implantáción estek át az aktuális ajánlásoknak megfelelően, azaz etiológiától függetlenül az optimális gyógyszeres terápia ellenére csökkent szisztolés bal kamra funkcióval (EF<35%), széles QRS-sel (>120ms) és tünetekkel (NYHA II-IVa) rendelkező krónikus szívelégtelen betegek kerültek a vizsgálatba.

A teljes betegcsoportból a szérumbiomarker meghatározásánál kizárásra kerültek azon betegek, akiknél a 6 hónapos kontroll vizsgálat során nem volt lehetőségünk szérumbiokémia mintavételére. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Kutatásetikai Bizottság jóváhagyásával végeztük minden beteg írásos beleegyezését követően.

1.2 A BUDAPEST CRT Upgrade vizsgálat

2014 novembere óta választunk be ischaemiás és non-ischaemiás szisztolés szívelégtelen betegeket, akiknél legalább 6 hónapja egy- vagy kétüregű PM vagy ICD implantáció történt, emellett csökkent bal kamra funkciójuk van (EF<35%) a szívelégtelenség tünetek mellett (NYHA II-IVa), és intermittáló vagy permanens (>20% pace arány), szélesen ingerelt QRS-sel rendelkeznek (QRS>150ms). A beválasztási- és kizárási kritériumokat az 1. Táblázat foglalja össze. A betegek a beválasztást követően 3:2 arányban CRT-D vs. ICD ágra randomizációra kerülnek.

1. Táblázat: A BUDAPEST CRT Upgrade study beválasztási és kizárási kritériumai

Beválasztási kritériumok	Kizárási kritériumok
1. Életkor >18 év	1. CABG vagy PCI ≤3 hónapja vagy tervezik a beavatkozást
2. Ischaemiás és non-ischaemiás szívelégtelen betegeket LVEF ≤35%	2. AMI ≤3 hónapja
3. legalább 6 hónapja egy- vagy kétüregű PM vagy ICD implantáció történt	3. Instabil angina
4. Jobb kamrai ingerlési arány ≥20% az	4. Tervezett szívtranszplantáció
	5. Akut myocarditis

<p>elmúlt ≥ 90 napban</p> <p>5. Ingerelt QRS szélesség ≥ 150 ms</p> <p>6. Szívelegtelenség tünetek: NYHA II-IVa, ≥ 3 hónapban a beválasztást megelőzően az optimális terápia ellenére</p> <p>7. Írásos beleegyezés</p>	<p>6. Infiltratív vagy hypertrófiás cardiomyopathia</p> <p>7. Súlyos primer mitrális vagy aorta vagy tricuspidalis billentyű stenosis vagy regurgitatio</p> <p>8. Tricuspidalis műbillentyű</p> <p>9. Súlyos jobb kamra-elégtelenség (jobb kamra basalis átmérő > 50mm)</p> <p>10. Súlyos veseelégtelenség (kreatinin > 200 $\mu\text{mol/l}$)</p> <p>11. Terhes nők vagy tervezett terhesség</p> <p>12. Bármely olyan faktor/ komorbiditás, ami a 12 hónapos követést nem teszi lehetővé</p> <p>13. Másik klinikai vizsgálatban való részvétel</p> <p>14. Saját BTSZB-os QRS morfológia</p>
--	---

2. Betegkövetés és vizsgálatok

Prospektív vizsgálatainkban minden vizit alkalmával fizikális vizsgálatot végeztünk NYHA stádium meghatározásával, emellett echocardiographia, részletes labor vizsgálat (szérum biomarkerrel), 6 perces járásteszt, EQ5D életminőség felmérés és pacemaker lekérdezés történt. A vizsgálatokat a beválasztáskor és 6 hónappal az implantációt követően végeztük el.

A BUDAPEST CRT Upgrade studyban az alkalmas betegek anamnézisének rögzítését követően fizikális vizsgálatot, 12 elvezetéses EKG-t (VVI vagy DDD üzemmódban 70 és 40/perces frekvencia mellett), echocardiographiás vizsgálatot, 6 perces járástesztet, EQ5D életminőség kérdőívet, egy részletes labor vizsgálatot (NT-proBNP és kreatinin mérésével kiegészítve) és pacemaker lekérdezést végzünk. A betegeket 12 hónapig követjük, az 1, 6 és 12 hónapos kontroll vizitek során.

Mindkét vizsgálat során standard echocardiographiás felvételeket vettünk fel Philips iE33 és S5-1 transzducer használatával (Philips Healthcare, Best, Hollandia). A bal kamrai ejekciós frakciót Simpson képlettel határozzuk meg.

EKG rögzítése minden vizit során kötelező volt, a QRS szélességet és morfológiát retrospektíven ugyanazon személy értékelte és rögzített az elektronikus adatbázisunkban.

A BUDAPEST CRT Upgrade study során a digitális EKG-k, pacemaker lekérdezések, és echocardiographiás felvételek a Városmajori Szív- és

Érgyógyászati Klinika ún. „Core lab” szerverére kerülnek feltöltésre minden centrumból.

3. Szérum biomarker szintek mérése

A humán szérum CT-apelin C-terminális Enzim Immunoassay kompetitív ELISA módszerrel lett meghatározva (RayBiotech, Inc., Norcross, USA), amely a C-terminális 77-aminosavhoz kötődve detektálja a pre-prohormonként szekretálódó 77-aminosav apelin -13, -31, -28 és 36-os fragmenseit. Az NT-proBNP-t Cobas proBNP II kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) ELISA kittel mértük. A mintákat -80C-on tároltuk, és egyszerre mértük a teljes beteganyag követésének lezárása után. A rutin laboratóriumi mérések (ionok, vesefunkció, vérkép) laborunkban használt automata kitek (Roche kit, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) segítségével történtek.

4. Pacemaker eszközök implantációja és lekérdezése

4. 1 A CRT implantáció prospektív vizsgálatunkban

A készülék implantációt az aktuális ajánlások szerint végeztük transzvéna elektróda implantációval. Sinus coronarius festés után az optimális targetvénaiba implantáltuk a bal kamrai elektródát, elsősorban posterior vagy lateralis pozícióba, a jobb kamrai elektródát pedig szeptalis pozícióba. Az elektródák pozicionálása után az elektromos paraméterek valamint a kettősjel-távolság került lemérésre.

4. 2 Operáció és upgrade a BUDAPEST CRT UPGRADE vizsgálatban

A CRT-D upgrade-et a randomizációt követő 14 napon belül kell elvégezni. A beavatkozás alatt az implantáció idejét, a sugárdózist, az elektródák típusát, a szövődményeket és a kettősjel-távolságot dokumentáljuk.

Az már ICD-vel rendelkező, és ICD ágra randomizálódott betegek, a vizsgálatvezető döntése alapján eshetnek át CRT-D upgrade-en, amely után „RV only” üzemmódba kell kapcsolni a készüléket. A korábbi jobb kamrai elektróda eltávolításáról szintén az operáló orvos dönt, a centrumok mindennapi klinikai gyakorlata és tapasztalata alapján. A bal kamrai elektródát javasolt transzvéna behatolásból a lateralis vagy posterior sinus coronarius oldalágba pozicionálni, de más alternatívára, így transeptalis elektróda implantációjára is lehetőség van.

4.3 A kettősjel-távolság mérése

A jobb kamrai elektróda behelyezése után intraoperatívan mérjük a jobb és bal kamrai elektródák közötti késést (Biotronik Reality SN6151087 Berlin,

Germany). Millisecundumban mérjük a két elektóda során érzékelt jelek csúcsa közötti különbséget.

4.4 A készülék programozása a BUDAPEST CRT upgrade vizsgálatban

A bradycardia beállítások során DDD(R) vagy VVI(R) üzemmódban 40-70 alapfrekvencia beállítása javasolt. Az optimális AV-késést SMART AV programmal vagy echocardiographiával vagy fix (120-140-es érzékelt és 140-160-as ingerelt) értékkel javasolt optimalizálni. A tachycardia beállítások során a 170-200/min-es VT1 monitorzóna mellett VF zóna beállítását kérjük terápiával 200/min fölött 2.5 szekundumos késés után 30J kezdeti energiájú sokk leadásával.

5. Végpontok

5. 1 Az NT-proBNP és CT-apolin prediktív szerepe során vizsgált végpontok

Primer végpontnak ezen alcsoport-analízisben a bal kamrai ejekciós frakció legalább abszolút 4%-os javulását tekintettük 6 hónappal a CRT implantációt követően. Másodlagos végpont az össz-mortalitás volt a 3 éves utánkövetési idő alatt.

5.2 A kettősjel-távolság prediktív szerepe során vizsgált végpontok

A primer kompozit végpontnak az össz-mortalitást és szívelégtelenség eseményeket tekintettük. Másodlagos végpont az össz-mortalitás volt.

Szívelégtelenség eseménynek azon dekompenzációs eseményeket tekintettük, amikor hospitalizáció történt, és intavénás diuretikum adására volt szükség. Vizsgáltuk emellett az ejekciós frakció, járástávolság és NT-proBNP javulását is.

Elsőként a kettősjel-távolságot folyamatos változóként vizsgáltuk, majd az alsó kvartilis alapján 86ms-nál dichotomizáltuk a teljes betegcsoportot

A két csoportot szintén tovább bontottuk típusos BTSZB jelenléte alapján

- 1) Kettősjel-távolság < 86 ms és típusos BTSZB
- 2) Kettősjel-távolság \geq 86 ms és típusos BTSZB
- 3) Kettősjel-távolság < 86 ms és nem típusos BTSZB
- 4) Kettősjel-távolság \geq 86 ms és nem típusos BTSZB

Végül külön vizsgáltuk azt a betegcsoportot, ahol a legkifejezettebb pozitív klinikai választ vártuk: típusos BTSZB és kettősjel-távolság \geq 86 ms, ezt a betegcsoportot hasonlítottuk a nem típusos BTSZB-os és 86ms alatti kettősjel-távolsággal rendelkező betegekhez.

Analízisünket kiegészítettük a kettősjel-távolság, mint folyamatos változó quartiliseinek korrelációjával az NT-proBNP változása és a primer végpont vonatkozásában.

5.3 Végpontok és a vizsgálatok kiválasztása a meta-analízis során CRT upgrade vs. de novo CRT implantáció témájában

Vizsgálatunkat elsőként a PROSPERO adatbázisban regisztráltuk (No CRD42016043747). Egy áttekintő irodalomkutatást végeztünk a PubMed, Research Gate és Google Scholar oldalakon 2006 és 2016 közötti olyan eredeti, angol nyelvű közleményekből, amelyek végpontként össz-mortalitást, szívelégtelenség eseményeket, echoardiographiás javulást és klinikai javulást (QRS és NYHA stádium változása) vizsgáltak.

5.4 Végpontok a BUDAPEST-CRT upgrade vizsgálatban

A primer végpont az össz-mortalitás, szívelégtelenség események és a 15% alatti ESV csökkenés kompozit végpontja 12 hónappal a CRT upgrade-et követően. Másodlagos végpont önállóan az össz-mortalitás, szívelégtelenség események és az echocardiographiás események változása (EDV, EF). Harmadlagos végpont a funkcionális javulás, NYHA stádium változása, életminőség javulása, NT-proBNP szint csökkenése 12 hónap múlva.

6. Statisztikai módszerek

A statisztikai számításokat Graph Pad 6.0 és 7.0 (Graph Pad Inc., CA, USA), SPSS 9-es verzió (IBM, NY, USA) vagy Comprehensive Meta-Analysis 3.3 (Biostat, Inc., USA) programokkal végeztük. A folyamatos változókat normál eloszlásnál „átlag±szórás”, a nem normál eloszlásnál „medián” és „interkvartilis” tartománnyal, a kategorikus változókat „db, %” formátumban adtuk meg. A betegcsoportokat nem párosított t-tesztel (normál eloszlásnál), Mann–Whitney U-tesztel (nem normál eloszlásnál), vagy χ^2 / Fisher tesztel (kategorikus változókat) hasonlítottuk össze. Az össz-mortalitást Kaplan-Meier görbével ábráztuk. A multivariáns Cox modellben „In forward stepwise” számítás történt a releváns klinikai paraméterek illesztését követően 95%-os konfidencia intervallummal. A p-érték <0.05 esetén tekintettük eredményeinket szignifikánsnak. Univariáns és multivariáns receiver-operating characteristic (ROC) görbe alkalmazásánál a szignifikáns p érték elérése esetén a legnagyobb sensitivitással és specificitással rendelkező értékkel számoltunk tovább az univariáns és multivariáns logisztikus regresszióval. Meta-analízisünkben a vizsgálatok közti heterogenitást ú.n. Q és I^2 statisztikával számoltuk, amely szignifikanciája miatt „random-effect” modelt használtunk.

Eredmények

1. Optimális betegszelekció és intraoperatív technikák a klinikai válaszkészség predikciójában és a non-responder betegek korai kiszűrésében

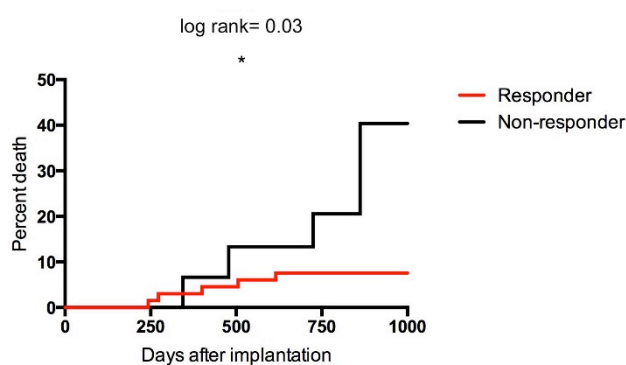
1.1 Optimális betegszelekció és a non-responder betegek korai kiszűrése NT-proBNP és CT-apelin meghatározásával

Kiindulási klinikai jellemzők

Az alábbi alvizsgálatunkba 81 beteget választottunk be, akik átlagos életkora $64,9 \pm 10,5$ év volt, átlagos bal kamrai ejekciós frakciójuk $28,5 \pm 6,5\%$, átlagos QRS szélességük $167,7 \pm 29,8$ ms. Típusos BTSZB-kal a betegek 86%-a rendelkezett, 75%-a NYHA III-as funkcionális stádiumban volt a bevéasztáskor, 59%-uknak volt ischaemiás szívelégtelensége. A kiindulási klinikai paraméterekben, kórtörténetben, echocardiographiás paraméterekben és a kezdeti szérumbiomarker szintekben nem volt szignifikáns különbség a későbbi responder és non-responder betegek között.

Klinikai válasz és prognózis

A betegeket átlagosan 795 ± 99 napig követtük, ezalatt 7 beteg (9%) halt meg. A meghatározott echocardiographiás responderitás szerint 15 beteg volt non-responder (18,5%) 6 hónappal az implantációt követően. A responder betegekben a bal kamrai ejekciós frakció és volumenek szignifikánsan javultak (EF: $28,1 \pm 6,0\%$ vs. $41,3 \pm 7,9\%$, ESV: $179,1 \pm 64,9$ ml vs. $117,9 \pm 58,9$ ml, $p < 0,001$, EDV: $248,6 \pm 80,2$ ml vs. $196,7 \pm 77,5$ ml, $p < 0,001$). A non-responder



Patients at risk	0	250	500	750	1000
Responders	66	66	64	51	7
Non-responders	15	15	14	11	3

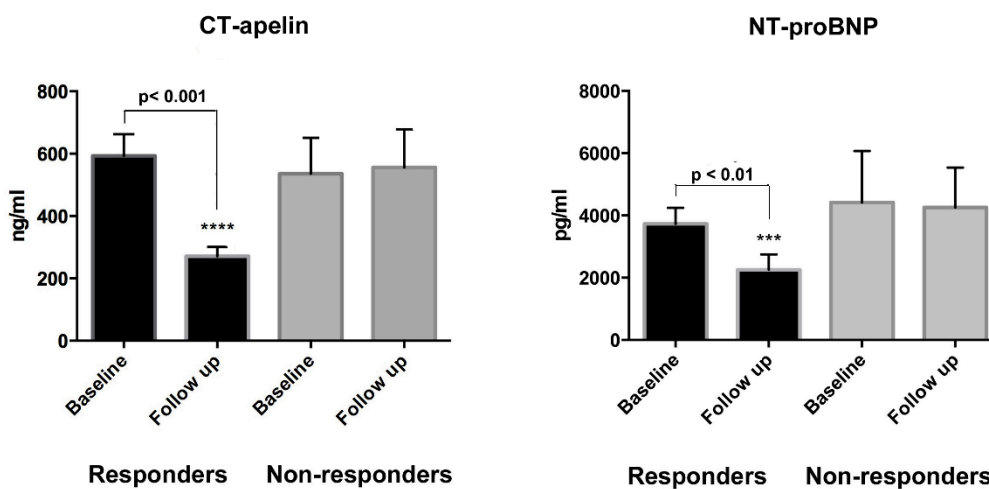
1. Ábra: Kaplan-Meier túlélési görbe a responder és non-responder betegekben

és a responder betegek összmortalitását vizsgálva, a non-responder betegek közel négyszer nagyobb rizikóval rendelkeztek (HR: 3.75; 95% CI: 1.00-13.97; $p=0.049$), mindez a különbség a releváns klinikai paraméterek illesztését követően is megmaradt. Az echocardiographiás reponderitás a mortalitás független prediktív faktorának tekinthető (illesztett HR: 4.54, 95% CI: 1.14 - 18.15, $p=0.03$) (1. Ábra).

Biomarkerek szerepe a non-responder betegek szelekciójában

A kiindulási szérumban CT-apelin és NT-proBNP szintek között nem volt szignifikáns különbség a responder és non-responder betegcsoportban ($p=0.74$). ROC teszttel ezen paraméterek nem bizonyultak a későbbi válaszkészség prediktorainak (apelin: AUC 0.48; 95% CI: 0.29-0.70; $p=0.87$, NT-proBNP: AUC 0.53; 95% CI: 0.37-0.70; $p=0.73$).

Azonban a responder betegekben 6 hónappal az implantációt követően mind a szérumban CT-apelin szintje (549.5 ng/ml-ről [IQR: 1238-4492] 211.0 ng/ml-re [IQR: 113.8-416.8]; $p<0.001$), mind az NT-proBNP (2561 pg/ml-ről [IQR: 1173-4616] 1253 pg/ml-re [IQR: 516-2519]; $p=0.007$), szignifikánsan csökkent, míg változatlan maradt a non-responderoknál (CT-apelin: 472.5 ng/ml-ről [IQR: 307.8-700.3] 541.0 ng/ml-ra [IQR: 278.3-831.0]; $p=0.80$ / NT-proBNP: 3126 pg/ml-ről [IQR: 1238-4492] 2676 pg/ml-ra [IQR: 1947-4354]; $p=0.91$)(2. Ábra).

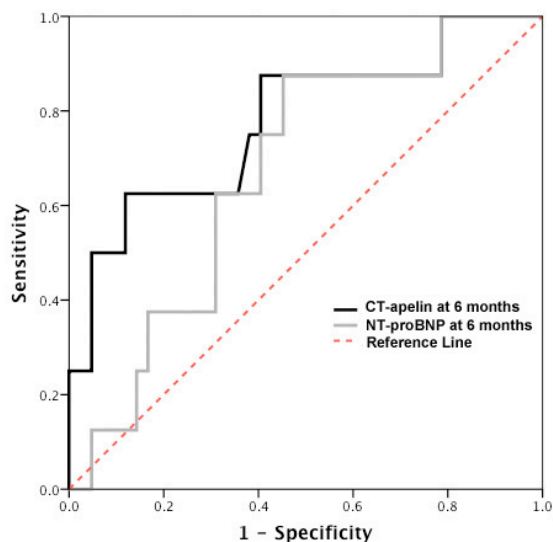


2. Ábra Szérumban biomarker változás responder és non-responder betegekben

ROC analízissel vizsgáltuk a 6 hónapos CT-apelin és NT-proBNP szintek diagnosztikus szerepét a non-responder betegek szelekciójában (CT-apelin: AUC 0.78; 95% CI: 0.59-0.97; $p<0.01$, NT-proBNP: AUC 0.75; 95% CI: 0.62-0.88; $p=0.005$). A meghatározott legmagasabb szenzitivitás és specificitás alapján, az optimális határértékek CT-apelinnél 268.5 ng/ml és NT-proBNP-nél 1348.5 pg/ml voltak. Ezen szérumban szinttel nagyobb CT-apelin esetén a betegek 10-szer nagyobb eséllyel igazolódtak non-respondernek (OR: 10.3, 95% CI; 1.16 – 91.43 $p=0.04$), míg magasabb NT-proBNP szint esetén 16-szor nagyobb valószínűséggel (OR: 16.0, 95% CI; 1.96 – 130.68; $p=0.01$).

Azonban a multivariáns ROC teszt alapján a CT-apelin szignifikánsan jobb diagnosztikus értékkel bírt az NT-proBNP-hez képest (CT-apelin: AUC 0.78; 95% CI: 0.59-0.97; $p=0.013$ vs. NT-proBNP: AUC 0.67; 95% CI: 0.49-

0.85; $p=0.13$, 3. Ábra), amit a multivariáns logisztikus regresszió is alátámasztott (CT-apelin: $p=0.01$, NT-proBNP: $p=0.41$).



3. Ábra CRT non-responderitás Receiver-Operator Characteristic görbe 6 hónapos CT-apelin és NT-proBNP szintek diagnosztikus teljesítményének összehasonlítása

1.2 A kettősjel-távolság, mint intraoperatív paraméter szerepe a kimenetelre

Kiindulási klinikai jellemzők

Összesen 125 beteg került beválasztásra, az átlag életkor $67,0 \pm 8,6$ év, az átlagos ejekciós frakció $28,2 \pm 6,5$ % volt. A betegek nagy része (71%) NYHA III funkcionális osztályba tartozott, 62%-uk BTSZB-kal, 60%-uk ischaemiás szívelégtelenséggel rendelkezett, a kettősjel-távolság átlagosan $106,10 \pm 29,98$ ms volt. A BTSZB-os alcsoportban a kettősjel-távolság $109,80 \pm 30,31$ ms, míg a nem BTSZB-os alcsoportban ennek az értéke $100,0 \pm 28,72$ ms volt ($p=0.07$). A kettősjel-távolság alsó quartilise szerinti rövidebb (<86 ms), illetve hosszabb (≥ 86 ms) kettősjel-távolsággal rendelkező betegcsoport kiindulási klinikai paramétereiben, az echocardiographiás értékeiben, gyógyszeres kezelésében, labor értékeiben nem volt szignifikáns különbség.

Ezután a teljes betegpopulációt két csoportra osztottuk: a várható legnagyobb klinikai válasz szerinti BTSZB-os és ≥ 86 ms kettősjel-távolsággal rendelkező betegekre, illetve a BTSZB-os és rövid kettősjel-távolsággal vagy nem BTSZB-kal rendelkező betegekre. Előbbi csoportban az ischaemiás etiológia (50% vs. 69%; $p=0,04$), előzetes bypass műtét kisebb százalékban fordult elő (12% vs. 26%; $p=0,04$), magasabb volt az átlagos bal kamrai végszisztolés volumen (LV ESV: $194,5 \pm 70,0$ ml vs. $168,3 \pm 56,4$ ml; $p=0,04$),

kiseb arányban fordultak elő a NYHA IV funkcionális osztályú betegek (8% vs. 3%; $p=0,01$), és magasabb volt a szinusz ritmus előfordulási gyakorisága (82% vs. 51%; $p=0,001$).

A klinikai kimenetel kettősjel-távolság szerint

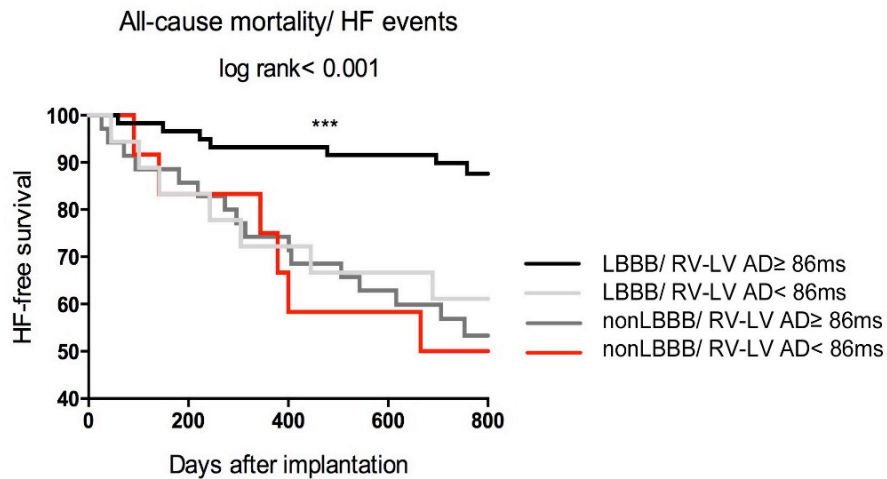
Az átlagos 2,2 éves utánkövetési idő alatt, 44 (35%) beteg érte el a primer kompozit végpontot, a rövid kettősjel-távolsággal rendelkező betegek közül 60 esetben (53%) fordult elő szívelégtelenség esemény vagy halál, hosszabb kettősjel-távolság esetén 28 betegnél (29%). Összesen 36 beteg (29%) halt meg, ebből 11-en (37%) a rövid-, még 25-en (26%) a hosszabb kettősjel-távolsággal rendelkezők csoportjában.

Azon betegek, akik kettősjel-távolsága ≥ 86 ms, szignifikánsan alacsonyabb rizikóval rendelkeztek szívelégtelenség események vagy halál ($p=0.003$), illetve önmagában az össz-mortalitás előfordulására is ($p=0.004$). Multivariáns Cox regressziós analízissel vizsgálva, a kettősjel-távolság független prediktív faktornak tekinthető, a ≥ 86 ms kettősjel-távolsággal rendelkező betegek esetében 56%-kal alacsonyabb volt a szívelégtelenség esemény vagy halál előfordulásának rizikója (HR: 0.44; 95%CI 0.23–0.82; $p=0.001$), és 52%-kal alacsonyabb volt az össz-mortalitási rizikójuk (HR: 0.48; 95% CI 0.23 – 1.00; $p=0.05$) a releváns klinikai paraméterek (így a BTSZB morfológia, etiológia, kor) illesztését követően.

A klinikai kimenetel kettősjel-távolság és BTSZB morfológia szerint

A BTSZB-os betegeknél a ≥ 86 ms-ot meghaladó kettősjel-távolság esetében a szívelégtelenség/mortalitási- ($p<0,001$) és össz-mortalitási ($p=0,01$) rizikó szignifikánsan alacsonyabb volt azokhoz viszonyítva, akiknél a kettősjel-távolság rövidebb volt (<86 ms) vagy azokhoz képest, akik nem típusos BTSZB-kal rendelkeztek (4. Ábra). Ez a különbség egy 77%-os össz-rizikó csökkenést mutatott a kompozit végpont (HR: 0,23; 95%CI 0,11-0,49; $p<0.001$), és 65%-os csökkenést a mortalitás (HR: 0.35; 95%CI 0.16-0.75; $p=0.007$) tekintetében a klinikailag releváns paraméterek illesztése után.

A nem BTSZB-os betegeknél nem volt szignifikáns különbség a kettősjel-távolság szerint a szívelégtelenség/halálozás vagy össz-mortalitás tekintetében (szívelégtelenség/össz-mortalitás HR=0,63; 95%CI 0,26-1,49; $p=0,29$, össz-mortalitás HR=0,43; 95%CI 0,15-1,20; $p=0,11$).



Patients at risk

LBBB/ RV-LV AD ≥ 86ms	60	58	56	55	29
LBBB/ RV-LV AD < 86ms	18	16	14	13	7
nonLBBB/ RV-LV AD ≥ 86ms	35	30	27	22	10
nonLBBB/ RV-LV AD < 86ms	12	11	8	8	6

4. Ábra Kaplan-Meier kumulatív szívelégtelenségi/halálozási valószínűség BTSZB-os EKG morfológia mellett és kettősjel-távolsággal

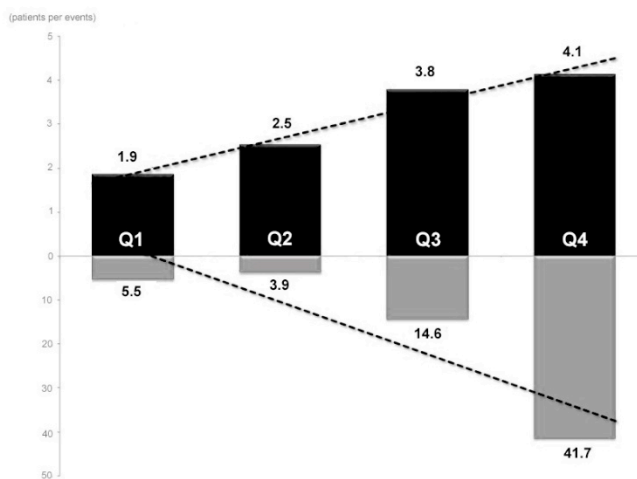
A funkcionális- és labor paraméterek változása a kettősjel-távolság alapján

A BTSZB-os és ≥ 86 ms kettősjel-távolsággal rendelkező betegcsoportban a 6 hónapos utánkövetés során 33 esetben (55%) volt 300 méternél hosszabb 6 perces járásteszt, ami szignifikánsabb több volt a nem BTSZB-os vagy rövidebb kettősjel-távolsággal rendelkező betegekhez képest (55% vs. 35%; $p=0.03$).

A labor- és echocardiographiás paraméterek változásában szintén a BTSZB-os, hosszabb kettősjel-távolsággal rendelkező betegek esetében találtunk szignifikáns javulást: az NT-proBNP (1216 pg/ml (IQR: 326,9 / 2630) vs. 1887 pg/ml (IQR: 1140 / 3300); $p = 0,03$) szérumban kreatinin ($96,3 \pm 56,6$ $\mu\text{mol/l}$ vs. $122,1 \pm 46,9$ $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,01$) és a karbamid ($7,6 \pm 4,7$ mg/dl vs. $10,9 \pm 5,6$ mg/dl; $p = 0,001$), valamint a bal kamrai ejekciós frakció (EF: $28,0 \pm 7,1\%$ - $36,3 \pm 12,3\%$; $p < 0,001$) tekintetében.

Ha a kettősjel-távolság értékének quartilisei szerint vizsgáltuk az NT-proBNP szint csökkenését és a szívelégtelenség/halálozás előfordulását, akkor közel lineáris összefüggést találtunk, a hosszabb kettősjel-távolsággal arányosan csökkent az NT-proBNP szintje és a szívelégtelenség események, valamint az össz-mortalitás előfordulása (5. Ábra).

Patients per HF/ death events by RV-LV AD quartiles



Relative NT-proBNP changes by RV-LV AD quartiles

Interquartile range of RV-LV activation delay Q1 Q2 Q3 Q4
 <86 ms 86-99 ms 100-128ms ≥129ms

5. Ábra. A betegek szívelégtelenségi/halálozási incidenciája, és az NT-proBNP relatív változása a kettősjel-szélesség quartilisei szerint

2. A CRT upgrade kérdései

2.1 Szakirodalmi áttekintés és meta-analízis CRT upgrade vs. de novo CRT implantáción átesett betegek klinikai kimenetelében

Összesen 17 tanulmányt választottunk be az analízisbe 6628 beteg vizsgálatával, ebből 4549 beteg de novo CRT implantáción, 2079 beteg CRT upgrade-en esett át. A publikációk obszervációs retrospektív- vagy prospektív vizsgálatok voltak: döntően egy centrumos, négy esetben több centrumos kutatás, és egy nagy elemszámú Európai regiszter.

A vizsgálatokba történő beválasztási kriteriumok közé tartozott a csökkent bal kamrai ejekciós frakció $\leq 35\%$ és NYHA III-IVa funcionális stádium. A vizsgálatok több mint 50%-ában találtunk a két betegcsoport kiindulási paramétereit között szignifikáns különbséget: az upgrade-en átesett betegcsoportra jellemző volt a magasabb átlag életkor, nagyobb valószínűséggel pitvarfibrilláltak és szélesebb volt az ingerelt QRS szélességük.

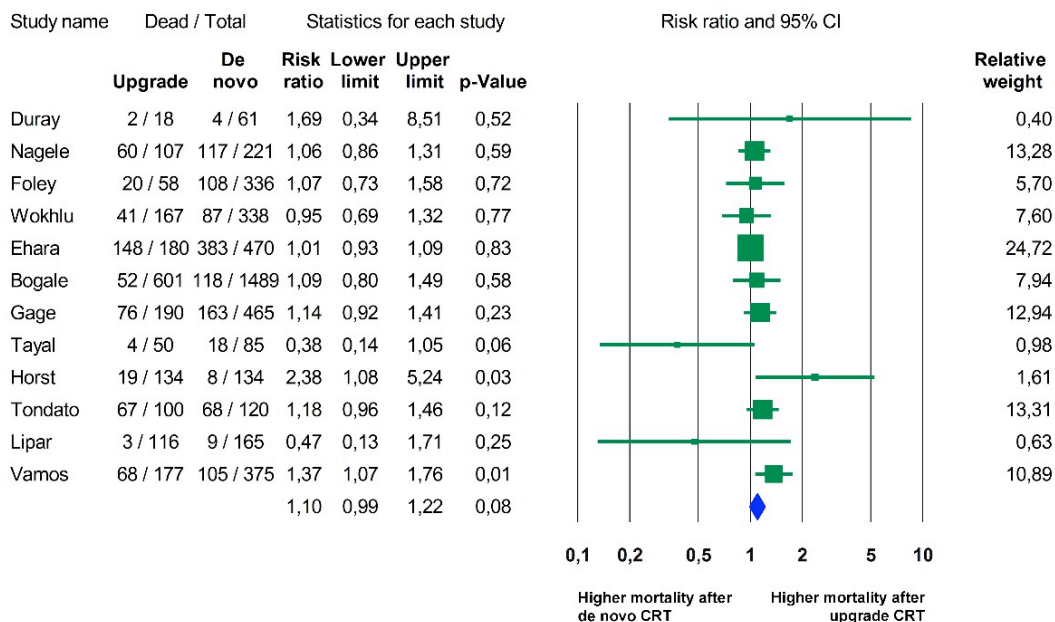
Összmortalitás és szívelégtelenség események

A nyers mortalitási adatok 12 tanulmányban, 6157 beteg esetében voltak elérhetőek, míg a nem illesztett vagy illesztett hazard ratio-k három és négy esetben voltak elérhetőek, melyek összesen 1734 és 1229 esetet foglaltak

magukba. Az upgrade és a de novo CRT-s betegcsoportok öszmortalitása között nem volt szignifikáns különbség (RR 1,10, 95%CI 0,99–1,22, p=0,08, I2=36,5%) (6. Ábra), és ugyancsak hasonló eredményeket mutattak a korrigált és a nem korrigált hazard ratio-k is (HR 1,07, 95%CI 0,72–1,57, p=0,74, I2=73,65%) (illetve HR: 0,81, 95%CI 0,36-1,81, p=0,61). Azokban a kutatásokban amelyekben a szívelégtelenség események előfordulása elérhető volt, a szívelégtelenségi rizikó szignifikánsan magasabbnak bizonyult a de novo implantációban részesültek között (RR 1,15, 95%CI 1,04-1,27, p=0,01, I2=46,5%).

Bal kamrai reverz remodelling és klinikai javulás

A reverz remodelling mértéke a bal kamrai ejekciós frakció és a végdiasztolés volumen tekintetében hasonlóan alakult a két csoportban (Δ EF de novo CRT 6,85% vs. upgrade 9,35%, p=0,235); (Δ EDV de novo CRT -23,0ml vs. upgrade -20,0ml; p=0,730). A tünetekre vonatkozólag, a NYHA funkcionális osztályban való változás is összehasonlítható volt a de novo- és upgrade CRT implantációt követően (Δ NYHA de novo CRT -0,74 vs. upgrade -0,70 stádium; p=0,737). Amikor a QRS-keskenyedést hasonlítottuk össze, szintén nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között (Δ QRS de novo -9,6ms vs. upgrade -29,5ms; p=0,485).



6. Ábra. Öszmortalitási rizikó de novo vs. upgrade CRT implantációt követően

2.2 Aktuális status és a BUDAPEST Upgrade CRT vizsgálat előzetes eredményei

Beválasztási és kiindulási paraméterek

Összesen 26 centrum vesz részt a vizsgálatban, 20 európai (Magyarország, Csehország, Németország, Lengyelország, Oroszország, Szerbia és Szlovénia) és 6 izraeli centrum.

2014 novemberétől 111 beteget választottunk be és randomizáltunk, 67 beteg (60%) CRT-D és 44 beteg (40%) ICD ágra került.

A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán összesen 64 (58%) beteg került beválasztásra, ebből 3 beteg visszavonta a beleegyezését. A fennmaradó 61 betegnél, 36 (59%) beteg CRT-D és 25 (41%) az ICD ágra randomizálódott. Az utóbbi csoportnál 4 esetben történt CRT-D implantáció, amely készülékeket „RV only” üzemmódba kacsoltunk. A Klinikánkon beválasztott teljes betegpopuláció kiindulási paramétereit tekintve, 48 esetben konvencionális pacemaker és 14 esetben ICD készülékkel rendelkeztek. Az átlagos ejekciós frakció $28,6 \pm 4,5\%$, átlag életkoruk $72,0 \pm 6,1$ év volt, és összesen 7 nőbeteg (12%) került beválasztásra, ezen paraméterek nem mutattak szignifikáns eltérést a CRT-D és ICD csoportok között.

Az implantáció sikeraránya és biztonságossága

Mindeddig a CRT-D ágon két esetben (6%) az első bal kamrai elektróda implantációs kísérlet sikertelen volt nem megfelelő sinus coronárius oldalág miatt. Ezután egy betegnél transzseptális bal kamrai elektróda implantációt végeztünk, a másik beteg ismételt beavatkozásra vár.

Az implantációk során, 7 (12%) betegnél a korábbi jobb kamrai elektródát sikeresen explantáltuk. Szövődmények közül haematoma, infekció vagy pneumothorax eddig még nem jelentkezett.

Utánkövetés, szívelégtelenség esemény és összmortalitás

Jelenleg összesen 44 (72%) beteg fejezte be a 12 hónapos utánkövetést. Egy beteget hospitalizáltuk szívelégtelenség dekompenzációja miatt az ICD ágon, aki ezután átkerült a biventrikuláris karra, majd nem kardiovaszkuláris okból kifolyólag a későbbiekben meghalt. Emellett összesen 7 szívelégtelenség esemény történt, minden esetben ICD ágon lévő betegeknél, akik ezután CRT-D ágra kerültek, akikből 4 nem rendelkezett előzetes bal kamrai elektródával, és így upgrade-et kellett végezni.

Következtetések

1. A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán végzett prospektív vizsgáltunk során kimutattuk, hogy betegpopulációnkban 20% volt a non-responder betegek aránya, akik négyszer nagyobb rizikóval rendelkeztek az össz-mortalitás tekintetében. Multivariáns regresszióval az általunk meghatározott echocardiographiás reponderitás a halálozás független prediktív faktorának bizonyult.
2. Kimutattuk, hogy önmagukban a szérumbiomarkerek, az NT-proBNP és CT-apelin CRT implantáció előtt mért szintjei nem alkalmasak a responderitás predikciójára, mivel a későbbi kimenetel multifaktoriális. Azonban a 6 hónappal az implantációt követő szérumbiomarkerek szintjei közül mindkét biomarker értéke szignifikánsan csökkent. A non-responder betegek korai szelekciójában azonban a CT-apelin jobb diagnosztikus értékét találtuk.
3. Az általunk intraoperatíván vizsgált kettősjel-távolság a teljes betegcsoportban lineárisan korrelált az össz-mortalitással, illetve az NT-proBNP csökkenésével. Minél hosszabb kettősjel-távolságot sikerült elérni az implantáció során, annál kedvezőbb kimenetelt tapasztaltunk.
4. Kimutattuk, hogy a kettősjel-távolság a BTSZB-os betegcsoportban az össz-mortalitás és szívelégtelenség események független prediktív faktora, a nem típusos BTSZB-os betegekben azonban ezt nem találtuk.
5. A 86ms-nál hosszabb kettősjel-távolsággal rendelkező betegek szignifikánsan nagyobb javulást mutattak az echocardiographiás válasz, NT-proBNP és szívelégtelenség események, valamint össz-mortalitás tekintetében. A legjobb klinikai kimenetelt a BTSZB-kal rendelkező, hosszú kettősjel-távolsággal bíró betegcsoport mutatta.
6. Meta-analízisünk során igazoltuk, hogy a CRT upgrade-en átesett betegek a de novo reszinkronizációban részesülő betegekkel összehasonlítva egy vulnérabilisabb, idősebb betegcsoport nagyobb arányú pitvarfibrilláció előfordulásával.
7. Azonban mindkét betegcsoport hasonlóan jó klinikai választ mutatott az össz-mortalitás és echocardiographiás válasz, QRS csökkenés és NYHA stádium javulás tekintetében. Az össz-

mortalitás vonatkozásában az adjusztált modellt közlő vizsgálatokban - ugyancsak egybehangzó eredménnyel - a két betegcsoport között nem volt szignifikáns különbség.

8. A BUDAPEST Upgrade CRT study, amely az első multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat CRT upgrade témában, fogja elsőként vizsgálni a beavatkozás hatékonyságát és biztonságosságát. A CRT-D illetve ICD ágra történő randomizációt követően vizsgáljuk az echocardiographiás választ, össz-mortalitást, szívelégtelenség eseményeket, valamint a funkcionális javulást a 12 hónapos követési idő alatt.
9. Előzetes eredményeink alapján a beavatkozás biztonságos és hatékony eljárás.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke:

1. **Kosztin A***; Kutyifa V*; Nagy KV; Gellér L; Zima E; Molnár L; Szilágyi Sz; Özcan EE; Széplaki G; Merkely B:
Longer right to left ventricular activation delay at cardiac resynchronizaton therapy implantation is associated with improved clinical outcome in left bundle branch block patients.
Europace 2016; 18(4): 550-559. **IF: 4.021**
2. **Kosztin A***, Széplaki G*, Kovács A, Földes G, Szokodi I, Nagy KV, Kutyifa V, Fórizs É, Végh EM, Gellér L, Becker D, Aradi D, Merkely B:
Impact of CT-apelin and NT-proBNP on identifying non-responders to cardiac resynchronization therapy.
Biomarkers 2017; May - Jun;22(3-4):279-286. **IF: 2.016**
3. Merkely B; **Kosztin A**; Róka A; Gellér L; Zima E; Kovács A; Boros AM; Klein H; Wranicz JK; Hindricks G; Clemens M; Duray G; Moass AJ; Goldenberg I*; Kutyifa V*:
Rationale and design of the BUDAPEST-CRT Upgrade Study: a prospective, randomized, multicenter clinical trial.
Europace [Epub ahead of print 2016 Oct 6] **IF: 4.021**

A disszertációhoz nem kapcsolódó publikációk jegyzéke:

1. **Kosztin A**; Soós P; Polgár L; Kutyifa V; Becker D; Kovács A; Merkely B:
EORP Szívelgtelenség Regiszter a Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinikán.
Cardiol Hung 2014; 44(4): 218-223.
2. Kutyifa V, Gellér L, Bógyi P, Zima E, Aktas MK, Ozcan EE, Becker D, Nagy VK, **Kosztin A**, Szilágyi S, Merkely B:
Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator versus cardiac resynchronization therapy with pacemaker on mortality in heart failure patients: results of a high-volume, single-centre experience.
Eur J Heart Fail 2014; 16(12): 1323-1330. **IF: 6.526**

3. Merkely B, Gara E, Lendvai Z, Skopal J, Leja T, Zhou W, **Kosztin A**, Várady G, Mioulane M, Bagyura Z, Nemeth T, Harding SE, Földes G:
Signalling via PI3K/FOXO1A Pathway Modulates Formation and Survival of Human Embryonic Stem Cell-Derived Endothelial Cells:
Stem Cells Dev 2015; 24(7): 869-878. **IF: 3.777**
4. Nagy VK, Széplaki G, Apor A, Kutiyifa V, Kovács A, **Kosztin A**, Becker D, Boros AM, Gellér L, Merkely B:
Role of Right Ventricular Global Longitudinal Strain in Predicting Early and Long-Term Mortality in Cardiac Resynchronization Therapy Patients.
Plos One 2015; 10(12): e0143907. **IF: 3.057**
5. Széplaki G, Boros AM, Szilágyi S, Osztheimer I, Jenei Z, **Kosztin A**, Nagy KV, Karády J, Molnár L, Tahin T, Zima E, Gellér L, Prohászka Z, Merkely B:
Complement C3a predicts outcome in cardiac resynchronization therapy of heart failure.
Inflamm Res 2016; 65(12): 933-940. **IF: 2.557**
6. **Kosztin A**, Costa J, Moss AJ, Biton Y, Nagy VK, Solomon S, Gellér L, McNitt S, Polonsky B, Merkely B, Kutiyifa V:
Clinical presentation at first heart failure hospitalization does not predict recurrent heart failure admission
ESC Heart Failure [Epub ahead of print 2017 Mar]
7. Lakatos B, Tósér Z, Tokodi M, Doronina A, **Kosztin A**, Muraru D, Badano LP, Kovács A, Merkely B:
Quantification of the relative contribution of the different right ventricular wall motion components to right ventricular ejection fraction: the ReVISION method
Cardiovasc Ultrasound 2017 Mar 27;15(1):8. **IF: 1.463**