

Tytuł badania:	Stereotaktyczna radiochirurgia jako terapia drugiego rzutu w leczeniu częstoskurczu komorowego (Stereotactic radiosurgery as second-line therapy for ventricular tachycardia)
Opis badania:	<p>WSTĘP</p> <p>Standardową procedurą, ukierunkowaną na eliminację substratu arytmii i zmniejszenie ryzyka nawrotów monomorficznego utrwalonego częstoskurczu komorowego (sustained ventricular tachycardia, sVT) u pacjentów z chorobą strukturalną serca (structural heart disease, SHD) jest ablacja cewnikowa prądem o częstotliwości radiowej (catheter ablation, CA) (klasa zaleceń I i IIa). Wysoka klasa zaleceń dotyczących CA jest uzasadniona dzięki wynikom randomizowanych badań kontrolnych (randomized controlled trial, RCS), potwierdzających redukcję obciążenia arytmia komorową i adekwatnymi interwencjami kardiowertera-defibrylatora (implantable cardioverter defibrillator, ICD) lub ICD z funkcją resynchronizacji (cardiac resynchronization therapy-defibrillator, CRT-D) bez działań niepożądanych związanych z eskalacją leczenia antyarytmicznego, zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca (heart failure, HF) oraz poprawę przeżycia u chorych z SHD na podłożu niedokrwiennym i nie-niedokrwiennym. Pomimo postępu technologicznego skuteczność CA mierzona jako przeżycie wolne od nawrotu sVT w obserwacji 1-, 3- i 5-letniej wynosi odpowiednio 66,3%, 59,1% i 48,8%, co nie zapewnia redukcji chorobowości i śmiertelności w dużej grupie pacjentów. Skuteczność endokardialnej CA jest ograniczona w szczególności w sytuacji śródściennej lub epikardialnej lokalizacji blizny arytmogennej oraz u pacjentów z HF o etiologii nie-niedokrwiennej. Istnieją dowody z dotychczasowych nierandomizowanych badań klinicznych, że radiochirurgia stereotaktyczna arytmii (stereotactic arrhythmia radioablation, STAR) może zmniejszać obciążenie arytmia komorową, zapobiegać wyładowaniom ICD/CRT-D oraz poprawiać jakość życia (quality of life, QoL) u pacjentów po nieskutecznej CA. STAR polega na precyzyjnym dostarczeniu wysokiej dawki promieniowania do tkanki w obrębie blizny arytmogennej, co skutkuje zmianą przewodnictwa elektrycznego / apoptozą kardiomiocytów / włóknieniem miokardium, przy minimalnej ekspozycji prawidłowych struktur anatomicznych. STAR jest procedurą nieinwazyjną, zakładającą możliwość wykorzystania metod obrazowych takich jak wielorządowa tomografia komputerowa serca (multislice computed tomography, MSCT), rezonans magnetyczny serca (cardiovascular magnetic resonance, CMR) lub pozytonowa tomografia emisyjna (positron emission tomography, PET-CT)/ tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (single-photon emission computed tomography, SPECT) oraz map elektroanatomicznych sporządzonych jako przygotowanie do wcześniejszej klasycznej CA, w celu lokalizacji substratu arytmii.</p> <p>CELEM BADANIA</p> <p>jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia nawrotu sVT po nieskutecznej CA za pomocą 1) ponownej klasycznej endokardialnej CA (elektrofizjologia) i 2) ablacji za pomocą STAR (radioterapia).</p> <p>METODY</p> <p>Zaplanowano wieloośrodkowe RCT typu noninferiority, porównujące head to head skuteczność dwóch metod ablacji nawrotu sVT po uprzedniej CA. Grupę badaną będą stanowić pacjenci w wieku ≥ 18 lat, z chorobą strukturalną serca na</p>

podłożu niedokrwiennym lub nie-niedokrwiennym i implantowanym ICD/CRT-D w prewencji pierwotnej lub wtórnej nagłej śmierci sercowej (sudden cardiac death, SCD), zakwalifikowani do ponownej ablacji monomorficznego sVT zgodnie z Wytycznymi 2022 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania SCD. Interwencją badaną (eksperymentalną) będzie ablacja metodą STAR. Interwencją standardową (kontrolną) będzie ponowna endokardialna CA prądem o częstotliwości radiowej. Czas trwania rekrutacji zaplanowano na 42 miesiące, a czas obserwacji na 18 miesięcy. Planowana liczebność grupy wynosi 150 pacjentów. Pacjenci będą randomizowani do grupy eksperymentalnej i grupy kontrolnej z intencją uzyskania stosunku liczebności grup 1:1. Zastosowana zostanie metoda stratyfikacji z randomizacją blokową za pomocą centralnego systemu randomizacyjnego. Czynniki stratyfikujące będą płeć oraz frakcja wyrzutowa lewej komory ($\leq 40\%$ vs. $>40\%$). Obszarem tarczowym dla ablacji sVT będzie obszar blizny arytmogennej, określony za pomocą badania elektrofizjologicznego (electrophysiological study, EPS) z trójwymiarowym mapowaniem elektroanatomicznym (obligatoryjnie w ramieniu terapii standardowej, opcjonalnie w ramieniu STAR) oraz badań obrazowych, tj. MSCT i/lub CMR i/lub PET-CT/SPECT. Integracja danych 1) anatomicznych - lokalizujących obszar blizny arytmogennej oraz kanały heterogennej tkanki w obrębie blizny - pozyskanych za pomocą MSCT, CMR, PET-CT/SPECT, 2) trójwymiarowych elektroanatomicznych map napięciowych - lokalizujących obszary o niskim napięciu bipolarnym, lokalne nieprawidłowe sygnały aktywacji komórek, sekwencje aktywacji komórek i elektryczne kanały przewodzenia w obrębie blizny sercowej oraz 3) elektrokardiograficznych wykrytych podczas rytmu zatokowego i stymulacji komorowej w trakcie EPS, zostanie przeprowadzona za pomocą przeznaczonego do tego celu oprogramowania komputerowego. W ramieniu eksperymentalnym uzyskane dane staną się podstawą planowania STAR przez zespół składający się z kardiologa diagnosty, radiologa, elektrofizjologa i radioterapeuty. W ramieniu kontrolnym uzyskane dane staną się podstawą wykonanej endokardialnej CA. Projekt zakłada bankowanie próbek materiału biologicznego do celów diagnostyki molekularnej, co może pozwolić na identyfikację biochemicznych czynników związanych z odpowiedzią na leczenie oraz poszerzyć wiedzę medyczną na temat przebudowy/włóknienia substratu arytmii w wyniku zastosowania różnych rodzajów ablacji. Obserwacja obejmie ocenę 1) kliniczną - z określeniem klasy czynnościowej wg New York Heart Association oraz wydolności wysiłkowej w teście 6-minutowego marszu (6-minute walk test, 6MWT); 2) echokardiograficzną - z oceną globalnej i odcinkowej czynności skurczowej lewej komory, czynności zastawki mitralnej oraz obecności płynu w jamach opłucnowych i osierdziu; 3) parametrów stymulacji, sterowania, impedancji elektrod wewnątrzsercowych oraz zdarzeń arytmicznych komorowych rejestrowanych przez ICD/CRT-D 4) QoL, oraz 5) zdarzeń niepożądanych związanych z procedurą. Ocena będzie przeprowadzana po 1, 3, 6, 12 i 18 miesiącach po procedurze, z oceną punktów końcowych po 6 i 18 miesiącach. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe będą oceniać 1) skuteczność terapii definiowaną jako liczba zdarzeń monomorficznego sVT w okresie 6 miesięcy po zastosowaniu porównywanych procedur oraz 2) bezpieczeństwo terapii definiowane jako brak związanych z procedurą poważnych zdarzeń niepożądanych. Jako drugorzędowe punkty końcowe wybrano najważniejsze parametry kliniczne oceniające skuteczność ablacji (tj.

	<p>zmniejszenie obciążenia sVT po procedurze, wystąpienie/czas do wystąpienia pierwszego epizodu sVT, liczba adekwatnych terapii ICD/CRT-D, liczba hospitalizacji z przyczyn arytmicznych, poprawa QoL) oraz śmiertelność (zgon z dowolnej przyczyny).</p> <p>ANALIZA STATYSTYCZNA</p> <p>Zmienne ciągle przedstawiane będą jako średnia (SD) lub mediana (IQR) w zależności od rozkładu. Zmienne kategoryczne będą prezentowane jako bezwzględne i względne częstotliwości. Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe będą analizowane dla całej próby i porównywane w podgrupach – badanej interwencji względem grupy kontrolnej. Porównane zostaną następujące zmienne: częstotliwości wystąpienia punktów końcowych - testem χ^2 lub dokładnym testem Fishera; średnie/mediany wielkości zmiennych punktów końcowych - z użyciem testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych lub U Manna-Whitneya; 3) czas do wystąpienia punktów końcowych - za pomocą estymatora funkcji przeżycia Kaplana-Meiera z wykorzystaniem logarymicznego testu rang, iloraz szans wystąpienia punktów końcowych. Niezależne predyktory wystąpienia wyniku klinicznego w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych zostaną określone z zastosowaniem regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Zastosowane zostaną zmienne kandydackie wejściowe w tym: etiologia SHD (niedokrwienna vs. nie-niedokrwienna), parametry wydolności krążeniowo-oddechowej (klasa czynnościowa wg NYHA, dystans w 6MWT), parametry morfologii i czynności serca w badaniach obrazowych (echokardiograficznym, MSCT, CMR), lokalizacja i rozległość/objętość blizny arytmogenicznej, liczba rejestrowanych/indukowanych morfologii sVT, rodzaj metody zastosowanej do planowania interwencji (inwazyjna vs. nieinwazyjna), wystąpienie wczesnego nawrotu sVT (≤ 30 dni vs. > 30 dni od procedury). Dane będą analizowane zgodnie z zamiarem leczenia (intention-to-treat).</p>
Grupa badania:	<p>CHARAKTERYSTYKA PROBLEMU ZDROWOTNEGO</p> <p>Powtarzające się nawroty sVT u pacjentów z implantowanymi urządzeniami do elektroterapii serca (cardiac implantable electronic devices, CIEDs) są przyczyną wysokoenergetycznych interwencji ICD lub CRT-D oraz hospitalizacji celem wyjaśnienia i leczenia przyczyny nawrotu arytmii [1-6]. Randomizowane badania wykazały, że wprowadzenie ICD/CRT-D zapobiega nagłym zgonom arytmicznym, ale powtarzające się adekwatne i nieadekwatne interwencje wysokoenergetyczne prowadzą do uszkodzenia mięśnia sercowego [7,8] i są związane z 2-5 krotnym wzrostem śmiertelności z powodu zaostrzeń niewydolności serca (heart failure, HF) [2,9-11]. Wyładowania ICD/CRT-D wiążą się także z 39% wzrostem ryzyka pierwszej i 58% wzrostem ryzyka kolejnych hospitalizacji z powodu HF [1]. W szczególności burza elektryczna, definiowana jako trzy lub więcej epizodów sVT wymagających interwencji ICD/CRT-D w ciągu 24 godzin, wiąże się z ryzykiem zaostrzenia HF i zgonu [12,13]. Należy dodać, że 15-25% pacjentów, którzy otrzymują wielokrotne wyładowania, doświadcza lęku i depresji, co wiąże się z pogorszeniem ich jakości życia (quality of life, QoL) ale także zwiększoną umieralnością [14-17]. Dlatego też redukcja ryzyka nawrotów sVT powinna być traktowana jako ważny element kompleksowego leczenia pacjentów po implantacji CIEDs [18-20].</p> <p>ETIOLOGIA I PATOGENEZA JEDNOSTKI CHOROBOWEJ</p> <p>Częstoskurcz komorowy jest złożoną formą zaburzeń rytmu, która powstaje w wyniku nieprawidłowej aktywności elektrycznej w obrębie mięśniówki komór serca, powodującej wystąpienie szybkiej i niezależnej od przewodzenia w obrębie</p>

przedsionków i węzła przedsionkowo-komorowego czynności skurczowej komór, wynoszącej zazwyczaj 120–300 uderzeń/minutę (beats per minute, bpm) [19,21]. Monomorficzny sVT występuje najczęściej u pacjentów z SHD, na podłożu ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego lub pobudzeń nawrotnych wzbudzanych w obszarze heterogenicznego włóknienia miokardium, czyli tak zwanej blizny arytmogennej będącej wynikiem przebytego MI [22-25]. Mechanizmy arytmii komorowych u pacjentów po MI są zróżnicowane, począwszy od pętli macroentry wokół przeszkody anatomicznej (np. blizny pozawałowej lub cieśni pomiędzy blizną i pierścieniem zastawki mitralnej), poprzez pętli microentry wokół przeszkód czynnościowych (np. bloków w obszarach zwolnionego przewodzenia w obrębie lub na obrzeżach blizny), skończywszy na rzadszej arytmii ogniskowej wywołanej w mechanizmie patologicznego automatyzmu w obszarze uszkodzonego mięśnia lub włókien Purkiniego [21,26-27]. sVT u pacjentów po MI są zazwyczaj związane z pętlą re-entry zlokalizowaną w obszarze podśierdziowym LV [27]. Monomorficzne sVT występują także w kardiomiopatiach na podłożu nie-niedokrwinnym (idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa, kardiomiopatia przerostowa), w chorobach przebiegających z naciekaniem mięśnia sercowego (sarkoidoza), arytmogennej dysplazji prawej komory oraz po operacji wrodzonych lub nabytych wad serca [13,28-31]. U tych pacjentów podłożem sVT jest zwłóknienie (jako proces naprawczy w przebiegu zaburzeń mikrokrążenia lub zaburzeń stosunku unaczynienia wieńcowego do zwiększonej z powodu przerostu masy mięśnia), zaburzenia strukturalne tkanki mięśniowej (disarray) i nieprawidłowości błon komórkowych, powodujące nierównomierne, okresowo zwolnione, rozchodzenie się bodźca elektrycznego [21,32]. Blizna w kardiomiopatii nie-niedokrwiennej różni się od blizny po MI większym rozproszeniem tkanki włóknistej, predylekcją do segmentów podstawnych LV i rzadszą lokalizacją podśierdziową [21,27,33,34].

OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE

Pojedynczy neutrwalony VT ustaje samoistnie bez znaczącego upośledzenia hemodynamiki. Z kolei sVT, z definicji trwający >30s lub wymagający interwencji w celu jego przerwania, zazwyczaj wywołuje konsekwencje hemodynamiczne pod postacią hipotonii, omdlenia, ostrej lewokomorowej niewydolności serca, ostrego zespołu wieńcowego lub nagłego zatrzymania krążenia z uwagi na jego progresję do VF. Niezależnie od etiologii wymaga zastosowania kardiowersji elektrycznej z CEIDs lub zewnętrznej w trybie pilnym [19]. VA występuje 3-5 razy częściej na podłożu SHD, w szczególności będącej konsekwencją miażdżycy tętnic wieńcowych [35]. Częstość występowania VA wzrasta wraz ze stopniem uszkodzenia mięśnia sercowego [36-39]. Rokowanie, zwłaszcza ryzyko SCD, w największym stopniu zależą od choroby serca będącej przyczyną sVT. Trwałe uszkodzenie mięśnia sercowego z towarzyszącym pogorszeniem czynności skurczowej LV i redukcją LVEF jest czynnikiem predykcyjnym SCD oraz zgonu z dowolnej przyczyny [36-38]. Wykazano, że u pacjentów z HF beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny, antagoniści receptora mineralokortykoidowego, iwabradyna, sakubitryl/walsartan oraz dapagliflozyna i empagliflozyna zmniejszają śmiertelność oraz ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF [40]. Zwolnienie progresji lub poprawa w zakresie czynności skurczowej LV przyczynia się do redukcji ryzyka SCD w mechanizmie

arytmicznym [36,37]. Działające błonowo leki antyarytmiczne klasy III (amiodaron, sotalol) nie obniżają śmiertelności u pacjentów z grup ryzyka SCD, mogą jednak zmniejszać częstość nawrotów sVT [41-43]. Z kolei leki klasy I (chinidyna, flekainid, propafenon) zwiększają umieralność pacjentów z VA i HF na podłożu niedokrwiennym [44]. Dodatkową ochronę dla pacjentów wysokiego ryzyka SCD, w tym z objawową HF i LVEF <35% zapewnia implantacja ICD/CRT-D w prewencji pierwotnej [19,40,45]. Danych potwierdzających ten efekt dostarczyły dwa duże badania kliniczne—The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) [37] oraz Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II) [36] oraz duże współczesne rejestry kliniczne [46,47]. W powyższych badaniach i rejestrach implantacja ICD/CRT-D spowodowała zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 23-31% w porównaniu z klasycznym leczeniem farmakologicznym HF. ICD obniżyło także śmiertelność w porównaniu z leczeniem antyarytmicznym amiodaronem (28,9% vs. 34,1%) [37]. Metaanalizy potwierdziły także poprawę wskaźników przeżycia u pacjentów z ICD implantowanym w prewencji pierwotnej SCD i kardiomiopatią na podłożu nie-niedokrwiennym [47,48]. Pacjenci, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia lub u których wystąpił utrwalony i niestabilny hemodynamicznie sVT mają wskazania do implantacji ICD w prewencji wtórnej SCD [19,45], co powoła na średnią redukcję umieralności z powodu SCD o 31% w ciągu 3 lat [49]. U pacjentów, którzy doświadczają nawrotów objawowego sVT oraz adekwatnych interwencji ICD/CRT-D wskazana jest próba eliminacji substratu arytmii w mięśniu sercowym poprzez CA prądem o częstotliwości radiowej (klasa zaleceń I i IIa) [19]. CA pomaga kontrolować nawroty sVT bez działań niepożądanych związanych z eskalacją dawek leków antyarytmicznych [50-52]. Ponadto ablacja substratu arytmii zapobiega niepotrzebnym wyładowaniom ICD/CRT-D i poprawia QoL [53,54]. Udokumentowano, że brak nawrotów sVT po skutecznej CA skutkowało poprawą przeżycia u chorych z SHD [55,56]. Skuteczność proponowanej aktualnie jako postępowanie standardowe CA waha się od 30-70% w obserwacji 6–12 miesięcznej i 38-54% w obserwacji 5-letniej w zależności od etiologii SHD i lokalizacji blizny arytmogennej [50,52,55,57-61].

EPIDEMIOLOGIA

U pacjentów z HFrEF ryzyko sVT utrzymuje się przez całe życie i jest najczęstszą przyczyną SCD w tej populacji [1,36-38]. Zgodnie z wynikami zakończonego aktualnie wieloośrodkowego randomizowanego badania PARTITA (Does Timing of VT Ablation Affect Prognosis in Patients With an Implantable Cardioverter-Defibrillator?) w ciągu 2,4 lat 30% optymalnie leczonych pacjentów z HFrEF, którzy otrzymali ICD/CRT-D w prewencji pierwotnej SCD doświadczyło epizodu sVT, a 11% pacjentów miało adekwatną interwencję wysokoenergetyczną implantowanego urządzenia antyarytmicznego [6]. W badaniu Preventive or Deferred Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Defibrillator (BERLIN VT) [5] przeprowadzonym w grupie pacjentów po przebytych uprzednio sVT z LVEF 30-50%, w 396±284 dniowym okresie obserwacji kolejny nawrót sVT zarejestrowano u 48,2% chorych, a adekwatne wyładowanie ICD/CRT-D u 21,7%. W badaniu Noda et al. [13], odsetek pacjentów z burzą elektryczną, definiowaną jako trzy lub więcej epizodów sVT wymagających interwencji ICD/CRT-D w ciągu 24 godzin, wynosił około 6,6% (4,2% u pacjentów z CEID implantowanym w prewencji pierwotnej i 9,0% u pacjentów z CEID implantowanym w prewencji wtórnej SCD) w 28-miesięcznym follow-up. Nadal

aż 46% pacjentów po wyładowaniu wysokoenergetycznym ICD/CRT-D wymaga pilnej interwencji wykwalifikowanego personelu medycznego w celu oceny adekwatności wyładowania, oceny przyczyn sVT i/lub modyfikacji leczenia farmakologicznego [4]. Problem nawrotów sVT pozostaje aktualny pomimo nowoczesnej farmakoterapii HF i komorowych zaburzeń rytmu [19,40].

Piśmiennictwo do załączenia