



# Cardiologia Hungarica

A Magyar Kardiológusok Társasága tudományos folyóirata  
Scientific Journal of the Hungarian Society of Cardiology

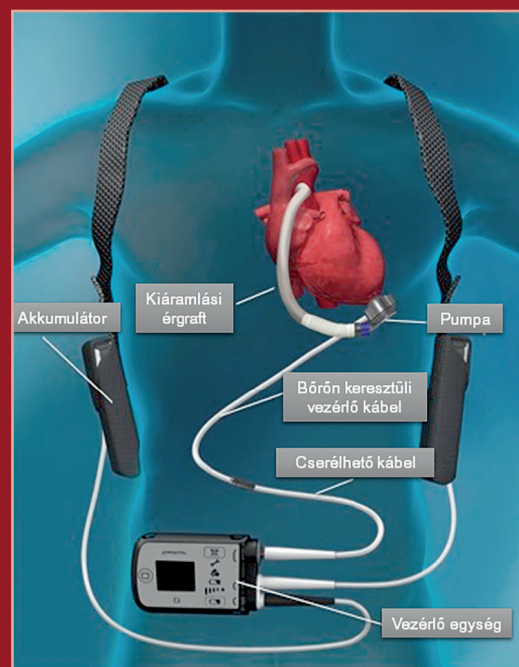
2023. 53. évfolyam, 4. szám

cardiologia.hungarica.eu

331 Mi az eredményesebb stratégia: a miozin aktivációja vagy gátlása?  
What is the more effective strategy: activation or inhibition of myosin?

351 Fókuszban a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyógyszeres kezelése  
Practical implementation of the 2021 European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines – focusing on the Guideline-directed Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

393 Az előrehaladott szívelégtelenség terápiás lehetőségei – A korai referálás jelentősége  
Therapeutic algorithm of advanced heart failure – The role of early referral



# Cardiologia Hungarica

**Alapította/Founded by:** *Ghyyczy Kálmán dr.*  
**Főszerkesztő/Editor-in-Chief:** *Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC, FACC* (Észak-Pesti Centrumkórház, Honvédkórház, Budapest)  
**Főszerkesztő-helyettes/Associate Editor:** *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc* (DE Klinikai Központ, Debrecen),  
*Andrássy Péter dr. PhD, med. habil.* (Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged)  
**Szerkesztőségi titkár/Editor secretary:** *Kupó Péter dr. PhD* (Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai munkacsoport, Pécs)  
**Szerkesztőség címe/Address:** Promenade Medical Communications, 1037 Budapest, Montevideo u. 7. cardhung.editor@promenade.hu

## Szerkesztőbizottság/Editorial board

*Ablonczy László dr.* (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)  
*Andrássy Péter dr. PhD* (Bajcsy-Zsilinszky Endre Kórház, Budapest)  
*Apor Astrid dr.* (SE, VSZÉK, Budapest)  
*Aradi Dániel dr. PhD* (SE, VSZÉK, Budapest)  
*Ágoston Gergely dr. PhD* (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Angiológiai Részleg, Szeged)  
*Barta Judit dr. PhD* (DE Klinikai Központ, Debrecen)  
*Babik Barna prof. dr. PhD* (SZTE, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged)  
*Becker Dávid prof. dr. PhD, FESC* (SE, VSZÉK, Budapest)  
*Benczúr Béla dr.* (Tolna Megyei Balassa János Okt. kórház, Szekszárd)  
*Bencsik Péter dr. PhD* (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Int., Szeged)  
*Clemens Marcell dr. PhD* (DE Klinikai Központ, Debrecen)  
*Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC* (DE Klinikai Központ, Debrecen)  
*Dézsai Csaba prof. dr. PhD, FESC* (Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr)  
*Édes István prof. dr. PhD, DSc, FESC* (DE Klinikai Központ, Debrecen)  
*Faludi Réka dr. PhD* (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs)  
*Ferdinandy Péter prof. dr. PhD, DSc, FESC* (SE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest)  
*Forster Tamás prof. dr. DSc, FESC, FACC, FAHA* (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)  
*Gellér László prof. dr. PhD, FESC, FEHRA* (SE, VSZÉK, Budapest)  
*Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA* (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógy. Klinika, Pécs),  
*Jambrik Zoltán dr. PhD* (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)  
*Kancz Sándor dr.* (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)  
*Kerkovits András dr.* (Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest)  
*Kohári Mária dr. PhD* (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)  
*Komócsi András prof. dr. PhD, DSc* (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs)  
*Kószegi Zsolt dr. PhD, FESC* (DE Klinikai Központ, Debrecen)  
*Lupkovich Géza dr. PhD* (Zala Megyei Szt. Rafael Kórház, Zalaegerszeg)  
*Maurovich-Horvat Pál dr. PhD, MPH, FSCCT, FESC* (SE, VSZÉK, Budapest)  
*Merkely Béla prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC* (SE, VSZÉK, Budapest)  
*Müller Gábor dr.* (SE, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest)  
*Nagy Lajos prof. dr. PhD* (Markusovszky Oktatókórház, Szombathely)  
*Nyolczas Noémi dr. PhD, FESC* (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)  
*Pálínkás Attila dr. PhD* (Csongrád Megyei Ellátó Központ, Hódmezővásárhely)  
*Pap Róbert dr. PhD* (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged)  
*Radovits Tamás dr. PhD, FESC* (SE, VSZÉK, Budapest)  
*Ruzsa Zoltán dr. PhD, FESC* (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)  
*Sághy László dr. PhD* (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged)  
*Szili-Török Tamás, dr. PhD, med. habil.* (SZTE Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum)  
*Szűcsboros Tamás dr.* (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)  
*Tomcsányi János prof. dr. PhD* (Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest)  
*Tóth Kálmán prof. dr. PhD, DSc, FACC, FESC* (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs)  
*Varga Albert prof. dr. PhD, FESC* (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)  
*Vágó Hajnalka dr. PhD, FESC* (SE, VSZÉK, Budapest)  
*Varró András prof. dr. PhD, DSc* (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Szeged)  
*Vértés András dr., FESC* (Szt. István Kórház, Budapest)  
*Zima Endre prof. dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA* (SE, VSZÉK, Budapest)

## Nemzetközi Tanácsadó Testület/ International Advisory Board

*Anastazija Stojšić-Milosavljević prof. dr. PhD* (Újvidék, Szerbia), *Benedek Teodóra prof. dr. PhD* (Marosvásárhely, Románia), *Benedek Imre MD* (Marosvásárhely, Románia), *Kutyifa Valentina dr. PhD, FHRS, FESC, FACC* (University of Rochester, USA), *Eugenio Picano MD, PhD* (Pisa, Olaszország), *George J. Klein MD, FRCPC, FCAHNS* (London, Kanada), *László Littmann MD* (Charlotte, USA), *Miklós Rohla MD* (Krems, Austria), *Paul Dorian MD, MSc, FRCPC* (Toronto, Kanada)

# A Magyar Kardiológusok Társasága Elnöksége/Presidium of the Hungarian Society of Cardiology

**Elnök/President:** *Becker Dávid prof. dr. PhD, FESC*  
**Örökös Tiszteletbeli elnök/Honorary Life President:**  
*Papp Gyula prof. dr., az MTA rendes tagja*  
**Tiszteletbeli elnök/ Honorary President:**  
*Merkely Béla prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC*  
**Leendő elnök/President Elect:** *Gellér László prof. dr. PhD, FESC, FEHRA*  
**Előző elnök/Past President:** *Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC*  
**Főtítkár/Secretary General:** *Járai Zoltán prof. dr. PhD, FESC*  
**Alelnökök/Vice Presidents:** *Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA* (belügyi), *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc.* (külsügyi)  
**Titkár/Secretary** (Budapest): *Vágó Hajnalka dr. PhD, FESC*  
**Titkár/Secretary** (Vidék/country): *Ruzsa Zoltán dr. PhD, FESC*  
**Jegyző/Notary:** *Zima Endre dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA*  
**Ellenőr/Controller:** *Nyolczas Noémi dr. PhD, FESC*  
**MKT Ifjúsági Bizottság elnöke/President of Youth Committee:** *Takács Hedvig dr.*  
**Határn Túli Magyar Kardiológusok Szekciójá/ Section of Cross-border Hungarian Cardiologists:** *Szabó Erzsébet dr.*  
**Gyermekkardiológiai Szekció elnöke/President of Pediatric Cardiology Section:** *Környei László dr.*  
**Magyar Szívsebészeti Társaság elnöke/President of Hungarian Cardiac Surgery:** *Hartyánszky István ifj. dr. PhD*  
**A Cardiologia Hungarica főszerkesztője/Editor-in-Chief:**  
*Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC, FACC*  
**A KIEMELT MUNKACSOPORTOK VEZETŐI/LEADERS OF PRIORITY WORKING GROUPS**  
**Aritmia és Pacemaker Munkacsoport/Arrhythmia and Pacemaker Working Group:** *Földesi Csaba dr.*  
**Intervenciósi Kardiológia Munkacsoport/Interventional Cardiology Working Group:** *Aradi Dániel dr.*  
**Kardiovaszkuláris Képző Munkacsoport/Cardiovascular Imaging Working Group:** *Vágó Hajnalka dr., FESC*  
**Kardiovaszkuláris Prevenziós és Rehabilitációs Munkacsoport/ Working Group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation:** *Vértés András dr., FESC*  
**Szívelégtelenség és Szívizombetegségek Munkacsoport/Working Group on Heart Failure and Myocardial Disease:** *Borbély Attila dr.*  
**Transzlációs Kardiovaszkuláris Kutatások Munkacsoport/ Translational Cardiovascular Research Working Group:** *Baczkó István prof. dr.*

## Tudományos Bizottság/ Scientific Committee:

*prof. dr. Halmosi Róbert, dr. Barta Judit, dr. Aradi Dániel, prof. dr. Becker Dávid, az MKT elnöke (ex officio), dr. Borbély Attila, dr. Clemens Marcell, dr. Duray Gábor, dr. Faludi Réka, prof. dr. Gellér László, az MKT leendő elnöke (ex officio), prof. dr. Járai Zoltán, az MKT főtítkára (ex officio), prof. dr. Kiss Róbert Gábor, a CH főszerkesztője (ex officio), prof. Maurovich Horvat Pál, prof. dr. Radovits Tamás, prof. dr. Sepp Róbert*

## Kiadó/Publisher

**Kiadó/Publisher:** Rosegger Kft.  
a Promenade Kiadói Csoport tagja.  
**Lapigazgató/General manager:** *Veress Pálma*  
1037 Budapest, Montevideo u. 7.  
**Postacím/Post address:** 1300 Budapest, Pf. 176  
**E-mail:** [recepcao@promenade.hu](mailto:recepcao@promenade.hu)  
**Salesmanager:** *Jenován Zsuzsanna,*  
[jenovan.zsuzsanna@promenade.hu](mailto:jenovan.zsuzsanna@promenade.hu), +36-70 600-0821  
**Tördelőszerkesztő/Layout editor:** *Kónya Erika,* [konya.erika@promenade.hu](mailto:konya.erika@promenade.hu)  
**Nyomás/Press:** Pharma Press Nyomdaipari Kft.  
**Felelős vezető/Publisher:** *Fabók Dávid*  
**Megjelenés:** kéthavonta, 3000 példányban.  
**Terjesztés/Published:** a Magyar Kardiológusok Társasága tagjai címlista alapján, az érdeklődő belgyógyászok, ér- és szívsebészek, háziorvosok ingyenes regisztrációt követően postai úton megkapják.  
**Előfizetési díj/Individual subscription fee:** 16 800 Ft/év  
Frequency: four regular issues per year. Circulation: 3000.  
Free for members of the Hungarian Society of Cardiology, and after free registration for interested Hungarian internists, cardiac surgeons, general practitioners.  
**A szerkesztőség és a kiadó csak a számozott oldalak tartalmáért vállal felelősséget./Editorial and Publishing office bear the responsibility of the contents only of the numbered pages.**  
©2023 Rosegger Kft. Minden jog fenntartva. All rights reserved.  
HU ISSN 0133-5596

<b>Bevezető</b>	<b>308</b>	<b>Újdonságok a szívelégtelenség diagnosztikájában és kezelésében</b> Borbély Attila	
<b>Áttekintő közlemények</b>	<b>309</b>	<b>The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in heart failure and cardiomyopathies</b> Rudolf A. de Boer, Johann Bauersachs	
	<b>313</b>	<b>The Year in Hungarian Cardiology 2022: Heart failure and cardiomyopathies</b> Tamás Habon, Miklós Rábai, Róbert Halmosi	
<b>Alap- és translációs kutatás</b>	<b>319</b>	<b>A bal kamrai miokardiális nátrium-glükóz-kotranszporter-1-expresszió vizsgálata végstádiumú szívelégtelenségben</b> <b>Characterization of left ventricular myocardial sodium-glucose cotransporter 1 expression in patients with end-stage heart failure</b> Sayour Alex Ali, Oláh Attila, Ruppert Mihály, Barta Bálint András, Horváth Eszter Mária, Benke Kálmán, Pólos Miklós, Hartyánszky István, Merkely Béla, Radovits Tamás	
	<b>331</b>	<b>Mi az eredményesebb stratégia: a miozin aktivációja vagy gátlása?</b> <b>What is the more effective strategy: activation or inhibition of myosin?</b> Papp Zoltán, Sárkány Fruzsina, Ráduly Arnold, Pásztor Dávid, Máté Balázs István, Tóth Attila, Borbély Attila	
<b>Gyógyszeres, eszközös kezelés</b>	<b>337</b>	<b>A New Chapter in the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: Cardiac Myosin Inhibitors</b> Eszter Dalma Pálincás, Róbert Sepp, Iacopo Olivetto	
	<b>343</b>	<b>Fabry-betegséget okoz-e a GLA gén p.Ala143Thr variánsa?</b> <b>Does the GLA p.Ala143Thr variant cause Fabry disease?</b> Nagy Viktória, Rácz Gergely, Takács Hedvig, Radics Bence, Borbás János, Kormányos Árpád, Csányi Beáta, Lidia Hategan, Iványi Béla, Nagy István, Hegedűs Zoltán, Sepp Róbert	
	<b>351</b>	<b>Fókuszban a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyógyszeres kezelése</b> <b>Practical implementation of the 2021 European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines – focusing on the Guideline-directed Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</b> Muk Balázs	
	<b>360</b>	<b>Az SGLT2-gátlók lehetséges hatásai a kardiovaszkuláris megbetegedésekben</b> <b>SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes</b> Kosztin Annamária	
	<b>365</b>	<b>A kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek interdiszciplináris gondozása</b> <b>Interdisciplinary care of patients receiving cardiac resynchronization therapy</b> Kosztin Annamária, Polgár Balázs, Kónyi Attila, Hejmel László, Gellér László, Vámos Máté	
	<b>375</b>	<b>A primer prevenció ICD-indikációk változása az ESC 2022-es kamrai aritmiák kezelése és hirtelen szívhalál megelőzése szakmai irányvonalban</b> <b>Changes in primary prevention ICD indications in the 2022 ESC guideline for the treatment of ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death</b> Makai Attila, Sággy László	
	<b>386</b>	<b>Az optimális gyógyszeres és eszközös terápia szerepe a peripartum cardiomyopathia komplex kezelésében</b> <b>The role of optimal medical and device therapy in the complex treatment of peripartum cardiomyopathy</b> Bánfi-Bacsárdi Fanni, Muk Balázs, Polgár Balázs, Török Gábor Márton, Duray Gábor Zoltán, Kiss Róbert Gábor	
<b>Bemutatók egy EKG-t</b>	<b>392</b>	<b>Ismétlődő, de könnyen kezelhető AVRT-k miatt béta-blokkolót szedő fiatal WPW-s nőbeteg újabb, de irreguláris palpitációs paroxysmusa</b> <b>Recurring but irregular palpitation attack at a young lady with WPW syndrome on long-term betablocker treatment for repetitive but easily treatable AVRT</b> Szende László	
<b>Előrehaladott szívelégtelenség és szívtranszplantáció</b>	<b>393</b>	<b>Az előrehaladott szívelégtelenség terápiás lehetőségei – A korai referálás jelentősége</b> <b>Therapeutic algorithm of advanced heart failure – The role of early referral</b> Sax Balázs, Assabiny Alexandra, Becker Dávid, Merkely Béla	
	<b>399</b>	<b>Szívtranszplantációt követő kilökődés noninvazív diagnosztikája – A donoreredetű sejtmentes DNS mérésének lehetősége a gondozás során</b> <b>Noninvasive detection of allograft injury after heart transplantation – Utilization of donor-derived cell-free DNA assay in the management of heart transplant recipients</b> Teszák Tímea, Bödör Csaba, Hegyi Lajos, Lévy Luca, Nagy Ákos, Fintha Attila, Pólos Miklós, Hartyánszky István, Merkely Béla, Sax Balázs	



# Újdonságok a szívelégtelenség diagnosztikájában és kezelésében

## Kedves Olvasó!

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) szívelégtelenség (SzE) irányelvének 2021-ben történt megjelenése óta az akutan dekompenzált, a krónikus és az előrehaladott SzE patofiziológiájával, gyógyszeres, eszközös és sebészi kezelésével kapcsolatban számos új alapkutatási és klinikai vizsgálati eredmény látott napvilágot. A hagyományokhoz híven a *Cardiologia Hungarica* ezen tematikus száma az elmúlt év legfontosabb újdonságait, üzeneteit foglalja össze. Hazai és külföldi szakemberek által írt kilenc kiváló összefoglaló közlemény nyújt betekintést az aktualitásokba.

A 2022-es évben a SzE és a cardiomyopathiák területén jelentős tudományos eredmények születtek (*de Boer és Bauersachs*). *Habon és munkatársai* közleményükben a legnagyobb hatású, nemzetközi folyóiratokban publikált, magyar közreműködéssel (is) létrejött klinikai vizsgálatokat, eredeti közleményeket és érdekes esetbemutatókat tekintik át.

A magyar kutatók kísérleti, transzlációs tevékenysége és publikációs aktivitása 2022-ben is figyelemre méltó volt. *Sayour és munkatársai* a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2)-gátlók által aspecifikusan gátolt SGLT1-fehérje expressziójának upregulációját mutatták ki SzE-betegek bal kamrai szívizomzatában. *Papp és munkatársai* egy kiváló összefoglalóban a direkt miozinnaktivátorokkal kapcsolatos legújabb adatokat ismertetik. Az omecantiv-mecarbillaal a közelmúltban lezárult GALACTIC-HF-vizsgálat ugyan eredményesnek tűnt, a szer kevésbé előnyös tulajdonságairól felhalmozódott ismeretek miatt ezen gyógyszercsoport gyors klinikai bevezetése mégsem várható.

Az elmúlt években jelentős áttérés történt a HCM kezelésében. *Pálincás és munkatársai* a kórkép alapvető molekuláris defektusát, a szívizom hiperkontraktilitását csökkentő két szelektív miozingátlóval (mavacamten és aficamten) kapcsolatos legfontosabb tanulmányok eredményeit összegzik. Az eddigi tapasztalatok azt sugallják, hogy a miozin gátlásán alapuló terápiás stratégia hamarosan a mindennapi gyakorlat részévé fog válni. A HCM „fenokópiák” felismerése ugyanakkor továbbra is jelentős differenciáldiagnosztikai nehézséget jelent (*Nagy és munkatársai*).

Napjainkra az ACE-gátlók, béta-receptor-blokkolók, a mineralokortikoid receptorantagonisták mellett az angiotenzinreceptor-neprilizin-inhibitorok (ARNI) és az SGLT2-gátlók hazánkban is a csökkent ejekciós frakciójú SzE (HFrEF) kezelésének alappilléreivé váltak. *Muk és munkatársai* által írt közlemény fő üzenete, hogy a HFrEF komplex kezelésében mind a négy gyógyszert a diagnózis felállítását követően azonnal és lehetőség

szerint egyszerre kell elkezdenünk és törekednünk kell a céldózisok mihamarabbi elérésére. Az SGLT2-gátlók kifejezett előnye, hogy az ejekciós frakciótól és a diabétesz-státusztól függetlenül csökkentik a kardiovaszkuláris halálozást és az SzE miatti hospitalizációt. A gyógyszercsoport kedvező kardioenális hatásaiért számos, komplex mechanizmus tehető felelőssé. *Kosztin és munkatársai* egy másik remek összefoglalóban a kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) során a reszponderitási arány növelésére rendelkezésre álló optimalizációs lehetőségeket mutatják be, valamint a multidiszciplináris beteggondozás során felmerülő speciális feladatokra hívják fel figyelmet. *Makai és munkatársai* a primer prevenció ICD-indikáció változásait tekintik át kamrai aritmiák kezelésére és hirtelen szívhalál megelőzésére vonatkozó 2022-es ESC szakmai irányelv alapján. Az optimális, individualizált gyógyszeres és eszközös kezelés az SzE speciális eseteiben (pl. peripartum cardiomyopathia) is elengedhetetlen (*Bánfi-Bacsárdi és munkatársai*).

Az előrehaladott SzE aktualitás diagnosztikai kritériumait *Sax és munkatársai* egy kiváló közleményben ismertetik. A betegség ezen stádiumában a gold standard terápia továbbra is szívtültetés, azonban speciális esetekben már hazánkban is elérhető hosszú távú bal kamrai mechanikus keringéstámogató eszköz (LVAD) beültetés. Mindkét terápiás modalitás esetén a kedvező kimenetel kulcsa a betegek korai referálása tercier SzE-centrum felé. *Teszák és munkatársai* szívtranszplantátum kilökődésének diagnosztikájában a hagyományos transzvenás endomiokardiális biopsziát (EMB) helyettesítő, a recipiens szérumból meghatározható donoreredetű sejtmentes DNS-meghatározás előnyeit és kezdeti hazai tapasztalatait mutatják be. Ezen új módszer segítségével már az igen korai graftkárosodás is kimutatható és biztonságosan csökkenthető az invazív EMB-k száma.

A SzE-ben szenvedő betegek kezelése egyre komplexebb tudást és multidiszciplináris megközelítést igényel. Szerzőtársaimmal bíznunk abban, hogy ezen különszám összefoglalói segítséget nyújtanak a legújabb, mindennapi gyakorlat szempontjából is releváns ismeretek megszerzéséhez.



*Dr. Borbély Attila*  
egyetemi docens, az MKT Szívelégtelenség és Szívizombetegségek Munkacsoport elnöke

# The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in heart failure and cardiomyopathies

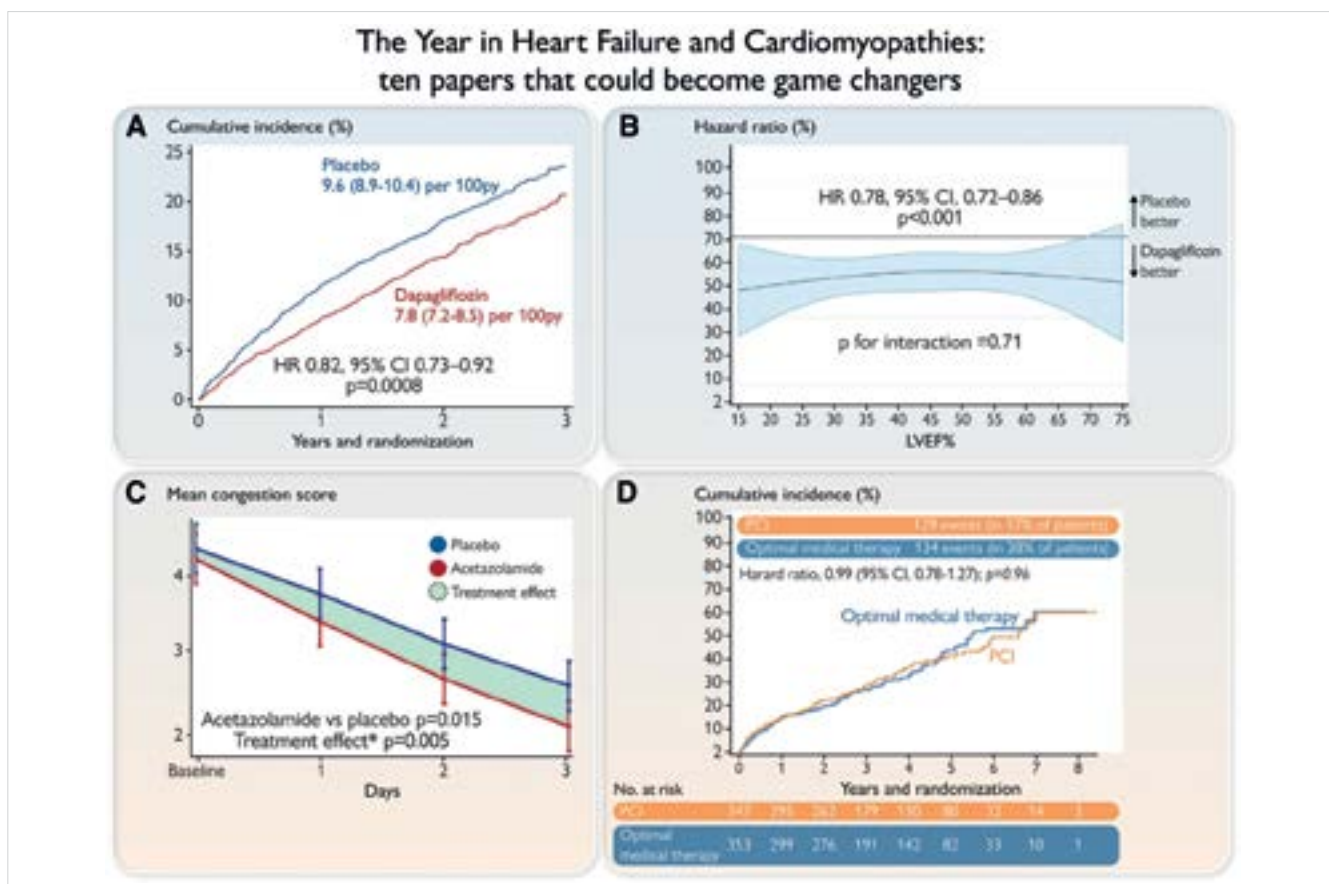
Rudolf A. de Boer<sup>1</sup>, Johann Bauersachs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 40, 3015GD Rotterdam, The Netherlands

<sup>2</sup>Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Strasse 1, D-30625 Hannover, Germany

Corresponding author:

Rudolf A. de Boer, MD, Tel: +31 10 703 3938, Fax: +31 (0) 10 7035498, E-mail: r.a.deboer@erasmusmc.nl



**GRAPHICAL ABSTRACT: PANEL A.** Primary endpoint of DELIVER [cardiovascular (CV) death or heart failure (HF) hospitalization] in the entire population (left) and in the population with LVEF <60%. Reprinted with permission (2). **PANEL B:** A pooled analysis of patients enrolled in the DAPA-HF and DELIVER trials reveals a consistent benefit of dapagliflozin on the primary endpoint (CV death or HF hospitalization) across the entire spectrum of LVEF, with no signs of attenuation of the effect in the higher LVEF range. Reprinted with permission (3). **PANEL C:** Effect of acetazolamide on congestion in the ADVOR trial. From Day 1 onwards, the use of acetazolamide on top of regular loop diuretics resulted in accelerated decongestion. Reprinted with permission (6). **PANEL D:** Kaplan–Meier estimates of all-cause mortality or HF hospitalization for patients receiving PCI or optimal medical therapy in the REVIVED trial. LVEF, left ventricular ejection fraction; PCI, percutaneous coronary intervention. Reprinted with permission (8)

Received 22 September 2022; revised 20 November 2022; accepted 12 December 2022;

Reproduced from: European Heart Journal, Volume 44, Issue 5, 1 February 2023, online publish-ahead-of-print 2 January 2023  
Pages 342–344, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac781>

The year of 2022 has been an exciting year in heart failure (HF). In this brief report, we will highlight some of the most provocative and impactful papers in the field. Sodium–glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors are becoming one of the main treatments for patients with cardiorenal disease. Some uncertainties remained, e.g. if SGLT2 inhibitors were effective in patients with acute HF (AHF), or in HF with a left ventricular ejection fraction (LVEF) >40%, or in patients with improved LVEF. The Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure (EMPULSE; NCT04157751) trial enrolled 530 patients with acute de novo or decompensated HF to receive empagliflozin 10 mg once daily or placebo (1). The unique aspect of EMPULSE was that patients were randomized in hospital, when clinically stabilized (median time to randomization: 3 days), and were treated for up to 90 days. More patients treated with empagliflozin had clinical benefits compared with placebo (this was assessed by a ‘win’ ratio). Mortality and HF readmissions were also reduced.

The Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER, NCT03619213) study was a randomized double-blind clinical trial in 6263 patients with chronic symptomatic HF, LVEF >40%, and elevated natriuretic peptides comparing the effect of dapagliflozin 10 mg once daily vs. placebo, in addition to standard of care (2). After a median follow-up of 28 months, the primary outcome [death from cardiovascular (CV) causes or HF hospital admissions] occurred in 16.4% in the dapagliflozin group and in 19.5% in the placebo group [hazard ratio (HR) 0.82; 95% confidence interval (95% CI): 0.73–0.92;  $P < 0.001$ , *Panel A*]. Findings were similar in prespecified subgroups. The frequency of adverse events leading to treatment discontinuation, related to volume depletion, and hypoglycaemia were similar between groups.

A prespecified patient-level pooled analysis ( $n = 11\,007$ ) of the DAPA-HF (NCT03036124) and DELIVER trials (3) found that the benefits of dapagliflozin were similar regardless of LVEF. Dapagliflozin reduced the risk of the composite of HF hospitalizations or CV death (*Panel B*), and of CV death alone (HR = 0.86; 95% CI: 0.76–0.97;  $P = 0.01$ ), death from any cause (HR = 0.90; 95% CI: 0.82–0.99;  $P = 0.03$ ), total hospitalizations for HF (HR = 0.71; 95% CI: 0.65–0.78;  $P < 0.001$ ), and MACE (HR = 0.89; 95% CI: 0.80–0.99;  $P = 0.02$ ). In this patient-level meta-analysis, there was no evidence that the effects of dapagliflozin differed by LVEF.

Several papers addressed the issue of diuresis, renal function, sodium, and potassium.

The issue of sodium restriction in HF has been disputed for long, and the study of dietary intervention under 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF) was designed to test whether or not a reduction in dietary sodium reduces the incidence of future clinical events (4). SODI-

UM-HF enrolled 806 patients with chronic HF receiving guideline-directed medical treatment, and randomized them to either usual care according to local guidelines or a low sodium diet (LSD) of <100 mmol (this is <1500 mg/day). The median sodium intake decreased from 2286 mg/day (interquartile range 1653–3005) to 1658 mg/day (1301–2189) in the low sodium group and from 2119 mg/day (1673–2804) to 2073 mg/day (1541–2900) in the usual care group. By 12 months, the primary composite endpoint of CV-related admission to hospital, CV-related emergency department visit, or all-cause death had occurred in 15% of patients in the LSD group and 17% in the usual care group (HR=0.89; 95% CI: 0.63–1.26;  $P = 0.53$ ). So, a dietary intervention to reduce sodium intake does not reduce clinical events.

Patiromer is a potassium lowering agent, and the Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Participants Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND, NCT03888066) trial investigated the effects of patiromer on serum potassium level, and if its use would enable target doses of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors (RAASi) use in patients with HFrEF (5). A total of 1195 patients were enrolled during the run-in phase with patiromer and optimization of RAASi therapy [ $\geq 50\%$  recommended dose of RAASi and 50 mg of mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)]; this was achieved in 878 (84.6%) of the patients who were 1:1 randomized. At the end of the treatment, the adjusted mean change in potassium was +0.03 mmol/L in the patiromer group and +0.13 mmol/L in the placebo group [difference:  $-0.10$  (95% CI  $-0.13, -0.07$ ),  $P < 0.001$ ]. This was accompanied by lower risk of hyperkalaemia (>5.5 mmol/L) and less reductions in MRA dose. Strikingly, a large proportion of the patients with hyperkalaemia in the past whose RAASi or MRA was downtitrated could tolerate adequate dosages of RAASi and/or MRA during the run-in phase of the DIAMOND trial. In any way, patiromer enables adequate titration of RAASi and MRA in patients with hyperkalaemia, although the number needed to treat to prevent hard clinical outcomes by this strategy appears to be rather high.

Diuretic resistance is another clinical dilemma which was addressed by two interesting trials. The Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload (ADVOR) trial (6) evaluated if acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor, reduces proximal tubular sodium reabsorption, on top of loop diuretics in patients with AHF; 519 AHF patients and clinical signs of volume overload and an NT-proBNP level of more than 1000 pg/mL were randomized to either intravenous acetazolamide (500 mg once daily) or placebo added to standardized intravenous loop diuretics. Successful decongestion was more often achieved in the acetazolamide group compared with the placebo group [risk ratio (RR) 1.46, 95% CI: 1.17–1.82;  $P < 0.001$ ; *Panel C*]. Acetazolamide treatment was associated with higher

cumulative urine output and natriuresis, findings consistent with better diuretic efficiency. However, neither changes in symptoms, nor weight, nor the EuroQoL outcomes were reported and may complement the published data. The incidence of worsening kidney function, hypokalaemia, hypotension, and adverse events was similar in the two groups. These data likely will shift the standard diuretic regimen in AHF.

The Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOROTIC trial; NCT01647932) (7) evaluated if addition of hydrochlorothiazide (HCT) to intravenous furosemide is a safe and effective strategy for improving diuretic response in patients with AHF. In total, 230 patients (48% women, 83 years) were randomized to HCT or placebo; those on HCT lost more weight at 72 h [−2.3 vs. −1.5 kg; −1.14 (95% CI: −1.84 to −0.42);  $P = 0.002$ ], but there were no significant differences in patient-reported dyspnoea. Mortality or HF rehospitalization rates were similar between HCT and placebo. Patients with HCT more often had a significant increase in creatinine (46.5% vs. 17.2%;  $P < 0.001$ ).

Several other interesting articles were published.

First, the long-standing dispute about whether or not patients with ischaemic cardiomyopathy may benefit from revascularization by percutaneous coronary intervention (PCI), when compared with optimal medical therapy (OMT) (i.e. individually adjusted pharmacologic and device therapy for HF), was addressed by the Study of Efficacy and Safety of Percutaneous Coronary Intervention to Improve Survival in Heart Failure (REVIVED-BCIS2; NCT01920048) (8). Patients with an LVEF of 35% or less, extensive coronary artery disease that could be treated by PCI, and demonstrable myocardial viability were randomized to either PCI plus OMT (PCI group) or OMT alone. Totally, 347 were assigned to the PCI group and 353 to the OMT group. Over a median of 41 months, a primary outcome (death from any cause or HF hospitalization) occurred in 37.2% in the PCI group and in 38.0% in the OMT group (HR = 0.99; 95% CI: 0.78–1.27;  $P = 0.96$ ; *Panel D*). The LVEF was

similar in the two groups at 6 and 12 months. So, revascularization by PCI has no benefit in these patients on top of medical therapy.

Finally, two interesting articles addressed how drug titration in patients with HF may be handled. Until recently, the guidelines recommended initiating therapy in patients with HF in a historical sequence, with slow and controlled up-titration of individual classes of drugs. However, the newest guidelines state that four classes of drugs should be titrated on a faster schedule; however, the order and speed of titration remained unaddressed.

A first study (9) to address this was a retrospective study analysing data from six major mortality trials in HF: the SOLVD-Treatment trial (angiotensin-converting enzyme inhibition, enalapril), the MERIT-HF trial (beta-blockade, metoprolol), EMPHASIS-HF (MRA, eplerenone), the PARADIGM-HF trial (angiotensin receptor–neprilysin inhibition), DAPA-HF (SGLT2 inhibition, dapagliflozin), and CHARM (angiotensin receptor blocker, candesartan). The authors modelled the potential reductions in CV events that might be expected from more rapid up-titration in the conventional order (based on a chronology of trials), and compared this to accelerated up-titration, using treatments in different orders than currently is conventional. Indeed, a rapid up-titration schedule was associated with fewer HF hospitalization or CV death. Furthermore, an optimal ‘alternative’ sequence of drugs was identified, which proposed SGLT2i and an MRA as the first two therapies.

A second study addressing this pressing issue was the Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP testinG, of Heart Failure Therapies (STRONG-HF; NCT03412201) (10). STRONG-HF randomized patients who were admitted to the hospital with AHF, who were not treated with full doses of guideline-directed drug treatment, to usual care or high-intensity care (HIC). HIC was defined by the up-titration of treatments to 100% of recommended doses within 2 weeks of discharge, with four scheduled outpatient visits over the 2 months after discharge, to closely monitor

*Reproduced from:* European Heart Journal, Volume 44, Issue 5, 1 February 2023, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac781>

*Drug and Material Disclaimer:*

The mention of trade names, commercial products organizations, and the inclusion of advertisements in the journal does not imply endorsement by the European Heart Journal, the editors, the editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are affiliated. The editors and publishers have taken all reasonable precautions to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in the journal. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in the journal and in interpretation of published material lies with the medical practitioner, and the editors and publisher cannot accept liability for damages arising from any error or omissions in the journal. Please inform the editors of any errors.

The opinions expressed in the European Heart Journal are those of the authors and contributors, and do not necessarily reflect those of the European Society of Cardiology, the editors, the editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are affiliated.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. © The Author(s) 2022.

For Permissions, please e-mail: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior written permission of the Publishers.



clinical status, laboratory values, and biomarkers. The primary endpoint was 180-day readmission for HF or all-cause death. In total, 1078 patients were randomized to HIC (n = 542) or usual care (n = 536). The study was stopped prematurely by the DSMB because of greater than expected between-group differences. A higher proportion of HIC patients had been up-titrated to full doses of prescribed drugs. HF readmission or all-cause death up to day 180 occurred in 74 (15.2%) of 506 patients in the HIC group and 109 (23.3%) of 502 patients in the usual care group (difference: 8.1%; RR = 0.66, 95% CI: 0.50–0.86). Patients receiving HIC thus ended up having both more medical attention and visits as well as higher dosages of drugs – it remains uncertain what part of the benefit is explained by what element. More adverse events by 90 days occurred in the HIC group (41%) than in the usual care group (29%), but similar incidences of serious adverse events were reported in each group. Overall, these two trials provide strong support for accelerated titration of guideline-directed drug treatment, while the order of drugs installed does not need to be based on historical grounds.

**Funding**

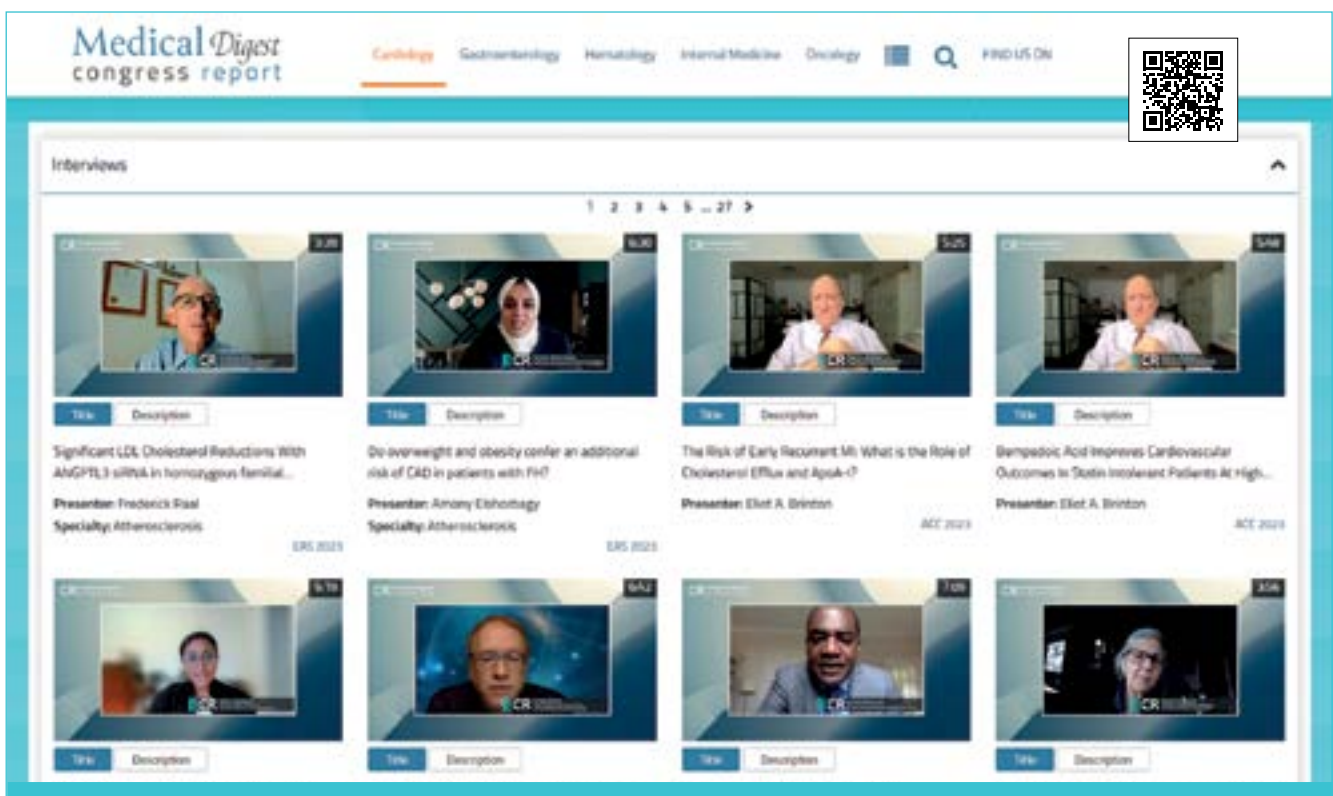
All authors declare no funding for this contribution.

Data availability. No new data were generated or analysed in support of this research.

**References**

1. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multi-national randomized trial. *Nat*

*Med* 2022;28:568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>  
 2. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387: 1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>  
 3. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin and outcomes across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Lancet* 2022;28:1956–1964. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>  
 4. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R, et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2022;399: 1391–1400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00369-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00369-5)  
 5. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022;43:4362–4373. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac401>  
 6. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* 2022;387: 1185–1195. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>  
 7. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel M, Conde-Martel A, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023;44:411–421.  
 8. Perera D, Clayton T, O’Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022;387:1351–1360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>  
 9. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Vaduganathan M, Petrie MC, Desai AS, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2022;43:2573–2587. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210>  
 10. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022; 400:1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)





# The Year in Hungarian Cardiology 2022: Heart failure and cardiomyopathies

Tamás Habon<sup>1,2</sup>, Miklós Rábai<sup>1</sup>, Róbert Halmos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>st Department of Medicine, Division of Cardiology, University of Pécs, Medical School, Pécs, Hungary

<sup>2</sup>1st Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, University of Pécs, Medical School, Pécs, Hungary

Address for correspondence: Tamas Habon, MD, PhD

First department of Medicine, Division of Cardiology, University of Pécs, Medical School  
Ifjúság u. 13., 7624 Pécs, Hungary. Tel: +36 72 536 148; habon.tamas@pte.hu



Video summary from the author



CH Live expert panel webinar

In the year 2022 a large number of remarkable scientific papers were published in the field of heart failure and heart muscle disease, to which the Hungarian Heart Failure community contributed with influential scientific activity. Results of landmark randomized clinical trials were published, and in recognition of the clinical and scientific activity of the Hungarian centers, notable activity was also demonstrated publishing these studies.



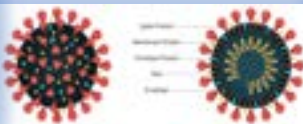

In the field of cardiomyopathies several novel results were published in 2022. In connection with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) a landmark paper described the genetic architecture of the affected Hungarian population. An editorial comment was published in a highly ranked journal describing the myosin motor inhibition concept. An interesting paper about a retrospective analysis of cardiac amyloidosis patients, and MR specific differences between left ventricular noncompaction and dilated cardiomyopathy was published.

Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) was an ongoing pandemic in 2022 resulting in millions of deaths worldwide, affecting the heart of as much as 20–25% of those infected and causing several cardiac complications. Studies were published about the screening for myocardial injury and about the immunological response on disease itself and the vaccination against the virus. A joint scientific statement by the ESC also dealt with this topic. An impressive study was published about the prognostic value of anemia in patients with preserved, and mildly reduced and recovered ejection fraction and about the feasibility of baroreflex sensitivity measurements in heart failure subjects. In relation to drug therapy, a study is also worth mentioning about the cardiac efficacy and overall safety of SGLT2 inhibitors in patients treated with anthracyclines, and a network meta-analysis of randomized trials, analyzing the cardiovascular outcomes in patients treated with gliflozins.

Finally, a focused issue of *Cardiologia Hungarica* on heart failure and myocardial diseases should be highlighted.

**Keywords:** Heart failure, Myocarditis, SARS-CoV-2, Cardiac resynchronization therapy, SGLT2 inhibition, Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor (RAASi), Angiotensin receptor–neprilysin inhibition, Randomized clinical trial, Cardiomyopathy, Cardiac imaging

The Year in Hungarian Cardiology 2022: Heart failure and cardiomyopathies

RANDOMIZED CLINICAL TRIALS	CARDIOMYOPATHIES	SARS-CoV-2 & HEART FAILURE	MISCELLANEOUS
 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DELIVER</li> <li>▪ EMPULSE</li> <li>▪ PARADISE-MI *</li> <li>▪ DIAMOND</li> <li>▪ GALACTIC-HF *</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genetic architecture of Hungarian HCM patients</li> <li>▪ Cardiac myosin inhibitors</li> <li>▪ Cardiac amyloidosis</li> <li>▪ MR strain in DCM and LVNC</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-cardiac autoantibodies</li> <li>• Speckle-tracking echocardiography and myocardial work</li> <li>• Myocarditis after COVID-19 immunization</li> <li>• Long COVID on the cardiovascular system</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SGLT2 inhibitors and anthracycline therapy</li> <li>▪ SGLT2 inhibitors network meta-analysis</li> <li>▪ Anemia in HFpEF and HFmrEF</li> <li>▪ Baroreflex sensitivity in heart failure</li> </ul>

GRAPHICAL ABSTRACT Habon T, Rábai M, Halmosi R. The Year in Hungarian Cardiology 2022: Heart failure and cardiomyopathies. \*Subgroup analysis

The year 2022 yielded remarkable scientific activities from Hungary in the field of heart failure and cardiomyopathies. In the current review we summarize those with highest impact that were at least partly written by Hungarian author(s), the work included in the report was at least partially carried out at a Hungarian research site(s), and were published in international, peer-reviewed journals. Original research papers are predominantly included, spectacular case reports or reviews with special impact are also presented. Due to their outstanding scientific importance and major impact on the daily clinical practice, we highlight the results of major phase III randomized controlled clinical trials with Hungarian contribution also.

Management of heart failure patients requires multidisciplinary approach, and involving subspecialties such as imaging specialists, electrophysiologists, etc. Experimental and translational activities of Hungarian scientists are also extensive, and their publication activities are noteworthy. Therefore, this review does not focus on these activities that have already been published or will be published in the future in a separate issue of *Cardiologia Hungarica*.

### Contribution in randomized controlled clinical trials

#### SGLT2 inhibitors

Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors reduce the risk of hospitalization for heart failure and cardiovascular death among patients with chronic heart

failure and a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 40% or less (HF<sub>r</sub>EF). Whether SGLT2 inhibitors are effective in patients with a higher LVEF remains less certain until recent years. In the Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (DELIVER) Trial, based on randomization of 6263 patients with heart failure and a LVEF of more than 40%, 10 mg once-daily dapagliflozin reduced the combined risk of worsening heart failure or cardiovascular death (hazard ratio, 0.82; 95% confidence interval [CI], 0.73 to 0.92; P<0.001) among patients with heart failure and a mildly reduced or preserved EF (HF<sub>p</sub>EF) (1, 2). Several substudies were also published with involvement of *Merkely B*, which verified the consistent effect of dapagliflozin in all age groups (3), and across the range of frailty studied. The improvement in health-related quality of life with dapagliflozin occurred early and was greater in patients with a higher level of frailty (4). Based on pooled analyses of studies, SGLT2 inhibition has proved to be effective in preventing HF in T2DM patients who have or are at high risk for CV disease, as well as treating HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>mr</sub>EF and HF<sub>p</sub>EF patients with or without T2DM.

Until the EMPULSE study was published, it had been unknown whether SGLT2 inhibitors also improve clinical outcomes when initiated in patients who are hospitalized for acute heart failure. In this trial Hungarian centers were also involved, and *Kiss R. G.* was one of the authors of the publication. With 10 mg of empagliflozin therapy a clinical benefit was observed in the composite endpoint (stratified win ratio, 1.36; 95% confidence interval, 1.09–1.68; P = 0.0054) for both acute

de novo and decompensated chronic heart failure and was observed regardless of EF or the presence or absence of diabetes (5).

### ARNI (sacubitril-valsartan)

PARADISE-MI (Prospective ARNI Versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After Myocardial Infarction) trial was published in 2021 with the result, that sacubitril–valsartan was not associated with a considerably lower incidence of death from cardiovascular causes or incident heart failure than ramipril among patients with acute myocardial infarction (6). In 2022 *Merkely B.* and co-workers published two post-hoc analyses of the PARADISE-MI trial. They used the win ratio method to enhance statistical power. The principal composite outcome was analyzed in the hierarchical order of death due to cardiovascular causes, first hospitalization for heart failure, and first outpatient episode of symptomatic heart failure. The analysis demonstrated a larger number of wins (1,265,767 [15.7%]) than losses (1,079,502 [13.4%]) in the sacubitril/valsartan group (win ratio of 1.17, 95% confidence interval [CI] 1.03–1.33;  $p = 0.015$ ) (7). In a research letter they provide analyses regarding more expansive evaluations of clinical outcomes. Although these exploratory analyses do not alter the primary neutral findings, in all subgroups:

- Investigator-reported time-to-first event;
- CEC adjudicated total (first and recurrent) events;
- Investigator-reported total (first and recurrent) events

they found substantial benefit in the sacubitril/valsartan group (8).

It is also worth mentioning that *Kovacs A.* was involved in the PARADISE-MI Echocardiographic Substudy. They found no changes in EF, but patients randomized to sacubitril/valsartan demonstrated less increase in LV end-diastolic volume ( $P=0.025$ ) and greater decline in LV mass index ( $P=0.037$ ), increase in tissue Doppler  $e'$  lat ( $P=0.005$ ), decrease in  $E/e'$  lat ( $P=0.045$ ), and decrease in tricuspid regurgitation peak velocity ( $P=0.024$ ) than patients randomized to ramipril (9).

### Patiromer

Hyperkalemia, or the fear of inducing it, often leads to suboptimal use and dose of RAASi, especially mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), placing patients at an increased risk for adverse outcomes. Patiromer is a novel potassium-binder that exchanges potassium for calcium in the gastrointestinal tract that can be used to improve control of serum potassium. In the DIAMOND trial (*Merkely B.* was a co-author) the impact of patiromer on the serum potassium level and its ability to enable specified target doses of RAASi use in patients with HFrEF was investigated (10). Patiromer therapy was associated with significantly lower serum potassium and fewer hyperkalemia episodes. Hyper-

kalemia-related morbidity-adjusted events (win ratio 1.53,  $P<0.001$ ) and total RAASi use score (win ratio 1.25,  $P=0.048$ ) favored the patiromer arm. Treatment was safe and well tolerated.

### Omecamtiv mecarbil

Omecamtiv mecarbil (OM) is a direct activator of cardiac myosin that increases systolic ejection time and stroke volume, improves ventricular remodeling, and decreases natriuretic peptide concentrations in patients with HFrEF. Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes through Improving Contractility in Heart Failure (GALACTIC-HF) trial was published in 2021. *Tomcsányi J.* contributed to this current post hoc analysis and evaluated the efficacy and safety of OM therapy among patients classified as having severe HF compared with patients without severe HF (11). Severe HF was defined as the presence of all of the following criteria: New York Heart Association symptom class III to IV, left ventricular ejection fraction of 30% or less, and hospitalization for HF within the previous 6 months. Among 8232 patients enrolled in the GALACTIC-HF clinical trial, 2258 patients met the specified criteria for severe HF. Patients with severe HF who received OM experienced a major treatment benefit for the primary end point (hazard ratio [HR] = 0.80; 95% CI: 0.71–0.90), whereas patients without severe HF had no significant treatment benefit (HR = 0.99; 95% CI: 0.91–1.08;  $P=0.005$  for interaction). For CV death, the results were similar (HR for patients with vs. without severe HF: 0.88 [95% CI: 0.75–1.03] vs. 1.10 [95% CI: 0.97–1.25];  $P=0.03$  for interaction). OM therapy was well tolerated in patients with severe HF, with no substantial changes in blood pressure, kidney function, or potassium level compared with placebo.

## Cardiomyopathies

In the field of cardiomyopathies novel results were published in 2022. In connection with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) a landmark paper from *Sepp R. and co-workers* demonstrated the genetic architecture of the affected Hungarian population (12). A total of 242 HCM patients (127 men,  $44\pm 11$  years) were studied with next generation sequencing using a custom-designed gene-panel comprising 98 cardiomyopathy related genes. Results showed that 90 patients (37%) carried pathogenic/likely pathogenic (P/LP) variants, most of them had mutations in MYBPC3 (55 pts. 61%) and in MYH7 (21 pts. 23%) genes. Frameshift, nonsense, and splice variants made up 82% of all P/LP MYBPC3 variants. The MYBPC3 p.Gln1233Ter, the MYBPC3 p.Pro955ArgfsTer95, and the MYBPC3 p.Ser593ProfsTer11 variants were identified in 12, 7 and 13 patients, respectively. The high prevalence of these three MYBPC3 mutations



raises the possibility of a founder effect in the HCM population.

An editorial comment (13) was published by *Papp Z.* describing the myosin motor inhibition concept with aficamten, a second-generation cardiac myosin inhibitor drug developed for the treatment of HCM and tested in a phase 1 double blind, randomized, placebo-controlled, first-in-human study. Results showed that aficamten therapy yielded a small but significant reduction in left ventricular ejection fraction and was well tolerated by healthy participants. The clinical applicability of aficamten now appears to be superior to that of mavacamten, a first-generation cardiac myosin inhibitor.

A retrospective analysis (14) of cardiac amyloidosis (CA) patients with (>12 mm) or without (<12 mm) increased left ventricular wall thickness (IWT) was made focusing on prevalence, clinical characteristics, and outcome. *Nagy D.* and co-authors identified 89 patients with CA and IWT and 9 patients without IWT (9%). In total, 70 patients had light chain and 27 had transthyretin amyloidosis, while all non-IWT patients had light chain type CA. Both groups had a clinically significant disease supported by the elevated cardiac biomarker levels. There was no difference between the outcomes of the two groups. These results raise the significance of the non-IWT CA subgroup; thus, the diagnostic algorithms and criteria should take these individuals into consideration before therapy initiation.

MR specific differences between left ventricular non-compaction (LVNC) and dilated cardiomyopathy were investigated by *Gregor Zs.* and co-workers (15). While the left ventricular volumetric and myocardial mass parameters and the global longitudinal and circumferential strains were similar, the trabeculated and papillary muscle mass was higher, and the apical circumferential strains were found to be significantly lower in LVNC. These minor alterations might be due to the morphological characteristics of LVNC with a trabeculated apical region.

## SARS-CoV-2 and heart failure

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is responsible for the global coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, resulting in millions of deaths worldwide and impacting our everyday life. The pathophysiological drivers of the heart changes induced by SARS-CoV-2 infection need to be understood to guide therapy development and for prognostication.

*Fagyas M, et al.* aimed to detect anti-cardiac autoantibodies in severe COVID-19 patients during hospitalization (16). For this purpose, 104 COVID-19 patients were recruited, while 40 heart failure patients with dilated cardiomyopathy and 20 patients with severe aortic stenosis served as controls. Anti-cardiac autoanti-

bodies were detected in 68% (71 out of 104) of severe COVID-19 patients. Surprisingly, the presence of these anti-cardiac autoantibodies did not affect the clinical outcome but may have promoted autoimmune reactions, which could complicate post-COVID recuperation, contributing to post-acute sequelae of COVID-19 (long COVID).

*RÁCZ G, et al.* aimed to investigate subclinical cardiac alterations characterized by parameters provided by advanced echocardiographic techniques following mild SARS-CoV-2 viral infection. A total of 86 patients were assessed 59±33 days after mild SARS-CoV-2 viral infection (requiring no hospital or <5 days in-hospital treatment) by advanced echocardiographic examination. With these special techniques (speckle-tracking echocardiography, myocardial work) they found cardiac alterations following even mild SARS-CoV-2 viral infection (17).

Increasing evidence links coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination to rare cases of myocarditis and myopericarditis. The purpose of the study of *VÁGÓ H. and co-workers* aimed to describe the clinical, CMR imaging and immunological features of different types of myocarditis after COVID-19 immunization in the acute phase and during follow-up (18). 16 CMR-confirmed cases of myocarditis were reported, mainly on young male patients (22±7 years) 4±2 days after administration of the anti-SARS-CoV-2 vaccine (75% received mRNA vaccines, and 25% received vector vaccines), frequently with predisposing factors such as immune-mediated disease and previous myocarditis. An amplified cellular immune response was found in acute myocarditis cases occurring 4 days after COVID-19 vaccination. Upon follow-up, the myocardial injury had healed.

Long COVID is an often debilitating illness that occurs in at least 10% of SARS-CoV-2 infections. More than 200 symptoms have been identified with impacts on multiple organ systems. A joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial & Pericardial Diseases was published about the effect of Long COVID on the cardiovascular system – elucidating causes and cellular mechanisms to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies. In this work *Ferdinandy P.* and co-workers was also actively involved (19).

## Other noteworthy publications

Several other original articles and case reports have been published. It is worth mentioning two papers about SGLT2 inhibitors. *DROBNI Zs.* was involved in a retrospective cohort study testing the cardiac efficacy and overall safety of SGLT2 inhibitors in patients treated with anthracyclines. They found, that SGLT2 inhibitors were associated with lower rate of cardiac events

among patients with cancer and DM who were treated with anthracyclines (20).

*Tornyos D. and co-workers* published a network meta-analysis of randomized trials about the cardiovascular outcomes in patients treated with SGLT2 inhibitors. The meta-analysis supports a group effect of gliflozins, beneficial in a wide spectrum of patients with a risk of heart failure development. In addition to the improvement of HF-related outcomes, the risk of major adverse events is also reduced with SGLT2 inhibition (21).

Anemia is one of the most frequent comorbidities in heart failure; however, its prevalence in HFpEF patients varies widely. The aim of the work of *Pintér A. and co-workers* was to describe the characterization of patients with HFpEF or HFmrEF and to assess their outcome by the presence of anemia using their single-center retrospective database. They found, that in HFpEF-HFmrEF, anemia was an independent mortality predictor. Its presence multiplied the mortality risk in those with EF more than 40%, regardless of HF etiology (22).

Finally, *Urbancsek R. and co-workers* published an interesting study about the feasibility of baroreflex sensitivity measurements in heart failure subjects. They conclude that similar to cardiovagal indices, the calculability of muscle sympathetic nerve activity (MSNA) burst incidence-based baroreflex index (BRSSymp) in HF is limited. Incalculability is associated with a higher level of sympathetic activation, which indicates a more severe disease state (23).

## Focus issue of *Cardiologia Hungarica* on heart failure and cardiomyopathies

Being true to our traditions, a focused issue of the *Cardiologia Hungarica* was published in 2022, presenting an interesting original article by *Csósza Gy. and co-workers* about the pulmonary vascular remodeling and right ventricular adaptation in precapillary pulmonary hypertension (24). Moreover, eight reviews provided insights into the actualities out of which three about the diagnosis and therapy cardiac amyloidosis (25–27), one about SGLT2 inhibitors (28), two about the new 2021 ESC Heart failure Guideline (29, 30). Adherence and psychosocial factors in heart failure (31) and genetic testing in hereditary cardiovascular diseases (32) was also discussed. Furthermore, two interesting case studies were reported, covering the topics of chloroquine induced cardiomyopathy (33), and arrhythmogenic cardiomyopathy (34).

## Conclusions

As we proudly presented in the current review, Hungarian researchers collaborated in several valuable scientific papers from the field of heart failure and car-

diomyopathies in the year 2022. The present review summarized a total of 12 international original publications, and 10 randomized controlled clinical trials, published in highly ranked journals. Topics covered novel drug therapy in heart failure, effect of SARS-CoV-2 on the cardiovascular system, genetics, and new therapeutical strategies of HCM and diagnostical issues in CA, DCM and LVNC. The presented publications prove the international recognition of Hungarian scientific work related to heart failure and heart muscle disease.

## Declaration of interest

*The author has reported that he has no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.*

## References

- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med* 2022; 387(12): 1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
- Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial *JACC Heart Fail* 2022; 10(3): 184–197. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>
- Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial *Circ Heart Fail* 2022; 15(10): e010080. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080>
- Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation* 2022; 146(16): 1210–1224. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061754>
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022; 28(3): 568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
- Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1845–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104508>
- Berwanger O, Pfeffer MA, Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan versus ramipril for patients with acute myocardial infarction: win-ratio analysis of the PARADISE-MI trial. *European Journal of Heart Failure* 2022; 24, 1918–1927. <https://doi.org/10.1002/ehhf.2663>
- Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Impact of sacubitril/valsartan versus ramipril on total heart failure events in the PARADISE-MI Trial. *Circulation* 2022; 145(1): 87–89. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057429>
- Shah AM, Claggett B, Prasad N, et al. Impact of Sacubitril/Valsartan Compared With Ramipril on Cardiac Structure and Function After Acute Myocardial Infarction: The PARADISE-MI Echocardiographic Substudy. *Circulation* 2022; 146: 1067–1081. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059210>
- Butler J, Anker SD, Lund LS, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *European Heart Journal* 2022; 43: 4362–4373. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac401>
- Felker GM, Solomon SD, Claggett B, et al. Assessment of Omecamtiv Mecarbil for the Treatment of Patients With Severe Heart Failure. *JAMA Cardiol* 2022; 7(1): 26–34.

<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.4027>

- 12.** Sepp R, Hategan L, Csanyi B, et al. The genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy in Hungary: analysis of 242 patients with a panel of 98 genes. *Diagnostics* 2022; 12(5): 1132. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051132>
- 13.** Papp Z. Moderating the myosin motor to treat hypertrophic cardiomyopathy *JACC Basic Transl Sci* 2022; 7(8): 776–778. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.06.006>
- 14.** Nagy D, Revesz K, Pesko G, et al. Cardiac amyloidosis with normal wall thickness: prevalence, clinical characteristics and outcome in a retrospective analysis. *Biomedicines* 2022; 10(7): 1765. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071765>
- 15.** Gregor Zs, Kiss AR, Grebur K, et al. MR-specific characteristics of left ventricular noncompaction and dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2022; 359: 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.04.026>
- 16.** Fagyas M, Nagy B. Jr, Ráduly AP, et al. The majority of severe COVID-19 patients develop anti-cardiac autoantibodies. *GeroScience* 2022; 44: 2347–2360. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00649-6>
- 17.** Rác G, Takács H, Kormányos Á, et al. Screening for Myocardial Injury after Mild SARS-CoV-2 Infection with Advanced Transthoracic Echocardiography Modalities. *Diagnostics* 2022; 12: 1941. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081941>
- 18.** Vago H, Szabo L, Szabo Zs, et al. Immunological response and temporal associations in myocarditis after COVID-19 vaccination using cardiac magnetic resonance imaging: An amplified T-cell response at the heart of it? *Front. Cardiovasc Med* 2022; 9: 961031. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.961031>
- 19.** Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, et al. Long COVID and the cardiovascular system – elucidating causes and cellular mechanisms 1 in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies. A joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial & Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res* 2023; 119(2): 336–356. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac115>
- 20.** Gongora CA, Drobní ZsD, Costa Silva TQA, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors and Cardiac Outcomes Among Patients Treated With Anthracyclines. *JACC Heart Fail* 2022; 10(8): 559–567. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.03.006>
- 21.** Tornóyos D, Meuer M, Lukács R, et al. Cardiovascular outcomes in patients treated with sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, a network meta-analysis of randomized trials. *Front. Cardiovasc Med* 2022; 9: 1041200. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1041200>
- 22.** Pintér A, Behon A, Veres B, et al. The Prognostic Value of Anemia in Patients with Preserved, Mildly Reduced and Recovered Ejection Fraction. *Diagnostics* 2022; 12: 517. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020517>
- 23.** Urbancsek R, Csanádi Z, Forgács IN, et al. The feasibility of baroreflex sensitivity measurements in heart failure subjects: The role of slow-patterned breathing. *Clin Physiol Funct Imaging* 2022; 42(4): 260–268. <https://doi.org/10.1111/cpf.12755>
- 24.** Csósza Gy, Csoma B, Rozgonyi Zs, et al. Pulmonary vascular remodeling and right ventricular adaptation in precapillary pulmonary hypertension *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 105–111. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.105>
- 25.** Takács H, Nagy V, Rác G, et al. A szívamyloidosis diagnosztikájának és terápiájának aktualitásai – Az ESC Myocardial and Pericardial Diseases Munkacsoportjának 2021-es position statementje alapján [Current diagnostic and therapeutic strategies in cardiac amyloidosis – According to the position statement of the ESC Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases in 2021] *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 130–141. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.130>
- 26.** Révész K, Apor A, Nagy D, et al. Antitrombotikus kezelés szívamyloidosis esetén [Antithrombotic treatment in cardiac amyloidosis] *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 409–415. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.5.409>
- 27.** Nagy D, Peskó G, Tóth AD, et al. Szívamyloidosisban a bal kamrai falvastagodás sokkal gyakrabban látott eltérés, mint a típusosnak gondolt EKG-jelek [In cases of cardiac amyloidosis increased wall thickness is more common than the typical electrocardiogram signs] *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 401–408. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.5.401>
- 28.** Merkel ED, Masszi R, Behon A, et al. Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása szívégtelenségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknek – szisztematikus irodalmi áttekintés. [Efficacy of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure or at high risk for cardiovascular events – a systematic review] *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 142–150. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.142>
- 29.** Habon T, Sepp R. A szívégtelenség kezelésének új európai irányelve – ESC 2021. Az SGLT2-gátló kezelés helye az evidenciák mentén. [The new European Heart Failure Guideline–ESC 2021. The role of SGLT2 inhibition based on evidences] *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 151–157. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.122>
- 30.** Majoros Zs, Kiss RG, Pál T. A 2021-ben publikált új ESC-irányelv krónikus szívégtelenség diagnózisára és kezelésére vonatkozó ajánlásai. [Recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure according to the new ESC guideline published in 2021.] *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 112–121. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.112>
- 31.** Assabiny A, Ocsóvszky Zs, Othál J, et al. Adherencia a pszichoszociális tényezők tükrében: támogatási lehetőségek a szívégtelenségtől a szívtranszplantációig. [Adherence and psychosocial factors: possibilities of intervention from heart failure to cardiac transplantation] *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 151–157. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.151>
- 32.** Nagy B, Csonka K, Fekete BA, et al. Genetikai vizsgálatok örökletes kardiovaszkuláris betegségekben. [Genetic testing in hereditary cardiovascular diseases] *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 23–32. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.5.23>
- 33.** Ezer P, Kálmán E, Nógrádi Á, et al. Chloroquin indukálta cardiomyopathia avagy a „pseudo-Fabry-kór” fatális lefolyású esete. [Chloroquine induced cardiomyopathy: a fatal course of „pseudo-Fabry’s-disease”] *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 38–44. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.5.38>
- 34.** Dohy Zs, Fekete BA, Csonka K, et al. Az aritmogén cardiomyopathia szokatlan megjelenési formái. Amikor a genetika segít. [Uncommon presentations of arrhythmogenic cardiomyopathy – when genetic testing helps] *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 33–37. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.5.33>



# A bal kamrai miokardiális nátrium-glükózkotranszporter-1-expresszió vizsgálata végstádiumú szívelégtelenségben

Sayour Alex Ali<sup>1</sup>, Oláh Attila<sup>1</sup>, Ruppert Mihály<sup>1</sup>,  
Barta Bálint András<sup>1</sup>, Horváth Eszter Mária<sup>2</sup>,  
Benke Kálmán<sup>1</sup>, Pólos Miklós<sup>1</sup>, Hartyánszky István<sup>1</sup>,  
Merkely Béla<sup>1</sup>, Radovits Tamás<sup>1</sup>



A főszerkesztő  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Sayour Alex Ali, Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Juhász-Nagy Sándor Tudományos Kutatólaboratórium, 1122 Budapest, Városmajor u. 68. E-mail: alexali.sayour@gmail.com

**Bevezetés:** Nagy tanulmányok szerint a nátrium-glükózkotranszporter-2 (SGLT2)-inhibitorok javítják a kardiovaszkuláris kimenetelt a cukorbetegség fennálltától függetlenül. Annak ellenére, hogy ezen gyógyszerek aspecifikusan gátolják az SGLT1-fehérjét, kevés szakirodalmi adat van a miokardiális SGLT1-expresszióval kapcsolatban különféle szívelégtelen (SZE) betegcsoportokban. Célul tűztük ki a bal kamrai (BK) miokardiális SGLT1-expresszió vizsgálatát a két fő glükózkotranszporter (GLUT1 és GLUT4) mellett.

**Módszerek:** Kontroll (n=9) BK-i szívizommintákat gyűjtöttünk megtartott BK-i szisztolés funkciójú, mitrális regurgitáció miatt sebészi mitrális billentyűcserén áteső betegekből. Összesen 71 végstádiumú, szívtranszplantáción áteső SZE-beteg BK-i szívizommintáját használtuk fel az alábbi etiológiai alcsoportoknak megfelelően: hipertrófiás cardiomyopathia (HCM, n=7), idiopátiás dilatatív cardiomyopathia (DCM, n=12), iszkémiás szívbetegség (IHD, n=14), és IHD plusz cukorbetegség (IHD + T2DM, n=12), továbbá kardiális reszinkronizációs terápiában (CRT) részesülő SZE-betegcsoportok (CRT:DCM, n=9; CRT:IHD, n=9; CRT:IHD + T2DM, n=9). Megvizsgáltuk az SGLT1, GLUT1, és GLUT4 mRNS-expressziót polimeráz láncreakció (qRT-PCR) segítségével. Western blot analízissel mértük fel az SGLT1-fehérjeszintjét, továbbá az AMP-aktiválta protein-kináz (AMPK $\alpha$ ) és az extracelluláris szignálregulálta kináz 1/2 (ERK1/2) aktivitását. Immunhisztokémiai festést végeztünk az SGLT1 vizualizációjára.

**Eredmények:** A kontrollokhoz képest a BK-i SGLT1 mRNS-expresszió szignifikánsan magasabb volt a DCM, IHD, és IHD-T2DM-csoportokban (minden  $p < 0,05$ ), de nem tért el a HCM-csoportban. A BK-i SGLT1 mRNS és fehérje-expresszió szignifikánsan korrelált a BK-i dilatáció és szisztolés diszfunkció mértékével (minden  $p < 0,01$ ), míg a másik két glükózkotranszporter esetében ez nem volt megfigyelhető. Immunhisztokémiai festés alapján az SGLT1-expresszió jelentős részéért a szívizomsejtek felelősek. Összességében a CRT csökkentette az SGLT1-expressziót, legfőképpen a DCM-csoportban.

**Következtetések:** A miokardiális BK-i SGLT1-expresszió upregulációja figyelhető meg SZE-betegekben (HCM kivételével), amely korrelál a BK-i dilatációval és szisztolés diszfunkcióval, míg a CRT annak szintjét csökkenti. Az SGLT1 BK-i remodelációban betöltött szerepének vizsgálatára további tanulmányok szükségesek.

**Kulcsszavak:** SGLT2-inhibitorok, SGLT1, szívelégtelenség, cukorbetegség

Készült Sayour et al. Cardiovasc Diabetol 2020; 19: 159. eredeti közleményének felhasználásával az eredeti közleményre vonatkozó Creative Commons Attribution 4.0 nemzetközi licenznek megfelelően (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

A kézirat 2023. 03. 28-án érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 07. 25-én került elfogadásra.

## Characterization of left ventricular myocardial sodium-glucose cotransporter 1 expression in patients with end-stage heart failure

**Background:** Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors consistently showed cardiovascular protective effects in large outcome trials independent of the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Despite being non-specifically blocked by these agents, data are scarce regarding left ventricular (LV) SGLT1 expression in distinct HF pathologies. We aimed to characterize LV SGLT1 expression in human patients with end-stage HF, in context of the other two major glucose transporters: GLUT1 and GLUT4.

**Methods:** Control LV samples (Control, n=9) were harvested from patients with preserved LV systolic function who went through mitral valve replacement. LV samples from HF patients undergoing heart transplantation (n=71) were obtained according to the following etiological subgroups: hypertrophic cardiomyopathy (HCM, n=7); idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM, n=12); ischemic heart disease without T2DM (IHD, n=14), IHD with T2DM (IHD + T2DM, n=11); and HF patients with cardiac resynchronization therapy (DCM:CRT, n=9, IHD:CRT, n=9 and IHD-T2DM:CRT, n=9). We measured LV SGLT1, GLUT1 and GLUT4 gene expressions with qRT-PCR. The protein expression of SGLT1, and activating phosphorylation of AMP-activated protein kinase (AMPK $\alpha$ ) and extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) were quantified by western blotting. Immunohistochemical staining of SGLT1 was performed.

**Results:** Compared with controls, LV SGLT1 mRNA and protein expressions were significantly and comparably up-regulated in HF patients with DCM, IHD and IHD + T2DM (all  $P < 0.05$ ), but not in HCM. LV SGLT1 mRNA and protein expressions positively correlated with LVEDD and negatively correlated with EF (all  $P < 0.01$ ), which was not the case with the other two glucose transporters. Immunohistochemical staining revealed that SGLT1 was predominantly confined to cardiomyocytes, and not fibrotic tissue. Overall, CRT was associated with reduction of LV SGLT1 expression, especially in patients with DCM.

**Conclusions:** Myocardial LV SGLT1 is upregulated in patients with HF (except in those with HCM), correlates significantly with parameters of cardiac remodeling (LVEDD) and systolic function (EF), and is downregulated in DCM patients with CRT. The possible role of SGLT1 in LV remodeling needs to be elucidated.

**Keywords:** SGLT2 inhibitors, SGLT1, heart failure, diabetes mellitus

## Bevezetés

A szelektív nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2)-gátlók újfajta orális antidiabetikumok, amelyek gátolják az SGLT2-t a vese proximális kanyarulat csatornáiban, fokozva ezzel a glükóz ürülését. A 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) (1–3), továbbá csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (SZE) (4–6) végzett kardiovaszkuláris végpontú klinikai vizsgálatok szerint az SGLT2-gátlók nagymértékben csökkentették a SZE miatti hospitalizáció rizikóját a placebohoz képest. Mivel SZE-betegségben ezen hatás a cukorbetegség jelenlététől függetlenül fennállt, ezért felmerül direkt kardiovaszkuláris hatásmechanizmus (7–11), amely jelenleg nem teljesen tisztázott, tekintettel arra, hogy az SGLT2 nem expresszálódik a myocardiumban (9, 12–17).

Az SGLT2-vel ellentétben az SGLT1 mind egészséges, mind SZE-szívizomszövetben jelentős expressziót mutat (17–19), amelyről a közelmúltban kiderült, hogy hozzájárul a miokardiális glükózfelvételhez az eddig ismert glükóztanszporter-1 (GLUT1) és GLUT4 mellett (17, 18, 20–23). A humán miokardiális SGLT1-expresszió nagyfokú változást mutat különféle kardiovaszkuláris

betegségekben (16, 18, 24). A jelenleg forgalomban lévő SGLT2-inhibitorok változó mértékben szelektívek SGLT2-re az SGLT1-gyel szemben, amelyek közül a canagliflozin klinikailag releváns dózírásban képes gátolni az intesztinális SGLT1-et (25, 26). A kombinált SGLT1/2-inhibitorok (pl. sotagliflozin) arra lettek kifejlesztve, hogy a posztprandiális glükózfelszívódást csökkentésük, miközben a vese SGLT2 gátlása révén glükózuriás hatást fejtenek ki (27). Azon egyének, akikben az SGLT1 genetikai okokból csökkent aktivitású, alacsonyabb eséllyel lesznek szívelégtelenségben (28). Nagy elemszámú randomizált tanulmányok szerint a kettős SGLT1/2-gátló sotagliflozin nagymértékben csökkentette a szívelégtelenség miatti hospitalizációt cukorbeteg populációban (29) és cukorbeteg SZE-betegségben (30).

Jelentős klinikai relevanciája ellenére nem teljesen ismert a miokardiális SGLT1 élettani és kórélettani szerepe (31). Egyes preklinikai tanulmányok szerint a kombinált SGLT1/2-gátlás növelheti a miokardiális diszfunkciót iszkémia-reperfúziós károsodást követően a miokardiális glükózfelvétel gátlása révén (19, 21).

A miokardiális SGLT1-expresszió növekedése esetén mind a kombinált SGLT1/2-gátlók, mind a szelektív SGLT2-gátlók befolyásolhatják az SGLT1-aktivitását (8). Ezért a miokardiális SGLT1-expresszió további karakterizációja különféle etiológiájú végstádiumú humán SZE-betegekben releváns lehet. Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a bal kamrai (BK) SGLT1-expressziót a két másik jelentős glükóztranszporter GLUT1 és GLUT4 expressziójával együtt nagyszámú humán végstádiumú szívelégtelen mintán.

## Módszerek

A Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika Transzplantációs Biobankjában tárolt klinikailag karakterizált, pseudoanonimizált humán szívizomszövet-mintákat használtuk fel tanulmányunk során (ETT TUKEB 7891/2012/EKU [119/PI/12.] és IV/10161-1/2020/EKU). A Helsinki Deklarációnak megfelelően mintavételezés előtt minden résztvevő tájékozott beleegyezést adott. A BK-i szívizomszövet-mintákat minden esetben sebészileg távolítottuk el, majd azonnal sokk-fagyasztottuk folyékony nitrogénben steril körülmények között további molekuláris mérések céljából, míg szövettani analízisekhez a BK-i mintákat 4%-os paraformaldehid oldatban konzerváltuk. A betegadatokat (anamnézis, gyógyszerek) és szívultrahang-mérés eredményeit (ejekciós frakció, EF; BK-i végdiasztolés átmérő, LVEDD) a biobanki adatbázisból használtuk fel.

### Vizsgált populáció

Kontroll (n=9) gyanánt mitrális regurgitáció miatt sebészi mitrális billentyűcserén áteső betegek papilláris BK-i mintáit használtuk fel. Végstádiumú SZE-betegek (n=71) BK-i szívizomszövet-mintáit szívtranszplantáció során gyűjtöttük az explantált szívekből. A SZE-betegek esetében figyelembe vettük, hogy kardiális reszinkronizációs terápiában (CRT) részesültek-e vagy sem, továbbá etiológiai alapon az alábbi alcsoportokat alakítottuk ki a kritériumoknak megfelelően:

1. hipertrófiás cardiomyopathia (HCM, n=7);
2. dilatatív cardiomyopathia (DCM, n=12; és CRT:DCM, n=9): súlyos BK-i dilatáció amelyet nem magyaráz vitium; nincs releváns komorbiditás (hipertónia, T2DM); nincs releváns koronária-ateroszklerózis;
3. iszkémiás szívbetegség (IHD, n=14; és CRT:IHD, n=9): súlyos fokú, több fókuszú koronária-ateroszklerózis korábbi revaszkularizációval vagy anélkül;
4. IHD és T2DM (IHD-T2DM, n=11; és IHD-T2DM:CRT, n=9): súlyos fokú, több fókuszú koronária-ateroszklerózis korábbi revaszkularizációval vagy anélkül; T2DM, mint komorbiditás.

### Génexpressziós vizsgálat

A myocardium teljes RNS-tartalmát izoláltuk, majd a 18S/28S rRNS arány alapján RNS integritási érté-

ket (RIN) számoltunk. Reverz transzkripciót követően a cDNS-mintákból kvantitatív valósídejű polimeráz láncreakció (qRT-PCR) segítségével az alábbi gének expresszióját vizsgáltuk (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA): Solute Carrier Family 5 Member 1 (SLC5A1, amely kódolja az SGLT1-fehérjét; ID: Hs01573793\_m1); SLC5A2 (amely kódolja az SGLT2-fehérjét; ID: Hs00894642\_m1); SLC2A1 (amely kódolja a GLUT1-fehérjét; ID: Hs00892681\_m1); SLC2A4 (amely kódolja a GLUT4-fehérjét; ID: Hs00168966\_m1); és gliceraldehyd-3-foszfát dehidrogenáz (GAPDH; ID: Hs99999905\_m1). A génextpressziós adatokat a GAPDH-ra normalizáltuk.

### Fehérje-expressziós vizsgálat

Az izolált BK-i miokardiális fehérjéket gélelektroforézissel választottuk szét majd membránokra blottoltuk, amelyeket az alábbi targetek elleni primer antitestekkel reagáltattunk (Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA): SGLT1 (1:1000; ID: #5042); foszforilált adenzin-monofoszfát-aktiválta protein-kináz- $\alpha$  katalitikus alegység (P-AMPK $\alpha$ , Thr172) (1:1000; ID: #2535); total-AMPK $\alpha$  (1:1000; ID: #2532); foszforilált extracelluláris szignál-regulálta protein-kináz 1/2 (P-ERK1/2, Thr202/Tyr204) (1:1000; ID: #9101); total-ERK1/2 (1:1000; ID: #9102) és GAPDH (1:5000; ID: #5174).

A blotokat kemilumineszcens módszerrel hívtuk elő, amelyeket denzitometriailag elemeztünk, ezen értékeket minden esetben a megfelelő GAPDH denzitometriai értékére normalizáltuk.

### Immunhisztokémia

Paraformaldehid (4%) fixációt majd paraffinos beágyazást követően a BK-i szívizomszövet metszeteken SGLT1 elleni immunhisztokémiai festést végeztünk. A metszeteket 40x-es nagyítás mellett beszkeneltük. Immunfluoreszcens vizsgálataink során SGLT1, Na-K-ATPáz és sejtmag-ellenes (DAPI) festést végeztünk, majd 40x-es nagyítás mellett beszkeneltük a metszeteket.

### Statisztikai elemzés

A kontinuos változókat átlag  $\pm$  SEM formájában, míg a kategorikus változókat darabszám (százalék) formájában adtuk meg. Normalitás vizsgálatot és szükség szerinti transzformációt követően két független csoport közötti különbséget t-tesztel (Welch's korrekció) vizsgáltuk. Kettőnél több csoport átlagának összehasonlításához egyutas variancia-analízist (ANOVA) végeztünk (Welch's korrekció) Dunnett T3 poszt-hoc tesztel (referencia: kontrollcsoport). Az életkorra, nemre, és testtömegindexre való korrekciót kovariancia-analízis (ANCOVA) módszerrel végeztük. Két kontinuos változó közötti korrelációt Spearman-analízissel vizsgáltuk, majd az életkor, nem, és testtömegindex hatását parciális korrelációval kvantifikáltuk. Minden esetben a  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.



## Eredmények

### Vizsgált populáció

A páciensek jellemzőit a vizsgált csoportnak megfelelően az 1. táblázat tartalmazza. Látható, hogy a kontrollgyének összességében megtartott BK-i szisztolés funkcióval rendelkeztek, míg a SZE-csoportokban (beleértve a HCM-es betegeket is) súlyos fokban csökkent EF-et regisztráltunk.

### A glükóztranszporterek (SGLT1, SGLT2, GLUT1, és GLUT4) BK-i mRNS-expressziója

A BK-i miokardiális SGLT1 mRNS-expresszió eltért a vizsgált csoportok között (ANOVA  $P=0,004$ ) (1. A ábra). A kontrollokhoz képest az SGLT1 mRNS-expresszió számottevően magasabb volt a DCM-csoportban ( $p=0,007$ ), míg a HCM-es betegek mintáiban nem volt változás ( $p=0,83$ ) (1. A ábra). Az iszkémiás szívbetegek (IHD) mintáiban szintén szignifikáns mértékben megemelkedett az SGLT1-expresszió, amely a cukorbetegségtől függetlenül fennállt ( $p<0,05$  minkét esetben) (1. A ábra). ANCOVA-modell alapján ezen különbségek függetlenek voltak az életkortól, nemtől, és testtömegindextől.

Miokardiális SGLT2 mRNS-expresszió egyik vizsgált csoportban sem volt kimutatható.

A BK-i GLUT1 mRNS-expresszió szignifikánsan magasabb volt a DCM, IHD, és IHD-T2DM-csoportokban kontrollokhoz képest (minden  $p<0,05$ ), míg HCM-es betegekben eltérést nem találtunk ( $p=1,00$ ) (1. B ábra).

Életkorra, nemre, és testtömegindexre történt korrekciót követően ezen különbségek eltűntek.

A GLUT4 mRNS-expresszió nem mutatott szignifikáns eltérést egyik vizsgált SZE-csoportban sem kontrollokhoz képest (1. C ábra).

### A három fő miokardiális glükóztranszporter expressziójának korrelációja

Annak ellenére, hogy az SGLT1 és GLUT1 BK-i mRNS-expressziója hasonló mértékben megnövekedett az DCM, IHD, és IHD-T2DM-csoportokban kontrollokhoz képest, expressziójuk egymással nem korrelált ( $r_s = -0,008$ ;  $p=0,95$ ) (1. D ábra). A korreláció hiánya fennállt életkorra, nemre, és testtömegindexre történő korrekciót követően is ( $r = -0,060$ ;  $p=0,69$ ). Ezzel szemben az GLUT4 mind az SGLT1 ( $r_s = 0,379$ ;  $p=0,006$ ) (1. E ábra), mind a GLUT1 ( $r_s = 0,294$ ;  $p=0,032$ ) (1. F ábra) mRNS-expressziójával szignifikánsan korrelált.

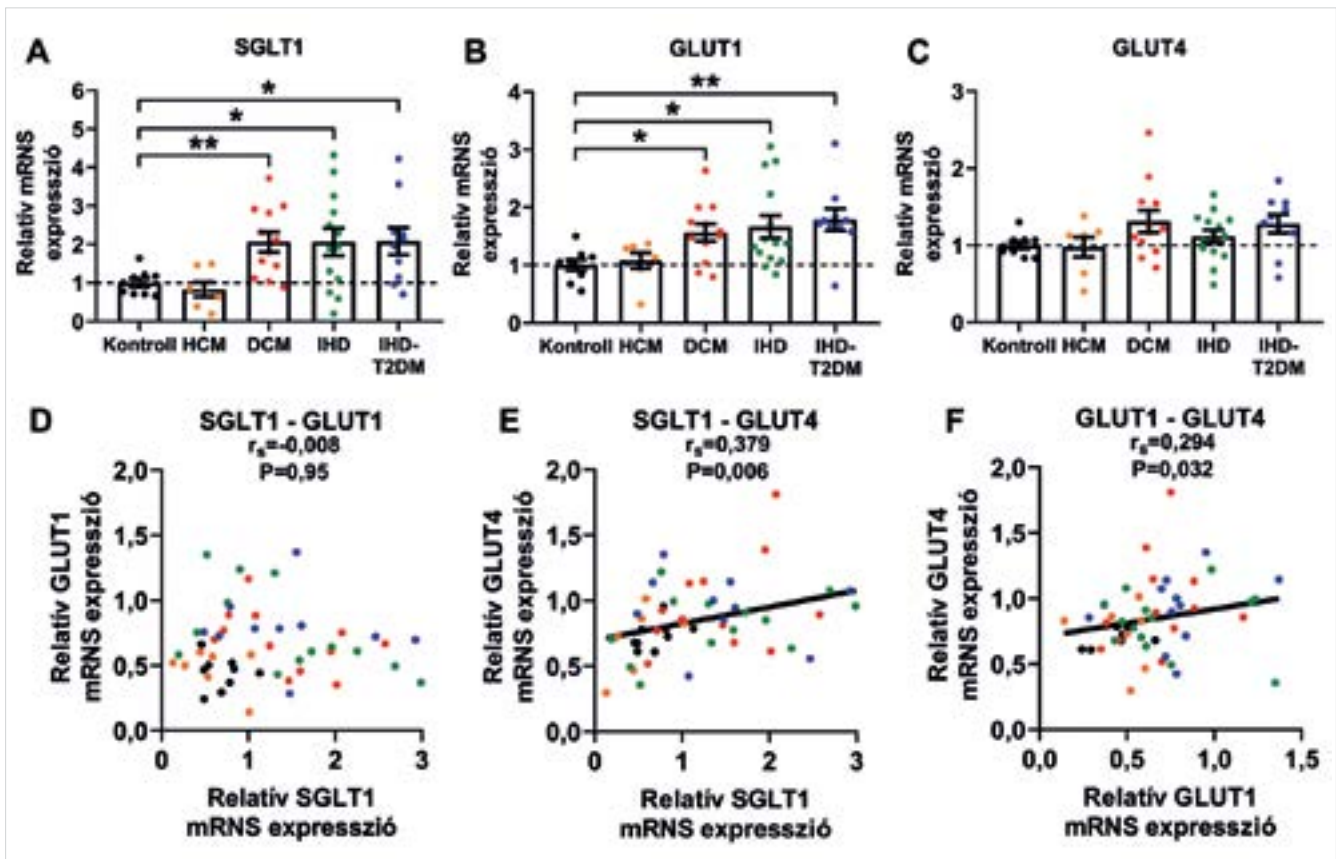
### A glükóztranszporterek expressziójának korrelációja szívultrahangos paraméterekkel

A BK-i SGLT1 mRNS-expresszió szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a BK-i dilatáció mértékével, vagyis az LVEDD-vel ( $r_s = 0,493$ ;  $p<0,001$ ) (2. A ábra). Hasonlóan erős, negatív korreláció mutatkozott a BK-i SGLT1 mRNS-expresszió és szisztolés funkció marker EF között ( $r_s = -0,477$ ;  $p<0,001$ ) (2. B ábra). Parciális

**1. TÁBLÁZAT.** Páciensek jellemzői és a bal kamrai szívizomminták RNS-integritása (BMI: testtömegindex; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia; DCM: dilatatív cardiomyopathia; EF: bal kamrai ejekciós frakció; HCM: hipertrófiás cardiomyopathia; IHD: iszkémiás szívbetegség; LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő; RIN: RNS-integritási érték; T2DM: 2-es típusú cukorbetegség)

	Kontroll (n=9)	HCM (n=7)	DCM (n=12)	IHD (n=14)	IHD-T2DM (n=11)	CRT: DCM (n=9)	CRT: IHD (n=9)	CRT: IHD-T2DM (n=9)
Életkor (évek)	68,6±1,9	36,6±4,4	46,8±3,4	58,7±1,4	57,0±1,4	47,7± 4,1	59,0±1,6	60,1±1,6
Nem (nő, %)	8/9 (89%)	4/7 (57%)	2/12 (17%)	5/12 (36%)	3/11 (27%)	3/9 (33%)	0/9 (0%)	2/9 (22%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,1±1,6	25,5±1,9	25,7±1,6	26,5±0,8	27,9±0,9	23,5±1,0	27,7±1,6	30,0±1,1
LVEDD (mm)	53,2±4,0	50,7±4,6	73,4±2,6	69,9±2,7	63,9±2,7	76,2±3,8	70,6±6,2	70,0±3,6
EF (%)	61,2±3,4	36,9±4,6	21,9±1,1	27,3±1,4	22,9±1,9	19,3±2,7	19,7±2,4	23,3±2,4
CRT, évek	–	–	–	–	–	2,9±0,6	3,2±1,8	3,4±0,8
Béta-blokkoló	8/9 (89%)	5/7 (71%)	9/12 (75%)	11/14 (79%)	4/11 (36%)	2/9 (22%)	8/9 (89%)	8/9 (89%)
Renin–angiotenzin rendszer inhibitor	1/9 (11%)	0/7 (0%)	7/12 (58%)	11/14 (79%)	9/11 (82%)	3/9 (33%)	7/9 (78%)	8/9 (89%)
Mineralokortikoid-receptor-antagonista	2/9 (22%)	4/7 (57%)	9/12 (75%)	13/14 (89%)	8/11 (73%)	6/9 (67%)	8/9 (89%)	6/9 (67%)
Kacsdiretikum	4/9 (44%)	4/7 (57%)	10/12 (83%)	11/14 (79%)	7/11 (64%)	7/9 (78%)	7/9 (78%)	6/9 (67%)
Statin	3/9 (33%)	0/7 (0%)	2/12 (17%)	7/14 (50%)	6/11 (55%)	0/9 (0%)	4/9 (44%)	8/9 (89%)
Metformin	–	–	–	–	6/11 (55%)	–	–	5/9 (55%)
Inzulin	–	–	–	–	3/11 (27%)	–	–	1/9 (11%)
RIN	9,3±0,1	8,3±0,4	8,4±0,3	8,1±0,4	8,2±0,3	7,9±0,3	8,0±0,3	7,9±0,3

Kontinuus változók: átlag ± SEM; kategorikus változók: darabszám és százalék



1. ÁBRA. A három fő miokardiális glükóztanszporter mRNS-expressziója és azok korrelációja. A–C: A nátrium-glükóz-kotranszporter-1 (SGLT1), glükóztanszporter-1 (GLUT1), és GLUT4 bal kamrai mRNS-expressziója kontroll és szívelégtelen betegcsoportokban. D–F: A három fő miokardiális glükóztanszporter bal kamrai mRNS-expressziójának korrelációja \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

korrelációs analízis alapján ezen összefüggések függetlenek voltak az életkortól, nemtől, és testtömegindextől (LVEDD-SGLT1:  $r = 0,476$ ,  $p = 0,002$ ; EF-SGLT1:  $r = -0,542$ ,  $p < 0,001$ ).

A GLUT1 mRNS-expresszió ezzel szemben szignifikáns negatív összefüggést mutatott az EF-fel ( $r_s = -0,333$ ;  $p = 0,017$ ) (2. D ábra), míg a BK-i dilatációval (LVEDD) nem korrelált ( $r_s = 0,168$ ,  $p = 0,26$ ) (2. C ábra).

A BK-i GLUT4 mRNS-expresszió szignifikánsan korrelált a BK-i dilatációval (LVEDD) ( $r_s = 0,407$ ,  $p = 0,005$ ) (2. E ábra), míg a BK-i EF-val nem mutatott számottevő összefüggést ( $r_s = -0,241$ ,  $p = 0,088$ ) (2. F ábra).

### SGLT1 protein-expresszió, ERK1/2 és AMPK $\alpha$ -foszforiláció

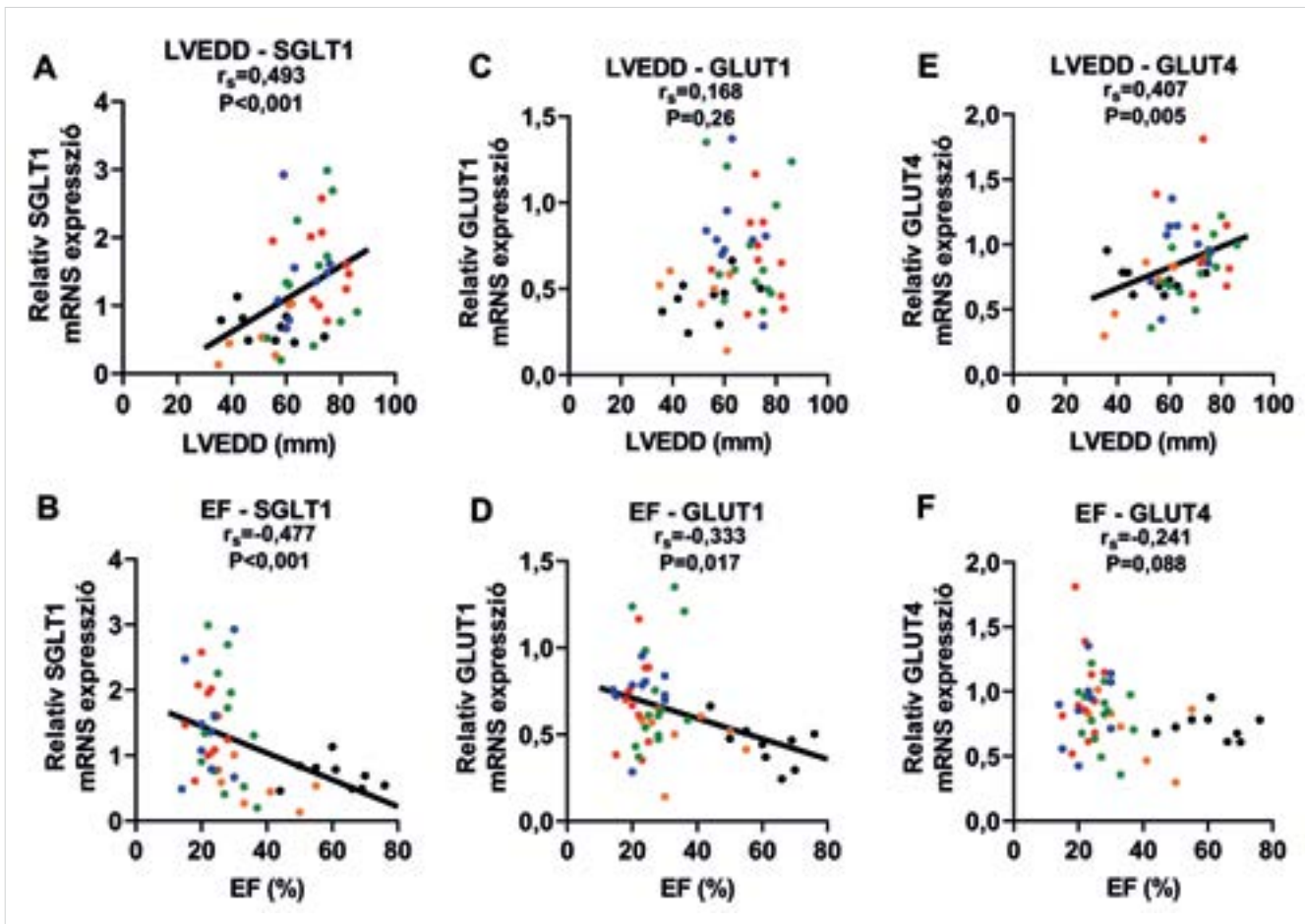
Western blot analízis alapján a BK-i SGLT1 protein-expresszió szignifikánsan magasabbnak adódott a DCM, IHD, és IHD-T2DM-csoportokban kontrollokhöz képest ( $p < 0,05$ ), míg a HCM-csoport esetében expressziója változatlan volt (3. A ábra). A BK-i SGLT1 protein-expresszió szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a BK-i végdiasztolés átmérővel (LVEDD) ( $r_s = 0,411$ ,  $p = 0,008$ ), míg negatívan korrelált az EF-fel ( $r_s = -0,583$ ,  $p < 0,001$ ) (3. D ábra), hasonlóan mRNS-expressziós eredményeinkhez.

Az ERK1/2 foszforilációja az aktivációs helyen (Thr202/Tyr204) számottevő csökkenést mutatott a HCM-csoport kivételével a DCM, IHD, és IHD-T2DM-csoportokban kontrollokhöz képest ( $p < 0,05$ ) (3. B ábra), amely így reciprokváltozást mutatott az SGLT1 protein-expresszióhoz képest. Kontrollokhöz képest az AMPK $\alpha$  foszforilációja az aktivációs helyen (Thr172) numerikusan magasabbnak adódott a DCM- és IHD-csoportok esetében, azonban szignifikánsan csak az IHD-T2DM-csoportban emelkedett ( $p = 0,036$ ) (3. C ábra).

### A miokardiális SGLT1-expresszió hisztológiai vizsgálata

A 4. ábra „A” része egy DCM-es beteg reprezentatív szubepikardiális szövettani metszetét demonstrálja, amelyet SGLT1 elleni antitesttel festettünk. Az SGLT1 expressziójának megfelelő barna színű elszíneződés leginkább a cardiomyocyták területén volt megfigyelhető, míg a kötőszövet és zsírszövet elhanyagolható SGLT1-pozitivitást mutatott (4. A ábra). A miokardiális SGLT1-expresszió hasonló hisztológiai eloszlása volt megfigyelhető minden vizsgált betegcsoportban (4. B ábra).

Immunfluoreszcens festés alapján az SGLT1 szinte kizárólagos ko-lokalizációt mutatott a szarkolemma



**2. ÁBRA.** A három fő miokardiális glükóztanszporter mRNS-expressziójának korrelációja echokardiográfiás paraméterekkel. **A–B:** A nátrium-glükóz-kotranszporter 1 (SGLT1) korrelációja a bal kamrai dilatációval (LVEDD) és szisztolés funkcióval (EF). **C–D:** A bal kamrai glükóztanszporter 1 (GLUT1) mRNS-expresszió korrelációja az LVEDD- és EF-értékekkel. **E–F:** A bal kamrai GLUT4 mRNS-expresszió korrelációja az LVEDD- és EF-értékekkel

(membrán)-specifikus Na-K-ATPáz markerrel (4. C ábra), ami arra utal, hogy az SGLT1 a cardiomyocyták plazmamembránjában van jelen.

#### A CRT hatása a BK-i SGLT1, GLUT1 és GLUT4-expresszióra

A szívtranszplantációig CRT-ben részesülő betegek esetében a BK-i SGLT1 mRNS-expresszió szignifikáns csökkenést mutatott a CRT-ben nem részesülő betegekhez képest ( $p=0,045$ ) (5. A ábra). Etiológiai alcsoportok szerinti összehasonlítás során azt találtuk, hogy a CRT a DCM-es betegek esetében szignifikánsan kisebb SGLT1 mRNS-expresszióval járt ( $p=0,026$ ) (5. A ábra). Ezen különbség szignifikánsnak bizonyult életkortól, nemtől, és testtömegindextől függetlenül ( $p=0,048$ ). Ezzel szemben az SGLT1 mRNS-expresszió nem mutatott különbséget CRT hatására az IHD és IHD-T2DM-csoportokban (5. A ábra).

Fenti mRNS-expressziós eredményekkel összhangban a DCM-csoport esetében CRT hatására alacsonyabb SGLT1 proteinexpressziót detektáltunk ( $p=0,029$ ) (5. D ábra). Ezen betegcsoportban szintén megfigyelhe-

tő volt az ERK1/2 foszforiláció-reciprok növekedése ( $p=0,045$ ) (5. E ábra).

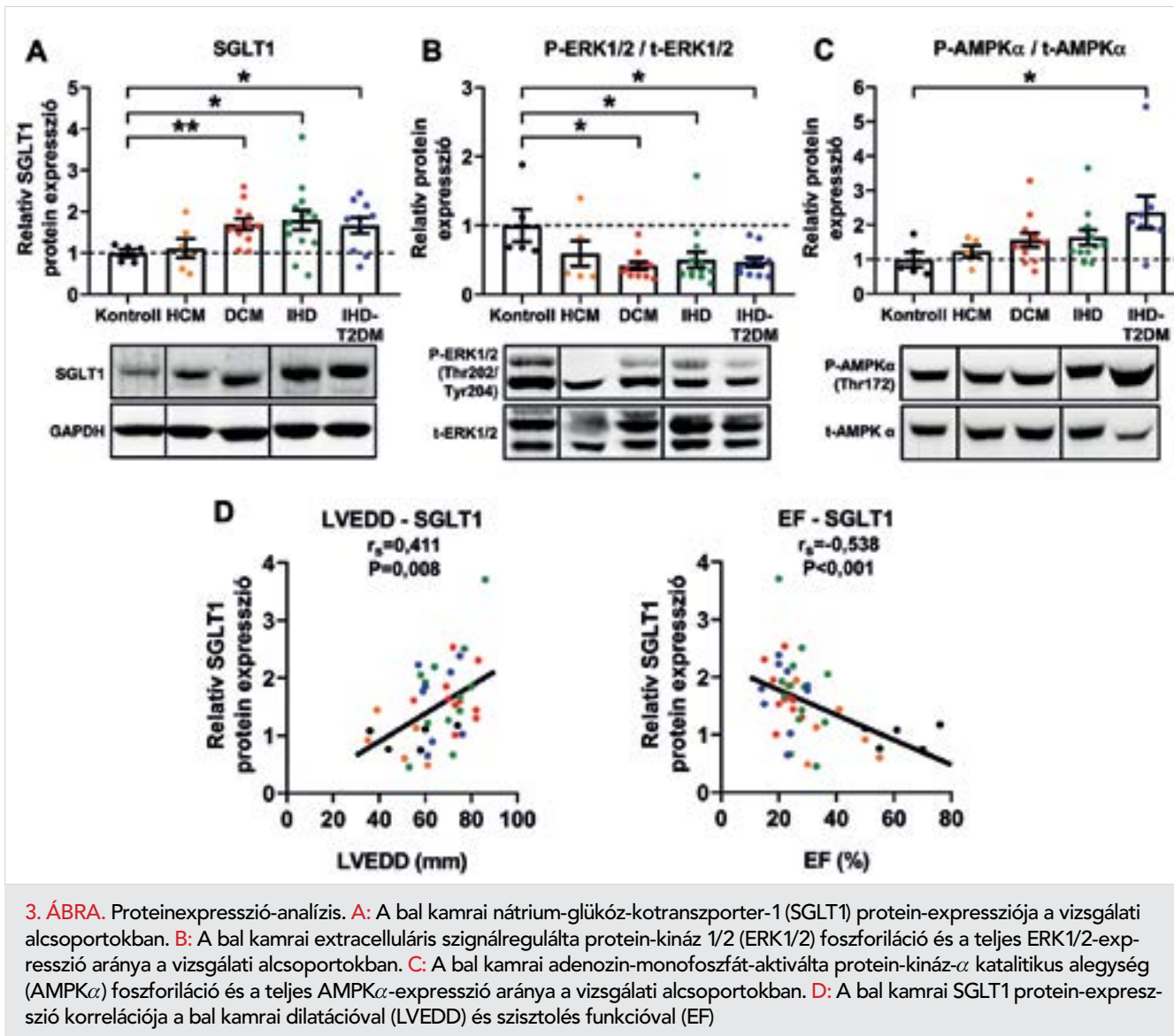
A CRT nem mutatott számottevő hatást a GLUT1 és GLUT4 mRNS-expresszióra a vizsgált SZE-populációkban (5. B–C ábra).

#### Megbeszélés

Jelen tanulmányunk az első, amely átfogó elemzést nyújt nagy elemszámú, végstádiumú SZE-beteg BK-i SGLT1 expressziójáról a két másik fő glükóztanszporterrel (GLUT1 és GLUT4) összefüggésben. Eredményeink szerint a BK-i SGLT1-expresszió SZE etiológia szerinti különbségeket mutat, korrelál a BK-i dilatáció és szisztolés diszfunkció mértékével, és eltér CRT hatására DCM-es betegekben.

Nagyvolumenű, kardiovaszkuláris kimenetelt vizsgáló klinikai vizsgálatok szerint az SGLT2-gátlók konzisztensen csökkentették a SZE miatti hospitalizációt 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek körében (1–3). A kiinduláskor már eleve SZE-ben szen-



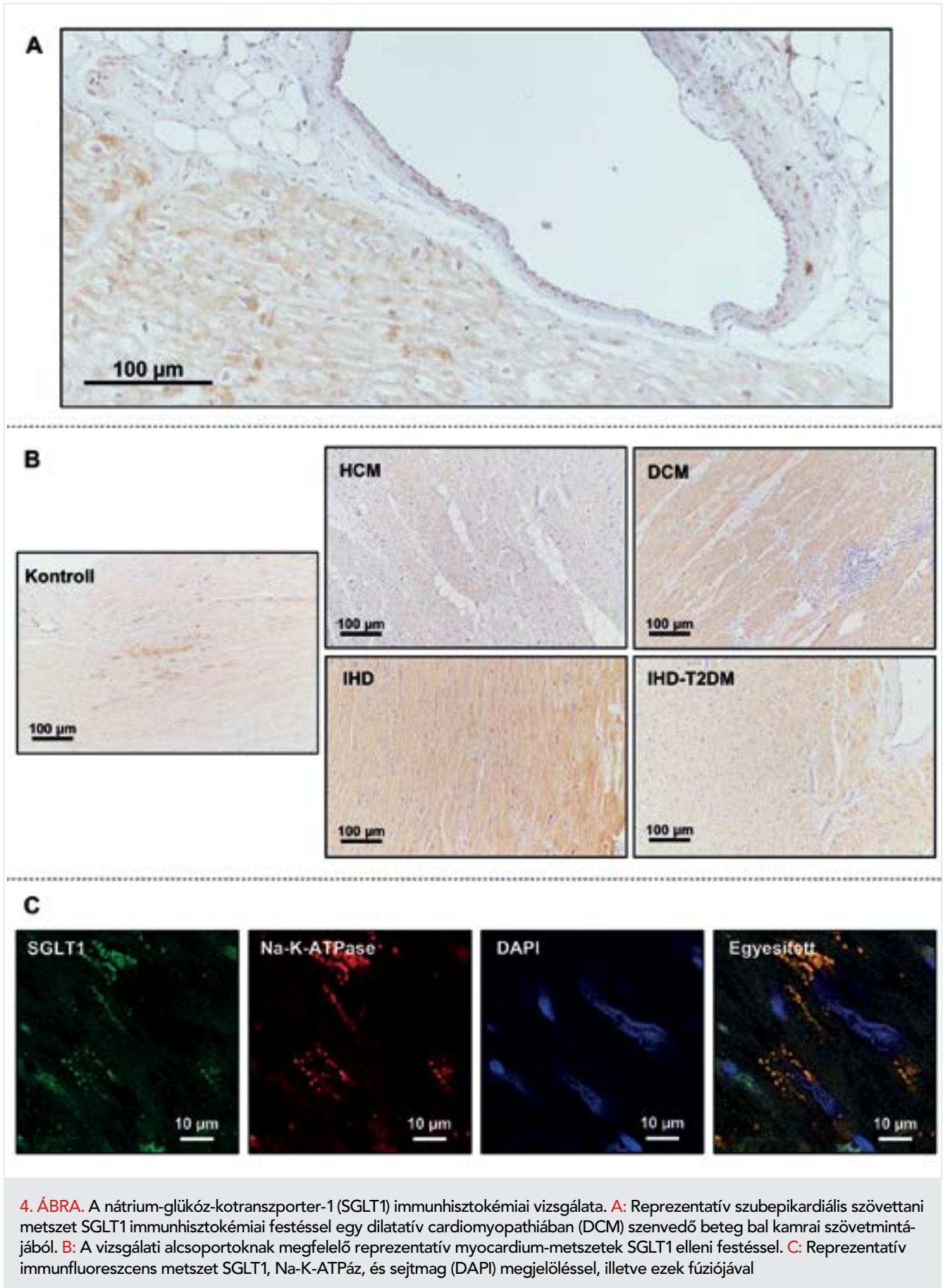


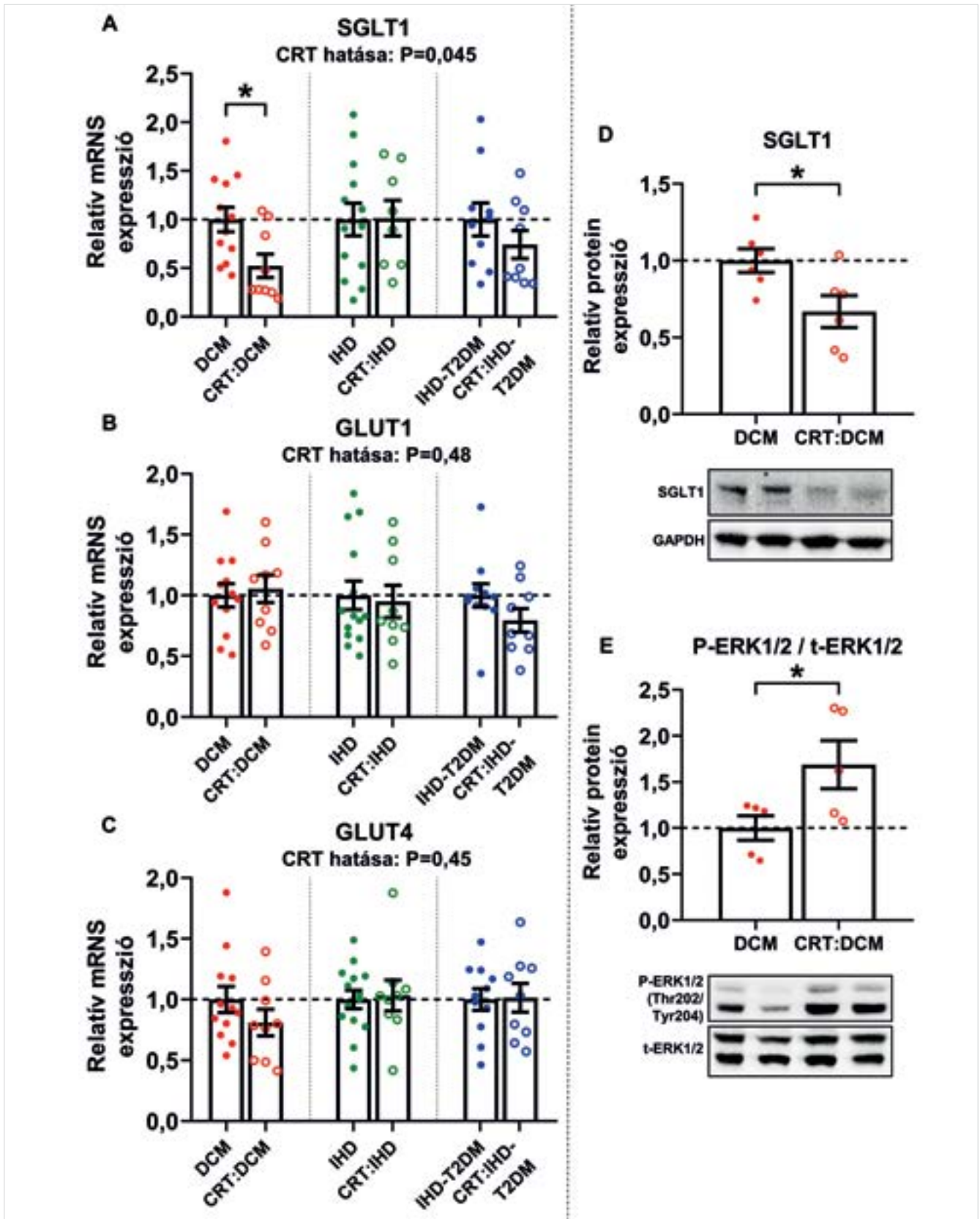
védő betegek esetében volt a leghatásosabb a kezelés (32), amely következtében számos teória született a hatásmechanizmust illetően. Azonban két dedikált SZE vizsgálat szerint (DAPA-HF és EMPEROR-Reduced) az SGLT2-gátló dapagliflozin és empagliflozin cukorbetegségtől függetlenül hatásosnak bizonyult csökkent ejekciós frakciójú SZE-betegekben (5, 6). Ezen adatok azt sugallják, hogy az SGLT2-gátlók direkt kardiovaszkuláris hatást fejthetnek ki SZE-betegekben (33, 34). Ezen direkt hatás mechanizmusa jelenleg nem teljesen ismert, mivel az SGLT2 nem expresszálódik a myocardiumban (15, 16). Jelen tanulmányunkban humán BK-i szívminiókon nem sikerült SGLT2 mRNS-expressziót detektálnunk. Ezzel szemben viszont nem rég kiderült, hogy az SGLT1 nagymértékben expresszálódik a szívizomzatban hasonlóan a GLUT1-hez és GLUT4-hez (17–21). Amennyiben az SGLT1-expresszió megnövekszik, úgy a kettős SGLT1/2-gátlók vagy akár a szelektív SGLT2-inhibitorok is gátolhatják a miokardiális SGLT1-

et, amely jelenleg nem tisztázott (8). Jelentősége ellenére azonban nagy mennyiségű, klinikailag karakterizált SZE-mintán továbbra sem került vizsgálatra az SGLT1-expresszió.

Jelen tanulmányunk eredményei szerint a BK-i SGLT1-expresszió eltér a SZE etiológiája szerint. A HCM-mel élő betegek esetében a BK-i SGLT1-expresszió nem tért el a kontrollokhöz képest. Egy korábbi vizsgálat szerint szeptális myectomián áteső HCM-es betegekből származó myocardium mintákban az SGLT1-expresszió ~1,4-szeres növekedést mutatott a kontrollokhöz képest (17). Bár azon vizsgálatban a betegek klinikailag nem voltak karakterizálva, nagy valószínűséggel a betegek nem végstádiumú SZE szakaszában voltak (16), ellentétben jelen vizsgálatunkban szereplő HCM-es betegekkkel, akiknek nagymértékben csökkent EF-értéke volt. A DCM-mel élő betegek körében azonban számottevően emelkedett BK-i SGLT1-expressziót találtunk a kontrollokhöz képest. Ez







**5 ÁBRA.** A kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) hatása a bal kamrai glükóztanszporterek expressziójára szívelégtelen betegek myocardiumában. **A–C:** A nátrium-glükóz-kotranszporter-1 (SGLT1), glükóztanszporter-1 (GLUT1), és GLUT4 mRNS-expressziójának összefüggése a szívelégtelenség alcsoportjainak megfelelően CRT hatására. **D–E:** A bal kamrai SGLT1 protein-expresszió és az extracelluláris szignálregulálta protein-kináz 1/2 (ERK1/2) foszforiláció és a teljes ERK1/2-expresszió aránya dilatatív cardiomyopathiában (DCM) szenvedő betegek esetében

látszólag ellent mond a *Banerjee és munkatársai* (18) által korábban publikált eredményeknek, akik nem találtak számottevő eltérést DCM-es betegekben egészséges kontrollokhöz képest. Azonban tanulmányukból nem derül ki, hogy a DCM-es betegek milyen arányban részesültek CRT-ben. Jelen eredményeink szerint ugyanis a CRT-ben részesülő DCM-es betegekben a BK-i SGLT1-expresszió alacsonyabbnak bizonyult, amely magyarázhatja ezen különbségeket. Eredményeinkhez hasonlóan *Lambert és munkatársai* (24) szintén számottevően emelkedett SGLT1-expressziót találtak kevert SZE etológiájú (DCM és IHD) csoportban a kontrollokhöz képest. Jelen tanulmányunkban az IHD-csoportban szignifikáns SGLT1-expresszió-növekedést találtunk, hasonlóan korábbi eredményekhez (16, 18).

Korábbi tanulmányok szerint rágcsálómodellekben az akut miokardiális iszkémia hatására megnövekszik a BK-i SGLT1-expresszió (18, 35), miközben az először leszálló koszorúér permanens lekötésének következtében az intakt szívterületen szintén emelkedik az SGLT1-expresszió (36). Ezek alapján az SGLT1 kulcs szerepet játszhat az IHD kialakulásában. Azonban az SGLT1 farmakológiai gátlása akut iszkémia során eddig kétélűnek bizonyult. A nem szelektív SGLT1/2-gátló phlorizin súlyosította a BK-i diszfunkciót *ex vivo* miokardiális iszkémia-reperfúziós károsodás modellen, feltehetőleg a glükózfelvétel gátlása következtében, amely felveti, hogy az SGLT1 kompenzatorikus szerepet játszhat akut miokardiális iszkémia-reperfúziós károsodás során (19, 21). Krónikus IHD kisállatmodelleken egy korábbi tanulmányban a gyógyszeres kettős SGLT1/2-gátlás káros hatását írták ki (37), míg mások védőhatást találtak (36, 38). Ezen vizsgálatokban megfigyelt különbségeket off-target mechanizmusok és dóziszbeli eltérések magyarázhatják, mindazonáltal az SGLT1 cardiomyocytá-specifikus génkiütése csökkenti az infarktus területet akut miokardiális iszkémia-reperfúziós károsodás egérmodelljén mind *ex vivo*, mind *in vivo* körülmények között (35). Az SGLT1 génkiütése kivédi a renális iszkémia-reperfúziós károsodást is (39). Jelen tanulmányunkban az IHD-betegekben a BK-i SGLT1-expresszió szignifikáns növekedését találtuk, amely hasonló mértékűnek adódott cukorbetegben és nem cukorbetegben, amely arra utalhat, hogy a SZE hatására eleve megemelkedő SGLT1-expressziót cukorbetegség megléte tovább már nem növeli. Egy korábbi tanulmány szerint diabéteszes cardiomyopáthiában szenvedő betegekben a miokardiális SGLT1-expresszió hasonló volt a nem diabéteszes IHD-betegekhez (24). Míg az SGLT1 szerepe iszkémiában vitatott, számos adat utal egyértelműen arra, hogy az SGLT1 szerepet játszik a sejtszintű károsodásban hyperglykaemiás körülmények között. Egy korábbi tanulmány szerint az inzulin-indukálta miokardiális glükózfelvétel legfőbb mediátora az SGLT1 mind egészséges eger cardiomyocytáiban (18), mind humán SZE cardio-

myocytákban (17). Cukorbeteg patkányok cardiomyocytáiban ezen SGLT1-dependens glükózfelvétel az intracelluláris nátriumion-koncentráció növekedésével járt (24). Utóbbi egy fontos patológiai jellemzője a SZE-nek (8). Patkány szívizomsejtekben magasabb extracelluláris glükózkoncentráció hatására az SGLT1 hozzájárul a kardiális glükotoxicitáshoz a NADPH-oxidáz aktivációja révén (40), míg hasonló hyperglykaemiás környezetben növeli a profibrotikus jelátvitelt humán szív eredetű fibroblasztokban (41). Jelen tanulmányunkban azonban immunhisztokémiai módszerekkel kimutattuk, hogy az SGLT1-expresszióért elsődlegesen a cardiomyocyták felelősek, és nem a kötőszövet, amely egybevág a korábbi eredményekkel (19). Továbbá az SGLT1-expresszió szinte kizárólagos átfedést mutatott a Na-K-ATPáz expressziójával, utalva arra, hogy a cardiomyocyták membránjában helyezkedik el, hasonlóan más publikációkhoz egérszívekben (18, 36) és humán szív mintákban (16).

Jelen tanulmányunk az első, amely szignifikáns, pozitív korrelációt ír le a BK-i SGLT1-expresszió és BK-i dilatáció között. Mindemellett, az SGLT1-expresszió összefüggést mutatott a BK-i szisztolés diszfunkcióval. Míg ezen eredményekből ok-okozati összefüggés nem vonható le, egyre több evidencia mutat arra, hogy az SGLT1 expressziójának krónikus megnövekedése patológiás változásokhoz vezet. Az SGLT1 cardiomyocytá-specifikus túlexpresszállása nem diabéteszes egerekben szívizom-hipertrofiához és SZE-hez vezet, a kötőszöveti elemek akkumulációjával, megnövekedett BK-i átmérővel és csökkent szisztolés funkcióval (20). Érdekes módon 10 hetes túlexpressziót követően az SGLT1-expresszió csökkentésével a BK-i dilatáció csökkent, a szisztolés funkció javult (20). Tehát az SGLT1 expressziójának növekedése önmagában elég a SZE kiváltásához, míg az SGLT1 expressziójának csökkentése kivédi a SZE progresszióját reverz remodeláció révén.

A miokardiális SGLT1 expresszióját szabályozó folyamatok jelenleg nem teljesen ismertek. Egerekben a miokardiális AMPK túlzott aktiválásával SGLT1-dependens glikogénfelhalmozódás alakul ki BK-i dilatációval (20). Jelen tanulmányunkban a BK-i AMPK $\alpha$  aktivációját jelző foszforiláció számottevően csak cukorbetegségben szenvedő SZE-betegekben növekedett meg. Ezzel ellentétben, az ERK1/2 aktivációs foszforilációja csökkent a DCM, IHD, és IHD-T2DM-csoportokban kontrollokhöz képest. Ez összhangban áll korábbi tanulmányokban, amelyek szerint az ERK1/2-foszforiláció SZE-ben csökkenést mutat egészséges patkányokhoz, illetve humán alanyokhoz képest (42, 43). Tanulmányunkban az ERK1/2 csökkent foszforilációját SZE-betegekben az SGLT1 expressziójának növekedése követte. Érdekes módon egy korábbi vizsgálat szerint az SGLT1 génkiütése egerekben elegendő ahhoz, hogy megnövekedjen az ERK1/2 foszforilációja, ezzel megelőzve a SZE kialakulását (44). Ezzel ellentétben



nyúlvese-eredetű proximális tubulus sejtenyészeten végzett vizsgálatok szerint az SGLT1 expressziójának csökkenése összefüggött az emelkedett ERK1/2 aktivitással (45–47). Ezekkel együtt jelen eredményeink felvetik, hogy az ERK1/2 az SGLT1 egy lehetséges negatív regulátora.

A fentiekkel összhangban kimutattuk, hogy a CRT-ben részesülő DCM-es betegek körében a csökkent BK-i SGLT1-expresszió az ERK1/2 foszforilációjának növekedésével járt az CRT-ben nem részesülő DCM-es betegekhez képest. Jól ismert, hogy az CRT kedvező molekuláris változásokat indukál, legfőképpen DCM-es betegekben (48). Kiemelendő azonban, hogy jelen tanulmányunkban valamennyi beteg terminális SZE-ben szenvedett. Azonban CRT hatása ettől függetlenül molekuláris szinten részben érvényesülhet, amely további vizsgálatra szorul. Annak ellenére, hogy a CRT-ben részesülő és nem részesülő DCM-csoportban hasonló volt a BK-i dilatáció és szisztolés diszfunkció mértéke, az SGLT1 expresszió csökkent az eszközös terápiában részesülő csoportban, amely életkortól, nemtől, és testtömegindextől független volt. Ezzel ellentétben az ERK1/2-foszforiláció magasabb volt, amely tovább erősítheti azon gondolatot, miszerint az ERK1/2 az SGLT1 egy negatív regulátora lehet.

Vizsgáltuk a másik két fő miokardiális glükóztranszporter expresszióját is. Eredményeink szerint az SGLT1 mRNS-expressziójának számottevő megnövekedése ellenére a GLUT1-expresszió csak kismértékben emelkedett, összefüggést pedig a két glükóztranszporter expressziója között nem találtunk. Azon egerekben, amelyekben az SGLT1-gén inaktív, a GLUT1-expresszió nem mutat kompenzatorikus változást (20). Mindez azt mutathatja, hogy az SGLT1 és GLUT1 eltérő szerepet tölt be a SZE patofiziológiájában. Ellentétben az SGLT1-gyel, a GLUT1 expressziójának növelése kivédi a SZE kialakulását egérmodellben (49). Tehát a GLUT1 expressziójának hosszú távú megnövekedése az SGLT1-gyel szemben egy kompenzatorikus mechanizmus lehet SZE-ben. Egérmodellekben az SGLT1 és GLUT1-manipuláció nem befolyásolja a GLUT4-expressziót. Egy korábbi humán tanulmánnyal összhangban (17) változatlan BK-i GLUT4 mRNS-expressziót találtunk végstádiumú SZE-mintákban, azonban membránfrakcióban nem vizsgáltuk külön az expresszióját, ami a munkánk egyik limitációját jelenti. A CRT nem volt hatással a GLUT1 és GLUT4 mRNS-expresszióira.

## Következtetések

A BK-i SGLT1-expresszió etiológiáfüggő növekedést mutat végstádiumú SZE-betegek myocardiumában, és szorosan összefügg a BK-i dilatáció és szisztolés diszfunkció mértékével. Az ERK1/2 negatív regulátora lehet az SGLT1-expresszióknak. Az SGLT1 SZE kialakulásában betöltött patofiziológiai jelentősége és annak

gyógyszeres gátlásából adódó kardioprotekció létjogosultsága további tanulmányok tárgyát képezik.

## Támogatás

*Jelen tanulmányt az alábbi projektek támogatták: Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-19-3-II); Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NVKP\_16-1-2016-0017 – Nemzeti Szívprogram; továbbá a K134939 projekt), Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (TKP2021-EGA-23). Az RRF-2.3.1-21-2022-00003 számú projekt az Európai Unió támogatásával valósult meg.*

## Irodalom

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–28. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644–57. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–57. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
- Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation* 2019; 140(18): 1463–76. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.042929>
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>
- Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.040>
- Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(6): 435–7. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30314-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30314-5)
- Packer M. Critical Examination of Mechanisms Underlying the Reduction in Heart Failure Events With SGLT2 Inhibitors: Identification of a Molecular Link Between Their Actions to Stimulate Erythrocytosis and to Alleviate Cellular Stress. *Cardiovasc Res* 2020. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa064>
- Zelniker TA, Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(4): 435–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.036>
- Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(4): 422–34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>
- Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 129. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0938-6>
- Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care* 2020; 43(3): 508–11. <https://doi.org/10.2337/dci19-0074>
- Zhou L, Cryan EV, D'Andrea MR, et al. Human cardiomyocytes express high level of Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter 1 (SGLT1). *J Cell Biochem* 2003; 90(2): 339–46. <https://doi.org/10.1002/jcb.10631>



15. Chen J, Williams S, Ho S, et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. *Diabetes Ther* 2010; 1(2): 57–92. <https://doi.org/10.1007/s13300-010-0006-4>
16. Di Franco A, Cantini G, Tani A, et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target. *Int J Cardiol* 2017; 243: 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.032>
17. von Lewinski D, Gasser R, Rainer PP, et al. Functional effects of glucose transporters in human ventricular myocardium. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(2): 106–13. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp191>
18. Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, Ahmad F. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states. *Cardiovasc Res* 2009; 84(1): 111–8. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp190>
19. Kashiwagi Y, Nagoshi T, Yoshino T, et al. Expression of SGLT1 in Human Hearts and Impairment of Cardiac Glucose Uptake by Phlorizin during Ischemia-Reperfusion Injury in Mice. *PLoS One* 2015; 10(6): e0130605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130605>
20. Ramratnam M, Sharma RK, D'Auria S, et al. Transgenic knock-down of cardiac sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1) attenuates PRKAG2 cardiomyopathy, whereas transgenic overexpression of cardiac SGLT1 causes pathologic hypertrophy and dysfunction in mice. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(4). <https://doi.org/10.1161/jaha.114.000899>
21. Yoshii A, Nagoshi T, Kashiwagi Y, et al. Cardiac ischemia-reperfusion injury under insulin-resistant conditions: SGLT1 but not SGLT2 plays a compensatory protective role in diet-induced obesity. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 85. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0889-y>
22. Szablewski L. Glucose transporters in healthy heart and in cardiac disease. *Int J Cardiol* 2017; 230: 70–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.083>
23. Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D, et al. Localizations of Na(+)-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflugers Arch* 2015; 467(9): 1881–98. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1619-7>
24. Lambert R, Srodulski S, Peng X, et al. Intracellular Na+ Concentration ([Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>) Is Elevated in Diabetic Hearts Due to Enhanced Na<sup>+</sup>-Glucose Cotransport. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(9): e002183. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002183>
25. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers post-prandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36(8): 2154–61. <https://doi.org/10.2337/dc12-2391>
26. Ohgaki R, Wei L, Yamada K, et al. Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 358(1): 94–102. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.232025>
27. Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, et al. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 20. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0828-y>
28. Seidemann SB, Feofanova E, Yu B, et al. Genetic Variants in SGLT1, Glucose Tolerance, and Cardiometabolic Risk. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(15): 1763–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.061>
29. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384(2): 129–39. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2030186>
30. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384(2): 117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
31. Bertrand L, Auquier J, Renguet E, et al. Glucose transporters in cardiovascular system in health and disease. *Pflugers Arch* 2020; 472(9): 1385–99. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02444-8>
32. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31–9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32590-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32590-x)
33. Chin KL, Ofori-Asenso R, Hopper I, et al. Potential mechanisms underlying the cardiovascular benefits of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: a systematic review of data from preclinical studies. *Cardiovasc Res* 2019; 115(2): 266–76. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy295>
34. Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, et al. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. *Front Physiol* 2018; 9: 1575. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01575>
35. Li Z, Agrawal V, Ramratnam M, et al. Cardiac sodium-dependent glucose cotransporter 1 is a novel mediator of ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2019; 115(11): 1646–58. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz037>
36. Sawa Y, Saito M, Ishida N, et al. Pretreatment with KGA-2727, a selective SGLT1 inhibitor, is protective against myocardial infarction-induced ventricular remodeling and heart failure in mice. *J Pharmacol Sci* 2020; 142(1): 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpshs.2019.11.001>
37. Connelly KA, Zhang Y, Desjardins JF, Thai K, Gilbert RE. Dual inhibition of sodium-glucose linked cotransporters 1 and 2 exacerbates cardiac dysfunction following experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 99. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0741-9>
38. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med* 2017; 104: 298–310. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035>
39. Nespoux J, Patel R, Hudkins KL, et al. Gene deletion of the Na(+)-glucose cotransporter SGLT1 ameliorates kidney recovery in a murine model of acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 316(6): F1201–F10. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00111.2019>
40. Baiteau M, Tajeddine N, de Meester C, et al. NADPH oxidase activation by hyperglycaemia in cardiomyocytes is independent of glucose metabolism but requires SGLT1. *Cardiovasc Res* 2011; 92(2): 237–46. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr230>
41. Meng L, Uzui H, Guo H, Tada H. Role of SGLT1 in high glucose level-induced MMP-2 expression in human cardiac fibroblasts. *Mol Med Rep* 2018; 17(5): 6887–92. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8688>
42. Li XM, Ma YT, Yang YN, et al. Downregulation of survival signalling pathways and increased apoptosis in the transition of pressure overload-induced cardiac hypertrophy to heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36(11): 1054–61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05243.x>
43. Gonzalez A, Ravassa S, Loperena I, et al. Association of depressed cardiac gp130-mediated antiapoptotic pathways with stimulated cardiomyocyte apoptosis in hypertensive patients with heart failure. *J Hypertens* 2007; 25(10): 2148–57. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32828626e2>
44. Matsushita N, Ishida N, Ibi M, et al. Chronic Pressure Overload Induces Cardiac Hypertrophy and Fibrosis via Increases in SGLT1 and IL-18 Gene Expression in Mice. *Int Heart J* 2018; 59(5): 1123–33. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-565>
45. Jae Han H, Yeong Park J, Jung Lee Y, Taub M. Epidermal growth factor inhibits 14C-alpha-methyl-D-glucopyranoside uptake in renal proximal tubule cells: involvement of PLC/PKC, p44/42 MAPK, and cPLA2. *J Cell Physiol* 2004; 199(2): 206–16. <https://doi.org/10.1002/jcp.10438>
46. Han HJ, Park SH, Lee YJ. Signaling cascade of ANG II-induced inhibition of alpha-MG uptake in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286(4): F634–42. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00217.2003>
47. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl* 2007(106): S27–35. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002383>
48. Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, et al. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(2): 129–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.087>
49. Liao R, Jain M, Cui L, D'Agostino J, et al. Cardiac-specific overexpression of GLUT1 prevents the development of heart failure attributable to pressure overload in mice. *Circulation* 2002; 106(16): 2125–31. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000034049.61181.f3>

# Mi az eredményesebb stratégia: a miozin aktivációja vagy gátlása?

Papp Zoltán, Sárkány Fruzsina, Ráduly Arnold, Pásztor Dávid,  
Máté Balázs István, Tóth Attila, Borbély Attila



A szerző  
video-összefoglalója

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

Levelezési cím: Dr. Papp Zoltán PhD, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Fiziológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: pappz@med.unideb.hu

A miozinmolekula működése szoros kapcsolatban áll a szív szisztolés és diasztolés funkcióival. Mellékhatásoktól mentes inotróp gyógyszerek hiányában, a direkt miozinaktivátorok és direkt miozin-inhibitorok fejlesztése jelentős szakmai érdeklődés mellett bontakozik ki. Az omecamtiv-mecarbil a direkt miozinaktivátorok leginkább vizsgált reprezentánsa, amely a közelmúltban lezárult GALACTIC-HF nagy betegszámú, randomizált klinikai vizsgálatban is eredményesnek tűnt. A szer kevésbé előnyös tulajdonságairól párhuzamosan felhalmozódott ismeretek – és a második generációs danicamtiv hasonló tulajdonságai – miatt a direkt miozinaktivátorok gyors klinikai bevezetése mégsem várható. A direkt miozinaktivátorok hatásának eredményeként a szisztolés időtartama nő – következésképp a diasztolés időtartama csökken – a kamrai kontrakciók és relaxációk üteme lassul, amelyek együttesen a diasztolés funkciózavar lehetőségét vetik fel. A direkt miozin-inhibitorok (mavacamten és aficamten) – negatív inotróp hatásuk miatt – elsősorban a hipertrófiás cardiomyopathia kezelésében nyerhetnek létjogosultságot. Az utóbbi kórállapotban jelentkező hiperkontraktilitás mérséklésével a szív hipertrófiás átalakulása is lassítható, és ez elodázhathatja a hipertrófiás cardiomyopathia invazív kezelésének (pl. szeptális myectomy, szeptális abláció, szívtranszplantáció) szükségességét is. A miozinra ható gyógyszerek fejlesztése és alkalmazása kapcsán még számos kérdés nyitott, az eddigi tapasztalatok azonban azt sugallják, hogy a miozin gátlásán alapuló gyógyszeres eljárás – megfelelően választott betegkörben – hamarabb válhat a mindennapi gyakorlat részévé, mint a miozin aktivációján alapuló pozitív inotróp kezelés.

**Kulcsszavak:** pozitív inotrópia, negatív inotrópia, direkt miozinaktivátorok, direkt miozin-inhibitorok, hipertrófiás cardiomyopathia

## What is the more effective strategy: activation or inhibition of myosin?

The function of the myosin molecule is closely related to cardiac systolic and diastolic performances. In the absence of side-effect-free inotropic drugs, the development of direct myosin activators and direct myosin inhibitors evolves with considerable professional interest. Omecamtiv mecarbil is the most studied representative of direct myosin activators and has recently been shown to be effective in the GALACTIC-HF large randomized clinical trial. However, the accumulation of knowledge regarding less favourable effects of the agent - and the similar behaviour of the second-generation danicamtiv – means that rapid clinical introduction of direct myosin activators is not expected. As a result of the action of direct myosin activators, systolic duration increases – and consequently diastolic duration decreases – the rates of ventricular contractions and relaxations are slowed, which together raise the possibility of diastolic dysfunction. Direct myosin inhibitors (mavacamten and aficamten) may have a role in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy, due to their negative inotropic effects. As far as we know, the reduction of hypercontractility in the latter condition can slow down the hypertrophic transformation of the heart, which may prevent invasive treatments of hypertrophic cardiomyopathy (septal myectomy, septal ablation, heart transplantation). Nevertheless, many questions remain to be answered regarding the development and use of myosin inhibitor drugs. Data so far suggest that myosin inhibition, in a well-chosen patient population, may become part of everyday practice sooner than a positive inotropic treatment based on myosin activation.

**Keywords:** positive inotropy, negative inotropy, direct myosin activators, direct myosin inhibitors, hypertrophic cardiomyopathy

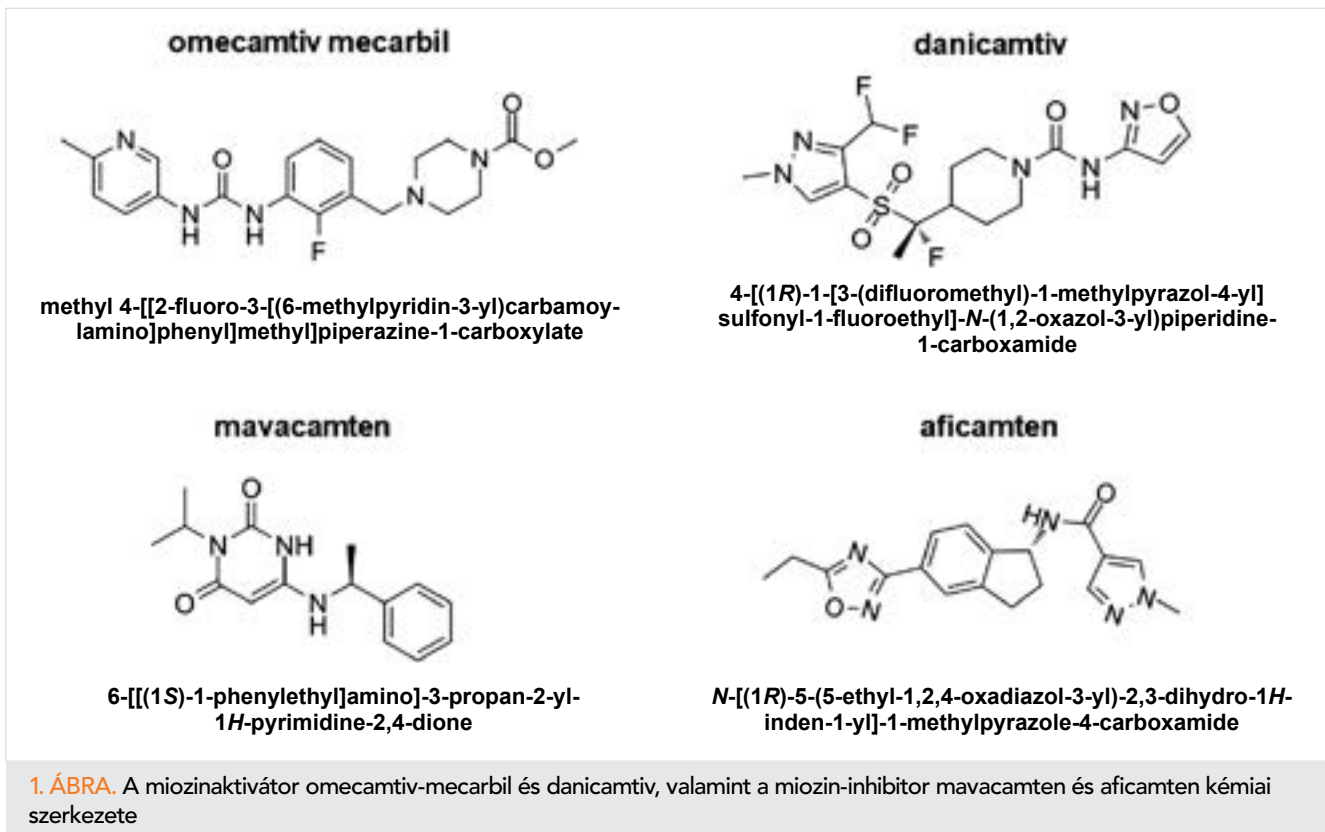
## A miozinaktivátoroktól a miozin-inhibitorokig

A szív szisztoléja során a miozinfehérje az ATP-ből nyert kémiai energiát fizikai erővé alakítva rövidíti meg a szívizomsejteket és váltja ki ezáltal a szívkamrai ürülést (1). A folyamatot a sejten belüli  $Ca^{2+}$ -koncentráció változásai (ún.  $Ca^{2+}$ -tranziensei) szabályozzák (2, 3). A szívizom-összehúzódások ereje a  $Ca^{2+}$ -tranziens amplitúdójával, a szisztolé és a diasztolé sebessége a  $Ca^{2+}$ -tranziens kialakulásának és megszűnésének kinetikájával arányos. Az akut szívelégtelenség kezelésére leggyakrabban alkalmazott pozitív inotróp szerek a  $Ca^{2+}$ -tranziens növelésén keresztül fokozzák a szív működést, amelynek eléréséhez vagy adrenoreceptorokhoz (pl.  $\beta$ -mimetikumok), vagy az azokhoz rendelhető intracelluláris jeltovábbító molekulákhoz kapcsolódnak (pl. foszfodieszteráz – PDE-gátlók) (4). Bár ezek – az újabban „kalcitróp” vegyületekként is hivatkozott szerek – eredményesen növelik a szívizomsejtek kontraktilis válaszait, a párhuzamosan jelentkező fokozott oxigénigény és aritmiahajlam tartós alkalmazásukat korlátozza. Nyilvánvaló, hogy a hátrányos hatásoktól mentes inotróp gyógyszerek fejlesztése új megközelítéseket igényel. Az elmúlt évtizedek ilyen irányú erőfeszítései különböző támadáspontokon (pl. a natriuretikus peptidekhez kapcsolódó jeltovábbítási folyamatok érintésével, vagy a szívizomsejtek excitációs-kontrakciós kapcsolatának közvetlen modulációjával) igyekeztek a szív működést fokozni, többnyire kevés sikerrel (5). Ezek a próbálkozások vezettek el a  $Ca^{2+}$ -érzékenyítők (pl. levosimendan), és a miozin-motorfehérjére ható ún. „miotróp” gyógyszerek kifejlesztéséhez is (6, 7). A közelmúlt gyógyszerkutatásai több, a miozin működését közvetlenül befolyásoló gyógyszer előállítását eredményezték, amelyekre „direkt miozinaktivátorokként” hivatkoznak (8). A direkt miozinaktivátorok tehát a miotrópok azon osztályát alkotják, amelyek a szívizomsejt-szarkomer rövidülését a legközvetlenebb módon fokozzák. Meglepő módon a legújabb kardiológiai ismeretek a miozin gátlását is kívánatos célként jelölték meg, amely leginkább a kórosan fokozott kamrai kontraktilitás mérséklésében lehet előnyös. A kamrai hiperkontraktilitás a hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) kialakulása során jelentkezhet, és feltételezéseink szerint ebben az esetben a miozin funkciójának „direkt miozin-inhibitorokkal” történő csillapítása a bal kamra hipertrófiás átalakulását is lassíthatja (9).

Ebben az összefoglalásban a direkt miozinaktivátorok (az omecamtiv-mecarbil és a danicamtiv) és a direkt miozin-inhibitorok (a mavacamten és az aficamtiv) fejlesztésével kapcsolatos legújabb elméleti ismereteket – a klinikai felhasználás szemszögéből – kívánjuk vázlatosan összefoglalni, amelyek előrevetítik az új gyógyszer-csoportok jövőbeli potenciális alkalmazhatóságát is (1. ábra).

## A miozinaktivátor és miozin-inhibitor hatások molekuláris alapjai

A szív szisztolés összehúzódásait két miofilamentáris fehérje kölcsönhatása: a miozin (emberben dominánsan az MHC- $\beta$  izoforma) és az aktin interakciója, az ATP igényes aktin-miozin ciklus hozza létre (1). Az ismétlődő aktin-miozin ciklus a szarkomer zömében miozinmolekulákból álló vastag filamentum és döntően globuláris aktin monomerekből polimerizált vékony filamentum egymás melletti elcsúszását eredményezi, amely a szív mechanikai működésének az alapja. Mindazonáltal a kontrakció koordinálásához további szívfehérjék (pl. a troponin-komplex fehérjéi, tropomiozin, miozinkötő-fehérje, titin stb.) összehangolt működésére is szükség van, amelyek együttesen a szívizomsejtek excitációs-kontrakciós kapcsolatán keresztül nyernek értelmet (3). Röviden, a felszíni sejtmembrán elektromos ingerülete minden egyes szívverés során a citoplazma  $Ca^{2+}$ -koncentrációjának átmeneti emelkedését váltja ki, és ez az a jel, amely végül a miozin motorfehérjén keresztül a szívizomsejtek erő kifejtését irányítani fogja (1, 3). Az aktin-miozin ciklus mindaddig folyamatos, amíg az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -koncentráció ehhez elegendően magas szinten biztosított, de a ciklus azonnal leáll, mielőtt a mioplazmatikus  $Ca^{2+}$ -koncentráció visszatér a diasztolés alacsony szintre. A folyamat során a miozinfehérje „feji” alegységének konformációja számos egymást követő állapotban megy keresztül, amelyek közül csak egyetlen járul hozzá a szarkomer tényleges meg rövidüléséhez („erőgeneráló miozinkonformáció”, „power stroke”), és ezáltal a szisztoléhoz. Az aktin-miozin ciklus során a miozin erőgeneráló konformációs állapotának létrejöttéhez egy ATP-molekula bontása szükséges. Tehát a miozin-függő erőgenerálás és a miozin ATP-áz aktivitása egymáshoz szorosan kapcsolódik. A vastag filamentumot alkotó körülbelül háromszáz miozinmolekula egymáshoz viszonyítva nem szinkronizált módon halad végig az aktin-miozin ciklus egyes lépésein, miközben egyes miozinmolekulák („super relaxed state”, „SRX”) egyáltalán nem járulnak hozzá a szarkomerszintű erőgeneráláshoz (10, 11). Az SRX állapotú miozin ún. DRX („disordered relaxed”) konformációs állapotba való átmenete fokozhatja a miozin aktivitását és mindez a HCM során kórosan nagy kamrai kontraktilitáshoz vezethet (10). A miozin konformációs állapotai közti átmenetek sebességi viszonyai meghatározzák, hogy adott pillanatban a  $Ca^{2+}$  által aktinnal kapcsolatot létrehozni képes sok-sok miozinmolekula közül együttesen hány járul hozzá a szív pumpafunkciójához. A direkt miozinaktivátorok és a direkt miozin-inhibitorok a miozin különböző konformációs állapotai közötti átmenetek sebességi viszonyait befolyásolják, és ezáltal fejtik ki pozitív vagy negatív inotróp hatásukat (2. ábra) (7, 8, 12–14). Tehát, a direkt miozinaktivátorokhoz hasonlóan a direkt miozin-inhibitorok molekuláris célpontja ugyanaz a miozinmolekula (15). A miozinkon-



1. ÁBRA. A miozinaktivátor omeamtiv-mecarbil és danicamtiv, valamint a miozin-inhibitor mavacamten és aficamtiv kémiai szerkezete

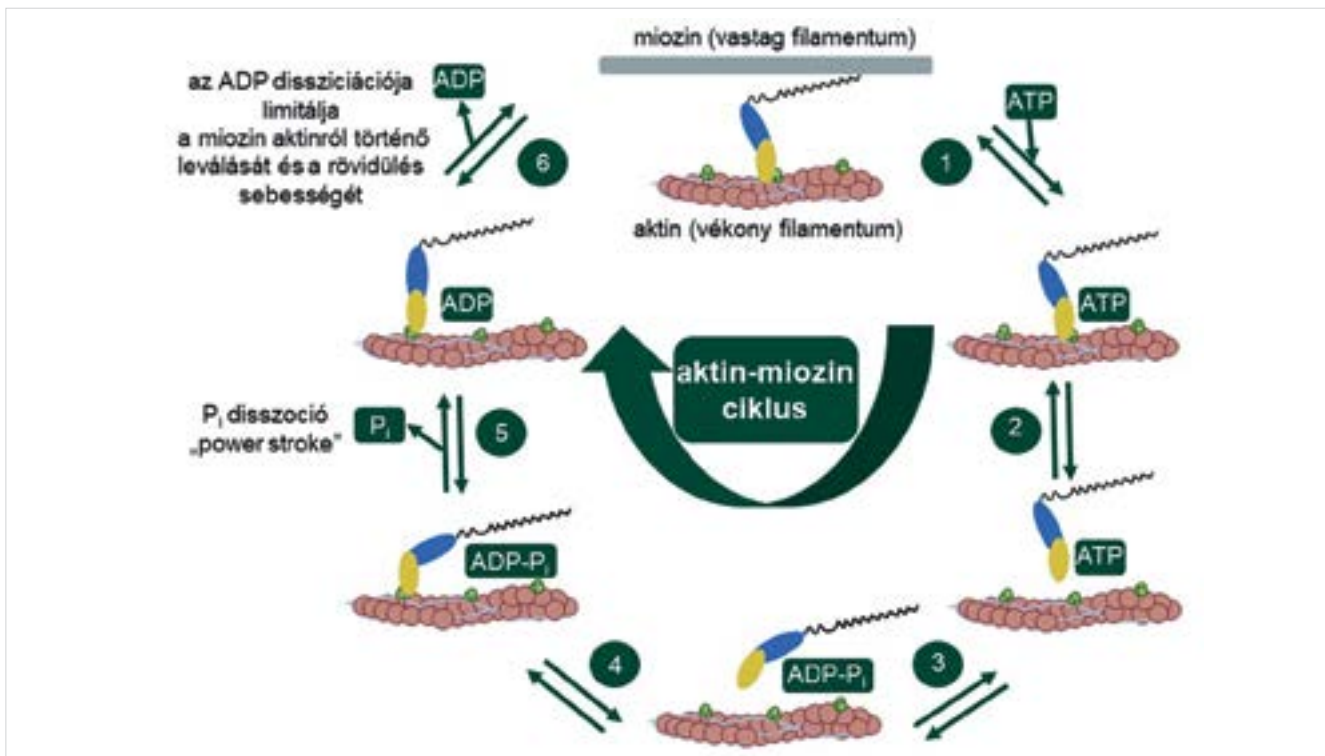
vátorok a miozin ATP-bontásból származó (és átmeneti ideig a miozinhoz kötődő) anorganikus foszfátcsoporthoz (Pi) leválásának gyorsítása és ezáltal erősen aktinkötő miozin-konformáció stabilizálása révén fokozzák a szívizom erő kifejtését. A miozin-inhibitorok a miozinról történő foszfátfelszabadulást lassítják és a gyenge aktinkötő miozinkonformációk stabilizálása révén csökkentik a kontraktilis erőt (2. ábra). Fontos hangsúlyozni, hogy sem a miozinaktivátorok, sem a miozin-inhibitorok esetében nem merült fel célként a kontraktilis fehérjérendszer  $Ca^{2+}$ -függő szabályozásának felfüggesztése. A cél mindössze az volt, hogy ezen szerekek jelenlétében a  $Ca^{2+}$ -szabályozott miofilamentum-erőgenerálás nagysága pozitív vagy negatív irányba változzon.

Az aktin-miozin ciklus és a szarkomerikus erőgenerálás kvantitatív aspektusainak mérése rendszerint egyszerűsített biológiai modellrendszerekben, *in vitro* körülmények között valósítható meg: pl. izolált szívizomsejteken végrehajtott közvetlen erőmérésekkel, vagy a miofilamentális fehérjéken végzett biokémiai vizsgálatok (pl. miozin ATP-áz aktivitásmérések) során. Ilyen mérések nagy számban történtek a miozinaktivátorok fejlesztése során is (7, 16). A direkt miozinaktivátor omeamtiv-mecarbil alacsony  $Ca^{2+}$ -koncentráció mellett a miozin ATP-áz aktivitását fokozza (7). A direkt miozin-inhibitorok ezzel szemben csökkentik a miozin ATP-áz aktivitást, a szívizomsejtek szisztolés sejt-hossz-változásait és a bal kamrai frakcionált rövidülést is (17). Mindkét vegyületcsoportra igaz, hogy a szívizomsejtek intracelluláris  $Ca^{2+}$  háztartását nem befolyásolják (7, 14).

### Miozinaktivátorok

Az omeamtiv-mecarbil és a miozin közötti molekuláris kölcsönhatás feltételezhetően azt eredményezi, hogy adott pillanatban több miozinmolekula kerülhet az erőt generáló miozinállapotba, másként fogalmazva az omeamtiv-mecarbil stabilizálja a miozin erőgeneráló konformációját, és ezáltal vált ki pozitív inotróp hatást. Fontos észrevétel, hogy az omeamtiv-mecarbilra adott kontraktilis válaszok a szisztolés ejekciós idő növekedésével járnak, és ezt a direkt miozinaktivátorok egyik jellemző hatásának tekintik (3. ábra) (7). Ez a változás adott szívfrekvencia mellett a diasztolés időtartamának arányos csökkenését is eredményezi (18). Érdekes módon, patkányszívekből izolált szívizomsejteken izometrikus körülmények között meghatározott  $Ca^{2+}$ -erő összefüggés omeamtiv-mecarbil jelenlétében balra tolódott, ami azt jelenti, hogy a direkt miozinaktiváció hatására a miofilamentum  $Ca^{2+}$ -érzékenysége is fokozódik (19). Másként fogalmazva, a direkt miozinaktivátorok  $Ca^{2+}$ -érzékenyítő hatással is rendelkeznek. Sőt, az is ismertté vált, hogy az omeamtiv-mecarbil alacsony  $Ca^{2+}$ -koncentráció értékek mellett is képes oly mértékben fokozni az aktin-miozin interakciót, amely a szívizomsejtek hosszát a diasztolés alatt is megrövidítheti (20). Ez a nem várt és előnytelen hatás sajnos nemcsak az omeamtiv-mecarbil, hanem az újabb danicamtiv nevű molekula alkalmazása során is megfigyelhető (21). Továbbá az omeamtiv-mecarbil  $Ca^{2+}$ -érzékenyítő hatását nemcsak szívizomsejtekben, hanem a patkány rekeszizomból izolált vázizomrostokon is kifejthette (19). Mindez nem teljesen meglepő annak tükrében,

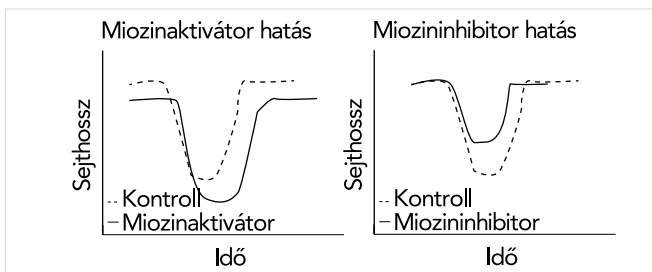




**2. ÁBRA.** Az aktin-miozin ciklus hat miozin állapotot tartalmazó modelljének vázlatos bemutatása. A ciklusos folyamat során a miozin feji része folyamatosan új és új aktin monomerekhez kapcsolódik, amely a szívizomsejt megrövidüléséhez vezet. Egy ciklus során egy ATP-molekula bomlik el, a miozin erőgeneráló konformációjának („power stroke”) eléréséhez az ATP-ből származó anorganikus foszfátcsoportnak (Pi) a miozinnal disszociálnia kell. Ennek a lépésnek a sebességét gyorsítják a miozinaktivátorok és lassítják a miozin-inhibitorok

hogyan a lassú típusú vázizomrostok ugyanazt a miozin-izomformát (MHC-β) fejezik ki, mint ami a szívben is megtalálható. Összességében a közvetlen miozinaktiváció olyan módon befolyásolja a szívizomsejtek erőgenerálását, amely nemcsak a szív szisztolés, hanem diasztolés funkcióját is befolyásolhatja, és hatással lehet más rendszerek (pl. vázizomzat) működésére is. A szívre kifejtett kedvezőtlen hatások között (főleg nagy koncentrációban adott) omecamtiv-mecarbil hatására pulzus alternáns kialakulását is leírtuk (22). Az omecamtiv-mecarbil fejlesztése során számos egymást követő klinikai vizsgálatot való-

sítottak meg, amelyekre az ATOMIC-AHF, COSMIC-HF, GALACTIC-HF és METEORIC-HF akronimákkal hivatkoztak (23–26). Míg az első klinikai vizsgálatban a szert akut szívelégtelenségben szenvedőknek adták, az azt követő vizsgálatokba krónikus szívelégtelen betegeket vettek be. A kezdeti kedvező tapasztalatokon kívül hamar az is világossá vált, hogy a vegyület hatására – elsősorban nagyobb dózisok alkalmazása mellett – a szívizom iszkémiájára utaló jelek is kialakulhatnak. Ezért a több mint 8000 betegen végzett GALACTIC-HF-vizsgálat során az omecamtiv-mecarbil plazmaszintjét szoros laboratóriumi kontroll mellett a lehető legalacsonyabb szinten igyekeztek tartani. Bár a GALACTIC-HF-vizsgálat marginálisan pozitív eredményekkel zárult (amely elsősorban a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számának csökkenéséből volt származtatható) az amerikai gyógyszerfelügyeletért felelős hatóság (FDA) az omecamtiv-mecarbil klinikai bevezetésétől a szer nem meggyőző hatásosságára való hivatkozással a közelmúltban elzárkózott (27).



**3. ÁBRA.** A miozinaktivátorok (bal oldali panel) és miozin-inhibitorok (jobb oldali panel) szívizom sejthosszra kifejtett hatásainak bemutatása egyetlen szívizom-kontrakció alatt. A miozinaktivátorok hatására a kontrakció amplitúdója és a kontrakció időtartama is nő miközben a szívizomsejtek diasztolés hossza rövidül. A miozin-inhibitorok hatására a kontrakció időtartama csökken

**Miozin-inhibitorok**

A HCM kialakulása során a szív pumpafunkcióját strukturális és funkcionális szívizomelváltozások veszélyeztetik. A HCM kapcsán fokozatosan kialakuló kamrai hipertrófia és a szeptális szívizomzat fibrózisa a vér kiáramlását a kamratérből akadályozhatják. A perctérfogat megőrzése érdekében ez az obstruktív állapot invazív

beavatkozást igényelhet (pl. sebészi myectomy vagy alkoholos szeptális abláció). Megjegyzendő, hogy számos HCM-es betegnél a jelenlegi farmakológiai megközelítések nem tudják megelőzni vagy helyettesíteni az invazív kezeléseket (beleértve a kardioverter-defibrillátorok beültetését vagy a szívtranszplantációt) (28). A szív összehúzódásainak – miozinféhrjén keresztül történő közvetlen – korlátozása forradalmian új koncepció a familiáris HCM kezelésében. Az örökletes kóralapot kialakulásához elsősorban szarkomer-fehérrjéket kódoló gének mutációi vezetnek (29). A fehérjeeltérések és a fenotípus közti kapcsolat magyarázatára pedig újabban a kamrai szívizom kórosan fokozott kontraktilitását, annak ún. hiperkontraktilis állapotát tekintik meghatározó jelentőségűnek (15). Az egyre inkább elfogadott nézet szerint a HCM-et eredményező mutációk a kialakuló hiperkontraktilitás miatt a szívizomsejtekben olyan jelátviteli útvonalakat aktiválnak, amelyek a szív hipertrófiájával, fibrózissal és a miofilamentumok rendezetlenségével egyaránt összekapcsolhatók (10). A szívizom kontraktilitásának farmakológiai szerekekkel történő csökkentése ezek alapján vonzó stratégiának tűnik HCM-ben, ahol a közvetlen miozingátlás nemcsak a hiperkontraktilitást normalizálná, hanem a patológiás remodelling megelőzését is szolgálná (15).

A szívizom hiperkontraktilis állapotának létrejöttét feltételezhetően az ún. fokozottan relaxált, SRX miozinállapot destabilizációja magyarázhatja, amely a vastag filamentumon belül kóros mértékben fokozhatja az aktin-miozin ciklusban (a fentiekben leírtak szerint) résztvevő DRX miozinmolekulák számát (10). A direkt miozin-inhibitorok hatásának lényege, hogy segítségükkel a vastag filamentumon belüli miozinaktivitás a HCM-es szívizomsejtekben is élettani szintre csökkenthető (13, 15).

A direkt miozin-inhibitorok szívkontraktilitásra kifejtett hatásait, farmakokinetikai és farmakodinamikai jellemzőit több fajban (többek között egerekben, patkányokban, kutyákban és majmokban) is értékelték (14, 17). Ezek a preklinikai eredmények kedvező hatásokat jósoltak a humán alkalmazás vonatkozásában is. A klinikai vizsgálatok eredményei ezt a feltételezést megerősíteni látszanak (13, 30).

Az első generációs direkt miozin-inhibitor mavacamtennel szerzett klinikai tapasztalatok a várakozásoknak megfelelően több szempontból kedvezőek voltak, amelyek a vegyület klinikai alkalmazásának gyors engedélyezéséhez vezetett. Az Egyesült Államokban 2022 áprilisában kiadott FDA-engedély a mavacamten alkalmazását olyan felnőttek kezelésére hagyta jóvá, akik funkcionális szempontból a New York Heart Association (NYHA) II-III. osztályba sorolhatók, és tüneteket mutató obstruktív HCM-ben szenvednek (13). A második generációs direkt miozin-inhibitor aficamtennel kapcsolatos első emberen végzett, kettős vak, randomizált, placebokontrollált, I. fázis vizsgálat eredményeiről a közelmúltban számoltak be (30). Ebben a tanulmányban elsősorban az aficamten biztonságosságát, farmakokinetikai és farmakodinamikai profilját

vizsgálták, miközben figyelmet fordítottak a táplálékbevitel vagy a CYP2D6 (citokróm-P450 vegyes funkciójú oxidáz) rossz metabolizáló fenotípus lehetséges zavaró hatásaira is. A vizsgálatba egészséges felnőtteket vontak be, akik egyszeri vagy többszörös emelkedő dózisú aficamten vagy placebót kaptak. A szájon át szedett aficamten egyszeri alkalmazást követően, vagy hosszabb időn át napi egyszeri csökkentett adagok ismételt adagolását követően, a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) kismértékű, de szignifikáns csökkenését idézte elő. Összességében a vizsgálat eredményei kiterjesztik és megerősítik a korábbi mavacamtennel végzett tanulmányok eredményeit, és így ígéretesek az aficamten jövőbeli biztonságos emberi alkalmazhatóságát illetően (15, 30).

Összefoglalva, az első és második generációs miozin-inhibitorokkal szerzett preklinikai és klinikai ismeretek birtokában úgy tűnik, hogy gyorsan lehetővé válhat klinikai alkalmazásuk. Az aficamten koncentráció-válasz profilja kedvezőbbnek tűnik, mint a mavacamtené, amely az aficamten könnyebb adagolhatóságát is eredményezheti. Mindazonáltal a miozin-inhibitorok (amelyek definíció szerint, negatív inotróp hatásúak) terápiás alkalmazása minden bizonnyal gondos mérlegelést igényel majd, mivel az LVEF jelentős csökkenése elkerülhetetlenül szívelégtelenségbe torkollhat (28). Mindent egybevetve, a HCM-hez társuló kamrai hiperkontraktilis állapot és az LVEF küszöbértékeknek a miozingátlók beadása előtt és alatt történő ellenőrzését valószínűleg figyelembe fogják venni a direkt miozin-inhibitorok klinikai alkalmazása során. A jelenlegi és jövőbeli klinikai vizsgálatok várhatóan tisztázni fogják ezeket a technikai részleteket, és remélhetőleg támogatni fogják a direkt miozin-inhibitorok klinikai bevezetését a HCM kezelésében (15).

## Következtetések és perspektívák

Jelen pillanatban a direkt miozinaktivátorok és a direkt miozin-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban még nem állnak rendelkezésre meggyőző klinikai ismeretek, jóllehet a preklinikai adatok mindkét vegyületcsoport kapcsán kifejezett hatékonyságról tanúskodnak. A direkt miozinaktivátor omecamtiv-mecarbil vonatkozásában több mint tízezer betegből rendelkezünk klinikai adatokkal, amelyek a klinikai bevezetéshez elegendően pozitív eredményt mindaddig sajnos nem hoztak. A direkt miozinaktivátorokkal kapcsolatos kutatási eredményekből tanulva a direkt miozin-inhibitorok esetén is érdekes lenne látni, hogy vajon ezek is befolyásolják-e az izometriás erő  $Ca^{2+}$ -függését szívizomsejtekben és vázizomrostokban. Továbbá meg kellene határozni, hogy a direkt miozin-inhibitorok adása hogyan változtatja meg a különböző mutációk talaján kialakuló HCM-es betegek szisztolés és diasztolés funkcióit. Ezek az adatok minden bizonnyal segíteni fogják a jövőbeni erőfeszítéseket a miozin-inhibitorok klinikai alkalmazásainak optimalizálására, amelyre a kardiológiai szakma nagy várakozással tekint.

## Conclusions and perspectives

At the moment, there is no convincing clinical knowledge available on the use of direct myosin activators and direct myosin inhibitors, although preclinical data show marked efficacy for both groups of compounds. For the direct myosin activator omecamtiv mecarbil, clinical data from more than 10,000 patients are available, but unfortunately no conclusive positive results have been reported so far. Based on the results of research on direct myosin activators, it would be interesting to see whether direct myosin inhibitors also affect the  $Ca^{2+}$ -force relationship of isometric force in myocardial cells and skeletal muscle fibers. Furthermore, it should be determined how the administration of direct myosin inhibitors alters systolic and diastolic functions in HCM patients with different mutations. These data will certainly help future efforts to optimise the clinical use of myosin inhibitors, which is highly anticipated by the cardiology community.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn pénzügyi, vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott megállapításokat.*

## Irodalom

- Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev* 2000; 80: 853–924. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.853>
- Ebashi S.  $Ca^{2+}$  and the contractile proteins. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16: 129–36. [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(84\)80701-4](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(84)80701-4)
- Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002; 415: 198–205. <https://doi.org/10.1038/415198a>
- Nagy L, Pollesello P, Papp Z. Inotropes and inodilators for acute heart failure: sarcomere active drugs in focus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64: 199–208. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000113>
- Pollesello P. Drug discovery and development for acute heart failure drugs: are expectations too high? *Int J Cardiol* 2014; 172: 11–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.136>
- Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 76: 4–22. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000859>
- Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331: 1439–43. <https://doi.org/10.1126/science.1200113>
- Day SM, Tardiff JC, Ostap EM. Myosin modulators: emerging approaches for the treatment of cardiomyopathies and heart failure. *J Clin Invest* 2022; 132. <https://doi.org/10.1172/JCI148557>
- Spudich JA. Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Pflugers Arch* 2019; 471: 701–717. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02259-2>
- Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human  $\beta$ -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115: E8143–E8152. <https://doi.org/10.1073/pnas.1809540115>
- Craig R, Offer G. Axial arrangement of crossbridges in thick filaments of vertebrate skeletal muscle. *J Mol Biol* 1976; 102: 325–32. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(76\)80057-5](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(76)80057-5)
- Voors AA, Tamby JF, Cleland JG, et al. Effects of danicamtiv, a novel cardiac myosin activator, in heart failure with reduced ejection fraction: experimental data and clinical results from a phase 2a trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1649–1658. <https://doi.org/10.1002/ehf.1933>
- Keam SJ. Mavacamten: First Approval. *Drugs* 2022; 82: 1127–1135. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01739-7>
- Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, et al. Discovery of Aficam-

- ten (CK-274), a Next-Generation Cardiac Myosin Inhibitor for the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Med Chem* 2021; 64: 14142–14152. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>
- Lehman SJ, Crocini C, Leinwand LA. Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19: 353–363. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00682-0>
- Malik FI, Morgan BP. Cardiac myosin activation part 1: from concept to clinic. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 51: 454–61. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.05.006>
- Edelberg JM, Sehnert AJ, Mealiffe ME, et al. The Impact of Mavacamten on the Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Narrative Review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22: 497–510. <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00532-x>
- Horváth B, Szentandrassy N, Veress R, et al. Frequency-dependent effects of omecamtiv mecarbil on cell shortening of isolated canine ventricular cardiomyocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2017; 390: 1239–1246. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1422-z>
- Nagy L, Kovács Á, Bódi B, et al. The novel cardiac myosin activator omecamtiv mecarbil increases the calcium sensitivity of force production in isolated cardiomyocytes and skeletal muscle fibres of the rat. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4506–4518. <https://doi.org/10.1111/bph.13235>
- Ráduly AP, Tóth A, Sárkány F, et al. Omecamtiv mecarbil augments cardiomyocyte contractile activity both at resting and systolic  $Ca^{2+}$  levels. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 1326–1335. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14300>
- Ráduly AP, Sárkány F, Kovács MB, et al. The Novel Cardiac Myosin Activator Danicamtiv Improves Cardiac Systolic Function at the Expense of Diastolic Dysfunction In Vitro and In Vivo: Implications for Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2022; 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24010446>
- Fülöp G, Oláh A, Csipo T, et al. Omecamtiv mecarbil evokes diastolic dysfunction and leads to periodic electromechanical alternans. *Basic Res Cardiol* 2021; 116: 24. <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00866-8>
- Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1444–1455. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.031>
- Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 2895–2903. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32049-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32049-9)
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105–116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>
- Lewis GD, Voors AA, Cohen-Solal A, et al. Effect of Omecamtiv Mecarbil on Exercise Capacity in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The METEORIC-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 328: 259–269. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11016>
- Brooks M. FDA Declines Approval for Omecamtiv Mecarbil in HFrEF. 2023. [https://www.medscape.com/viewarticle/988948?ecd=ppc\\_google\\_rlsa-traf\\_mscp\\_news-perspectives\\_md-6mo-lapsed\\_englang-general-int&gclid=CjwKCAjwLckBhA9EiwAka9QRidfbTxb8YXeB6XztorvUjS888iqb84LCDrLKnZXfvf-KX5SsuV0TBoCEEQQAvd\\_BwE](https://www.medscape.com/viewarticle/988948?ecd=ppc_google_rlsa-traf_mscp_news-perspectives_md-6mo-lapsed_englang-general-int&gclid=CjwKCAjwLckBhA9EiwAka9QRidfbTxb8YXeB6XztorvUjS888iqb84LCDrLKnZXfvf-KX5SsuV0TBoCEEQQAvd_BwE)
- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 390–414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>
- Melas M, Beltsios ET, Adamou A, et al. Molecular Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM): In the Heart of Cardiac Disease. *J Clin Med* 2022; 12. <https://doi.org/10.3390/jcm12010225>
- Malik FI, Robertson LA, Armas DR, et al. A Phase 1 Dose-Escalation Study of the Cardiac Myosin Inhibitor Aficamten in Healthy Participants. *JACC Basic Transl Sci* 2022; 7: 763–775. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.04.008>



# A New Chapter in the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: Cardiac Myosin Inhibitors

Eszter Dalma Pálincás<sup>1,2,3</sup>, Róbert Sepp<sup>2</sup>, Iacopo Olivetto<sup>4,5</sup>



Video summary from the author

<sup>1</sup>Doctoral School of Clinical Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary

<sup>2</sup>Division of Non-Invasive Cardiology, Department of Internal Medicine, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged, Hungary; Member of the European Reference Network for rare, low prevalence, or complex diseases of the Heart (ERN GUARD Heart)

<sup>3</sup>Cardiomyopathy Unit, Careggi University Hospital, Florence, Italy

<sup>4</sup>Cardiology Unit, IRCSS Meyer Children's Hospital, Florence, Italy

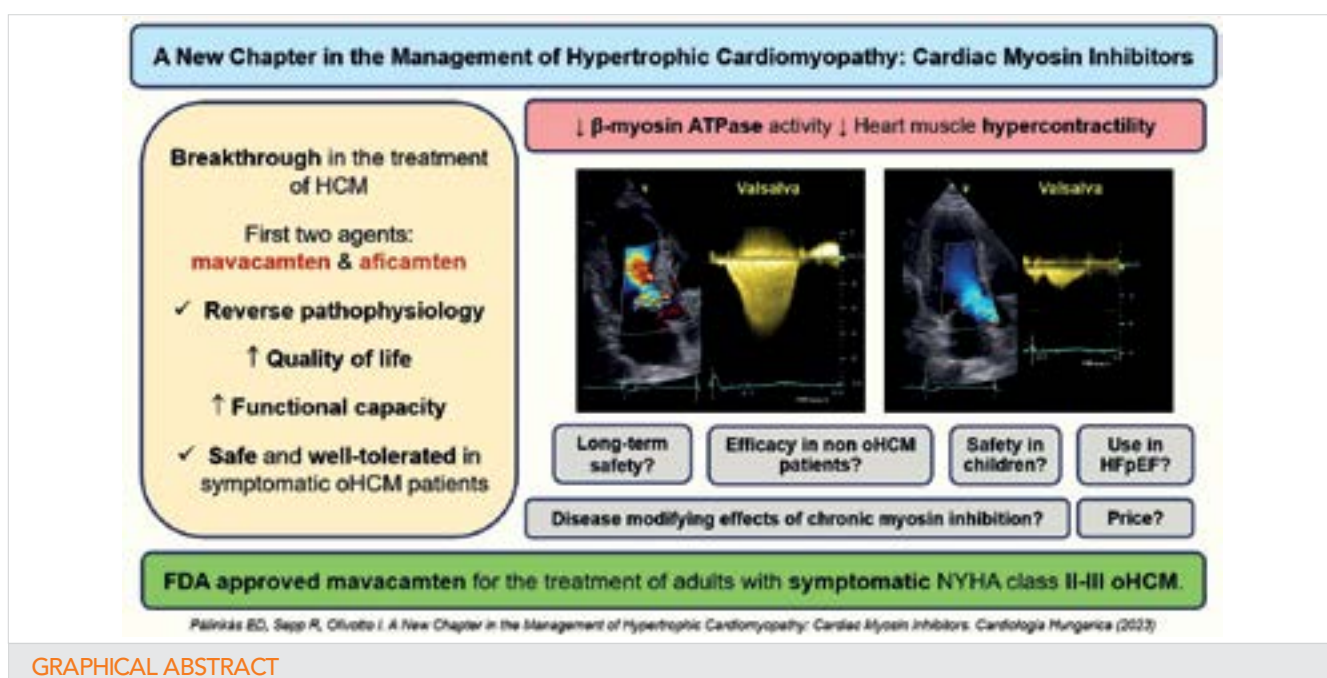
<sup>5</sup>Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy

Correspondent:

Eszter Dalma Pálincás MD, e-mail: palinkaseszti@hotmail.com

In the recent years, there has been a significant breakthrough in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. New precision molecules have been developed and successfully applied in clinical trials. A new class of orally available allosteric inhibitors reduces heart muscle hypercontractility, the core molecular defect of the disease, by selectively inhibiting cardiac beta-myosin. Based on the results obtained with the first two agents developed to date, mavacamten and aficamten, their use is safe and is associated with rapid and unprecedented improvement in quality of life and functional capacity in patients with left ventricular outflow tract obstruction, comparable to an optimal surgical result. This review provides an overview of the latest and most important studies that led to the approval of mavacamten by the U.S. Food and Drug Administration, and the clinical development of aficamten.

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy, treatment, myosin inhibitors



## GRAPHICAL ABSTRACT

Received 16 Januar 2023; accepted 14 February 2023

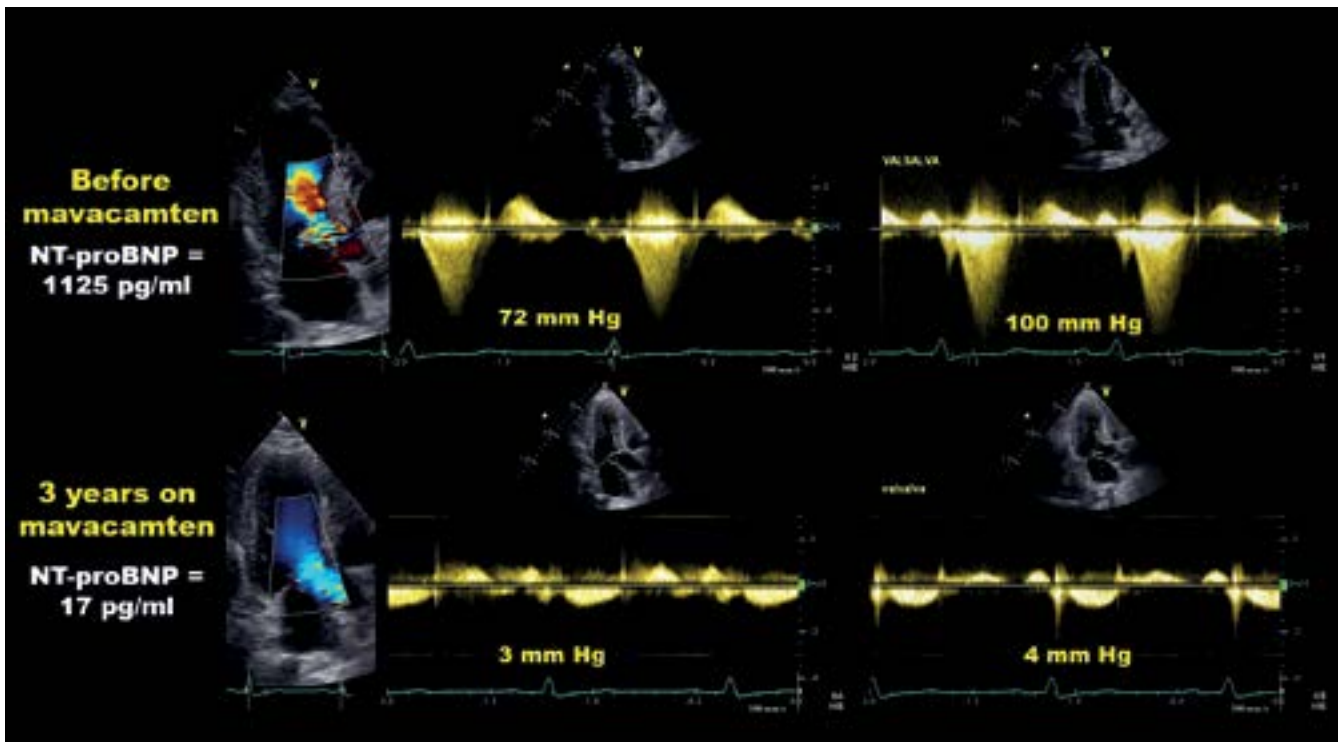


Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary disease of the myocardium, usually caused by pathogenic mutations in genes encoding proteins of the cardiac sarcomere. Based on current screening techniques, it is now diagnosed more frequently and has an estimated prevalence of 1:200 globally (1, 2). Symptoms include shortness of breath, chest pain, exercise intolerance and fatigue, with a significant effect on the everyday life of patients. Typical disease-related complications comprise atrial fibrillation, recurrent ventricular arrhythmias, syncope, heart failure and sudden cardiac death (2). In HCM, genetic changes in cardiac sarcomere proteins promote myosin hyperactivation and excess adenosine triphosphate use, which results in excess myosin–actin cross-bridges during both systole and diastole, leading to inefficient hyperdynamic contraction and diastolic dysfunction (3, 4). In a group of HCM patients, these biochemical impairments, in combination with an abnormal left ventricular anatomy, mitral valvular apparatus and intraventricular hemodynamics, favor the systolic anterior motion of the mitral valve and induce an obstruction to blood flow, manifesting in a dynamic pressure gradient in the left ventricular outflow tract (LVOT) (5). Dynamic LVOT obstruction related to systolic anterior motion of the mitral valve is a well-known and distinctive hallmark of the disease. It is a primary driver of symptoms and exercise limitation and is an independent predictor of death, progression of heart failure and stroke in patients with HCM (6, 7). Current pharmacological management of LVOT obstruction concentrates on reducing symptoms by empiric use of beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, and disopyramide. However, these medications provide suboptimal relief of symptoms, have associated side effects, and do not target the core mechanism or modify the natural history of the disease (8). For patients refractory to medical management, septal myectomy or alcohol ablation may be an alternative to ameliorate symptoms. However, both procedures are invasive and require specialized care offered by only a few expert centers (9, 10). The extended knowledge of HCM pathophysiology in the last decades and the necessity for more efficient and less invasive treatments has led to the development of drugs that target the distinct mechanism of HCM.

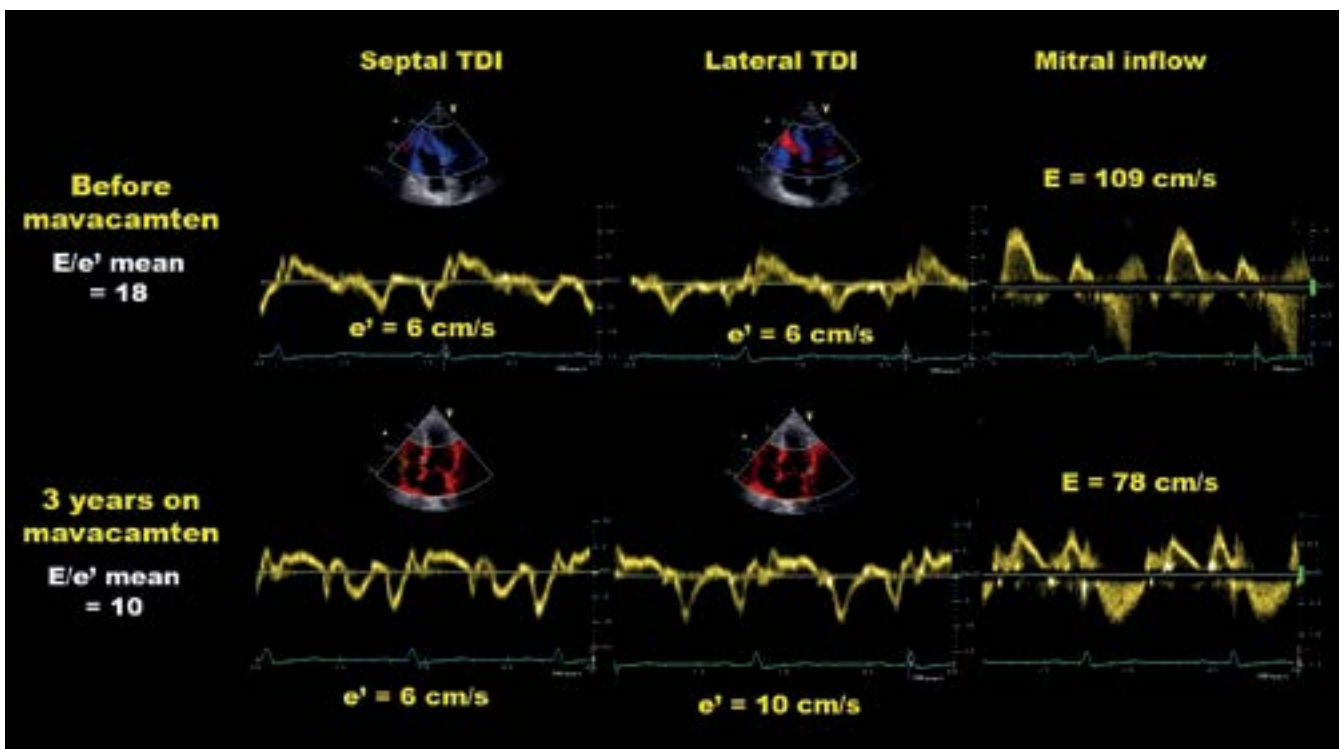
Cardiac myosin inhibitors are precision molecules that selectively and reversibly inhibit the adenosine triphosphatase activity of cardiac beta-myosin, thus lessening hypercontractility, reducing sarcomere power and improving myocardial energetics in HCM (11). To date, mavacamten and aficamten are the two myosin inhibitors that have been developed and successfully employed in clinical trials. Mavacamten is the first-in-class, allosteric myosin inhibitor approved by the U.S. Food and Drug Administration in April 2022. The approval was based on the groundbreaking phase III, EXPLORER-HCM trial (EXPLORER), which was a ran-

domized, double-blind, placebo-controlled 30-week on-treatment trial of mavacamten in patients with obstructive HCM (oHCM) on standard background therapy, excluding disopyramide. The study revealed that patients who were administered mavacamten had a significant increase in mean peak oxygen consumption ( $pVO_2$ ), a reduction in left ventricular outflow tract gradients (LVOTG) and a substantial improvement in physical function, symptoms and quality of life (12, 13). In detail, the trial fully met the primary endpoint: 37% of patients receiving mavacamten improved  $pVO_2$  by 3.0 ml/kg per minute without worsening in New York Heart Association (NYHA) class or increased  $pVO_2$  by 1.5 ml/kg per minute with at least one NYHA class reduction compared to 17% of patients on placebo. However, post hoc investigations revealed that the benefit of mavacamten treatment extends far beyond the measures of the primary endpoint. In particular, among those who did not reach the primary endpoint, 85% exhibited improvements in secondary/exploratory endpoints on mavacamten vs. 15% on placebo (14). Mavacamten significantly decreased LVOTG at rest, during Valsalva maneuver and after exercise (from 86 [95% CI: 80 to 92] to 38 [95% CI: 32 to 44] mmHg vs from 84 [95% CI: 78 to 91] to 73 [95% CI: 67 to 80] mmHg, mean intergroup difference  $[\Delta] = -36$  mmHg, [95% CI:  $-43$  to  $-28$  mmHg],  $p < 0.0001$ ), improved diastolic function (reduced lateral  $E/e'$  and left atrial volume index) and exercise capacity compared to placebo. Systolic anterior motion of the mitral valve disappeared in 81% of patients vs. 34% on placebo after 30 weeks (15). Mavacamten was associated with substantial improvements in physical function, symptom relief, and quality of life. 65% of patients had  $>1$  NYHA class improvement, vs. 31% in the placebo group and approximately 75% of patients in NYHA II became asymptomatic on mavacamten. Additionally, 27% of patients on mavacamten achieved a complete response (rest, Valsalva and stress LVOTG  $< 30$  mmHg and NYHA class I, comparable to an optimal surgical result) compared to less than 1% receiving a placebo. The clinical and hemodynamic benefit was independent of age and gender and was associated with a marked reduction in serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high sensitivity cardiac troponin I (12,15). The favorable effects of mavacamten were confirmed by cardiac magnetic resonance imaging in a small sub-study of EXPLORER. The 30-week treatment reduced the absolute intracellular myocardial mass index ( $\Delta = -13$  g/m<sup>2</sup>, [95% CI:  $-19$  to  $-9$  g/m<sup>2</sup>],  $p < 0.001$ ), LV mass index ( $\Delta = -16$  g/m<sup>2</sup>, [95% CI:  $-23$  to  $-9$  g/m<sup>2</sup>],  $p < 0.0001$ ), left ventricular maximal wall thickness ( $\Delta = -2$  mm, [95% CI:  $-4$  to  $-1$  mm],  $p = 0.008$ ) and left atrial volume index (16). Longer-term observations ranging up to three years confirm the efficacy and safety of the drug (Figure 1–3) (17).

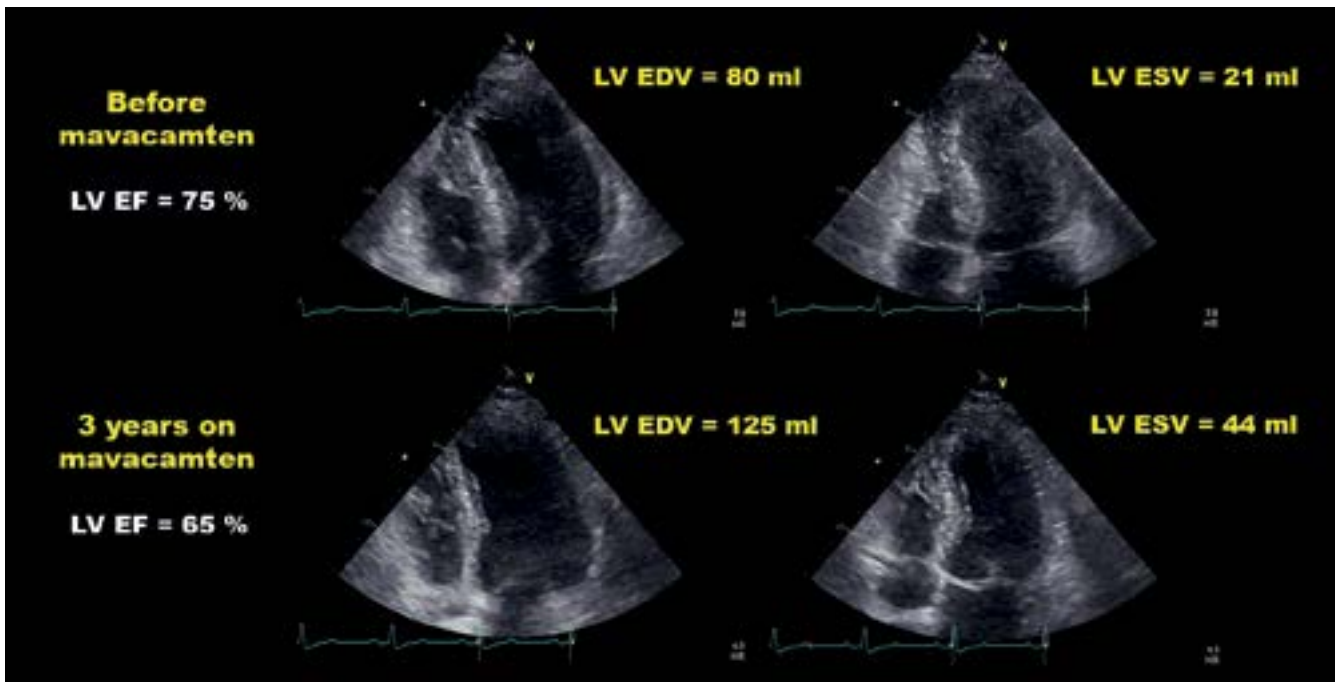
The recent VALOR-HCM trial (VALOR) directly investigated a more challenging endpoint, testing whether



**FIGURE 1.** Effects of mavacamten on left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Upper panel: echocardiographic features at baseline in a sample subject, presenting with severe LVOT obstruction (resting 72 mmHg, Valsalva 100 mmHg) and left ventricular hypercontractility (left ventricular ejection fraction 75%). Lower panel: At the end of the third year of treatment with mavacamten, there is complete abolition of LVOT gradient (resting 3 mmHg, Valsalva 4 mmHg). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide dropped from 1125 pg/ml at baseline to 17 pg/ml at end of follow-up



**FIGURE 2.** Effects of mavacamten on diastolic function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Same subject as in Figure 1. E: early mitral inflow velocity; e': early diastolic mitral annular velocity; TDI: tissue Doppler imaging



**FIGURE 3.** Effects of mavacamten on cardiac remodeling in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Same subject as in Figure 1. There is evident left- and right ventricular chamber remodeling and increase in volumes, with reduction in left ventricular ejection fraction (65%), still within the normal range. EDV: end-diastolic volume; EF: ejection fraction; ESV: end-systolic volume; LV: left ventricle

mavacamten may postpone or avoid the need for invasive myocardial reduction therapy in eligible patients according to the 2011 AHA/ACC guidelines (NYHA class III or IV or NYHA class II with exertion-induced syncope or near syncope, and a dynamic LVOTG at rest or with provocation >50 mmHg) (18). After 4 months of treatment with mavacamten, invasive septal reduction was no longer indicated in 82% of patients compared to 23% on placebo. In detail, 63% in the mavacamten group improved >1 NYHA class and 27% showed >2 NYHA class improvement compared to 21% and 2% in the placebo group, respectively. Mavacamten reduced resting ( $\Delta = -33$  mmHg, [95% CI:  $-42$  to  $-25$  mmHg],  $p < 0.001$ ), Valsalva ( $\Delta = -48$  mmHg, [95% CI:  $-58$  to  $-37$  mmHg],  $p < 0.001$ ) and exercise LVOTG ( $\Delta = -37$  mmHg, [95% CI:  $-48$  to  $-26$  mmHg],  $p < 0.001$ ) compared to placebo. Furthermore, among patients treated with mavacamten, 29% demonstrated improvement in diastolic function grade compared to 13% on placebo. Significant decrease occurred also in average E/e' ratio ( $-3+5$  vs.  $1+4$ ,  $p < 0.001$ ) and indexed left atrial volumes ( $-5+8$  vs.  $-1+8$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0.005$ ) when compared to placebo. Consistent with EXPLORER, correlations between changes in diastolic indices (left atrial volume index, E/e' ratios) and changes in NT-proBNP were also noted. The findings of VALOR extend those of EXPLORER since:

1. a more symptomatic population was studied;
2. patients on disopyramide were also included;
3. mavacamten titration was based on echocardiography rather than pharmacokinetic parameters;

4. the left atrial volume index and average E/e' ratio improvement was independent of changes in LVOTG and mitral regurgitation;
5. changes in average E/e' ratio correlated with NYHA class and quality of life (19). After 8 months of treatment, 89% of patients were no longer candidates for invasive therapy, 90% improved  $\geq 1$  NYHA class and 30% showed  $\geq 2$  NYHA class improvement (20).

Mavacamten was tested also in nonobstructive HCM patients, in the rigorous, well-designed phase II, MAVERICK-HCM trial (21). Treatment with mavacamten was associated with a significant reduction in NT-proBNP and high-sensitivity cardiac troponin; however, the study was underpowered to detect clinical benefit. Regarding risks associated with the drug, a pooled analysis of currently available safety data from all phase II, phase III and long-term extension HCM studies, demonstrated that mavacamten is safe and generally well tolerated across multiple doses, regardless of the presence of obstruction (22). The most common undesired events were dizziness and fatigue in the pooled population and a similar proportion of patients receiving mavacamten and placebo experienced grade >3, serious emergent adverse events, largely unrelated to treatment (22).

Aficamten is the second in-class oral cardiac myosin inhibitor. It has similar mechanism of action as mavacamten, albeit it binds to a different allosteric location and reaches steady state more rapidly (23). It was recently evaluated in obstructive HCM in the phase



II REDWOOD-HCM trial, including 3 cohorts of patients (24). Symptomatic obstructive patients in Cohort 1 and 2 were randomly assigned to receive aficamten 5 mg titrated up to 15 mg (Cohort 1, n=14), aficamten 10 mg titrated up to 30 mg (Cohort 2, n=14) or placebo. Treatment with aficamten for 10 weeks resulted in a significant reduction in resting and provoked LVOT gradients, improved cardiac structure, mitral valve mechanics and myocardial relaxation with a concomitant reduction of NT-proBNP when compared to placebo (25, 26). Cohort 3 was an open-label study on obstructive HCM patients, symptomatic despite maximal therapy including disopyramide. The addition of 5, 10, and 15 mg of aficamten was well tolerated and provided a substantial decrease in resting and LVOT gradients also in Cohort 3, mirrored by a great improvement in HF symptoms in most patients, and a decrease in NT-proBNP (27).

Based on the recent, rapidly accumulating evidence, cardiac myosin inhibitors can reverse pathophysiology and ameliorate symptoms of HCM (17). Therefore, these successes constitute important proof that addressing specific molecular targets with agents developed on the basis of the scientific rationale, is the correct approach in genetic cardiomyopathies and will hopefully be followed by a host of similar initiatives in other conditions, as the efforts aimed at a definite cure by a genetic therapy still seems far away. Nevertheless, many gaps in knowledge remain: long-term safety, efficacy in nonobstructive HCM patients, disease-modifying properties of chronic myosin inhibition, safety in children, and importantly, a potential expansion of the indication to selected subsets of patients with heart failure with preserved ejection fraction. A relevant factor limiting a broad introduction of myosin inhibitors in clinical practice is likely represented by costs which for the only agent registered to date, mavacamten, reaches 90,000 Dollars/year in the U.S.A. Aficamten is still awaiting approval from the U.S. Food and Drug Administration, while mavacamten has been recently approved by the European Commission for the treatment of symptomatic adult obstructive HCM patients in all European Union member states (28). Despite these uncertainties, the future now looks brighter for patients with HCM.

#### Declaration of interest

*IO has received grants and is a consultant for Bristol Myers Squibb and Cytokinetics. RS is a consultant for Bristol Myers Squibb. EDP has no conflict of interest to declare.*

#### Funding: EDP

*Supported by the ÚNKP-22-23 New National Excellence Program of the Ministry for Culture and Innovation from the source of the National Research, Development and Innovation Fund.*

#### Acknowledgment

*EDP was a recipient of the Erasmus + grant for medical and doctorate students in Florence between September – December 2021 and January – December 2022. Authors' contributions: EDP: Conceptualization, Investigation, Methodology, Data Curation, Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing, Visualization. RS: Supervision, Writing – Review & Editing. IO: Resources, Supervision, Writing – Review & Editing.*

#### References

1. Maron BJ, Maron MS, Olivetto I. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eleventh edition (pp. 1602–1616). Elsevier/Saunders; 2019.
2. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(4): 390–414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>
3. Spudich JA. Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Pflugers Arch – Eur J Physiol* 2019; 471(5): 701–717. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02259-2>
4. Ferrantini C, Belus A, Piroddi N, et al. Mechanical and energetic consequences of HCM-causing mutations. *J Cardiovasc Transl Res* 2009; 2(4): 441–451. <https://doi.org/10.1007/s12265-009-9131-8>
5. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(4): 1344–1354. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00830-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00830-5)
6. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114(21): 2232–2239. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>
7. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348(4): 295–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021332>
8. Ammirati E, Contri R, Coppini R, et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(9): 1106–1118. doi:10.1002/ejhf.541
9. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020; 142(25): e558–e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>
10. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, et al. Hospital Volume Outcomes After Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation for Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003-2011. *JAMA Cardiol* 2016; 1(3): 324–332. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0252>
11. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016; 351(6273): 617–621. <https://doi.org/10.1126/science.aad3456>
12. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10253): 759–769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
13. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment

- of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10293): 2467–2475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00763-7)
14. Abraham T, Sehnert AJ, Anderson W, et al. Mavacamten induces a clinical, hemodynamic, and biomarker response beyond the primary endpoint in EXPLORER-HCM: results from a post hoc machine learning analysis. *European Heart Journal* 2022; 43(Supplement\_2): ehac544.1718. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.1718>
15. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(25): 2518–2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1381>
16. Saberi S, Cardim N, Yamani M, et al. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. *Circulation* 2021; 143(6): 606–608. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359>
17. Edelberg JM, Sehnert AJ, Mealiffe ME, et al. The Impact of Mavacamten on the Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Narrative Review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22(5): 497–510. <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00532-x>
18. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(2): 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.048>
19. Cremer PC, Geske JB, Owens A, et al. Myosin Inhibition and Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Insights from the VALOR-HCM Study. *Circ Cardiovasc Imaging* Published online November 6, 2022. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.014986>
20. Desai MY, Owens AT, Geske JB, et al. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients with Obstructive HCM Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32-Weeks. *Circulation* Published online November 6, 2022. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534>
21. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(21): 2649–2660. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.064>
22. Fermin D, Saberi S, Abraham TP, et al. Abstract 12690: Mavacamten Treatment in Patients With Obstructive and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Pooled Safety Analysis of 5 Clinical Trials. *Circulation* 2022; 146(Suppl 1): A12690–A12690. [https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl\\_1.12690](https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.12690)
23. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, et al. Discovery of Aficamten (CK-274), a Next-Generation Cardiac Myosin Inhibitor for the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Med Chem* 2021; 64(19): 14142–14152. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>
24. Morelli C, Ingrassiotta G, Jacoby D, Masri A, Olivetto I. Sarcomere protein modulation: The new frontier in cardiovascular medicine and beyond. *Eur J Intern Med* 2022; 102: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.020>
25. Maron MS, Masri A, Choudhury L, et al. Phase 2 Study of Aficamten in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(1): 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.020>
26. Theodore P, Abraham, Ahmad Masri, Martin Maron, et al. Early Cardiac Structural and Functional Reverse Remodeling in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy After 10 Weeks of Aficamten Therapy: Analyses from REDWOOD-HCM. *J Am Soc Echocardiogr* 35(7): e8–e9. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.04.012>
27. Owens Anjali Tiku, Masri Ahmad, Abraham Theodore P, et al. Efficacy and safety of aficamten and disopyramide coadministration in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from REDWOOD-HCM COHORT 3. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 79(9 Supplement): 244. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(22\)01235-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(22)01235-9)
28. <https://news.bms.com/news/details/2023/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-of-CAMZYOS-mavacamten-for-the-Treatment-of-Symptomatic-Obstructive-Hypertrophic-Cardiomyopathy-HCM/default.aspx>

olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu



O L O H U



**orvosi lapok online**

**MAGYARORSZÁG LEGNAGYOBB**

**ORVOSI SZAKPORTÁLJA**

olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu

# Fabry-betegséget okoz-e a *GLA* gén p.Ala143Thr variánsa?

Nagy Viktória<sup>1</sup>, Rácz Gergely<sup>1</sup>, Takács Hedvig<sup>1</sup>, Radics Bence<sup>2</sup>,  
Borbás János<sup>1</sup>, Kormányos Árpád<sup>1</sup>, Csányi Beáta<sup>1</sup>,  
Lidia Hategan<sup>1</sup>, Iványi Béla<sup>2</sup>, Nagy István<sup>3, 4</sup>,  
Hegedűs Zoltán<sup>5, 6</sup>, Sepp Róbert<sup>1</sup>



A szerző  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Kardiológiai Centrum, Szeged\*

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Szeged\*

<sup>3</sup>Biokémiai Intézet, Szegedi Biológiai Központ, Szeged\*

<sup>4</sup>Seqomics Biotechnológiai Kft., Mórahalom\*

<sup>5</sup>Biofizikai Intézet, Szegedi Biológiai Központ, Szeged\*

<sup>6</sup>Pécsi Tudományegyetem, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Sepp Róbert, Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika,

Non-Invazív Kardiológiai Részleg, 6725 Szeged, Semmelweis u 8. E-mail: sepprobert@gmail.com

**Háttér:** A hipertrófiás cardiomyopathia (HCM), és annak fenotípusát utánzó HCM-fenokópiák, pl. a Fabry-betegség kardiális manifesztációjának differenciáldiagnosztikai elkülönítése jelentős nehézséget okozhat a mindennapi klinikai gyakorlatban.

**Esetismertetés:** A jelen észlelésekor 55 éves férfi beteg korábbi anamnézisében hipertónia, több alkalommal hipertenzív excessus miatti kórházi felvétel, ateroszklerózis, COPD, veseérintettség és stroke szerepelt. Egyre fokozódó fulladás és kifejezett terhelési intolerancia miatt indított kardiológiai kivizsgálása során jelentős balkamra-hipertrófia (IVS: 21 mm, PW: 17 mm) igazolódott, szignifikáns vitium vagy bal kamra kiáramlási pálya obstrukció nélkül. A bal kamra ejekciós frakció megtartott (EF: 64%) volt, csökkent bal kamrai globális longitudinális strain (GLS: -11,8 %) mellett, a bal kamrai töltőnyomás nem volt emelkedett. Szív-MRI-vizsgálat megerősítette a súlyos balkamra-hipertrófia (LV<sub>max</sub>: 22 mm) jelenlétét, diffúz, kiterjedt késői kontraszthalmozással, amely a basalis, inferolateralis falon volt a legkifejezettebb. A beteg laborvizsgálata mérsékelten emelkedett NT-proBNP (427 pg/ml) és troponin T (41 ng/ml) értéket, csökkent vesefunkciót (eGFR: 59 ml/min/m<sup>2</sup>) és enyhe proteinuriát igazolt. A felmerülő Fabry-betegség irányában végzett specifikus vizsgálatok normális lyso-Gb3 értéket és mérsékelten csökkent alfa-galaktozidáz enzimszintet (a normális referenciaérték 45%-a) mutatott. A *GLA* gén genetikai vizsgálata egy bizonytalan hatású variánsként klasszifikált p.Ala143Thr variánst igazolt (NM\_000169.2:c.427G>A, rs104894845). Tekintettel arra, hogy a képalkotó vizsgálatok a felmerült tárolási és infiltratív szívizom-betegségeket egyértelműen sem kizárni, sem megerősíteni nem tudták, szívizom-biopsziát végeztünk, amely Fabry-betegséget vagy infiltratív betegséget egyértelműen kizárt, hipertrófiás cardiomyopathiára jellemző eltéréseket (fibrosis, myofiber disarray) mutatott.

**Következtetés:** A hipertrófiás cardiomyopathiát utánzó fenokópiák kardiális manifesztációjának elkülönítésére multidiszciplináris megközelítés, részletes képalkotó vizsgálatok, szükség esetén szívizom-biopszia és genetikai vizsgálat nyújthat segítséget.

**Kulcsszavak:** hipertrófiás cardiomyopathia, Fabry-kór, genetikai variáns

\*Member of the European Reference Network for rare, low prevalence, or complex diseases of the Heart (ERN GUARD Heart)

A kézirat 2023. 03. 28-án érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 06. 30-án került elfogadásra.



### Does the *GLA* p.Ala143Thr variant cause Fabry disease?

**Background:** The differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and of cardiac manifestations of HCM-mimicking phenocopies, e.g., Fabry disease, can cause significant diagnostic challenges in everyday clinical practice.

**Case report:** The 55-year-old male patient had a past medical history of hypertension, multiple hospital admissions for hypertensive excess, atherosclerosis, COPD, kidney involvement and stroke. During cardiological assessment, initiated because of dyspnea and effort intolerance, significant left ventricular hypertrophy (IVS: 21 mm, PW: 17 mm) was confirmed, without significant valve disease or left ventricular outflow tract obstruction. The left ventricular ejection fraction was preserved (EF: 64%), with decreased left ventricular global longitudinal strain (GLS: -11.8%) and normal left ventricular filling pressures. Cardiac MRI confirmed the presence of severe left ventricular hypertrophy (LV<sub>max</sub>: 22 mm) with diffuse, extensive late contrast enhancement, most pronounced at the basal and inferolateral wall. Laboratory findings showed moderately increased NT-proBNP (427 pg/ml) and troponin T (41 ng/ml) levels, with decreased renal function (eGFR: 59 ml/min/m<sup>2</sup>) and mild proteinuria. Specific studies for the suspected Fabry disease showed normal lyso-Gb3 and moderately decreased alpha-galactosidase enzyme levels (45% of normal reference value). Genetic testing of the *GLA* gene confirmed a p.Ala143Thr variant (NM\_000169.2:c.427G>A, rs104894845) classified as “variant of unknown significance”. Since imaging studies could neither exclude nor confirm the suspected storage or infiltrative myocardial diseases, myocardial biopsy was performed, which clearly excluded Fabry disease or infiltrative disease, and disclosed abnormalities characteristic of hypertrophic cardiomyopathy (fibrosis, myofiber disarray).

**Conclusion:** A multidisciplinary approach, including detailed imaging studies, and myocardial biopsy and genetic testing, if necessary, can help differentiate cardiac manifestations of phenocopies that mimic hypertrophic cardiomyopathy.

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy, Fabry disease, genetic variation

## Bevezetés

A hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) egy primer myocardiumbetegség, amelyet az esetek 40-60%-ában a szarkomer fehérjéit kódoló gének mutációi okoznak (1–9). Az estek további 5-10%-ában egyéb, specifikus géneltérések állhatnak a betegség hátterében, amelyek a HCM morfológiai és klinikai képét utánzó, ún. HCM-fenokópiákat okozzák (10, 11). Ezen fenokópiák differenciáldiagnosztikai elkülönítése azért fontos, mert a diagnózis pontosításán túl specifikus terápiás konzekvenciák merülhetnek fel.

Az X-kromoszómához kötött öröklődő Fabry-betegség (FD, OMIM# 301500) a hipertrófiás cardiomyopathia egy ritka fenokópiája, amelyet az alfa-galaktosidáz-A enzim hiánya okoz (részletes áttekintésként ld. *Linhart A, et al. 2020*) (12). Az enzim csökkent vagy hiányzó működése következtében intralizoszómális glikoszfinfolipid-lerakódás következik be, amely szervspecifikus vagy szisztémás Fabry-betegség kialakulásához vezet. Fabry-betegségben szenvedőkben dominál a szív érintettsége, vezetési zavar, balkamra-hipertrófia (BKH), vagy előrehaladottabb esetekben hipertrófiás cardiomyopathia formájában.

Az alfa-galaktosidáz-A enzim hiánya a fehérjét kódoló *GLA* gén mutációja következtében áll elő, ezért a genetikai vizsgálat kötelező lépés a betegség diagnosztikájában. A molekuláris genetikai diagnosztika fejlődése felgyorsította és nagy betegpopulációkban tette lehetővé a *GLA* gén mutációszűrését, de ennek a fo-

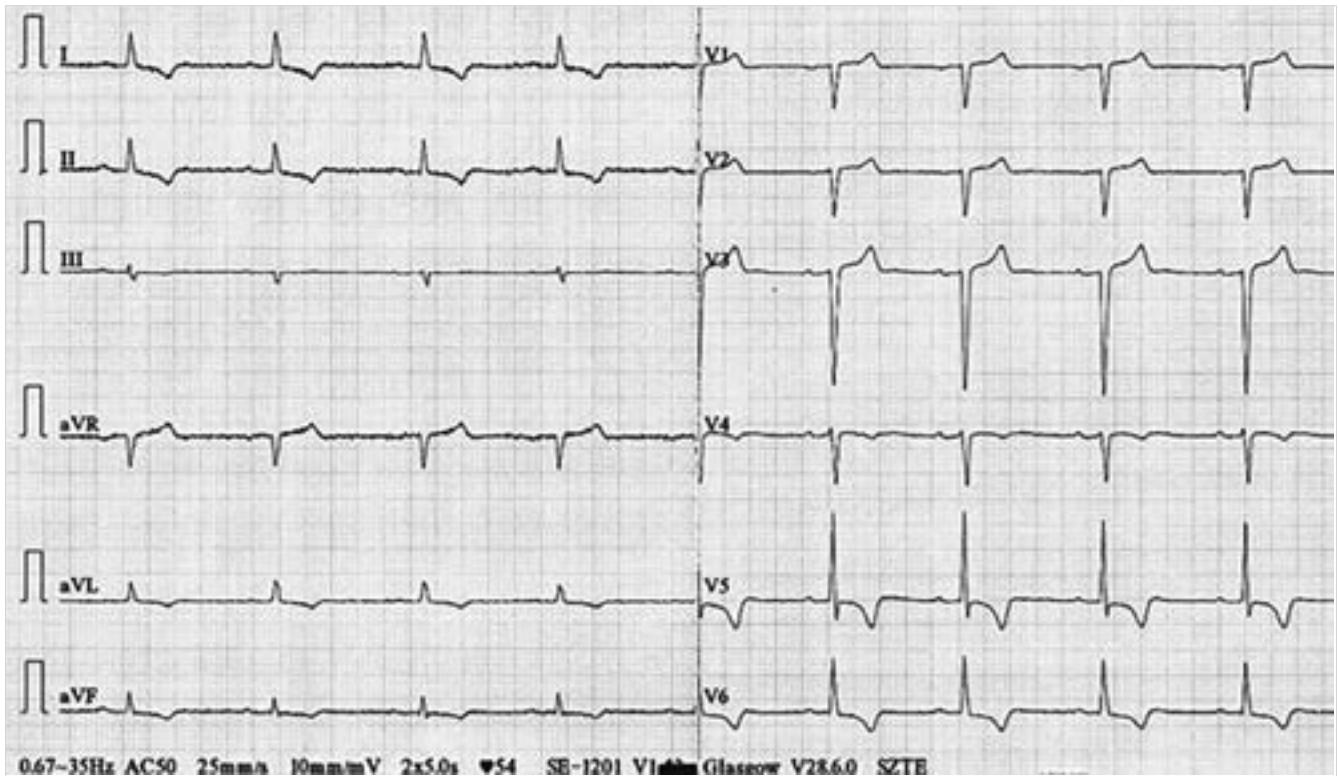
lyamatnak a következményeként jelentősen megnőtt a génben észlelt bizonytalan hatású genetikai variánsok (ún. „variant of unknown significance”, VUS) detektálási aránya is (13). Utóbbi variánsok észlelése esetén nincs elegendő bizonyíték sem a variáns egyértelműen kóros, sem egyértelműen ártatlan jellegének igazolására, így a betegséggel való kapcsolat igazolása, vagy kizárása nem lehetséges. Ilyen esetekben kiemelt fontosságú, hogy megtörténjen a VUS-variánst hordozó beteg minél alaposabb klinikai kivizsgálása, és a társuló fenotípus minél részletesebb karakterizálása.

Esetismertetésünkben egy dominálón hipertrófiás cardiomyopathia morfológiai képében jelentkező beteg esetét mutatjuk be, akiben az észlelt súlyos balkamra-hipertrófia differenciáldiagnosztikai elkülönítése jelentett nehézséget.

## Esetismertetés

A jelen észlelésekor 55 éves férfi beteg korábbi anamnézisében hipertónia, több alkalommal hipertenzív excessus miatti kórházi felvétel, ateroszklerózis és COPD szerepelt. Betegünk ismert, erős dohányos. 46 éves korában normális pajzsmirigyhormon-szintekkel járó göbös struma igazolódott.

47 évesen észlelték először mellkasi fájdalom miatt sürgősségi osztályon. Laborjában emelkedett troponin-T és D-dimer érték miatt mellkas-CT-angiográfia készült, amely az esetleges pulmonalis embóliát kizárta. Ezt kö-



**1. ÁBRA.** A beteg 12 elvezetéses testfelszíni EKG-felvétele, amelyen 54/min sinusritmus, normális PQ és QT<sub>c</sub>, keskeny QRS, I-II-aVL-aVF-V<sub>4-6</sub>-ban negatív T-hullám, V<sub>2-4</sub>-ig R-hullám-redukció, végtagi elvezetésekben low voltage látható

vetően a koronarográfia intervenciót nem igénylő 30-40%-os bal közös főtrzs és 20%-os jobb koronária-szűkületeket mutatott. Antianginás és antihipertenzív terápia került beállításra. További kivizsgálása kapcsán renográfia és hasi CT-angiográfia készült, amely vesemalformációt (mindkét vese a jobb oldali elhelyezkedése) írt le, a renalis artériákon stenosis nem volt.

Egy évvel később ismételten sürgősségi osztály észlelte mellkasi panaszokkal, emiatt rekoronarográfia készült, ami továbbra sem igazolt intervenciót igénylő szűkületet, továbbá koponya-CT-vizsgálat lacunaris infarktust írt le.

49 éves korától több alkalommal hospitalizálták hipertenzív excessushoz társuló szívelégtelenség miatt. Egyik, hipertoniológia osztályon történt felvételekor, vizsgálatai megtartott eGFR (73 ml/min/m<sup>2</sup>) mellett enyhe proteinuriát és magasabb lipidszinteket igazoltak, vércukor és HgbA<sub>1c</sub> értékei normáltartományban voltak. 24 órás vérnyomás-monitorozás során átlag RR: 166/94 Hgmm, max. RR: 204/115 Hgmm volt.

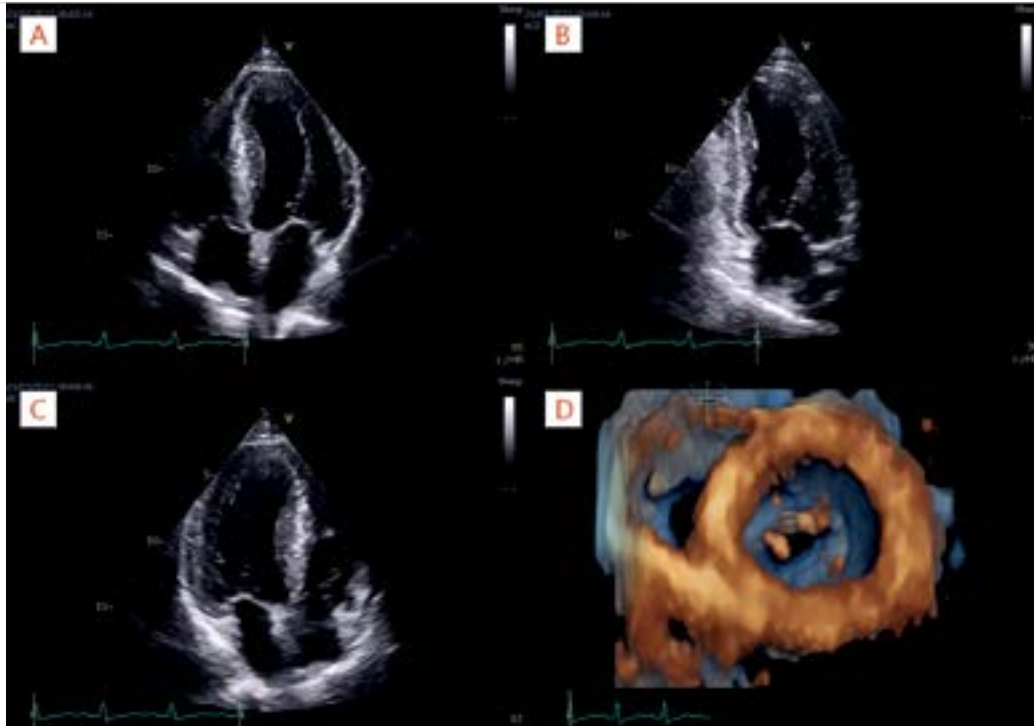
52 évesen készült transthoracalis echokardiográfiás vizsgálata igen jelentős koncentrikus balkamra-hipertrófiát mutatott (IVS: 20 mm, PW: 20 mm), mérsékelten csökkent bal kamra szisztolés funkció (EF: 48%) és diffúz hypokinesis mellett. DSA elvégzésekor bal oldali dystopia renis és kétoldali arteria femoralis okklúzió igazolódott, amely a jó kollaterálisok miatt intervenciót nem igényelt.

54 évesen egyre fokozódó fulladás és kifejezett terhelési intolerancia miatt pulmonológiai vizsgálatát kérték,

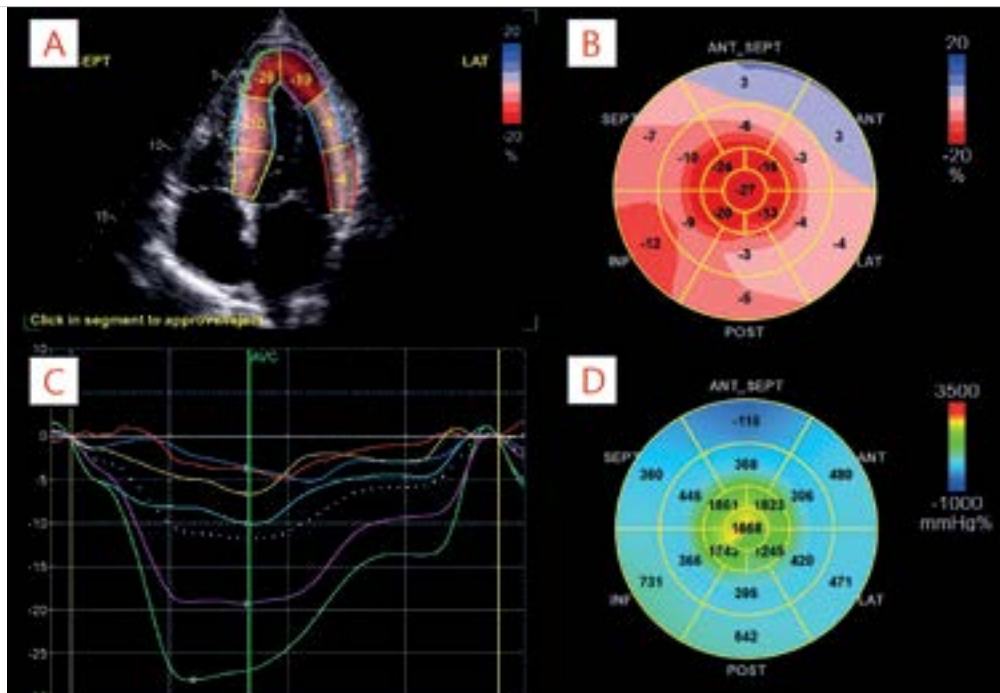
amely kapcsán történt légzésfunkciós vizsgálat enyhe restriktív légzészavart igazolt.

Egy év múlva, 55 éves korában került először észlelésre klinikánk szívelégtelenség ambulanciáján. EKG-n 54/min sinusritmus, normális PQ és QT<sub>c</sub>, keskeny QRS, I-II-aVL-aVF-V<sub>4-6</sub>-ban negatív T-hullám, V<sub>2-4</sub>-ig R-redukció, végtagi elvezetésekben low voltage volt látható (1. ábra).

Kiterjesztett echokardiográfiát végeztünk (GE Vivid E95 R3, General Electric Healthcare), amely során standard vizsgálaton túl, bal kamrai, bal pitvari, jobb kamrai 2D speckle-tracking strain és bal kamrai myocardial work és 3D volumetrikus mérések történtek, korábban publikált protokoll szerint (14). A kissé tágabb pitvarok (LAVi: 39 ml/m<sup>2</sup>), normális balkamra-volumenek (EDV: 87 ml, az ESV: 31 ml), jelentős balkamra-hipertrófia (IVS: 21 mm, PW: 17 mm) (2. ábra) mellett szignifikáns vitium, jobbkamra-hipertrófia, aorta ascendens tágulat vagy a kiáramlási pályában szignifikáns mértékű obstrukció sem nyugalomban, sem provokációra nem volt igazolható. A bal kamra szisztolés funkcióját tekintve megtartott ejekciós frakció (EF: 64%), csökkent bal kamrai globális longitudinális strain (GLS: -11,8%) adódott (3. ábra, A-C panelek). Mitralis beáramlási görbe alapján enyhe relaxációs zavar mutatkozott, a noninvaszív nyugalmi értékek alapján (E/E', LAVi, Tr v, LASr) nem volt emelkedett a bal kamrai töltőnyomás (4. ábra). A 2D speckle-tracking analízis során a strain-mintázat elsősorban amyloidosisra típusos, bár nem specifi-

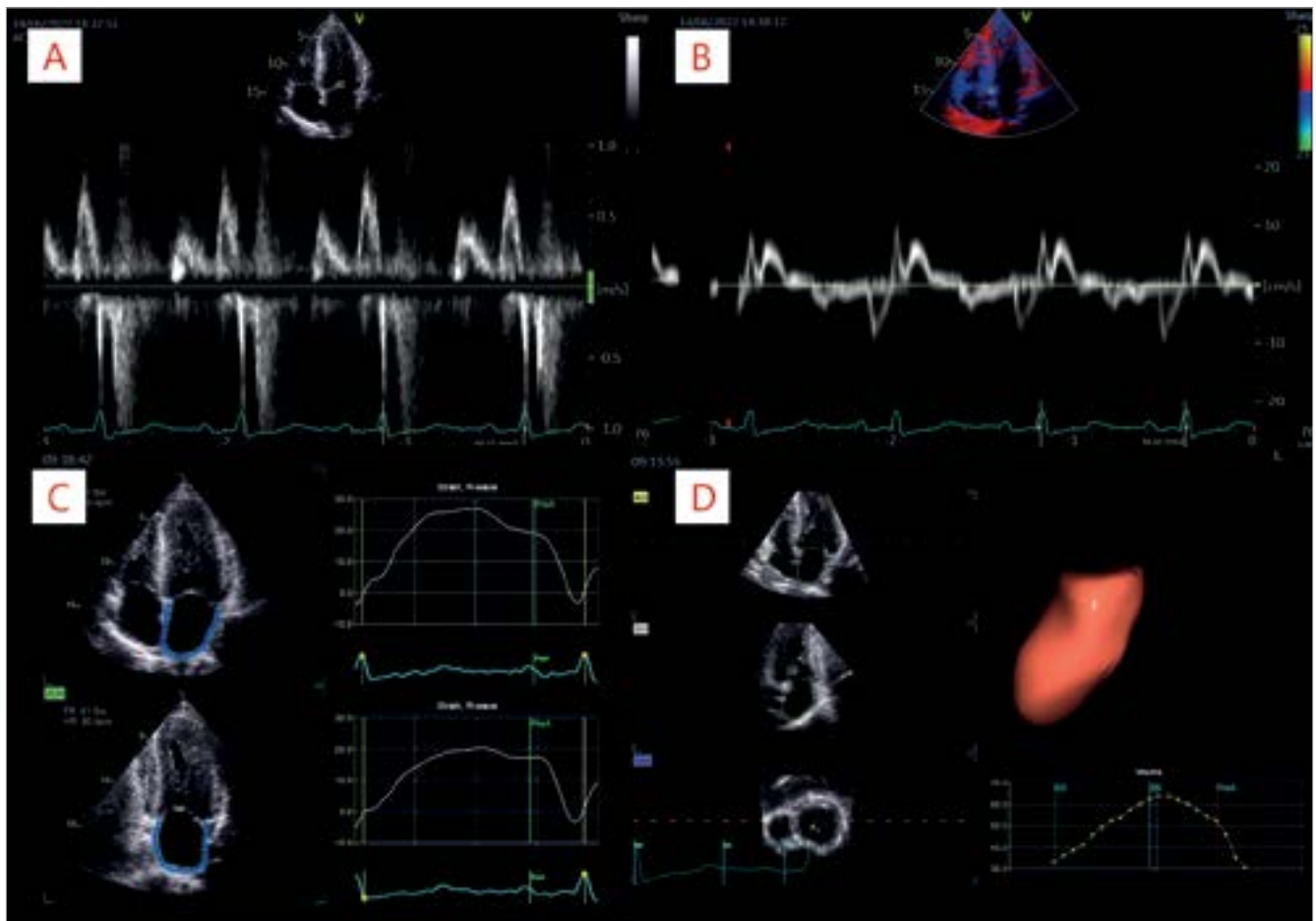


**2. ÁBRA.** Jelentős fokú balkamra-hipertrófia megjelenése transthoracalis 2D echokardiográfia és 3D echokardiográfia standard metszetein (A-PANEL: csúcsi 4 üregi felvétel; B-PANEL: csúcsi 2 üregi felvétel; C-PANEL: csúcsi 3 üregi felvétel). D-PANEL: transthoracalis 3D echokardiográfia keresztmetszeti rekonstrukció, a panel jobb oldalán a hipertrófiás bal kamra 3D képével



**3. ÁBRA.** A bal kamrai longitudinális strain és miokardiális munka echokardiográfias analízise. A-PANEL: Transthoracalis 2D echokardiográfia alapú bal kamrai longitudinális strain-analízis képe csúcsi 4 üreg felől, megtartott csúcsi, csökkent basális és középső szegmentum csúcs strainek. B-PANEL: longitudinális maximális csúcs strain-értékek megoszlása szegmentumonként, apical sparing, globális strain-értéke  $-11,8\%$ . C-PANEL: Bal kamrai longitudinális strain-idő görbék. A folytonos vonalak a laterális fal, és az inferior septum szegmentumait, a szaggatott vonal a globális longitudinális strain időbeli változását reprezentálja. D-PANEL: A bal kamrai miokardiális munka szegmentumonkénti megoszlása. A global work index csökkent, 834 Hgmm%





**4. ÁBRA.** Diasztolés funkció és pitvari funkció echokardiográfiás vizsgálata. **A-PANEL:** Mitralis beáramlás pulzatis hullámú Doppler-görbéje, amely relaxációs zavarra utal. **B-PANEL:** Mitralis septális anulus szöveti Doppler görbéje, alacsony  $e'$  (6 cm/s), és alacsony  $s'$  (8 cm/s) értékekkel. **C-PANEL:** 2D echokardiográfia alapú bal pitvari strain-analízis, amely csökkent bal pitvari reservoir strain-t mutat. **D-PANEL:** bal pitvar 3D volumetrikus és strain-analízis

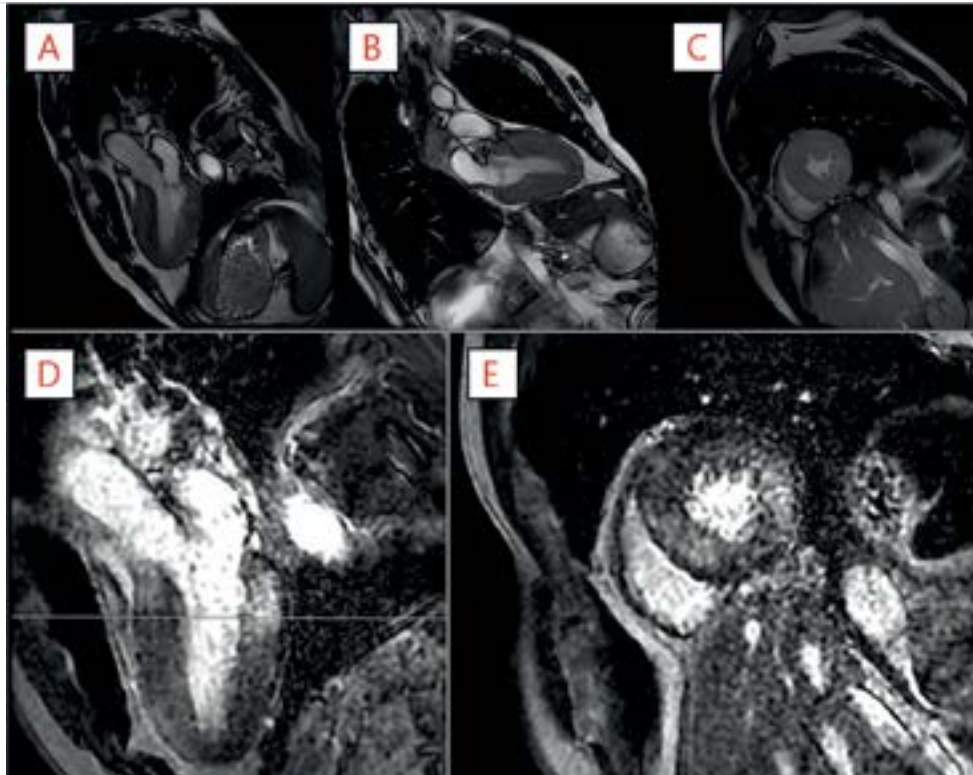
kus eloszlást mutatott, „apical sparing” formájában. A miokardiális munka paramétereinek közül a globális munkaindex (global work index, GWI) és a globális konstruktív munka (global constructive work, GCW) értékek jelentősen csökkentek [GWI: 834 Hgmm% (normáltartomány: 1270–2428 Hgmm%), GCW: 1024 Hgmm% (normáltartomány: 1650–2807 Hgmm%)], míg a globális munkahatékonyság (global work effectiveness, GWE) jelentősen csökkentebb volt [GWE: 87% (normáltartomány:  $90 \pm 1,6\%$ )] (3. ábra, D panel).

Szív MRI (GE Signa Artist 1.5 T) vizsgálat során súlyos balkamra-hipertrofia ( $LV_{max}$ : 22 mm), csökkent balkamra-funkció (EF: 41%, CO: 3,9 ml/perc), mérsékelten csökkent jobbkamra-funkció (EF: 47%) mutatkozott. Kontrasztanyag adását követően diffúz, kiterjedt késői kontraszthalmozás jelentkezett, amely a basalis, inferolateralis falon volt a legkifejezettebb (5. ábra).

A beteg laborvizsgálata mérsékelten emelkedett NT-proBNP (427 pg/ml) és troponin-T (41 ng/ml) értéket, csökkent vesefunkciót (eGFR: 59 ml/min/m<sup>2</sup>) és enyhe proteinuriát (24 órás fehérjeürítés 16,1 mg/l, 0,29 g/nap) igazolt.

A beteg anamnézisének összegezve (veseérintettség, stroke, súlyos koncentrikus balkamra-hipertrofia, NYHA III funkcionális stádium) Fabry-betegség, infiltratív szívbetegség és hipertrofiás cardiomyopathia is felmerült. Fabry-betegség irányában végzett specifikus vizsgálatok normális lyso-Gb3 értéket (1 ng/ml; normális referenciaérték:  $\leq 1,8$  ng/ml) és mérsékelten csökkent alfa-galaktozidáz enzimszintet (6,9  $\mu\text{mol/l/h}$ ; a normális referenciaérték  $\geq 15,3$   $\mu\text{mol/l/h}$ ) 45%-a) mutatott. A GLA gén genetikai vizsgálata a kódoló génszakasz 427-ik pozíciójában egy G>A báziscserét igazolt (NM\_000169.2:c.427G>A), amely a fehérje 143-as kodonjánál egy alanin-threonin aminosavcseréhez vezet (p.Ala143Thr; rs104894845).

A Fabry-betegség extrakardiális érintettségének kivizsgálása során hasi UH diffúz májléziót, carotis Doppler UH-ateroszklerózist, ACE I.s. stenosiszt véleményezett. Neurológiai vizsgálata vékonyrost-neuropathiát mutatott, minor centrális tünettannal, ENG-vizsgálata bal oldali peroneus alagútszindrómát, a motoros rostok myelinkárosodását véleményezte, a jobb kézen észlelt szenzoros és motoros axon- és myelinkárosodással.



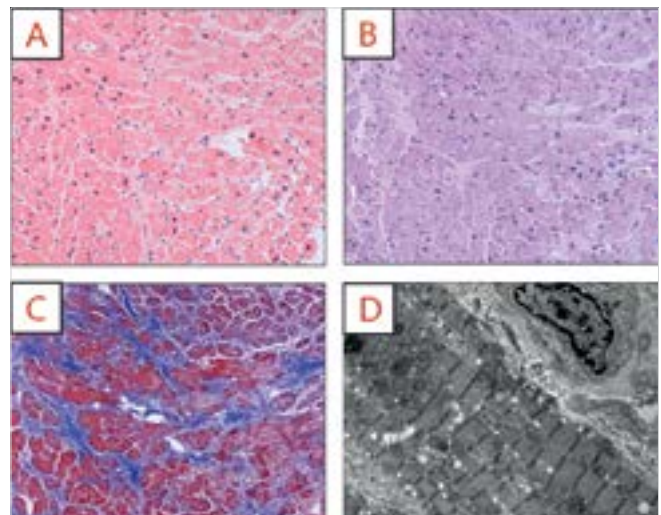
**5. ÁBRA.** Koncentrikus balkamra-hipertrofia megjelenése szív-MR-felvételén. Három- és kétregyi (A- ÉS B-PANELEK), illetve rövid tengelyi (C-PANEL) FIESTA (Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition) felvételek végdiasztolában. Késői kontrasztthalmazós (Clariscan) felvételek három (D-PANEL) és rövidtengelyi (E-PANEL) nézetből. A bal kamra basalis harmadában kifejezett kötőszövetes átépülés (bal kamra basalis harmad, hegszövet ~30-40%)

Virologiai és autoimmun vizsgálatainak eredménye negatív lett. Szemészeti véleményezése angiopathia hypertonica-t mutatott, cornea verticillata nem volt igazolható. Audiológiai vizsgálata kétoldali enyhe percepcióshypacusist véleményezett, bőrgyógyászati vizsgálat angiokeratoma-t nem észlelt. Fentiek alapján a Fabry-betegségre utaló esetleges extrakardiális érintettségek közül csak a neurológiai vizsgálat talált eltérést.

A kifejezett balkamra-hipertrofia etiológiájának tisztázása céljából végzett képalkotó vizsgálatok a felmerült tárolási és infiltratív szívizombetegségeket egyértelműen sem kizárni, sem megerősíteni nem tudták. Így szövettani igazolás mellett döntöttünk, szívizom-biopsziát végeztünk. A minták szövettani vizsgálata Fabry-betegséget és infiltratív betegséget egyértelműen kizárt. A fénymikroszkópos és elektronmikroszkópos vizsgálat hipertrofiás cardiomyopathiára jellemző eltéréseket (fibrosis, myofiber disarray) mutatott (6. ábra).

## Megbeszélés

Munkánkban egy olyan férfi beteg esetét ismertettük, akiben hipertrofiás cardiomyopathia morfológiai képében megnyilvánuló kardiális fenotípust észleltünk, és Fabry-betegségre utaló GLA génvariáns volt kimutatható. Tekintettel arra, hogy a végső differenciáldiag-



**6. ÁBRA.** A szívizom-biopsziás minta szövettani vizsgálata. **A PANEL:** hematoxillin-eozin (HE) festés, 20x-os objektív nagyítás. Tárolási betegségre gyanút keltő vacuolisatio nem észlelhető a hipertrofiás cardiomyocytákban. **B-PANEL:** PAS-reakció, 20x-os objektív nagyítás. Glikogén vagy egyéb glikált anyag intracelluláris felszaporodását nem lehetett kimutatni. **C-PANEL:** Crossmatch trichrome festés, 20x-os nagyítás. Intersticiális és pericelluláris fibrosis. **D-PANEL:** Transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) felvétel, 3000x-os nagyítás. Infiltratív eltérés az extracelluláris térben vagy Fabry-betegségre jellemző ultrastrukturális eltérés intracellulárisan nem látható. Hipertrofiás eltéréseken kívül rendszeren lefutású kontraktilis rostok (ún. „myofibrillar disarray”) mutatkoznak a szívizomsejtekben

nosztikai lépésként elvégzett szívizom-biopsziás vizsgálattal Fabry-kórra jellegzetes szövettani eltérések nem voltak igazolhatók, az eset szarkomer HCM-nek, és nem Fabry-betegség kardiális manifesztációjának vagy infiltratív cardiomyopathiának tartható.

Fentieket a genetikai eredmények részletes analízise is valószínűsíti. A *GLA* gén p.Ala143Thr variánsát (rs104894845) először egy csökkent alfa-galaktozidáz-A aktivitást mutató újszülöttnél írták le (15). Az Ala143 egy mérsékelten konzervált aminosav, amely egy funkcionális doménként nem karakterizált diszulfidkötésben helyezkedik el. A p.Ala143Thr szekvenciavariáns a semleges és nem-poláris alanin aminosavat, a semleges és poláris treonin aminosavval helyettesíti, amely hatásában egy nem nagymértékű fiziko-kémiai eltérés. A variáns *in-silico* prediktív analízise többnyire károsító hatást tételez fel.

A gnomAD adatbázis adatai alapján (<https://gnomad.broadinstitute.org>) a variáns A-allél teljes gyakorisága körülbelül 0,05% az átlagpopulációban (104/205433, beleértve összesen 29 hemizigóta egyént, amelyek közül 14, 30–75 éves kor közötti férfi is volt, ahol az életkor alapján a Fabry-betegségnek már manifesztálnia kellett volna). A legmagasabb megfigyelt allélgyakoriság 0,22% volt (44/19165, a svéd populáció esetében), az átlagos európai populációs allélprevalencia 0,09% értékével szemben. Ez a gyakoriság nem szignifikánsan magasabb, mint amit egy Fabry-betegséget okozó *GLA* patogén variáns esetén (0,00055 vs. 0,005) várnánk.

A *GLA* gén p.Ala143Thr variáns számos esetben került közlésre az irodalomban. Utóbbi irodalmi adatok szerint a variánst egy széles skálán elhelyezkedő fenotípus-spektrumban észlelték, aszimptómás, vagy enyhe tünetekkel jelentkező, későn megjelenő, nem klasszikus Fabry-betegségtől kezdődően, klasszikus Fabry-betegségig bezáróan (15–24). Az esetek többségében a Fabry-betegség későn kezdődő változatában írták le, és olyan egyéneknél azonosították, akiknél a szív, a cerebrovaszkuláris rendszer és a vese volt érintett (16, 23, 25–28). Azonban az érintett egyénekből származó szövettani minták, köztük az ideg, a szív és a vese biopsziás mintái ebben a változatban szenvedő egyéneknél nem mutattak hisztológiai bizonyítékot a Fabry-betegségekre (18, 21).

Fentiekén túl normális vagy maradék Gal-A enzimszinttel rendelkező, érintett férfibetegekről is beszámoltak (18–20), normális szérumszintű vagy szövetszintű Gb3-szintekkel. Utóbbi megfigyeléseket azok az *in vitro* funkcionális vizsgálatok is alátámasztják, amelyek a variáns megtartott maradék enzimaktivitásról számoltak be (22, 29). A maradék enzimaktivitás mértéke kb. 35% volt, amely mértékű csökkenés nem egyértelműen elég a betegség kialakításához. Fentiekkel szemben a betegség klasszikus formájában szenvedő férfibetegek Gal-A aktivitása nagyon alacsony (<1%) vagy hiányzik, míg a későn kialakuló, túlnyomórészt szívérintettséget mutató

férfibetegekben reziduális Gal-A aktivitás kimutatható ugyan, bár ez az enzimaktivitás még mindig messze a normálérték alatt, rendszerint a normálérték 30%-a alatt van. A klasszikus és késői betegségben szenvedő heterozigóta nőbetegek Gal-A aktivitása normális lehet, ami azt jelenti, hogy a diagnózishoz általában genotipizálásra és a kimutatott *GLA* variánsok pontos interpretálására van szükség.

A ClinVar adatbázis összesen 24 értékelést tartalmaz a *GLA* p.Ala143Thr variánsról (Variation ID: 10748), amelyek közül 17 esetben szerepel fenotípus-leírás (13 esetben Fabry-betegség, 2 esetben cardiomyopathia, 1 esetben hipertrófiás cardiomyopathia és 1 esetben kardiovaszkuláris fenotípus). A 17 értékelésből mindössze 4 esetben „patogén/valószínűleg patogén” (3 Fabry-betegség és egy HCM-fenotípus esetén) a variáns klasszifikációja, míg dominálón, 12 esetben „bizonytalan hatású variáns” (variant of unknown significance, VUS), és egy esetben „valószínűleg benignus” a variáns értékelése. Fentiekkel egybehangzóan az International Fabry Disease Genotype-Phenotype adatbázis (dbFGP) a p.Ala143Thr variánst valószínűleg benignus variánsként klasszifikálja, de a hordozó betegek és családtagok szoros klinikai követését javasolja a biztosabb megítélés érdekében.

A Fabry-betegség kardiális manifesztációjának és a szarkomer HCM elkülönítése fentieknek megfelelően jelentős differenciáldiagnosztikai problémát okozhat (30). Fabry-betegség merülhet fel olyan anamnesztikus panasz vagy tünet észlelése esetén, mint pl. látásromlás (katarakta, corneahomályok miatt), paresztézia, érzészavar, neuropathiás fájdalom jelenléte, hypohidrosis, vagy angiokeratomák előfordulása. Gyanút kelthető lehet pl. pre-excitáció nélküli rövid PR-intervallum vagy AV-blokk jelenléte az EKG-n. Echokardiográfiás vizsgálattal megvastagodott AV-billentyű, jobbkamra-hipertrófia, a balkamra-hipertrófia koncentrikus jellege és esetenként globális balkamra-hypokinesis (balkamra-tágulattal vagy anélkül) kelthet gyanút. A szív-MRI-vizsgálat típusos esetben bazális, postero-lateralis vagy infero-lateralis, mid-miokardiális heget mutat. A „gold standard” a szívizom-biopsziás minták szövettani elemzése, amely elektronmikroszkópos vizsgálattal típusos lamelláris testeket igazol (12). A két betegség elkülönítése azért is kiemelkedően fontos, mert Fabry-betegségben több etiológiai alapú kezelés (enzimpótló terápia, chaperon terápia, szubsztrát redukciós terápia) áll rendelkezésre (31–33). Utóbbi specifikus kezelések lassíthatják a betegség progresszióját, és javíthatják a betegek életminőségét.

## Következtetések

A hipertrófiás cardiomyopathiát utánzó HCM-fenokópiák, pl. a Fabry-betegség kardiális manifesztációjának elkülönítése jelentős differenciáldiagnosztikai nehézség-



get okozhat. Ilyen esetekben multidiszciplináris megközelítés, részletes képalkotó vizsgálatok, szükség esetén szívizom-biopszia és genetikai vizsgálat nyújthat segítséget.

## Nyilatkozat

**A szerzők kijelentik, hogy az eredeti közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.**

## Irodalom

- Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999–1006. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90274-i](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90274-i)
- Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77(5): 701–12. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90054-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90054-x)
- Bonne G, Carrier L, Bercovici J, et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11(4): 438–40. <https://doi.org/10.1038/ng1295-438>
- Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11(4): 434–7. <https://doi.org/10.1038/ng1295-434>
- Kimura A, Harada H, Park J-E, et al. Mutations in the troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Gen* 1997; 16: 379–82. <https://doi.org/10.1038/ng0897-379>
- Mogensen J, Klausen I, Pedersen A, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999; 103: R39–R43. <https://doi.org/10.1172/JCI6460>
- Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996; 13(1): 63–9. <https://doi.org/10.1038/ng0596-63>
- Toth T, Nagy V, Faludi R, et al. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Int J Cardiol* 2011; 153(2): 216–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.062>
- Sepp R, Hategan L, Csanyi B, et al. The Genetic Architecture of Hypertrophic Cardiomyopathy in Hungary: Analysis of 242 Patients with a Panel of 98 Genes. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(5). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051132>
- Csanyi B, Popoiu A, Hategan L, et al. Identification of Two Novel LAMP2 Gene Mutations in Danon Disease. *Can J Cardiol* 2016; 32(11): 1355 e23–e30. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.071>
- Csanyi B, Hategan L, Nagy V, et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease With a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J* 2017; 58(3): 454–8. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-361>
- Linhart A, Germain DP, Olivetto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(7): 1076–96. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1960>
- Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol* 2014; 177(2): 400–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.001>
- Racz G, Takacs H, Kormanyos A, et al. Screening for Myocardial Injury after Mild SARS-CoV-2 Infection with Advanced Transthoracic Echocardiography Modalities. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(8). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081941>
- Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, et al. Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)* 1997; 3(3): 174–82.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2230047>

- Terryn W, Deschoenmakere G, De Keyser J, et al. Prevalence of Fabry disease in a predominantly hypertensive population with left ventricular hypertrophy. *International journal of cardiology* 2013; 167(6): 2555–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.069>
- Corry A, Feighery C, Alderdice D, et al. A family with Fabry disease diagnosed by a single angiokeratoma. *Dermatology online journal* 2011; 17(4): 5. <https://europemc.org/article/MED/21549080>
- Smid BE, Hollak CE, Poorthuis BJ, et al. Diagnostic dilemmas in Fabry disease: a case series study on GLA mutations of unknown clinical significance. *Clin Genet* 2015; 88(2): 161–6. <https://doi.org/10.1111/cg.12449>
- De Brabander I, Yperzele L, Ceuterick-De Groote C, et al. Phenotypical characterization of  $\alpha$ -galactosidase A gene mutations identified in a large Fabry disease screening program in stroke in the young. *Clinical neurology and neurosurgery* 2013; 115(7): 1088–93. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.003>
- Lenders M, Weidemann F, Kurschat C, et al. Alpha-Galactosidase A p.A143T, a non-Fabry disease-causing variant. *Orphanet journal of rare diseases* 2016; 11(1): 54. <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0441-z>
- Terryn W, Vanholder R, Hemelsoet D, et al. Questioning the Pathogenic Role of the GLA p.Ala143Thr "Mutation" in Fabry Disease: Implications for Screening Studies and ERT. *JIMD reports* 2013; 8: 101–8. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2012\\_167](https://doi.org/10.1007/8904_2012_167)
- Lukas J, Giese AK, Markoff A, et al. Functional characterisation of alpha-galactosidase A mutations as a basis for a new classification system in fabry disease. *PLoS genetics* 2013; 9(8): e1003632. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003632>
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *American journal of human genetics* 2006; 79(1): 31–40. <https://doi.org/10.1086/504601>
- Macklin S, Laney D, Lisi E, et al. The Psychosocial Impact of Carrying a Debated Variant in the GLA Gene. *Journal of genetic counseling* 2018; 27(1): 217–24. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10897-017-0139-y#citeas>
- Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* 2005; 83(8): 647–54. <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0656-2>
- Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, et al. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(25): 2399–403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.062>
- Brouns R, Thijs V, Eyskens F, et al. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010; 41(5): 863–8. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.579409>
- Varela P, Mastroianni Kirsztajn G, Motta FL, et al. Correlation between GLA variants and alpha-Galactosidase A profile in dried blood spot: an observational study in Brazilian patients. *Orphanet journal of rare diseases* 2020; 15(1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1274-3>
- Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, et al. Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. *Human genomics* 2006; 2(5): 297–309. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-297>
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34(19): 1448–58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs397>
- Ashe KM, Budman E, Bangari DS, et al. Efficacy of Enzyme and Substrate Reduction Therapy with a Novel Antagonist of Glucosylceramide Synthase for Fabry Disease. *Mol Med* 2015; 21(1): 389–99. <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00088>
- El Dib R, Gomma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7(7): CD006663. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006663.pub4>
- Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375(6): 545–55. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510198>

Az Európai Kardiológus Társaság 2021-ben megjelent, az akut és krónikus szívelégtelenség diagnózisával és kezelésével foglalkozó irányelvének gyakorlati megvalósítása

# Fókuszban a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyógyszeres kezelése

Muk Balázs

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet,  
Felnőtt Kardiológiai Osztály, Budapest



A szerző  
video-összefoglalója

Levelezési cím: Dr. Muk Balázs, Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Felnőtt Kardiológiai Osztály;  
1096 Budapest, Haller utca 29. E-mail: balazs.muk@gokvi.hu

A szívelégtelenség napjainkban is magas incidenciájú és prevalenciájú kórkép, egészségügyi jelentősége megkérdőjelezhetetlen. A jelenleg elérhető hatékony kezelési lehetőségeknek köszönhetően bár a szívelégtelenségben szenvedő betegek életkilátásai jelentősen javultak, a kórkép változatlanul rossz prognózisúnak tekinthető. Az elmúlt években publikált vizsgálatokat követően napvilágot látott 2021-es Európai Kardiológus Társaság (ESC) Szívelégtelenség irányelvében a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) az angiotenzinreceptor neprilizin-inhibitor (ARNi) és a nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátló (SGLT2i) dapa-, és empagliflozin alkalmazása a kezelés alappillérvé vált. A HFrEF komplex kezelésében a rendelkezésre álló klinikai adatok, vizsgálatok eredményei alapján a morbiditást és mortalitást csökkentő készítmények mihamarabbi együttes alkalmazására, optimalizálására kell törekedni, hiszen emellett befolyásolható legkedvezőbben a prognózis.

Jelen közlemény az érvényben lévő nemzetközi irányelvek fő elemeinek ismertetése mellett a jelenlegi evidenciák, nemzetközi konszenzusedokumentumok ismeretében foglalja össze a HFrEF gyógyszeres terápiaoptimalizációjának legfontosabb, mindennapi gyakorlatot érintő problémáit és azok megoldási lehetőségeit.

**Kulcsszavak:** csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség, prognózis, gyógyszeres terápiaoptimalizáció, egyénre szabott kezelés

## Practical implementation of the 2021 European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines – focusing on the Guideline-directed Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Heart failure still unquestionably represents a significant public health problem due to its high incidence and prevalence. Although the life expectancy of patients with heart failure has improved significantly thanks to its effective treatment options currently available, the disease still has a poor prognosis.

According to the 2021 European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure Guidelines for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), the use of angiotensin-receptor neprilysin-inhibitor (ARNi) and sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) dapa-, and empagliflozin has become unquestionable pillars of its treatment.

Based on the results of available clinical data and trials, in terms of the complex drug treatment of HFrEF, the early implementation and optimization of all morbidity-, and mortality-reducing first-line agents is essential to improve the prognosis. This review summarises the main elements of the modern drug treatment of HFrEF according to the current guidelines and details the most relevant clinical problems of the guideline-directed medical therapy's optimization based on current evidences and consensus documents in HFrEF.

**Keywords:** heart failure with reduced ejection fraction, prognosis, guideline-directed medical therapy's optimization, tailored therapy

A kézirat 2023. 03. 20-án érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 04. 25-én került elfogadásra.

## Bevezetés

A szívelégtelenség (SzE) egyike a legjelentősebb kardiovaszkuláris kórképeknek, népegészségügyi szempontból kiemelt fontosságú. Világszerte több mint 60 millió beteg szenved a kórképben (1), prevalenciája 1-2%-ra tehető (2, 3), de figyelembe véve az elmúlt években észlelhető tendenciákat, a folyamatosan bővülő diagnosztikus és terápiás lehetőségeket, várhatóan a kórképben szenvedők számának jelentős emelkedése várható.

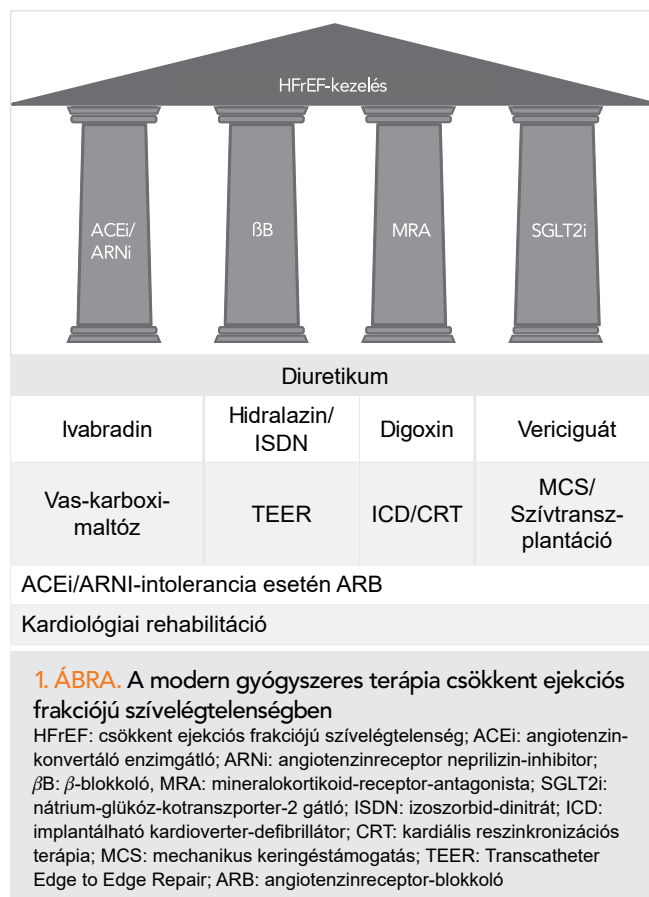
Túlzás nélkül állítható, hogy az elmúlt évtizedekben a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) kezelése szempontjából egy sikerkorszaknak lehetünk szemtanúi. A kezdeti direkt vazodilatátor vizsgálatok sikereit (4) követően számtalan randomizált kontrollált tanulmány (RCT) látott napvilágot, amelyek pozitív eredményeinek köszönhetően a HFrEF hatékony gyógyszeres és eszközös kezelési lehetőségei jelentősen bővültek (5–11). Azt azonban hangsúlyoznunk kell, hogy a kórkép még napjainkban is rossz prognózisúnak tekinthető (12), a SzE-ben szenvedők életkilátásai változatlanul összevethetőek számos rosszindulatú daganatos betegség kimenetelével (13).

## A HFrEF modern irányelvek szerinti kezelése

A HFrEF hatékony kezelésének, illetve a prognózis javításának érdekében a jelenleg érvényben lévő irányelvek által javasolt valamennyi terápiás lehetőség kiaknázására van szükség. A HFrEF farmakológiai terápiájának sarokköve még ma is a renin-angiotenzin-aldoszteron és a szimpatikus idegrendszer inhibíciója és modulációja. Mindezek alapján, követve az Európai Kardiológus Társaság (ESC) Szívelégtelenség diagnózisával és kezelésével foglalkozó 2021-ben publikált irányelvét (14) az angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (ACEi), az angiotenzinreceptor neprilizin-inhibitor (ARNi), a  $\beta$ -blokkolók ( $\beta$ B), a mineralokortikoid-receptor antagonisták (MRA), kiegészülve a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló (SGLT2i) dapagliflozinnal (15) és empagliflozinnal (16), a HFrEF elsővonalbeli terápiáját képezik jelentős mortalitást és morbiditást csökkentő hatásuk miatt. A 2014-ben publikált PARADIGM-HF-vizsgálatban (17) az angiotenzinreceptor neprilizin-inhibitor sacubitril/valsartan a korábbi „aranystandard” enalaprilalapú kezeléshez képest szignifikánsan kedvezően befolyásolta a kardiovaszkuláris (CV) halálozás/szívelégtelenség miatti hospitalizáció kompozit végpontját (hazard ratio [HR]: 0,80; 95% konfidenciaintervallum [CI]: 0,73–0,87;  $p < 0,001$ ), valamint az összhalálozást is (HR=0,80; 95% CI: 0,71–0,89;  $p < 0,001$ ). A dapagliflozin hatásait vizsgáló DAPA-HF (15) (HR=0,74; 95% CI: 0,65–0,85;  $p < 0,001$ ), illetve az empagliflozin hatékonyságát elemző EMPEROR-REDUCED placebokontrollált tanulmányok (16) (HR=0,75; 95% CI: 0,65–0,86;  $p < 0,001$ )

2-es típusú diabetes mellitus fennállásától függetlenül bizonyultak kedvező hatásúnak a megelőzően alkalmazott kezeléshez hozzáadva az elsődleges végpontként megjelölt CV-halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció tekintetében HFrEF-ben (18).

Mindezen evidenciák birtokában HFrEF fennállásakor a stratégiai fontosságú mortalitást és morbiditást csökkentő elsővonalbeli készítmények mindegyikének bevezetésére és együttes alkalmazására kell törekednünk (1. ábra), amennyiben nem áll fenn kontraindikáció vagy intolerancia (2021. ESC-irányelv – I. osztályú ajánlás) (14). Fontos változás azonban a 2021-es ESC Szívelégtelenség irányelvében, hogy megszűnt a korábbiakban jellemző hierarchikus algoritmus a gyógyszeres terápia felépítését illetően; az elsővonalbeli készítmények alkalmazásánál azok mihamarabbi együttes használatára kell törekednünk (14). Az irányelv szerint, a korábbi vizsgálatok eredményei alapján, minden HFrEF-beteg esetén indokolt az ACE-gátló/angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) ARNi-ra történő cseréje, akik az optimális kezelés ellenére panaszosak maradnak (B-típusú evidencián alapuló, I. osztályú ajánlás). Az egy évvel az európai irányelvet követően publikált, progresszívebb Amerikai Szív Társaság/Amerikai Kardiológusok Kollégiuma/Amerikai Szívelégtelenség Társaság (AHA/ACC/HFSA) ajánlása alapján HFrEF fennállása esetén a New York Heart Association (NYHA) II–III. funkcionális osztályú betegek számára az ARNi alkalmazása indokolt a





morbiditás/mortalitás csökkentése érdekében (A-típusú evidencián alapuló, I. osztályú ajánlás) (19). Ezen irányelv szerint az ACEi alkalmazása azon betegek számára szükséges, akik nem tolerálják az ARNi-terápiát (A-típusú evidencián alapuló, I. osztályú ajánlás). Bár az elmúlt években egyre inkább elterjedt Magyarországon is az ARNi alkalmazása, azt a gyakorlati megfontolást érdemes hangsúlyoznunk, hogy a korábban ACEi-kezelésben részesülő betegek körében az ACEi-készítmény leállítása és az ARNi-terápia bevezetése között 36 óráig szükséges várni az együttes alkalmazásból fakadó angiooedéma fokozott kockázata miatt.

### Modern HFrEF-kezelés alkalmazásának előnyei

Az, hogy a stratégiai fontosságú elsővonalbeli HFrEF-készítmények alkalmazása mellett igen kedvező mortalitási és morbiditási eredmények érhetőek el, szemléletesen került bemutatásra *Vaduganathan és munkatársainak* „cross-trial” elemzésében (20), amelynek eredményei alapján megállapítható, hogy egy 55 éves beteg számára a modern HFrEF-kezelés (ARNi +  $\beta$ B + MRA + SGLT2i) akár 6 év, egy 65 éves beteg számára pedig akár 4 év életévnyereséget is jelenthet a korábbi „gold standard” gyógyszeres terápiához képest. *Tromp és munkatársainak* 95 444 beteg adatait felölelő metaanalízisében akár a placebohoz képest, akár a korábbi „gold standard” terápiás protokollhoz képest (ACEi +  $\beta$ B + MRA) az ARNi +  $\beta$ B + MRA + SGLT2i együttes alkalmazása jelentős további morbiditás és mortalitás előnyt eredményezett (21).

A stratégiai fontosságú készítmények hatását illetően érdemes azt is kiemelni, hogy alkalmazásuk mellett a szisztolés balkamra-diszfunkció mértéke is jelentősen javulhat. *He és munkatársainak* 9491 beteg adatait feldolgozó metaanalízisében a kiinduláskor HFrEF-kategóriába sorolható betegek 22,64%-a került az alkalmazott kezelés hatásában a „javuló ejekciós frakciójú szívelégtelenség” (heart failure with improved EF – HFimpEF) kategóriájába (22). Hasonló eredmények igazolt *Solymossi és munkatársainak* elemzése is, amely alapján megállapítható, hogy a Magyar Szívelégtelenség Regiszterbe bevont HFrEF-ben szenvedő 833 beteg közül az optimalizált kezelés hatásában a betegek mintegy 20%-a került az LVEF (bal kamrai ejekciós frakció) javulásának köszönhetően a HFimpEF kategóriájába (23). A HFimpEF-kategória először a 2021-ben publikált, a szívelégtelenség univerzális definícióját és felosztását tárgyaló HFSA/ESC Szívelégtelenség Munkacsoport (HFA)/Japán Szívelégtelenség Társaság (JHFS) konszenzusedokumentumban jelent meg (24). A HFimpEF-kategóriába ezen konszenzusedokumentum alapján azon betegek sorolhatók, akiknél a kiindulási LVEF  $\leq 40\%$ , emellett az utánkövetés során a kezelés hatásában legalább 10% emelkedés észlelhető a kezdeti LVEF-értékhez képest, és az ekkor mért LVEF  $> 40\%$ . Fontos azonban azt hangsúlyozni, hogy a HFimpEF-kategóriába kerülő betegek körében is szükséges az elsővonalbeli kezelés

folyamatos fenntartása, hiszen a TRED-HF-vizsgálat világított rá arra, hogy a korábbiakban alkalmazott HFrEF gyógyszeres kezelés felfüggesztése mellett a normalizálódó ejekciós frakciót mutató betegek esetében is várható a szívelégtelenség progressziója (25).

### Intenzifikált terápiaoptimalizáció jelentősége

Azt, hogy a stratégiai készítmények együttes alkalmazása mellett a titrálási időszak lerövidítése is stratégiai fontosságú, a STRONG-HF-vizsgálat igazolta (26), amelyben az 1078 randomizált, szívelégtelenség miatt hospitalizált, de a stratégiai szerek vonatkozásában még nem teljesen terápiaoptimalizált beteg körében vizsgálták az „intenzifikált terápiaoptimalizáció” biztonságosságát és hatékonyságát a „hagyományos ütemű” optimalizációs stratégiához képest. A vizsgálat során az új, azaz kórházi kezelés alatti, valamint maximum az azt követő néhány hetet felölelő, titrálási algoritmus alkalmazása mellett a korábbi „hagyományos” titrálási stratégiához képest a betegek jelentős magasabb arányban részesültek céldózisú (renin-angiotenzin rendszer inhibitor [RASi]: 55%, illetve 2%;  $\beta$ B: 49%, illetve 4%; MRA: 84%, illetve 46%), vagy a céldózis legalább 50%-át elérő dózisú neurohormonális antagonist terápiaiban, igaz az „intenzifikált terápiaoptimalizációs” karon az utánkövetés első 90 napja során szignifikánsan több vizitre került sor ( $4,8 \pm 1,0$ , illetve  $1,0 \pm 0,3$  vizit). Ki kell emelni emellett azt is, hogy az „intenzifikált terápiaoptimalizáció” a 180 napos összehalálozás vagy SZE miatti rehospitalizáció kombinált végpontjában jelentős, 34%-os rizikócsökkenést eredményezett (15,2%, illetve 23,3%; HR=0,66; 95% CI: 0,50–0,86; p=0,0021).

Természetesen a hatékonyság mellett fontos szempont a biztonságosság kérdése is: ezen „intenzifikált terápiaoptimalizációs” stratégia mellett a súlyos nemkívánatos események előfordulási gyakoriságának emelkedése nem volt megfigyelhető a hagyományos ütemű terápiaoptimalizációs stratégiához képest. A STRONG-HF-vizsgálatba besorolt betegek 68%-ánál az LVEF  $\leq 40\%$ , míg 32%-ánál 40% feletti volt, emellett randomizációkor a betegek 73%-a NYHA II–III. funkcionális osztályba volt sorolható. Lényeges azonban azt is hangsúlyozni, hogy azon betegek kerülhettek csak randomizációra, akiknél besoroláskor a szisztolés vérnyomás  $\geq 100$  Hgmm, a szívfrekvencia  $\geq 60$ /perc, illetve a szérumkálium  $\leq 5,0$  mmol/l volt.

Az, hogy ezen modern, komplex HFrEF gyógyszeres terápia kedvező hatása miatt is jelentkezik ilyen hamar, csak az első pillantásra tűnhet meglepőnek, hiszen ha figyelembe vesszük a PARADIGM-HF (HR=0,60; 95% CI: 0,38–0,94; p=0,027), a DAPA-HF (HR=0,51; 95% CI: 0,28–0,94; p=0,03), vagy az EMPEROR-REDUCED-vizsgálatok vonatkozó elemzéseit (HR=0,67; 95% CI: 0,44–1,00; p=0,048) (16), jól látható, hogy ezen készítmények alkalmazása már néhány hét elteltével egyértelmű rehospitalizációs rizikócsökkenést eredményezett (17, 27).

A modern HFrEF-kezelés mihamarabbi együttes al-

kalmazásának kedvező hatásait látványosan szemléltette Shen a SOLVD, MERIT-HF, EMPHASIS-HF, CHARM-Alternative, PARADIGM-HF, DAPA-HF-vizsgálatok adatainak felhasználásával végzett elemzésében (28), amelyben a hagyományos, mintegy 24 hetet felölelő terápiaoptimalizációs stratégiával összevetve vizsgálta munkatársaival a modern komplex terápia mihamarabbi, együttes, optimalizált alkalmazásának (leggyorsabb becsült optimalizációs idő: 12 hét) hatékonyságát. Az eredmények alapján valószínűsíthető, hogy az „intenzifikált” optimalizációs stratégia mellett jelentős (1000 kezelt betegre és 1 év utánkövetésre vonatkoztatva akár 47 megelőzött esemény) CV-halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizációs becsült esemény rizikócsökkenés lenne elérhető. Ehhez hasonlóan az intenzifikált terápiaoptimalizáció, a modern készítmények mihamarabbi együttes alkalmazása jelentős becsült össz mortalityás eseménycsökkenést eredményezett (1000 kezelt betegre és 1 év utánkövetésre vonatkoztatva akár 13,7 megelőzött esemény) elemzésükben. Mindezen publikációk ismeretében, követve a 2022-es AHA/ACC/HFSA és a 2021-es ESC SzE-irányelvek szellemiségét az ARNi, ACEi-előkezelés nélküli alkalmazása és az SGLT2i-ok mihamarabbi bevezetése mellett a betegek prognózisa HFrEF-ben tovább javítható lenne.

### Az egyénre szabott terápiaoptimalizáció jelentősége

A HFrEF-betegek terápiaoptimalizációja során azonban nem hagyhatjuk azt figyelmen kívül, hogy nem lehet csak egyféle algoritmust alkalmazni minden beteg esetében; a kezelés beállítása a betegek jelentős részében egyénre szabott stratégiát igényel (2. ábra).

Emiatt nagy jelentőségű az ESC HFA által 2021-ben,

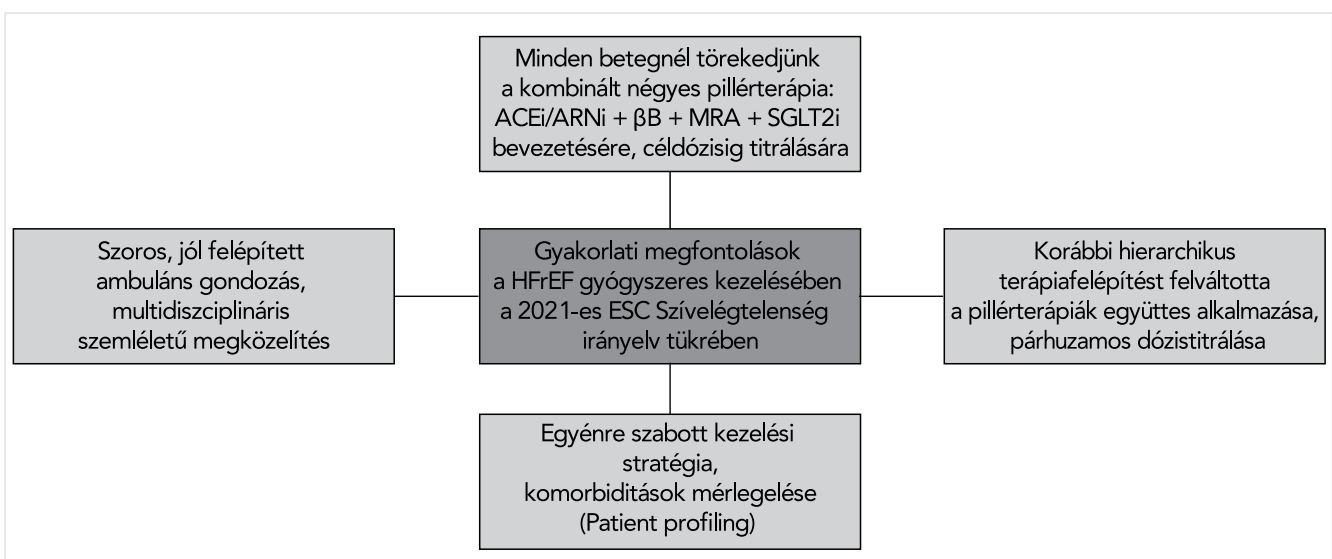
a Szívelégtelenség irányelvvel szinte párhuzamosan publikált „Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy” konszenzusedokumentum, amely megpróbál segítséget adni a mindennapokban a terápiaoptimalizáció gyakorlatát illetően HFrEF-ben (29).

A dokumentum szerkesztői a legfontosabb klinikai paraméterek alapján (vérnyomás: <90/60 Hgmm, >90/60 Hgmm, >140/90 Hgmm; szívfrekvencia: <60/perc, 60–70/perc, >70/perc) és társbetegségek (pitvarfibrilláció: igen/nem és krónikus veseelégtelenség [CKD]: igen/nem és hyperkalaemia: igen/nem), valamint a folyadékretenció jelenléte (igen/nem) alapján a HFrEF-betegeket különböző betegprofilra osztották, amelyekben az adott klinikai profil jellegzetessége alapján meghatározták azokat a készítményeket, amelyek alkalmazása a terápiaoptimalizáció tekintetében a legelőnyösebb illetve, amelyek használata kerülendő. Ezen betegprofilok közül a hipotenzio, a CKD és/vagy a hyperkalaemia jelenléte jelentik talán a legnagyobb problémát, kihívást a mindennapi gyakorlatban.

### Hipotenzio

A hipotenzio vonatkozásában mindenekelőtt azt kell hangsúlyoznunk, hogy csak a tünetes hipotónia jelentheti a stratégiai fontosságú mortalitás-, morbiditás-csökkentő kezelés bevezetésének/titrálásának gátját.

A 2021-es „Patient profiling” konszenzusedokumentum alapján és a gyógyszerek hatásmechanizmusának ismeretében ezen klinikai szcenárió fennállása esetén az SGLT2i empagliflozin és dapagliflozin, illetve az MRA-k alkalmazása járhat legkevésbé a szisztolés vérnyomás kedvezőtlen változásával, sőt rendelkezünk adatokkal arra vonatkozóan is, hogy az empagliflozin az EMPEROR-REDUCED vizsgálatban a legalacsonyabb kiindulási szisztolés vérnyomású betegek körében az



2. ÁBRA. Gyakorlati megfontolások a HFrEF gyógyszeres kezelésében a jelenlegi szívelégtelenség-irányelvek tükrében

HFrEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; ACEi: angiotenzin-konvertáló enzimgátló; ARNi: angiotenzinreceptor neprilizin-inhibitor; βB: β-blokkoló, ESC: Európai Kardiológus Társaság, MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista; SGLT2i: nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló

utánkövetés alatt a szisztolés vérnyomás korai kedvező változását eredményezte (30). Hasonló következtetés volt levonható *Serenelli és munkatársainak* elemzéséből, amely a RALES és az EMPHASIS-HF-vizsgálatok betegeinek adatait dolgozta fel (<105 Hgmm alatti kiindulási szisztolés vérnyomású betegek körében az utánkövetés 1. hónapjában észlelt szisztolés vérnyomás változás az MRA-karon:  $+9,0 \pm 19,0$  Hgmm) (31). Érdekes azt is hangsúlyoznunk, hogy a COPERNICUS-tanulmány vonatkozó elemzésében (32) a carvedilol alkalmazása mellett is megfigyelhető volt a szisztolés vérnyomás emelkedése a legalacsonyabb szisztolés vérnyomású betegek között, amely a hemodinamikai viszonyok kedvező változásának egyértelmű jelének volt tekinthető.

Érdekes kiemelni azt is, hogy a PARADIGM-HF-vizsgálatban a sacubitril/valsartan karra randomizált betegeknél a hipotenziós események gyakorisága bár numerikusan magasabb volt (588, illetve 388 esemény;  $p < 0,001$ ), mint az enalaprilágon, azonban a súlyos nemkívánatos események miatti készítményfelfüggesztés gyakoriságának emelkedése nem volt megfigyelhető (17) sacubitril/valsartan alkalmazása mellett. Munkacsoportunk 396 hospitalizált HFrEF-beteg adatait feldolgozó retrospektív elemzése is igazolta (33), hogy az alacsonyabb kiindulási szisztolés vérnyomású (szisztolés vérnyomás – 1. csoport: <110 Hgmm; 2. csoport: 110–130 Hgmm; 3. csoport: >130 Hgmm), magas rizikójú betegek körében az alkalmazott komplex gyógyszeres kezelés optimalizációja a szisztolés vérnyomás emelkedését (1. csoport:  $+9,0 \pm 19,0$  Hgmm; 2. csoport:  $-2,7 \pm 14,8$  Hgmm; 3. csoport:  $-25,1 \pm 22,4$  Hgmm) eredményezte.

Mindezek alapján a jelenlegi evidenciák ismeretében meg kell próbálnunk ezen betegcsoportban is a fenti szempontok figyelembevételével biztonságosan bevezetni, és ha lehetséges az irányelvek szerint megjelölt céldózisok felé titrálni a stratégiai fontosságú, elsővonalbeli HFrEF-készítményeket, hiszen azok ezen betegek esetében járnak talán a legnagyobb kedvező hatással a prognózis vonatkozásában.

### A krónikus veseelégtelenség

A krónikus veseelégtelenség szívelégtelenségben az egyik legjelentősebb társbetegségnek tekinthető, fennállása egyértelműen kedvezőtlenül befolyásolja a prognózist (34). A veseelégtelenség és a szívelégtelenség kapcsolata sokrétű, kölcsönösen befolyásolják egymás kialakulását, és kedvezőtlenül befolyásolják egymás prognózisát (35). A HFrEF vonatkozásában mérföldkőnek tekinthető randomizált klinikai vizsgálatok túlnyomó többségében a jelentős vesefunkció-beszűkülés, az előrehaladott veseelégtelenség kizárási kritériumot képezték (5–7, 15, 17), így kevés evidencia áll napjainkban is rendelkezésünkre a stratégiai szerep biztonságos alkalmazhatóságáról, illetve hatékonyságáról ezen betegek körében (4-es, 5-ös stádiumú CKD).

Bár az ESC 2021-es SzE-irányelvében (14) a károsodott vesefunkció önmagában egyértelmű kontraindikációt csak az ARNi (<30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) és az SGLT2i (<20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vonatkozásában jelent, a mindennapi gyakorlatban jól ismert jelenség, hogy előrehaladott veseelégtelenség fennállása esetén a HFrEF-et illetően stratégiai fontosságú készítmények alkalmazása elmarad a kívánatostól (36).

A 2021-es „Patient profiling” konszenzus dokumentum (29) ezen klinikai szcenárió esetében is előnyösnek tartja a RASi-ok alkalmazása mellett az SGLT2i-ok mihamarabbi bevezetését. A DAPA-HF-vizsgálatban a dapagliflozin hatékonyságát a fennálló vesefunkció-károsodás jelenléte és annak mértéke nem befolyásolta (37), emellett a dapagliflozin alkalmazása mellett non-szignifikáns kedvező trend volt észlelhető a placebohoz képest a kombinált vesevégpont vonatkozásában (legalább 50%-os eGFR-csökkenés/végstádiumú CKD kialakulása [ESKD]/veseeredetű halálozás). Az EMPEROR-REDUCED-vizsgálatban az empagliflozin alkalmazása mellett a kompozit vesevégpont (művesekezéssel indítása/veseátültetés/legalább 40%-os eGFR-csökkenés/eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fellépése eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vesefunkciójú betegeknél/eGFR <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fellépése eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vesefunkciójú betegeknél) kedvezőbb alakulása volt megfigyelhető a placebokarhoz képest (HR=0,50; 95% CI: 0,32–0,77) (16).

A dapagliflozin hatékonyságát veseelégtelenségben szenvedő (albumin/kreatinin 200–5000 mg/g, eGFR 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 4304 beteg körében vizsgáló DAPA-CKD-tanulmány (38) nemcsak a primer végpont (ESKD vagy eGFR-érték legalább 50%-os csökkenése/renális/CV-halálozás) vonatkozásában bizonyult kedvező hatásúnak, hanem az összhálaózás tekintetében is (HR=0,69; 95% CI: 0,53–0,88;  $p=0,004$ ). Azt is szem előtt kell tartanunk, hogy az EMPEROR-REDUCED-vizsgálatban az empagliflozin alkalmazása mellett az eGFR csökkenésének mértéke, a veseelégtelenség progressziója kedvezőbben alakult, mint a placebokon (empagliflozin:  $-0,55$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/év; placebo:  $-2,28$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/év) (16). Hasonló kedvező hatás volt megfigyelhető a PARADIGM-HF-vizsgálat vonatkozó elemzésében (39) a sacubitril/valsartan karon az enalaprilághoz képest (sacubitril/valsartan:  $-7,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/48 hónap; enalapril:  $-10,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/48 hónap). Munkacsoportunk által végzett, 354 HFrEF-beteg adatait feldolgozó retrospektív elemzés azt igazolta, hogy az MRA-t is tartalmazó komplex HFrEF-kezelés tartós alkalmazása önmagában nem eredményezi a vesekárosodás jelentős romlását, sőt az alkalmazott komplex, céldózisok elérésére törekvő terápia mellett az átmeneti, mérsékelt fokú vesefunkció-beszűkülés után a többéves utánkövetési idő alatt a vesefunkció további jelentős csökkenése nem volt megfigyelhető (eGFR gondozásba vételkor:  $64,7 \pm 22,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eGFR az egyéves kontroll során:  $59,8 \pm 21,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> és az eGFR az ötéves kontroll során:  $62,2 \pm 23,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (40). Ér-



demes kiemelni a direkt vazodilatátorok alkalmazásának lehetőségét (41) (hidralazin/izoszorbid-dinitrát) a jelenlegi evidenciák, irányelvek alapján ezen klinikai szcénarióban, amennyiben a betegek nem tolerálják az ACEi/ARNi/ARB-kezelést, vagy azok alkalmazása kontraindikált (2021 ESC SzE-irányelv – B-típusú evidencián alapuló, IIb osztályú ajánlás) (4, 14).

### Hyperkalaemia

HFrEF kezelése során a nemzetközi irányelvekben előírt neurohormonális antagonisták készítmények biztonságos alkalmazása, vagy céldózisig történő feltitrlása a gondozás során gyakran nem lehetséges, ennek az egyik legjelentősebb oka a neurohormonális antagonisták dózisredukcióját igénylő/vagy a kezelés felfüggesztését okozó hyperkalaemia. Az, hogy a mindennapi gyakorlatban a hyperkalaemia nem ritka jelenség, jól ismert. A PARADIGM-HF-vizsgálatban az 5,5 mmol/l feletti hyperkalaemia a placebokaron 16,1%-ban, a 6,0 mmol/l feletti hyperkalaemia 4,3%-ban lépett fel (17). Emellett hangsúlyoznunk kell azt is, hogy a szérumkálium-szint változással párhuzamosan a halálozás kedvezőtlen alakulása is megfigyelhető – minden 0,1 mmol/l változással <4,0 mmol/l és ≥5,0 mmol/l esetén (42). Az ESC 2018-ban publikált konszenzusedokumentuma precízen felépített ajánlást nyújt a hyperkalaemia kezelésére vonatkozóan (43). Az elmúlt években publikált vizsgálatok alapján a szívelégtelenségben szenvedő betegek gondozása során a hyperkalaemia ígértes kezelési lehetőségének tűnnek az új típusú káliumkötő szerek: a patiomer és a nátrium-cirkónium-cikloszilikát (44). Az ESC 2018-as konszenzusedokumentumát követve már 5,0 mmol/l-es szérumkálium-szint felett megfontolandó a modern káliumkötők alkalmazása a hatékony terápiaoptimalizáció érdekében. Azt azonban hangsúlyoznunk kell, hogy ezen készítmények jelenleg még nem elérhetőek Magyarországon. Fontos azt is kiemelnünk, hogy a modern HFrEF-farmakonok együttes alkalmazása mellett a fellépő hyperkalaemia gyakorisága is kedvezően befolyásolható. Rendelkezünk adatokkal mind az SGLT2i dapagliflozin (DAPA-HF) (45), mind az ARNi (PARADIGM-HF) vonatkozásában (46), amely szerint a készítmények alkalmazása mellett az MRA-t is kapó betegek körében a súlyos hyperkalaemia események előfordulása szignifikánsan kedvezőbb, mint ezen farmakonok alkalmazása nélkül. Az empagliflozin hatékonyságát vizsgáló EMPEROR-POOLED (EMPEROR-REDUCED (16) és EMPEROR-PRESERVED (47) vizsgálatok adatait feldolgozó) elemzés az empagliflozin alkalmazása mellett a hyperkalaemia események/káliumkötő szerek bevezetési igényének csökkenését igazolta a placebohoz képest (48) (HR=0,82; 95% CI: 0,71–0,95; p=0,01). Azaz a modern HFrEF gyógyszeres terápia együttes alkalmazása jelentős segítséget adhat a hyperkalaemia jelentette nehézségek tekintetében a mindennapi gyakorlatban, illetve a hatékony és biztonságos terápiaoptimalizációban is.

### Tippek, trükkök a mindennapi gyakorlatban

A hatékony, lehetőségeikig optimalizált, morbiditás-, és mortalitáscsökkentő kezelés elérésében és megtartásában a megfelelő szívelégtelenség utánkövetési program, a szívelégtelenség ambulancián, szívelégtelenség-specialista közreműködésével zajló multidiszciplináris gondozás szerepe kulcsfontosságú (49). A jelenlegi evidenciák alapján, mind a 2021-es ESC, mind a 2022-es AHA/ACC/HFSA SzE-irányelv javasolja a szívelégtelenségben szenvedő betegek multidiszciplináris gondozási programban való részvételét a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és halálozás rizikójának csökkentése céljából (14, 19).

### Gyakorlati megfontolások

A gondozás során alapvető fontosságú minden vizit során a gyógyszeres és/vagy eszközös terápiaoptimalizáció tekintetében még ki nem aknázott lehetőségek számba vétele. Az elsővonalbeli gyógyszerek optimalizálása és az eszközös kezelés igényének felmérése mellett ne feledkezzünk meg a másodvonalbeli, szóba jövő készítmények alkalmazásának lehetőségéről sem (14).

A farmakológiai terápia tekintetében példaként hozhatjuk fel az addigi, optimalizált kezelés mellett jelentős balkamra-diszfunkciót mutató (LVEF ≤35%) és nyugalmi ≥70/perc frekvenciájú, sinusritmusban lévő betegek körében az ivabradin bevezetésének lehetőségét (14). Emellett kulcsfontosságú a társbetegségek számba vétele és adekvát, mihamarabbi kezelése, hiszen ezen kórképek is számos módon befolyásolhatják az alapbetegség, a szívelégtelenség terápiaját, ronthatják a beteg prognózisát. Az elmúlt években a szívelégtelenségben szenvedő betegek klinikailag jelentős társbetegségeinek számának emelkedése volt megfigyelhető (50). Kiemelendő a 2-es típusú diabetes mellitus a szívelégtelenséget, mint alapbetegséget is szem előtt tartó optimális kezelése. E tekintetben az SGLT2i empagliflozin (51), és dapagliflozin (52) alkalmazása stratégiai jelentőségű a globális prognózis javítása érdekében. Fontos gyakorlati szempont a vasstátusz reguláris felmérése és szükség esetén indokolt korrekciója, amely szintén javíthatja a betegek morbiditását és mortalitását (53). Az eszközös kezelés vonatkozásában példaként említhetjük a kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) kapó betegek körében a CRT optimális ingerlési arányának fenntartását.

Amennyiben nem áll fenn kontraindikáció, fel kell mérnünk azt is rendszeresen az utánkövetés során, hogy az alkalmazott komplex kezelés melletti klinikai kép alapján felmerülhet-e az előrehaladott szívelégtelenséggel kapcsolatos teendők elindítása, illetve kezelési lehetőségek bevezetése (szívátültetés, mechanikus keringéstámogatás) (54).

Az ambuláns megjelenések mellett az esetlegesen indokoltá váló hospitalizációk is lehetőséget adnak arra, hogy a szóba jövő terápiaoptimalizációs lépések (55) mellett

számba vegyük azokat az esetleges, reverzibilis tényezőket is, amelyek limitálhatják a kezelés hatékonyabbá tételét.

## Terápioptimalizációt befolyásoló faktorok

### Euvolémia

A terápioptimalizáció sikerében, a RASi-k titrálásában az euvolémia elérése, és fenntartásának biztosítása, illetve a diuretikumok dózisának helyes megválasztása kulcsfontosságú. Az ESC HFA 2019-ben publikált, a diuretikumok szívelégtelenségben történő alkalmazására fókuszáló állásfoglalása a mindennapokban is jól használható gyakorlati útmutatót ad a terápia használatát illetően (56). Hipervolémia fennállása esetén a stratégiai fontosságú, elsővonalbeli HFrEF-készítmények közül érdemes kiemelni az SGLT2i-k, MRA-k alkalmazásából származó előnyöket. A 2022-ben publikált ADVOR-vizsgálat eredményei alapján az acetazolamid hozzáadása a kezeléshez diuretikumrezisztencia fennállása esetén ígéretesnek tűnik (57). A 2023-ban bemutatott CLOROTIC-vizsgálat alapján megállapítható, hogy a szekvenciális nefronblokkád alkalmazása (kacsdidiuretikum kombinálása tiazid vízhajtóval) javítja a diuretikum választ (24 órás diurézis 1775, illetve 1400 ml;  $p=0,05$ ), hatékonyabb dekongeszciót (96 óra alatti testsúlyváltozás:  $-1,5$  kg  $[-3,5-0,0]$ , illetve  $-2,5$  kg  $[-4,5-1,4]$ ;  $p<0,001$ ) eredményez (58).

A diuretikumok alkalmazásának egyik legfontosabb stratégiai lépése emellett az euvolémia fenntartásához, dekompenzáció visszatérésének megelőzéséhez szükséges optimális dózis meghatározása. Gyakorlatot illetően érdemes kiemelni, hogy a PARADIGM-HF-vizsgálatban a diuretikumok dózisredukciójának gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a sacubitril/valsartant kapó betegek körében, mint az enalaprilágon (59).

### Hipotónia

A jelenleg érvényben lévő európai és amerikai SzE-irányelvek alapján a terápioptimalizáció limitáló tényezője csak a tünetes hipotónia (14, 19).

Elsősorban azt fontos mérlegelnünk, hogy a beteg részese-e olyan, nem stratégiai fontosságú gyógyszeres kezelésben (kalciumcsatorna-blokkolók használata, vagy a folyadékretenció megjelenésének megakadályozásához szükséges optimális mértékűnél nagyobb, előnytelen diuretikumdózisok alkalmazása) amelyek a tenziót kedvezőtlenül befolyásolják és elhagyásuk, vagy alkalmazásuk módosítása teret adhat a stratégiai fontosságú HFrEF-készítmények biztonságos bevezetéséhez és titrálásához. Az adekvát diuretikumdózis meghatározása mellett a béta-blokkoló altípus-megválasztás is segíthet a szimptomás hipotenzió feloldásában, amennyiben az esetlegesen megelőzően alkalmazott vazodilatátor tulajdonságú, az ajánlásokban szereplő készítményeket (carvedilol, nebivolol) nem vazodilatátor tulajdonságúra cseréljük (bisoprolol, metoprolol-szukcinát). A tünetek

enyhítésében gyakran segíthet a készítmények különböző napszakokra történő szétosztása is.

### Hyperkalaemia/krónikus veseelégtelenség

Az ESC hyperkalaemia kezelésére vonatkozó konszenzusedokumentuma alapján 5 mmol/l feletti szérumbárium-szint mellett javasolt a káliumszintet csökkentő készítmények bevezetése, amely mellett a stratégiai HFrEF-készítmények alkalmazása tovább titrálható 6,0-6,5 mmol/l szérumbárium-szintig (43). Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy ezen modern, hatékony, biztonságosan alkalmazható, kedvező mellékhatásprofilú készítmények jelenleg Magyarországon még nem elérhetőek. A 2021-es ESC Szívelégtelenség irányelve alapján, amennyiben a megelőzően alkalmazott komplex kezelés mellett 5,5 mmol/l feletti szérumbárium-szint igazolható, a RASi és MRA dózisredukciója, vagy elhagyása indokolt, a készítmények felfüggesztése 6,0 mmol/l szérumbárium-szint felett szükséges (14). Kulcsfontosságú a hyperkalaemia és/vagy veseelégtelenség fellépése esetén annak kialakulásában esetlegesen szerepet játszó reverzibilis okok keresése, eliminálása (például: nefrotoxikus ágensek elhagyása – nem szteroid gyulladáscsökkentők). A vesefunkció-beszűkülést illetően az ESC 2021-es SzE-irányelve a kreatinin kiindulási értékének 50%-ával történő növekedése vagy 266  $\mu\text{mol/l}$  fölé emelkedése, illetve eGFR  $<25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> esetén javasolja a RASi-ok dózisának felezését, míg a kreatinin kiindulási értékének 100%-ával történő növekedése vagy 310  $\mu\text{mol/l}$  fölé emelkedése, illetve eGFR  $<20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mellett javasolja a készítmények átmeneti, vagy tartós felfüggesztését (14).

## Következtetések

A szívelégtelenség napjainkban is magas incidenciájú és prevalenciájú kórkép, egészségügyi jelentősége megkérdőjelezhetetlen. A jelenleg elérhető hatékony kezelési lehetőségeknek köszönhetően bár a szívelégtelenségben szenvedő betegek életkilátásai jelentősen javultak, a kórkép változatlanul rossz prognózisúnak tekinthető. Az elmúlt években publikált vizsgálatokat követően napvilágot látott nemzetközi konszenzusedokumentumokban, SzE-irányelvekben HFrEF-ben az ARNi és az SGLT2i dapa-, és empagliflozin alkalmazása a kezelés alappillérvé vált. Az ESC 2021-ben publikált új SzE irányelvében fontos változás, hogy megszűnt HFrEF vonatkozásában a stratégiai készítmények bevezetésének és optimalizálásának hierarchikus algoritmusai. HFrEF komplex kezelésében a rendelkezésre álló klinikai adatok, vizsgálatok eredményei alapján a morbiditási- és mortalitáscsökkentő készítmények mihamarabbi együttes alkalmazására, optimalizálására kell törekedni, hiszen emellett befolyásolható legkedvezőbbben a prognózis. Az elmúlt időszak publikációi alapján HFrEF-ben a stratégiai készítmények alkalmazása (SGLT2i, ARNi)

számos módon befolyásolja kedvezően a többi szer titrálását, ezáltal is a prognózist. Szívelégtelenségspecialista és nővér közreműködésével működő megfelelő multidiszciplináris gondozási program kulcsfontosságú a kedvező morbiditási és mortalitási mutatók eléréséhez.

### Lehetséges érdeklési ütközések számbavétele

**Muk Balázs dr. a kéziratot a Boehringer Ingelheim magyarországi képviselője felkérésére és anyagi támogatásával készítette el. A közzétett publikáció megállapításai a legújabb tanulmányokon és érvényes nemzetközi irányelveken alapulnak. A cikk tartalma az előadó saját szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a Boehringer Ingelheim részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.**

#### Irodalom

1. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211–59. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32154-2)
2. Tomcsanyi J. Mortality among heart failure patient population in Hungary in 2017. *Orv Hetil* 2020; 161: 1012–4. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31748>
3. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017; 3: 7–11. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016.25:2>
4. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547–52. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198606123142404>
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023943/>
6. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302. <https://doi.org/10.1056/nejm199108013250501>
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17. <https://doi.org/10.1056/nejm199909023411001>
8. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009492>
9. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–83. <https://doi.org/10.1056/nejmoa013474>
10. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–49. <https://doi.org/10.1056/nejmoa050496>
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–38. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906431>
12. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1342–56. <https://doi.org/10.1002/ehf.1858>

13. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1095–104. <https://doi.org/10.1002/ehf.822>
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
16. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409077>
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143: 337–49. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.051824>
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
20. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396: 121–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30748-0)
21. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>
22. He Y, Ling Y, Guo W, et al. Prevalence and Prognosis of HFimpEF Developed From Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 757596. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.757596>
23. Solymossi B, Heltai K, Majoros Zs, et al. Occurrence of the new category of heart failure with improved ejection fraction (HFimpEF) during one-year follow-up of patients in the Hungarian Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2022; 46: 3–282, P46.
24. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail* 2021. <https://doi.org/10.1002/ehf.2115>
25. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 61–73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32484-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32484-x)
26. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022; 400: 1938–52. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02076-1)
27. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 499–507. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7585>
28. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43: 2573–87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210>
29. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.



- Eur J Heart Fail 2021; 23: 872–81. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>
- 30.** Bohm M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1337–48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.049>
- 31.** Serenelli M, Jackson A, Dewan P, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists, Blood Pressure, and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 188–98. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.011>
- 32.** Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1423–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.037>
- 33.** Muk B, Szabo B, Dekany M, et al. Changes in systolic blood pressure, pulse pressure and proportional pulse pressure in the effect of optimal medical therapy in a real-life patient population with severe systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 161.
- 34.** Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455–69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf386>
- 35.** Ortiz A, Navarro-Gonzalez JF, Nunez J, et al. The unmet need of evidence-based therapy for patients with advanced chronic kidney disease and heart failure: Position paper from the Cardiorenal Working Groups of the Spanish Society of Nephrology and the Spanish Society of Cardiology. *Clin Kidney J* 2022; 15: 865–72. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab290>
- 36.** Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1140–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.016>
- 37.** Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021; 143: 298–309. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050391>
- 38.** Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>
- 39.** Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 489–98. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004>
- 40.** Muk B, Dekany M, Nyolczas N, et al. Long term mineralocorticoid-receptor antagonist treatment in patients managed at a heart failure outpatient clinic. *European Journal of Heart Failure* 2012; Supplements (11): S39.
- 41.** Nyolczas N, Dekany M, Muk B, et al. Combination of Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate in the Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1067: 31–45. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2017\\_112](https://doi.org/10.1007/5584_2017_112)
- 42.** Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol* 2017; 46: 213–21. <https://doi.org/10.1159/000479802>
- 43.** Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018; 4: 180–8. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pyy015>
- 44.** Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1169–86. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531>
- 45.** Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, et al. Dapagliflozin in HF-rEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 254–64. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.11.009>
- 46.** Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 79–85. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4733>
- 47.** Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–61. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>
- 48.** Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022; 43: 2984–93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac306>
- 49.** McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 235–41. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq221>
- 50.** Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018; 391: 572–80. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32520-5)
- 51.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2117–28. <https://doi.org/10.1056/nejmc1600827>
- 52.** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2019; 380: 347–57. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
- 53.** Khan MS, Usman MS, von Haehling S, et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 3392–400. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13146>
- 54.** Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1505–35. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1236>
- 55.** Banfi-Bacardi F, Muk B, Pilecky D, et al. The Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy during Hospitalization among Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Daily Clinical Practice. *Cardiology* 2023; 148: 27–37. <https://doi.org/10.1159/000528505>
- 56.** Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* 2019; 21: 137–55. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1369>
- 57.** Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022; 387: 1185–95. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2203094>
- 58.** Trulls JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 411–21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac689>
- 59.** Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 337–41. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1402>

# Az SGLT2-gátlók lehetséges hatásai a kardiovaszkuláris megbetegedésekben

Kosztin Annamária

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Kosztin Annamária, e-mail: kosztin.annamaria@gmail.com



A szerző  
video-összefoglalója

A kettes típusú nátrium-glükóz-transzporter (SGLT2) inhibitorok hatásos antidiabetikus terápiának bizonyultak kettes típusú diabetes mellitusban (T2DM) és a javuló glikémiás kontroll mellett testsúly és vérnyomáscsökkentő hatással is rendelkeznek. Az SGLT2-inhibitorok nagy, multicentrikus randomizált vizsgálatokban az ejekcós frakció teljes spektrumán a diabéteszes státusztól függetlenül javították a kardiovaszkuláris és renális kimenetelt. Ezen előnyös hatások hátterében álló mechanizmusok jelenleg is intenzív kutatás tárgyát képezik, mivel minden bizonnyal túlmutatnak a javuló glikémiás kontrollon. A korai natriuresis, a plazmatérfogat csökkenése, a vaszkuláris funkció javulása, a vérnyomás csökkenése és a szöveti nátriumszint változása mind közrejátszhatnak ezen hatások kialakulásában. Az SGLT2-inhibitorok további előnyös mechanizmusai közé tartoznak a zsírszövet által közvetített gyulladás csökkenése, a ketontestek, mint energiaforrás felé történő elmozdulás, az oxidatív stressz és a szérum húgysavszintjének csökkenése, illetve a csökkent glomeruláris hiperfiltráció. További, megtartott ejekciós frakcióval és nem diabéteszes vesebeteggekkel végzett vizsgálatok még több információt adhatnak majd az SGLT2-gátlók pontos hatásmechanizmusáról.

**Kulcsszavak:** SGLT2-gátlók, szívelégtelenség

## SglT2 inhibitors on cardiovascular outcomes

Sodium-glucose transporter 2 (SGLT2)-inhibitors are proved to be effective antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and are associated with improved glycaemic control, reduced body mass and blood pressure. In large, randomized placebo-controlled trials, SGLT2 inhibitors improved the cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure throughout the full spectrum of the ejection fraction regardless of the diabetic status. The possible mechanisms of benefit are being extensively investigated because they are unlikely to be related to improved glycaemic control. Early natriuresis with a reduction in plasma volume, improved vascular function, a reduction in blood pressure and changes in tissue sodium are all likely to have a role. Additional mechanisms include a reduction in adipose tissue-mediated inflammation, a shift towards ketone bodies as the metabolic substrate, reduced oxidative stress, lowered serum uric acid level and reduced glomerular hyperfiltration. Further studies with patients with heart failure with preserved ejection fraction and non-diabetic kidney disease will provide even more information about the exact mechanism of action of SGLT2 inhibitors.

**Keywords:** SGLT2 inhibitors, heart failure

## Bevezetés

A 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM) szenvedők-nél két-háromszorosa a valószínűsége a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának, ami a halálozás vezető oka ebben a betegcsoportban (1, 2). A glikémiás kontroll javítása T2DM-ben évtizedek óta áll a fókuszban az egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok csökkenése mellett.

A kettes típusú nátrium-glükóz-kotranszporter (SGLT2)-inhibitorok nagy, multicentrikus, randomizált vizsgálatokban jelentősen javították a kardiovaszkuláris ha-

lálózást és csökkentették a hospitalizációval járó szívelégtelenség rizikóját. Az SGLT2-gátlók szív- és érrendszeri előnyeire vonatkozó következetes, egybehangzó evidenciák vezettek a jelenleg is érvényben lévő nemzetközi ajánlásokhoz, így krónikus szívelégtelenségben ejekciós frakciótól és diabétesz-státusztól függetlenül I-es indikációval alkalmazni kell (3).

Cikkünkben szeretnénk ismertetni az SGLT2-gátlók farmakológiai hatásait, a randomizált klinikai vizsgálatokból nyert evidenciákat és a teljesség igénye nélkül megpróbáljuk összefoglalni azokat a lehetséges me-

chanizmusokat, amelyek a glükémiás kontrollon túl az SGLT2-gátlók előnyös kardiovaszkuláris hatásaihoz vezethetnek.

## A nátrium-glükóz-kotranszporterek

A glomerulusokon keresztül filtrált glükóz szinte teljes mértékben visszaszívódik, a plazma 180 mg/dl küszöbértéig. Reabszorpcióját a nátrium-glükóz-kotranszporterek, a membránfehérjék egy családja végzi, amelynek a kettes típusú izoformja (SGLT2) a vesében, szinte kizárólag a proximális tubulus 1-es szegmensének epitheliumán található és magas glükóztranszport-kapacitással és alacsony affinitással rendelkezik. Az SGLT2 felelős a glomerulusokban visszaszívott glükóz több mint 90%-áért (4).

A phlorizin, a gyümölcsfák kérgében található, természetesen előforduló glükozid, amely gátolja a cukorszállítást az ember számos szövetében. Korábbi experimentális kísérletek igazolták, hogy a phlorizin indukált glükózúria hypoglykaemia nélkül képes volt csökkenteni a plazma glükózszintjét és normalizálta az inzulinérzékenységet (5), azonban a phlorizin klinikai használatra alkalmatlannak bizonyult alacsony orális biohasznosulása és a potenciális 1-es típusú glükóztranszporter (GLUT-1) inhibíciós hatása miatt. Ezért a farmakológiai kutatások célja olyan phlorizin származékok kifejlesztése lett, amelyek nagyobb stabilitással és biohasznosulással bírnak. A ma elérhető SGLT2-gátlók mind hasonló farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek: gyors szájon át történő felszívódás, hosszú felezési idő (amely lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást), jelentős májmetabolizáló hatás, alacsony vesén keresztüli ürülés és a releváns gyógyszer-interakciók hiánya (6).

## A kardiorenális előnyök lehetséges mechanizmusai

Az SGLT2 expressziója nagymértékben specifikus a veseszövetre (7), az emberi szívben pedig csak az SGLT1 expresszálódik alacsony szinten (8). Ezért az SGLT2-gátlóknak a bal kamra strukturális és funkcionális potenciális hatásaira vonatkozóan hipotézisek vannak, valószínűleg közvetett módon fejtik ki hatásukat az alábbi szisztémás hemodinamikai és metabolikus hatásokon keresztül.

### Metabolikus hatások

#### Glükémiás kontroll

A három leggyakrabban használt SGLT2-gátlóval (kanagliflozin, dapagliflozin és empagliflozin) végzett placebo-kontrollált vizsgálatban a HbA<sub>1c</sub>-szint 0,6% és 1,0% közötti átlagos csökkentést mutatott a placebohoz képest (9, 10). Mivel az SGLT2-gátlók hatásmechanizmusa nem inzulinfüggő, ezért hypoglykaemizáló hatás is kisebb mértékben fordult elő, mint egyéb más antidiabetikus terápiák esetén (11). Azokban a vizsgálá-

latokban, amelyekben meglévő inzulinterápia mellé adták az SGLT2-gátlókat, nem találtak nagyobb mértékű HgbA<sub>1c</sub> – vagy testtömegcsökkenést, azonban kisebb inzulinigényről számoltak be. (12, 13, 14).

### Megnövekedett ketontesttermelő hatás

Az SGLT2 gátlása csökkenti a glükóz oxidációját mind alap, mind inzulin által stimulált körülmények között, növeli a zsírok oxidációját és mérsékelten növeli a ketontestek plazmakoncentrációját (15, 16). Az SGLT2-inhibitor terápia előnyös szív- és érrendszeri hatásának egyik potenciális mechanizmusaként a ketontest-termelés irányába történő elmozdulást (és a glükóz-oxidációtól való távolodást) tartják (17), azonban további kísérleti és klinikai bizonyítékok szükségesek annak meghatározásához, hogy a szívizomsejtek általi ketontest-oxidáció valóban energetikai előnyt jelent-e, különösen azoknál a cukorbetegéknél, akiknél az SGLT2-inhibitorok ketogén hatása szerény.

### A testtömegre és zsírszövetre gyakorolt hatások

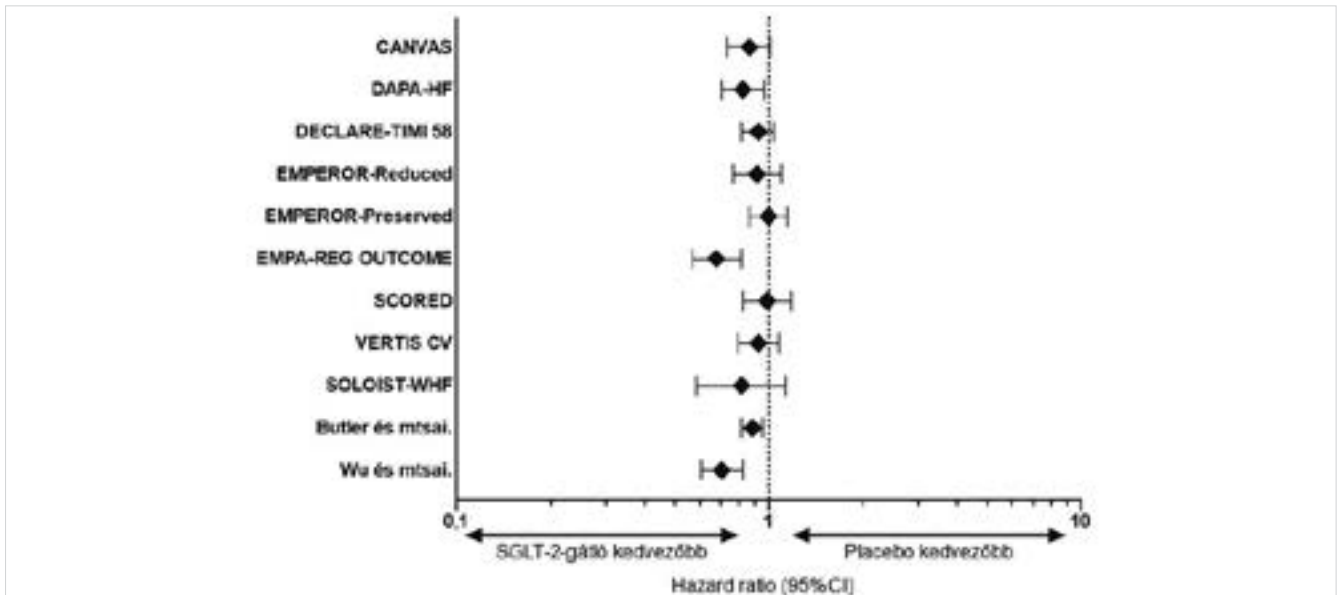
A megnövekedett glükóz kiválasztás miatt az SGLT2-gátlók alkalmazása körülbelül napi 200-250 kcal elvesztésével jár (18). Egy, az SGLT2-gátlókkal végzett vizsgálatokat elemző metaanalízisben az SGLT2-gátlók alkalmazása átlagosan 2 kg-os testsúlycsökkenést mutatott a placebohoz képest (19). Emellett bioimpedancia spektroszkópiával végzett vizsgálatok megerősítették, hogy az SGLT2-gátló terápia mellett középtávon megfigyelhető testtömegcsökkenést a zsírszövet (mind a visceralis, mind a subcutan) tömegének csökkenése okozza (20, 21).

Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása a leptintermelés csökkenésével, valamint a perivisceralis, perivaszkuláris és perikardiális zsírszövet lerakódásának és gyulladásának csökkenésével jár (22, 23, 24, 25). Az epikardiális zsírszövet térfogata összefügg a koszorúér-betegség súlyosságával (26), a kardiometabolikus betegségek kockázatával, valamint a pitvarfibrilláció és valószínűleg a cardiomyopathia kialakulásával és progressziójával (27, 28). Az epikardiális zsír egy metabolikusan rendkívül aktív szövet, amely különösen cukorbetegéknél profibrotikus és gyulladást elősegítő citokineket választ ki, amely hátrányosan befolyásolhatja a szívizom funkcióját és a koszorúérrendszert (29). Egy kisebb, randomizált klinikai vizsgálatban összehasonlítva más antidiabetikus kezelésekkel a dapagliflozin-kezelés az epikardiális zsírszövet térfogatának csökkenésével járt, és ez a plazma tumornekrózis-faktor-alfa (TNFα) koncentrációjának csökkenéséhez vezetett (30).

### Csökkent plazmahúgysavszint

Az SGLT2-inhibitorok csökkentik a plazma húgysavszintjét; mivel az SGLT2 gátlása által megnövekszik a glikozúria, ami csökkenti az urát felszívódását a proximális tubulusban a GLUT9b-transzporterrel keresztül (31). A húgysav valószínűleg növeli az oxidatív stresszt és a re-





1. ÁBRA. Az SGLT2-gátlók hatása a mortalitásra (61)

aktív oxigénfajták szintjét, aktiválja a RAAS-rendszert, és növeli a gyulladáscsökkentő citokinek koncentrációját (32), így szintjének csökkentése előnyös kardiovaszkuláris hatásokkal jár szívelégtelen betegpopulációban is (33).

### Hemodinamikai- és renális hatások

#### Vérnyomáscsökkentő hatás

Egy 2016-ban készült metaanalízis szerint (19) az SGLT2-gátlás esetén átlagosan 4 Hgmm-rel alacsonyabb szisztolés és 2 Hgmm-rel alacsonyabb diasztolés vérnyomást figyeltek meg, amelynek hátterében a terápia bevezetésével járó extracelluláris volumencsökkenés, valamint a zsírszövet tömegének csökkenése állhat (13). Emellett a vérnyomás és a plazmatérfogat csökkenése ellenére a szívfrekvencia nem emelkedik (19), ami a szív szimpatikus gátlásra és/vagy fokozott paraszimpatikus tónusra utalhat (34).

#### Natriurézis és a keringési térfogat kezdeti csökkenése

Mivel a glükóz és a nátrium felszívódása a proximális tubulusban összekapcsolódik, az SGLT2-gátlás enyhe negatív nátrium-víz egyensúlyhoz, valamint az extracelluláris folyadék és a plazmatérfogat kezdeti csökkenéséhez vezet (35). Emellett feltételezhető, hogy az SGLT2-inhibitor által kiváltott ozmotikus diurézis nagyobb elektrolitmentes vízvesztést eredményez az intersticiális folyadéktérből, mint a keringésből (36). Így a nátriurézis és a plazmatérfogat csökkenése valószínűsíthető a szívelégtelenség hospitalizáció rizikójának igen korai csökkenésében is (37, 38).

#### Az afferens arteriolák vazokonstriktója

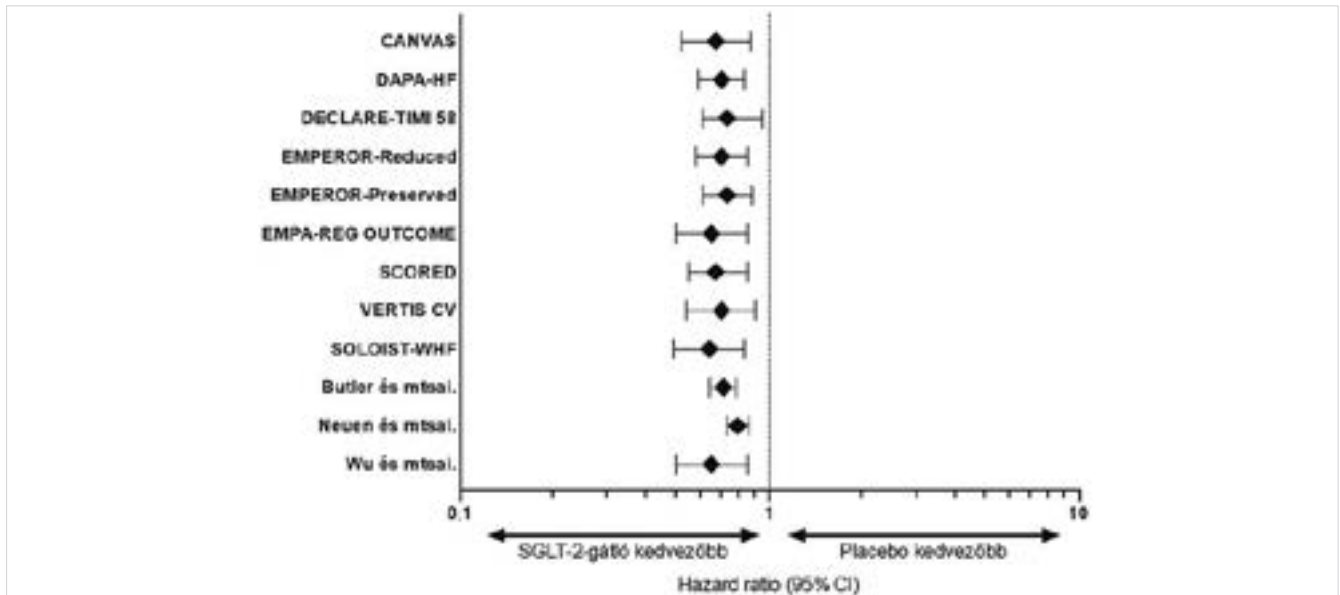
Az SGLT2-inhibitor-terápia bár akután a vesefunkció enyhe beszűkülését okozza (38, 39), a kezdeti csökkenés után az eGFR általában visszatér a kiindulási értékhez vagy akár javulhat is, tartós alkalmazása pedig

renoprotektív hatású placebohoz képest (39). Az eGFR ezen akut csökkenésének hátterében a glomeruláris afferens arteriolák vazokonstriktója állhat, amely a fokozott tubuloglomeruláris feedback miatt alakul ki. Ez a hatás ellentétes a RAAS-gátlókéval, amelyek az intraglomeruláris nyomás csökkentésével érik el a nefroprotektív hatást az efferens (nem afferens) arteriolák dilatációja révén, ami az intraglomeruláris hipertónia és a vese hiperfiltrációjának csökkenéséhez vezet (40).

### Az SGLT2-gátlók klinikai jelentősége szívelégtelenségben

A fent részletezett farmakológiai mechanizmus értelmében az SGLT2-gátlók eredetileg antidiabetikus gyógyszerként kerültek kifejlesztésre. A legújabb ADA-EASD ajánlás szerint közepes-magas a glikémiás hatékonyságuk, illetve a kardioresztis előnyeik együtt értékelendők a glikémiás hatékonysággal (41). Hogy lett ezen gyógyszer családból egy dedikált szívelégtelenség gyógyszer pár év leforgása alatt? Ennek oka, hogy egy régebbi antidiabetikus gyógyszer család (tiazolidinonok) egyik tagjáról, a roziglitazonról kiderült, hogy fokozza a kardiovaszkuláris rizikót az eleve nagyon magas kardiovaszkuláris rizikóval bíró cukorbetegekben (42). Ennek következtében az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Engedélyeztetési Hivatal (FDA) mandátumban kötelezte a gyógyszercegeket 2008-tól arra, hogy az új antidiabetikumok esetében bizonyítaniuk kell a kardiovaszkuláris biztonságosságot (43).

Az SGLT2-inhibitorok vonatkozásában az első, nagy randomizált, kardiovaszkuláris végponttal rendelkező vizsgálat, az EMPA-REG OUTCOME (44) kimutatta, hogy az SGLT2-gátló empagliflozin 2-es típusú cukorbetegekben nem fokozza az adverz kardiovaszkuláris eseményeket



2 ÁBRA. Az SGLT2-gátlók hatása a szívelégtelenség-hospitalizációra (62)

a placebohoz képest, sőt, kis mértékben csökkentette ezen primer végpont rizikóját. Ez az eredmény a többi SGLT2-inhibitor (canagliflozin [45], dapagliflozin [46], ertugliflozin [47], sotagliflozin [48]) esetében is konzisztensen megmutatkozott. Azonban egy végpont esetében valamennyi vizsgálat megdöbbentően nagymértékű hatásosságot mutatott. A szívelégtelenség miatti hospitalizációt minden SGLT2-inhibitor mintegy 30%-kal csökkentette (44–48). Az eseménygörbék korai (pár héten belüli) és tartós szétválása azt sugallta, hogy emögött az SGLT2-inhibitorok egy azonnali hemodinamikai hatása állhat, amely részben független az antihyperglykaemiás hatástól. Ennek következtében korán elindultak a dedikált szívelégtelenség vizsgálatok az SGLT2-gátlókkal.

Napjainkig összesen 5 multicentrikus, placebokontrollált, kardiovaszkuláris végpontú, dedikált szívelégtelenség-vizsgálat került publikációra SGLT2-inhibitorokkal (49). Ezek közül két vizsgálat, DAPA HF (dapagliflozin) (50) és EMPEROR-Reduced (empagliflozin) (51), csökkent ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelen (HFrEF) populációban vizsgálta az SGLT2-inhibitorok hatékonyságát. Mindkét vizsgálat esetében a bevont betegek 45-50%-a volt csak 2-es típusú cukorbeteg (52). A dapagliflozin 26%-kal, míg az empagliflozin 25%-kal csökkentette a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és kardiovaszkuláris mortalitás kompozit végpontját placebohoz képest (50, 51). Emellett kiemelendő, hogy a dapagliflozin szignifikánsan csökkentette az össz- és kardiovaszkuláris mortalitást is ezen betegpopulációban (50). Minden alcsoport-analízis szerint ezen két gyógyszer hatása egy irányba mutat, és ugyanolyan hatásosak diabéteszes betegekben, mint nem diabéteszesekben (50). Ezekből adódóan az Európai Kardiológusok Társaságának (ESC) legfrissebb irányelve szerint ezen két SGLT2-inhibitor indikált HFpEF-betegek ellátásában függetlenül a cukorbetegség-

től a béta-blokkolók, mineralokortikoid-receptor-antagonisták, és angiotenzin-konvertáló enziminhibitorok/angiotenzinreceptor-blokkolók/sacubitril-valsartan mellett, bázisterápiaként I-es indikációval alkalmazandó a morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében (53). Azonban a szívelégtelenségben szenvedő betegek mindössze fele szenved HFpEF-ben, a betegek másik felének bal kamrai ejekciós frakciója megtartott (HFpEF) (54). Ezen betegcsoport esetében pár évvel ezelőtt még nem volt erős evidencián alapuló hatásos gyógyszer a betegség kimenetelének módosítására. Azonban a SOLOIST WHF- (55) vizsgálat volt az első a világon, amely egy gyógyszerről, a sotagliflozinról kimutatta, hogy szignifikánsan csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és kardiovaszkuláris mortalitást kompozit végpontját HFpEF-alcsoportban. Ezen vizsgálat kizárólag olyan 2-es típusú cukorbetegeket vont be, akik nem régen szívelégtelenség progresszió miatt kerültek kórházba (55). Ezt követően két dedikált HFpEF-vizsgálat, EMPEROR-Preserved (empagliflozin) (56) és DELIVER (dapagliflozin) (57), kimutatta, hogy az SGLT2-gátló empagliflozin és dapagliflozin szignifikáns mértékben csökkenti a primer kompozit végpontot (szívelégtelenség miatti hospitalizáció és kardiovaszkuláris mortalitás). Kiemelendő, hogy a bal kamrai ejekciós frakció nominális strátumaiban továbbá annak kontinuitásában is hasonló mértékben hatásosnak bizonyult mindkét gyógyszer a primer végpont tekintetében (58, 59). Ezekből adódóan ezen két gyógyszer vélhetően a legmagasabb szintű ajánlást fogja kapni a legközelebbi szívelégtelenség irányelvekben és ezzel az SGLT2-gátlók az első olyan gyógyszer-család, amely bizonyítottan javítja a klinikai kimenetelt HFpEF-ben (60).

### Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn pénzügyi, vagy

**egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségek, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott megállapításokat.**

**Irodalom**

1. de Mattos Matheus AS, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens* 2013; 653789. <https://doi.org/10.1155/2013/653789>
2. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Res* 2010; 20: 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.01.008>
3. Buse JB, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221–228. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
4. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733–794. <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009>
5. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510–1515. <https://doi.org/10.1172/JCI112981>
6. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015; 75: 33–59. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0337-y>
7. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, et al. The effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes – a cardiac MRI study. *Intern Med J* 2019; 49: 1006–1010. <https://doi.org/10.1111/imj.14260>
8. Verma S, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioliNK-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2019; 140: 1693–1702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>
9. Vasilakou D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262–274. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007>
10. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
11. Rosenstock J, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycaemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815–1823. <https://doi.org/10.2337/dc13-3055>
12. Wilding JP, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 405–415. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003>
13. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
14. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230–238. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0275-6>
15. Ferrannini E, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499–508. <https://doi.org/10.1172/JCI12227>
16. Ferrannini E, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 1190–1195. <https://doi.org/10.2337/db15-1356>
17. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. Cardiovascular protection in the EMPA-REG OUT-COME trial: a 'thrifty substrate' hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1108–1114. <https://doi.org/10.2337/dc16-0330>
18. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230–238. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0275-6>
19. Storgaard H, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0166125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166125>
20. Cefalu WT, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941–950. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60683-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60683-2)
21. Bolinder J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260>
22. Fukuda T, et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther* 2017; 8: 851–861. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0279-y>
23. Yagi S, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 78. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0275-4>
24. Xu L, et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine* 2017; 20: 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.028>
25. Naznin F, et al. Canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol* 2017; 794: 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.11.028>
26. Jeong J-W, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71: 536–539. <https://doi.org/10.1253/circj.71.536>
27. Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition* 2019; 59: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.002>
28. Grulich S, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction. *Circulation* 2012; 126: 2324–2334. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039586>
29. Camarena V, et al. Novel atherogenic pathways from the differential transcriptome analysis of diabetic epicardial adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 739–750. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.05.010>
30. Sato T, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 6. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>

31. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1291–1298. <https://doi.org/10.1111/dom.13670>
32. Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZL. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Can J Diabetes* 2015; 39: 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2014.10.013>
33. Feig DL, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811–1821. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0800885>
34. Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 70. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1165-1>
35. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 853–862. <https://doi.org/10.1111/dom.12127>
36. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 479–487. <https://doi.org/10.1111/dom.13126>
37. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
38. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
39. Wanner C, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
40. Zatz R, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 1925–1930. <https://doi.org/10.1172/JCI1125212>
41. Davies MJ et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetologia* 2022; 65: 1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
42. Nissen SE, Woloski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New Engl J Med* 2007; 356(24): 2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
43. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 386(21): 2024–2034. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2115011>
44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
45. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
46. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
47. Cannon CP, Pringley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
48. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384(2): 129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
49. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 400(10354): 757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
50. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
51. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
52. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396(10254): 819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
53. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
54. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet* 2015; 385(9970): 812–824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61889-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61889-4)
55. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384(2): 117–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
56. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
57. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387(12): 1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
58. Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43(5): 416–426. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798>
59. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022; 28(9): 1956–1964. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
60. Merkel ED, Masszi R, Behon A, et al. Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknek – szisztematikus irodalmi áttekintés = Efficacy of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure or at high risk for cardiovascular events – a systematic review. *Cardiologia Hungarica* 2022; 52(2): 142–150. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.142>
61. Merkel ED, Masszi R, Behon A, et al. Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknek – szisztematikus irodalmi áttekintés = Efficacy of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure or at high risk for cardiovascular events – a systematic review. *Cardiologia Hungarica* 2022; 52(2): 142–150. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.142>
62. Merkel ED, Masszi R, Behon A, et al. Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknek – szisztematikus irodalmi áttekintés = Efficacy of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure or at high risk for cardiovascular events – a systematic review. *Cardiologia Hungarica* 2022; 52(2): 142–150. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.142>



# A kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek interdiszciplináris gondozása

Kosztin Annamária<sup>1</sup>, Polgár Balázs<sup>2</sup>, Kónyi Attila<sup>3</sup>,  
Hejyel László<sup>4</sup>, Gellér László<sup>1</sup>, Vámos Máté<sup>5</sup>



A társszerző  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Kardiológia Osztály, Budapest

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika, Pacemaker Részleg, Pécs

<sup>4</sup>Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika, Szívsebészeti osztály, Pécs

<sup>5</sup>Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged

Levelezési cím:

Dr. med. habil. Vámos Máté, PhD, egyetemi docens

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged

6725 Szeged, Semmelweis u. 8. E-mail: [vamos.mate@med.u-szeged.hu](mailto:vamos.mate@med.u-szeged.hu)

Bár a kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) klinikai végpontokra kifejtett kedvező hatása jól ismert, sajnos nem minden beteg reagál ugyanolyan mértékben a kezelésre, a nonreszponderitás továbbra is fontos probléma. A rezponderitás arányának optimalizálása a műtét előtti betegkiválasztásnál kezdődik, jelentősége van a beültetett eszközök/elektrodák típusának és a beültetés módjának, valamint a szoros követésnek is. A CRT-re adott válasz értékelése közös feladata a beteget gondozó kardiológusnak, szívelégtelenség specialistának, az echokardiográfias kontrollt végzőnek, a készüléket ellenőrző elektrofiziológusnak és a családorvosnak. Jelen összefoglalóban ezeket a speciális beteggondozási feladatokat, illetve optimalizációs lehetőségeket tekintjük át.

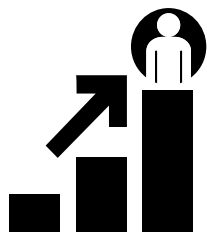
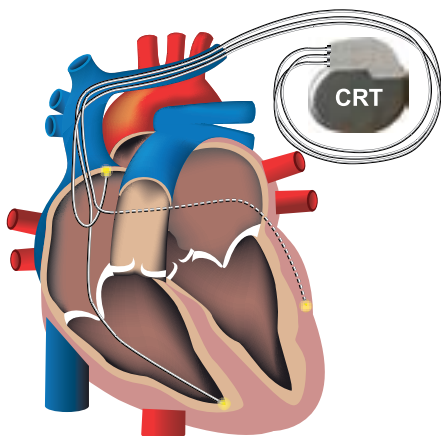
**Kulcsszavak:** kardiális reszinkronizációs kezelés, CRT, biventrikuláris ingerlés, gondozás, optimalizáció

## Interdisciplinary care of patients receiving cardiac resynchronization therapy

While the favorable effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) on clinical endpoints is well-known, unfortunately not all patients show a definite improvement, those who are non-responders still pose a problem. Optimizing of response starts with patient selection, additionally, the device type, the implanted leads, and the implantation technique all bear great significance, as well as a thorough follow-up. Response to CRT should be evaluated interdisciplinary by the cardiologist, the heart failure specialist, the echocardiographer, the device interrogating electrophysiologist and the general practitioner. In the present review, we summarize the most important points of this special patient care and the therapy optimization possibilities.

**Keywords:** cardiac resynchronization therapy, CRT, biventricular pacing, follow-up, optimization

## A kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek interdiszciplináris gondozása



A kezelésre reagáló betegek száma

- A CRT-re adott válasz értékelése multidiszciplináris feladat
- Klinikai (NYHA, 6MWT, QoL, hospitalizáció) és echocardiographia alapú (EF, stroke volumen, EDV, ESV) definíciók
- Optimalizációs lehetőségek:
  - Műtét előtti megfelelő betegkiválasztás
  - Megfelelő implantációs technika, quadripoláris rendszerek alkalmazása
  - A biventrikuláris ingerlés maximalizálása
    - Programozással
    - Optimalizált gyógyszeres kezeléssel
    - Korrigálható okok (pl. AF, VES) adekvát kezelésével
- Az AV- és VV-idő echokardiográfiás és/vagy EKG alapú, illetve automatikus algoritmusokkal végzett optimalizálása
- Távoli utánkövetés mérlegelése
- Sikertelen vagy szuboptimális sinus coronarius elektródapozíciók esetén alternatív ingerlési lehetőségek mérlegelése (pl. vezető rendszeri ingerlés, sebészi behatolás)

AF: pitvarfibrilláció; CRT: kardiális reszinkronizációs kezelés; QoL: életminőség-kérdőívek; NYHA: New York Heart Association funkcionális stádiumbeosztás; 6MWT: 6 perces járásteszt; EF: bal kamrai ejekciós frakció; EDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; ESV: bal kamrai végszisztolés volumen; AV: atrio-ventrikuláris; VV: interventrikuláris; VES: kamrai extrasystolia

### GRAFIKAI ABSZTRAKT – GRAPHICAL ABSTRACT

### A reszponderitás definíciói

Bár a kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) klinikai végpontokra kifejtett kedvező hatása jól ismert (1), a betegek várható túlélése a terápiára adott klinikai- és echokardiográfiás válasz függvényében eltérhet. A reszponderitás a szakirodalomban egy heterogén módon definiált fogalom, több kritériummal és cut-off értékkel írható le, emellett aránya időben is változhat. A klasszikus megközelítésben a CRT terápiára jól reagáló páciensek a super-reszponder, illetve reszponder betegek, a stabilizálódást mutatóak a nonreszponderek, és a további progressziót mutató betegek a negatív reszponderek (2).

Az elmúlt években felmerült a reszponderitás fogalmának újradefiniálása, amely alapján azon betegeket, akiknél minimális javulás látható a bal kamrai ejekciós frakcióban (LVEF) nonprogresszor, azon betegeket pedig, akiknél folytatódott a remodelling folyamata, progresszor betegcsoportként osztályozták. Ezen új klasszifikáció megalkotását az a felismerés tette szükségessé, miszerint a nonprogresszor betegek rövid- és középtávú kimenetele jobb a progresszor betegekéhez képest (3).

Korábban, a leggyakrabban idézett, mérföldkő CRT-vizsgálatokban echokardiográfiás (pl. LVEF, stroke volumen, bal kamrai végdiasztolés- [EDV] és végszisztolés volumen [ESV]) és klinikai paraméterek (pl. NYHA funkcionális stádium, 6 perces járásteszt, életminőség-kérdőívek), illetve ezek kombinációinak segítségével határozták meg a reszponderitást. Ezen paramétereknél a meghatározott határértékek azonban változtathatják a reszponder betegek szelekciójának szenzitivitását és specificitását. Egy korábbi vizsgálat szerint a legerősebb prediktív értéke a >1 NYHA javulásnak vagy >15% ESV-csökkenésnek volt, amelyek kombinációja viszont nem jelentett további additív javulást a szelekcióban (4). A kombinált reszponderitási definíciók egyébként jellemzően csökkentetik a szenzitivitást és a reszponderitási arányt ahhoz képest, ha csak egy paramétert alkalmaznánk a reszponderitás megítélésére.

Jelentős különbség adódhat a reszponderitási arány meghatározásában a változatlan státuszt mutató, az implantáció után stabilizálódó betegek miatt is. Ez a betegcsoport, bár nem feltétlenül mutat jelentős klinikai és echokardiográfiás javulást, azonban egy poolozott CRT-vizsgálat szerint 40%-kal kedvezőbb lehet ezen stabilizálódó betegek összességének, mint azoké, akik

további progressziót mutattak (3). Fontos tehát mielőbb elkülönítenünk a stabilizálódott betegeket a „valódi” nonreszponder betegektől, mivel az utóbbi csoport korai, 6 hónapon belüli, mortalitás rizikója is magasabb, így korai szelekciójuk, szoros követésük, és a mielőbbi terápia optimalizációjuk kiemelt jelentőségű. A fent részletezett reszponderitási kategóriákat az 1. ábra foglalja össze.

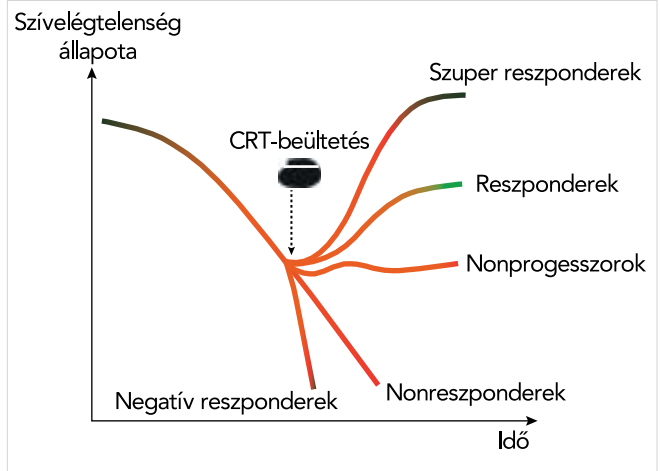
### A klinikai válasz optimalizációjának első lépései: megfelelő betegkiválasztás és implantációs technika

A legújabb, 2021-es ESC-ajánlás alapján, elsősorban az optimalizált gyógyszeres kezelés ellenére tünetes, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő (LVEF  $\leq 35\%$ ), széles QRS-ű ( $\geq 130$  ms), bal-szár-blokk (LBBB) morfológiával rendelkező betegeknél számíthatunk reszponderitásra (5). Igen széles ( $\geq 150$  ms), de nem típusos bal Tawara-szár-blokk válogatott eseteiben; tünetes, gyógyszeres kezeléssel kontrollálhatatlan magas kamrafrekvenciájú pitvarfibrillációban, AV-csomó-ablációval kombinálva; valamint csökkent balkamra-funkciójú (LVEF  $< 40\%$ ) betegek esetében, ha konvencionális kamrai pacemakeringerlés indikációja áll fenn, jöhet még szóba CRT.

A bal kamrai elektróda beültetésénél kerülni kell a csúcsi régiót (6) és lehetőség szerint laterális vagy posterolaterális oldalágba, a legkésőbb aktiválódó bal kamrai területre kell azt implantálnunk (7, 8). Egy hazai munkacsoport azt is igazolni tudta, hogy az implantációkor mért, 86 ms-ot meghaladó jobb és bal kamrai elektródák közötti késési idő nemcsak a reszponderitás tekintetében mutat kedvezőbb kimenetelt ( $\Delta$ EF, NT-proBNP javulás), hanem akár jobb összmortalitással is párosulhat (9). Rendelkezünk olyan adatokkal is, amelyek alapján a szeptálisan elhelyezett jobb kamrai elektróda esetén kifejezettebb QRS-keskenyedés várható (10). Ezen elvek betartása azonban sajnos nem mindig könnyű, ha a kiválasztott, proximálisabb sinus coronarius pozíció nem stabil, magas az ingerküszöb, vagy egyidejűleg n. phrenicus ingerlés lép fel.

Ezen problémák kiküszöbölésére fejlesztették ki a kvadripoláris bal kamrai elektródákat (11). Egy 2019-ben megjelent nagy volumenű metaanalízisben sikerült igazolnunk (n=31 403), hogy a kvadripoláris elektródák használatával – szemben a hagyományos bipoláris elektródákkal – szinte minden vizsgált klinikai végpont kedvezőbbnek bizonyul: az összmortalitás, a funkcionális válasz, a hospitalizációk gyakorisága, a rekeszrágás, az elektródakimozdulás vagy az elektróda-diszfunkció (12). A finanszírozási keretek bővülésének köszönhetően, szerencsére hazánkban is széles körben, gyakorlatilag minden „de novo” implantáció alkalmával lehetőség van kvadripoláris bal kamrai elektródájú CRT-rendszer választására.

1. ÁBRA. A kardiális reszinkronizációs kezelés lehetséges hatásai a szívelégtelenség progressziójára Steffel et Ruschitzka. Circulation 2014; 130: 87–90. nyomán.



### A reszponderitás felmérésének optimális időpontja, előrejelzési lehetőségei

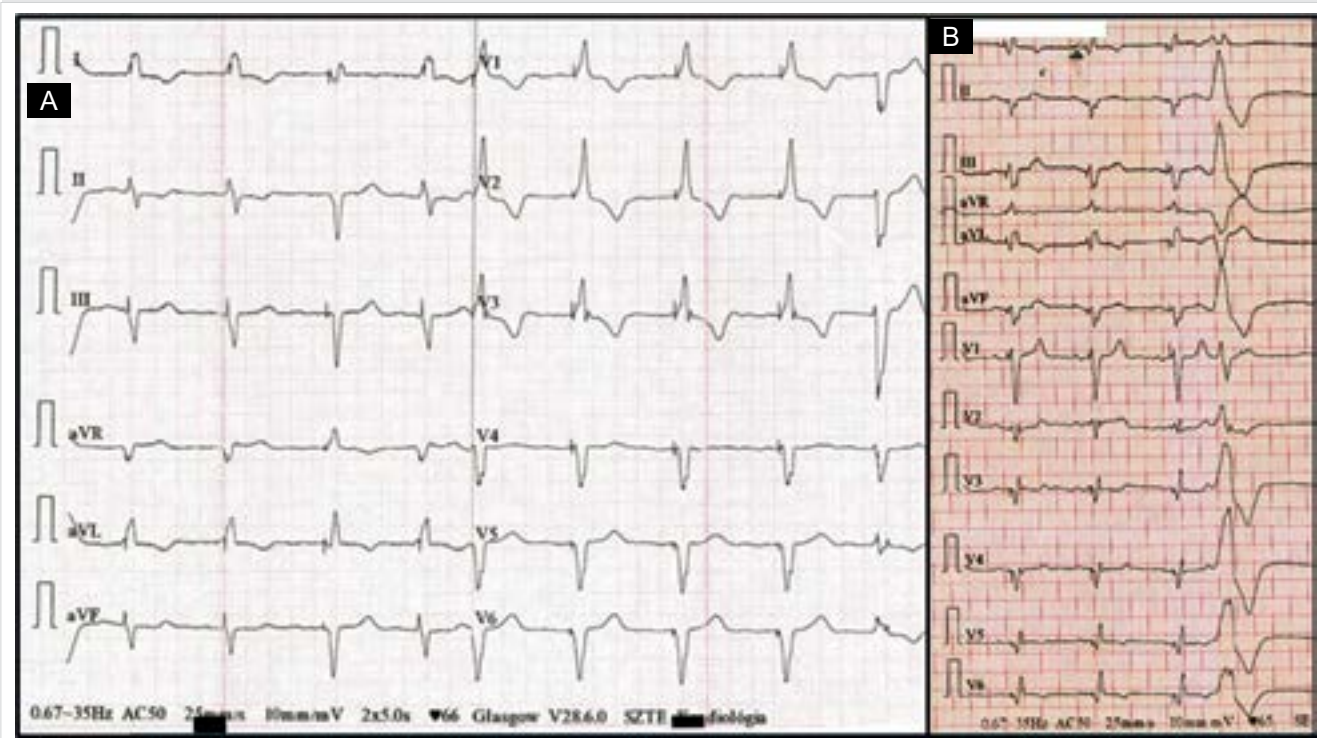
A korábbi publikációk, prospektív vizsgálatok eltérő reszponderitási definíciókat és időablakokat határoztak meg a reszponderitás detektálására, de leggyakrabban echokardiográfiás és funkcionális stádiumban történő javulást vizsgáltak 6 hónappal az implantáció után. Ekkor már a reszponderitás jól vizsgálható és korrelál a későbbi kardiovaszkuláris mortalitással és szívelégtelenség eseményekkel. A bevezető fejezetben leírtak szerint legerősebb prediktív értéke a  $>1$  NYHA-javulásnak vagy  $>15\%$  ESV-csökkenésnek, illetve a legalább 5%-os abszolút LVEF-javulásnak van (4, 13).

A reszponderitás előrejelzésében, transthoracalis echokardiográfiával vizsgálva, az apical rocking és septal flash ígéretes paraméterek lehetnek, amelyek biztató előzetes eredményeket mutatnak (14, 15). Ezen jelenségek elsősorban a típusos bal Tawara-szár-blokkos betegeknél láthatóak, a septum és a legkésőbb aktiválódó laterális/posztero-laterális fal aktivációjának időbeli különbségéből adódóan jönnek létre. Ezek a szívtultrahanggal detektálható jelenségek implantáció előtti megléte tehát reszponderitást jelez előre.

A reszponderitás előrejelzésének kérdése azért is összetett, mivel a CRT-implantáció után adott pozitív válasz kialakulása multifaktoriális. A kezdeti klinikai paraméterek közül vannak olyanok, amelyek hatékony prediktorok a későbbi kimenetel szempontjából. Ilyenek az LBBB megléte, a QRS-szélesség, a szívelégtelenség etiológiája és a nem. A MADIT-CRT-vizsgálat egyértelműen igazolta a hosszú távú mortalitás vonatkozásában is, hogy a típusos LBBB-morfológiával rendelkező betegeknél várható a legjobb kimenetel. Emellett a noniszkémiás etiológiájú szívelégtelen betegek és a nők jobban reagálnak, a rendelkezésre álló



**2. ÁBRA.** Az elégtelen biventrikuláris-ingerlési arányhoz vezető leggyakoribb ritmuszavarok EKG képe: magas kamrafrekvenciájú pitvarfibrilláció (A), gyakori kamrai extrasystolia (B)



adatok alapján gyakoribb ebben a csoportban akár a szuper-reszponderitás is. A műtéti paraméterek közül a fent tárgyaltak (bal kamrai elektródapozíció, a jobb és bal kamrai elektróda közötti késési idő maximalizálása) mellett ki kell emelni az optimális készülék- és gyógyszeres beállítást is.

Egyes új statisztikai metodikák, mint pl. a mesterséges intelligencia, képesek ezen faktorokat szimultán, egyszerre értékelni, emiatt pontosabb predikcióra lehetnek képesek. Ilyen például a SEMMELWEIS CRT Score, a Városmajori Klinikán fejlesztett olyan online elérhető becslési rendszer, amely a széles körű kiindulási klinikai paraméterek együttes megadásával, öt évre előre képes a beteg kimenetelét, összességét megbecsülni (16). Ez a pontrendszer a korábbi vizsgálatokban használt, konvencionális statisztikai módszereken alapuló pontrendszerek mindegyikén túlmutat, pontosabb becslést ad.

A krónikus biventrikuláris ingerlés folyamán az echokardiográfiás remodelling mellett elektromos remodelling is bekövetkezhet, amelynek jele a natív (azaz biventrikuláris stimuláció átmeneti felfüggesztése alatt rögzített) QRS keskenyedése vagy akár az implantáció előtt fennálló szárblokk komplett eltűnése. Egy közelmúltban megjelent metaanalízisben *Pilecky és munkatársai* rámutattak arra, hogy az elektromos remodelling korrelál mind az echokardiográfiás, mind a klinikai válasszal, így a CRT-re adott pozitív válasz korai és egyszerűen felmérhető markerének tekinthető (17).

### A biventrikuláris ingerlés maximalizálása

Nonreszponderitáshoz, sőt kedvezőtlenebb kemény klinikai végpontokhoz vezethet minden olyan állapot, amikor nem tudunk folyamatos, magas arányú (~100%) effektív biventrikuláris kamrai (BiV) ingerlést biztosítani (18).

Bár a biventrikuláris ingerlés hiánya vagy időszakos elvesztése a rutin 12 elvezetése EKG változásai alapján már felmerülhet, azt egyértelműen objektívizálni és kvantifikálni készülékkezeléssel lehetséges. Az elégtelen biventrikuláris ingerlési arány két leggyakoribb oka a magas kamra frekvenciájú pitvarfibrilláció, illetve a gyakori kamrai extrasystolia (2. ábra).

Bizonyos esetekben a gyógyszeres kezelés elegendő lehet, itt a szívelégtelenség miatt amúgy is I. osztályú ajánlással szereplő béta-blokkolók feltitrálásnak van kulcsszerepe. Más negatív kronotróp szerek, mint pl. a digitálisok indítása esetében igen körültekintően kell eljárni, a potenciálisan megemelkedő összességű rizikó miatt (19, 20). Az antiaritmiás gyógyszerek legtöbbje kontraindikált súlyos szívelégtelenségben, az amiodaron adását pedig markáns mellékhatási korlátozzák (21). Arra utaló adatokkal viszont már rendelkezünk, hogy sacubitril/valsartanra váltás, a kamrai ritmuszavarok és azon belül az extrasystolék számának csökkenéséhez és így a BiV-ingerlési arány növekedéséhez is vezethet (22).

A CRT-készülékekben elérhetőek különböző programozási algoritmusok (pl. Ventricular sense response/PVC response, Atrial-tracking-recovery/Tracking pre-

ference, Effective CRT-diagnosztika, Conducted-AF response/Effective CRT during AF), amelyek a fent említett ritmuszavarok során próbálják optimalizálni a BiV-ingerlési arányt. Amennyiben elérhetőek az adott modellnél, aktiválásuk mindenképpen megfontolandó a BiV-pace arány javítására, jóllehet kedvező hatásuk kemény klinikai végpontokon nem bizonyított. Bár kézenfekvőnek tűnhet a készülék alapfrekvenciájának megemlése, szívelégtelenség esetén jelentkező magas szívfrekvencia kedvezőtlen prognosztikai szerepe jól ismert (23), így ennek 70/min fölé való programozása nem javasolt.

Amennyiben a fent részletezett, konzervatív módszerekkel nem lehet kielégítő BiV-ingerlési arányt biztosítani, katéterablációra kell irányítani a beteget. Az abláció indikációja az egyes ritmuszavarok esetén az aktuális nemzetközi ajánlásokban jól definiált (1. táblázat):

- Paroxizmális/perzisztens pitvarfibrilláció és HFrEF esetén pitvarfibrilláció abláció (elsősorban pulmonalis vénaizoláció) végzendő (24, 25).
- Permanens pitvarfibrilláció és nem megfelelő (<90-95%) BiV-ingerlési arány esetén AV-csomó-abláció végzendő „pace&ablate” stratégia) (26).
- Az optimális biventrikuláris ingerlési arányt limitáló gyakori kamrai extrasystolia esetén a kamrai góc ablációja végzendő (27).

Mindemellett fontos lehet még a maximális szenzorfrekvencia, illetve a maximális tracking rate ellenőrzése, illetve szükség esetén individuális beállítása, mert fizikailag aktív, CRT-re jól reagálóknak ezek a beállítások jelentősen eltérhetnek egy súlyos, tünetes szívelégtelen, gyakori pitvari aritmiával élő beteghez képest.

## Az atrio-ventrikuláris és interventrikuláris vezetési idő optimalizációjának technikái

Amennyiben megfelelő biventrikuláris ingerlési arány ellenére nonreszponderitást tapasztalunk, a készülék

atrioventrikuláris (AV) és interventrikuláris (VV) időzítési beállításainak az optimalizációját, illetve multipoláris bal kamrai ingerlés (MPI) beállítását kísérhetjük meg. Az optimalizációs technikák az alábbi fő csoportokba sorolhatók:

1. Echokardiográfia alapú:
  - a: optimális mitrális beáramlás (legrövidebb AV-ideg még teljes A-hullám mellett, iteratív módszer, Ritter-metódus);
  - b: maximális verőtér fogat (LVOT VTI, dP/dT);
  - c: legkisebb disszinkronia (szöveti Doppler, speckle tracking).
2. Elektrokardiogram alapú: 12 elvezetéses EKG, fúzió optimalizált intervallumok (FOI)
  - a: legkeskenyebb ingerelt QRS.
3. Automata gépi algoritmusok:
  - a: intrakardiális elektrogram (IEGM) alapú: QuickOpt, SyncAV (St Jude Medical-Abbott); SmartDelay (Boston Scientific); AdaptivCRT (Medtronic); AutoAdapt (Biotronik);
  - b: hemodinamikai szenzor (akcelerométer) alapú: SonR (Sorin-MicroPort).

Az echokardiográfia vezérelte AV- és VV-ideg-beállítás személyzet- és időigényes módszerét hosszú időn keresztül széles körben rutinszerűen alkalmazták. Nagy multicentrikus vizsgálatok azonban nem tudták igazolni az előnyét a standard 100-120 ms AV késési beállítással szemben (28, 29). Mivel dominálón az első kamrai aktivációig eltelt idő határozza meg a keringési funkciót fix AV-ideg-vezetés mellett, a VV-ideg változtatása hemodinamikai szempontból indifferensnek tűnik (30). Metaanalízisek (31, 32) a klinikai végpontok tekintetében nem találtak különbséget a standard beállítás és az echo vagy gépi algoritmus vezérelte optimalizáció között. Echokardiográfiai végpontok vonatkozásában legfeljebb az ejekciós frakció csekély (MD 2,9%), de szignifikáns javulását sikerült kimutatni az optimalizáció javára.

Az IEGM-alapú automatikus készülék algoritmusok (2. táblázat) többsége szintén nem mutatott előnyt az em-

**1. TÁBLÁZAT.** Az optimális biventrikuláris ingerlési arányt limitáló ritmuszavarok katéterablációjára vonatkozó nemzetközi ajánlások (Rövidítések: SZE=szívelégtelenség, PF=pitvarfibrilláció, BKEF=bal kamrai ejekciós frakció)

### Paroxizmális/perzisztáló pitvarfibrilláció (ESC Atrial fibrillation 2020 (23) & ESC Heart Failure 2021 (24))

A PF katéteres ablációja (elsővonalbeli terápiaként) megfontolandó SZE, csökkent BKEF-fel élő betegeknél, a túlélés javítása és a SZE miatti hospitalizációk csökkentése érdekében.	Ila	B
Ha nyilvánvaló az összefüggés a paroxizmális vagy perzisztáló PF, illetve a SZE tüneteinek gyógyszeres kezelés ellenére is perzisztáló romlása között, akkor megfontolandó katéteres abláció elvégzése a PF prevenciója vagy kezelése érdekében.	Ila	B

### Permanens pitvarfibrilláció (ESC Cardiac pacing & CRT 2021) (25)

AV-csomó-abláció megfontolandó, ha PF mellett elégtelen biventrikuláris ingerlési arány (<90-95%) biztosítható.	Ila	B
---	-----	---

### Gyakori kamrai extrasystolia (HRS/EHRA expert consensus 2019) (26)

CRT nonreszponderekben, akiknél a nagyon gyakori kamrai extrasystolia gyógyszeres kezelés ellenére korlátozza az optimális biventrikuláris ingerlést, a katéterabláció elvégzése hasznos lehet.	Ila	C-LD
---	-----	------

pirikus beállításhoz képest (28, 29). A fúzió optimalizált intervallumok (FOI), az AV-idő beállítása során, a szív még egészséges saját AV vezetéséhez (általában a jobb száron) próbálja illeszteni a bal kamrai/biventrikuláris ingerlést. A FOI szignifikánsan keskenyebb QRS-t és nagyobb arányú bal kamrai reverz remodelációt eredményezett egy egycentrumos randomizált vizsgálatban, azonban klinikai végpontok tekintetében nem volt különbség a standard beállításhoz képest (33). A módszer csak sinusritmus, normál közeli AV vezetési idő, bal Tawara-szár-blokk esetén alkalmazható, ráadásul rendszeres manuális utánállítást igényel. A fúzió optimalizált reszinkronizáció automatizált, gépi formáját kínálja az AdaptivCRT-algoritmus, amely emelt arányú ( $\geq 50\%$ ) szinkronizált bal kamrai ingerlés esetén szignifikánsan csökkenti az ösztörtalitás és szívégtelenség miatti hospitalizáció kombinált végpontját, az echo optimalizált kontrollcsoporthoz képest (34). Az algoritmus szignifikáns mortalitáscsökkentő hatását egy való életbeli regiszter is igazolta (35). A fúzió optimalizált reszinkronizáció egy másik változata a SyncAV algoritmus, amely a natív vezetőrendszer és a biventrikuláris ingerlés fúzióját valósítja meg az AV-késés optimalizációja révén (36). Szignifikánsan keskenyebb QRS-szélességet eredményez a standard CRT-beállításhoz képest és egy való életbeli vizsgálatban a szívégtelenség miatti hospitalizáció szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető a módszer javára (37). A hemodinamikai szenzor vezérelte gépi algoritmus (SonR) a pitvari elektródába épített mikroakcelerométer révén érzékeli a szívizomzat vibrációját, amely korrelál a bal kamrai kontraktilitással és  $dP/dt$  max-val. Az algoritmus hetente végzi el a beállításokat, nyugalomban és terhelés mellett, a legnagyobb bal kamrai kontraktilitást eredményező kombinációt célozva. A CLEAR-vizsgálatban (38) a SonR algoritmus szignifikánsan javította a kombinált klinikai végpontot (összhalálozás, szívégtelenség miatti hospitalizáció, NYHA-stádium, életminőség) az echo optimalizációhoz képest. A Respond CRT randomizált, kontrollált vizsgálat (39) pedig a szívégtelenség miatti hospitalizáció szempontjából igazolta a rendszer szignifikáns előnyét az echo optimalizációval szemben.

A multipoláris bal kamrai ingerlés kvadripoláris bal kamrai elektródán keresztül növeli a bal kamrai aktivációs pontok számát, lehetőséget teremtve a perisztens mechanikus disszinkronia leküzdésére. *Hu és munkatársai* metaanalízise (40) az MPI szignifikáns előnyét igazolta a standard BiV-ingerléssel szemben mind echokardiográfiás, mind klinikai kimenetel (EF, CRT reszponderitás, szívégtelenség miatti hospitalizáció, összhalálozás) vonatkozásában. Egy újabb metaanalízisben (41) az MPI szignifikáns hemodinamikai és funkcionális állapotbeli javulást eredményezett, azonban az echo paraméterek és egyéb klinikai végpontok terén nem volt érdemi változás.

A különböző CRT optimalizáló eljárások echokardiográfiás és klinikai kimenetelt befolyásoló haszna tehát

**2. TÁBLÁZAT.** Automatikus gépi CRT optimalizáló algoritmusok (IEGM: intrakardiális elektrogram)

Gyártó	Optimalizáció alapja	AV-idő optimalizáció	VV-idő optimalizáció
Medtronic	IEGM	AdaptiveCRT	AdaptiveCRT
SJM/Abott	IEGM	QuickOpt, SyncAV	QuickOpt
Biotronik	IEGM	AutoAdapt	AutoAdapt
Boston Scientific	IEGM	SmartDelay	SmartDelay
Sorin/MicroPort	hemodinamikai szenzor (max. endocardialis akceleráció)	SonR	SonR

bizonytalan, konzekvensen nem reprodukálható, illetve korlátozott. Ezért a napi klinikai gyakorlatban az ESC-irányelv (42) standard CRT-beállításhoz képest, az empirikus alapokon nyugvó, szimultán BiV (jobb és bal kamrai) ingerlést javasolja, fix 100-120 ms-os AV időzítési beállítás mellett. Az aktuális bizonyítékok alapján a CRT-vel kezelt betegek rutinszerű optimalizációja nem javasolt. Mindazonáltal, nonresponder betegek esetén megfontolandó az AV- és VV-idő optimalizációja, illetve az MPI beállítása. Az automatikus gépi algoritmusok közül a fúzió optimalizált reszinkronizáció (AdaptivCRT, SyncAV) és a hemodinamikai szenzor vezérelte optimalizáció (SonR) rendelkezik klinikai kimenetelt befolyásoló evidenciákkal, ezért érdemes lehet ezek korai aktiválása.

**A reszponderitás javítása telemedicina alkalmazásával**

A szívégtelenség, CRT-vel élő betegek távoli monitorozása (remote monitoring, RM) egy hatékony, a jelenleg érvényben lévő ESC-ajánlásban is szereplő módszer (5), amelynek segítségével időben észlelhetjük, ha nem kellően effektív a reszinkronizációs kezelés. A COVID-19-pandémia még inkább rávilágított az orvos-beteg találkozással nem járó távoli ellenőrzések előnyeire (43). Számos, készülék által rögzített paraméter áll rendelkezésünkre, amelyek a gyártótól függően naponta, vagy egyéb időközönként kerülnek küldésre. Ezáltal egyrészt hamar detektálható lesz minden olyan „alert” esemény (pl. ritmuszavar, készülékműködési zavar), amely ronthatja a reszinkronizáció hatékonyságát, illetve korán észlelhetünk olyan trendeket, amelyek arra utalnak, hogy a meglévő beállítás mellett a szívégtelenség progressziója várható. Ismert, hogy a szívégtelenség miatti hospitalizációt megelőzően 3-4 héttel, a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása miatt már észlelhető a szívfrekvencia emelkedése, a frekvenciavariabilitás csökkenése, amely ronthatja az effektív BiV



pacelési arányt, ami a betegség további progressziójához vezet. Az IN-TIME-vizsgálatban (44) a jelentősen lecsökkent BiV pace arány a szívelégtelenség esemény egyik legerősebb prediktorának bizonyult. 10-15 nappal az esemény előtt, a mellkasi impedancia is csökken, amely szintén jelezheti a közelgő dekompenzációs eseményt. Amennyiben a beteg fizikai aktivitása is ehhez társulva drasztikusan lecsökken, az már egy jelentős alarmírózó jel, hisz ilyen esetben 1-2 héten belül várható szívelégtelenség-esemény. A hagyományos ambuláns kontrollvizsgálatok kapcsán nagyon ritka, hogy ezen jeleket időben észlelni tudjuk, és preventív intézkedésekkel, pl. a reszinkronizációs kezelés optimalizálásával vagy gyógyszeres kezelés változtatásával elkerüljük a hospitalizációt.

Összességében elmondható, hogy egyetlen fenn említett paraméter önmagában nem rendelkezik elég statisztikai erővel egy várható esemény predikciójához. A PARTNERS-HF-vizsgálatban (45) használt multiparaméteres adatelemzés viszont független prediktorának bizonyult a szívelégtelenség progressziójához köthető eseményeknek, és a későbbiekben több – köztük hazai kutatócsoportoktól származó – a PARTNERS-HF-vizsgálat kritériumrendszerét finomító tanulmány jelent meg, amely további benefitet mutatott a monitorozott csoportban (46–48).

Bár néhány prospektív, randomizált vizsgálat, illetve metaanalízis nem mutatott egyértelmű a klinikai előnyt az RM-csoportban a túlélés és az ambuláns megjelenések számát tekintve (49), de a már említett IN-TIME-vizsgálat szignifikánsan jobb túlélést igazolt a konvencionális ambuláns vizsgálaton ellenőrzött betegekhez képest (44). A különbséget az okozhatja, hogy míg a korábbi vizsgálatokban heti szintű adattovábbítás történt (pl. MORE-CARE) (49), az IN-TIME esetében napi szinten megtörtént az adattranszmisszió, és a vizsgálat adatai szerint mintegy 60%-os relatív mortalitáscsökkenés volt elérhető az RM-csoportban. Ennek megfelelően a legújabb metaanalízisek (51, 52), amelyek olyan nagy betegszámú vizsgálatokat elemeztek, ahol napi szintű volt az adattovábbítás (TRUST, ECOST, IN-TIME), már szignifikáns előnyt mutattak az RM-csoportban a kompozit végpontok tekintetében.

## Alternatív bal kamrai ingerlési lehetőségek

Sikertelen vagy szuboptimális sinus coronarius elektródapozíciók esetén olyan alternatív bal kamrai ingerlési lehetőségek alkalmazása vezethet megfelelő klinikai válaszhoz, mint például a stenttel rögzített CS-elektroda (53), a transseptalis behatolásból végzett endokardiális bal kamrai ingerlés (54), vagy az egyre szélesebb körben alkalmazott ingervezető rendszeri ingerlés (ún. His-köteg ingerlés vagy bal Tawara-szár területi ingerlés).

A His-ingerlést szelektív (kizárólag a vezetési rendszer ingerlésén keresztül) vagy ún. nem szelektív (az ingerlési

helyhez közeli septalis myocardium-terület és a His-köteg együttesen aktiválódik) ingerléssel lehet elérni, ami keskeny QRS-sel jár, így közel fiziológiásan ingerelhető a blokk alatti terület. A kamrák normál elektromos aktivitásának megőrzésével a His-köteg-ingerlés meggátolja a kamrai disszinkronia kialakulását és annak hosszú távú következményeit, így összehasonlítva a jobb kamrai ingerléssel élettanibb ingerlési módot képes biztosítani. Az aktuális irányelvek szerint IIa „B” indikációval, ún. „rescue” stratégiaként a His-köteg-ingerlés alkalmazható jobb kamrai ingerlés helyett, CRT alternatívájaként (azon CRT várományos betegek esetében, akiknél a bal kamrai elektróda sinus coronariusba történő implantációja nem volt kivitelezhető), valamint egyes esetekben, ún. His-optimalizált CRT-kezelésként (5).

A bal Tawara-szár területi ingerlés során az elektróda a His-kötegtől disztálisan, a septum izomzatába mélyen kerül becsavarásra, közel kerülve ezáltal a bal Tawara-szárhoz. A módszer előnye, hogy legtöbbször kiváló elektromos elektróda-paramétereket biztosít, és a His-kötegtől disztálisabb lokalizációjú blokkok esetében is hatásos lehet. A hosszú távú elektródaparaméterekre, illetve az esetleges extrakcióra vonatkozó adatokkal azonban még nem rendelkezünk, így a legújabb irányelvek egyelőre nem fogalmaztak meg ajánlást a bal Tawara-szár területi ingerlést illetően (5).

A natív ingerületvezető rendszeri ingerlés vonatkozásában a rendelkezésre álló klinikai eredmények döntően obszervációs vizsgálatokból származnak, amelyek hasonlóan kedvező eredményeket mutatnak a biventrikuláris ingerlés után látott pozitív válaszkészség, a reverz remodelling kialakulása tekintetében (55), így a későbbiekben megfelelő evidencia birtokában valószínűleg ezek a technikák fontos szerepet fognak játszani.

## Sebészi bal kamrai elektródabeültetés

A bal kamrai elektróda sinus coronarius oldalágba való implantálásának másik alternatívája a sebészi epikardiális ingerlés, ahol az epimiokardiális elektródát a szív-sebész minithoracotomia (56–58), torakoszkópia (56, 59) vagy akár robotasszisztált technikával (60) ülteti be. Tekintve, hogy ezen alternatívák a mellkas szükség szerű megnyitása miatt csak szisztémás anesztéziában végezhetők, értelemszerűen másodvonalbeli lehetőségek, a helyi érzéstelenítésben végezhető transzvenás technikák sikertelensége után.

Pécsett, egy tízéves periódust felölelve, 57 beteg adatát dolgoztuk fel retrospektíven, akikbe bal kamrai elektródát ültettünk reszinkronizáció céljából bal anterolaterális minithoracotomiás behatolásból (58). A műtét sikerének kulcsa a bal kamrai elektróda megfelelő pozicionálása: a jobb kamrai elektródától a lehető legkésőbb aktiválódó helyre kell beültetni, amit intraoperatív méréssel, epikardiális térképezéssel kell megtalálni. Intézetünkben *Melczer László* dolgozta ki a koncepciót



Hejjes László műtéttechnikai közreműködésével a kétevezes évek elején (61). Tapasztalataink szerint a műtét biztonsággal elvégezhető a szívelégtelen betegcsoportban a kevésbé invazív behatolásnak köszönhetően (3. ábra). Összhangban más munkacsoportok eredményeivel (9), a sebészi bal kamrai elektródabeültetés során is a legalább 80-100 ms-os, interventrikuláris késés elérésére kell törekedni a pozicionálás során. Nemzetközi összehasonlításban is kiváló rövid és hosszú távú túlélési és bal kamra funkciók adatokat figyeltünk meg beteganyagunkban (56, 62, 63). Gyakorlatunkban a minithoracotomiás betegek 3-4 napot töltenek a szívsebészeti osztályon mielőtt otthonukba bocsátjuk őket, utánkötésük a posztoperatív harmadik hónaptól a transzvenás módon kezelt betegekével megegyező.

### A szerzők reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek multidiszciplináris utánkötésére vonatkozó ajánlásai

1. Az ajánlásoknak megfelelő, de egyénre szabott, műtét előtti betegkiválasztás.
2. Az implantáció során lehetőség szerint kvadripoláris rendszerek alkalmazása; laterális, posztero-laterális oldalvénában, a legkésőbb aktiválódó bal kamrai, illetve septális jobb kamrai pozíciók preferálásával.
3. Az első készülékkontroll alkalmával (4-6. hét körül): A funkcionális stádium (NYHA) változásának megítélése; sebellenőrzés; az általános készülék-paraméterek ellenőrzése, a biventrikuláris ingerlési arány dokumentálása, illetve elégtelen biventrikuláris ingerlési arány esetén az ahhoz vezető okok keresése/kezelése, illetve telemetriás utánkötési programba való felvétel mérlegelése.
4. 3 hónappal a beültetés után: A funkcionális stádium (NYHA) és az echokardiográfiás paraméterek (első-sorban LVEF javulás, illetve ESV-csökkenés) alapján a reszponderitás megítélése és dokumentálása; 12 elvezetéses EKG alapján (esetleg kikapcsolt BiV-ingerlés mellett is) a QRS-keskenyedés megítélése és dokumentálása; az általános készülékparaméterek és a BiV-ingerlési arány dokumentálása; a szívelégtelenség gyógyszeres terápiájának további optimalizálása (különös tekintettel a szívelégtelenség bázisszereinek adására, valamint a diuretikus terápia rendszeres felülvizsgálatára, lehetőség szerinti leépítésére); elégtelen biventrikuláris ingerlési arány esetén az ahhoz vezető okok keresése/kezelése, illetve telemetriás utánkötési programba való felvétel mérlegelése; nonreszponderitás de optimális (>95%) BiV-ingerlési arány esetén EKG/echokardiográfiás/készülék alapú AV (esetleg VV) optimalizáció valamint (amennyiben elérhető) a multipoláris ingerlés aktiválásának mérlegelése.
5. 6 hónappal a beültetés után: A 4-es pontban leírtak újraértékelése. Amennyiben minden korrigálható

**3. ÁBRA.** Intraoperatív felvétel a körülbelül 5-6 cm-es bal anterolaterális minithoracotomiáról, amikor a végleges elektróda becsavarása történik a szív eltartásával. A kép jobb alsó sarkában a kinyitott pacemaker zseb az előemelt generátorral, a jobb kamrai elektródára csatlakoztatva a mérőkészülék kábele, amely lehetővé teszi a két kamrai elektróda közötti elektromos késés pontos mérését



- ok ellenére nonreszponderitás áll fent, a bal kamrai elektróda pozíciójának ellenőrzése, repozíció vagy alternatív reszinkronizációs lehetőségek mérlegelése.
6. További személyes vizitek: optimalizációt igénylő betegeknél legalább 3 havonta, stabil betegek esetén 6 havonta, telemetriásan követett betegnél 12 havonta.

### Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

### Irodalom

1. Kutyifa V. Cardiac Resynchronization Therapy. State of the Art Review For the 25<sup>th</sup> Anniversary of Cardiac Resynchronization Therapy. *Cardiologia Hungarica* 2019; 49: 81–87. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.2.81>
2. Steffel J, Ruschitzka F. Superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2014; 130(1): 87–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006124>
3. Rickard J, Gold MR, Patel D, et al. Long-term outcomes in nonprogressors to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2023 Feb; 20(2): 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.10.029>
4. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010 May 11; 121(18): 1985–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778>
5. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy (published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 May 1; 43(17): 1651). *Eur Heart*

- J 2021; 42(35): 3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
6. Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011; 123(11): 1159–1166. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000646>
7. Kutyifa V, Kosztin A, Klein HU, et al. Left Ventricular Lead Location and Long-Term Outcomes in Cardiac Resynchronization Therapy Patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4(11): 1410–1420. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.07.006>
8. Behon A, Schwertner WR, Merkel ED, et al. Lateral left ventricular lead position is superior to posterior position in long-term outcome of patients who underwent cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail* 2020 Dec; 7(6): 3374–3382. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13066>
9. Kosztin A, Kutyifa V, Nagy VK, et al. 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* 2016; 18(4): 550–559. <https://doi.org/10.1093/europace/euv117>
10. Benz AP, Vámos M, Erath JW, et al. ICD lead type and RV lead position in CRT-D recipients. *Clin Res Cardiol* 2018; 107(12): 1122–1130. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1286-3>
11. Vámos M, Szabó B, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ. Managing phrenic nerve stimulation with quadripolar left ventricular lead. *Card Hung* 2013; 43: 13–14.
12. Erath JW, Benz AP, Hohnloser SH, Vámos M. Clinical outcomes after implantation of quadripolar compared to bipolar left ventricular leads in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019; 21(10): 1543–1549. <https://doi.org/10.1093/europace/euz196>
13. Boidol J, Średniawa B, Kowalski O, et al. Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronisation Trial (TRUST CRT) Investigators. Many response criteria are poor predictors of outcomes after cardiac resynchronization therapy: validation using data from the randomized trial. *Europace* 2013 Jun; 15(6): 835–44. <https://doi.org/10.1093/europace/eus390>
14. Gorcsan J 3rd, Lumens J. Rocking and Flashing With RV Pacing: Implications for Resynchronization Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017 Oct; 10(10 Pt A): 1100–1102. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.09.020>
15. Calle S, Kamoen V, De Buyzere M, et al. Classification of Left Bundle Branch Block-Induced Cardiac Remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021 Sep; 14(9): 1691–1702. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.02.019>
16. Tokodi M, Schwertner WR, Kovács A, et al. Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. *Eur Heart J* 2020 May 7; 41(18): 1747–1756. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz902>
17. Pilecky D, Duray GZ, Elsner D, et al. Association between electrical and mechanical remodeling after cardiac resynchronization therapy: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Fail Rev* 2022 Nov; 27(6): 2165–2176. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10234-w>. Epub 2022 Jun 7 PMID: 35670890.
18. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011; 8(9): 1469–1475. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.04.015>
19. Vámos M, Erath JW, Benz AP, et al. Meta-Analysis of Effects of Digoxin on Survival in Patients with Atrial Fibrillation or Heart Failure: An Update. *Am J Cardiol* 2019 Jan 1; 123(1): 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.036>
20. Muk B, Vámos M, Bógyi P, et al. The impact of serum concentration-guided digoxin therapy on mortality of heart failure patients: A long-term follow-up, propensity-matched cohort study. *Clin Cardiol* 2020 Dec; 43(12): 1641–1648. <https://doi.org/10.1002/clc.23500>
21. Vámos M, Hohnloser SH. Amiodarone and Dronedarone: An Update. *Trends in Cardiovasc Med* 2016; 26(7): 597–602. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.03.014>
22. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2019; 108(10): 1074–1082. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01440-y>
23. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9744): 886–894. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61259-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61259-7)
24. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Feb 1; 42(5): 507. (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Feb 1; 42(5): 546–547) (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Oct 21; 42(40): 4194). *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Oct 14;). *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
26. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy (published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 May 1; 43(17): 1651). *Eur Heart J* 2021; 42(35): 3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
27. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias (published correction appears in *Europace*. 2019 Aug 1; 21(8): 1144) (published correction appears in *J Arrhythm*. 2020 Jan 12; 36(1): 214) (published correction appears in *Europace*. 2020 Mar 1; 22(3): 505). *Europace* 2019; 21(8): 1143–1144. <https://doi.org/10.1093/europace/euz132>
28. Abraham WT, Calo L, Islam N, et al. Randomized controlled trial of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt™ Method (FREEDOM) Trial. *Heart Rhythm* 2010; 7: 2–3.
29. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 122: 2660–2668. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992552>
30. Sohaib SMA, Kyriacou A, Jones S, et al. Evidence that conflict regarding size of haemodynamic response to interventricular delay optimization of cardiac resynchronization therapy may arise from differences in how atrioventricular delay is kept constant. *Europace* 2015; 17: 1823–1833. <https://doi.org/10.1093/europace/euu374>
31. Auger D, Hoke U, Bax JJ. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *American Heart Journal* 2013; 166(1): 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.021>
32. Kosmala W, Marwick T. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *American Journal of Cardiology* 2014 March 15, 113 (6): 988–94. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.006>
33. Trucco E, Tolosana JM, Arbelo E, et al. Improvement of reverse remodeling using electrocardiogram fusion-optimized intervals in cardiac resynchronization therapy: a randomized study. *J Am Coll Cardiol EP* 2018; 4: 181–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.11.020>

34. Birnie D, Lemke B, Aonuma K et al. Clinical outcomes with synchronized left ventricular pacing: Analysis of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1368–1374, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.007>
35. Singh JP, Cha YM, Lunati M, et al. Real-world behavior of CRT pacing using the AdaptivCRT algorithm on patient outcomes: Effect on mortality and atrial fibrillation incidence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31: 825–833, <https://doi.org/10.1111/jce.14376>
36. Braun O, Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. How to maximize QRS narrowing. *Herzschr Elektrophys* 2019 Jun; 30(2): 229–232. <https://doi.org/10.1007/s00399-019-0616-0>
37. Varma N, Hu Y, Connolly AT, et al. Gain in real-world cardiac resynchronization therapy efficacy with SyncAV dynamic optimization: heart failure hospitalizations and costs. *Heart Rhythm* 2021; 18: 1577–1585; <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.05.006>
38. Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace* 2012; 14: 1324–1333. <https://doi.org/10.1093/europace/eus059>
39. Brugada J, Delnoy PP, Brachmann J et al. Contractility sensor-guided optimization of cardiac resynchronization therapy: results from the RESPOND-CRT trial, *European Heart Journal* 2017; 38, 730–738, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw526>
40. Hu F, Zheng L, Ding L, et al. Clinical outcome of left ventricular multipoint pacing versus conventional biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2018 Nov; 23(6): 927–934. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9737-5>
41. Massacesi C, Ceriello L, Maturo F, et al. Cardiac resynchronization therapy with multipoint pacing via quadripolar lead versus traditional biventricular pacing: A systematic review and metaanalysis of clinical studies on hemodynamic, clinical, and prognostic parameters. *Heart Rhythm O2* 2021; 2: 682–690; <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.09.012>
42. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, *European Heart Journal* (2013) 34, 2281–2329. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf150>
43. Ezer P, Gergics M, Szokodi I, Kónyi A. Impact of remote monitoring in heart failure patients with cardiac implantable electronic devices during COVID-19 pandemic: a single center experience. *J Cardiothorac Surg* 2022 Aug 28; 17(1): 213. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01963-y>
44. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. IN-TIME study group\*. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014 Aug 16; 384(9943): 583–590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61176-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61176-4)
45. Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, et al. PARTNERS Study Investigators. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010 Apr 27; 55(17): 1803–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.089>
46. Vamos M, Nyolczas N, Bari Z, Bogyi P, Muk B, Szabo B, Ancsin B, Kiss RG, Duray GZ. Refined heart failure detection algorithm for improved clinical reliability of OptiVol alerts in CRT-D recipients. *Cardiol J* 2018; 25(2): 236–244. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0077>
47. Bogyi P, Vamos M, Bari Z, et al. Association of Remote Monitoring With Survival in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: Retrospective Observational Study. *J Med Internet Res* 2019 Jul 26; 21(7): e14142. <https://doi.org/10.2196/14142>
48. Ezer P, Farkas N, Szokodi I, Kónyi A. Automatic daily remote monitoring in heart failure patients implanted with a cardiac resynchronization therapy-defibrillator: a single-centre observational pilot study. *Arch Med Sci* 2021 Mar 25; 19(1): 73–85. <https://doi.org/10.5114/aoms/131958>
49. Morgan JM, Kitt S, Gill J, et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017 Aug 7; 38(30): 2352–2360. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx227>
50. Boriani G, Da Costa A, Quesada A, et al. MORE-CARE Study Investigators. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017 Mar; 19(3): 416–425. <https://doi.org/10.1002/ejhf.626>
51. Hajduczuk AG, Muallem SN, Nudy MS, et al. Remote monitoring for heart failure using implantable devices: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2022 Jul; 27(4): 1281–1300. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10150-5> Epub 2021 Sep 24.
52. Kuan PX, Chan WK, Fern Ying DK, et al. Efficacy of telemedicine for the management of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health* 2022 Sep; 4(9): e676–e691. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00124-8)
53. Szilágyi S, Merkely B, Zima E, et al. Minimal invasive coronary sinus lead reposition technique for the treatment of phrenic nerve stimulation. *Europace* 2008 Oct; 10(10): 1157–60. <https://doi.org/10.1093/europace/eun207>
54. Gellér L, Salló Z, Molnár L, et al. Long-term single-centre large volume experience with transseptal endocardial left ventricular lead implantation. *Europace*. 2019; 21(8): 1237–1245. <https://doi.org/10.1093/europace/euz116>
55. Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing. *Nat Rev Cardiol* 2020 Jan; 17(1): 22–36. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0224-z>
56. Caliskan E, Fischer F, Schoenrath F, et al. Epicardial left ventricular leads via minimally invasive technique: a role of steroid eluting leads. *J Cardiothorac Surg* 2017 Nov 8; 12(1): 95. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0659-4>. PMID: 29117867; PMCID: PMC5678761.
57. Ezelsoy M, Bayram M, Yazici S, Yazicioglu N, Sagbas E. Surgical placement of left ventricular lead for cardiac resynchronization therapy after failure of percutaneous attempt. *Cardiovasc J Afr* 2017; 28: 19–22. <https://doi.org/10.5830/cvja-2016-046>
58. Hejzel L, Németh M, Melczer L, Kónyi A. Cardiac resynchronization therapy with intraoperative epicardial mapping via minithoracotomy: 10 years' experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021 Jan; 44(1): 101–109. <https://doi.org/10.1111/pace.14123> Epub 2020 Nov 26.
59. Droghetti A, Bottoli MC, Ragusa M, et al. Minimally invasive thoracoscopic technique for cardiac resynchronization therapy. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2015; 2015. Jun 17. <https://doi.org/10.1093/mmcts/mmv008>
60. Bhatt AG, Steinberg JS. Robotic-Assisted Left Ventricular Lead Placement. *Heart Fail Clin* 2017; 13: 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.07.008>
61. Hejzel L, Melczer L, Goják I, Czuczor Sz, Simor T, Papp L. Completion of biventricular pacemaker system via minithoracotomy – an alternative under pressure (Hungarian) (abstract). *Card Hung* 2006; 36: 315.
62. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, et al. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace* 2009 Apr; 11(4): 495–501. <https://doi.org/10.1093/europace/eup037>
63. Ailawadi G, Lapar DJ, Swenson BR, et al. Surgically placed left ventricular leads provide similar outcomes to percutaneous leads in patients with failed coronary sinus lead placement. *Heart Rhythm* 2010 May; 7(5): 619–25. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.014>



# A primer prevenciós ICD-indikációk változása az ESC 2022-es kamrai aritmiák kezelése és hirtelen szívhalál megelőzése szakmai irányvonalban

Makai Attila, Sággy László

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Makai Attila PhD, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8. E-mail: makai.attila@med.u-szeged.hu



A főszerkesztő  
video-összefoglalója

A primer profilaktikus beültethető kardioverter-defibrillátorok (ICD) olyan betegek számára készültek eszközök, akiknél a kamrai tachyarrhythmia miatt magas a hirtelen szívhalál kockázata, de akiknél korábban nem történt még ilyen esemény. A primer profilaktikus ICD célja a hirtelen szívhalál (SCD) megelőzése az életveszélyes aritmiák felismerésével és kezelésével.

Az ICD-k bizonyítottan hatékonyan csökkentik az SCD kockázatát a kamrai tachyarrhythmia magas kockázatánál kitett egyéneknél (pl. korábbi szívinfarktus, szívelégtelenség vagy bizonyos genetikai betegségek esetén). Az ICD-k előnyösnek bizonyultak azoknál a betegeknél is, akiknél a szív strukturális rendellenessége vagy működése miatt magas a hirtelen szívhalál kockázata.

A primer profilaktikus ICD-k alkalmazásának előnye, hogy nemcsak jelentősen redukálja a hirtelen szívhalál kockázatát, de javíthatja az életminőséget is azáltal, hogy csökkenti a hirtelen szívhaláltól való félelmet. Az ICD-k költséghatékonyak is bizonyultak a megfelelően kiválasztott populációkban. A primer profilaktikus ICD-knek azonban potenciális hátránya a fertőzés vagy vérzés kockázata, valamint az elektróda sérülésének vagy a kimozdulásának a következményei. Az ICD-k inappropriát terápiát is leadhatnak, ami fájdalmas és veszélyes is lehet a beteg számára. Így az ICD beültetéséről szóló döntést az orvosnak és a betegnek együtt kell meghoznia mérlegelve a kórtörténetet, a kockázati tényezőket, a beültetés potenciális előnyeit és a készülékkel való együttélésekből adódó esetleges hátrányokat.

**Kulcsszavak:** primer prevenció, ICD, kamrai aritmia, hirtelen szívhalál

## Changes in primary prevention ICD indications in the 2022 ESC guideline for the treatment of ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death

Primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) are devices for patients at high risk of sudden cardiac death due to ventricular tachyarrhythmias, but who have not previously experienced such an event. The primary prophylactic ICD aims to prevent sudden cardiac death (SCD) by detecting and treating life-threatening arrhythmias. ICDs have been shown to be effective in reducing the risk of SCD in individuals at high risk of ventricular tachyarrhythmias (e.g. with a history of myocardial infarction, heart failure or certain genetic diseases). ICDs have also been shown to be beneficial in patients at high risk of sudden cardiac death due to structural abnormalities or dysfunction of the heart. The benefit of using primary prophylactic ICDs is that they not only significantly reduce the risk of sudden cardiac death, but can also improve quality of life by reducing the fear of sudden cardiac death. ICDs have also been shown to be cost-effective in appropriately selected populations. However, primary prophylactic ICDs have potential drawbacks include the risk of infection or bleeding and the consequences of electrode damage or dislodgement. ICDs can also deliver inappropriate therapy, which can be painful and dangerous for the patient. Thus, the decision to implant an ICD should be made by the doctor and the patient together, taking into account the medical history, the risk factors, the potential benefits of implantation and the potential disadvantages of living with the device.

**Keywords:** primary prevention, ICD, ventricular arrhythmia, sudden cardiac death



A hirtelen szív megállás (SCA) a normális szív működés hirtelen megszűnése hemodinamikai összeomlással. A hirtelen szívhalál (SCD) hirtelen természetes halál, amely a tünetek megjelenése utáni 1 órán belül következik be, vagy az utolsó életjelenség utáni 24 órán belül, ha a beteg nem észlelhető az SCD idején. Az SCD a szív- és érrendszeri halálozás kb. 50%-át teszi ki, és akár 50%-a is lehet a szívbetegség első megnyilvánulásának. Európában az összhála az 10-20%-a SCD, amelynek 75-80%-áért koronáriabetegség (CAD) felelős. Az SCD-t okozó szívbetegségek az életkorral változnak: a fiataloknál a primer elektromos betegségek, a cardiomyopathiák, a myocarditis és a koronáriaanomaliák dominálnak. 30 év felett az SCD-k fele főleg akut koronáriaszindrómához (ACS) köthető. Az idősebbekben a strukturális szívbetegségek dominálnak (koronáriabetegség, billentyűbetegségek, szívelégtelenség) (1).

A bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) a New York Heart Association (NYHA) funkcionális stádiummal kombinálva használható leginkább koronáriabetegség és dilatív cardiomyopathia (DCM) esetében a beültethető kardioverter-defibrillátor (ICD) primer prevenció indikációjára. Rizikóstratifikációs kalkulátorokat alkottak egyéb aritmogén betegségekre is, mint pl. a hipertrófiás cardiomyopathia (HCM), az aritmogén jobb kamrai cardiomyopathia (ARVC) és a lamin A/C (LMNA) cardiomyopathia (2).

Több SCD rizikókalkulátor létezik felnőttek és gyermekek számára (3–5), azonban nemcsak megkülönböztetni fontos a magas és alacsony rizikójú betegeket, hanem megbízható kvantifikáció is szükséges a rizikó nagyságáról. A rizikókalkulátorok hiányossága, hogy többnyire csak az egyéni rizikófaktorokra alapoznak, nem mindig veszik figyelembe a betegség súlyosságát, nem mindig alkalmazhatók különböző etnikai és demográfiai csoportokra, és nem mindig adnak megfelelő eredményeket az idősebb betegeknél.

## A primer prevenció beültethető kardioverter-defibrillátor

Az ICD fontos eleme a magas SCD-kockázatú betegek kezelésének. Hátránya a magas ár, az eszközhez kapcsolódó komplikációk és primer prevencióban az SCD megelőzéséhez szükséges relatíve magas „number-to-treat needed to prevent” arány. Több randomizált vizsgálat igazolta az ICD szerepét az SCD primer prevenciójában LVEF $\leq$ 35%-kal járó szívelégtelen betegeknél. A mortalitáscsökkenést két nagy prospektív vizsgálat is igazolja (6, 7). Az EU-CERT-ICD-vizsgálatban a primer prevenció ICD 27%-kal alacsonyabb halálozási arányt mutatott CAD és DCM esetében (6). A DANISH-vizsgálat viszont azt mutatta, hogy a halálozás csökkenés kevésbé egyértelmű a nem iszkémiás szívelégtelen betegeknél (8).

Az ICD-terápia alkalmazása előtt fontos a beteg várható

élettartamának, életminőségének és komorbiditásainak mérlegelése. Végstádiumú vesebeteg, cukorbeteg és idős betegek kevésbé vagy akár egyáltalán nem profitálnak a primer prevenció ICD-ből (6), illetve az SCD-rizikót össze kell vetni a beteg egyéb, nem aritmiaeredetű halálozási kockázatával. Az orvosnak be kell vonni a beteget is a döntésbe, a különböző lehetőségek előnyeinek, kockázatainak és hátrányainak a megértése és a beteg részvétele a döntéshozatalban szükséges. Az ICD tehát csak olyan betegek számára ajánlott, akiknél minőségi élettel kitöltött, minimum egyéves túlélés várható. Bár a klinikai előrejelzési pontszámok, mint például a MADIT-ICD benefit score további információkat nyújthatnak, a klinikai döntéshozatalnak nem csak ezen pontszámokra kell hagyatkoznia.

A szív reszinkronizációs terápia (CRT) csökkenti a szívelégtelenségi halálozást (9), így a CRT mérlegelése javasolt az ICD-beültetés előtt. A defibrillátor funkció hozzáadásának szerepe a CRT-kezeléshez kevésbé jól megalapozott. A RESET-CRT-vizsgálat célja meghatározni a CRT-defibrillátor hatását az általános halálozásra és SCD-re a CRT-indikációval rendelkező szívelégtelen betegeknél.

Primer profilaktikus indikációban – ha pitvari vagy AV szekvenciális pace-igény nem áll fenn – az együregi ICD-k választandók, amelyek csökkentik a procedurális komplikációkat és a szükséges generátorcserét a kétüregi ICD-khez képest, de nem növelik a nem megfelelő terápia kockázatát optimális készülékprogramozás mellett.

## Koronáriabetegség

A szívinfarktus (MI) utáni első 40 napban történő profilaktikus ICD-beültetés nem csökkentette a mortalitást alacsony LVEF-ű betegeknél két randomizált vizsgálatban (DINAMIT, IRIS), ezért nem is javasolt. A PROTECT-ICD-tanulmány jelenleg vizsgálja, hogy az elektrofiziológiai vizsgálat segíti-e az ICD-indikáció felállítását STEMI utáni korai szakaszban csökkent BK EF esetén. A primer profilaktikus ICD-indikáció felülvizsgálatára echokardiográfia javasolt az MI utáni 6. hetet követően azon betegeknél, akiknél a pre-discharge BK EF $\leq$ 40% volt, mivel a 6 héten belüli vizsgálat még nem különbözteti meg a miokardiális stunningot és remodellinget.

## Krónikus koronáriabetegség

### SCD primer profilaxis csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegeknél

Az STEMI után 40 nap elteltével kb. 5% azon betegeknek az aránya, akiknél az LVEF $\leq$ 35%. Ezek a betegek fokozott SCD-kockázatnak vannak kitéve, ezért kísérő NYHA II–III. szívelégtelenség esetén primer prevenció ICD jön szóba (10). Az ICD megfontolandó NYHA I. betegeknél is, ha az LVEF $\leq$ 30%. Ebben a populációban az ICD által okozott halálozáscsökkenést négy rando-

mizált tanulmány igazolta. Koronáriabeteg, LVEF $\leq$ 40% és aszimptomatikus NSVT-vel rendelkező betegeknek a programozott extrastimuláció (PES) során kiváltott kamrai aritmia azonosíthat olyan betegeket, akiknek hasznos lehet az ICD a NYHA-osztálytól függetlenül. A korai revaszkularizációs stratégiák és az optimalizált gyógyszeres kezelés (OMT) csökkentették a szívelégtelen betegek SCD kockázatát (11). Bár az összhalálozás csökkent, az ICD által elért relatív csökkenés következetesen 27% volt, amit két újabb nagy prospektív tanulmány is megerősített: az EU-CERT-ICD 2014 és 2018 között 2327 és a SwedeHF registry 2000 és 2016 között 2610 beteg bevonásával (6, 7).

**2022. ESC-ajánlás:**

- primer prevenció ICD ajánlott CAD-betegeknél, akik NYHA II–III. szívelégtelenséggel és LVEF $\leq$ 35% rendelkeznek  $\geq$ 3 hónapos OMT ellenére – I/A indikáció.
- ICD megfontolandó CAD-betegeknél, NYHA I.

stádium és LVEF $\leq$ 30% esetén  $\geq$ 3 hónapos OMT ellenére is – IIa/B indikáció.

- ICD megfontolandó CAD-ben szenvedő,  $\geq$ 3 hónapos OMT ellenére LVEF $\leq$ 40% és NSVT-vel rendelkező betegeknek, ha PES során SMVT indukálható – IIa/B indikáció.

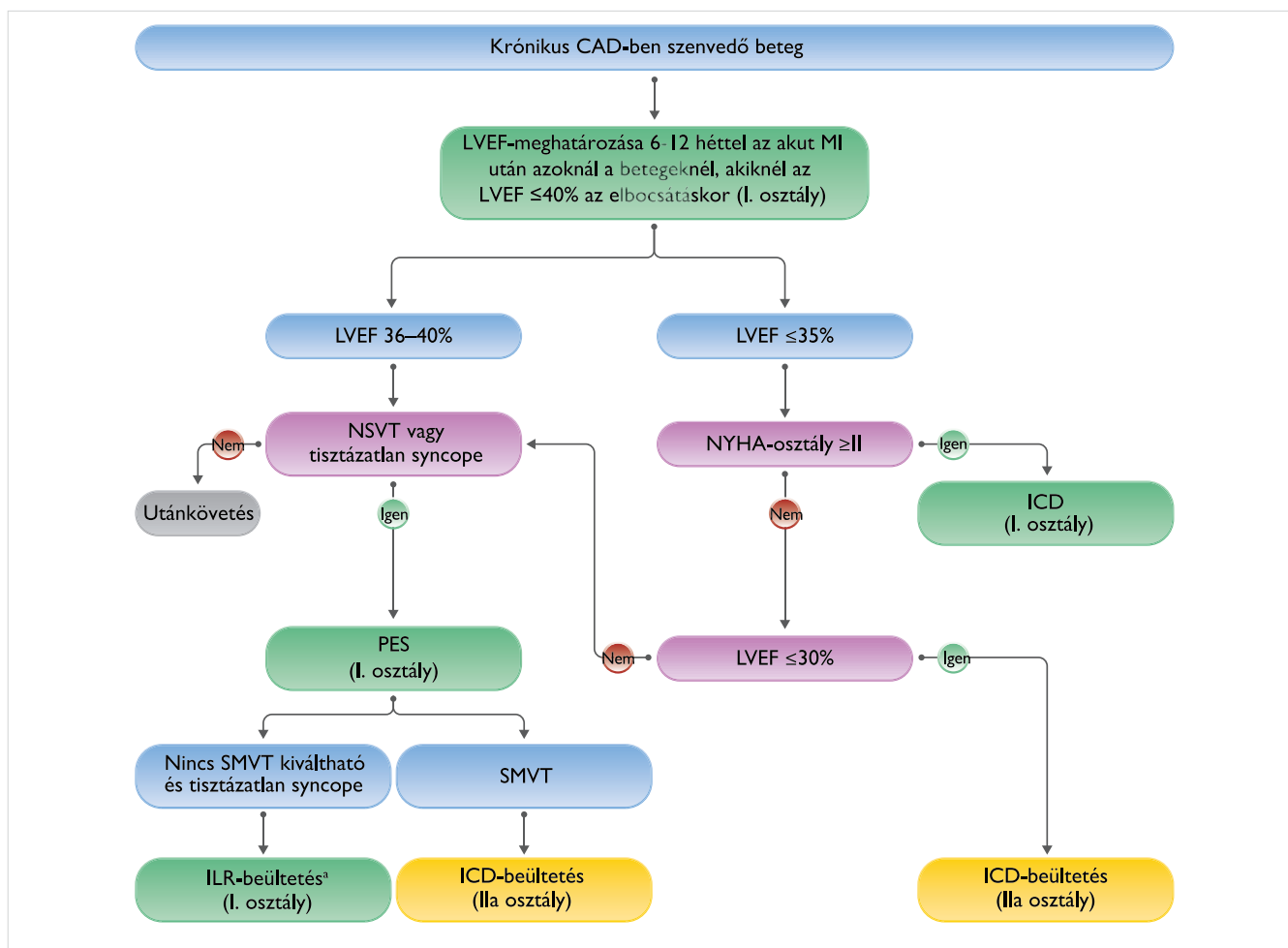
**SCD primer prevenciója megtartott vagy enyhén csökkent EF-fel rendelkező betegekben**

Nincs egyértelmű adat, amely támogatja MI után megőrzött vagy enyhén csökkent EF-fel rendelkező betegekben a primer profilaktikus ICD-t. PES ajánlott szívinfarktus utáni betegekben a noninvazív kivizsgálás után ismeretlen okú syncope esetén.

**Koronária-vasospazmus**

**2022. ESC-ajánlás:**

- SCA túlélőknél, akiknél koronárispazmus igazolható az ICD megfontolandó – IIa indikáció (1. ábra).



**1. ÁBRA.** Algoritmus a krónikus koszorúér-betegségben szenvedő csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegeknek a hirtelen szívhalálkockázat becsüléséhez és primer prevenciójához (1). CAD: koszorúér-betegség; ICD: beültethető kardioverter defibrillátor; ILR: implantálható loop recorder; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; MI: szívinfarktus; NSVT: nem tartós kamrai tachycardia; NYHA: New York Heart Association; PES: programozott extrastimuláció; SMVT: tartós monomorf kamrai tachycardia  
 \*2018-as ESC-guideline-ok a syncope diagnosízáról és kezeléséről. (Forrás: 2022-es ESC-guideline a kamrai ritmuszavarban szenvedő betegek kezeléséről és a hirtelen szívhalál megelőzéséről)

## Cardiomyopathiák

### Dilatatív cardiomyopathia (DCM)

A DCM jellemzője a balkamra-megnagyobbodás és szisztolés diszfunkció, amelyet nem koronáriabetegség vagy kóros megterhelés okoz. A DCM oka genetikai vagy szerzett lehet, ezek együtt is járhatnak, pl. postpartum, alkoholos vagy a kemoterápia utáni CMP-k esetén. A fenotípus idővel változhat és lehet, hogy nem mutatja a standard betegség kritériumokat a betegség első manifesztációjának idején, ezért hozták létre a hypokinetikus nem dilatatív cardiomyopathia (HND-CM) kategóriát. A felnőtteknél a DCM 1 éves halálozási aránya 20-25%, az 5 éves túlélés 50%. Az SCD a DCM-ben szenvedő betegek 12%-ában fordul elő, és 25-35%-ot tesz ki az összhálalozásból (8).

A LVEF-en és az NYHA-osztályon túlmenően a genetikai és a szív-MRI (CMR) vizsgálati eredmények is hozzájárulhatnak a rizikóbecsléshez (6, 8, 12, 13, 14, 15). Utóbbi vizsgálat egyre nagyobb szerepet kap a betegek kivizsgálása során. Egy 29 tanulmányt összesítő elemzés 2948 beteget vizsgált a CMR szerepéről a DCM-ben (16). A késői gadolinium-felhalmozódás (LGE) szignifikánsan összefüggött a kamrai aritmiákkal még az LVEF>35% betegek esetében is. Egy másik tanulmány 1020 betegében DCM miatt CMR-vizsgálat történt, ahol mind az LGE, mind az LVEF rizikótényezőnek bizonyultak az összhálalozás és a szívhalál szempontjából, de csak az LGE volt szignifikáns összefüggésben az SCD kockázatával.

A genetikai vizsgálaton és a CMR-en túl további SCD prediktorokat is vizsgáltak. Az ismeretlen okú syncope további értékelést igényel, a PES az esetek egy részében azonosíthatja a kiváltó okot. Alacsony LVEF-fel és ismeretlen okú syncopeval rendelkező DCM-betegeknél az aritmiaesemények kockázata hasonló volt, mint a korábbi CA esetén, és független volt a PES eredményétől. DCM-es betegeknél enyhén csökkent EF mellett a PES értékének növekedése várható (2. ábra).

DCM/HND-CM-betegek esetében optimalizált szívelégtelenség ellenes gyógyszeres kezelés (OMT) nélkülözhetetlen (17). A klinikai állapot újraértékelése 3 hónapos OMT után szükséges a primer prevenció ICD-beültetés előtt.

Hat vizsgálatban vizsgálták a primer prevenció ICD-k hatékonyságát a HFREF-ben szenvedő DCM-es betegeknél. Öt tanulmányból (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, COMPANION és SCD-HeFT) az első három kisebb, csak DCM-betegeket bevonó vizsgálat volt, míg az SCD-HeFT és a COMPANION nagyobb létszámban CAD és DCM-es betegeket is bevontak. A COMPANION-tanulmány CRT-defibrillátort, CRT-pacemakert és OMT-t hasonlított össze. Az öt vizsgálat metaanalízise kimutatta, hogy az ICD szignifikánsan, 31%-kal csökkentette a teljes halálozást a gyógyszeres kezeléshez képest. A DANISH-vizsgálatba 1116, NYHA II–III., nem iszkémiás, szisztolés szívelégtelen, LVEF≤35% beteget vontak be, majd OMT-t követően ICD-re ran-

domizálták (8). Az ICD-re randomizált betegekben nem volt megfigyelhető a teljes halálozás csökkenése, annak ellenére, hogy az ICD-s csoportban szignifikánsan csökkent az SCD. Ennek lehetséges magyarázata az alacsony SCD-arány a vizsgálatban (4,3% ICD-csoport és 8,2% kontrollcsoport), az optimális gyógyszeres terápia (>90% ACE-gátlót és béta-blokkolót, >50%-a MRA-t kapott), valamint a CRT magas prevalenciája (58%). A hat primer prevenció vizsgálat metaanalízise kimutatta, hogy az ICD-vel csökkent az összhálalozás (18). A DANISH-vizsgálat eredményei kimutatták, hogy tovább kell finomítani a primer prevenció ICD indikációját a DCM-ben: figyelembe kell venni az életkort és a társbetegségeket (18). A vizsgálatban az ICD a fiatalabb betegek esetében szignifikánsan alacsonyabb halálozási aránnyal járt együtt (8), összhálalozás csökkent a 70 évnél fiatalabb betegeknél, de a 70 évnél idősebbeknél nem. Hiányoznak azok a prospektív tanulmányok, amelyek az ICD előnyeit értékelnék DCM/HND-CM-betegeknél, akiknél mérsékelt LV-diszfunkció áll fenn, de VA-val és SCD-vel összefüggésbe hozható kockázati tényezőkkel rendelkeznek (pl. LGE a CMR-en, patogén mutációk, ismeretlen okú syncope, indukálható SMVT) (16, 19–22).

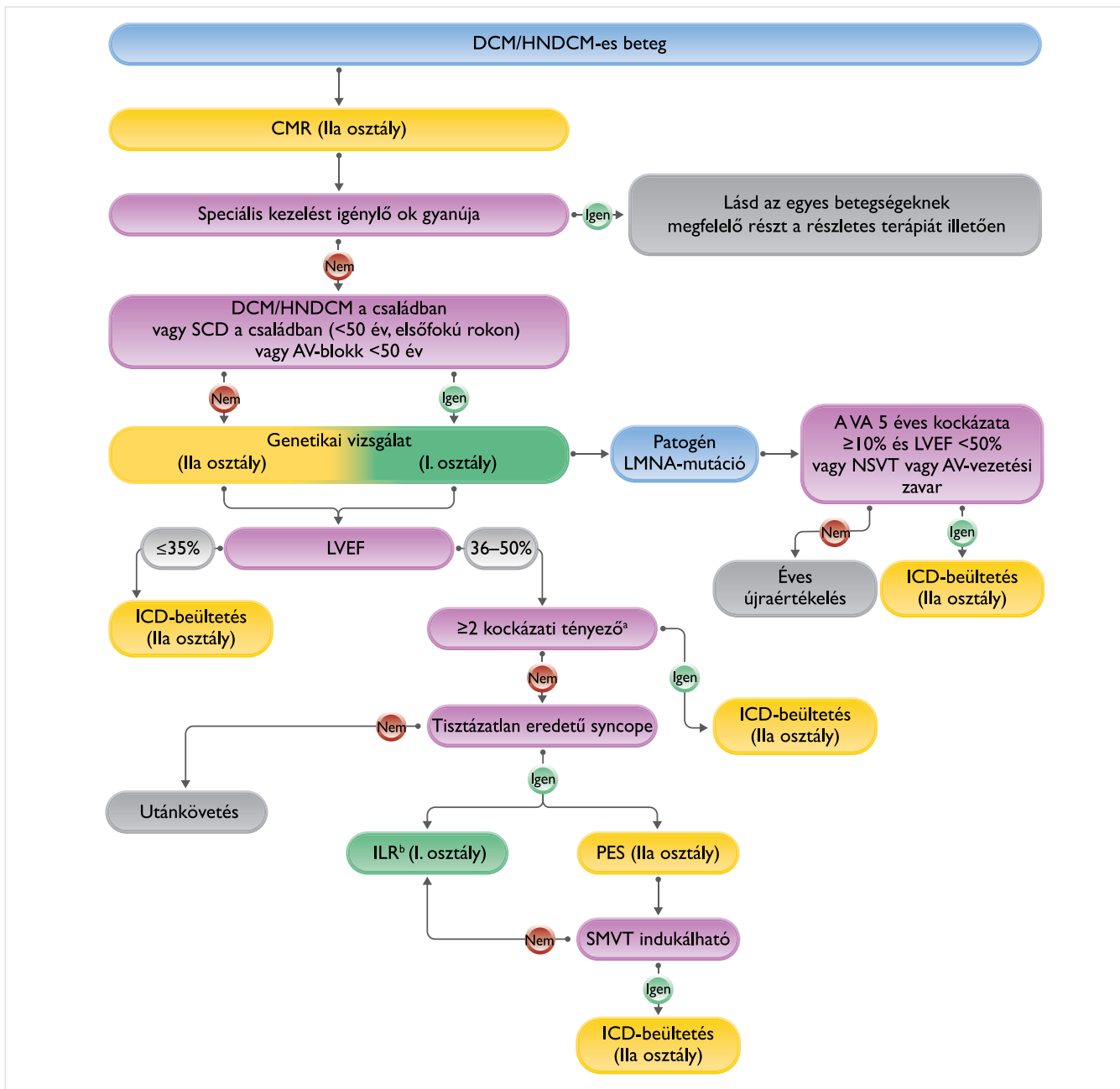
#### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD megfontolandó DCM/HND-CM-betegeknél, NYHA II–III. szívelégtelenség és LVEF ≤35% esetén ≥3 hónapos OMT után – I-ről IIa/A indikációra változott!
- ICD megfontolandó LMNA-gén patogén mutációval rendelkező DCM/HND-CM-betegeknél, ha az életveszélyes VA 5 éves becsült kockázata ≥10%, és NSVT vagy LVEF<50% vagy AV-vezetési zavar igazolható – IIa/B indikáció.
- ICD megfontolandó DCM/HND-CM-betegeknél, ha az LVEF<50% és ≥2 kockázati tényező áll fenn (syncope, LGE a CMR-en, PES során indukálható SMVT, patogén LMNA, PLN, FLNC vagy RBM20 génmutáció) – IIa/C indikáció.

### Aritmogén jobb kamrai cardiomyopathia (ARVC)

Az ARVC egy örökletes betegség, amelyet fibrotikus és zsíros miokardiális átépülés jellemez. Azok a betegek, akik első alkalommal SCD tüneteiket mutatják, általában fiatalabbak (23 [13–57] év), mint azok, akik SMVT tüneteivel jelentkeznek (36 [14–78] év). Az ARVC-t patogén génmutációk okozzák döntően a dezmoszomális génekben. Az érintett betegeknél az SCD és a VA gyakran fordul elő terhelés során, és a nagy dózisu izoproterenol az ARVC-betegek >90%-ánál VT-t idézhet elő, ami igazolja a szimpatikus stimuláció szerepét az aritmogenitásban. Az ICD nélküli ARVC-s betegek 4,6-6,1%-ánál fordult elő SCA, és 23%-ánál nem halálos SMVT. A magas kamrai aritmia kockázatú ARVC-betegeknél 23-48%-ánál appropriate ICD-terápiát





**2. ÁBRA.** Algoritmus a DCM/HNDCM-ben szenvedő csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegek hirtelen szívhalálkockázat becsüléséhez és primer prevenciójához (1). AV: pitvar-kamrai; CMR: szív-MRI; DCM: dilatatív cardiomyopathia; HNDCM: hipokinetikus nem dilatatív cardiomyopathia; ICD: beültethető kardioverter defibrillátor; ILR: implantálható loop recorder; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; NSVT: nem tartós kamrai tachycardia; PES: programozott extrastimuláció; SCD: hirtelen szívhalál; SMVT: tartós monomorf kamrai tachycardia; VA: kamrai aritmiák. <sup>a</sup>Rizikófaktorok: tisztázatlan eredetű syncope, a PLN, FLNC vagy RBM20 patogén variánsai, LGE a CMR-en, indukálható SMVT a PES-en. <sup>b</sup>2018 ESC-guideline a syncope diagnózisáról és kezeléséről. (Forrás: 2022-es ESC-guideline a kamrai ritmuszavarban szenvedő betegek kezeléséről és a hirtelen szívhalál megelőzéséről)

ra került sor az utánkövetési idő alatt. Az SCD szempontjából veszélyeztetett ARVC-betegek azonosítása nehéz, és az életveszélyes VA-k kockázati tényezőit alátámasztó bizonyítékok korlátozottak. Az aritmogén syncope a legtöbb ARVC-s beteg vizsgálatban a későbbi események prediktora volt, ezeknél a betegeknél megfontolandó az ICD-beültetés (23). Az RV- és

LV-diszfunkciót a magasabb aritmiakockázattal hozták összefüggésbe (24). Súlyos RV-diszfunkcióban szenvedő betegeknél (RVEF≤35%) megfontolandó az ICD, míg a jelentős LV-érintettségű (LVEF≤35%) ARVC-betegeket az ICD-beültetésre vonatkozó DCMP-ajánlásnak megfelelően kell kezelni. Egy vizsgálatban mind az NSVT, mind a pozitív eredményű PES előre jelezte

az aritmiaeseményeket, mások alacsony diagnosztikai pontosságról számoltak be (23). Az ICD megfontolandó a mérsékelt RV- (<40%) és/vagy LV-diszfunkcióval (<45%) rendelkező, tünetes ARVC-betegeknél, akiknél NSVT vagy PES során kiváltható SMVT igazolható.

#### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD megfontolandó olyan betegeknél, akiknél ARVC és aritmia syncope áll fenn – IIb-ről IIa/B indikációra változott.
- ICD megfontolandó olyan betegeknél, akiknél ARVC és súlyos RV vagy LV szisztolés diszfunkció áll fenn (25, 26) – IIb-ről IIa/C indikációra változott.
- ICD megfontolandó azon tünetes betegeknél, akiknél ARVC, mérsékelt jobb vagy bal kamrai diszfunkció és NSVT vagy a PES során indukálható SMVT áll fenn (27, 23) – IIa/C indikáció.

### Hipertrófiás cardiomyopathia (HCM)

A HCM-et a megnövekedett LV-falvastagság jellemzi, amelyet nem magyaráz kóros terhelési körülmény (pl. magasvérnyomás- vagy billentyűbetegség) (28). A HCM-et általában autoszomális domináns mutáció okozza, éves mortalitása a legtöbb vizsgálatban 1-2% a modern kezelési stratégiák mellett. Az SCD vagy az appropriate ICD-terápia éves aránya kb. 0,8%, de nagymértékben függ az életkortól és a kockázati profiltól (29). Az SCD gyakran összefügg a VA-val, amely lehet iszkémia, bal kamra kiáramlási traktus elzáródása vagy szupraventrikuláris aritmia következménye is. Az SCD-t a testmozgás is kiválthatja, így a versenysporttól eltiltandók ezek a betegek, bár újabb adatok arra utalnak, hogy a rizikófaktorok nélküli HCM-es betegek esetében az erőteljes testmozgás sem jár együtt a VA-val. A primer prevencióban kihívást jelent az SCD magas kockázatával rendelkező betegek azonosítása. A 24/48 órás EKG-monitorozás során a betegek 20-25%-ánál azonosítható NSVT, amely prevalenciája az életkorral nő, korrelál az LV falvastagságával és a CMR-en észlelt LGE-vel (28). Az NSVT prognosztikai értéke az SCD szempontjából fontosabb a 30 évnél fiatalabbak esetében. Az NSVT időtartama, gyakorisága vagy aránya és a HCM prognózis közötti kapcsolat nem egyértelmű. A terheléses vizsgálat során dokumentált NSVT összefüggésbe hozható az SCD magasabb kockázatával. Hét tényezőn (életkor, LV-falvastagság, LA-méret, LVOT-gradiens, NSVT, ismeretlen okú syncope és SCD családi anamnézis) alapuló 5 éves SCD kockázati becslési pontszámot dolgoztak ki (HCM Risk-SCD score) (29). A közepes vagy alacsony kockázatú betegeknél további tényezőket is figyelembe kell venni, mint az LV szisztolés diszfunkció, az apikális aneurizma, a kiterjedt LGE, valamint az egy vagy több szarkomer-mutáció megléte (30, 31). Az LV-tömeg  $\geq 15\%$ -át érintő LGE a CMR-en az SCD jó prediktora. A betegek hosszú távú értékeléséhez nélkülözhetetlen az időszakos újraértékelés. A PES által kiváltott VA-t nem specifikus paraméternek tekintik, bár ellent-

mondásos eredményekről is beszámoltak. 1–16 év közötti HCM-es gyermekek esetében a primer profilaxisra a HCM Risk-Kids score-t fejlesztették ki (5, 32). Tartalmazza az ismeretlen okú syncope-t, a maximális LV-falvastagságot, a nagy bal pitvari átmérőt, az alacsony LVOT-gradienst és az NSVT-t.

A 2020-as AHA/ACC szakmai irányvonala HCM-ben kisé eltérő megközelítést javasol az ICD-terápiára való betegkiválasztásra. Amennyiben családi SCD, masszív bal kamrai hipertrófia, ismeretlen okú syncope, apikális aneurizma vagy 50%-nál kisebb BK EF áll fenn, úgy ICD-implantációt 2a szintű indikációval ajánl. Ezek hiányában a 24/48 órás Holter EKG-monitorozás során észlelt NSVT esetén az ICD 2b indikációs ajánlással megfontolható (gyermekek esetében 2a indikációs szint). Az eddigi tényezők hiánya esetén amennyiben a CMR-vizsgálaton 15%-ot meghaladó LGE bizonyítható, úgy az ICD szintén 2b indikációs ajánlással megfontolható.

#### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD megfontolandó 16 éves vagy annál idősebb betegeknél, akiknél a hirtelen halál becsült 5 éves kockázata  $\geq 6\%$  (29) – IIa/B indikáció.
- ICD megfontolandó 16 éves vagy annál idősebb HCM-es betegeknél, akiknél az SCD 5 éves kockázata közepes ( $\geq 4$  és  $< 6\%$  közötti) és jelentős LGE van a CMR-en (LV-tömeg  $\geq 15\%$ -a); vagy LVEF  $< 50\%$ ; vagy rendellenes vérnyomásválasz igazolható terhelés során vagy LV apikális aneurizma vagy szarkomer patogén mutáció jelenléte (30, 31) – IIa/B indikáció.
- 16 évesnél fiatalabb HCM-es gyermekeknél, akiknél a hirtelen halál becsült 5 éves kockázata  $\geq 6\%$  (HCM Risk-Kids score), megfontolandó az ICD (5,32) – IIa/B indikáció.
- ICD megfontolható a 16 éves vagy annál idősebb HCM-es betegeknél, akiknél az SCD becsült 5 éves kockázata  $\geq 4$  és  $< 6\%$  között van (29) – IIb/B indikáció.
- ICD megfontolható 16 éves vagy annál idősebb HCM-es betegeknél, akiknél az SCD becsült 5 éves kockázata  $< 4\%$  és jelentős LGE a CMR-en (LV-tömeg  $\geq 15\%$ -a) vagy LVEF  $< 50\%$  vagy LV apikális aneurizma áll fenn (30, 31) – IIb/B indikáció.

### Bal kamrai non-compactio (LVNC)

Az LVNC a betegségek heterogén csoportja. A képalakító paraméterek alapján a noncompactio egészséges populációban is előfordulhat. Szív-ér rendszeri halálozás kockázata hasonló a DCM-betegekéhez, és nincs összefüggésben a trabekuláció mértékével. A CMR-en az LGE által igazolt fibrózis megtartott EF-ű LVNC-betegekben összefüggött a súlyos kardiológiai eseményekkel (abortált szívhalál, ICD-terápia, szívtranszplantáció/LVAD) egy metaanalízisben.

### 2022. ESC-ajánlás:

- LVNC cardiomyopathia fenotípusú betegeknél a DCM/HNDCM-ajánlásoknak megfelelően megfontolandó az ICD az SCD primer prevenciója céljából – IIa/C indikáció.

## Restriktív cardiomyopathia

A restriktív cardiomyopathia fenotípusa ritka, és különböző betegségek következménye lehet, beleértve infiltratív rendellenességeket (pl. amyloidosis) és tárolási betegségeket (pl. Andersen–Fabry-kór), amelyek azonosítása kulcsfontosságú a terápia irányításához.

A Fabry-kórban a kardiovaszkuláris halálesetek többségét SCD kategóriájába sorolta egy 13 tanulmányt áttekintő metaanalízis. A magasabb életkort, a férfinevet, az LVH-t, az LGE-t és az NSVT-t, mint az SCD potenciális rizikófaktorait azonosították. A rendelkezésre álló single-center vizsgálatok többségének retrospektív, obszervációs jellege, a kardiovaszkuláris halálozások és az SCD alacsony abszolút száma nem teszik lehetővé a primer prevenció ICD-beültetésére vonatkozó iránymutatást.

Az amyloidosist különböző hibás prekursorfehérjék okozhatják, amelyek lerakódásokhoz vezetnek a szövetekben. A szívamyloidosis főként a könnyűlánc amyloidhoz vagy transztiretin-amyloidhoz kapcsolódik, utóbbi felosztható vad típusú, szenilis amyloidra (gyakran jár AV-vezetési zavarral és pitvari aritmiával), valamint a TTR-gén mutációi miatt kialakult amyloidosissal. Az amyloid könnyűlánc-amyloidosis kezelésében elért eredmények ellenére a szív érintettségű betegek prognózisa rossz. A primer prevenció ICD előnye a szívamyloidosisban szenvedő betegeknél bizonytalan. Hemodinamikailag nem tolerált VT-s betegeknél a nem aritmia eredetű halál és a nem szív eredetű halál kockázatainak gondos értékelése után kell megfontolni az ICD alkalmazását. Primer profilaktikus indikáció nincs.

## Neuromuskuláris betegségek

A neuromuskuláris betegségeken az aritmiák gyakoriak és gyakran a betegség első megnyilvánulásai lehetnek. A myotóniás disztrófia, amit a SCN5A-gén hibája okoz a leggyakoribb izomdisztrófia a felnőtt lakosság körében, de a Duchenne-disztrófia is gyakori. A neuromuskuláris rendellenességek ingervezetési- és ritmuszavarokkal járnak, amelyek életveszélyesek is lehetnek. Az ICD előnye az egyes altípusok esetében mérlegelni kell az általános prognózissal együtt. Bár az adatok hiányosak, pacemaker helyett ICD-beültetés előnyösebb lehet azon myotóniás disztrófiás betegeknél, akiknél a VA és az SCD rizikófaktorai állnak fenn. 1B-típusú végtag-övi vagy Emery–Dreifuss-izomdisztrófiában szenvedő betegeknél, akiknél pacemaker-in-

dikáció áll fenn vagy a CMR-en jelentős LGE látható, fontolóra kell venni az ICD beültetését. Duchenne/Becker-betegknél, ha a CMR jelentős LGE-t mutat, a pacemaker helyett ICD beültetése megfontolandó. Azok a myotóniás disztrófiás betegek, akiknél a syncope feltehetőleg VA miatt következett be, és akiknél nem bundle branch reentry VT (BBR-VT) reprodukálható, magas aritmia SCD kockázatúnak tekintendők, és fontolóra kell venni az ICD alkalmazását.

### 2022. ESC-ajánlás:

- AV-vezetési zavar nélküli, myotóniás disztrófiás betegeknél, akiknél a VA-ra gyanús syncope áll fenn, megfontolandó az ICD – IIa/C indikáció.
- Myotóniás disztrófiás betegeknél, akiknél a palpáció erősen gyanús VA-ra és nem-BBR-VT indukálható, az ICD-beültetés megfontolandó – IIa/C indikáció.
- 1B-típusú végtag-övi vagy Emery–Dreifuss-izomdisztrófiában szenvedő és pacemaker-indikációval rendelkező betegeknél fontolóra kell venni az ICD-beültetést – IIa/C indikáció.
- Duchenne/Becker-izomdisztrófiás betegeknél, akiknél a CMR-en jelentős az LGE, megfontolható az ICD beültetése – IIb/C indikáció.
- ICD beültetése pacemaker helyett megfontolható azon myotóniás disztrófiás betegeknél, akiknél a VA és az SCD egyéb kockázati tényezői fennállnak – IIb/C indikáció.

## Gyulladásos szívbetegségek

### Myocarditis

A betegségnek nincs patognomikus klinikai megjelenési formája, az enyhe tünetektől a súlyos szívelégtelenségig, a teljes AV-blokkig és az SCD-ig terjed. Diagnózisa a klinikai megjelenésen, az emelkedett troponinszinten, az EKG-n, az LV-diszfunkción, a CAD vagy billentyűbetegség hiányán, valamint a CMR vagy PET-CT-leleten alapul. A fiatalokban az SCD-k 2-12%-a szívizomgyulladásal lehet kapcsolatos. Egy vizsgálatban VF-ről vagy CA-ról számoltak be a myocarditis-es esetek 2,5%-ában. A tachyarrhythmiák 2,3-szoros megnövekedett halálozási kockázattal jártak. Az óriássejtes myocarditis ritka, de nagyobb az életveszélyes VA-k kockázata, amelyek a betegek 14%-ánál jelentkeznek. A betegek több mint felénél refrakter aritmia alakul ki. A szívizomgyulladást gyakran a DCM előfutárának tekintik (33). Egy retrospektív tanulmányban a DCM okaként a szívizomgyulladást azonosították az esetek 12%-ában. Egyértelmű primer profilaktikus ICD-indikáció nincs.

### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD ajánlott a myocarditis krónikus fázisában felépő, hemodinamikailag nem tolerálható SMVT-s betegeknél – IIa I. indikációra változott.

- A myocarditis krónikus fázisában fellépő, hemodinamikailag tolerálható SMVT esetén ICD megfontolandó – IIa/C indikáció.

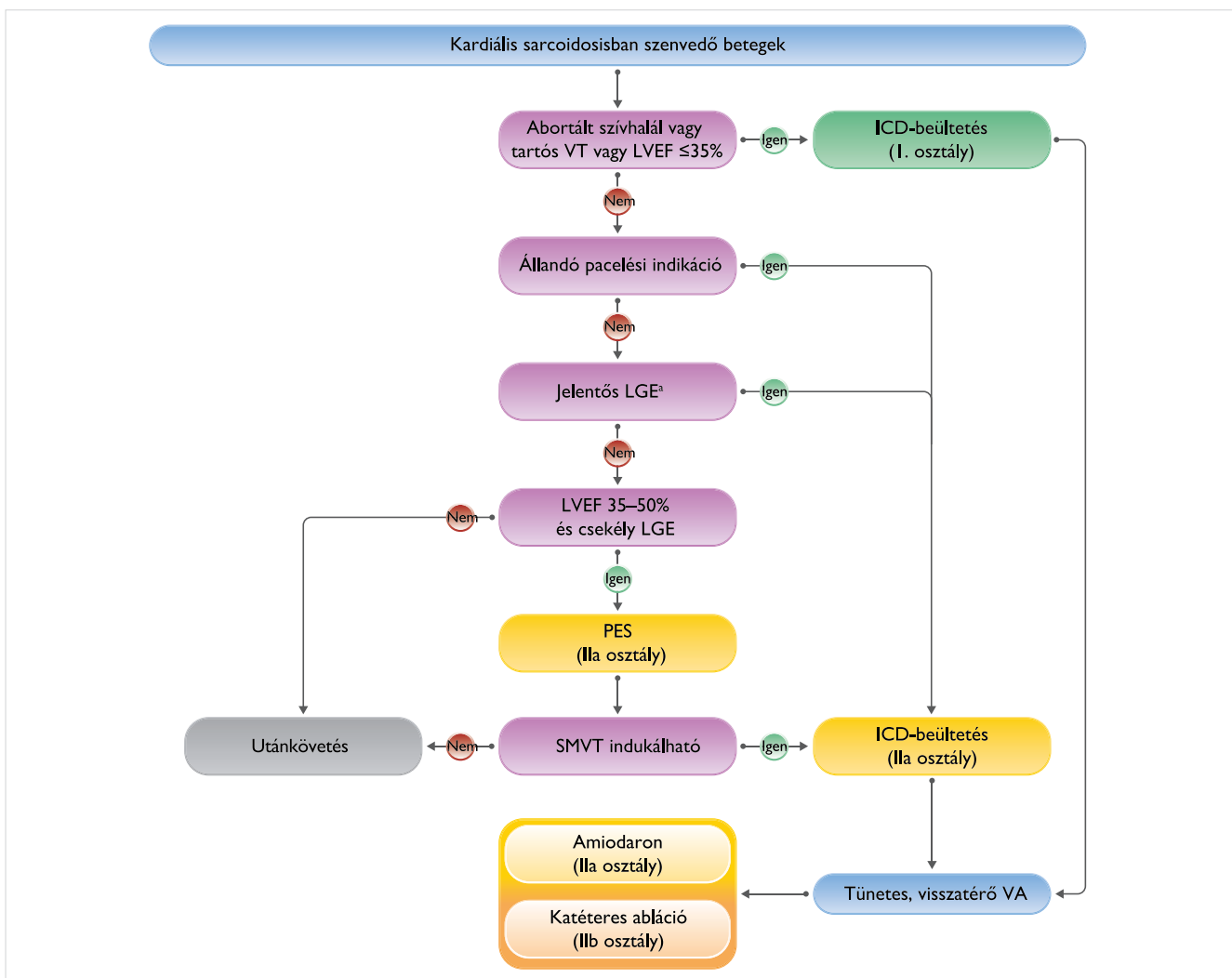
### Szív sarcoidosis

A sarcoidosis ismeretlen okú, genetikai hajlamú, több szervrendszerre kiterjedő gyulladásos betegség, amelyet a T-lymphocyták, mononukleáris fagocyták és el nem sajtosodó granulomák felhalmozódása jellemez, ami hegesedéshez vezet. A szív sarcoidosis manifesztációi az LV-diszfunkció, az AV-vezetési zavarok és a VA-k. A teljes AV-blokk elsősorban az akut gyulladásos fázisban alakul ki, míg a tartós VT gyakran a betegség előrehaladott stádiumában alakul ki. VA és SCD előfordulhat enyhén csökkent vagy normális LVEF-fel rendelkező betegeknél is. A PES, a PET-CT és az LGE-CMR használható a VA kockázatbecslésében. Az adatok alátámasztják az ICD alkalmazását az SCD primer prevenciójában LVEF≤35% betegeknél (34). Függetle-

nül az LVEF-től az ICD-t azoknál a betegeknél is meg kell fontolni, akiknél pacemaker-indikáció áll fenn, vagy akiknél a CMR jelentős heget igazol (35).

### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD ajánlott olyan szív sarcoidosisos betegeknél, akiknél az LVEF≤35% – IIb-ről IB indikációra változott (34, 36).
- Szív sarcoidosisos betegeknél, akiknél a magas fokú AV-blokk miatt tartós pacemakerigény van, az ICD-t az LVEF-től függetlenül meg kell fontolni – IIb-ről IIa/C indikációra változott.
- Szív sarcoidosisos betegeknél, akiknél az LVEF>35%, de az akut gyulladás megszűnése után a CMR-en jelentős LGE-t mutatnak, megfontolandó az ICD (35) – IIa/B indikáció.
- Szív sarcoidosisos, 35-50%-os LVEF-fel és PES-sel indukálható SMVT-vel rendelkező betegeknél megfontolandó az ICD – IIa/C indikáció (3. ábra).



**3 ÁBRA.** Algoritmus SCD-prevencióra szív sarcoidosisban (1). ICD: beültethető kardioverter defibrillátor; LGE: késői gadolínium-halmozás; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; PES: programozott extrastimuláció; SMVT: tartós monomorf kamrai tachycardia; VA: kamrai aritmia; VT: kamrai tachycardia. <sup>a</sup>Legalább 9/22 szegmenst vagy az LV tömegének legalább 22%-át érintő LGE-t aritmiás végpontokkal hozták összefüggésbe. (Forrás: 2022-es ESC-guideline a kamrai ritmuszavarban szenvedő betegek kezeléséről és a hirtelen szívhalál megelőzéséről)



## Szívbillentyű-betegségek

A szívbillentyű-betegségek mind a pre-, mind a posztoperatív időszakban hajlamosítanak az SCD-re. Obszervációs tanulmányok azt mutatták, hogy a billentyű műtét után megmaradó LV-diszfunkcióval rendelkező, ICD-beültetésen átesett betegek appropriate ICD-terápiákat kapnak, és halálozási arányuk hasonló az iszkémiás vagy DCM-es betegekéhez. Az ICD-beültetésnek ezeknél a betegeknél ezért a DCM/HNDCM-ajánlásokat kell követnie. Az ICD szerepe az SCD megelőzésében a TAVI után kevésbé egyértelmű. A morfológiai diagnózis kritériumait alkalmazva (pl. myxomatosus mitralis billentyű) egy post mortem vizsgálat során a mitralis prolapsust (MVP) a fiatalkori SCD összes esetének 7%-ával hozták összefüggésbe. Kórbonctani és LGE-CMR-vizsgálatokban igazolták a szívizom-fibrózist, amely az infero-bazális LV szabad falat, és a papilláris izmokat érintette, amelyet a mitralis billentyű apparátusának túlzott mobilitásából adódó megnyúlásával és feszülésével hozták összefüggésbe (37). Az „aritmogén MVP-szindróma” kritériumai, amelyeket az SCD fokozott kockázatával hoztak összefüggésbe a fiatal felnőttkor (főleg nők), a QT<sub>c</sub>-megnyúlás és/vagy negatív T-hullám az inferior EKG-vezetékekben, a mitralis gyűrű dysjunctio, bileaflet érintettség, a gyakori PVC-k vagy non-sustained PVT a Holter-monitorozás és/vagy terheléses vizsgálat során (38, 39). A csökkent LVEF és/vagy a szívizomfibrózis a CMR-en növelheti a kockázati profilt.

### 2022. ESC-ajánlás:

- Billentyűbetegség és a műtéti korrekciót követően is tartósan fennálló LV-diszfunkcióval rendelkező betegek esetében ajánlott a primer prevenció ICD a DCM/HNDCM ajánlásoknak megfelelően – I/C indikáció.

## Veleszületett szívbetegség (CHD)

Egyre kevesebb beteg hal meg perioperatív események és korai szívelégtelenség miatt, így az SCD a korrigált CHD-vel rendelkező felnőttek halálzásának vezető oka lett. A műtétek utáni szívizom-hegesedés, és a fennmaradó anatómiai rendellenességek képezik a VA-k szubsztrátumát. A biventrikuláris fiziológiával és szisztémás LV-vel rendelkező betegeknél az LVEF≤35% kritériumot használják a primer prevenció ICD indikációjához. A primer prevenció ICD előnyei az egykamrás vagy szisztémás RV-vel rendelkező betegek esetében kevésbé jól megalapozottak, és a betegség- és betegspecifikus tényezők figyelembe vételét igénylik.

### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD javasolt biventrikuláris fiziológiájú CHD-vel és bal szisztémás kamrával rendelkező felnőtteknél,

akiknél EF≤35%, és NYHA II–III. szívelégtelenség áll fenn ≥3 hónapos OMT ellenére – I/C indikáció.

- Feltételezett aritmia syncopés CHD-betegeknél, akiknél legalább mérsékelt kamrai diszfunkció vagy PES-en indukálható SMVT áll fenn, megfontolandó az ICD – IIa/C indikáció.
- Egykamrás vagy szisztémás RV-diszfunkcióban szenvedő, további kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél megfontolandó az ICD – IIb/C indikáció.
- Fallot-tetralógia korrekciót követően aritmia tünetekkel és pozitív PES-sel vagy más kockázati tényezők és pozitív PES kombinációjával rendelkező betegeknél megfontolandó az ICD – IIa/C indikáció.

## Long QT-szindróma (LQTS)

Az LQTS-t megnyúlt QT-intervallum és főként adrenerg aktiváció által kiváltott VA-k jellemzik. A kezeletlen LQTS-s tünetmentes betegeknél az SCD éves aránya <0,5%, a kórtörténetben szereplő syncope esetén 5%. ICD akkor indokolt, ha a betegnél az optimális gyógyszeres kezelés ellenére syncope vagy VA lép fel, mivel a syncope a CA fokozott kockázatával jár együtt. A tünetmentes LQTS-betegeknél, akik az 1-2-3 LQTS kockázati kalkulátor szerint magas kockázatúak, az OMT mellett profilaktikus ICD-terápia is megfontolandó (40).

### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD ajánlott azon LQTS-s betegeknél, akik tüneteket mutatnak (aritmia syncope, instabil VA) miközben béta-blokkolót és genotípus-specifikus terápiát kapnak IIa-ról I/C indikációra változott.
- Tünetmentes, magas kockázatú (1-2-3 LQTS kockázati kalkulátor) LQTS-betegeknél a genotípus-specifikus gyógyszeres terápia (LQT3-betegeknél mexiletin) mellett megfontolandó az ICD (40) – IIb/B indikáció.

## Andersen–Tawil-szindróma

Ritka betegség (1:1 000 000), amelyet gyakori VA (pl. bidirekcionális VT), diszmorfológiák és periodikus bénulás jellemez.

### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD megfontolandó Andersen–Tawil-szindrómás betegeknél, akiknek kórtörténetében ismeretlen okú syncope szerepel, vagy tolerálható tartós VT-ben szenvednek – IIb/C indikáció.

## Brugada-szindróma (BrS)

BrS-t diagnosztizálható azon betegeknél, akiknél egyéb szívbetegség nem igazolható és spontán 1-es típusú EKG-mintázat látható, függetlenül a tünetektől, az álta-

lános populációban való ritkasága és a kockázattal való összefüggés miatt (41). A recidív VF kockázata a CA utáni betegek körében 10 éven belül 48%. A BrS-betegek többsége tünetmentes, akiknél az aritmiaesemények előfordulása évente 0,5% (42). A spontán 1-es típusú EKG-minutázat, valamint más EKG-markerek (korai repolarizációs, QRS-fragmentáció) magasabb kockázattal járnak.

#### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD megfontolandó 1-es típusú Brugada EKG és aritmia syncope esetén – IIa/C indikáció.
- ICD megfontolható tünetmentes BrS-betegeknél, akiknél a PES során VF indukálható 2 extrastimulációig – IIb/C indikáció.

### Korai repolarizációs szindróma

A korai repolarizációs szindróma (ERS) PVT vagy VF után újraélesztett, egyéb szívbetegség nélküli betegnél diagnosztizálható, akinél korai repolarizációs mintázat (ERP):  $\geq 1$  mm J-pont-emelkedés látható  $\geq 2$  szomszédos inferior és/vagy laterális EKG-elvezetésben (43). Korábbi CA nélküli ERS gyanús betegek kockázati becslésére vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Az ERP-s tünetmentes személyek prognózisa jó, az ICD-terápia általában nem javallott. Ha azonban nagy kockázatú ERP és ismeretlen okú juvenilis hirtelen halál szerepel a családi anamnézisen, akkor megfontolható az ICD-beültetés.

#### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD megfontolható ERP és aritmia syncope, valamint további kockázati jellemzőkkel (családban ismeretlen okú SD 40 év alatt, vagy családban ismert ERS) rendelkező egyének esetében – IIb/C indikáció.
- ICD megfontolható olyan tünetmentes egyéknél, akiknél magas kockázatú ERP igazolható a családban ismeretlen okú fiatalkori hirtelen halál előfordulásával – IIb/C indikáció.

### Katekolaminerg polimorf kamrai tachycardia (CPVT)

A CPVT egy örökletes rendellenesség, amelyet katekolamin által kiváltott bidirekcionális VT és PVT jellemez SHD vagy iszkémia hiányában. A terheléses vizsgálat kiváltja a diagnosztikus bidirekcionális vagy PVT-t (43). A gyermekkori diagnózis, a béta-blokkoló-terápia hiánya és a terheléses vizsgálat során teljes dózisú béta-blokkoló mellett fellépő komplex ritmuszavarok előjelezői az aritmiaeseményeknek. Szekunder profi-laktikus ICD-indikációk állnak fenn.

#### 2022. ESC-ajánlás:

- ICD megfontolandó olyan CPVT-s betegeknél,

akiknél aritmia syncope és/vagy dokumentált bidirekcionális/PVT jelentkezik, miközben a maximális tolerálható béta-blokkoló-dózist és flekainidet kapnak – I-ről IIa indikációra változott.

### Szívtranszplantáció (HTX)

A HTX jelölt betegek SCD-kockázatnak vannak kitéve és magas a VA előfordulása. A nagy regiszterek adatai az ICD általi túlélési előnyre utalnak.

#### 2022. ESC-ajánlás:

- Szívátültetésre váró betegeknél megfontolandó az ICD primer prevenció céljából – IIa/C indikáció.
- Szívátültetés után azon betegeknél, akiknél szív-allograft-vasculopathia vagy kezelt rejekció áll fenn, fontolóra vehető az ICD – IIb/C indikáció.

### A hirtelen szívhalál megelőzése idősekben

Számos vizsgálatban a magas életkor az ICD-től várható előnyök csökkenésével járt együtt. A négy MADIT-vizsgálat ICD-s betegeinek elemzésében a 75 évnél alacsonyabb életkor a VT/VF, míg a 75 évnél magasabb kor a nem aritmia eredetű halálozás prediktora volt. A DANISH-vizsgálatban az ICD és a túlélés közötti kapcsolat lineárisan csökkent az életkor növekedésével, míg 70 éves korhatár alatt a magasabb túlélést igazolta (12). Az EU-CERT-ICD-vizsgálatban primer prevenció ICD-re javasolt betegek körében nem igazolták az ICD előnyét 75 évnél idősebb betegeknél, míg 75 év alatt jelentős túlélési előny mutatkozott (6). Az életkori határérték önmagában nem képes megfelelően irányítani az ICD-beültetésről szóló döntést, és az ICD-indikációnak idős betegeknél az általános állapotot és a társbetegségeket figyelembe vevő, személyre szabott értékelésen kell alapulnia.

#### 2022. ESC-ajánlás:

- Idős betegeknél, akiknél az életkora és társbetegségei miatt nem várható az ICD-kezelés előnye, megfontolható a primer prevenció ICD mellőzése (12, 44, 45) – IIb/B indikáció.
- ICD csak olyan betegek esetében javasolt, akiknél várhatóan jó minőségű túlélés várható  $>1$  év – I/C indikáció.

### Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

**Irodalom**

1. Katja Zeppenfeld, Jacob Tfelt-Hansen, Marta de Riva, et al. ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), European Heart Journal October 21 2022; 43(40): 3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
2. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778–1785. <https://doi.org/10.1056/nejm200006153422403>
3. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019; 140: 293–302. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.039410>
4. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 142: 217–229. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047235>
5. Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-kids). *JAMA Cardiol* 2019; 4: 918–927. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2861>
6. Zabel M, Willems R, Lubinski A, et al. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020; 41: 3437–3447. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa226>
7. Schrage B, Uijl A, Benson L, et al. Association between use of primary-prevention implantable cardioverter-defibrillators and mortality in patients with heart failure: a prospective propensity score-matched analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation* 2019; 140: 1530–1539. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.043012>
8. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; 375: 1221–1230. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1608029>
9. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–1549. <https://doi.org/10.1056/nejmoa050496>
10. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043399>
11. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 41–51. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609758>
12. Elming MB, Nielsen JC, Haarbø J, et al. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017; 136: 1772–1780. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028829>
13. Kristensen SL, Levy WC, Shadman R, et al. Risk models for prediction of implantable cardioverter-defibrillator benefit. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 717–724. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.019>
14. Wolff G, Lin Y, Karathanos A, et al. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 501–513. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1079-0>
15. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151–2158. <https://doi.org/10.1056/nejmoa033088>
16. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 28–38. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017>
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
18. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, et al. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018; 104: 144–150. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310850>
19. Merlo M, Gentile P, Artico J, et al. Arrhythmic risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy and intermediate left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019; 20: 343–350. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.0000000000000792>
20. Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, et al. Are nonsustained ventricular tachycardias predictive of major arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical treatment? *Pacing Clin Electro* 2008; 31: 290–299. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.00988.x>
21. Link MS, Costeas XF, Griffith JL, et al. High incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with syncope of unknown etiology and inducible ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 370–375. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00477-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00477-9)
22. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, et al. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2890–2905. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.030>
23. Corrado D, Calkins H, Link MS, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010; 122: 1144–1152. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.913871>
24. Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH, et al. Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 230–239. <https://doi.org/10.1161/circimaging.113.000210>
25. Chivulescu M, Lie ØH, Popescu BA, et al. High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2020; 41: 1401–1410. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz570>
26. Hulot J-S, Jouven X, Empana J-P, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1879–1884. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000143375.93288.82>
27. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1485–1496. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.043>
28. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020; 142: e533–e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000938>
29. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014; 35: 2010–2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh439>
30. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 3033–3043. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.045>
31. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212–2218. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01003-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01003-2)
32. Norrish G, Qu C, Field E, et al. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 678–686. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab181>
33. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.174287>
34. Kron J, Sauer W, Schuller J, et al. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *EP Europace* 2013; 15: 347–354. <https://doi.org/10.1093/europace/eus316>
35. Velangi PS, Chen K-HA, Kazmirczak F, et al. Right ventricular abnormalities on cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 1395–1405. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.12.011>
36. Azoulay L-D, Waintraub X, Haroche J, et al. Factors associated with implantable cardioverter defibrillators appropriate therapy in cardiac sarcoidosis: a meta-analysis: implantable cardioverter defibrillators in cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2020; 37: 17–23. <https://doi.org/10.36141/svld.v37i1.8271>
37. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e005030. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005030>
38. Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1600–1609. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.070>
39. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, et al. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 637–649. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.029>
40. Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, et al. Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). *Europace* 2021; 24: 697–698. <https://doi.org/10.1093/europace/euab238>
41. Behr ER, Ben-Haim Y, Ackerman MJ, et al. Brugada syndrome and reduced right ventricular outflow tract conduction reserve: a final common pathway? *Eur Heart J* 2021; 42: 1073–1081. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1051>
42. Sieira J, Brugada P. Brugada syndrome: defining the risk in asymptomatic patients. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016; 5: 164–169. <https://doi.org/10.15420/aer.2016.22:3>
43. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15: 1389–1406. <https://doi.org/10.1093/europace/eut272>
44. Expósito V, Rodríguez-Mañero M, González-Enríquez S, et al. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator in elderly patients: results of a Spanish multicentre study. *Europace* 2016; 18: 1203–1210. <https://doi.org/10.1093/europace/euv337>
45. Poupin P, Bouleti C, Degand B, et al. Prognostic value of Charlson Comorbidity Index in the elderly with a cardioverter defibrillator implantation. *Int J Cardiol* 2020; 314: 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.060>

# Az optimális gyógyszeres és eszközös terápia szerepe a peripartum cardiomyopathia komplex kezelésében

Bánfi-Bacsárdi Fanni<sup>1,2</sup>, Muk Balázs<sup>1,2</sup>, Polgár Balázs<sup>1</sup>,  
Török Gábor Márton<sup>1</sup>, Duray Gábor Zoltán<sup>1</sup>,  
Kiss Róbert Gábor<sup>1</sup>



A szerző  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Kardiológiai Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Felnőtt Kardiológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím

Dr. Bánfi-Bacsárdi Fanni, Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet,

Felnőtt Kardiológiai Osztály; 1096 Budapest, Haller utca 29. E-mail cím: bacsardifanni@gmail.com

**Bevezetés:** A peripartum cardiomyopathia (PPCM) optimális, individualizált terápiája elengedhetetlen a mortalitás és a morbiditás csökkentésében.

**Eset:** Egy 39 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, aki 35 hetes gravidaként akut, dekompenzált, de novo csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) diagnózisával került kórházi felvételre (NTproBNP: 5680 pg/ml, NYHA IV). A transthorakális echokardiográfia (TTE) tág (LVEDD: 66 mm), normál falvastagságú, súlyos fokban csökkent szisztolés funkciójú bal kamrát (LVEF: 25%) igazolt. A súlyos, dekompenzált PPCM-re tekintettel a multidiszciplináris konzílium urgens császármetszést javasolt. Bromokriptint, illetve antikoaguláns és direkt vazodilatátor-kezelést indítottunk. Az emellett alkalmazott komplex antikongesztív, és a HFrEF-nek megfelelően bevezetett kombinált neurohormonális antagonistá (ACEI +  $\beta$ B + MRA), illetve SGLT2i-terápia mellett állapota stabilizálódott, euvoémia elérhető és fenntartható volt. Szív MR-vizsgálata súlyos fokú szisztolés balkamra-diszfunkciót (LVEF: 22%, LVEDV: 191 ml), koronária-CT ép koszorúereket igazolt. NYHA II funkcionális osztályban történt hazabocsátást követően gondozását Szívelégtelenség Ambulanciánkon folytattuk. A súlyos balkamra-diszfunkció >6 havi optimális gyógyszeres terápia ellenére is perzisztált (LVEF: 25%, NYHA II), így primer prevenció CRT-D implantációt végeztünk (bal Tawara-szár-blokkot, QRS: 140 msec-ot mérlegelve). A CRT-D-beültetés után a kontroll TTE már normalizálódott bal kamrai dimenziókat (LVEDD: 52 mm) és LVEF-et (56%) ábrázolt. 20 hónapos utánkövetés után betegünk jó klinikai állapotban van (NTproBNP: 203 pg/ml, NYHA I).

**Következtetés:** Ugyan a PPCM lefolyása során gyakran remisszió lép fel, perzisztáló HFrEF esetén >6 havi irányelvek szerint optimalizált gyógyszeres kezelést követően az eszközös terápia mérlegelendő.

**Kulcsszavak:** peripartum cardiomyopathia, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség, gyógyszeres terápia, kardiális reszinkronizációs terápia, szívelégtelenség ambulancia

## The role of optimal medical and device therapy in the complex treatment of peripartum cardiomyopathy

**Background:** The optimized, individualized therapy of peripartum cardiomyopathy (PPCM) is crucial in reducing mortality and morbidity.

**Case:** We report the case of a 39-year-old female who was admitted to our hospital with acutely decompensated de novo heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) as a 35-week gravida (NTproBNP: 5680 pg/ml, NYHA IV). Transthoracic echocardiography (TTE) at admission showed dilated (LVEDD: 66mm), diffusely hypokinetic left ventricle and severely abnormal LVEF (25%). Considering severe, decompensated PPCM, the multidisciplinary team indicated urgent caesarean section. Bromocriptine, anticoagulation and direct vasodilator therapy were started. With complex



anticongestive therapy, and combined neurohormonal antagonist therapy (ACEI+ $\beta$ B+MRA) of HFrEF with addition of an SGLT2i, euvolemia and hemodynamic stability were reachable and maintainable. Cardiac MR verified severely impaired left ventricular function (LVEF: 22%, LVEDV: 191 ml), coronary CT angiography justified intact coronary arteries. After discharge in NYHA II functional class, she was followed-up at our Heart Failure Outpatient Clinic. Severe left ventricle dysfunction persisted after >6 months despite optimized medical therapy (LVEF: 25%, NYHA II), thus a primary prevention CRT-D was implanted (considering LBBB, QRS:140msec). After CRT-D implantation, TTE registered normal left ventricle dimensions (LVEDD: 52 mm) and LVEF (56%). At 20-month FUP, she is in a good clinical condition (NTproBNP: 203 pg/ml, NYHA I).

**Conclusion:** Even though PPCM often shows full recovery, in case of persisting HFrEF evaluating the need of device therapy after >6 months of guideline-directed pharmacotherapy is crucial.

**Keywords:** peripartum cardiomyopathy, heart failure with reduced ejection fraction, pharmacotherapy, cardiac resynchronization therapy, heart failure outpatient clinic

## Bevezetés

A peripartum cardiomyopathia (PPCM) egy potenciálisan életveszélyes kórkép, amely mind az anya, mind a magzat/újszülött halálához vezethet. Leggyakrabban a terhesség utolsó hónapjaiban/a szülést követő időszakban manifesztálódik, általában csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) képében (1). A PPCM incidenciájára nem állnak rendelkezésünkre pontos adatok, etnikumtól/rassztól függően a terhességek 0,005-1%-ában jelentkezhet (1). A kórkép az aspecifikus tünetek miatt gyakorta aluldiagnosztizált: a klinikai megjelenés sokszor a terhességben gyakori, nem patológias tünetcsoportot utánozza (1). A PPCM az esetek jelentős részében megfelelő kezelés mellett részleges/ teljes remissziót mutat, ám perzisztáló balkamra-diszfunkció esetén magas mortalitási és morbiditási aránnyal bír, így a korai diagnosztika, az optimális terápia elengedhetetlen a prognózis javítása érdekében. A PPCM individualizált kezelést igényel, amelyben segítséget nyújthat az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2019-ben publikált, a PPCM diagnosztikájával és kezelésével foglalkozó állásfoglalása (1). A kezelésben a farmakoterápia mellett a súlyos esetekben az eszközös kezelés (kardiális reszinkronizációs terápia [CRT], beültethető kardioverter-defibrillátor [ICD]) szükségessége is felmerül.

## Esetismertetés

Egy 39 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, aki 35 hetes gravidaként akut, dekompenzált, de novo HFrEF diagnózisával került felvételre intézetünk Szívelégtelenség Részlegére 2021-ben (NTproBNP: 5680 pg/ml, NYHA IV). Anamnézisében asztma, illetve két szövődménymentes szülés szerepelt, kardiológiai betegsége nem volt ismert,

2020-ban szűrő jelleggel végzett kardiológiai szakvizsgálata negatív eredményű volt, ekkor készült transztorakális echokardiográfián (TTE) normál tág, jó szisztolés funkciójú bal kamra (bal kamrai ejekciós frakció [LVEF]: 65%) került leírásra, érdemi vitium nélkül. Tünetei a hospitalizáció előtti 3 hétben kezdődtek: eleinte effort-, majd nyugalmi diszpnöe, ortopnöe, száraz köhögés, bokatáji anasarca, gyengeség képében. Fizikális vizsgálata során a tüdők felett pangásos szörtyzörejeget, szimmetrikus bokaödémát, mitralis insuficiencia holoszisztolés zörejét detektáltuk. Vitális paraméterei stabilak voltak: tenziója 112/60 Hgmm, pulzusa 126/perc, oxigénzupplementáció mellett (2-3 l/min) oxigénszaturációja 96%; diurézise megtartott volt (eGFR>90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). EKG-n bal Tawara-szár-blokk (LBBB) ábrázolódott (QRS: 140 msec). A felvételi TTE tág, szférikusan remodelált (bal kamrai végdiasztolés átmérő [LVEDD]: 66 mm), normál falvastagságú (interventrikuláris szeptum/hátsó fal vastagsága: [IVS/PWD]: 7/6 mm), diffúzan hipokinetikus, súlyos fokban csökkent szisztolés funkciójú bal kamrát (LVEF: 25%), normál tágasságú (jobb kamrai végdiasztolés átmérő [RVEDD]: 41 mm) és longitudinális kontrakciójú (tricuspid annular plane systolic excursion [TAPSE]: 27 mm) jobb kamrát, restriktív mitrális beáramlási görbét (E/A: 106/28 cm/s), közepes fokú mitrális- és tricuspidalis insuficienciát, enyhén emelkedett pulmonalis nyomást (arteria pulmonalis szisztolés nyomás [APSP]: 42 Hgmm) igazolt, perikardiális fluidum nem volt látható.

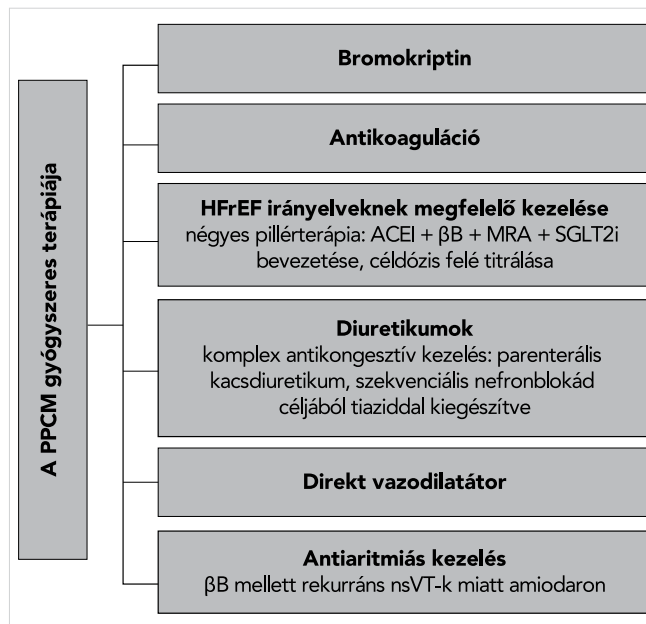
A súlyos, dekompenzált HFrEF-re tekintettel a – kardiológus, szülész, neonatológus és aneszteziológus alkotta – multidiszciplináris konzílium urgens császármetszést javasolt, amelyet sikeresen elvégeztünk.

Tekintettel a rendelkezésre álló leletekre (graviditást megelőzően ismertem jó szisztolés balkamra-funkcióra, a kórházi felvételnél emelkedett NTproBNP-szintre, az EKG-n látott repolarizációs zavarra, a felvételi TTE-re),

a klinikai képre (az egyértelműen a peripartum szakban induló, progresszív szívelégtelenség tünetekre), az ESC PPCM diagnosztikájával kapcsolatos állásfoglalása (1) alapján PPCM-et valószínűsítettünk.

A PPCM klinikai diagnózisa okán figyelembe véve patofiziológiai hátterét, a klinikai képet, bromokriptint indítottunk, illetve a fokozott tromboembóliás rizikó, és a peripartum szakban emelkedett pro-koaguláns aktivitás miatt antikoaguláns terápiát kezdtünk (1). Emellett hemodinamikai megfontolásból direkt vazodilatátor nitrátterápiát vezettünk be. A megkezdett komplex antikongesztív terápia mellett (parenterális kacsdiuretikum szekvenciális nefronblokádnál céljából tiaziddal kiegészítve) euvolemiát értünk el. Az aktuális ESC-irányelvek alapján (2) a HFrEF-nek megfelelően kombinált neurohormonális antagonistá terápia alkalmaztunk (angiotenzin-konvertáló enzimgátló [ACEI] + béta-blokkoló [ $\beta$ B] + mineralokortikoid-receptor-antagonista [MRA]), nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlóval (SGLT2i) kiegészítve.  $\beta$ B-kezelés mellett rekurrens, nem tartós, gyakori kamrai tachycardia-epizódok amiodaron bevezetését tették szükségessé. A gyógyszeres kezelés felépítését az 1. ábra szemlélteti.

Szív-MR-vizsgálata súlyos fokban csökkent balkamra-funkciót (LVEF: 22%, bal kamrai végdiasztolés volumen [LVEDV]: 191 ml), szeptális és laterális midmiokardiális késői gadolíniumhalmozást igazolt (2. ábra), koronária CT-vizsgálat ép koszorúereket verifikált. A komplex gyógyszeres terápia mellett tartós hemodinamikai stabilitást elérve otthonába bocsátottuk, ambuláns gondozását Szívelégtelenség Ambulanciánkon folytattuk. A HFrEF neurohormonális antagonistá terápiaját optimális dózis felé titráltuk:  $\beta$ B dózisévelését sinus bradycardia tendencia (45-50/perc) limitálta, sacubitril/valsartan bevezetését a hazánkban érvényes finanszírozási szabályozás nem tette lehetővé. A bromokriptinkezelést 6 hét után felfüggesztettük (1), az antikoagulálást a perzisztáló, súlyos fokban csökkent LVEF mellett emelkedett tromboembóliás kockázatra tekintettel ezt követően is folytattuk. Per os mononit-



1. ÁBRA Esetünkben alkalmazott, a hospitalizáció során felépített gyógyszeres terápia. Rövidítések: ACEI=angiotenzin-konvertáló enzimgátló,  $\beta$ B=béta-blokkoló, MRA=mineralokortikoid-receptor-antagonista, nsVT=nem tartós kamrai tachycardia, PPCM=peripartum cardiomyopathia, SGLT2i=nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátló

rát-kezelést hemodinamikai megfontolásból, a korábban alkalmazott optimalizált kezelés mellett perzisztáló panaszok, a TTE-lelet alapján alkalmaztuk tartósan. A gyógyszeres terápiát, változásait az 1. táblázat szemlélteti.

A súlyos balkamra-diszfunkció >6 havi lehetőség szerint optimalizált gyógyszeres terápia ellenére is perzisztált (LVEF: 25%, NYHA II), így primer prevenciós CRT-D-implantáció végzése mellett döntöttünk (az LBBB-t, 140 msec-os QRS-szélességet mérlegelve) (1) (3. ábra). A 2 hónapos CRT-D-kontroll optimális biventrikuláris ingerlési arányt (100%) igazolt (QRS: 100 msec). 12 hónappal a CRT-D-beültetés után a kontroll

1. TÁBLÁZAT. Gyógyszeres terápia a kórházi elbocsátáskor, az exmissziót követő 6- és 20 hónapos ambuláns kontroll során

Gyógyszeres terápia		
Kórházi elbocsátás	6 hónapos ambuláns kontroll	20 hónapos ambuláns kontroll
enalapril 2x5 mg	enalapril 2x10 mg	enalapril 2x10 mg
bisoprolol 2x1,25 mg	bisoprolol 2x1,25 mg	bisoprolol 1x5 mg
spironolakton 1x50 mg	spironolakton 1x50 mg	spironolakton 1x50 mg
empagliflozin 1x10 mg	empagliflozin 1x10 mg	empagliflozin 1x10 mg
izoszorbid-mononitrát 1x100 mg	izoszorbid-mononitrát 1x100 mg	–
furoszemid 1x20 mg	furoszemid 1x20 mg másnaponta	–
amiodaron 1x200 mg	amiodaron 1x200 mg	–
acenokumarol 1x2 mg	acenokumarol 1x1,5 mg	–
bromokriptin 2x2,5 mg (2 hétig, majd 1x2,5 mg 4 hétig)	–	–

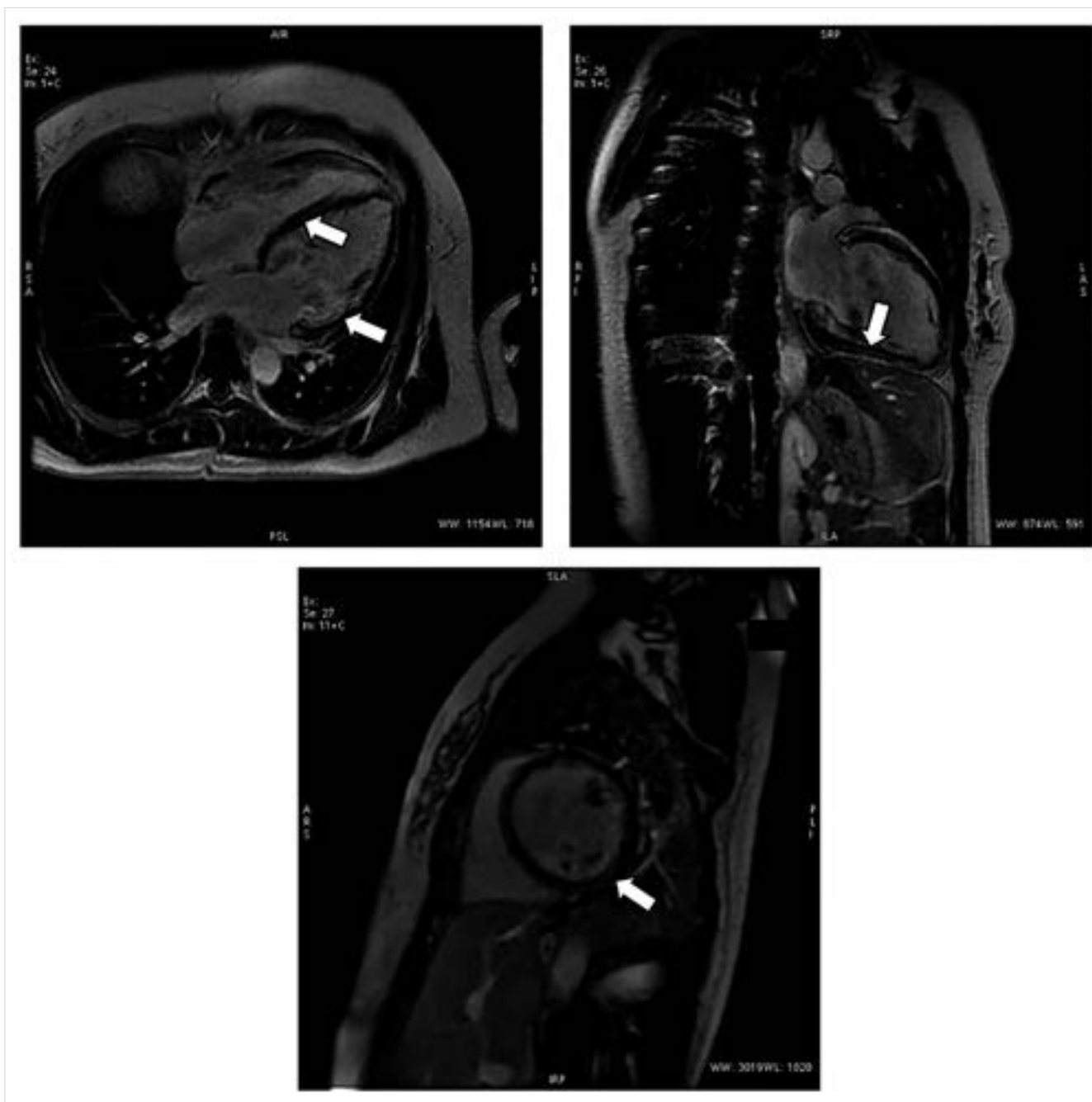
TTE normál bal kamrai dimenziókat (LVEDD: 52 mm) és LVEF-et (56%) ábrázolt. 20 hónapos utánkövetés mellett a beteg jó klinikai állapotban van (NTproBNP: 203 pg/ml, NYHA I), a javuló ejekciós frakciójú szívelégtelenségnek (HFimpEF) megfelelő gyógyszeres terápiában részesül.

## Megbeszélés

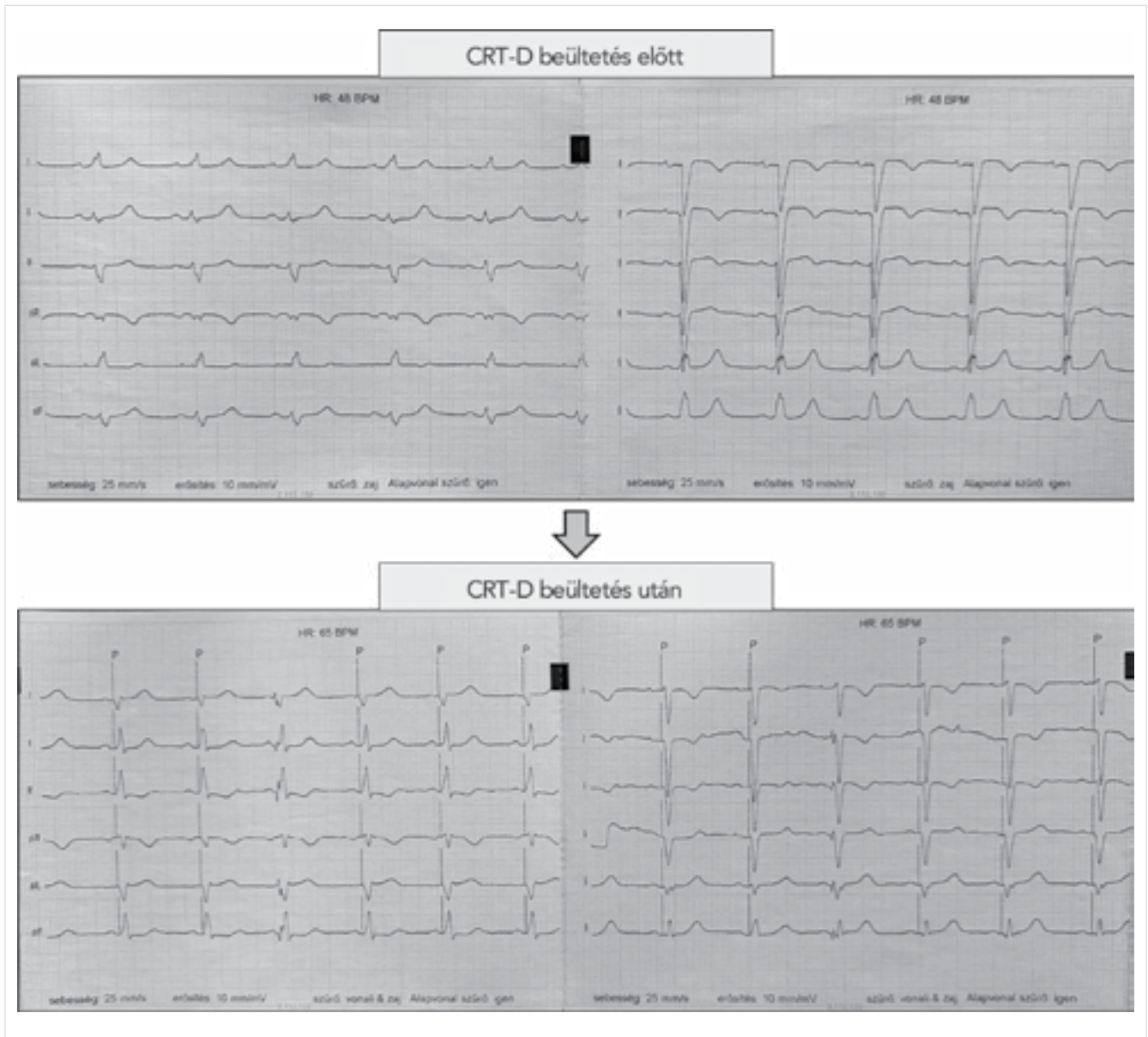
A PPCM korai diagnosztikájában és megfelelő kezelésében multidiszciplináris megközelítés szükséges (1). A PPCM diagnózisa sok esetben nem egyértelmű, mivel

elkülönítése az egyéb etiológiájú, a graviditás előtt nem diagnosztizált szívelégtelenség formáktól gyakorta nehézségeket okoz. A pontos etiológia meghatározásában szerepet játszhat a pontos anamnéziszfelvétel, és a klinikai kép mellett az új generációs génszekvenálás lehetősége is, amely egyre nagyobb teret nyer a precíz diagnózis és az egyénre szabott terápia felépítésében is (3).

Ugyan a PPCM a megfelelő kezelés mellett gyakorta teljes remissziót mutat, perzisztáló HFref esetén a szoros utánkövetés, Szívelégtelenség Ambulancián gondozás, az irányelveknek megfelelő komplex, modern gyógyszeres és – megfelelő indikáció esetén – az esz-



2. ÁBRA. A szív-MR-vizsgálat szeptális és laterális midmiokardiális késői gadolíniumhalmozást igazolt (fehér nyilakkal jelölve)



3. ÁBRA A felszíni EKG változása a CRT-D-implantáció előtt (QRS: 140 msec) és után (QRS: 100 msec)  
 CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápia, defibrillátor

közös kezelés (2) elengedhetetlen (4. ábra). A PPCM gyógyszeres kezelésben az ESC-állásfoglalás szerint a „BOARD” séma adhat iránymutatást (Bromokriptin, hemodinamikai stabilitás elérése után Orális, aktuális irányelveknek megfelelő szívelégtelenség terápia, legalább profilaktikus dózisú Antikoaguláns, Relaxáns (vazodilatátor) és Diuretikum terápia). Az eszközös terápia alkalmazása nehéz klinikai döntés a PPCM magas remissziós rátája miatt, ám az optimalizált gyógyszeres terápia mellett perzisztáló HFrEF esetén – az egyéb etiológiájú HFrEF-ben javasolt 3 hónaphoz képest (2) – PPCM-ben 6 hónap után indokolt a CRT/ICD-implantáció mérlegelése (1). Az ESC állásfoglalása szerint a PPCM teljes, tartós gyógyulását követően (LVEF >55%, NYHA I) a kombi-

nált neurohormonális antagonistá terápia folytatása 12-24 hónapig javasolt, ezt követően leépítése mérlegelhető (1). A TRED-HF-vizsgálat eredményei alapján a korábban HFrEF-kategóriában lévő, de a későbbiekben a gyógyszeres kezelés mellett kijavult LVEF-et mutató betegeknél a gyógyszeres terápia felfüggesztése magas relapszus rátával fenyegethet (4). Ugyan a TRED-HF-be bevont betegek csak kis százalékában azonosították a graviditást, mint a HFrEF kialakulásáért felelős tényezőt, a tanulmány mégis markáns bizonyítékot szolgáltat – a szívelégtelenség etiológiájától függetlenül – a farmakoterápia elhagyása esetén veszélyeztető relapszusra (4). Mindezek ismeretében a PPCM-re fókuszáló ESC-állásfoglalás alapján a balkamra-diszfunkció teljes



### Gyakorlati megfontolások a PPCM komplex kezelésében



- a PPCM ugyan gyakorta teljes gyógyulást mutat, perzisztáló HFrEF esetén magas halálozási, morbiditási aránnyal bír
- diagnosztikában és kezelésben multidiszciplináris megközelítést igényel



- bromokriptin alkalmazása
- legalább profilaktikus antikoaguláció
- HFrEF aktuális irányelvek szerinti gyógyszeres kezelése



- perzisztáló bal kamrai diszfunkció esetén >6 havi optimális gyógyszeres terápiát követően CRT, ICD beültetése megfontolandó



- HFimpEF esetén a hosszú távú gyógyszeres terápia egyéni mérlegelést igényel
- további terhesség vállalásának individualizált megítélése

#### 4. ÁBRA. Gyakorlati megfontolások a peripartum cardiomyopathia komplex kezelésében: „take-home messages”

(Rövidítések: CRT=kardiális reszinkronizációs terápia, HFimpEF=javuló ejekciós frakciójú szívelégtelenség, HFrEF=csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség, ICD=beültethető kardioverter defibrillátor, PPCM=peripartum cardiomyopathia)

remissziója esetén a hosszú távú gyógyszeres terápia egyéni mérlegelést igényel (1). A további terhesség vállalása szintén individualizált mérlegelést, rizikóstratifikációt igényel, ám perzisztáló balkamra-diszfunkció esetén a PPCM magas relapszus-, illetve mortalitási rizikóját, az alkalmazott gyógyszeres terápiát figyelembe véve a további graviditást ellenjavallt (1).

#### Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés megírásával kapcsolatban nem áll fenn pénzügyi, vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott megállapításokat.

#### Irodalom

1. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(7): 827–43. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1493>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
3. Sliwa K, Bauersachs J, Arany Z, et al. Peripartum cardiomyopathy: from genetics to management. *Eur Heart J* 2021; 42(32): 3094–102. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab458>
4. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393(10166): 61–73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32484-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32484-x)

# Ismétlődő, de könnyen kezelhető AVRT-k miatt béta-blokkolót szedő fiatal WPW-s nőbeteg újabb, de irreguláris palpitációs paroxysmusa

Szende László

Misszió Egészségügyi Központ, Rehabilitációs Osztály, Veresegyház

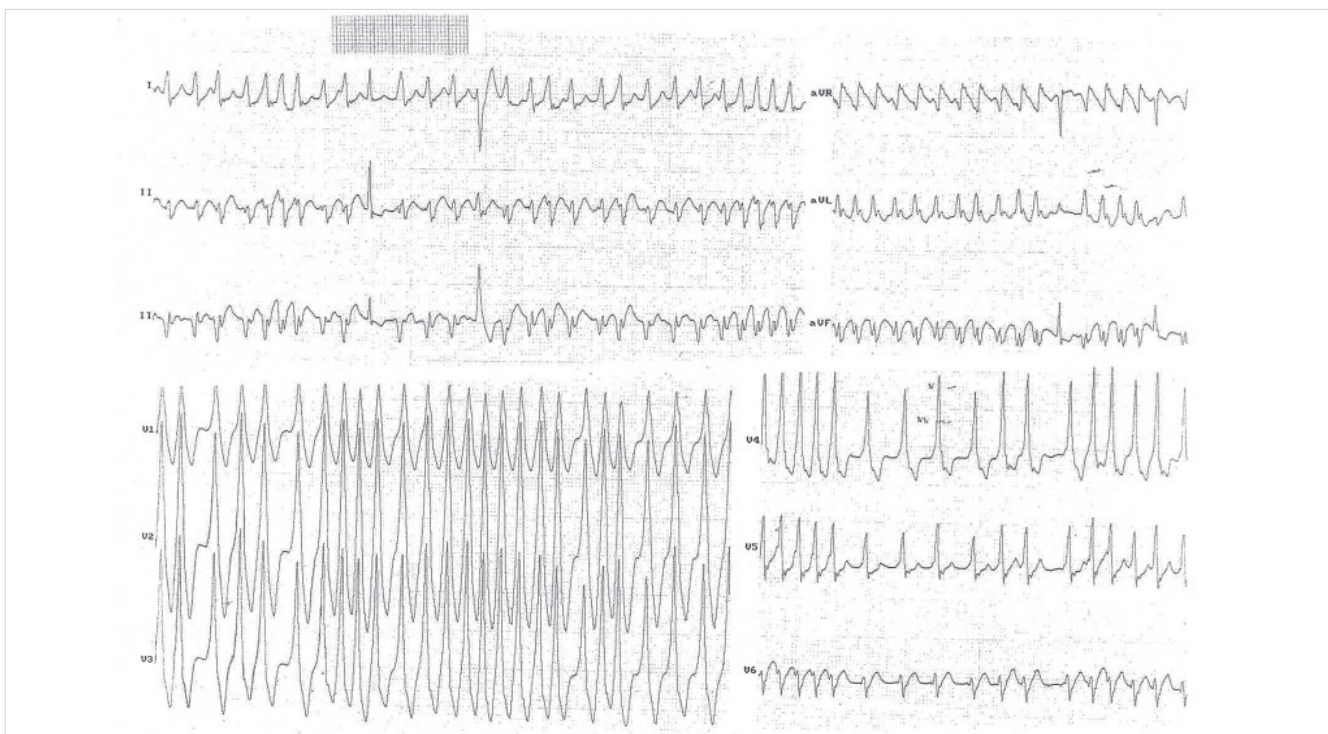
Levelezési cím:

Dr. Szende László, e-mail: titkarsag@misszio.hu; szendedoktor@gmail.com

## Esetleírás

A 35 év körüli nőbeteg a 2000-es évek végén, egy napon késő este a saját lábán érkezett az alapellátási ügyeletre. Panaszja: délutántól gyorsan ver a szíve, retrosternalis nyomásérzéssel és nehezebb légvétellel. A beteg elmondása szerint hasonló panaszai koráb-

ban is voltak, néha vénás injekciót kapott, ez panaszait megszüntette. Ilyenkor 160/perccel is vert a szíve. Egy évvel korábban kardiológián is járt, azóta bisoprolol szed. A korábban tanácsolt sóhajtás és préseles most nem használt. Korábbi leleteit otthon hagyta. Vérnyomása 100/70 Hgmm. Tapintható pulzusa rendszeretlen, gyorsabb-lassabb szakaszok váltakoznak.



1. ÁBRA. A beteg ügyeleti észlelésekor készült 12 elvezetéses EKG-felvétel

### Mi látható a róla készült EKG-görbén (1. ábra)?

- A:** Pitvarfibrilláció bifascicularis blokkal levezetve (bal anterior hemiblokk + jobb Tawara-szár-blokk).  
**B:** Irreguláris kamrai tachycardia.

- C:** Pitvarfibrilláció járulékos kötegvezetéssel.  
**D:** Valami más.

A feladvány megfejtése a 406. oldalon található.

# Az előrehaladott szívelégtelenség terápiás lehetőségei – A korai referálás jelentősége

Sax Balázs, Assabiny Alexandra, Becker Dávid, Merkely Béla

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Sax Balázs. Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika  
1122 Budapest, Városmajor u. 68. E-mail: balazs.sax@gmail.com



A szerző  
video-összefoglalója

Az előrehaladott szívelégtelenség a betegség olyan stádiuma, amikor már az optimális gyógyszerelés kezelés és esz-  
közös (pl. reszinkronizációs) terápia ellenére is alacsony küszöbű vagy nyugalmi tünetek és súlyos kardiális diszfunkció  
áll fenn, ismételt hospitalizációk válnak szükségessé, és objektív mérőmódszerekkel (pl. spiroergometria) is jelentősen  
csökkent terhelhetőség igazolható. Ezen stádiumban a szívelégtelenség gold standard terápiája a szívatültetés, azon-  
ban ennek elérhetőségét az alacsony donorszám mellett a számos kontraindikáció (pl. pulmonalis hipertónia, aktív  
infekció vagy malignitás, súlyos vese- és májelégtelenség, súlyos diabétesz, cachexia, magas életkor, pszichoszociális  
alkalmatlanság) is korlátozza. Alternatívaként hosszú távú bal kamrai mechanikus keringéstámogató eszköz (LVAD)  
beültetése lehetséges, azonban itt is számos ellenjavallattal kell számolni (pl. jobbszívfél-elégtelenség, aktív fertőzés,  
súlyos vese- és májelégtelenség, antikoagulációs kontraindikációk, nonadherencia), ráadásul mindkét beavatkozás  
nagy műtéti megterhelést jelent. Amennyiben egyik terápiás modalitástól sem remélhető jó hosszú távú kimenetel, ak-  
kor csak palliatív kezelés lehetséges. Az alkalmasság és a jó hosszú távú kimenetel kulcsa a megfelelően korán, még  
a szervi diszfunkciók kialakulása előtt történő referálás tercier centrumba. Az irányelvek a korai referálásban segítséget  
nyújtanak, például a cikkben részletezett „I NEED HELP” akronímában foglalt figyelmeztető jelek felismerésével meg-  
felelően korán tovább küldhetők az előrehaladott stádium felé haladó betegek.

**Kulcsszavak:** előrehaladott szívelégtelenség, szívatültetés, műszívkezelés, bal kamrai keringéstámogató eszközök,  
palliatív kezelés

## Therapeutic algorithm of advanced heart failure – The role of early referral

Advanced (or Stage D) heart failure is the final stage of the disease when subjective and objective signs of low exercise  
capacity, severe cardiac dysfunction are present and recurrent hospitalizations are needed despite optimal medical and  
non-pharmacological treatment (e.g. CRT). Gold standard therapy of advanced heart failure is still cardiac transplanta-  
tion (HTX), in the absence of contraindications (e.g., pulmonary hypertension, active infection or malignant disease,  
severe renal or hepatic failure, cachexia, advanced age, unresolved psycho-social issues). HTX activity is limited by  
donor heart availability as well. In the presence of HTX contraindications or urgency, durable left ventricular assist de-  
vice (LVAD) therapy may offer good long term outcome as a bridge or destination therapy. However, LVAD implantation  
is also limited by several contraindications (e.g. right ventricular failure, active infection, severe renal or hepatic failure,  
contraindications of long term anticoagulation, medical non-adherence). Both HTX and LVAD implantation carry high  
perioperative burden. When both therapies are contraindicated, patient should enter palliative care. Optimal long term  
outcome for both HTX and LVAD therapy relies on timely referral to the implanting center – before the development of  
end organ dysfunction and frailty. Guidelines help treating cardiologist to identify heart failure patients at risk for sliding  
into advanced heart failure, e.g. by using “I NEED HELP” acronym of red flags.

**Keywords:** advanced heart failure, cardiac transplantation, mechanical circulatory support, left ventricular assist  
device, palliative care

## Bevezetés

Az előrehaladott szívelégtelenség a krónikus szívelégtelenség terápiarefrakter állapota, amikor az optimális gyógyszeres kezelés ellenére is alacsony perctérfogat miatt tartós és súlyos szívelégtelenség tünetek lépnek fel. A kórkép halálozása magas, évi 20% feletti. Ezen betegeknél már csak szívpótló kezelések, azaz a szívatültetés (HTX) vagy a tartós mechanikus keringéstámogatás (LVAD) nyújthat hosszú távon is jó életminőséget biztosító túlélést. A fenti terápiák elérhetősége korlátozott (a szívatültetésnél az alacsony donorszám, a keringéstámogató eszközknél a magas ár, bonyolult technológia okoz problémát), ráadásul mind a szívatültetés, mind a műszív beültetése nagy megterheléssel járó műtét, számottevő perioperatív mortalitással. Az optimális kimenetel feltétele, hogy a beteg alkalmas legyen a műtetre – és szívatültetés után az immunszuppresszív terápiára: ez csak jó szervi funkciókkal (vese, máj, tüdő) és megfelelő erőnléttel lehetséges. Éppen ezért kiemelkedően fontos, hogy az előrehaladott szívelégtelenségben szenvedő, vagy afelé haladó betegek korán, még a célszervkárosodások és kardiális cachexia kialakulása előtt a fenti terápiákat nyújtó tercier centrumok látókörébe kerüljenek.

Az alábbiakban az előrehaladott szívelégtelenség diagnosztikai kritériumait, az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2021-es irányelvében foglalt terápiás algoritmusát, illetve a szívatültetés és műszívkezelés kontraindikációit, az azok elkerülését célzó, az időben történő referálást könnyítő „red-flag”-eket, illetve a palliatív kezelés lehetőségeit tekintjük át.

## Az előrehaladott szívelégtelenség definíciója

Az ESC 2021-ben publikált irányelve az előrehaladott szívelégtelenség definiálásában a 2018-ban publikált konszenzuszokumentumra támaszkodik (1). Ennek alapján előrehaladott szívelégtelenségnek nevezünk, ha optimális gyógyszeres kezelés (azaz ACE-gátló/ARB/ARNI, béta-blokkoló, mineralokortikoid-receptor-antagonista, és legújabban SGLT2-gátló) ellenére szubjektív tünetek (előrehaladott NYHA III–IV), képkötő (szívtultrahang, szív-MRI) vagy biomarker (BNP/NT-proBNP) által igazolt súlyos kardiális diszfunkció, az anamnézisben szereplő szívelégtelenség (vagy kamrai aritmia) miatti sürgős hospitalizáció és objektív módszerekkel (6 perces járásteszt: <300 m, spiroergometria:  $VO_{2max}$  <12-14 ml/kg/min) igazolt jelentősen beszűkült terhelhetőség egyaránt fennáll (1. táblázat). Fontos kiemelni, hogy önmagában az alacsony bal kamrai ejekciós frakció nem jelent előrehaladott szívelégtelenséget, és a diagnózis felállításához nem szükséges célszerv- (vese, máj, tüdő) károsodás megléte.

### 1. TÁBLÁZAT. Az előrehaladott szívelégtelenség definíciója

NYHA: New York Heart Association klasszifikáció; ARVC: aritmogén jobb kamrai cardiomyopathia; (Crespo-Leiro, Eur J Heart Fail 2018 alapján)

#### Az előrehaladott szívelégtelenség definíciója

Optimális gyógyszeres kezelés ellenére mind a 4 kritérium teljesül:

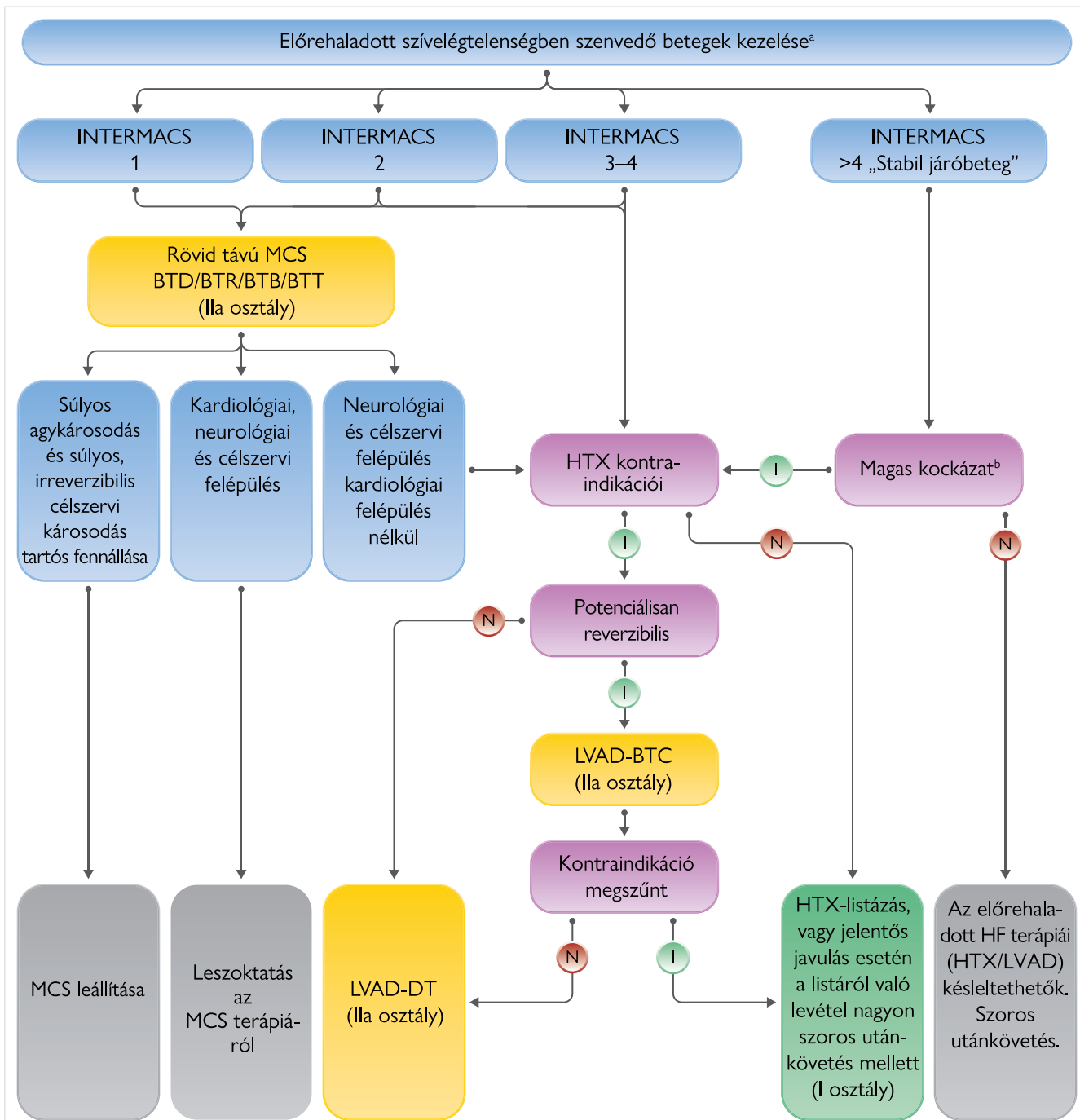
- Súlyos és tartós szívelégtelenség tünetek (előrehaladott NYHA III vagy IV)
- Súlyos kardiális diszfunkció, legalább egy kritérium teljesülése mellett:
  - bal kamrai ejekciós frakció  $\leq 30\%$
  - izolált jobb kamrai elégtelenség (pl. ARVC)
  - inoperábilis billentyűbetegség
  - inoperábilis kongenitális szívbetegség
  - tartósan magas (vagy emelkedő) BNP/NT-proBNP és súlyos diasztolés diszfunkció vagy strukturális eltérés (HFpEF-definíció)
- Az elmúlt egy évben legalább egy sürgős hospitalizáció az alábbiak valamelyike miatt:
  - nagy dózisú intravénás diuretikum adását igénylő pulmonalis vagy nagyvérköri pangás
  - inotróp vagy vazóaktív kezelést igénylő alacsony perctérfogat-epizód
  - malignus aritmia
- A szívelégtelenség következtében jelentősen beszűkült terhelhetőség (terhelési intolerancia VAGY 6MWT <300 m VAGY  $pVO_2$  <12-14 ml/kg/min)

## Az előrehaladott szívelégtelenség kezelése

Az ESC 2021 irányelv alapján az előrehaladott szívelégtelenség kezelési algoritmus a súlyosság felméréssel kezdődik (1. ábra) (2). Az INTERMACS (Intergency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) stádiumok a NYHA IV funkcionális állapotot osztják fel további kategóriákra a legsúlyosabb kardiogén sokktól (1. stádium), az inotróp dependencián keresztül (2-3. stádium) a kevésbé súlyos, de rekurrens dekompenzációtól szenvedő (4-5. stádium) és stabilabb (6-7. stádium) betegekig (2. táblázat). A legsúlyosabb INTERMACS 1-2 betegeknél azonnali rövid távú mechanikus keringéstámogatás javasolt. Ezek közül Magyarországon is elérhető eszközök az intraaortikus ballonpumpa, az extrakorporális membánoxigenátor (ECMO) és a középtávú eszközök (pl. Centrimag extrakorporális pumpa). Ezek alkalmazásakor háromféle kimenetel lehetséges (amit már a beültetéskor is szem előtt kell tartani):

- a szívfunkció megjavul és a beteg az eszközről le szoktatható;
- rossz neurológia és kardiális kimenetel esetén az eszköz leállítása szükséges és a beteg meghal;
- kedvező neurológiai és célszervfunkciók, de továbbra sem javuló kardiális státusz esetén pedig – ahogyan a jobb keringési státuszt jelző INTERMACS 3–6 stádiumok esetén is – a szívatültetésre alkalmasságot és áthidaló hosszú távú LVAD (bal kamrai keringéstámogató kezelés) támogatás lehetőségét kell mérlegelni.





1. ÁBRA. Az előrehaladott szívelgtelenség terápiás algoritmus az ESC 2021-es irányelvben

BTB: áthidaló terápiáig tartó áthidaló terápia; BTC: jelöltségig tartó áthidaló terápia; BTD: döntésig tartó áthidaló terápia; BTR: felépülésig tartó áthidaló terápia; BTT: transzplantációig tartó áthidaló terápia; CA: szívamyloidosis; DT: célterápia; ESC: Európai Kardiológiai Társaság; HCM: hipertrófiás cardiomyopathia; HF: szívelgtelenség; HFA: Szívelgtelenség Társaság; HTX: szívtültetés; INTERMACS: Ügynökségek Közti Regiszter A Mechanikus Keringéstámogató-sért; LVAD: bal kamrai keringéstámogató eszköz; LVAD-BTC: bal kamrai keringéstámogató eszközzel történő áthidaló terápia jelöltségig; LVAD-DT: bal kamrai keringéstámogató eszközzel történő desztinációs terápia; MCS: mechanikus keringéstámogató.

<sup>a</sup>Ez az algoritmus alkalmazható minden, az ESC/HFA kritériumai szerint meghatározott előrehaladott szívelgtelenségben szenvedő betegre, kivéve a következő eseteket: HCM, CA, elektromos vihar, felnőttkori veleszületett szívhibák, refrakter angina pectoris

<sup>b</sup>Rekuráló kórházi kezelések, progresszív célszervi elégtelenség, refrakter pangás, cardiopulmonalis terheléses vizsgálat elvégzésére való képtelenség vagy <12 ml/perc/kg-os vagy a várható érték 50%-ánál kisebb oxigénfelhasználási csúcserték (Forrás: ESC pocket guidelines, 2021)

Ha a szívtranszplantáció átmeneti ellenjavallata áll fenn, LVAD-terápia javasolt (IIa ajánlás). A szoros obstrukció, és a HTX/LVAD szükségességének gyakori újraértékelése csak a magas rizikó jegyeit (rekurrens

szívelgtelenség hospitalizációk, progresszív célszervi károsodás, terápiarefrakter pangás, alacsony terhelhetőség  $VO_{2max} < 12$  ml/kg/min) nem mutató betegeknél javasolható.

## A referálás optimális ideje: I NEED HELP

Az előrehaladott szívelégtelenség terápiáját (azaz a szívatültetést vagy műszívkezelést) gátló ellenjavallatok egy része a szívelégtelenség progressziója miatt következik be. Éppen ezért a szívelégtelen beteg gondozása során különös hangsúlyt kell helyezni a gyógyszeres és eszközös terápia ellenére is romló keringési állapot felismerésére. Mind az amerikai, mind az európai irányelv hangsúlyozza, hogy a beteget időben kell referálni az előrehaladott szívelégtelenség terápiás modalitásait nyújtani képes centrumba (2, 4). Az ESC 2021-es irányelve az „I NEED HELP” akronímban pragmatikusan foglalja össze azokat a figyelmeztető jeleket, amik akár már NYHA II-es stádiumban is a gyors progresszió lehetőségét vetítik elő (3. táblázat). Ezek elsősorban a következők:

- aktuális vagy közelmúltban fellépett inotróp- (akár levosimendan) igény,
- tartósan rossz funkcionális stádium,
- tartósan magas nátriuretikus peptidszint,
- a hipoperfúzió miatt progresszíven romló vese-, máj-funkció,
- a nagyon alacsony (<20%) bal kamrai ejekciós frakció,
- a kamrai malignus aritmiák rekurrens előfordulása,
- az adekvát ICD-sokkok elszívódása,
- egynél több szívelégtelenség hospitalizáció egy év alatt,
- a tartós hipervolémia,
- növekvő diuretikumigény,
- illetve a tartósan alacsony (<90 Hgmm szisztolés) vérnyomás és
- a prognózist javító gyógyszerek feltitralásának lehetetlensége vagy dóziscsökkentési kényszere.

A beteg esélyei tehát leginkább az időben, még a kontraindikációk kialakulása előtti referáláson múlik. Magyarországon ez azt jelenti, hogy a fenti „red-flag”-ek, figyelmeztető jelek esetén a beteget a szívtranszplantációs várólistára referáló centrumok (a négy egyetemi kardiológiai centrum, a Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet és a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ) valamelyikébe kell eljuttatni további kivizsgálás, a szívtranszplantációs indikációk és kontraindikációk felmérése céljából. A jelenlegi finanszírozási szabályok szerint LVAD-implantáció szívtranszplantációs várólistán szereplő betegnél történhet (ez lehet „nem transzplantálható” státusz is). LVAD-beültetés HTX kontraindikáció vagy a várólista mortalitás csökkentése (azaz romló keringési állapot a várólistán; vagy a testméret és vércsoport miatt várhatóan nagyon hosszú listán töltött idő) céljából történik.

## A szívatültetésről röviden

A szívatültetés a mai napig is az előrehaladott szívelégtelenség arany standard terápiájának tekinthető. Hosszú távon is kiváló életminőség érhető el vele en-

**2. TÁBLÁZAT.** Az Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) klasszifikáció MCS: mechanikus keringéstámogatás; HTX: szívatültetés; NYHA: New York Heart Association funkcionális stádium

#	INTERMACS stádiumok jelentése	Beavatkozás időablaka
1	„Critical cardiogenic shock – Crash and burn” cardiogen shock	Órákon belül
2	„Sliding on inotropes – Progressive decline” állandó inotrópigény mellett folyamatosan romló állapot	Néhány napon belül
3	„Stable on inotrope – Dependent stability” enyhe-közepes dózisu inotróp támogatással stabil betegek (vagy átmeneti keringéstámogatással, inotróp nélkül stabil beteg)	Heteken-hónapokon belül
4	„Frequent flyer – Recurrent advanced heart failure” nem terápia-refrakter, de rekurrens dekompenzációk	Heteken-hónapokon belül
5	„Exertion intolerant – Housebound” nyugalomban stabil betegek, de fizikai terhelés nem lehetséges	Változó
6	„Exertion limited – Walking wounded” minimális fizikai terhelésre képes, de percekben belül kifárad	Változó
7	„Advanced NYHA III” klinikailag stabil állapot, könnyű fizikai terhelés lehetséges, dekompenzáció régen fordult elő	Nem szükséges HTX/MCS-kezelés

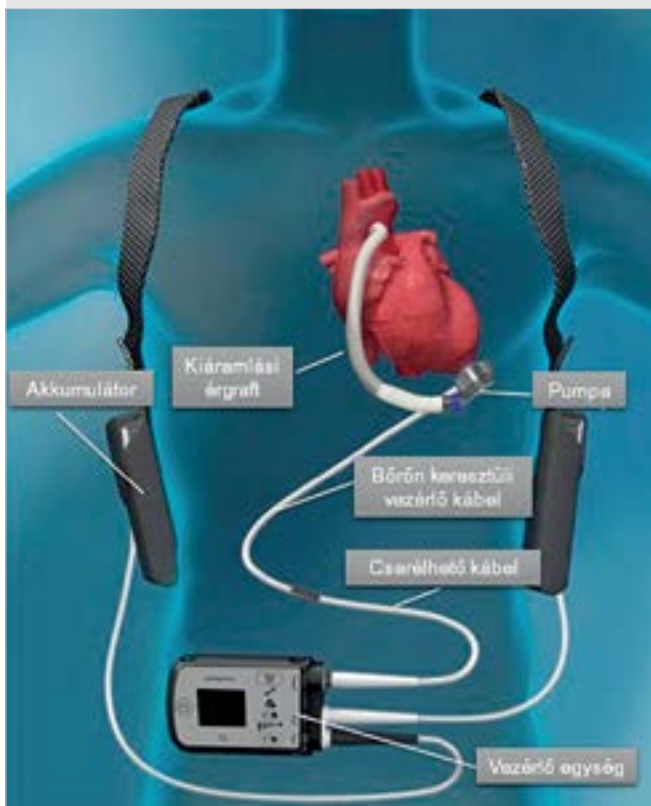
**3. TÁBLÁZAT.** I NEED HELP – Az előrehaladott szívelégtelenség kezelését végző centrumba referálás szükségességét jelző „red flag”-ek (McDonagh et al. Eur Heart J 2021; 42: 3599–726. alapján)

### I NEED HELP – „Segítségre van szükségem”

Inotrópigény	Korábbi/aktuális dobutamin-, milrinon-, dopamin-, levosimendanigény
NYHA/Nátriuretikus p.	Tartósan NYHA III/IV stádium vagy magas NTproBNP/BNP
End-organ (célszerv) károsodás	Szívelégtelenség miatt romló vese- vagy májfunkció
Ejekciós frakció	Nagyon alacsony EF (<20%)
Defibrillátor sokkok	Rekurrens kamrai aritmiák miatt elszívódott ICD sokkok
Hospitalizáció	Egynél több szívelégtelenség hospitalizáció egy év alatt
oEdema	Tartós folyadékültetés vagy növekvő diuretikumigény
aLacsony vérnyomás	Tartósan alacsony vérnyomás (SBP <90-100 Hgmm)
P prognózist javító gyógyszerek	ACEi, BB, ARNI, MRA feltitralás lehetetlen vagy csökkentés kell

nél az egyébként magas mortalitású betegcsoportnál. Korlátait a donorszervek elérhetősége, az ebből fakadóan a várólistán töltött esetleg hosszabb idő, és a szívatültetés után a kilökődés megelőzésére alkalma-

2. ÁBRA. Bal kamrai keringéstámogató rendszer felépítése az Abbott HeartMate 3 készüléke alapján



zott immunelnyomó kezelés jelentik. Szívtranszplantációs várólistára az a beteg kerülhet, akinél az öttagú Nemzeti Szív Várólista Bizottság meggyőződött a szívbetegség kellő súlyosságáról (indikáció), és kizárja az egyéb szerveket érintő diszfunkciót (kontraindikációk). Az agyhalott donorokból származó szíveket az Eurotransplant allokációs rendszere ajánlja fel vércsoport és testsúly szerint a várólistán szereplő megfelelő betegek számára. Az Nemzetközi Szív- és Tüdőtranszplantációs Társaság (ISHLT) adatai alapján az egyéves átlagos túlélés 85%, a medián túlélés 12,5 év, és nem ritka a 20 év feletti túlélés sem (3). A perioperatív, egy hónapos mortalitásért 20%-ban a többszervi elégtelenség felelős, ezért különösen fontos megfelelő szervi tartalékokkal, még a szívelégtelenség progressziójából fakadó célszervkárosodások kialakulása előtt műtetre vinni a beteget.

### Műszívkezelésről röviden

Amennyiben a szívtranszplantáció átmeneti vagy esetleg tartós ellenjavallata áll fenn, bal kamrai keringéstámogató eszköz (LVAD, műszív) beültetése jöhet szóba. Az LVAD-ok olyan, mellkason belül elhelyezkedő eszközök, amelyek a bal kamra munkájának teljes helyettesítésére képesek, optimális jobbkamra-működés esetén teljes perctérfogat bizto-

4. TÁBLÁZAT. A szívátültetés és a bal kamrai keringéstámogatás ellenjavallatainak összehasonlítása az ESC 2021 és AHA/ACC 2022 irányelvek alapján (LVAD: bal kamrai keringéstámogató eszköz, műszív; PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia Wood egységben; BMI: testsúlyindex)

Kontra-indikáció	Szívtranszplantáció	LVAD
Infekció	Igen (kivéve LVAD infekció)	Igen
Súlyos máj- vagy veseelégtelenség	Igen	Igen
Pszichológiai instabilitás, elégtelen szociális támogatás, alkohol- vagy drogabúzus	Igen	Igen (LVAD-működés megértése és segítő személy szükséges)
Súlyos perifériás vagy cerebrovaszkuláris betegség	Igen	Igen
Malignus betegség a közeli anamnézisben	Igen (onkológiai vélemény szükséges)	Rendszerint nem
Pulmonális hipertónia	Igen (PVR >3-5 WU)	Nem
Szisztémás betegség	Igen	Csak bizonyos esetekben
Obesitas	Igen (BMI >35 kg/m <sup>2</sup> )	Nem
Jobbszívfél-elégtelenség	Nem	Igen
Tartós kamrai ritmuszavar	Nem	Igen
Hosszú távú antikoaguláció ellenjavallata	Nem	Igen

sítható (2. ábra). A műtét során a bal kamra csúcsába ültetett befolyó kanülből a vért a pericardiumban elhelyezkedő folyamatos áramlású pumpa a felszálló aortára varrt grafton keresztül a nagyvérkörbe továbbítja. A beteg testéből egyetlen kábel (betegkábel vagy driveline) távozik a köldök környékén (vagy a Jarvik 2000 pumpa esetében a fül mögött elhelyezett csatlakozónál). A betegkábel egy vezérlőegységhez, az pedig két akkumulátorhoz csatlakozik, amik egy válltászkában vagy egy speciális mellényben helyezkednek el. A beteg ezzel teljesen mobilissá válik, hazabocsátható, és jó minőségű, aktív életre képes. A műszívkezelés legfontosabb hosszú távú szövődményei a betegkábel vagy a pumpa körüli fertőzések, tromboembóliás és vérzéses események, jobbkamra-elégtelenség, a megváltozott nyomásviszonyok miatt növekvő és a perctérfogatot rontó aortabílyú-regurgitáció, illetve malignus kamrai ritmuszavarok és a megfelelő műszívkezelés mellett esetenként éberenszerűen elszünetelt ICD-sokkok lehetnek. Bár a műszívkezelés hosszú távú túlélése még elmarad

a szívtranszplantáció után várható túléléstől, a jelenleg legmodernebb, leginkább hemokompatibilisnek tartott – és Magyarországon mindkét implantáló centrumban elérhető – LVAD, a HeartMate 3 pumpa kétéves túlélése a MOMENTUM 3 vizsgálat eredményei alapján megegyezik a szívatültetéssel elérhető túléléssel (5).

### Szívatültetés és LVAD-kezelés ellenjavallatai

Mind a transzplantáció, mind a műszívkezelés kimenetelét elsősorban a beteg műtétkori állapota, a kialakult célszervkárosodások és az törékenységi (frailty) határozza meg. Az optimális kimenetel és az erőforrások megfelelő felhasználása érdekében nagyon fontos szigorúan venni az egyes terápiás modalitások ellenjavallatait (4. táblázat). Bizonyos kontraindikációk (pl. aktív infekció, vese- vagy májelégtelenség, súlyos perifériás vagy cerebrovaszkuláris betegség, terápiás non-adherencia, kezeletlen pszichiai betegség) esetén mindkét műtét ellenjavallt, egyes speciális ellenjavallatok esetén a másik modalitás megoldást nyújthat. Így magas kisvérköri vaszkuláris rezisztencia (PVR), közelmúltban gyógyult malignus betegség vagy nagy testtömeg esetén az LVAD-terápia áthidaló kezelést nyújthat a transzplantációra alkalmassá válásig (bridge-to-candidacy). A szekunder (2-es csoportú) pulmonalis hipertónia a bal szívfél nyomásainak normalizálódása miatt néhány hónap LVAD-kezelés után rendszerint megszűnik, vagy a PVR a már transzplantáció ellenjavallatát nem képező tartományba csökken. Jobb szívfél (vagy súlyos biventrikuláris) elégtelenség, ellenjavallt tartós antikoaguláció vagy rekurrens súlyos kamrai ritmuszavarok esetén a műszívbeültetés eredményei nem meggyőzőek, ilyenkor lehetőség szerint szívtranszplantáció elvégzésre kell törekedni.

### Palliáció, életvégi kezelés

Figyelembe véve az emberi méltósághoz való jogot, az előrehaladott szívelégtelenségben szenvedő, szívpótló kezelésre alkalmatlan betegek palliatív ellátása során az orvosi tevékenység, azaz a tünetek (nehézlégzés, fájdalom, szorongás) szoros követése és adekvát csillapítása mellett multidiszciplináris teammunka keretein belül a beteg és családja számára elérhetővé kell tenni a pszichés és a spirituális támogatást. Életvégi ellátás szükségességének megítélése megfontolandó az ESC 2021-es irányelve szerint, amennyiben a beteg funkcionális állapota progresszívan romlik, a mindennapi tevékenységek során segítségre szorul, az optimális gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelés ellenére fennállnak a súlyos szívelégtelenség tünetek rossz életminőséggel társulva, gyakoriak a kórházi felvételek, súlyos dekompenzációs

epizódok jelentkeznek, kardiális cachexia áll fenn, a szívatültetés és az LVAD-beültetés ellenjavallt, és a kezelőorvos megítélése szerint a várható élettartam rövid (2).

### Összefoglalás

Az előrehaladott szívelégtelenség tehát egy súlyos, magas mortalitású (évi >20%) állapot, amiben azonban Magyarországon is kiváló életminőséget biztosító terápiákat: szívatültetést vagy LVAD- (műszív) terápiát tudunk nyújtani megfelelően válogatott betegcsoportnak. Az előrehaladott szívelégtelenség gold standard terápiája ma is a szívatültetés, azonban a szívatültetés átmeneti vagy végleges kontraindikációja esetén, illetve a transzplantációs várólista-mortalitás csökkentése céljából az LVAD-kezelés egyre jobb alternatívának tekinthető. Az LVAD-ok evolúciójával párhuzamosan a szövődmények előfordulása csökken, a kétéves túlélés már a szívtranszplantációéhoz hasonló. A kedvező rövid- és hosszú távú kimenetel, valamint az erőforrások optimális felhasználása céljából az ellenjavallatokat mind a szívatültetés, mind a műszívkezelés esetén szigorúan figyelembe kell venni. A kontraindikációk jó része (célszervkárosodás, súlyos pulmonalis vaszkuláris rezisztenciaemelkedés, cachexia) a szívelégtelenség progressziójának következménye, így korai terápiával elkerülhető, ezért a magasabb progresszivitású centrumba történő korai (például az I NEED HELP akronimban foglalt red flag-ek szerinti) referálás életet menthet. Amennyiben megkésett referálás vagy egyéb okból fennálló kontraindikáció miatt sem szívatültetés, sem LVAD-terápia nem kivitelezhető, palliatív kezelés indokolt, azonban ennek feltételei Magyarországon sajnos még nem adóttak.

### Irodalom

1. Crespo-Leiro M, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1505–35. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1236>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
3. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1056–1066. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation* 2022; 145: e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
5. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland CJ, et al. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA* 2022; 328: 1233–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.16197>



# Szívtranszplantációt követő kilökődés noninvazív diagnosztikája – A donoreredetű sejtmentes DNS mérésének lehetősége a gondozás során

Teszák Tímea<sup>1</sup>, Bödör Csaba<sup>2</sup>, Hegyi Lajos<sup>2</sup>, Lévy Luca<sup>2</sup>,  
Nagy Ákos<sup>2</sup>, Fintha Attila<sup>2</sup>, Pólos Miklós<sup>1</sup>,  
Hartyánszky István<sup>1</sup>, Merkely Béla<sup>1</sup>, Sax Balázs<sup>1</sup>



A szerző  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Molekuláris Diagnosztika Részleg, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Teszák Tímea, 1122 Budapest, Városmajor utca 68. E-mail: teszak.timea@med.semmelweis-univ.hu

**Bevezetés:** A szívtranszplantátum kilökődése a modern immunsuppresszív gyógyszeres kezelés mellett is a graft-diszfunkció, hospitalizáció és halálozás egyik fő etiológiai tényezője. A rejekció diagnosztikájában használatos, reguláris surveillance során végzett invazív transzvenás endomiokardiális biopszia (EMB) azonban a hospitalizáció mellett számos potenciális szövődémmel bír, interpretálását magas interobszerver variabilitás jellemzi. A rejekció megítélésében használatos noninvazív eljárások nagy klinikai jelentőséggel bírnak. A graftkárosodást jellemző donoreredetű sejtmentes DNS (dd-cfDNA) a recipiens szérumból mutatható ki új generációs szekvenálás (NGS) alkalmazásával, szintje már az EMB által igazolt kilökődést megelőzően emelkedést mutat és magas negatív prediktív értékkel bír.

**Célkitűzés:** Munkánk során a dd-cfDNA-assay beállításával és bevezetésével kapcsolatos első magyarországi tapasztalatainkat kívánjuk megosztani.

**Módszerek:** Részben keresztmetszeti, részben longitudinális vizsgálatunkban a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán gondozott, 2021. decembertől dd-cfDNA-vizsgálaton (CareDx AlloSeq) átesett szívtranszplantált betegek eredményeit tekintjük át. A méréseket legalább 14 nappal a szívatültetést követően végeztük, a több szervtranszplantáció kizárási kritériumot jelent. Az eredmény a keringő donoreredetű cfDNA és plazma teljes (recipiens és donoreredetű) cfDNA arányát mutatja: a 0,20% alatti dd-cfDNA-érték negatívnak minősül, a 0,35% vagy afölötti érték súlyos graftkárosodásra utal, a két érték közötti eredmények szürke zónába esnek.

**Eredmények:** A minőségbiztosítási eredmények a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Molekuláris Diagnosztika Részlegén beállított új generációs szekvenálási mérések megbízhatóságát és reprodukálhatóságát igazolták. A dd-cfDNA-assay-t 27 esetben rutin EMB-vel párhuzamosan végeztük, 2 esetben magas dd-cfDNA-érték miatt végeztünk EMB-t. A kezelést igénylő kilökődéstől mentes betegek dd-cfDNA-értéke alacsony maradt (0,10% [0,03%–0,21%]). A for-cause EMB-k antitest-mediálta kilökődést igazoltak. A negatív dd-cfDNA-értékek alapján a reguláris surveillance EMB-k 92%-a, 60 db EMB elhagyható volt.

**Következtetés:** A perifériás vérmintából végzett dd-cfDNA-vizsgálat mellett biztonságosan csökkenthető az invazív EMB-k száma. A korai graftkárosodás kimutatása által lehetőség nyílik az immunsuppresszív terápia korai és személyre szabott módosítására a súlyosabb fokú kilökődés és irreverzibilis graftkárosodás megelőzése, illetve a gyógy-szertoxicitás elkerülése érdekében.

**Kulcsszavak:** allograft-rejekció, donoreredetű sejtmentes DNS, graftkárosodás, szívtranszplantáció, új generációs szekvenálás

## Noninvasive detection of allograft injury after heart transplantation – Utilization of donor-derived cell-free DNA assay in the management of heart transplant recipients

**Background:** Cardiac allograft rejection is a major etiological factor of graft dysfunction, hospitalisation, and death after heart transplantation (HTx). Endomyocardial biopsy (EMB) is still considered gold standard method of monitoring rejection; however, besides the need for hospitalisation, common concerns are its complications, and high interobserver variability in its interpretation. Noninvasive methods for diagnosing allograft injury are of paramount importance. Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA) characterizes graft injury and it can be isolated from the recipient's sera and quantified using next-generation sequencing (NGS). Elevated dd-cfDNA levels precede the diagnosis of rejection on EMB, and possess high negative predictive value.

**Purpose:** We aimed to present the first Hungarian experience with dd-cfDNA assay for allograft rejection surveillance.

**Methods:** Analysis was performed on the clinical data of HTx recipients who have undergone dd-cfDNA testing (CareDx AlloSeq) since December 2021. The assay was performed  $\geq 14$  days after HTx. The amount of dd-cfDNA is measured relative to the total amount of cfDNA derived from a plasma sample. A dd-cfDNA level of  $< 0.20\%$  is considered negative, while severe injury threshold is at  $\geq 0.35\%$ .

**Results:** We analysed 107 dd-cfDNA data points of 43 HTx patients in our cross-sectional and longitudinal study. In 27 cases, dd-cfDNA testing was paired with routine EMB, while elevated dd-cfDNA values indicated for-cause EMB in 2 cases. Patients without rejection episodes had low dd-cfDNA values ( $0.10\%$  [ $0.03\%–0.21\%$ ]). For-cause EMBs proved antibody-mediated rejection. Owing to normal dd-cfDNA levels, 60 EMBs, i.e. 92% of routine surveillance EMBs could be avoided.

**Conclusions:** The noninvasive dd-cfDNA assay safely decreases the rate of invasive surveillance EMBs. Since it has the potential to detect early signs of graft injury, it opens the door to earlier and more personalized titration of immunosuppressive therapy, thus avoiding its toxicities, more severe allograft rejection, and irreversible graft dysfunction.

**Keywords:** allograft rejection, donor-derived cell-free DNA, graft injury, heart transplantation, next-generation sequencing

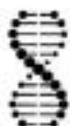
### Szívtranszplantációt követő kilökődés noninvazív diagnosztikája – A donor eredetű sejtmentes DNS mérésének lehetősége a gondozás során



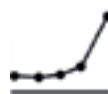
A szívtranszplantátum **kilökődése** a **graftdiszfunkció**, **hospitalizáció** és **halálozás** egyik fő etiológiai tényezője.



A rejeckió surveillance során használatos **invazív szívizombiopszia** a **hospitalizáció** mellett számos **szövődménnyel** járhat és **interpretálását magas interobszerver variabilitás** jellemzi.



Graftkárosodás esetén **donor eredetű sejtmentes DNS (dd-cfDNA)** szabadul fel, amely a **recipiens plazmájából** mutatható ki mennyiségi analízissel: keringő dd-cfDNA/plazma cfDNA aránya.



A **magas dd-cfDNA-érték** graftkárosodásra utal. Az assay **magas negatív prediktív értékkel** bír és **nagy pontossággal** képes **kizárni a kilökődést**. Longitudinális vizsgálatunkban a rutin **szívizombiopsziák 92%-a biztonságosan elhagyható volt**, missed rejeckiót nem észleltünk.

#### KONKLÚZIÓ:

- a **dd-cfDNA** az **allograft-károsodás** és **rejeckió** surveillance megbízható, **noninvazív biomarkere**
- jelentős mértékben **csökkenti** a reguláris invazív **szívizombiopsziák szükségességét**
- akut **rejeckió érzékenyebb és korai felismerése** lehetővé válik

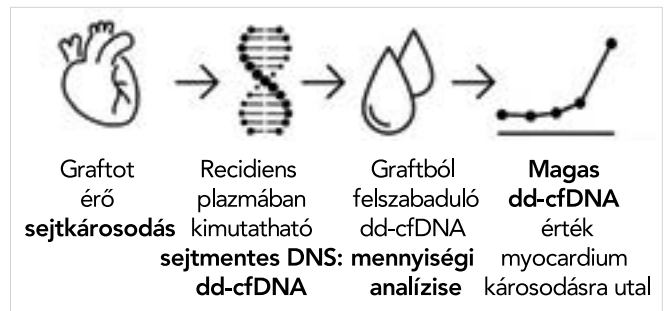
GRAFIKAI ABSZTRAKT

## Bevezetés

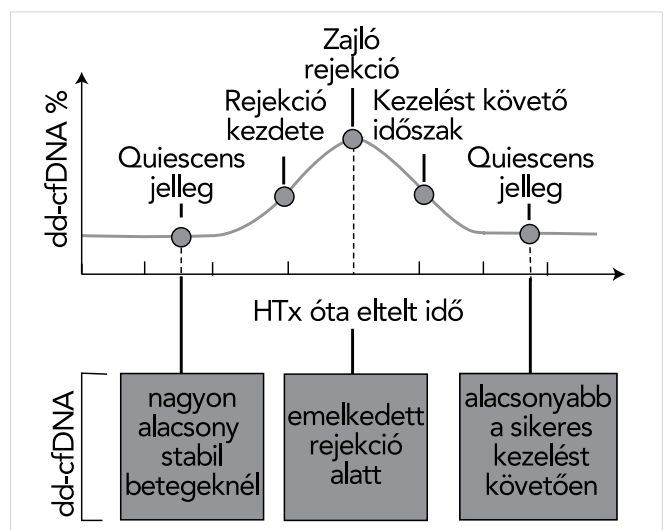
A szívtranszplantáció (HTx) az előrehaladott szívelégtelenség gold standard terápiája, amely az életszínvonal és a funkcionális kapacitás nagymértékű javulásával jár (1–3). A szívtranszplantátum kilökődése azonban a grafterdiszfunkció, hospitalizáció és halálozás egyik fő etiológiai tényezője (3). A rejekció diagnosztikájában használatos, jelenleg gold standard invazív transzvéna szívizombiopszia (EMB) a betegek számára megterhelő, hospitalizáció szükségességével és számos szövödménnyel járhat (punkciós szövödmények, pneumothorax, tüdőembólia, haemopericardium, perikardiális tamponád, pitvari és kamrai ritmuszavarok, tricuspidalis billentyűsérülés és következményes organikus tricuspidalis regurgitáció). Szöveti interpretálását magas interobserver variabilitás jellemzi, illetve a kilökődés korai fázisának kimutatására nem szenzitív módszer (4–10).

A noninvazív eljárások nagy klinikai jelentőséggel bírnak a rejekció megítélésében. A korábbiakban felmerült biomarkerek (pl. troponin, nátriuretikus peptidek) és eszközös vizsgálatok (pl. EKG, echokardiográfia, szív-MRI) egyike sem elég szenzitív vagy specifikus önmagában a kilökődés folyamatának megítélésére. A donoreredetű sejtmentes DNS (dd-cfDNA) rövid, extracelluláris DNS-fragmentum, amely az allograft sejtjeiből szabadul fel, így kizárólag a donorszerv károsodásának markere és a recipiens plazmájából mutatható ki (1. ábra). Az assay a transzplantátumot ért direkt károsodás kvantifikálásával a grafterkárosodás objektívebb és pontosabb kimutatását teheti lehetővé (6). A dd-cfDNA értéke alacsony stabil állapotú, kezelést nem igénylő kilökődéssel bíró betegek esetében. Az akut rejekció – mind akut celluláris (ACR), mind antitest-mediálta rejekció (ABMR) – esetén nagyobb mennyiségű dd-cfDNA szabadul fel a keringésbe a károsodott allograftból a myocytanekrózis és apoptózis következtében. Értéke korrelál mind az ACR, mind az ABMR súlyossági fokával. Szintje magasabb alloszenzitizáció és ABMR esetén, mint ACR diagnózisakor (6–8). A rövid cfDNA-fragmentumok és a guanozin-citozin bázisok aránya ABMR esetén a legnagyobb (7). A dd-cfDNA értéke korrelál a grafterdiszfunkció súlyosságával, illetve de novo donorspecifikus antitest (DSA) megjelenésekor emelkedést mutat (6–8,11). Az akut rejekció kezelését követően a terápiára adott válaszként értéke csökken (2. ábra). A cfDNA féléletideje rövid (30 perc-2 óra), így a vizsgálat a rejekció monitorizálása és az antirejekciós kezelés hatékonyságának ellenőrzése céljából napokon belül megismételhető.

A dd-cfDNA-assay magas negatív prediktív értékkel bír (6–8). A D-OAR-vizsgálatban a 0,2%-os cut-off értéknél a negatív prediktív értéke 97,1%-nak bizonyult, a GRAFT-vizsgálatban a 0,25% dd-cfDNA cut-off értéknél 99,2%-os negatív prediktív értéket igazoltak (6, 7). Következésképpen a módszer nagy pontossággal képes kizárni a kilökődést és így minimalizálni az invazív



1. ÁBRA. Grafterkárosodáskor a donor szívizomsejtekből sejtmentes DNS szabadul fel a recipiens plazmájába, ami emelkedett donoreredetű sejtmentes DNS- (dd-cfDNA) értékhez vezet



2. ÁBRA. A dd-cfDNA értéke alacsony stabil állapotú betegeknél. Szintje már az EMB által igazolt kilökődést megelőzően emelkedést mutat, majd az akut rejekció kezelését követően a terápiára adott válaszként értéke csökken

surveillance EMB-k számát, amely kiemelt jelentőséggel bír az antikoagulált, anatómiai variációval bíró betegcsoportban (6, 7, 11).

A módszer lehetőséget nyújt a kilökődés korai fázisban történő felismerésére. Szintje már a grafterdiszfunkciót és az EMB által igazolt kilökődést megelőzően 0,5-5 hónappal emelkedést mutat mind ACR, mind ABMR esetén (utóbbi esetén szintje korábban indul emelkedésnek) (6, 7, 11–13). A grafterkárosodás korai, még az előrehaladott immunrendszeri aktiváció okozta hisztopatológiai eltérések megjelenése előtt történő felismerése lehetővé teszi az immunosuppresszív terápia korai és személyre szabott módosítását a súlyosabb fokú kilökődés, kardiális allograft vasculopathia és irreverzibilis grafterkárosodás megelőzése, illetve gyógyszer-toxicitás elkerülése érdekében. A korai grafterkárosodás igazolása nagy jelentőséggel bír a magas rizikójú betegek utánkötésében. Amennyiben a dd-cfDNA-érték megemelkedik, az EMB által kimutatott grafterkárosodás vagy kilökődés típusának patológiai megítélésére

a pontos terápiás terv felállításában játszik szerepet. Emelkedett dd-cfDNA-érték mellett negatív EMB-vel bíró páciensek esetében az immunsuppresszív terápia mértékének, az adherencia, a grafftunkció, a koronáriastátusz és a DSA, továbbá szelektált esetekben az intragraft génextpressziós mintázat meghatározása szükséges, illetve fontos a szoros surveillance (6, 7, 10, 12–18).

A dd-cfDNA az immunrendszer aktivációjának és a sejtkárosodásnak a szenzitív markere, így értékét az akut kilökődés mellett a miokardiális iszkémia, trauma és koszorúér-betegség is befolyásolhatja. A korai poszttranszplantációs időszakban a hideg iszkémia és a szívatültetés, mint noxa miatt értéke emelkedett lehet (6–8). Egy megelőző vizsgálat az assay stabilitását a 14. poszttranszplantációs napot követően igazolta (6). A dd-cfDNA-értékek stabilak és alacsony szinten stagnálnak az első két poszttranszplantációs év során akut rejekcióval nem bíró betegek esetében. A korai posztoperatív időszakban a dd-cfDNA-szint csökkenésének elmaradása, illetve az emelkedett értékek összefüggést mutatnak az adverz kimenetellel (mortalitás, retranszplantáció, graftdiszfunkció) (6–8). Az assay alkalmazása során kizárási kritérium a több szervtranszplantáció, a monozigóta ikertestvér-eredetű transzplantátum, allogén csontvelő-transzplantáció, 30 napon belül végzett, fehérvérsejtet tartalmazó vérkészítmény transzfúziója, terhesség, illetve 24 órán belül elvégzett EMB.

A noninvaszív diagnosztikai módszer növeli a páciensek megelégedettségét és biztonságosságát (11, 19–21). A dd-cfDNA-assay alkalmazása elsősorban a szubklinikus rejekciót kiszűrő teszt céljából javasolt a stabil transzplantált populációban (11, 19, 20). A rejekció klinikumával jelentkező betegek esetében továbbra is for-cause EMB elvégzése ajánlott. A szolid szervtranszplantáció területén a kereskedelembe jelenleg elérhető stand-alone dd-cfDNA-assay-k (Prospera Heart, Natera; Viracor TRAC, Eurofins Viracor és AlloSeq, CareDx) közül egyedül a CareDx AlloSeq cfDNA kit rendelkezik diagnosztikai használat céljára CE-IVD-minősítéssel az Európai Unióban (2020) (11). Az új generációs szekvenálás módszerén (next-generation sequencing [NGS]) alapuló assay-k az Egyesült Államokban széles körben elérhetők, ahol centralizált molekuláris diagnosztikai mérésekkel, obszervációs és prospektív, multicentrikus klinikai vizsgálatok keretében igazolták a dd-cfDNA-assay kardiális allograft-károsodás, rejekció és graftdiszfunkció diagnosztikájában betöltött szerepét (6–8, 11, 12, 15, 22).

## Célkitűzés

Vizsgálatunkban a dd-cfDNA-assay beállításával és bevezetésével kapcsolatos első magyarországi tapasztalatainkat kívánjuk megosztani.

## Módszerek

Részben keresztmetszeti, részben longitudinális vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán gondozott, 2021. december-től dd-cfDNA-vizsgálaton (CareDx AlloSeq dd-cfDNA mennyiségi vizsgálat és kapcsolódó bioinformatikai analízis) átesett szívtranszplantált betegek eredményeit tekintjük át.

Keresztmetszeti vizsgálatunkba heterogén betegcsoportot vontunk be a HTx és a mintavételezés alkalmával megfigyelt életkort, a HTx és a mintavételezés közötti intervallumot, a rejekciós anamnézist (negatív rejekciós anamnézis, krónikus enyhe fokú sejt kilökődés, közepes fokú ACR, akut és krónikus ABMR, magas átlagos fluoreszcencia-intenzitású DSA jelenléte) és a graftdiszfunkció jelenlétét tekintetbe véve.

Rejekció surveillance céljából longitudinális vizsgálatunkba stabil, legalább 14 napja és maximum egy éve szívtranszplantált, alacsony rejekciós kockázattal bíró betegeket vontunk be.

A mintavételezést ( $\geq 8$  ml perifériás vér) cfDNA vérvételeli vákuumcsőbe végeztük (Streck, La Vista, NE, USA), amely stabilizálja a sejtmagvas vörsejteket, hogy lehetővé tegye a jó minőségű cfDNA-extrakciót. A plazmából történő extrakcióját követően a cfDNA-t multiplex polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction [PCR]) módszerrel amplifikáltuk az irodalomban részletezett módszereknek megfelelően, amely 202 egy pontos nukleotid-polimorfizmushoz (single nucleotide polymorphisms [SNP]) tartalmaz PCR primereket (14, 23). A kapott PCR-termék szekvenálását NGS-eszközzel (MiSeq, Illumina, Inc., San Diego, CA, USA) végeztük. A DNS szekvenálása által az SNP-k segítségével – amelyek különbséget mutatnak a donor és recipiens között – lehetővé válik a recipiens és donoreredetű DNS-fragmentumok kvantifikálása megelőző genotipizálás nélkül (14, 23). A szekvencia-adatokat CareDx AlloSeq cfDNA-szoftverrel analizáltuk (CareDx, San Francisco, CA, USA). A minőségellenőrzés során a minőségi küszöbököt az átlagos lefedettség, uniformitás és a sikeresen azonosított lókusok minimális értéke jelenti egy adott mintánál. Az eredmény a keringő dd-cfDNA és plazma cfDNA arányát mutatja: a  $< 0,20\%$  érték negatív, súlyos graftkárosodásra a  $\geq 0,35\%$  érték utal, a két érték közötti eredmények szürke zónába esnek (6).

A szívizombióptátum patológiai osztályozását ACR és ABMR tekintetében az ISHLT szerinti klasszifikáció alapján végeztük (24, 25).

A folytonos változókat medián (min-max) formában adtuk meg. A normalitás vizsgálatához D'Agostino–Pearson- és Shapiro–Wilk-teszteket használtunk. Csoportok összehasonlítására végzett statisztikai számítások során nem normáloszlás esetén Mann–Whitney U-tesztet használtunk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai analízishez GraphPad Prism 6 szoftvert használtunk (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).



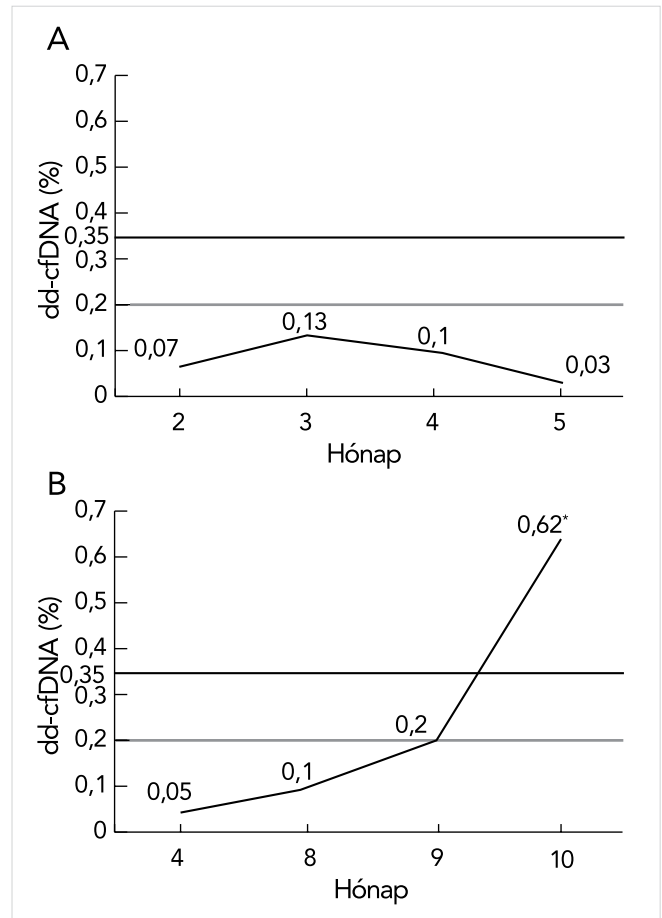
## Eredmények

A minőségbiztosítási eredmények a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Molekuláris Diagnosztika Részlegén beállított új generációs szekvenálási mérések megbízhatóságát és reprodukálhatóságát igazolták. 2021. decembertől a keresztmetzeti vizsgálatunk során 33 beteg 42 mintáját vizsgáltuk meg. A mintavételezést medián 683 (36-6900) nappal a HTx-t követően, rutin ambuláns kontroll vagy EMB elvégzésével párhuzamosan végeztük. A minták 40%-a az első, 10%-a a második, 12%-a a harmadik poszttranszplantációs évben, míg 19%-a az ötödik poszt-HTx évet követően került levételre. A betegek életkora 56 (19–79) év volt a vizsgálatba történt bevonáskor. A páciensek 30%-a volt nő. Az első dd-cfDNA mintavételezést követő utánkövetési idő 264 (31–438) nap volt. A dd-cfDNA assay-t 27 esetben reguláris surveillance EMB-vel párhuzamosan végeztük és a kezelést igénylő kilökődéstől mentes betegek dd-cfDNA-értéke alacsony maradt (0,10% [0,03%–0,21%]) (3. a ábra). Két esetben a magas dd-cfDNA-érték következtében végeztünk for-cause EMB-t, amelyek a tünetmentesség ellenére ABMR-t igazoltak. Egy esetben a hagyományos EMB által kimutatott ABMR-t (pAMR2) megelőzően hat héttel észleltünk kiemelkedően magas dd-cfDNA-értéket (5,5%), az ekkor elvégzett EMB ABMR-t még nem igazolt. A biopátumok molekuláris fenotipizálása során három beteg esetében észleltünk ABMR-t, esetükben a medián dd-cfDNA-érték magas volt (3,2% [2,7%–5,9%]). ABMR esetén a medián dd-cfDNA-érték harminckétszer magasabb volt a kezelést igénylő kilökődéssel nem bíró betegek eredményénél (3,2% vs. 0,10%;  $p < 0,0001$ ) (4. ábra).

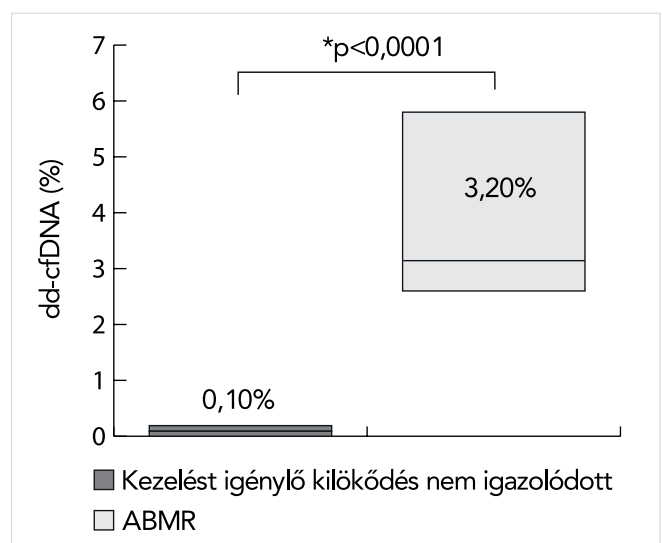
A 2022. októberben indított longitudinális vizsgálatunkban 21 beteg 65 dd-cfDNA-mintáját elemeztük. A mintavételezést és az új generációs szekvenálási méréseket havi gyakorisággal végeztük. A vizsgálati eredmény a cfDNA extrakcióját követő harmadik munkanapon volt elérhető. Öt hónap során 60 db reguláris EMB elhagyható volt a negatív dd-cfDNA-értékek alapján és így a surveillance EMB-k 92%-a volt eliminálható. Obszervációnk során missed rejekciót (azaz később a klinikum vagy egyéb vizsgálati eredmények által felvetett, EMB-vel megerősített kilökődést) nem észleltünk.

## Megbeszélés

Munkánk során szolid szervtranszplantált betegcsoportban, validált és standardizált dd-cfDNA-assay során nyert első magyarországi tapasztalatainkat mutattuk be. A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan a stabil, kezelést igénylő rejekcióval nem bíró páciensek dd-cfDNA-értéke alacsony maradt. Az allograft-károsodást jellemző dd-cfDNA értéke megemelkedik akut allograft-rejeksió esetén és szintje korrelál mind az



3. ÁBRA. Két beteg dd-cfDNA eredményei: alacsony dd-cfDNA-értékek alapján a reguláris EMB elhagyható (A). Graftkárosodásra utaló, magas dd-cfDNA-érték következtében (B) végzett for-cause EMB (csillag) enyhe fokú sejt kilökődést igazolt



4. ÁBRA. ABMR esetén a medián dd-cfDNA-érték harminckétszer magasabb volt a kezelést igénylő rejekcióval nem bíró betegek eredményénél

ACR, mind az ABMR súlyossági fokával. ABMR esetén jelentősen magasabb értékeket észleltünk a rejekcióval nem bíró betegek eredményéhez képest, amelyek összevethetők a megelőző vizsgálatokkal (6–8). A preklinikai fejlesztések eredményei arra utalnak, hogy a későbbiekben a teszt esetleg alkalmas lehet a celluláris és az antitest-mediálta kilökődés elkülönítésére is a dd-cfDNA-fragmenshossz, genomi összetétel, a dd-cfDNA emelkedésének mértéke és időbeli lefolyása alapján (7).

Míg a hagyományos EMB szerepe limitált a manifeszt allograft-rejekciót megelőző graftkárosodás korai fázisának kimutatásában, korábbi vizsgálatok megerősítették, hogy a dd-cfDNA szintje az EMB-vel igazolt kilökődést megelőzően emelkedést mutat (6, 7, 10, 12–16, 26). A korai graftkárosodás kimutatása által az assay segítséget nyújthat az immunosuppresszív terápia vezetésében: a graftkárosodással nem bíró betegek esetében a kortikoszteroid és a kalcineurin-inhibitor dózisának intenzívebb leépítését, míg magas dd-cfDNA-értékekkel bíró betegeknél a dózisos emelését teheti lehetővé. Következésképpen az akut rejekció szempontjából nagy kockázatú betegek számára hatékonyabb immunosuppressziót tesz lehetővé, míg a stabil betegek körében ezen gyógyszerek mellékhatásai és toxicitása elkerülhetővé válnak. Az emelkedett dd-cfDNA-érték mellett negatív EMB-vel bíró páciensek szorosabb surveillance-t igényelnek.

A dd-cfDNA a graftkárosodás kvantitatív biomarkere, így az assay a transzplantátum károsodásának a hagyományos biopsziánál objektívebb és pontosabb meghatározását teheti lehetővé, a vizsgálat jól reprodukálható (7, 27). A dd-cfDNA-assay a >28 napja szívtranszplantáción átesett, alacsony rejekciós kockázattal bíró betegek esetében a szubklinikus rejekció surveillance megbízható módszerének bizonyult (7, 11). Longitudinális vizsgálatunkban igazoltuk, hogy alacsony dd-cfDNA-értékek mellett a reguláris EMB biztonságosan elhagyható. A rutin EMB-k 92%-át elimináltuk, ami magasabbnak bizonyult a megelőző vizsgálatokban leírtaknál (7, 21). Kiemelendő, hogy obszervációnk során missed rejekciót nem észleltünk. Miként a perifériás vérmintából végzett dd-cfDNA-vizsgálat csökkenti az invazív EMB-k számát, szövődményeit és a hospitalizáció szükségességét, következésképpen a noninvazív diagnosztikai módszer az egészségügyi költségcsökkentés irányába mutat (28).

## Következtetések

Összefoglalásképpen elmondható, hogy a dd-cfDNA az allograft-károsodás és rejekció surveillance megbízható és reprodukálható noninvazív biomarkere a klinikai gyakorlatban, amely jelentős mértékben és biztonságosan csökkenti a reguláris invazív surveillance EMB-k

szükségességét és szövődményeit szívtranszplantációt követően. A korszerű noninvazív rejekció surveillance által lehetővé válik az akut rejekció érzékenyebb és korai felismerése, következésképpen az individualizált immunosuppresszív terápia, illetve a transzplantációt követő életminőség és kimenetel javulása. Munkánk alapjául szolgálhat egyéb szolid szervtranszplantáció területén is a dd-cfDNA-assay segítségével végzett noninvazív rejekció monitorizálás magyarországi bevezetésének és elterjedésének.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42(36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant 2016; 35(1): 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>
- Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant 2019; 38(10): 1056–1066. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>
- Crespo-Leiro MG, Zuckermann A, Bara C, et al. Concordance among pathologists in the second Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational Study (CARGO II). Transplantation 2012; 94(11): 1172–1177. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31826e19e2>
- Marboe CC, Billingham M, Eisen H, et al. Nodular endocardial infiltrates (Quilty lesions) cause significant variability in diagnosis of ISHLT Grade 2 and 3A rejection in cardiac allograft recipients. J Heart Lung Transplant 2005; 24(7 Suppl): S219–226. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.04.001>
- Khush KK, Patel J, Pinney S, et al. Noninvasive detection of graft injury after heart transplant using donor-derived cell-free DNA: A prospective multicenter study. Am J Transplant 2019; 19(10): 2889–2899. <https://doi.org/10.1111/ajt.15339>
- Agbor-Enoh S, Shah P, Tunc I, et al. Cell-Free DNA to Detect Heart Allograft Acute Rejection. Circulation 2021; 143(12): 1184–1197. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049098>
- Kim PJ, Olymbios M, Siu A, et al. A novel donor-derived cell-free DNA assay for the detection of acute rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2022; 41(7): 919–927. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.04.002>
- Kittleson MM, Garg S. Solid Gold, or Liquid Gold? Towards a New Diagnostic Standard for Heart Transplant Rejection. Circulation 2021; 143(12): 1198–1201. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052925>
- Kobashigawa JA. The Search for a Gold Standard to Detect Rejection in Heart Transplant Patients: Are We There Yet? Circulation 2017; 135(10): 936–938. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.026752>
- Holzhauser L, DeFilippis EM, Nikolova A, et al. The End of En-

domyocardial Biopsy? A Practical Guide for Noninvasive Heart Transplant Rejection Surveillance. *JACC Heart Fail* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.11.002>

12. De Vlaminc I, Valantine HA, Snyder TM, et al. Circulating cell-free DNA enables noninvasive diagnosis of heart transplant rejection. *Sci Transl Med* 2014; 6(241): 241ra277. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007803>

13. Snyder TM, Khush KK, Valentine HA, Quake SR. Universal noninvasive detection of solid organ transplant rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(15): 6229–6234. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013924108>

14. Grskovic M, Hiller DJ, Eubank LA, et al. Validation of a Clinical-Grade Assay to Measure Donor-Derived Cell-Free DNA in Solid Organ Transplant Recipients. *J Mol Diagn* 2016; 18(6): 890–902. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.07.003>

15. Richmond ME, Zangwill SD, Kindel SJ, et al. Donor fraction cell-free DNA and rejection in adult and pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(5): 454–463. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.11.015>

16. Beck J, Oellerich M, Schulz U, et al. Donor-Derived Cell-Free DNA Is a Novel Universal Biomarker for Allograft Rejection in Solid Organ Transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47(8): 2400–2403. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.08.035>

17. Halloran PF, Madill-Thomsen K, Aliabadi-Zuckermann AZ, et al. Many heart transplant biopsies currently diagnosed as no rejection have mild molecular antibody-mediated rejection-related changes. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41(3): 334–344. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.08.004>

18. Loupy A, Duong Van Huyen JP, Hidalgo L, et al. Gene Expression Profiling for the Identification and Classification of Antibody-Mediated Heart Rejection. *Circulation* 2017; 135(10): 917–935. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022907>

19. Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2010; 362(20): 1890–1900. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0912965>

20. Kobashigawa J, Patel J, Azarbal B, et al. Randomized pilot trial of gene expression profiling versus heart biopsy in the first year after heart transplant: early invasive monitoring attenuation through gene expression trial. *Circ Heart Fail* 2015; 8(3): 557–564. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.114.001658>

21. Amadio JM, Rodenas-Alesina E, Superina S, et al. Sparing the Prod: Providing an Alternative to Endomyocardial Biopsies With Noninvasive Surveillance After Heart Transplantation During COVID-19. *CJC Open* 2022; 4(5): 479–487. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2022.02.002>

22. North PE, Ziegler E, Mahnke DK, et al. Cell-free DNA donor fraction analysis in pediatric and adult heart transplant patients by multiplexed allele-specific quantitative PCR: Validation of a rapid and highly sensitive clinical test for stratification of rejection probability. *PLoS One* 2020; 15(1): e0227385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227385>

23. Sharon E, Shi H, Kharbanda S, et al. Quantification of transplant-derived circulating cell-free DNA in absence of a donor genotype. *PLoS Comput Biol* 2017; 13(8): e1005629. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005629>

24. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(11): 1710–1720. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.03.019>

25. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(12): 1147–1162. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.011>

26. Hidestrand M, Tomita-Mitchell A, Hidestrand PM, et al. Highly sensitive noninvasive cardiac transplant rejection monitoring using targeted quantification of donor-specific cell-free deoxyribonucleic acid. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(12): 1224–1226. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.029>

27. Agbor-Enoh S, Tunc I, De Vlaminc I, et al. Applying rigor and reproducibility standards to assay donor-derived cell-free DNA as a non-invasive method for detection of acute rejection and graft injury after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(9): 1004–1012. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.05.026>

28. Evans RW, Williams GE, Baron HM, et al. The economic implications of noninvasive molecular testing for cardiac allograft rejection. *Am J Transplant* 2005; 5(6): 1553–1558. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00869.x>

## XIV. Magyar Aritmia és Pacemaker Kongresszus Szeged, 2023. szeptember 28–30.

*Kedves Kollégák!*

Örömmel értesítjük Önöket, hogy 2023. szeptember 28–30. között a Magyar Aritmia Kongresszus, az elmúlt 20 év alatt immáron 4. alkalommal, Szegeden kerül ismételt megrendezésre.

A rendezvényt a hagyományokhoz híven ezen alkalommal is úgy tervezzük, hogy a hallgatóság a lehető legszélesebb körű áttekintést kapja a szívritmuszavarok modern diagnosztikájával és kezelési módjaitól kapcsolatosan. A témák át fogják ölelni az általános szakmai protokollok és javaslatok ismertetésén túl a modern intervenciók aritmológia tárgyköreit is. Több, társszakmák bevonásával szervezett előadás is szerepel majd a programban, mint például a Szívelégtelenség Munkacsoporttal vagy a Képző Munkacsoporttal közös szimpóziumok. Bizunk benne, hogy a programban nemcsak a mindennapokban ritmuszavarokkal foglalkozó szakemberek, hanem háziorvosok, kardiológusok valamint a képzésben részt vevő hallgatók és rezidensek is meg fogják találni a számukra szakmailag érdeklődésre okot adó témákat. A kongresszus színvonalát neves külföldi előadók meghívásával is emeljük, valamint külön szekciót rendezünk a szakdolgozók részére is.

Mindehhez megfelelő keretet fog biztosítani a kongresszus helyszíne, mely a Szegedi Tudományegyetem József Attila Tudományi és Információs Központja, a campus legmodernebb kongresszusi környezete, valamint a Napfény városának kora őszi pezsgő egyetemi hangulata. Mindenkinek előre is eredményes kongresszust és kellemes időtöltést kívánunk Szegeden!

### A szervezőbizottság nevében

*Dr. Földesi Csaba*, MKT APM elnöke; *dr. Sághy László*, a helyi szervezőbizottság elnöke; *dr. Duray Gábor*, MKT APM budapesti alelnöke; *dr. Vámos Máté*, MKT APM vidéki alelnöke, *dr. Kosztin Annamária*, MKT APM budapesti titkára; *dr. Kupó Péter*, MKT APM vidéki titkára

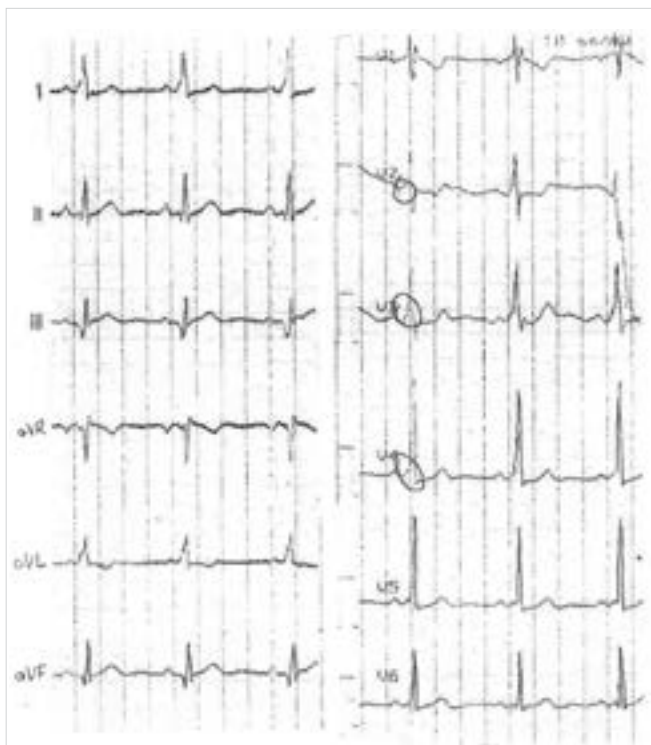


A 392. oldalon található feladvány megfejtése.

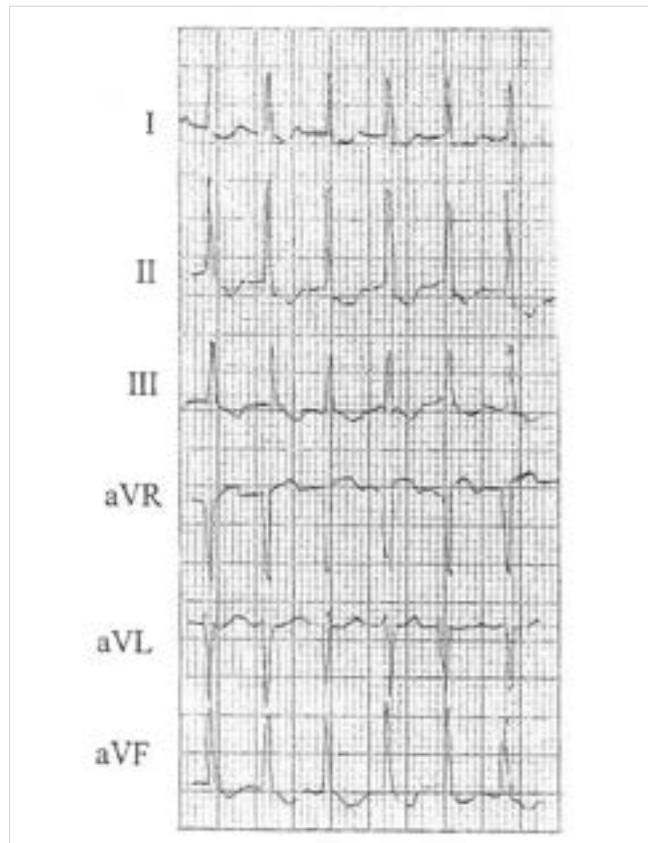
A beteget az ügyelet vénabiztosítást követően, WPW és pitvarfibrilláció iránydiagnózissal utalta kórházba, orvosos esetkocsit kérve. Feltűntette, hogy procainamidot kellene adni, de az nem állt rendelkezésre. A sürgősségi betegellátó osztályon már alacsony vérnyomást (80/50 Hgmm), de némileg lassabb pulzust észleltek. Az EKG leírása: „Arrhythmia absoluta. Bal tengelyállás, jobb Tawara-szár-blokk, egy-egy normális QRS”. Laboratóriumi vizsgálatok, mellkasröntgen és hasi ultrahang elvégzését követően, per os 50 mg metoprololt adtak és kardiológiai őrzőbe helyezték a beteget. A ritmuszavart kardiológia FBI tachycardiának tartotta, és amiodaront adott. Ennek hatástalansága okán végül 100 joule-lal sikeres cardioverziót végeztek. Az EKG-n ekkor láthatóvá váltak a típusos preexcitációs delta-hullámok. A 4 nap múlva elvégzett elektrofiziológiai vizsgálat során bal posterolateralis Kent-köteget azonosítottak, amelynek radiofrekvenciás ablációját végezték. A QRS szélessége normalizálódott. Azóta a beteg panaszmentes.

Megfejtés és megbeszélés

A ritmuszavar alatt készített EKG-n irreguláris széles QRS-tachycardia látható. Ennek differenciáldiagnosztikája során irreguláris kamrai tachycardia (VT) vagy aberránsan (szárblokkal vagy járulékos kötegen



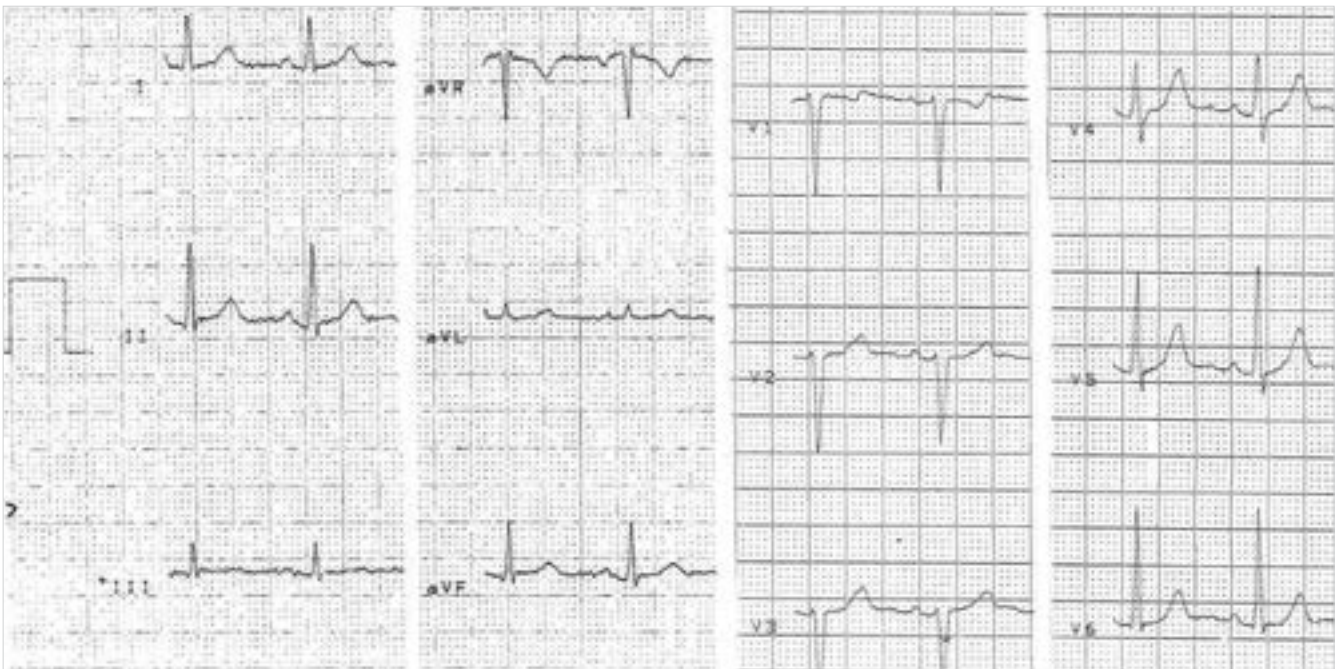
2. ÁBRA. Az utólag megszerzett, WPW-t mutató EKG-görbe



3. ÁBRA. Korábbi, AVRT-t mutató EKG-felvétel (végtagi elvezetések)

keresztül) levezetett, irreguláris supraventricularis tachycardia (multifokális pitvari tachycardia vagy sokkal gyakrabban pitvarfibrilláció) jön számításba. Kamrai tachycardia lehetőségére utalhatna a V<sub>1-5</sub>-ben látható széles, csaknem monofázisos R-hullám mellett a V<sub>6</sub>-ban predominánsan negatív QRS. A széles QRS-ek alakja, tengelyállása csak kicsit változik, ez polimorf VT, illetve torsade de pointes VT ellen szól. A regisztrátumon ritkán látható keskeny QRS-ek kamrai tachycardiában is előfordulhatnak, mint befogott ütések, azonban a végtagi elvezetésekben látható egyetlen kamrai extrasystole (VES) – amelynek frontális tengelyállása eltér mind a keskeny ütésektől, mind a tachycardia széles QRS-eitől és a II. elvezetésben mérve 140 msec széles – fellépése a folyamatos, széles QRS-ű paroxizmus közben VT ellen szól. Kamrai tachycardiához kapcsoltn általában a paroxizmus elején és végén észlelhető más alakú VES. Supraventricularis eredetű paroxizmusok közben viszont néha látható olyan VES, ami a paroxizmust nem szünteti meg. A ritmuszavar alatt látható QRS tengelyállása ugyan megfelelhetne bifascicularis bloknak, de a precordialis elvezetésekben látható szokatlanul magas (V<sub>2</sub>-ben a 35 mV-nál is nagyobb) R-hullám jobb szárblokkban nemigen fordul elő. A QRS szélességének folyamatos változása – nagyjából azonos megjelenésű QRS-ek mellett – sem a szárblokkal levezetett pitvarfibrillációra,





4. ÁBRA A Kent-nyaláb ablációja után készült EKG

sem a kamrai tachycardiára nem jellemző. Ha a ciklushossz és a QRS-szélesség azonos irányba változik, mindig gondoljunk kötegvezetésre!

A megoldás a WPW-hez társuló pitvarfibrilláció, amikor dominálón a rövid refrakteritású Kent-köteg vezet le anterográdnál az igen szapora pitvari impulzusokat, és a kamrák ingerületbe jutása ott kezdődik, ahol a Kent-nyaláb eléri a kamrát. A Kent-köteg vezetőképessége és részeseése az esetleges a pitvar-kamrai vezetésben folyton változik, ami magyarázza a QRS-ek szélességének változását, időnként megengedve az AV-csomó vezetését is. Ezért jellemző formája az FBI jelölésű széles QRS-ű tachycardia (frequent, broad, irregular, azaz gyors, széles, szabálytalan – néha használnák az irregulárisan irreguláris kifejezést is).

Bár a WPW-hez társuló pitvarfibrilláció jellegzetességei már több évtizede ismertek, és újabb esetek közlésével is találkozhatunk (1, 2), felismerése még a sürgősségi betegellátásban dolgozó szakszemélyzet körében is hiányosságokat mutat (3). A korrekt EKG-diagnosztika kiemelkedően fontos. Ugyanis, ha ellátásakor olyan szereket alkalmaznak, amelyek az AV-csomó vezetését gátolva a pitvari ingerületet a Kent-nyaláb felé terelik (pl. verapamil, diltiazem, béta-blokkoló, digoxin), frekvenciaszaporulatot és kamrafibrillációt válthatnak ki. A szokásos antiaritmiás szerek közül a procainamid és az ibutilid lehet hatásos, de ezek rutinszerűen aktuálisan hazánkban nem elérhetők. Propafenon (és flecainid) adható. A beteg ellátásának időpontjában érvényes útmutatók még megengedők voltak, jelenleg azonban már amiodaron adását sem javasolják a pre-excitált pitvarfibrilláció ellátásában (4). Hemodinamikai instabilitás esetén gyors megoldást a kardioverzió

jelent. Szabályos, széles QRS-ű, 300/min frekvenciájú tachycardia esetén WPW-hez társuló igen ritka pitvarlebegésre vagy kamralebegésre kell gondolni. Ilyen esetben azonban a beteg már nem járóképes.

Utólag megtekintve betegünk korábbi görbéit, azokon látható volt a pre-excitáció (2. ábra), illetve a korábban verapamilra jól reagáló, keskeny QRS-sel járó orthodrom atrioventricularis reentry tachycardia (AVRT) (3. ábra). A 4. ábra az abláció utáni állapotot mutatja. A továbbiakban a beteg közvetlen családtagjait WPW irányában leszűrtek, eltérést nem találva. De egy unokanővér huszonéves gyermekénél ugyanilyen ritmuszavar lépett fel oly súlyos tünetekkel, hogy mentőhelikopter vitte elektrofiziológiai laborral rendelkező centrumba. WPW-s betegeknek az ortodrom AVRT általában jól tolerálható, de a pitvarfibrilláció viszonylag gyakori, főleg fiatal életkorban, sokszor előzetes kardiális eltérés ismerete nélkül.

#### Irodalom

1. Silverman A, Taneja S, Benchetrit L, et al. Atrial fibrillation in a patient with accessory pathway. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2018; 6: 2324709618802870 <https://doi.org/10.1177/2324709618802870>
2. Kheyi J, Chaib A. Irregular wide complex tachycardia in a young man. *J Saudi Heart Assoc* 2017; 29: 70–71. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2016.07.005>
3. Kozluk E, Timler D, Zysko D, et al. Members of the emergency medical team may have difficulty diagnosing rapid atrial fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Cardiol J* 2015; 22: 247–252. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2014.0086>
4. Brugada J, Katrišis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal* 2019; 41: 655–720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>

# Rövidített útmutató a Cardiologia Hungarica szerzői számára

## A lapról

A Cardiologia Hungarica a Magyar Kardiológus Társaság hivatalos lapja magyar és angol nyelven.

### Fő célkitűzései:

- Magas színvonalú kardiológiai témájú eredeti klinikai és experimentális kéziratok közzélése.
- A kardiológusok szakmai továbbképzésének segítése összefoglaló jellegű közleményekkel.
- Szakmai útmutatók, irányelvek közzélése.
- A belgyógyászok és a háziorvosok kardiológiai ismereteinek bővítése.

- Kardiológia témájú tudományos értekezések rövid összefoglalóinak közzélése.
- Magyar kardiológiai kongresszusok legjobb előadásainak illetve posztereinek bemutatása.
- Fórum: magyarországi aktualitások.
- Levelek a szerkesztőhöz.
- Kongresszusi beszámolók.
- Interjú/Könyvismertetés.

### Szerkesztőség címe:

Promenade Medical Communications,  
1037 Budapest, Montevideo u. 7.  
E-mail: cardhung.editor@promenade.hu

## 1. TÁBLÁZAT. A közlemények fajtái és formai követelményei

	<b>Összterjedele- lem</b> (szöveg- törzs+irodalom)	<b>Absztrakt</b>	<b>Szövegtörzs</b>	<b>Irodalom- jegyzék</b> (DOI számmal)	<b>Tábláza- tok és ábrák</b>	<b>Kulcs- sza- vak</b>	<b>Teszt- kérdések</b>
<i>Eredeti közlemény</i>	Min. 12.000 Max. 20.000 karakter	Max. 2000 kar. 1. Célkitűzés 2. Beteg és módszerek 3. Eredmények 4. Következtetések	1. Bevezetés 2. Beteg és módszerek 3. Eredmények 4. Megbeszélés	Max. 40	Max. 5	5	–
<i>Esetismertetés</i>	Max. 5000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	1. Bevezetés 2. Esetismertetés 3. Megbeszélés	Max. 10	Max. 5	5	–
<i>Kardiológia képekben</i>	Max. 3000 karakter	–	–	Max. 5	Max. 5	5	–
<i>Összefoglaló közlemény</i>	Max. 25000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 60	Max. 5	5	Szükséges
<i>Gyakorlati kardiológia</i>	Max. 15000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 5	5	Szükséges
<i>Szakmai útmutató</i>	Max. 20000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 5	5	Szükséges
<i>Bizonyítékokon alapuló orvoslás</i>	Max. 15000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 4	5	Szükséges
<i>Fórum</i>	Max. 10000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 4	–	–
<i>Levelek a szerkesztőhöz</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 2	5	–
<i>Kongresszusi beszámolók</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	–	Max. 4	–	–
<i>Interjú/ Könyvismertetés</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 4	–	–

## 1. A kéziratok tagolása

### 1.1. Alapadatok (cím, szerzők, elérhetőség)

A dolgozat tömör címe magyar és angol nyelven (maximum 100 karakter szünetekkel együtt, rövidítés nélkül). A szerzők teljes neve és beosztása (egyetemi doktori fokozat esetén a név utáni dr. jelzéssel). Munkahely (az intézet és osztály elnevezése, a település neve). A levelező szerző címe, telefon- és faxszáma, e-mail címe.

### 1.2. Absztrakt

A dolgozat legfontosabb megállapításait és a munka számszerű eredményeit tartalmazza. Ne tartalmazzon rövidítéseket! Eredeti közleménynél Max. 2000 karakter, egyéb közleménynél max. 1700 szó magyar és angol nyelven. Külön-külön a számokra fenntartott ablakba kell bemásolni. Közlemények típusa szerinti tagolást lásd a táblázatban!

#### 1.1.1 Kulcsszavak

Magyar és angol nyelven. A kulcsszavak száma legfeljebb 5 lehet.

#### 1.1.2 Szövegtörzs

**Eredeti közlemény:** összesen max 20.000 karakter lehet.

- **Bevezetés:** Az előzmények rövid összefoglalását tartalmazza, a hosszú történelmi leírásokat mellőzni kell. Meg kell fogalmazni a vizsgálat célját, jelentőségét és a konkrét kérdésfelvetést. A bevezetésben csak a legfontosabb irodalmi hivatkozásokat kell megemlíteni.

- **Betegek és módszerek:** A felhasznált módszerek és betegcsoportok pontos leírása mellett törekedni kell a tömör, lényegre törő fogalmazásra! Pontosan meg kell adni az alkalmazott berendezések típusát és anyagok nevét, gyártóját! Gyógyszereknél a generikus név használata indokolt. A statisztikai módszereket olyan részletesen kell leírni, hogy a hozzáértő olvasó a vizsgálat tervezését és kivitelezését, továbbá az eredményeket meg tudja ítélni. Ha a tanulmány megtervezéséhez és a statisztikai módszerekhez standard munkát vettek alapul, a részletes leírás helyett elég arra az irodalomban hivatkozni. Állatkísérleteknél meg kell adni az állatok pontos identifikációját, gyógyszerek alkalmazásánál az adagot. Klinikai vizsgálatokban a betegcsoportot jellemző statisztikai adatokat (nem, életkor) és a válogatás módszerét is le kell írni! Embereket érintő kutatási eredmények közlésekor a kéziratban elegendő az etikai engedély kiállítójának és az engedély számának a feltüntetése, azonban az etikai bizottság jóváhagyó írásos engedélyét csatolni kell!

- **Eredmények:** A tanulmány fő eredményeit kell leírni! Statisztikai feldolgozás esetén a szignifikancia szintjét és lehetőleg a konfidencia intervallumokat is kérjük megadni!

- **Megbeszélés, következtetések:** Az eredmények lehetséges magyarázatát és az irodalmi adatokkal történő összevetését kell megadni! Feltétlenül ki kell térni a célkitűzés és az eredmények kapcsolatára! Szükséges az eredmények klinikai relevanciájának tisztázása is. Kerülni kell a tudományosan még nem megalapozott feltevézéseket, de ugyanakkor jelezni kell a felvetődő, további feldolgozást kívánó kérdéseket, főleg azokban az esetekben, amikor a klinikai alkalmazhatóság eldöntése a tét.

Egyéb közleménytípusok: lásd a táblázatban.

#### 1.1.3. Támogatók, köszönetnyilvánítás: opcionális

#### 1.1.4. IRODALOMJEGYZÉK

Az irodalomjegyzékben csak azok a publikációk szerepelhetnek, amelyekre a szövegben hivatkozás történik. Csak publikált adatokra lehet hivatkozni. Kivétel a közlésre elfogadott cikk, amelyet jelezni kell. A hivatkozásokat a szövegben, táblázatokban, ábramagyarázatokban, a hivatkozás sorrendjében kell számozni. A számozást zárójelben, arab számokkal kell jelölni úgy, hogy a mondat végi írásjeleken belülre kerüljenek, pl.: (1). Az irodalomjegyzéket ennek megfelelően kell rendezni (nem betűrendi sorrendben). Az első három szerző (szerkesztő) nevét kérjük feltüntetni, a többi név helyére et al./és munkatársai rövidítés kerüljön. A citátumok formázása az alábbi példákat alapul véve a Vancouveri Megállapodás („Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals”) szerint történjen. Kérjük a hivatkozott irodalom doi azonosítójának megadását.

**Folyóiratcikk szerepeltetése az irodalomjegyzékben:**

- Szerző(k), dolgozócím, folyóirat neve, év, kötet, oldal-szám.

Példa: Vega KJ, Krevski B Heart transplantation. Ann Intern Med 1996; 124: 980–983. DOI:.....

példa több mint három szerző esetén: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia. Br J Cancer 1996; 73: 1006–1012. DOI:.....

Könyv szerepeltetésére az irodalomjegyzékben:

- Szerző(k), könyvcím, kiadás száma, helye, kiadó, évszám.

Példa: Ringsven MK, Bond D. Gerontology. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Könyvrészlet szerepeltetésére az irodalomjegyzékben:

- Szerző(k), könyvrészlet címe, szerkesztők neve, könyvcím, kiadás száma, helye, kiadó, évszám, oldal-szám.

Példa: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–478.

Internet alapú hivatkozás:

Példa: <http://cardiologiahungarica.hu/>



## **Tisztelt Orvoscolléga!**

A lapunk hasábjain zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk aktuálisan 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, aminek sikeres teljesítése esetén összesen 12 kreditpont szerezhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint:

- 1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont,
- 2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont,
- 3 modul teljesítése esetén 12 kreditpont,
- 4 modul teljesítése esetén 16 kreditpont,

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, belgyógyászati angiológia, csecsemő és gyermek kardiológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan), geriátria, házi-orvostan, kardiológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (kardiológia), neurológia, sportorvostan. A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

**A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.**

Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontoszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az orvosikreditpont.hu internetes oldalra, ahol minden információt megtalál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssort. Az oldalra való belépés regisztrációt követően lehetséges, mivel az oldal zárt szakmai portál. A regisztráció ingyenes.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról az oftex.hu internetes oldalon tájékozódhat a kitöltési határidő után.

**Beküldési határidő: 2023. 12. 31.**

**AZ OPTIMÁLIS GYÓGYSZERES ÉS ESZKÖZÖS TERÁPIA SZEREPE A PERIPARTUM CARDIOMYOPATHIA KOMPLEX KEZELÉSÉBEN – BÁNFI-BACSÁRDI FANNI**

### **1. Melyik állítás igaz a peripartum cardiomyopathiával kapcsolatban?**

- A:** Leggyakrabban a graviditás utolsó hónapjaiban/szülést követő időszakban manifesztálódik.
- B:** A terhességek 0,005-1%-ában jelentkezik.
- C:** Perzisztáló balkamra-diszfunkció esetén kedvezőtlen prognózisú.
- D:** Mindegyik.

### **2. Az akut PPCM gyógyszeres kezelésében melyek alkalmazása mérlegelendő?**

- A:** Bromokriptin.
- B:** Aktuális irányelveknek megfelelő szívelégtelenség-terápia.
- C:** Antikoaguláció.
- D:** Mindegyik.

### **3. Melyik a hamis állítás a peripartum cardiomyopathiával kapcsolatban?**

- A:** A hosszú távú gyógyszeres terápia egyéni mérlegelést igényel.

**B:** Diagnosztikája és kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel.

**C:** A farmakoterápia mellett az eszközös terápia mérlegezése szükségtelen perzisztáló balkamra-diszfunkció esetén.

**D:** Mind az anyai, mind a magzati/újszülöttkori halálozást fokozhatja.

**AZ EURÓPAI KARDIOLÓGUS TÁRSASÁG 2021-BEN MEGJELENT, AZ AKUT ÉS KRÓNIKUS SZÍVELÉGTELENSÉG DIAGNÓZISÁVAL ÉS KEZELÉSÉVEL FOGLALKOZÓ IRÁNYELVÉNEK GYAKORLATI MEGVALÓSÍTÁSA – FÓKUSZBAN A CSÖKKENT EJEKCIÓS FRAKCIÓJÚ SZÍVELÉGTELENSÉG GYÓGYSZERES KEZELÉSE – MUK BALÁZS**

### **4. Mely készítmények tartoznak a HFrEF elsővonalbeli gyógyszeres terápiájához?**

- A:** Nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók.
- B:** Béta-blokkolók és mineralokortikoidreceptor-antagonisták.
- C:** Angiotenzin-konvertáló enzim gátlók/angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitor.
- D:** Mindegyik.



**5. Melyek tartoznak a javuló ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFimpEF) definíciójához?**

- A: Kiindulási LVEF  $\leq 40\%$ .
- B: Kezelés hatására legalább 10%-os emelkedés észlelhető a kezdeti LVEF értékhez képest.
- C: A kezelés optimalizálása mellett mért LVEF  $>40\%$ .
- D: Mindegyik.

**6. Az alábbiak közül mely nátrium-glükóz-kotranszporter-2 gátló készítmény tartozik a HFREF elsóvonalbeli terápiájához?**

- A: Sacubitril/valsartan.
- B: Empagliflozin.
- C: Canagliflozin.
- D: Egyik sem.

**AZ ELŐREHALADOTT SZÍVELÉGTENLSÉG TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI – A KORAI REFERÁLÁS JELENTŐSÉGE – SAX BALÁZS**

**7. Melyik NEM szükséges az előrehaladott szívelégtelenség diagnózisához?**

- A: Strukturális szívbetegség jelenléte.
- B: Vese- vagy májkárosodás.
- C: 300 méter alatti 6 perces járateszt vagy 12 ml/kg/min alatti csúcs-oxigénfogyasztás.
- D: Legalább 1 soron kívüli hospitalizáció az elmúlt egy évben.

**8. Hová kerül beültetésre a HeartMate 3 pumpa?**

- A: A jobb mellüregbe.
- B: A hasüregbe.
- C: A pericardiumba.
- D: Extracorporalisan.

**9. Melyik jel NEM utal az előrehaladott szívelégtelenség stádiumának közeledésére?**

- A: Inotrópigény.
- B: Csökkenő diuretikumigény.
- C: ACEi vagy BB dóziscsökkentési igény.
- D: Gyakori szívelégtelenség-hospitalizációk.

**SZÍVTRANSZPLANTÁCIÓT KÖVETŐ KILÖKÖDÉS NONINVAZÍV DIAGNOSZTIKÁJA – A DONOREREDETŰ SEJTMENTES DNS MÉRÉSÉNEK LEHETŐSÉGE A GONDOZÁS SORÁN – TESZÁK TÍMEA**

**10. A donor eredetű sejtmentes DNS-vizsgálatok esetében melyik, a tesztet jellemző paraméter rendelkezik a legmagasabb értékkel?**

- A: Szenzitivitás.
- B: Pozitív prediktív érték.
- C: Specificitás.
- D: Negatív prediktív érték.

**11. Melyik tényező fennállása esetén nem javasolt donor eredetű sejtmentes DNS-vizsgálat alkalmazása?**

- A: Terhesség.
- B: Több szerv-transzplantáció.
- C: Megelőző 24 órában történt szívizombiopszia.
- D: Mindegyik.

**12. Melyik a donor eredetű sejtmentes DNS jellemzője?**

- A: Extracelluláris DNS-fragmentum.
- B: Az allograft sejtjeiből szabadul fel.
- C: Értéke korrelál az akut kilökődés súlyossági fokával.
- D: Mindegyik.



Látogasson el weboldalunkra, ahol sok szakmai aktualitás mellett további kardiológiai témájú szakmai anyagokat talál:

- összefoglaló közlemények, szakkikkek,
- hazai és kongresszusi beszámolók,
- videointerjúk belföldi és külföldi szaktekintélyekkel,
- videoutadások belföldi és külföldi kongresszusokról,
- szakmai hírek, aktuális események

www.kardiologiaonline.hu