

Szegedi Tudományegyetem, Szent Györgyi Albert
Orvostudományi Kar

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

**Pitvarfibrilláció Katéterablációja Új Térképező
Módszerekkel**

PhD tézis

Dr. Kis Zsuzsanna

Témavezető:

Dr. Szili-Török Tamás, PhD, Habil.

Szeged,

2024

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I. The Short and Long-Term Efficacy of Pulmonary Vein Isolation as a Sole Treatment Strategy for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Kis Z, Muka T, Franco OH, Bramer WM, De Vries LJ, Kardos A, Szili-Torok T.

Curr. Cardiol Rev. 2017;13(3):199-208.

doi: 10.2174/1573403X13666170117125124. Review.

Q2

- II. Type and rate of atrial fibrillation termination due to rotational activity ablation combined with pulmonary vein isolation.

Kis Z, Theuns DA, Bhagwandien R, Wijchers S, Yap SC, Szili-Torok T.

J Cardiovasc Electrophysiol. 2017 Aug;28(8):862-869. Epub, 2017 Jun 21.

doi: 10.1111/jce.13240.

IF: 2,875 **Q1**

1. Bevezetés

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb szupraventrikuláris aritmia, amely az életminőség csökkenését, a funkcionális klinikai állapot romlását, végeredményben pedig a várható élettartamot is csökkenti. A pitvarfibrilláció prevalenciája, valamint a kapcsolódó társbetegségek előfordulása az életkor előrehaladtával fokozatosan növekszik, így jelentős közegészségügyi problémát jelent. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy a pulmonális véna izolációja (PVI) a pitvarfibrilláció katéter ablációjának „gold standard”-ja. A PVI egy széles körben elterjedt, a gyógyszeres kezeléshez képest hatékonyabb ritmuskontroll módszere a pitvarfibrilláció kezelésének, azonban hosszú távú sikeraránya továbbra is szuboptimális a perzisztens pitvarfibrilláló betegek körében.

A PVI utáni hosszú távú aritmiamentes-túlélésre vonatkozó ellentmondásos adatok részben összefügghetnek a PF mechanizmusának hiányos ismeretével, illetve a PF jelenleg alkalmazott térképezési- és ablációs technológiájával. Több vizsgálat igazolta, hogy a pulmonális vénákon kívül a pitvarok más anatómiai fókuszai is hozzájárulhatnak a PF kialakulásához és fenntartásához változatos mechanizmusokon keresztül.

A közelmúltban vált elérhetővé a fokális impulzus- és rotor térképezési (FIRM) módszer, amely a pitvarok azon területeinek azonosítását célozza, amelyek betegspecifikus pitvarfibrilláció forrásként funkcionálhatnak. Ezeknek a pitvari szubsztrátoknak az eliminálása egy páciensre szabott ablációs stratégiát biztosíthat. A FIRM-vezérelt abláció utáni tartós aritmiamentességre vonatkozó klinikai adatok azonban továbbra is ellentmondásosak.

2. Célkitűzések

Vizsgálatunk fő céljai a következőképpen foglalhatóak össze:

2.1 Először is arra törekedtünk, hogy szisztematikusan elemezzük, majd metaanalízist végezzünk el az összes olyan releváns klinikai vizsgálat eredményei alapján, amelyek egy homogén paroxizmális pitvarfibrilláció (PAF) betegpopulációban értékelték a PVI rövid-közép-és hosszú távú kimenetelét (ugyanabban a kutatói csoportban).

2.2 Másodsorra, a FIRM- vezérelt rádiófrekvenciás ablációval kiegészített hagyományos PVI során kiértékeljük az PF terminációjának időbeliségét, valamint arányát perzisztens pitvarfibrilláló betegeknél.

3. Módszerek

3.1. Szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis

3.1.1. Adatforrások és keresési stratégia

Jelen szisztematikus irodalmi áttekintés a PRISMA és a MOOSE irányelveknek megfelelően készült. Célunk az volt, hogy az összes olyan publikált cikket azonosítsuk, amely a perkután, manuálisan irányított, csak rádiófrekvenciás vagy krioballonos ablációval (CBA) végzett PVI-eljárások rövid-, közép- és hosszú távú követési adatait tárgyalja (ugyanabból a kutatócsoportból) kizárólag paroxizmális PF betegek esetében. Az Embase.com, az Ovid Medline, a Web-of-science és a Cochrane adatbázisokat vizsgáltuk 2015. december 14-ig. Olyan tanulmányokat is bevontunk, amelyek a PAF PVI utáni betegek utánkövetési adatait közölték rövid, valamint >24 hónap medián/átlagos követési időszak esetén. Amennyiben az utánkövetés során rendelkezésre álltak antiaritmiás gyógyszeres kezelés nélküli aritmia-mentességre vonatkozó adatok, akkor azokat használtuk fel. A sebési PF-ablációt vagy az atrioventrikuláris-csomó-ablációt, vagy a PVI utáni kiegészítő, lépcsőzetes lineáris ablációs módszert alkalmazó vizsgálatok nem kerültek bevonásra.

3.1.2. Statisztikai analízis

Az inverz variancia-súlyozású módszert alkalmaztuk a sikerarányok kombinálására, hogy véletlenszerű hatások modelljei alapján összevont sikerarányt hozzunk létre, amely lehetővé teszi a tanulmányok közötti heterogenitást. Ezenkívül az eredményeket rögzített hatású modellek segítségével közöltük. Minden teszt kétirányú volt, és a 0,05 vagy annál kisebb p-értékeket szignifikánsnak tekintettük. Az összes statisztikai elemzéshez a STATA 12. kiadását (Stata Corp, College Station, Texas) használtuk.

3.2. Prospektív tanulmány: FIRM-vezérelt PVI pitvarfibrilláció esetén

Jelen egycentrumos, prospektív vizsgálatba harmincnegyzvenkötven beteg került bevonásra, akiknek antiaritmiás gyógyszeres kezelés és/vagy megelőző PVI ellenére, panaszos perzisztáló PF-ja volt. Ezen betegcsoportban 2015 márciusa és 2016 áprilisa között kombinált konvencionális PVI és FIRM-vezérelt radiofrekvenciás ablációt végeztünk. A pitvarfibrillációt mindkét pitvarban kosár alakú katéterekkel rögzítettük. A rendszer ezt követően elemezte az PF-ciklusokat az egyes elektródákon, egymást követő időpontokban. Az így kapott fázistérkép az PF elektromos aktivitásának feltételezett terjedését ábrázolta. A PF terjedési térképeket ezután egy kétdimenziós rácsra vetítettük. A kétdimenziós rács a jobb pitvart a tricuspidalis gyűrűn keresztül függőlegesen, míg a bal pitvart a mitrális billentyűn keresztül vízszintesen „kiterítve” ábrázolta. A háromdimenziós (3D) elektroanatómiai térkép alapján a rotorok és a fókuszforrások elhelyezkedését az elektródkoordinátáik alapján lehetett azonosítani. Ha a FIRM-térképezés rotációs aktivitást (RoAc) mutatott ki, akkor először a jobb, majd a bal pitvarban FIRM-vezérelt ablációt végeztünk. Ezt követően csak konvencionális PVI-t végeztünk el. A FIRM által irányított abláció során a rádiófrekvenciás applikációkat közvetlenül a RoAc középpontjára irányítottuk, amelyet tengelyenként ≈ 2 elektróda távolság határolt be, mindkét oldalon körülbelül 300 másodpercig.

Az előre meghatározott elsődleges végpont az PF terminációjának aránya, valamint időbelisége volt a kombinált RoAc és PVI ablációs eljárás során. A másodlagos végpont a biztonságosság meghatározása volt, amelyet a procedurális szövődmény(ek) előfordulásaként határoztunk meg.

3.2.1. Statisztikai analízis

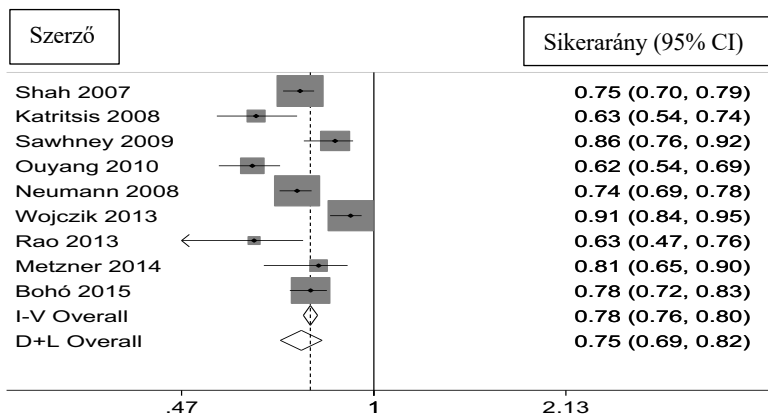
Az eloszlás meghatározását Shapiro-Wilks teszttel értékeltük. A folytonos változókat átlag \pm standard deviáció (SD) formájában mutattuk be, ha normális eloszlásúak voltak, egyébként medián és a megfelelő 25. és 75. percentilis érték szerint. Az adatokat ANOVA vagy Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze. A kategorikus változókat számban és százalékban (%) fejeztük ki, valamint Fisher-féle egzakt teszttel hasonlítottuk össze.

4. Eredmény

4.1. Szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis: A pulmonális véna izoláció katéteres abláció hatékonysága

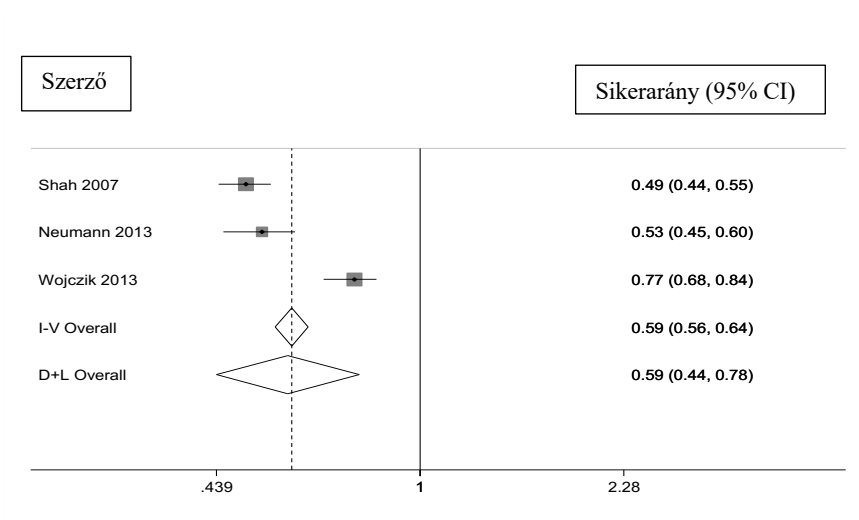
A metaanalízisbe bevont vizsgálatokban rendelkezésre álltak a paroxizmális PF miatt végzett PVI utáni aritmia-mentességére vonatkozó eredmények. Az összesített 12- és 62- hónapos sikerességi arány 9 megfigyeléses tanulmány esetében, amelyek a csak PAF PVI-eljárás eredményéről számoltak be, 78% (95% CI 0,76% - 0,855%, 1. ábra) és 59% -nak adódott (95% CI 0,56% - 0,64%, 2. ábra). Az ablációs eljárás típusa szerint végzett elemzés (rádiófrekvenciás abláció vagy krioballon abláció) alapján a csoportok között nem mutatott szignifikáns különbséget.

1.ábra: A pulmonális véna izoláció 12- hónapos sikerességi aránya



Heterogenitás meghatározása: $X^2=57.3$, $I^2=86.0\%$; $P < 0.001$.

2. ábra: A pulmonális véna izoláció 62-hónapos sikerességi aránya



Heterogenitás meghatározása: $X^2=36.1$, $I^2=94.5\%$; $P < 0.001$.

4.2. Prospektív tanulmány: FIRM-vezérelt PVI pitvarfibrilláció esetén

4.2.1. A pitvarfibrilláció terminációjának időbelisége

Az PF „időbeli” terminációjának két különböző típusát határoztuk meg. Az PF „azonnali terminációja” a PVI rádiófrekvenciás ablációs energia közvetítése során gyakrabban fordult elő a RoAc nélküli betegek körében ($P = 0,051$) (3. ábra) Az PF „késői terminációja”, amely a RoAc ablációját követő 3 perc és 24 óra között következett be, szignifikánsan gyakoribb volt a jobb oldali RoAc-t mutató betegek körében. ($P=0,049$). (4. ábra) A „késői termináció” átlagos ideje $13,8 \pm 4$ perc volt a RoAc ablációt követően.

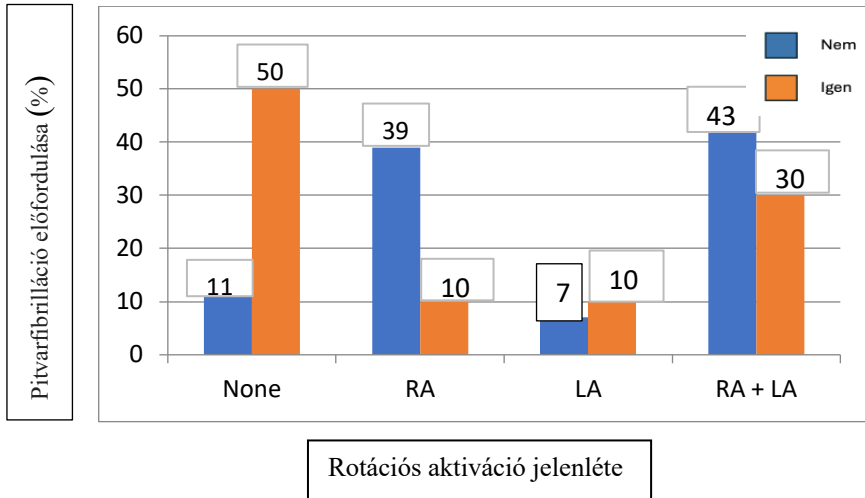
4.2.2. A pitvarfibrilláció terminációjának aránya

Az PF terminációját a PVI-vel kombinált RoAc ablációval 38 betegből 22-nél (58%) sikerült elérnünk. A pitvarfibrilláció 38 esetből 10-nél (26%) „azonnal” megszűnt a PVI során alkalmazott RF applikációk során. A RoAc ablációt követően 12 betegnél (32%) „késői” PF terminációt figyeltünk meg (3 perc és 24 óra között).

4.2.2. Utánkövetés

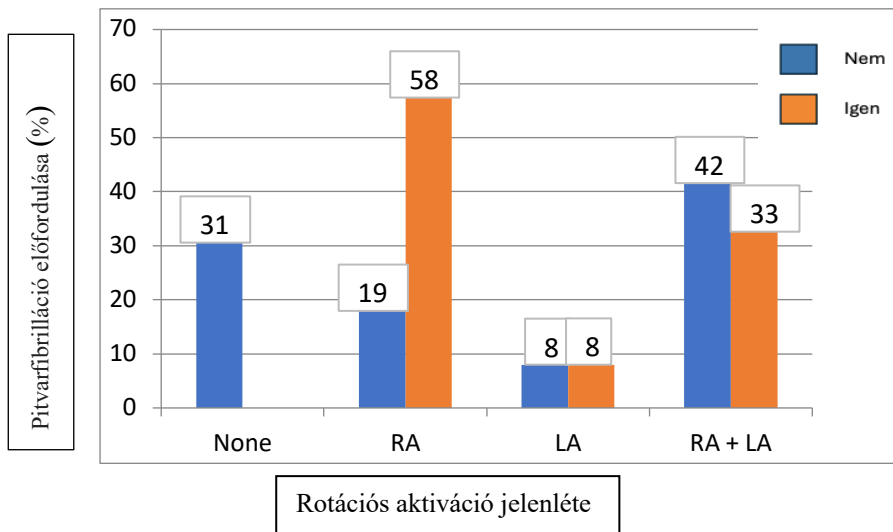
Az egyszeri PVI egyéves sikeraránya 69,1% volt (13/21). A 5. ábra az utánkövetés eredményeit mutatja be 3, 6, 12 hónapos utánkövetés során. Az 1 éves utánkövetési időszakban PF/AT előfordulását 10 betegből 4-nél (25%) mutattuk ki a „azonnal” terminálódó csoportban, míg 7/12-nél (58,3%) a „késői terminációjú” csoportban., és 5/16 (31, 25%) betegnél a „nem terminálódó” csoportban. Sem az PF-nak SR-ra történő leállítás, sem a termináció típus nem jelezte előre az aritmiamentes túlélést 1 éves utánkövetés során.

Ábra 3.: A pitvarfibrilláció azonnali terminációja gyakrabban fordult elő azoknál a betegeknél, akiknél nem volt kimutatható rotációs aktivitás n=10 (p=0,051)



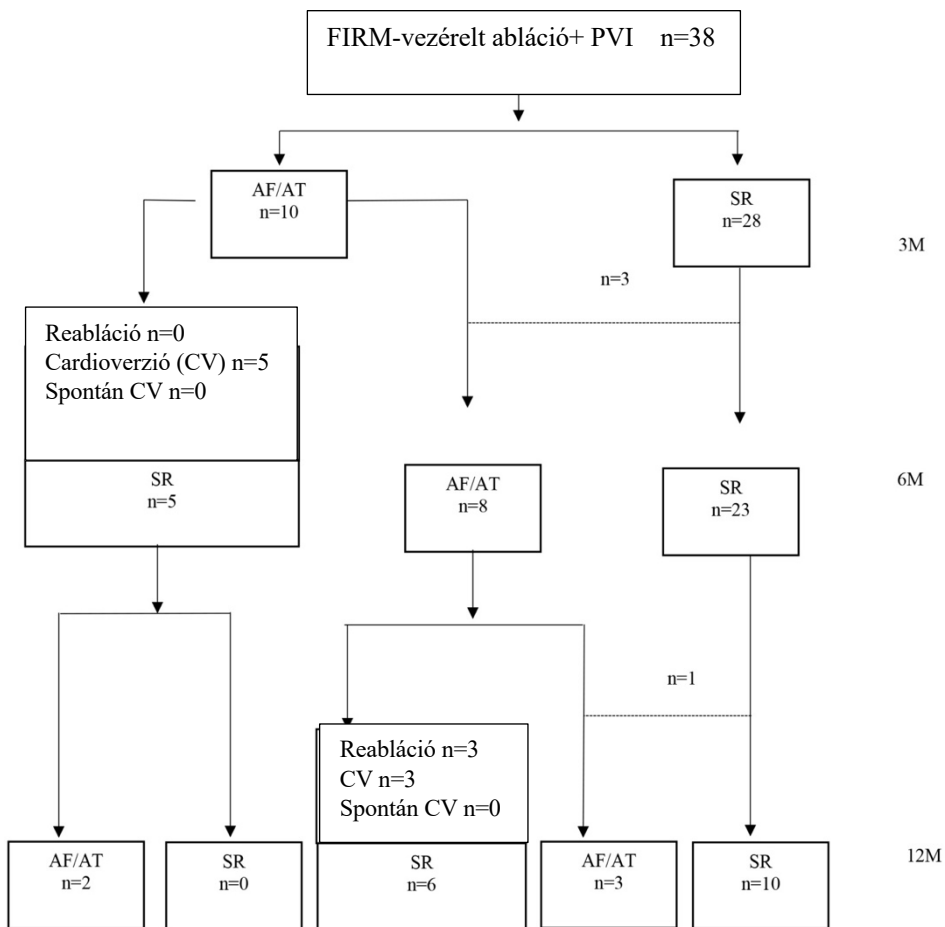
(* RA: jobb pitvar, + LA: bal pitvar, ‡RA+LA: jobb + bal pitvar, # None: rotációs aktivitás nélküli esetek)

Ábra 4.: pitvarfibrilláció késői terminációja gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiknél a jobb oldali rotációs aktivitás volt jelen, n=12 (P=0,049)



(* RA: jobb pitvar, + LA: bal pitvar, ‡RA+LA: jobb + bal pitvar, # None: rotációs aktivitás nélküli esetek, Yes: pitvarfibrilláció jelenléte, No: Pitvarfibrilláció hiánya)

Ábra 5: A FIRM-vezérelt PVI utánkövetése, amely az aritmiamentes túlélést mutatja 3, 6, 12 hónapos időintervallumban



3M: 3-hónapos aritmia-mentes túlélés – 73.68% (28/38)

6M: 6-hónapos aritmia mentes túlélés– 63.88% (23/36)

12M: 12-hónapos aritmia-mentes túlélés – 76.1% (16/21)

5. Az új eredmények összefoglalása

5.1. Szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis

1) Áttekintettünk 13 cikket (köztük 1774 beteget), amelyek a PVI rövid-közép- és hosszú távú kimenetelét értékelték, mint egyedüli kezelési stratégiát homogén paroxizmális pitvarfibrilláló betegpopulációban. Ezen vizsgálatok eredményeinek kiértékelésével metaanalízist végeztünk.

2) Az összevont elemzés azt mutatta, hogy 12- és 62- hónapos sikerességi ráta egyetlen katéteres ablációt követően 78% (95% CI 0,76% - 0,88%), illetve 59% (95% CI 0,56% - 0,64%) volt.

3) Az eredmények nem különböztek az ablációs módszer (rádiófrekvenciás vagy cryoballoon) típusa szerint.

4) Az pitvarfibrilláció mentes túlélés a sikeres tüdővéna izolációt követően progresszíven és szignifikáns csökkent 1, 3 és 5 év utánkövetése során.

5) A pitvarfibrilláció rekurrencia előfordulása a katéteres ablációt követő első 12 hónapban volt a legmagasabb. Továbbá, meglepően magas volt a késői rekurrencia aránya is, ami nem valószínű, hogy összefüggésben állna a tüdővéna rekonnekciójával.

5.2. Prospektív tanulmány: FIRM-vezérelt pulmonális véna izoláció pitvarfibrilláció esetén

- 1) A FIRM-térképező rendszer egy újszerű, jól alkalmazható módszer a rotációs aktiváció kimutatására és azonosítására.
- 2) Ezenkívül ez a technika lehetővé teszi a rotációs aktivációk azonosítása révén a páciensre szabott pitvarfibrilláció abláció lehetőségét.
- 3) Vizsgálatunk fő megállapítása: a FIRM-vezérelt pulmonális véna izolációt követően tartós pitvarfibrilláció mentességet mérsékelt arányban volt elérhető (58%). A pitvarfibrilláció terminációja két jellegzetes időzítési mintával jelentkezett.
- 4) Az pitvarfibrilláció „késői terminációja” szignifikánsan gyakoribb volt a jobb oldali rotációs aktiváció ablációját követően.
- 5) A pitvarfibrilláció „azonnali terminációja” gyakrabban volt észlelhető direkt a pulmonális vénák izolációja alatt. A pitvarfibrilláció terminációja független volt attól, hogy a pitvarfibrilláció indukciója szükséges volt-e a beavatkozást megelőzően.

6. Köszönetnyilvánítás

Ezt a dolgozatot szeretett férjemnek ajánlom, aki mindvégig mellettem állt és támogatott ebben a kalandban. Sok évvel ezelőtt tudományos érdeklődésemet középiskolai biológia tanárom váltotta ki. Lengyel Adrien kivételes személyisége és kíváncsisága vezérelt, hogyan gondolkodjak kritikusan és hogyan legyek szenvedélyes a tudomány iránt. Később a Szegedi Tudományegyetem orvostanhallgatójaként lehetőségem nyílt együtt dolgozni Dr. Sággy Lászlóval, Dr. Papp Róberttel és Dr. Kohári Máriával. Csodálatos és sikeres utazás volt, különösen, amikor orvostanhallgatókként megnyertük a fiatal orvoskutatóknak szervezett versenyt, ami életem nagyon meghatározó pillanata volt. A díjat Szili-Török Tamás adta át, és álmodni sem mertem róla, hogy ebből később egy csodálatos tudományos együttműködés lesz. Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet Dr. Földesi Csabának, aki klinikai éveim alatt is mentorom volt. Mindig lenyűgözött éles észjárása és kiváló memóriája. Hálás vagyok Dr. Kardos Attilának, nagyon jó volt vele együtt dolgozni. Lenyűgözött a tudomány iránti lelkesedése, és magával ragadott az „áramlása”. Tőle tanultam meg, mennyire fontos, hogy eredeti ötletekre alapozzuk magunkat a tudományos klinikai területen. Köszönettel tartozom Dr. Csillik Andreának, akinek tisztessége, empátiája és kritikus gondolkodásmódja követendő példát mutatott számomra. Ezúton is szeretném kifejezni köszönetemet Dr. Som Zoltánnak, akinek az energiája, határtalan munkabírása és végtelen támogatása sokat jelentett számomra. Mély köszönet illeti Dr. Ofner Pétert, aki támogatta tudományos érdeklődésem kiterjesztését és a rotterdami ösztöndíjas program elfogadását támogatta. Legmélyebb köszönetemet fejezem ki közvetlen témavezetőmnek, Dr. Szili-Török Tamásnak, akinek minden kétséget kizáróan a legnagyobb hálával tartozom. Nagy megtiszteltetés és életre szóló élmény volt vele dolgozni. Támogatása kritikus volt rotterdami életem minden területén. Szinte lehetetlen leírni, milyen hatással volt rám. Fantasztikus érzéke volt arra, hogyan motiváljon,

egyensúlyozza ki a gyenge pontjaimat és erősítse meg a pozitív tulajdonságaimat. Mindig bátorított, hogy lépjem át a komfortzónámat, és azon túl találjam meg a fejlődés örömet. Megtanított hinni magamban, innovatív ötleteinkben és tudományos eredményeinkben, és megtanított, hogyan kell ezeket megfelelően tudományosan prezentálni. Végtelenül hálás vagyok, hogy megtapasztalhattam kiválóságát, professzionalizmusát, lelkesedését, kitartását és jövőbelátó vezetését, amely csodálatos, nemzetközi, kiemelkedően innovatív légkört teremtett az Erasmus MC Elektrofiziológiai Tanszékén.

Nagyon nehéz szavakkal kifejezni az érzéseimet a családom iránt. Mérhetetlen hálás vagyok Anyukámért. Minden akadály ellenére, amivel meg kellett küzdenie, mindvégig támogatta, hogy az álmaink valóra váljanak. Soha nem fogom elfelejteni, hány könyvet vásárolt nekem, hogy közelebb kerüljek ahhoz a tudáshoz, amit meg szerettem volna ismerni, és mindenki előtt hitt bennem. Hálás vagyok Édesapámnak, aki mindig támogatót és egyben megkérdőjelezett engem. Remélem, büszke lesz erre a könyvre. Hálás vagyok a testvéreimnek és az egész családomnak, hogy támogattak ezen a csodálatos önfelfedező úton. Kedveseim, Palkó és Bandi ti vagytok a Mindeneim. Remélem, egy nap büszkén és kíváncsian fogjátok böngészni ezt a könyvet.