

KATEDRA KARDIOLOGII INTERWENCYJNEJ
I ELEKTROKARDIOLOGII
UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI
KLINIKA ELEKTROKARDIOLOGII

ODDZIAŁ KARDIOLOGICZNY
WOJEWÓDZKIEGO SZPITALA SPECJALISTYCZNEGO W OLSZTYNIE

**Ocena skuteczności terapii przy użyciu wszczepialnych kardiowerterów-
defibrylatorów u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii
niedokrwiennej i innej niż niedokrwiennej.**

Rozprawa doktorska

Lek. Krystian Bojko

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jerzy Krzysztof Wranicz

Olsztyn 2023

Streszczenie

Wstęp: Od czasu wyników badania MADIT wiadomo, że skuteczność prewencji SCD przy pomocy wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ICD, implantable cardioverter-defibrillator) jest wyższa niż stosowanie leków antyarytmicznych. Dlatego też metodą z wyboru leczenia chorych zagrożonych SCD stała się implantacja ICD.

Minęły 43 lata od wszczepienia pierwszego ICD, ale nadal nie wszystkie problemy zostały rozwiązane. Jednym z głównych problemów jest niedoskonały system kwalifikacji pacjentów do wszczepienia ICD w ramach profilaktyki pierwotnej. Wielu chorych nigdy nie skorzystało z terapii tego urządzenia, w związku z czym warto wyłonić tę grupę pacjentów, aby ograniczyć u nich leczenie za pomocą ICD, czy też całkowicie zaniechać takiego leczenia.

Cel: Celem niniejszego badania była próba scharakteryzowania grupy pacjentów z niewydolnością serca z LVEF w przedziale 30-35%, która odniosłaby korzyści z wszczepienia ICD, uwzględniając etiologię niewydolności serca – niedokrwienną vs. nie-niedokrwienną. Korzyść z wszczepienia ICD jest tu rozumiana jako wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli groźnej dla zdrowia i życia arytmii komorowej VT/VF i prawidłowe rozpoznanie, po czym przerwanie arytmii przez urządzenie wszczepialne.

Material: Do badania włączono 161 pacjentów – kobiet i mężczyzn zakwalifikowanych do leczenia za pomocą ICD zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca z 2012 i 2016 r.

Metodyka: Badanie miało charakter retrospektywny od 2012 do 2018 roku. Przeanalizowano wówczas dokumentację chorych z okresu okołoimplantacyjnego, wypisy szpitalne oraz dokumentację kontroli urządzeń znajdującą się w Poradni Kontroli Kardiowerterów-Defibrylatorów WSS w Olsztynie. Od roku 2019 badanie miało charakter prospektywny, badano pacjentów w Poradni Kontroli Kardiowerterów-Defibrylatorów WSS w Olsztynie, kontaktowano się telefonicznie z badanymi osobami i ich rodzinami celem zgromadzenia danych medycznych.

Ocena objęła wystąpienie adekwatnych interwencji ICD zarówno nisko- jak i wysokoenergetycznych. Podsumowano i analizowano porównawczo także wszystkie pozostałe

dane z protokołu badania. Wyniki zostały poddane analizie statystycznej. Obserwacja kliniczna trwała średnio cztery lata.

Wyniki: Adekwatna terapia ICD w strefie VT lub VF wystąpiła u 55 pacjentów spośród 161 badanych. U 44 pacjentów wystąpiła arytmia komorowa w strefie VT, natomiast u 9 badanych odnotowano arytmie komorowe tylko w strefie VF.

W przeprowadzonym badaniu wykazano istotną zależność pomiędzy zgonem a wiekiem chorego ($p=0,002$). Zgon dotyczył osób, które były znacznie starsze od tych, które przeżyły. Poprawę LVEF obserwowano w obu grupach, lecz statystycznie częściej występowała u pacjentów z IHD. Znacznie wyższy procent poprawy LVEF - z istotnością statystyczną - wystąpił u osób, u których nie odnotowano VT lub VF.

Adekwatne interwencje ICD odczytywane w pamięci urządzenia ICD wystąpiły statystycznie częściej u pacjentów bez wywiadu nsVT, niezależnie od etiologii uszkodzenia mięśnia sercowego. W tej grupie pacjentów nie stosowano leczenia antyarytmicznego amiodaronem.

W badaniu wykazano częstsze, ale nieistotne statystycznie wystąpienie VT lub VF w pamięci ICD u pacjentów o następującej charakterystyce: etiologia niedokrwienna HF (IHD) ($p=0,239$), płeć męska i średnia wieku około 63 lat.

Dyskusja: W badaniu przeprowadzonym nie udało się scharakteryzować z istotnością statystyczną czynnika ryzyka wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu, a co za tym idzie wyselekcjonować osób, które z dużym prawdopodobieństwem skorzystałyby z wszczepienia ICD. Nie udowodniono również, że pacjenci z NICM i LVEF w zakresie od 30% do 35% rzadziej odnoszą korzyści z ICD. Wydaje się, że uwzględnianie wielkości LVEF w przedziale 30%-35% jako głównego dyskryminatora odnoszenia korzyści z wszczepienia ICD w grupie osób z NICM jest niewystarczające. Ma to zapewne związek z bardzo niejednorodną grupą kardiomiopatii nie-niedokrwiennych (Tabela 6). W kwalifikacji do wszczepienia ICD w profilaktyce pierwotnej SCD pacjentów z NICM należałoby kierować się dodatkowymi kryteriami. W grupie pacjentów w młodszym wieku obserwowano większe ryzyko wystąpienia nagłego zgonu sercowego. Pacjenci z czynnikami klinicznymi, takimi jak: niewystępowanie przewlekłej choroby nerek, niższa klasa NYHA, brak wydłużonego czasu depolaryzacji $QRS>120ms$ odnosili większą korzyść z wszczepienia ICD. Dodatkowym narzędziem są badania genetyczne, zwłaszcza w grupie pacjentów z DCM i obciążonym nagłym zgonem sercowym wywiadem rodzinnym oraz CMR, z którym wiąże się coraz większe nadzieje w skuteczniejszej stratyfikacji pacjentów o największym ryzyku nagłego zgonu

sercowego.

Wnioski:

1. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem groźnych dla życia arytmii komorowych a etiologią niewydolności serca u chorych z LVEF w przedziale od 30% do 35%.
2. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy śmiertelnością a etiologią niewydolności serca (IHD vs. NICM).
3. Poprawa LVEF wystąpiła statystycznie częściej u pacjentów z IHD.
4. Jednocześnie z poprawą LVEF istotnie statystycznie zmniejszała się częstość występowania VT lub VF. Znacznie wyższy procent średniej poprawy LVEF wystąpił u osób, u których nie odnotowano VT lub VF w trakcie obserwacji.
5. Adekwatne interwencje ICD odczytywane w pamięci urządzenia wystąpiły statystycznie częściej u pacjentów bez wywiadu nsVT, którzy byli nieleczeni amiodaronem, niezależnie od etiologii uszkodzenia mięśnia sercowego.
6. Współwystępowanie przewlekłej choroby nerek (definiowanej jako $eGFR < 60 \text{ ml/min}$) u pacjentów z HF niezależnie od etiologii było istotnym statystycznie czynnikiem złego rokowania wystąpienia zgonów.

Abstract

Introduction: The results of the MADIT study confirmed superiority of implantable cardioverter-defibrillator (ICD) over antiarrhythmic drugs for prevention of SCD. Therefore, ICD implantation became the method of choice for the treatment of patients at risk of SCD. It has been 43 years since the first ICD was implanted, but some problems still remain unsolved. One of major issues is the system of qualifying patients for ICD implantation as a part of primary prophylaxis. Many patients will never benefit from the therapy with this device, so there is a need to identify this group of patients in order to limit their treatment with ICD, or to completely abandon such treatment.

Objective: The aim of this study was to determine which group of patients with heart failure and left ventricular ejection fraction in the range of 30-35% would benefit from cardioverter-defibrillator implantation, taking into account the etiology of heart failure: ischemic vs. non-ischemic. The benefit from ICD implantation is here understood as the occurrence of the primary endpoint, i.e. life-threatening ventricular arrhythmia VT/VF and appropriate detection and termination of arrhythmia by the implantable device.

Material: The study enrolled 161 male and female patients qualified for treatment with implantable cardioverter-defibrillators in accordance with the ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure issued in 2012 and 2016.

Methodology: The study was retrospective in its character from 2012 to 2018. During that time, the medical records of patients from the peri-implantation period, hospital discharges, as well as follow-up and device inspection records stored in the local Cardioverter-Defibrillator Inspection and Follow-up Clinic were analyzed. Since 2019, the study has been prospective, with patients examined in the above mentioned Clinic of the Regional Specialist Hospital, and with medical data obtained from patients and their families by phone.

The assessment included the occurrence of adequate, both low- and high-energy, ICD interventions. All the remaining data from the study protocol were also collated and subject to comparative analysis. The results were subsequently subject to statistical analysis. The mean clinical follow-up time was four years.

Results: Adequate ICD therapy in the VT or VF zone occurred in 55 patients out of 161 subjects. While 44 patients developed ventricular arrhythmia in the VT zone, 9 subjects developed ventricular arrhythmias only in the VF zone. Statistical analysis showed a significant relationship between death and age of the patient ($p=0.002$). Patients who died were, on average, significantly older than those who survived during the study. An improvement in LVEF was observed in both groups, but it was statistically more common in patients with IHD. A significantly greater improvement in LVEF (as expressed in %), of statistical significance, occurred in people who did not have VT or VF. Adequate cardioverter-defibrillator interventions recorded in the memory of the ICD device occurred statistically more often in patients without a history of nsVT, regardless of the etiology of myocardial damage. These patients did not receive antiarrhythmic therapy with amiodarone. The study showed a more frequent, but statistically insignificant, occurrence of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in ICD memory in patients with the following characteristics: HF of ischemic etiology (IHD) ($p=0.239$), being male and mean age of approximately 63 years.

Discussion: In our own study it was not possible to identify with statistical significance the risk factor for the occurrence of dangerous ventricular arrhythmias and, what follows, to define a group of patients who would most likely benefit from ICD implantation. Likewise, it was not proved that patients with NICM and LVEF of 30% to 35% gain a smaller benefit from ICD. It seems that it is insufficient to consider LVEF in the range of 30%-35% as the main discriminator of benefiting from ICD implantation in the group of people with NICM. This may be associated with the very heterogeneous group of non-ischemic cardiomyopathy (Table 6). Therefore, in the qualification for ICD implantation in the primary prevention of SCD patients with NICM, additional criteria should be applied. A higher risk of sudden cardiac death was observed in the younger patients. Patients with clinical factors such as no chronic kidney disease, lower NYHA class, no prolonged $QRS>120ms$ depolarization time benefited more from ICD implantation. Genetic tests are an additional tool, especially in the group of patients with DCM and family history of sudden cardiac death, as well as cardiac magnetic resonance imaging, which seems particularly promising for a more effective stratification of patients with the highest risk of sudden cardiac death.

Conclusions:

1. There was no statistically significant relationship between the occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias and the etiology of heart failure with LVEF in the range of 30% to 35%.
2. There was no statistically significant relationship between mortality and the etiology of heart failure (IHD vs. NICM).
3. Improvements in left ventricular ejection fraction were statistically more frequent in patients with IHD and statistically significantly reduced the incidence of VT or VF. A significantly higher percentage of average improvement in LVEF occurred in people who did not have VT or VF.
4. Adequate cardioverter-defibrillator interventions read in the memory of the ICD device occurred statistically more often in patients without a history of nsVT, regardless of the etiology of myocardial damage; these were patients not treated with antiarrhythmic amiodarone.
5. The co-occurrence of chronic kidney disease (defined as $eGFR < 60 \text{ ml/min}$) in patients with HF regardless of etiology was a statistically significant factor in poor prognosis.
6. Adequate cardioverter-defibrillator interventions occurred more frequently, but without statistical significance in patients with IHD.
7. Adequate cardioverter-defibrillator interventions read in the memory of the ICD device occurred more frequently, but without statistical significance in men, regardless of the etiology of HF.