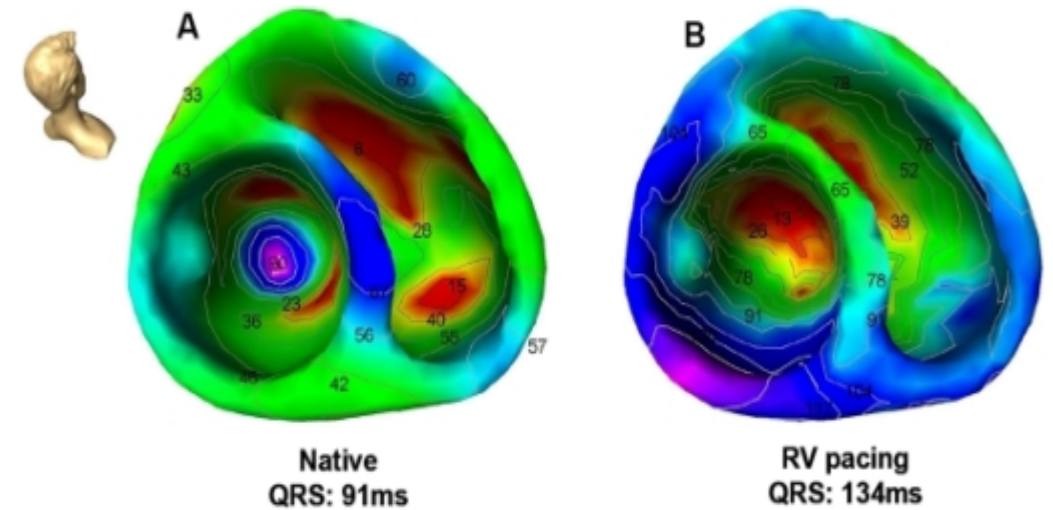
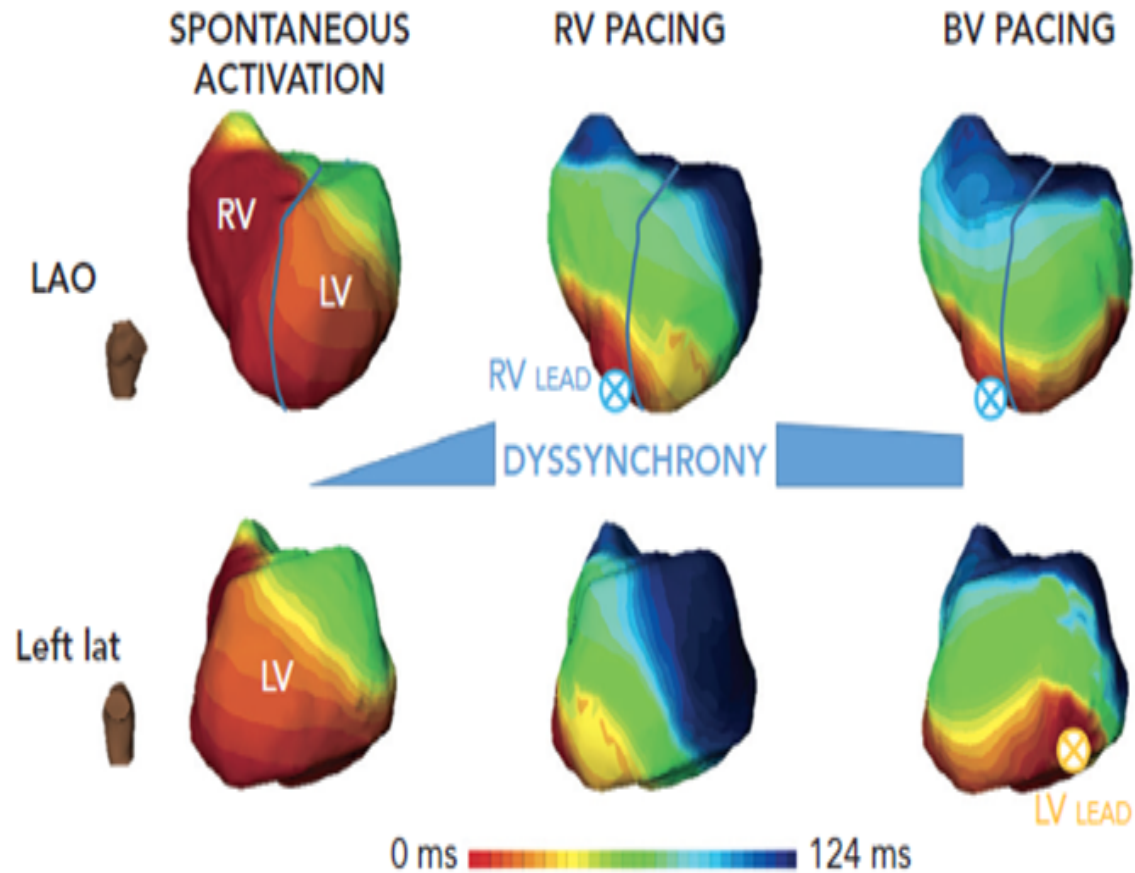


Sağ ventrikül uyarımı ile oluşan kardiyomiyopatinin (PICMP) mekanizmaları, öngördürücüleri, ve tedavisi

Dr. Orçun Çiftci

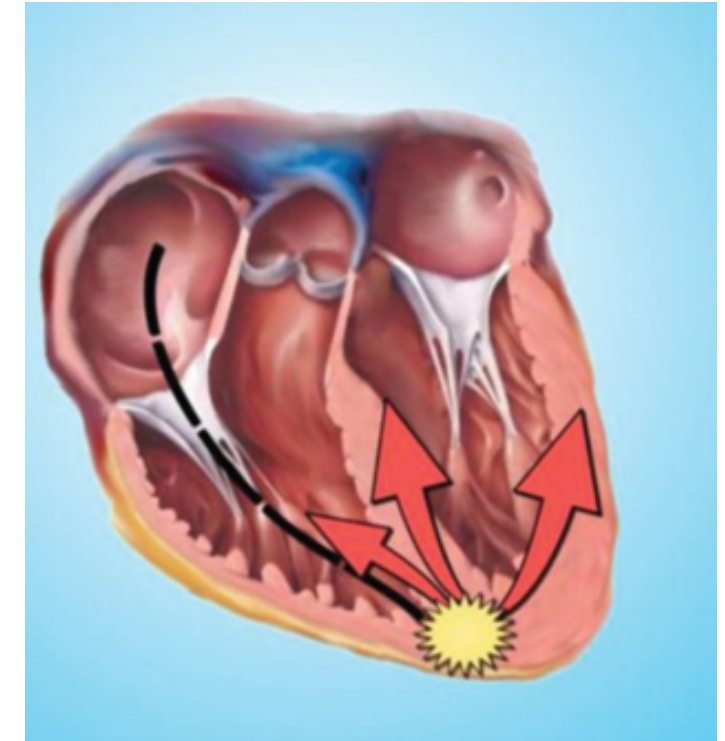
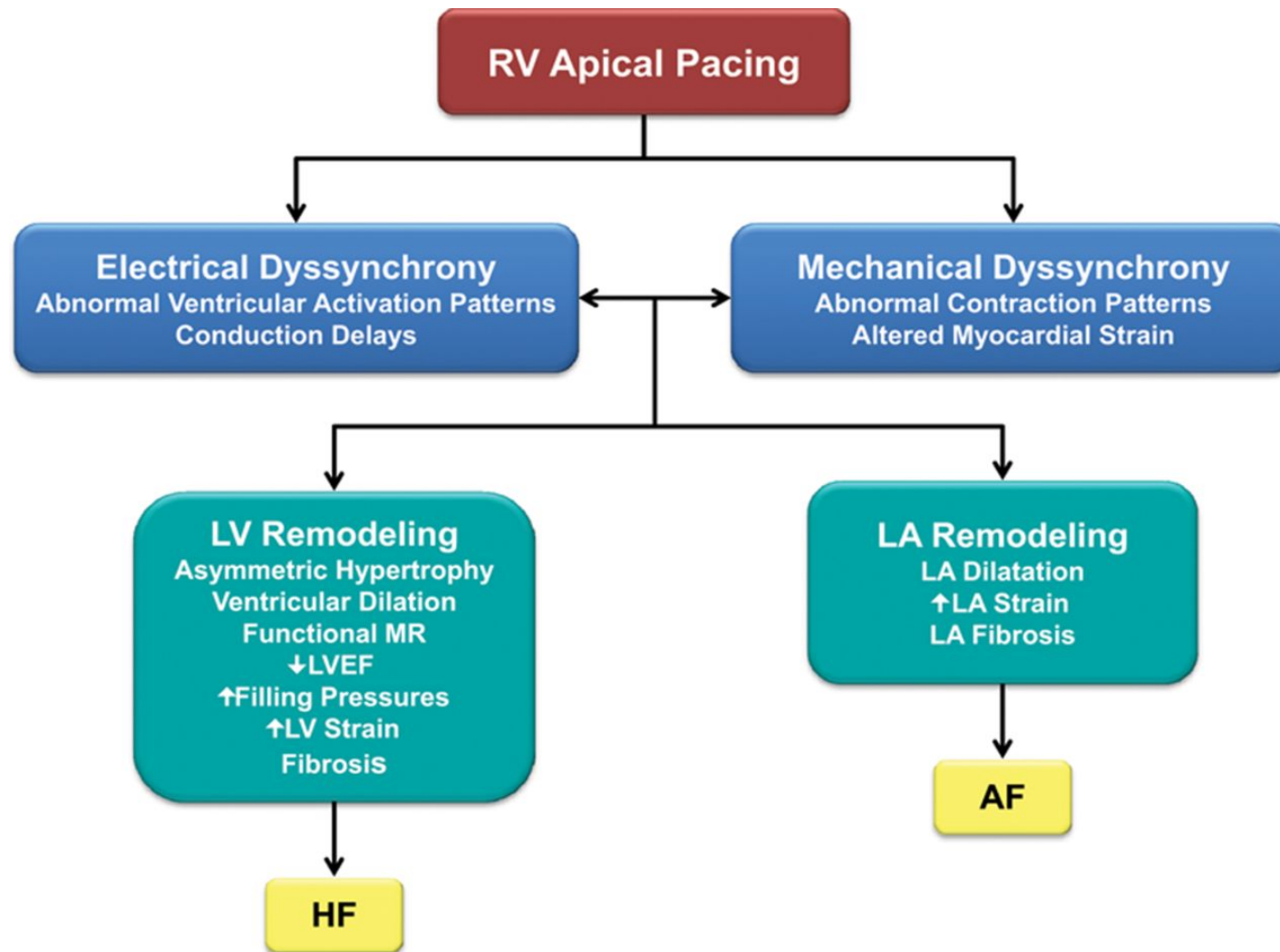
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

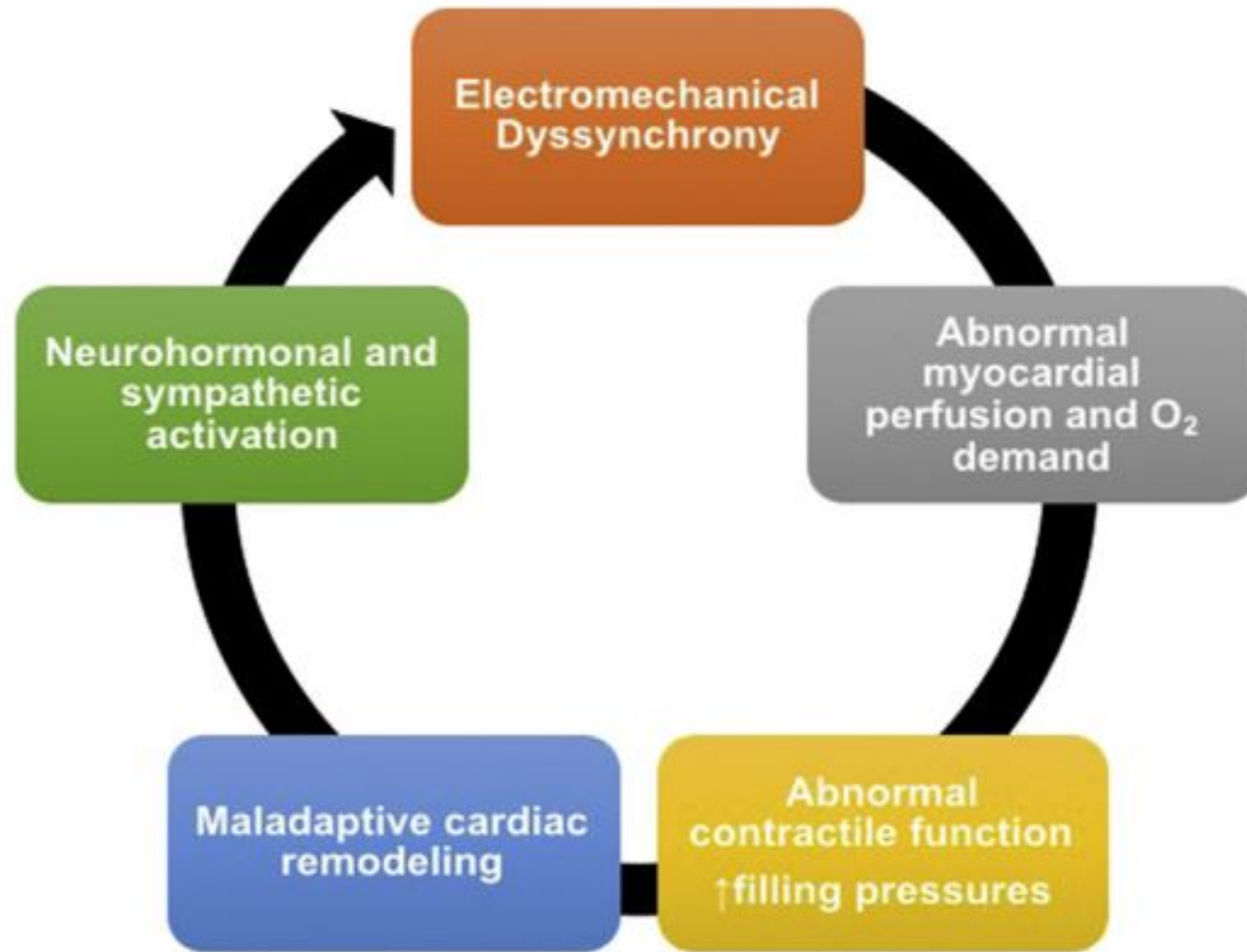
Figure 1: Mapping of Ventricular Electrical Activation



Berger T, et al . Single-beat noninvasive imaging of ventricular endocardial and epicardial activation in patients undergoing CRT. PLOS-one (2011)

Arrhythmia & Electrophysiology Review 2017;6(4):159–60





PICMP -Tanım

- PICMP, altta yatan başka bir kardiyomiyopati etiyolojisi olmaksızın kronik yüksek oranda sağ ventrikül pacinge (RVP) bağlı (LV) sistolik disfonksiyonu gelişimi ve/veya kalp yetersizliği kliniği ile karakterize bir antite.

Tanımlar heterojen

Çalışma	Tanım
Khurshid et al (2014) /SC)	$\geq 10\%$ LVEF düşüşü ve $LVEF < \%50$
Kiehl et al (2016) (SC)	Post-PPM $LVEF \leq \%40$ ya da CRT yükseltme gereksinimi
Lee et al (2016) (SC)	$LVEF$ düşüşü $> \%5$ ile KY semptomları
Kim et al (MC)	$\geq 10\%$ LVEF düşüşü ve $LVEF < \%50$
Ahmed et al (2014)	Ortalama LVEF 'de $\%60$ 'den $\%49$ 'a düşüş
Dreger (2011)	$\%15$ düşüş (ortalama LVEF $\%41$)
PACE (2009)	$LVEF < \%45$

Zamanlama

- LVEF < % 50 olacak şekilde aşikar değişiklikler ilk birkaç yılda (yaklaşık 1-4 yıl) ortaya çıkar
- Çok erken başlıyor olabilir
 - Nahlawi et al (2004)
 - 2 saatlik ~% 100 Vp sonunda dahi LVEF'de anlamlı düşüş (LVEF % 66 vs % 60; $P < .0002$).
 - Uyarım sona erdikten sonra ancak 32 saatte LVEF bazal değere dönüyor
- Merchant et al (2017)
 - Yüksek RV uyarım yükünü takiben yeni KY tanılarında ilk 6 ayda ciddi artış mevcut

INSIDANS

Table 1

Incidence of heart failure and pacing-induced cardiomyopathy in studies of right ventricular pacing

Clinical Trial or Study	Number of Patients	Follow-up (Mean)	Pacing Mode	Permanent Pacemaker Implantation Indication	Clinical Heart Failure/ Pacing-induced Cardiomyopathy	Left Ventricular Dysfunction
Rosenqvist et al, ⁴⁸ 1988	168	4 y	AAI vs VVI	SND	15% vs 37%	—
Andersen et al, ⁴⁹ 1997	225	8 y	AAI vs VVI	SND	23 vs 42% (NYHA III-IV)	—
DAVID, ²⁶ (2002)	506	8 mo	DDD vs VVI	—	23% vs 13% (HF + death)	—
MOST, ²⁸ (2003)	2010	2.8 y	DDD vs VVI	SND	12% vs 10%	—
Thambo et al, ³ 2004	23	9.7 y	DDD	Congenital AVB	13% (NYHA II-III)	13%
Kachboursa et al, ⁵⁰ 2008	43	18 mo	DDD and VVI	AVB	25%	25%
Zhang et al, ³⁴ 2008	304	7.8 y	DDD and VVI	AVB	26%	—
PACE, ⁴⁰ (2009); PACE, ⁵¹ (2011)	163	1 y	DDD vs CRT	SND and AVB	—	9% vs 1% (LVEF <45%)
	163	2 y	DDD vs CRT	SND and AVB		62% vs 20% (>5% decline in LVEF)
Dreger et al, ¹⁶ 2011	26	25 y	DDD	AVB	—	15% (mean LVEF 41%)
Hori et al, ⁵² 2011	367	113 mo	DDD and VVI	SND and AVB	16%	Baseline mean LVEF 56% in HF group compared with 65% in non-HF group
Khurshid et al, ¹⁷ 2014	277	3.3 y	RVP	SND and AVB	20%	Decline in mean LVEF: 62% to 36%
Ahmed et al, ⁵³ 2014	91	28 mo	DDD and VVI	AVB	31%	Decline in mean LVEF 60% to 49%
Kiehl et al, ⁷ 2016	823	4.3 y	DDD, VVI, AAI + MVP, DDI	AVB	12%	Mean LVEF 34% in PICM vs 58% without PICM

Risk faktörleri

Uyarım öncesi risk faktörleri

- **Bazal LV sistolik disfonksiyonu**
 - Yaş
 - Erkek Cins
 - İntrinsik QRS süresi
 - AF öyküsü
- Yüksek miyokardiyal skar skoru

Uyarım sonrası risk faktörleri

- **Sağ ventrikül uyarım yüzdesi (yükü)**
 - Uyarılmış QRS süresi
- Global longitüdinale strainde azalma

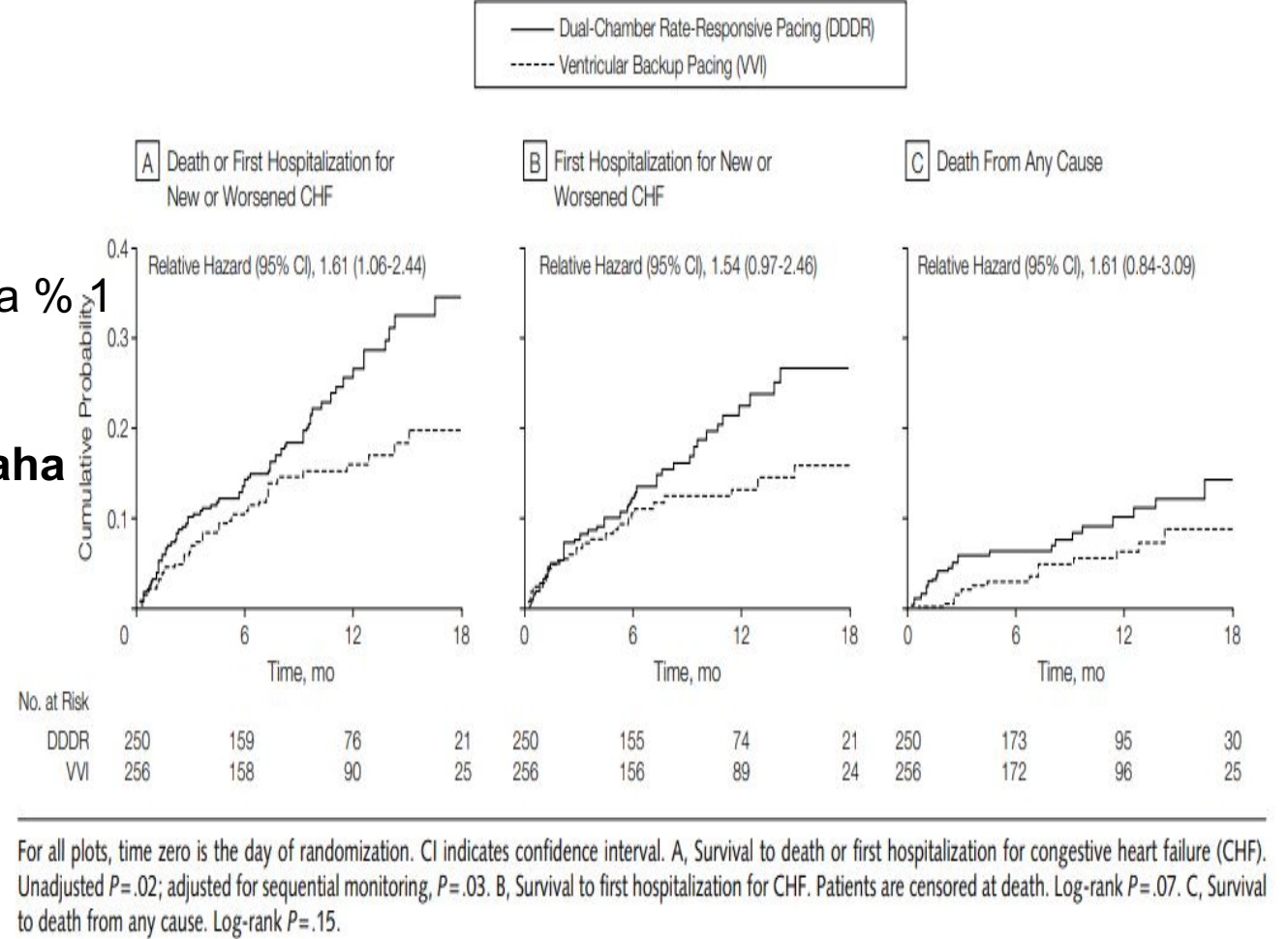
Ne kadar uyarım yükü?

Higher RVP burden	Nielsen et al, ²³ 2003	Significant LVEF decline in patients with pacing burden 90% vs 17%
	MOST, ²⁸ (2003)	>40% RVP associated with 3× increase in HF hospitalization; 20% increase in HF hospitalization with 10% increase in RVP
	MADIT II, ²⁴ (2005)	Higher risk of new or worsened HF and VT/VF in patients with pacing burden 96% vs 0.2%
	DAVID, ²⁶ (2005)	>40% RVP associated with increased death or CHF hospitalization
	Kiehl et al, ⁷ 2016	≥20% RVP associated with PICM (CRT upgrade/post-PPM LVEF ≤40%)

İSTENMEYEN SONLANIMLARA ETKİSİ OLUYOR MU?

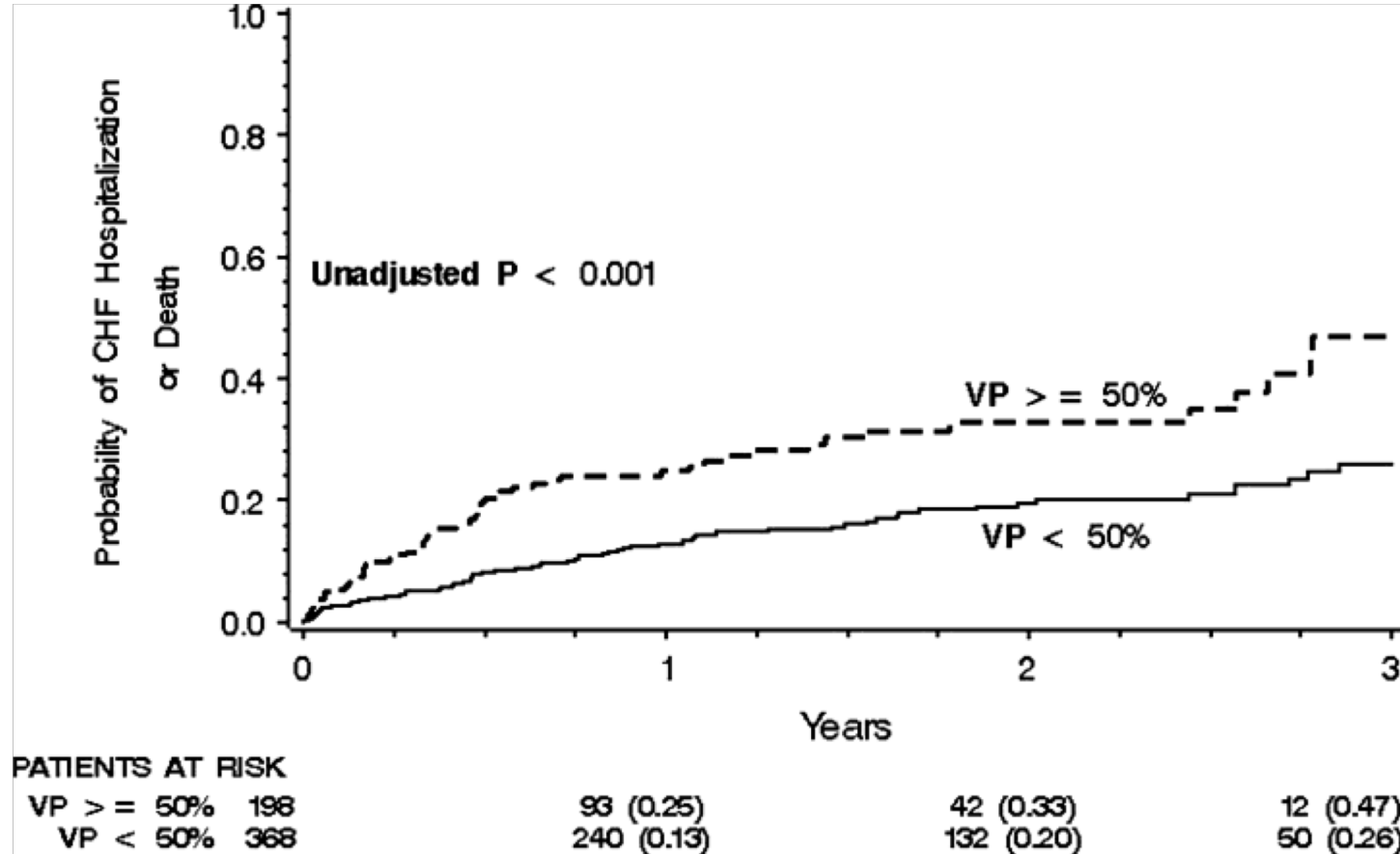
Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID)

- DDDR 70/dk vs VVI 50/dk
- DDDR grubunda % 60 uyarım oranı vs VVI grubunda %1 uyarım oranı
- DDDR grubunda ölüm ve KY hospitalizasyonu daha fazla
- >%40 pacing oranı DDDR grubunda primer son noktanın anlamlı prediktörü



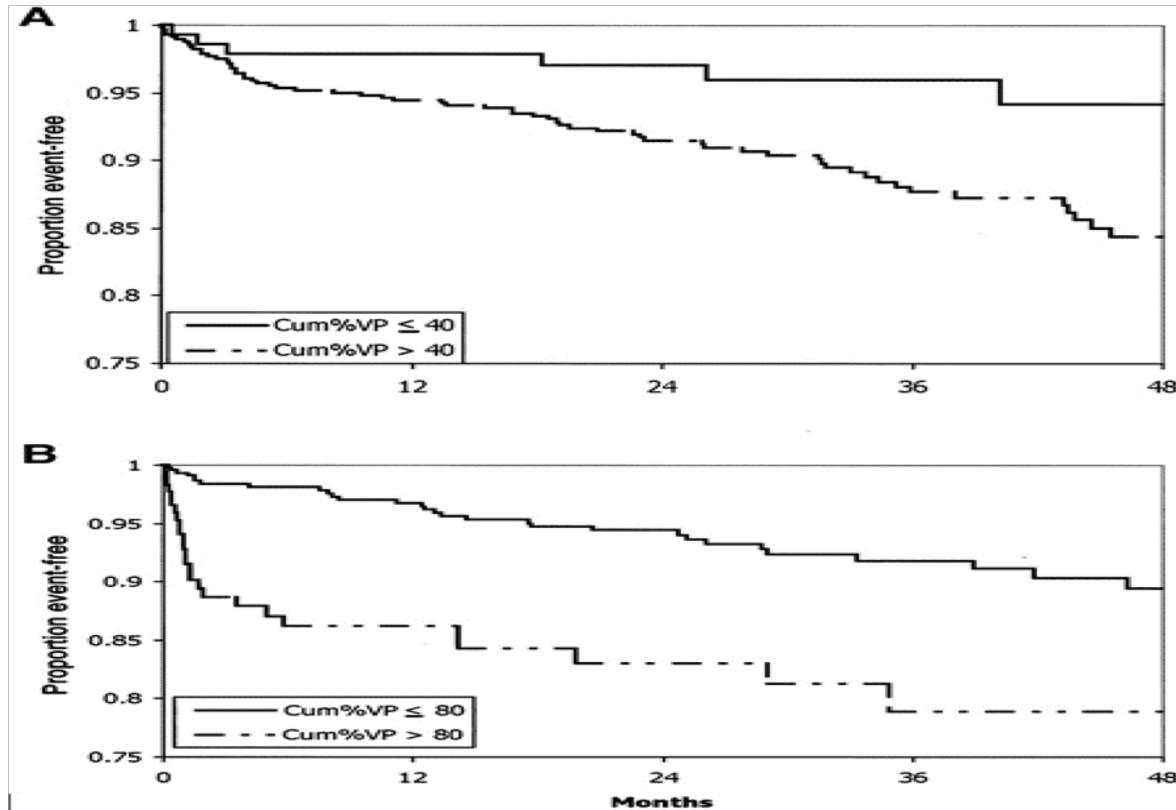
Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial -MADIT II

3 yılda > % 50 RV uyarım yükü ile yeni ya da kötüleşen KY riskinde~ 2 kat artış



Mode Selection Trial (MOST)

- HSS ve intakt AV düğüm fonksiyonları , çoğunluğun LVEF girişte normal
- DDDR (% 90 uyarım) vs VVIR (% 58 uyarım)
- DDDR grubunda RV uyarım oranı > % 40 ile KY hospitalizasyon riskinde ~3 kat artış
- VVIR grubunda RV uyarım oranı >%80 ile KY hospitalizasyon riskinde ~2.6 kat artış



Risk faktörleri

Uyarım öncesi risk faktörleri

- Yaş
- Erkek Cins
- İntrinsik QRS süresi
- Bazal LV sistolik disfonksiyonu
- AF öyküsü
- Yüksek miyokardiyal skar skoru

Uyarım sonrası risk faktörleri

- Uyarılmış QRS süresi
- Global longitudinal strainde azalma
- Sağ ventrikül uyarım yüzdesi

ÖNLEME-Ventrikül pacing azaltma stratejileri

AAI

Klinik olarak endikeyse-genç hasta ve normal AV ileti

VVI 40-50/dk backup ile

Bradikardisi olmayan ICD hastaları

Geçici AV blok, bifasiküler blok, trifasiküler blok

DDD ve uzun AV Delay (220-300 ms)

Adaptif/dinamik AV gecikme algoritmaları

AV histeresis (Biotronik)

AS search hysteresis (Boston Scientific)

Search AV+ (Medtronic)

Ventricular Intrinsic Preference (St Jude Medical)

AAI<>DDD pacing

AAISafeR, AAISafeRII (Sorin)

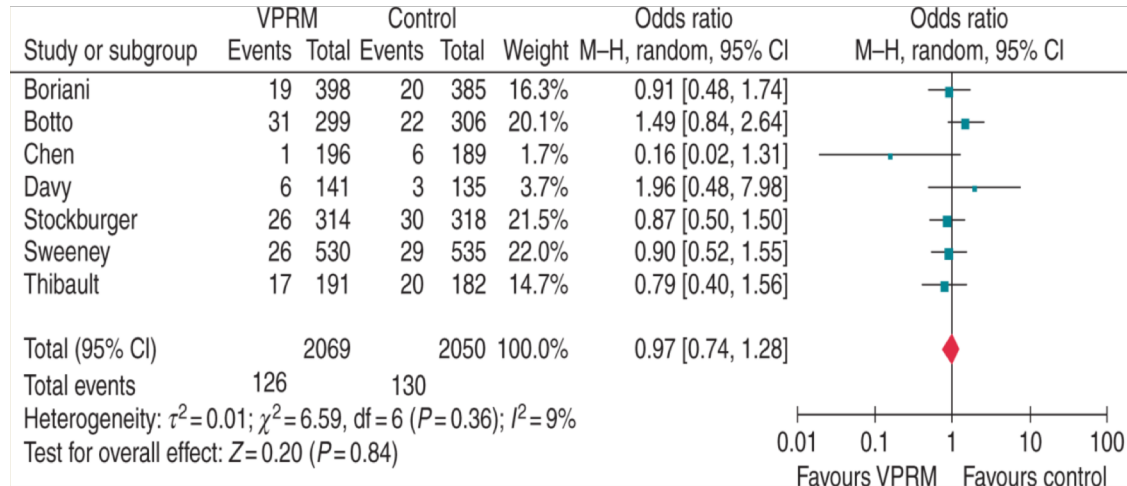
Managed Ventricular Pacing (Medtronic)

Reverse Mode Switch /RhythmIQ (Boston Scientific)

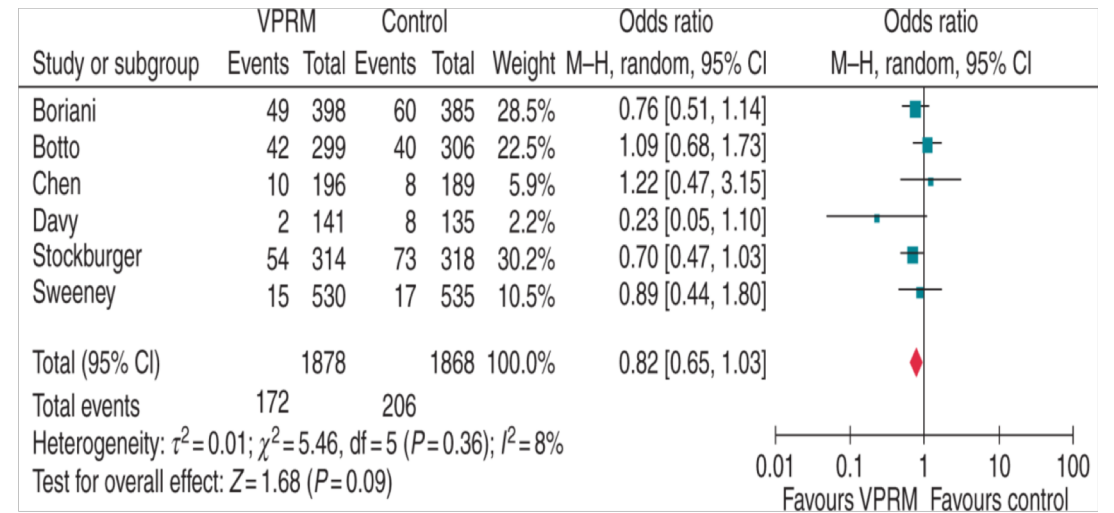
Minimized Ventricular Pacing (MVP), SAFE-R'dan oluşan RVP azaltma stratejileri

RVP'yi anlamlı şekilde azaltsa da klinik sonuçlanımlara istenilen faydayı sağlamıyor

Tüm Medenlere Bağlı Ölüm



KY Hospitalizasyonu



Mohammed **Shurrah**, Jeff S. Healey, Saleem Haj-Yahia, Anna Kaoutskaia, Giuseppe Boriani, Aldo Carrizo, Gianluca Botto, David Newman, Luigi Padeletti, Stuart J. Connolly, Eugene Crystal; Reduction in unnecessary ventricular pacing fails to affect hard clinical outcomes in patients with preserved left ventricular function: a meta-analysis, *EP Europace*, Volume 19, Issue 2, 1 February 2017, Pages 282–288,

Apikal vs non-apikal uyarım

Non-apikal uyarım daha iyi

Mera, F., DeLurgio, D.B., Patterson, R.E., Merlino, J.D., Wade, M.E., and Leon, A.R. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after his-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999; 22: 1234–1239

Tse, H.F., Yu, C., Wong, K.K., Tsang, V., Leung, Y.L., Ho, W.Y., and Lau, C.P. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1451–1458

Shimony, A., Eisenberg, M.J., Fillion, K.B., and Amit, G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace.* 2012; 14: 81–91

Kiehl, Erich L. et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function *Heart Rhythm* , Volume 13 , Issue 12 , 2272 - 2278

Non-apikal uyarım daha iyi değil

Victor, F., Leclercq, C., Mabo, P., Pavin, D., Deviller, A., de Place, C., Pezard, P., Victor, J., and Daubert, C. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 311–316

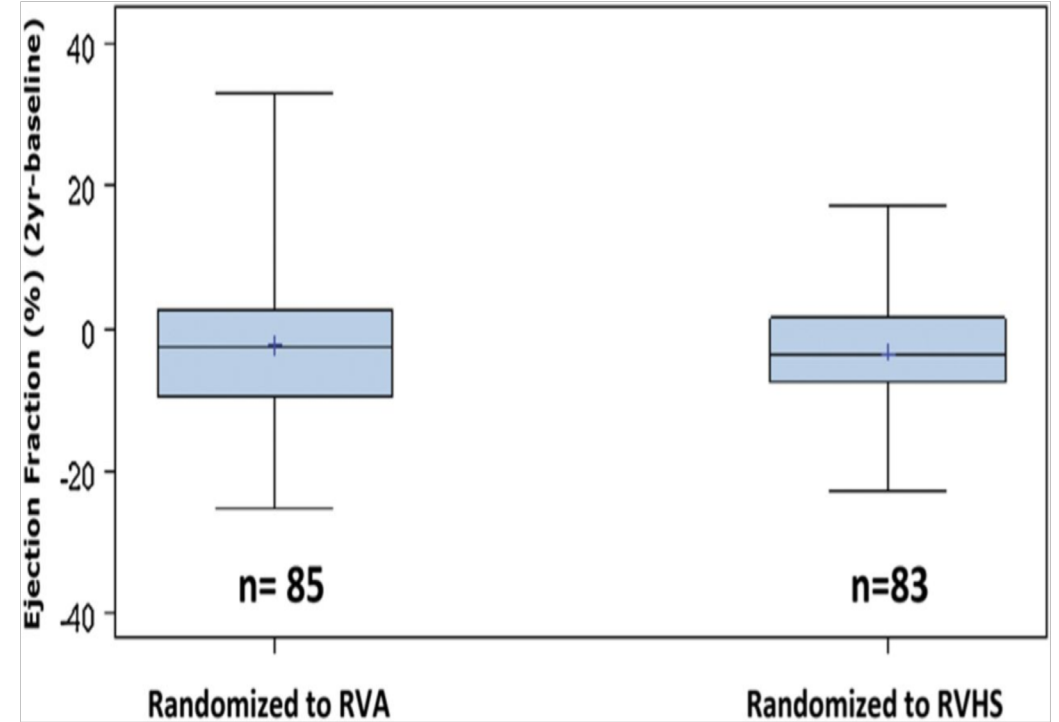
Bourke, J.P., Hawkins, T., Keavey, P., Tynan, M., Jamieson, S., Behulova, R., and Furniss, S.S. Evolution of ventricular function during permanent pacing from either right ventricular apex or outflow tract following AV-junctional ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2002; 4: 219–228

Stambler, B.S., Ellenbogen, K., Zhang, X. et al. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14: 1180–1186

Domenichini, G., Sunthorn, H., Fleury, E., Foulkes, H., Stettler, C., and Burri, H. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: a prospective, randomized study. *Eur J Intern Med.* 2012; 23: 621–627

SEPTAL LEAD yerleşimi- PROTECT-PACE

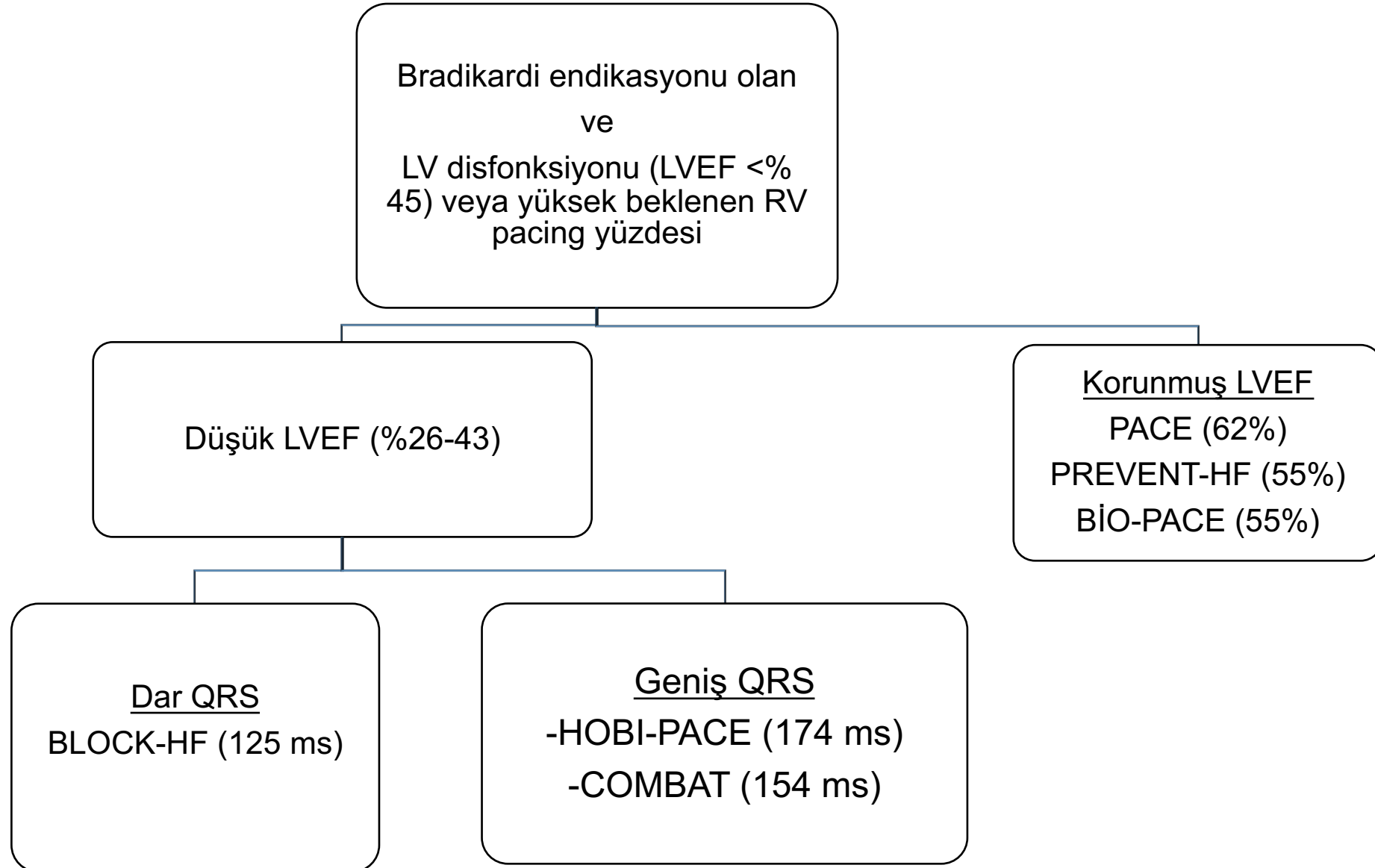
- N=240
- High grade AV blok
- >%90 uyarım beklentisi
- Bazal EF > % 50
- RVA (n=120) RVHS (n=120)
- Takip süresi 2 yıl
- Her iki grupta da anlamlı LVEF düşüşü (57 ± 9 to $55 \pm 9\%$, $P = 0.047$) ve (56 ± 10 to $54 \pm 10\%$, $P = 0.0003$).
- Ancak, RVA ve RVHS arasında hasta içi değişimde anlamlı fark yok ($P = 0.43$)
- KY hospitalizasyon, mortalite, AF yükü, plazma beyin natriüretik peptid düzeyleri benzer**



From: Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study

Eur Heart J. 2014;36(14):856-862. doi:10.1093/eurheartj/ehu304

Doğrudan CRT implantasyonu-çalışmalar

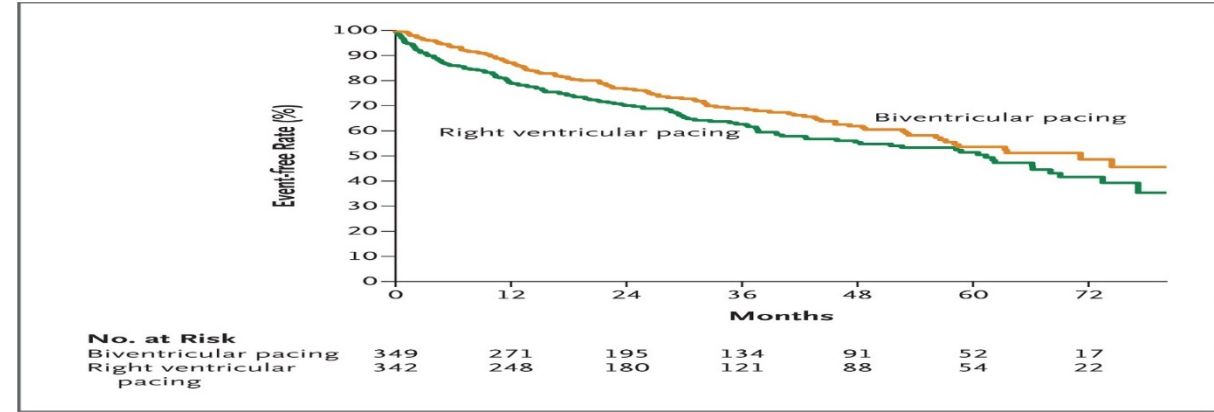


Düşük EF'de De Novo CRT implantasyonu

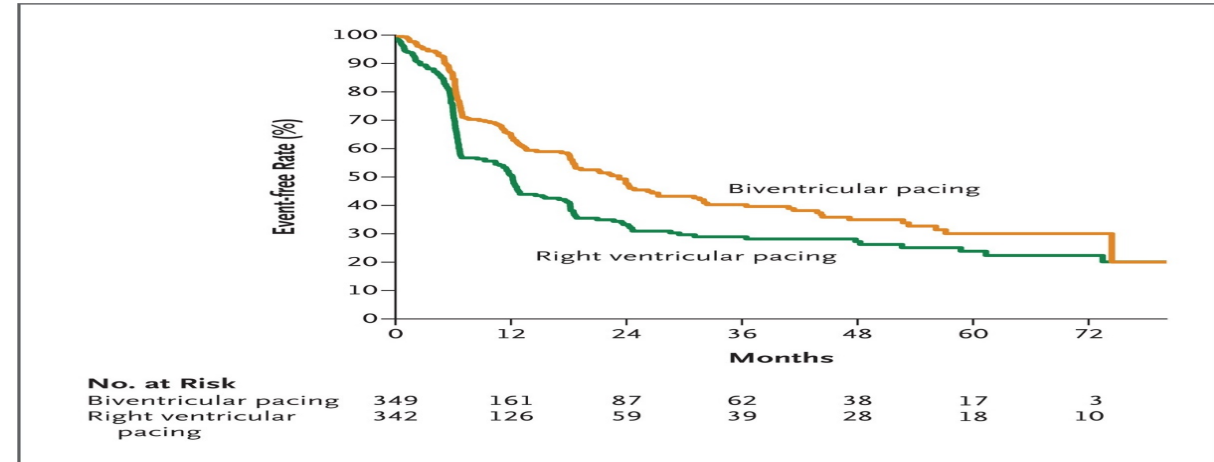
BLOCK-HF

- N=691
- AV blok, pacing endikasyonu
- NYHA sınıf I,II,III KY
- LVEF $\leq$ %50
- CRT-P/CRT-D takılıp RVP vs BivP kollarına randomizasyon
- Primer sonlanım
 - Herhangi nedene bağlı ölüm
 - IV tedavi gerektiren acil KY başvurusu
 - LVESV indeskte % 15 artış
- **37 ay takip'te primer sonlanım CRT'de anlamlı şekilde daha iyi (RVP %55.6 vs CRT %45.8) (HR 0.74; 95% credible interval, 0.60 to 0.90) (p<0.05)**

Freedom from a Primary-Outcome Event.



Freedom from the Clinical Components of the Primary Outcome.



Conventional Versus Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia (COMBAT)

- N=60
- Randomize kontrollü cross-over NYHA sınıf II-IV ve LVEF <40%
- Pacing endikasyonu AV blok
- Tüm hastalara CRT
- 3'er ay RVP/BivP/RVP vs BiVP/RVP/BiVP
- Her üç ay sonunda QoL, FK, eko parametreleri, 6MWT, and pik oksijen tüketimi (VO_{2max}) bakıldı
- 17.5 ± 10.7 ay takip
- **BivP ile Yaşam kalitesi, Fonksiyonel kapasite, LVEF, LVESV anlamlı şekilde daha iyi**

Korunmuş EF'de De Novo CRT implantasyonu

Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (**BIOPACE**)

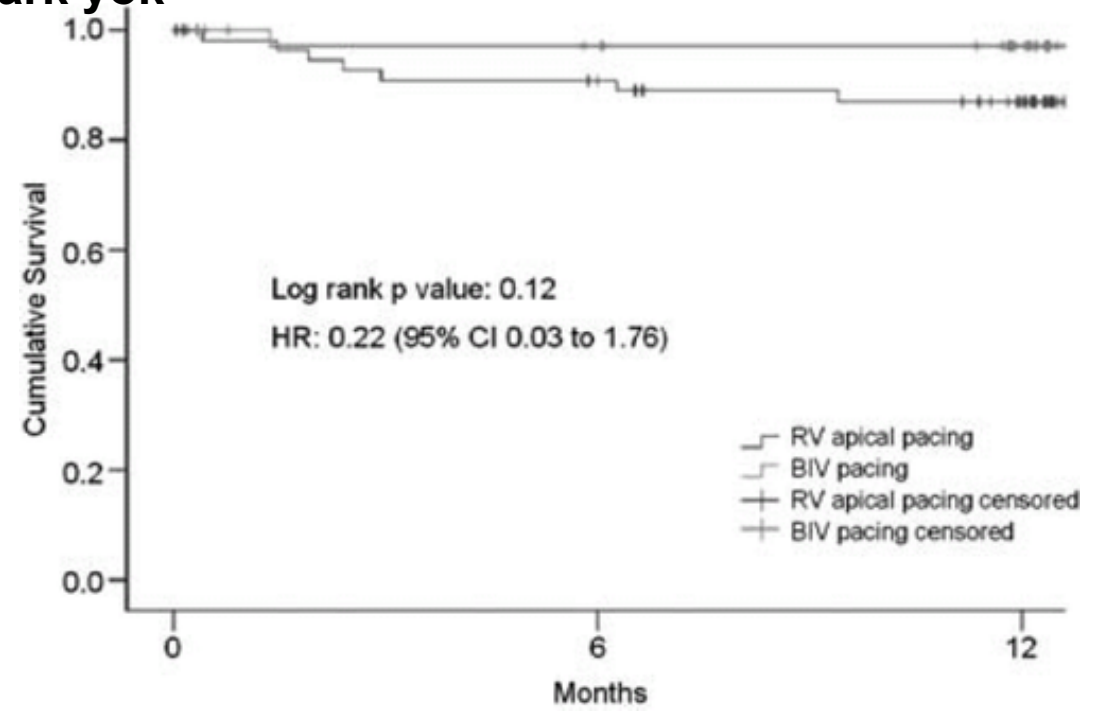
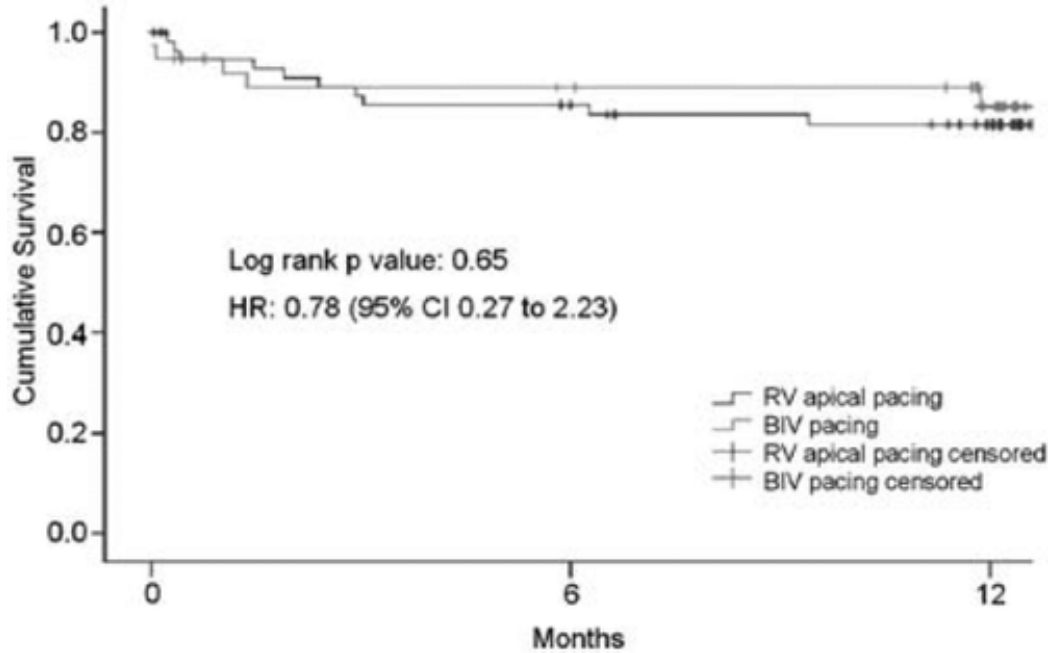
- N=1239
- LVEF > %50
- PR > 230 ms/AV tam blok
- CRT vs RV pacing
- **96 ay takipte kombine mortalite ve KY hospitalizasyonunda fark yok (HR 0.88; 95% CI, 0.72–1.07; P= .18)**

The Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (**PACE**)

- Çok merkezli, prospektif
- N= 177
- SDD/HG AV blok
- LVEF korunmuş (bazal EF % 62)
- CRT vs RVP
- 12 aylık takipte RVP grubunda ortalama LVEF anlamlı şekilde daha düşük (%55 vs %62, $p < 0.001$) ve LVESV anlamlı oranda daha yüksek
- **Ancak ölüm, KY hospitalizasyon, QOL'de fark yok**

PREVENT-HF

- N=108
- Pacing indikasyonu AV blok**
- Normal LVEF** (RVP grubunda 55% group ve CRT grubunda % 58)
- Primer son nokta LVEDV'de 1 yılda değişim
- Sekonder son noktalar
 - LVESV ve LVEF'te değişim
 - MY gelişmesi ya da kötüleşmesi
 - Kombine kardiyak mortalite , yeni gelişen/kötüleşen KY ve KV nedenlere bağlı hospitalizasyon
- 12. Ayda primer ve sekonder son-noktalarda fark yok**



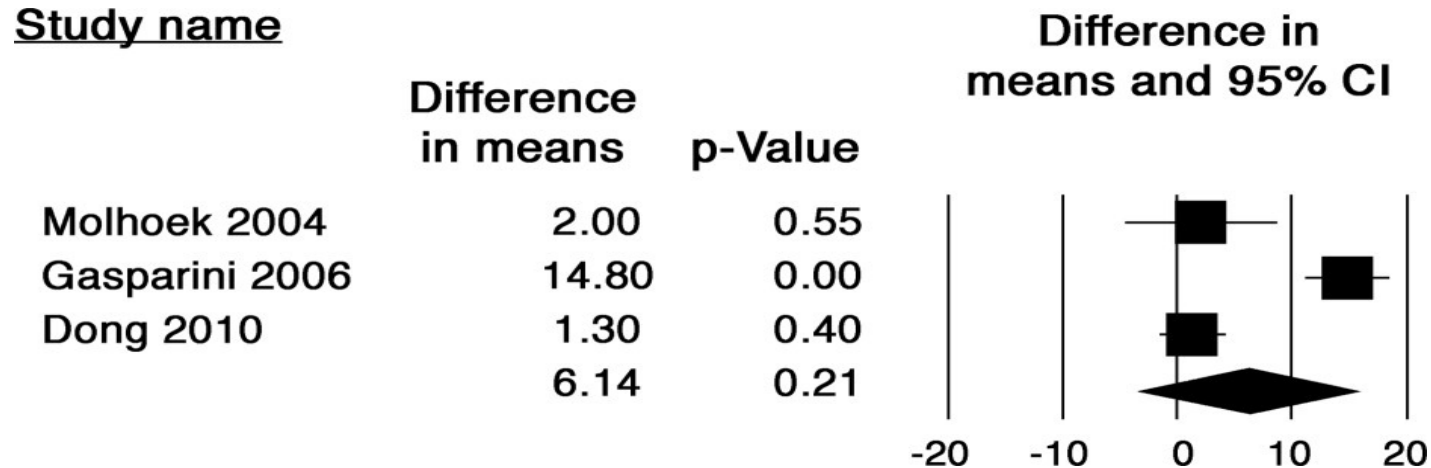
De Novo CRT çalışmalarından çıkan sonuç...

- Düşük EF'lilerde De Novo CRT ile klinik son noktalara fayda varken LVEF korunmuş hastalarda De-novo CRT implantasyonunun ekokardiyografik parametrelere faydası olsa da klinik sonlanım noktalarına faydası henüz gösterilememiş durumda

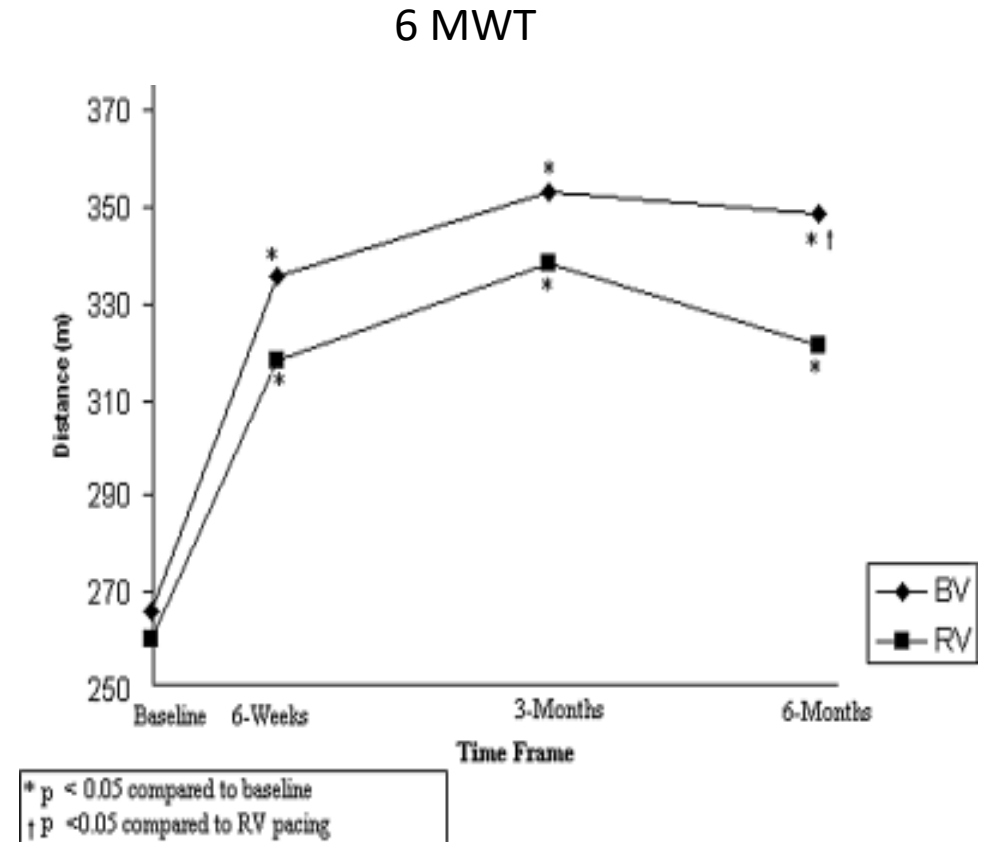
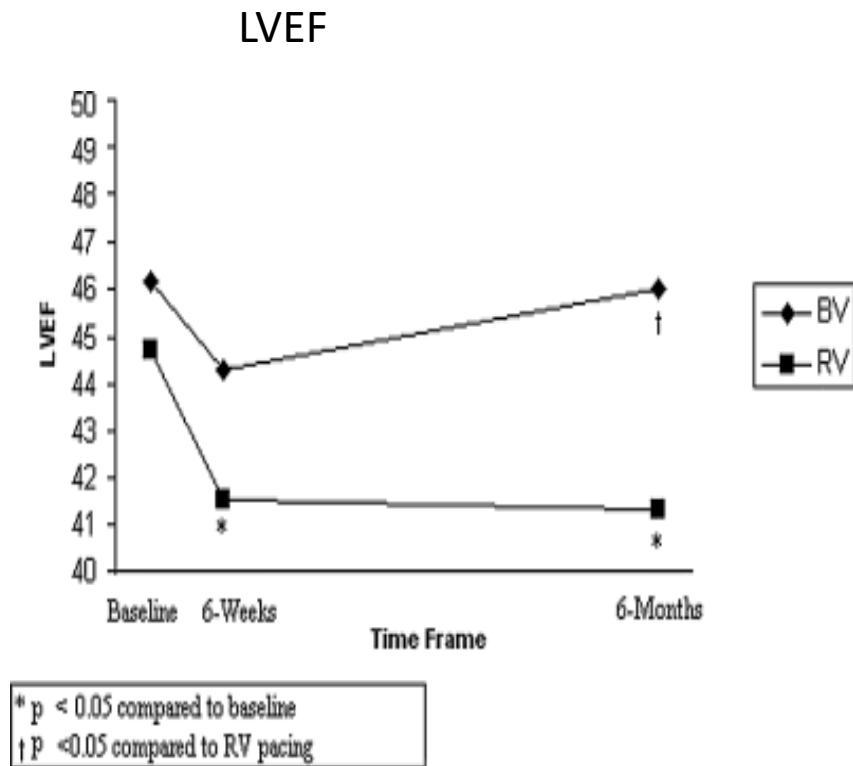
AF İÇİN AV DÜĞÜM ABLASYONU SONRASI RUTİN CRT?

Mantıklı (% 100'e yakın RVP beklentisi, birçoğunda subnormal LVEF)

LVEF'de değişim (% 5-10)



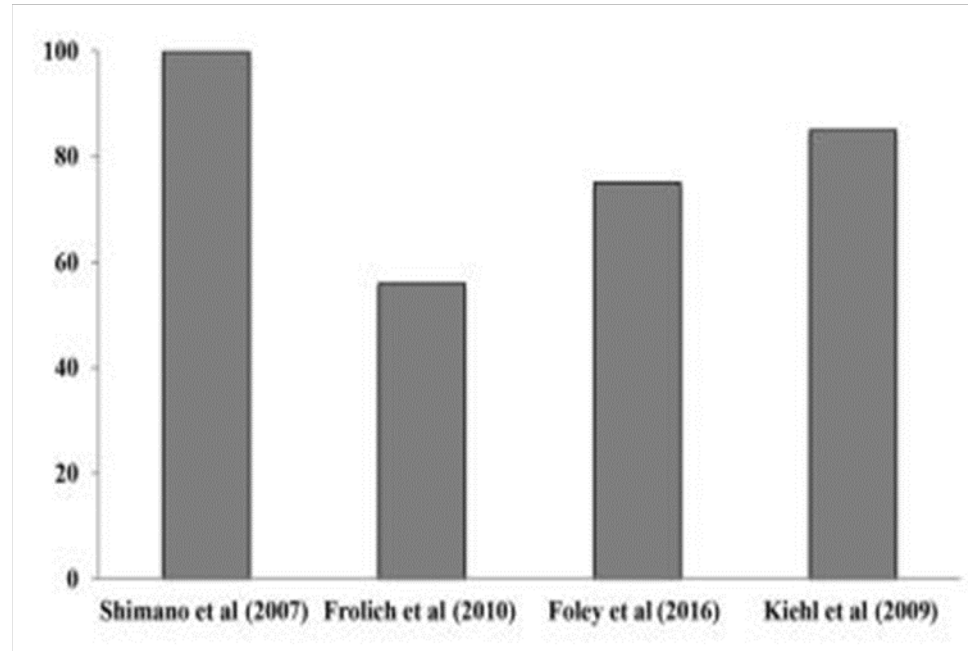
The Post AV Nodal Ablation Evaluation (PAVE)



-PICMP TEDAVİ-

CRT'ye yükseltme

- En sık uygulanan strateji, başarı oranı yüksek
- LV fonksiyonunda iyileşme oranları çeşitli çalışmalarda % 50-100

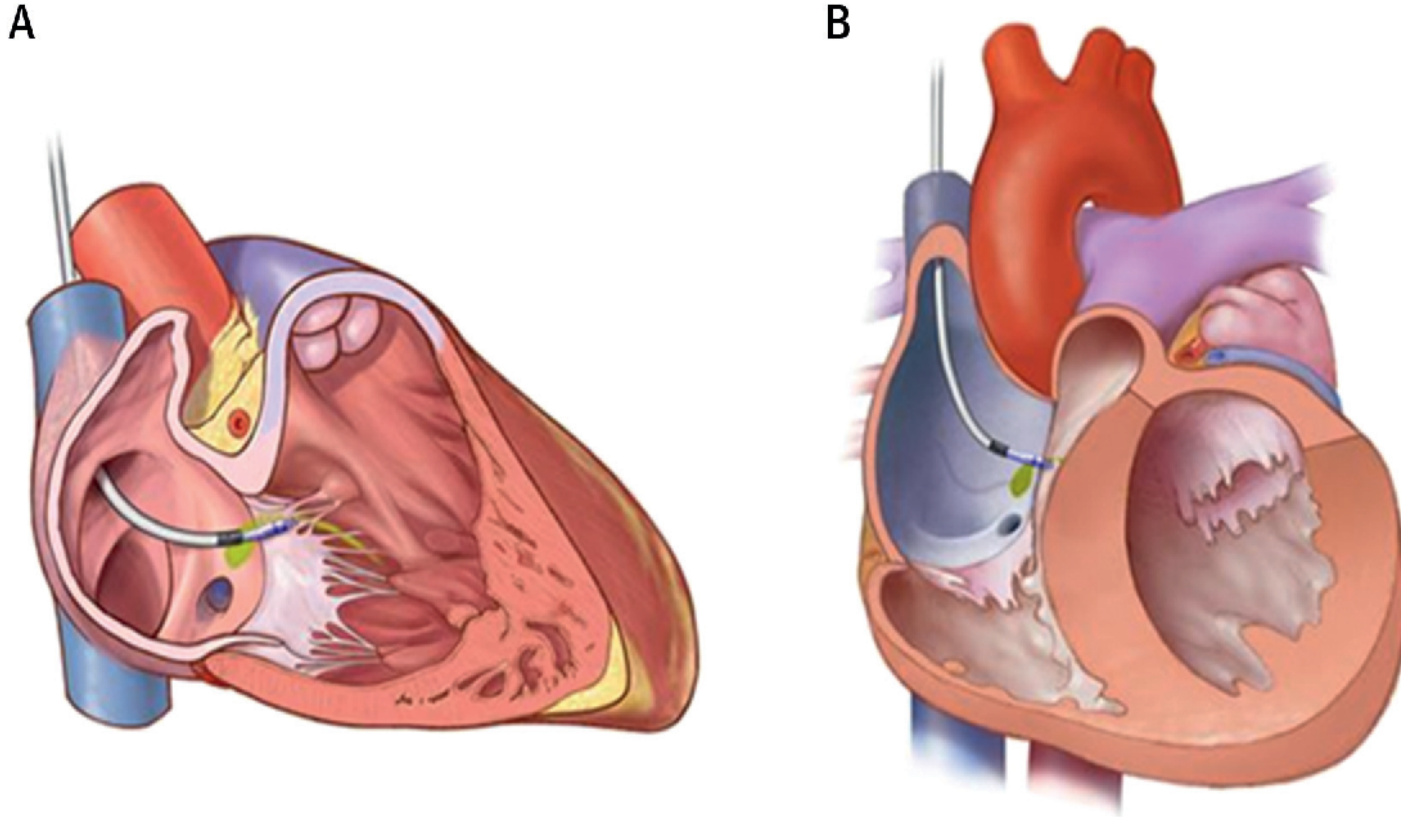


BAŞARI TANIMLARI DEĞİŞİK, ANCAK TÜM ÇALIŞMALARDA KLİNİK YA DA EKOKARDİYOĞRAFİK FAYDA MEVCUT

- Shimano et al > LVEDD'de azalma
- Fröhlich et al > LVEF'de >% 10 artış
- Kiehl et al > LVEF'de > % 10 artış + LVESV'de >% 15 azalma
- Foley et al > NYHA sınıfında ≥ 1 artış/6MW'de $\geq$ %25 artış+1 yıl hospitalizasyon yokluğu

His demeti uyarımı

FIGURE 8 His Bundle Pacing



(A) Right anterior oblique and **(B)** left anterior oblique views of the heart showing placement of the lead on the proximal conduction system.

ARTILARI

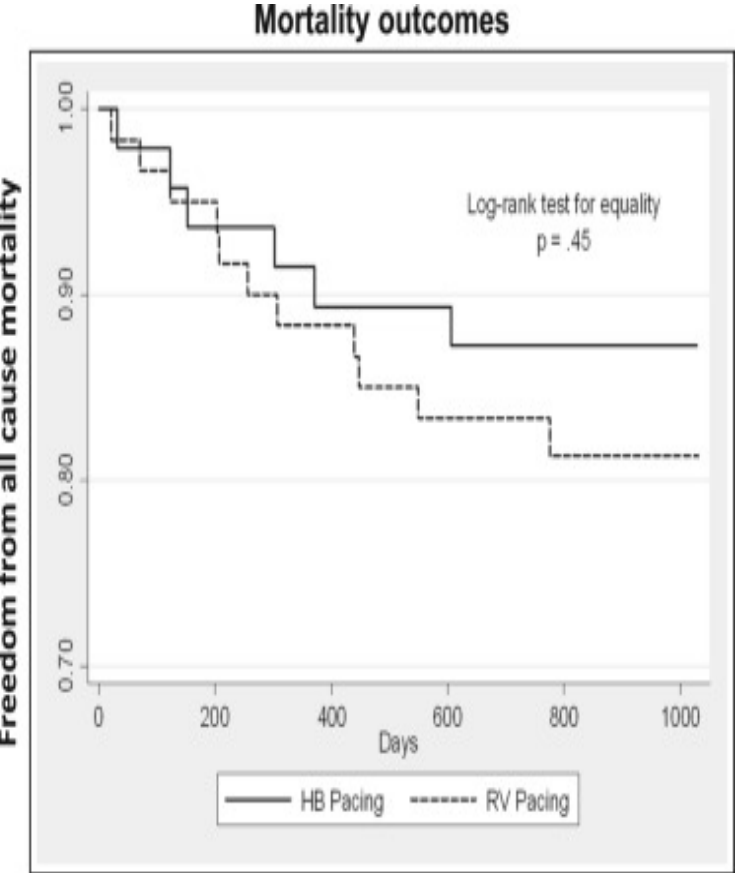
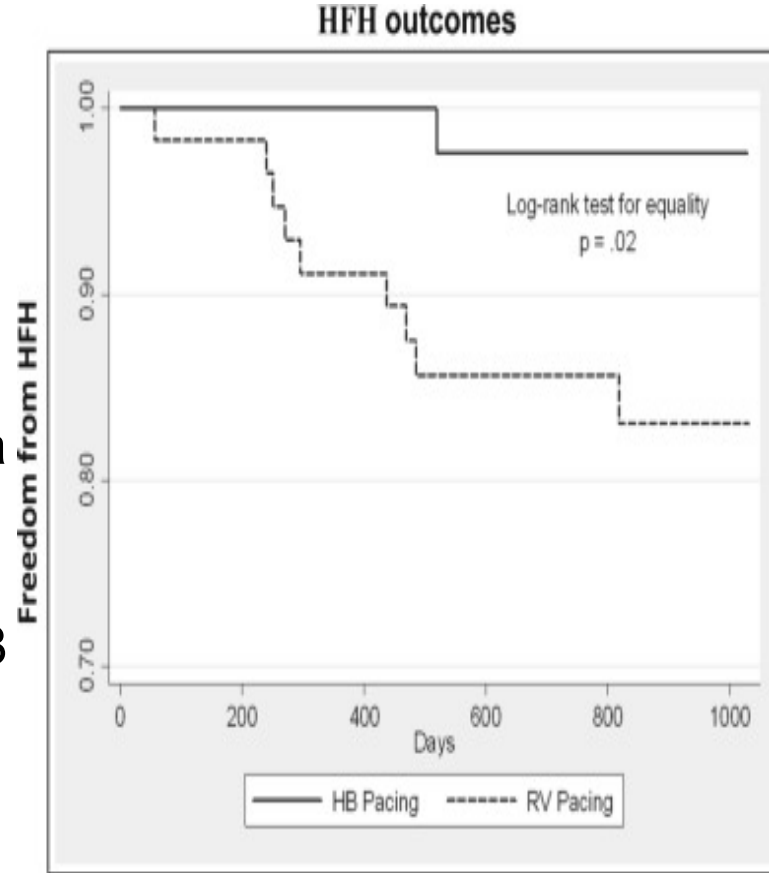
- Avantajı çift odacık pil olup ventriküler lead'in doğrudan His demeti üzerine implante edilmesi.
- RV septal ve apikal uyarım ile ortaya çıkan dissenkroninin oluşmaması

EKSİLERİ

- İleri derecede uzun PR mesafesi - ve ileri kalp bloğu olanlarda akut başarı oranları,
- Anatomik olarak uzun dönemli lead stabilitesi ve elektriksel performansı
- PICMP önlemedeki başarısı?

PICMP önleme

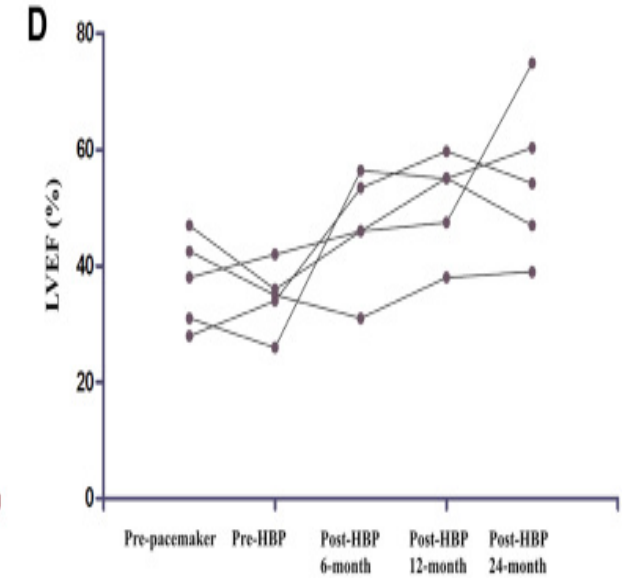
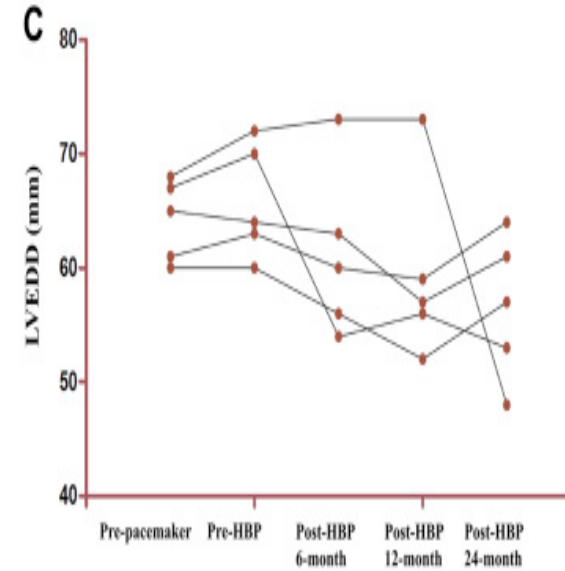
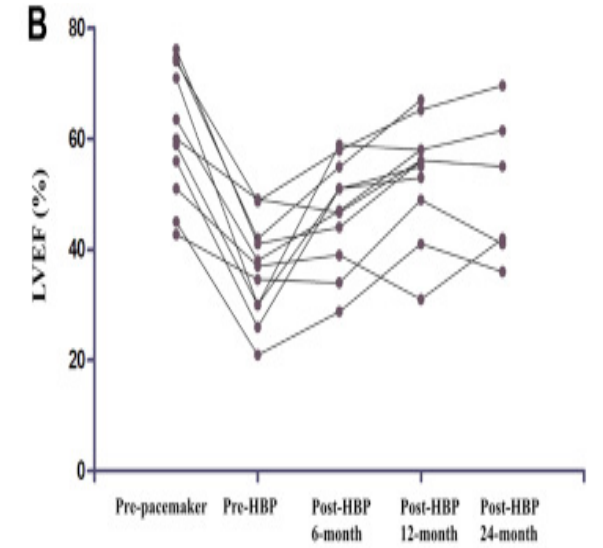
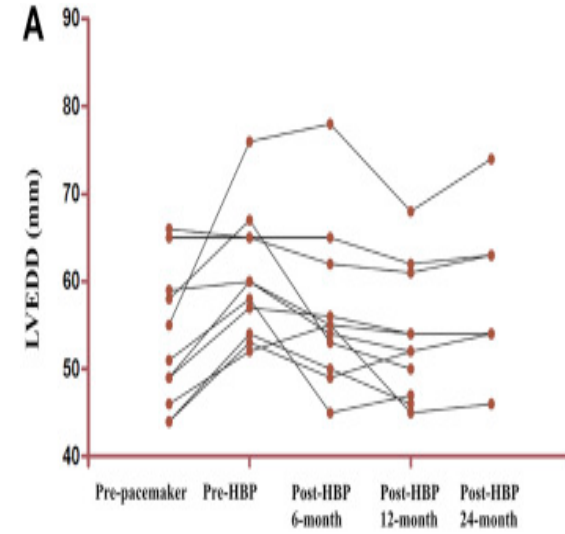
- HBP vs RVP
- LVEF her iki grupta ~%55
- 94 hasta HBP vs 98 hasta RVP
- HBP ile % 80 başarı oranı
- 2 yıl takip
- > % 40 uyarım gerektiren hastalarda **hospitalizasyon anlamlı şekilde daha düşük** (%2 vs %15; $P = .02$)
- **Mortalite benzer** (%13 HBP vs %18 RVP; $P = .45$)



Sharma PS et al. Permanent His-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice. Heart Rhythm. 2015 Feb;12(2):305-12. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.10.021. Epub 2014 Oct 22.

PICMP'de HBP'e yükseltme

- N= 16; LVEF < %50
- 11 PICMP, 5 CRT non-responder
- 36.2 ay izlem
- **QRS'de anlamlı kısalma (156.9 ± 21.7 vs 107.1 ± 16.5 ms'ye; $P < .01$).**
- **1 yıllık takipte LVEDD 62.3 ± 6.9 'den 55.5 ± 7.7 mm'ye ($P < .01$)**
- **LVEF $\%35.7 \pm \%7.9$ 'den $\%52.8 \pm \%9.6$ 'ye ($P < .01$).**
- **Mitral kapak yetersizliğinde, serum beyin natriüretik peptid konsantrasyonlarında, kardiyotorasik oranda ve New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıfında anlamlı azalma (tümünde $P < .01$).**



KY'de devam eden his demeti uyarım çalışmaları

Table 2
Ongoing randomized clinical trials of His-bundle pacing

Study	Centers	Anticipated Enrollment	Randomization	Primary Outcome
His bundle pacing vs CS pacing for CRT (His-SYNC) (NCT02700425)	University of Chicago Geisinger Indiana Northwestern University of California Los Angeles	n = 40 (HF, EF $\leq$ 35%, QRS >120 ms, and class I or IIa CRT indication)	HBP vs CRT	• Change in EF • Change in QRS duration • Time to 1st CV hospitalization or death
Comparison of His bundle and BiV pacing in HF with AF (NCT02805465)	First Affiliated Hospital Wenzhou Medical University	n = 50 (persistent AF/ flutter, HF, EF <40%)	AVJ + CRT (HB lead in A port) HBP vs CRT, crossover study	• Change of EF from baseline
The His optimized pacing evaluated for HF trial (HOPE-HF) (NCT02671903)	Imperial College London	n = 160 (HF, EF <35%, PR $\geq$ 200 ms, QRS $\leq$ 140 ms or RBBB)	CRT (HB lead in all patients) No pacing vs HBP	• Change in exercise capacity

Abbreviations: A, atrial; AF, atrial fibrillation; AVJ, atrioventricular junction; BiV, biventricular; CRT, cardiac resynchronization therapy; CS, coronary sinus; CV, cardiovascular; EF, ejection fraction; HBP, his-bundle pacing; HF, heart failure; RBBB, right bundle branch block.

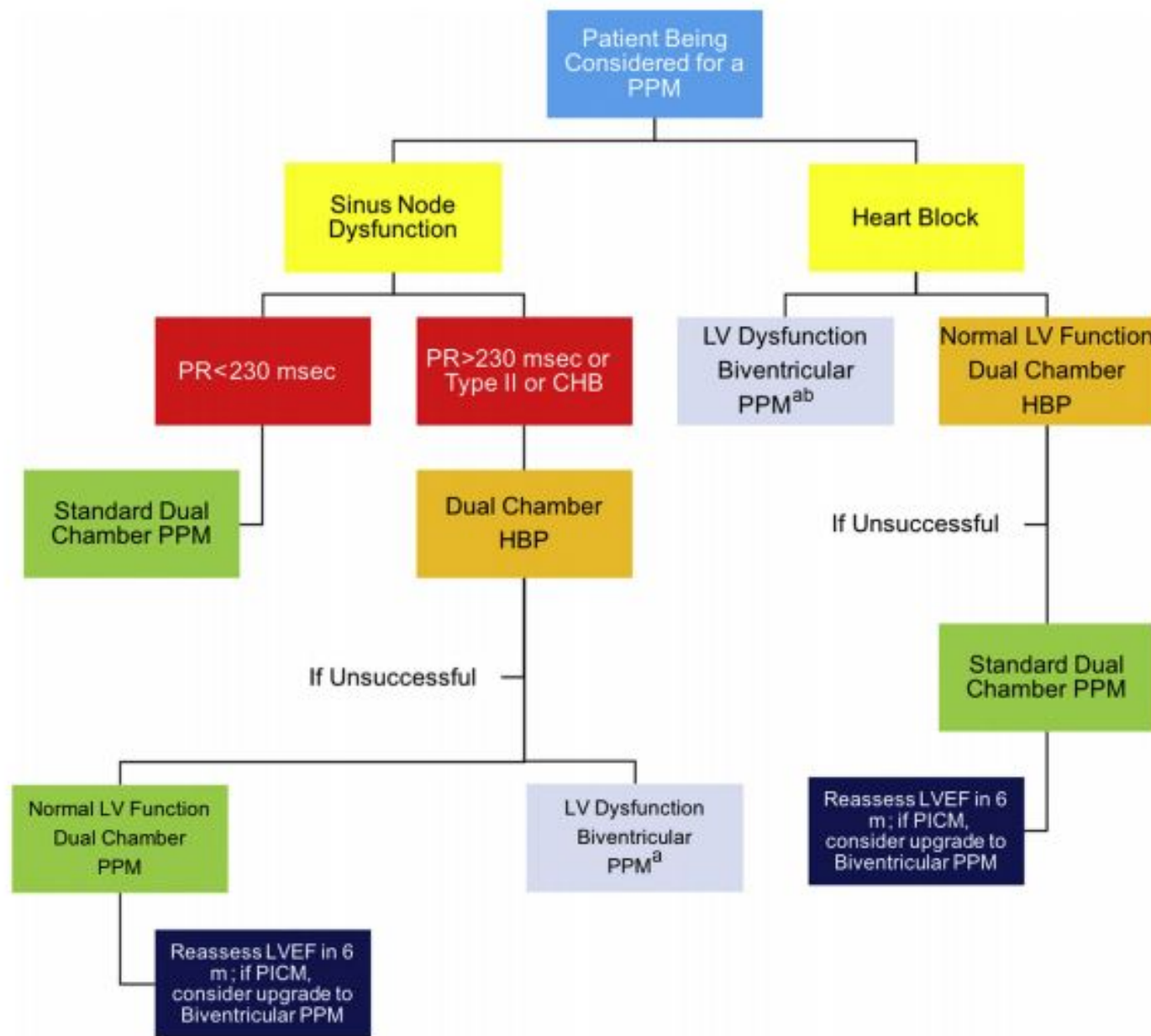
Kasım 2018 Bradycardia and Cardiac Conduction Delay Guideline

LVEF % 36 ile % 50 arasında + AV blok varsa + >%40 uyarım yükü bekleniyorsa, kalp yetersizliğini önleme amacıyla daha fizyolojik ventriküler aktivasyon sağlayan tekniklerin (CRT/HBP) sağ ventrikül uyarımına yeğlenmesi mantıklıdır

2013 ESC Guidelines

De novo CRT implantasyonu: KY hastaları, düşük EF ve yüksek ventriküler uyarım beklenen hastalarda KY kötüleşmesini önlemek amacıyla CRT düşünülmelidir (Sınıf 2a LOE B)

CRT'ye yükseltme: Konvansiyonel PM ya da ICD'si ve LVEF'si $< 35\%$ olup yüksek RV uyarımı ile birlikte yeterli tıbbi tedaviye rağmen NYHA sınıf III ya da ambulator sınıf IV olan hastalarda CRT'ye yükseltme önerilir (Sınıf 1 B LOE B)



ÖZETLE...

- Uzun süreli sağ ventrikül uyarımı bir kısım hastada PICMP'ye yol açabilir..
- Yüksek RV uyarım oranları ve pil takılmadan önce LV fonksiyonunun kötü olması en büyük risk faktörleri..
- Tedavide CRT'ye yükseltme halihazırda ilk seçenek gibi..
- Normal EF'li hastalarda önleyici CRT takılmasıyla ilgili belirsizlik sürüyor, düşük EF'lilerde belirgin fayda var
- LV disfonksiyonu olan veya korunmuş LV fonksiyonu olup risk altındaki hastalar yakından izlenmeli
- HBP umut vadediyor, devam eden KY çalışmaların sonuçlanması beklenmekte.
- HBP özellikle hafif-orta LV disfonksiyonu olup yüksek oranda uyarım beklenen hastalarda çekici bir opsiyon olabilir..

TEŞEKKÜRLER