

Kalp yetersizliğinde cihaz tedavisi hakkındaki ESC kılavuzlarının 2010 Odaklı Güncellemesi

Akut ve kronik kalp yetersizliğinin tanısı ve tedavisi ile ilgili 2008 ESC kılavuzlarının ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile ilgili 2007 ESC kılavuzlarının bir güncellemesi

Kalp Yetersizliği Derneği ve Avrupa Kalp Ritmi Birliği'nin özel katkısı ile geliştirilmiştir

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Kenneth Dickstein, Başkan (Norveç)*, Panos E. Vardas, Başkan (Yunanistan)*, Angelo Auricchio (İsviçre), Jean-Claude Daubert (Fransa), Cecilia Linde (İsveç), John McMurray (İngiltere), Piotr Ponikowski (Polonya), Silvia Giuliana Priori (İtalya), Richard Sutton (İngiltere), Dirk J.van Veldhuisen (Hollanda)

ESC Uygulama Kılavuzları Kurulu (CPG): Alec Vahanian (Başkan) (Fransa), Angelo Auricchio (İsviçre), Jeroen Bax (Hollanda), Claudio Ceconi (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Gerasimos Filippatos (Yunanistan), Christian Funck-Brentano (Fransa), Richard Hobbs (İngiltere), Peter Kearney (İrlanda), Theresa McDonagh (İngiltere), Bogdan A. Popescu (Romanya), Zeljko Reiner (Hırvatistan), Udo Sechtem (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Michal Tendera (Polonya), Panos Vardas (Yunanistan), Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti)

Belgeyi Gözden Geçirenler: Michal Tendera (CPG İnceleme Koordinatörü) (Polonya), Stefan D. Anker (Almanya), Jean-Jacques Blanc (Fransa), Maurizio Gasparini (İtalya), Arno W. Hoes (Hollanda), Carsten W. Israel (Almanya), Zbigniew Kalarus (Polonya), Bela Merkely (Macaristan), Karl Swedberg (İsveç), A. John Camm (İngiltere)

Yazarların ve denetçilerin açıklama formları ECS web sitesinde bulunabilir www.escardio.org/guidelines

Anahtar kelimeler: kılavuzlar • kalp yetersizliği • cihazlar • kardiyak resenkronizasyon tedavisi • biventriküler kalp pili uygulaması • Implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör • sol ventrikül yardımcı cihazı • CRT • CRT-P • CRT-D • ICD • LVAD

*Yazışma adresi:

Kenneth Dickstein, Stavanger Üniversite Hastanesi, Stavanger, Norveç; 2. Dahiliye Enstitüsü, Bergen Üniversitesi Bergen, Norveç. Tel +47 51519453, Faks: +47 51519921. E-posta: kenneth.dickstein@med.uib.no

Panos E. Vardas, Kardiyoloji Bölümü, Heraklion Üniversite Hastanesi, PO Box 1352 Stavrakia, GR-711 Heraklion (Crete), Yunanistan. Tel +30 2810 392706. Faks: +30 2810 542 055, E-posta: cardio@med.uoc.gr

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ECS) Kılavuzları'nın içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmıştır. Ticari kullanımına izin verilmemektedir. ESC kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. European Heart Journal'ın yayımcısı ve ESC adına bu izinler konusunda yetkili olan Oxford University Press'e yazılı olarak başvurularak, izin alınabilir.

Uyarı: ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve kaleme alındıkları zamanda mevcut kanıtlar dikkatli bir şekilde gözden geçirildikten sonra ulaşılmış görüşlerdir. Sağlık çalışanlarının, klinik açıdan karar verirken, bunların hepsini dikkate almaları tavsiye edilir. Bununla beraber, kılavuzlar, sağlık çalışanlarının her bir hasta için hasta ile veya gerekli olduğunda hastanın velisi veya bakıcısına danışarak uygun kararı vermek için gereken bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Uygulama tarihinde ilaç ve cihazlarla ilgili yasal mevzuat ve düzenlemelerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık çalışanının sorumluluğundadır.

© Avrupa Kardiyoloji Derneği 2010. Tüm hakları saklıdır. İzin için e-posta adresi: journals.permissions@oxfordjournals.org.

İçindekiler

1. Giriş	8
2. NYHA fonksiyonel sınıfı III/IV olan kalp yetersizliği hastalarında kardiyak resenkronizasyon tedavisi	8
3. NYHA fonksiyonel sınıfı I/II olan kalp yetersizliği hastalarında defibrilatör işlevli kardiyak resenkronizasyon tedavisi	10
4. Kalp yetersizliği ve kalıcı atriyal fibrilasyonu olan hastalarda kalp pili/defibrilatör işlevli kardiyak resenkronizasyon tedavisi	12
5. Kalp yetersizliği ve konvansiyonel kalp pili endikasyonu olan hastalarda kalp pili/defibrilatör işlevli kardiyak resenkronizasyon tedavisi	13
6. Kalp transplantasyonu için uygun olmayan ağır kalp yetersizliği hastaları için son tedavi seçeneği olarak sol ventrikül yardımcı cihazı	14
7. Kanıt tabloları	14
8. Kaynaklar	16

Kısaltmalar ve akronimler

AF	Atriyal fibrilasyon
AV	Atriyoventriküler
CPG	Uygulama Kılavuzları Kurulu
CRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
CRT-P	Kalp pili fonksiyonlu CRT
CRT-D	Defibrilatör fonksiyonlu CRT
CTX	Kalp transplantasyonu
KV	Kardiyovasküler
EHRA	Avrupa Kalp Ritmi Birliği
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
KY	Kalp yetersizliği
KYD	Kalp Yetersizliği Derneği
Hast	Hospitalizasyon (hastaneye yatış)
ICD	İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör
LBBB	Sol dal bloğu
LV	Sol ventriküler
LVAD	Sol ventrikül yardımcı cihazı
LVEDD	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVESi	Sol ventrikül atım hacmi indeksi
LVESV	Sol ventrikül sistol sonu hacmi
6DYT	6 dakikalık yürüme testi
NA	Uygulanabilir değil
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
AD	Anlamlı değil
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
OMT	Optimal tıbbi tedavi
pVO2	Tepe oksijen tüketimi

1. Giriş

Avrupa Kardiyoloji Derneği Uygulama Kılavuzları Kurulu (CPG), klinik araştırma çalışmalarından elde edilen yeni kanıtların güncel tavsiyeleri etkileyebileceğini kabul etmektedir. Güncel kalp yetersizliği (KY) kılavuzları¹ 2008 yılında, kalp pili kılavuzları 2007 yılında

yayınlanmıştır.² Bu kılavuzların güncel tutulabilmesi için, tavsiyelerin ve kanıt düzeylerinin en son klinik çalışma kanıtlarına göre değiştirilmesi uygun olacaktır. Kalp yetersizliğinde cihazların kullanımı ile ilgili bu Odaklı Güncelleme, CPG'nin bu türdeki ilk yayınıdır.

Uygulama Kılavuzlarında yer alan tavsiyeler kanıta dayalı tıbbi dayandırılmalıdır. Geleneksel olarak bu tavsiyeler, randomize klinik çalışmaların (RKÇ'ler) protokollerindeki dahil edilme kriterleri ile tanımlanan hasta gruplarındaki sonuçlara dayanır. Günümüzde ise, bir çalışmaya dahil edilen hastaların özelliklerini uygunluk kriterlerinden önemli derecede farklı olabildiğini dikkate alan Kılavuz Görev Grubu Üyeleri, çalışma bulgularının sağladığı kanıtların daha doğru bir yorumu olarak, çoğunlukla bu tavsiyelerin uygulanabilirliğini çalışmaya alınan grubun klinik profili ve sonuçlarıyla sınırlama-yı tercih etmektedir.

Daha önceki kılavuzların aksine, bu odaklı güncellemede, çalışmalara dahil edilen hastaların özellikleri göz önünde bulundurulmakta ve bazı örnekler sunulmaktadır. MADIT-CRT'de, her ne kadar protokol, hem New York Kalp Cemiyeti (NYHA) I hem de II fonksiyonel sınıfı olan hastaların dahil edilmesine izin verse de, çalışmaya dahil edilen ve çoğu daha önce semptomatik olan hastaların sadece %15'i NYHA I olarak sınıflandırılmıştır. Benzer şekilde, çalışmaya dahil edilme kriterleri QRS genişliği ≥ 130 ms olan hastaların randomizasyonuna izin veriyor olsa da, birincil sonlanım noktası üzerindeki olumlu etki QRS genişliği ≥ 150 ms (önceden belirtilmiş bir prospektif kestirim değeri) olan hastalarla sınırlı kalmıştır. Bu tavsiyelerle birlikte sunulan metinde, protokoldeki dahil edilme kriterlerine sıkı sıkıya dayalı olan geleneksel tavsiyelerden sapma kararları açıklanmakta ve haklı çıkarıcı gerekçeler belirtilmektedir. Görev Grubu, bu düzenlemenin çalışma kanıtlarının klinik pratiğe daha gerçekçi bir uygulaması olduğunun kılavuz kullanıcıları tarafından takdir edileceğini umuyor.

2. NYHA fonksiyonel sınıfı III/IV olan kalp yetersizliği hastalarında kalp pili/defibrilatör işlevli kardiyak resenkronizasyon tedavisi

New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı III/IV hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisinin kanıta dayalı etkililiği

Kalp yetersizliği (KY) olan hastaların tedavisi önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır ve bu yükün % 50'sinden fazlası hastane yatışlarından kaynaklanmaktadır.³ Cihaz implantasyonunun başlangıç maliyeti; sağ kalım, morbidite ve yaşam kalitesi ile ilgili kısa ve uzun vadeli etkililik ölçütleri ile karşılaştırılmalıdır.⁴ Kısıtlı sağlık kaynaklarının etkili bir şekilde kullanımı için, kardiyak resenkronizasyon (CRT) tedavisinden en fazla yarar görebilecek hasta gruplarının özelliklerinin tanımlanması gerekli olup, tedavi stratejisinde cihaz implantasyonu için bu hastalar hedeflenmelidir.

Uzun süreli CRT'nin klinik etkileri, kalp pili işlevli CRT (CRT-P) veya implante edilebilir defibrilatör (İCD) işlevli CRT (CRT-D) cihazları ile yapılan, çapraz geçişli (crossover) veya paralel tedavi kolu olan bir dizi randomize, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir.⁵⁻

¹¹ CRT cihazının seçimi bakımından uygulama, ülkeler arasında

New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı III/IV olan kalp yetersizliği hastalarında tavsiye.

Tavsiye	Hasta popülasyonu	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için CRT-P/CRT-D tavsiye edilir ^d	NYHA fonksiyon sınıfı III/IV LVEF≤%35, QRS≥120 ms, SR Optimal tıbbi tedavi Sınıf IV hastalar ambulator olmalıdır ^e	I	A	5-19

^aTavsiye sınıfı^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.^dCRT-D için, iyi fonksiyonel durumla birlikte 1 yıldan uzun süreli makul sağkalm beklentisi. ICD için ikincil koruma endikasyonu olan hastalara CRT-D tedavisi uygulanmalıdır.^eSon bir ay içinde KY nedeni ile hastaneye kabul olmaması ve 6 aydan uzun süreli sağkalm beklentisi.

CRT= kardiyak resenkronizasyon tedavisi; CRT-P= kalp pili işlevli CRT; CRT-D= defibrilatör işlevli CRT; ICD= implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör. LVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA= New York Kalp Cemiyeti; SR= sinüs ritmi.

geniş ölçüde farklılık göstermektedir.⁴ KY ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) olan hastalarda en etkili seçeneğin CRT-D olacağını öne süren meta-analizler de yayınlanmıştır.¹²⁻¹⁵ Çalışmaya dahil edilmek için olağan kriterler şunlar olmuştur: optimal farmakolojik tedaviye rağmen NYHA fonksiyonel sınıf III veya IV, LVEF≤%35, sinüs ritmi (SR), sol ventrikül (LV) dilatasyonu (farklı tanımlarla) ve QRS süresinin ≥120/≥130 ms olması.

Kardiyak resenkronizasyonun semptomlar ve egzersiz toleransı üzerindeki etkisi

Bütün RKÇ'ler, CRT ile semptomlarda önemli düzeyde azalma ve egzersiz kapasitesinde artış olduğunu doğrulamıştır. Ortalama olarak NYHA fonksiyonel sınıf 0.5-0.8 puan azalmış, 6 dakikalık yürüyüş mesafesi %20 artmış ve tepe oksijen tüketimi %10-15 oranında artmıştır. Fonksiyonel yararlar ve yaşam kalitesinde düzelme sürekli olmuştur.^{11,16,17}

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin morbidite üzerindeki etkisi

COMPANION çalışmasında ICD ile birlikte veya tek başına CRT birleşik tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY nedeni ile terrar hastaneye yatış sonlanım noktasında, çoğu hastaneye yatış oranlarındaki %76'lık azalmadan kaynaklanan %35-40 oranında bir azalma sağlanmıştır.¹⁰ CARE-HF çalışmasında CRT-P, ağırlaşan KY'ne bağlı planlanmamış hastaneye yatışları %52, majör kardiyovasküler olaylara bağlı planlanmamış hastaneye yatışları ise %39 oranında azaltmıştır.¹¹

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin mortalite üzerindeki etkisi

CARE-HF ve COMPANION çalışmaları, CRT'nin birleşik birincil mortalite ve morbidite sonlanım noktaları üzerindeki etkilerini araştırarak güce sahip çalışmalardır.^{10,11} COMPANION çalışmasında, CRT-D tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir azalma ile ilişkili bulunurken (görece risk azalması: %36; P=0.003), CRT-P'ye bağlı mortalitedeki %24'lük görece risk azalması istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın (P=0.059) çıkmıştır. COMPANION çalışmasının bir kısıtlılığı; CRT-D ve CRT-P'nin karşılaştırılması için önceden belir-

lenmiş analizin bulunmamasıdır; bu durum bir CRT stratejisinin diğerine göre üstün olduğunun gösterilmesini engellemektedir. Sadece CRT-P'nin değerlendirildiği CARE-HF çalışmasında, ölümlerle ilgili görece riskte %36 oranındaki azalma (P<0.002) ortalama 29 aylık takip süresinden sonra gözlenmiştir. CARE-HF uzatma çalışmasında, esas olarak KY ile ilişkili ölümlerdeki belirgin düşüşten kaynaklanan %40'lük bir görece risk azalması (p<0.0001) gözlenmiştir.¹⁷

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin kalp işlevi ve yapısı üzerindeki etkisi

Altı aya kadar takip süresi olacak şekilde tasarlanmış randomize çalışmaların tümünde, tutarlı bir şekilde CRT'yi takiben LV diyastol sonu çapta %15'e kadar varan mutlak azalma ve LVEF'de %6'ya kadar varan artış gözlenmiştir.^{16,18} CARE-HF çalışmasında, LV sistol sonu hacmindeki ortalama azalma, CRT'den 3 ay sonra %18 ve 18 ay sonra %26 olmuştur. Benzer şekilde, ortalama LVEF artışı 3 ay sonra %3.7 olmuş, bu artış 18 ay sonra %6.9'a yükselmiştir.¹¹ Etki, non-iskemik kalp hastalığı olanlarda iskemik kalp hastalığı olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu gözlemler, CRT'ye bağlı önemli derecede, ilerleyici ve sürekli bir ters yeniden şekillenme olduğunun tutarlı kanıtlarıdır.

New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıf IV ambulator hastalar

COMPANION çalışmasına 217 NYHA sınıf IV hastası kaydedilmiştir.¹⁹ Hastaların son bir ay içinde KY nedeni ile planlı veya plansız olarak hastaneye kabul edilmemiş olması şart koşmuş ve bu hastalar beklenen yaşam süresi >6 ay olan 'ambulator' sınıf IV hastalar olarak adlandırılmıştır. Post hoc analiz ile, hem CRT-P hemde CRT-D'nin tüm nedenlere bağlı mortalite veya ilk hastaneye yatışa kadar geçen süreyi optimal tıbbi tedaviye kıyasla anlamlı derecede uzattığını saptamıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı yarar gözlenmemiştir. 2 yıllık mortalite oranları CRT-P ve CRT-D'de sırası ile %55 ve %45 olarak bulunurken, kontrol grubunda %62 olarak bulunmuştur. Anlamlı bir fonksiyonel iyileşme de gösterilmiştir. Bu veriler, morbiditede (mortalitede değil) iyileşme sağlamak amacıyla ambulator sınıf IV hastalarında CRT kullanımını desteklemektedir.

QRS morfolojisi: sol dal bloğuna karşı sağ dal bloğu

CARE-HF çalışmasında olumlu sonuç, ölüm veya majör kardiyovasküler olay olmaması olarak tanımlanmıştır.¹⁸ Başlangıçta tipik sol dal bloğu (LBBB) paterninin olması, olumlu bir sonucun meydana gelmesini öngörmüştür. Çok değişkenli analizde sadece uzamış PR intervali ve sağ dal bloğu (RBBB) olumsuz sonuçlar için öngördürücü (veya öngörücü veya belirteç) olarak bulunmuştur. Sağ dal bloğu olan hastaların %5'inde özellikle yüksek olay oranı görülmüştür.

İmplant edilebilir kardioverter defibrilatör için bilinen bir endikasyonu bulunan hastalarda defibrilatör işlevli kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Büyük bir çalışma (MIRACLE ICD⁹) ve büyük bir meta-analiz¹⁵ NYHA sınıf III/IV olup klasik bir ICD endikasyonu, LVEF \leq %35 ve QRS genişliği \geq 120 ms olan hastalarda bir CRT-D'nin seçilmesini desteklemektedir.

Temel noktalar

- Yeni: Tavsiyede artık LV dilatasyonu gerekli değildir.
- Yeni: sınıf IV hastaların ambulator olmaları gereklidir.
- Yeni: CRT-D için fonksiyonel durumun iyi olması ve beklenen sağkalım süresininin 1 yıldan uzun olması.
- En güçlü kanıtlar, tipik LBBB'li hastalar için geçerlidir.
- CRT-P ve CRT-D için benzer kanıt düzeyi.

3. New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı I/II olan hastalarda defibrilatör işlevli kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Hafif semptomatik veya asemptomatik hastalarda klinik kanıtlar

Hafif KY belirtileri olan veya belirtisi olmayan, deprese LVEF ve geniş bir QRS kompleksi olan hastalarda CRT'nin oynadığı rol, üç çalışmada ele alınmıştır. MIRACLE ICD II⁹ çalışmasına, NYHA fonksiyon sınıfı II ve SR'de olan ve LVEF \leq %35, QRS süresi \geq 130ms ve LV diyastol sonu çapı \geq 55 mm olan 186 ICD adayı alınmıştır. Bütün hastalara CRT-D uygulanmış ve 85 hastada randomize olarak CRT aktivasyonu yapılmıştır. Belirgin düzeyde ters LV yeniden şekillenme gelişimine rağmen, bu hastaların egzersiz kapasiteleri artmamıştır. Büyük MADIT-CRT ve REVERSE randomize çalışmaları optimal tıbbi tedavi almış hastalarda CRT ile sağlanan inkremental yararı değerlendirmiştir. MADIT CRT çalışmasına, iskemik etiyojili NYHA fonksiyonel sınıf I (%15) veya herhangi bir etiyojili ve SR'de olan sınıf II (%84), LVEF \leq %30 ve QRS süresi \geq 130 ms olan 1820 hasta alınmıştır.²⁰ 2:3 randomizasyon düzeni kullanılarak 731 hasta ICD uygulanmak üzere ve 1089 hasta CRT-D uygulanmak üzere ayrılmıştır. Birincil sonlanım noktası olarak, KY ile ilişkili ölümcül olmayan advers olaylar ve herhangi bir nedene bağlı ölümden oluşan birleşik sonlanım noktası alınmıştır. Ortalama 2.4 yıl takip süresi esnasında, birincil sonlanım noktasının devam etmesi

ile ilgili görece risk, CRT-D ile tedavi edilen grupta %34 azalmıştır; bu yarar esas olarak, KY ile ilişkili advers olaylardaki %41'lik azalmaya atfedilebilecek bir yararadır. Yaklaşık %3'lük yıllık mortalite oranı her iki çalışma grubunda benzer bulunmuştur. MADIT-CRT çalışması, önceden belirlenmiş kesin durdurma sınırı p<0.001 düzeyinde geçildiğinde, Veri Güvenliği İzleme Kurulu tarafından erken durdurulmuştur.

REVERSE çalışmasına, optimal tıbbi tedavi rejimi ile tedavi edilen, NYHA fonksiyonel sınıfı I veya II olan ve SR'de olan, LVEF \leq %40, QRS süresi \geq 120 ms ve LV diyastol sonu çapı \geq 55 mm olan 610 hasta alınmıştır.²¹ Bütün hastalarda KY semptomları öyküsü saptanmıştır. Bu hastalara araştırmacıların tavsiyelerine göre CRT-D veya CRT-P implantasyonu uygulanmıştır; ancak, sonuçta hastaların sadece %15'ine CRT-P uygulanmıştır. Hastalar, randomize olarak aktif CRT veya kapalı CRT gruplarına ayrılmıştır. Birincil sonlanım noktası olarak birleşik bir sonlanım noktasına göre klinik durumları ağırlaşan hasta yüzdesi, güçlendirilmiş ikincil sonlanım noktası olarak da LV sistol sonu hacim indeksindeki ekokardiyografik değişim alınmıştır. 12 ay sonra birincil sonlanım noktasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak, CRT grubuna ayrılan hastalarda LV sistol ve diyastol sonu hacimindeki azalma ve LVEF'deki artış ile karakterize, belirgin bir ters yeniden şekillenme gözlenmiştir.

REVERSE çalışmasının Avrupa örneklemini, takip süresi 24 aya kadar uzatılan 262 hastadan oluşmuştur.²² Bu popülasyonda, CRT grubunda klinik olarak kötüleşen hasta sayısı belirgin derecede azalmıştır. Benzer şekilde, KY tedavisi için ilk hastaneye yatış veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre anlamlı derecede uzamıştır. Ortalama LV sistol sonu hacim indeksi, CRT grubunda anlamlı derecede daha düşük olmuştur.

MADIT-CRT çalışmasında elde edilen veriler, LBBB varlığına veya yokluğuna bağlı olarak sonuçlarda anlamlı farkların bulunduğunu ortaya koymaktadır. MADIT CRT²⁰ ve REVERSE²³ çalışmalarında toplanan verilerin önceden belirlenmiş alt grup analizlerinde QRS süresi \geq 150 ms olan hastaların CRT'den en fazla yararı elde etmesi de dikkat çekicidir. MADIT-CRT çalışmasında, özellikle LBBB'li kadınlarda olumlu bir yanıt gözlenmiştir. Sınırlı kaynaklar göz önünde bulundurulduğunda, en olumlu şekilde yanıt verecek olan gruplarının hedeflenmesi akılcı bir yaklaşım olacaktır. Klinisyenler, hafif semptomları olan ve QRS genişliği 120-150 ms olan hastalarda olumlu bir sonuçla ilişkili ekokardiyografik dissenkroni, LV dilatasyonu, LBBB, non-iskemik kardiyomyopati veya yakın zamanda NYHA sınıf III semptomlar gibi diğer kriterleri değerlendirmek isteyebilir.

LV remodeling ve klinik sonuçlar

Eşleştirilmiş ekokardiyografi incelemeleri, MADIT CRT çalışmasında hemen hemen bütün hastalarda gerçekleştirilmiş (n=1809/1820) ve bir merkez laboratuvarında analiz edilmiştir. Hastaların %84'ü NYHA fonksiyonel sınıfı II içinde bulunmaktaydı.²⁴ Hastalar optimal tıbbi tedavi almaktaydı. CARE-HF ve REVERSE çalışmalarının ekokardiyografik sonuçları ile uyumlu olarak, CRT ile tedavi edilen hastalarda, sadece İCD alan hastalara göre LV boyut ve işlevinde, LVEF'de, RV işlevinde, sol atriyum boyutu ve mitral yetmezliğin şiddetinde önemli derecede iyileşmeler gözlenmiştir. Bu bulgular bütün alt gruplarda gözlenirse de, hacimlerdeki iyileşmeler en faz-

New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı II olan kalp yetersizliği hastalarında tavsiyeler.

Tavsiye	Hasta popülasyonu	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Morbidityi azaltmak ya da hastalığın ilerlemesini önlemek için CRT ve tercihen de CRT-D tavsiye edilmektedir ^d	NYHA fonksiyonel sınıf II LVEF≤%35, QRS≥150ms, SR Optimal tıbbi tedavi	I	A	9, 20-22

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

^dKılavuz endikasyonu, QRS genişliği ≥150ms ve NYHA fonksiyonel sınıfı II olan KY hastaları ile sınırlanmıştır; bu hasta popülasyonunda olumlu yanıt alınma olasılığı yüksektir.

CRT= kardiyak resenkronizasyon tedavisi; CRT-D= defibrilatör işlevli CRT; KY= kalp yetersizliği; LVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA= New York Kalp Cemiyeti; SR= sinüs ritmi.

la QRS genişliği ≥150 ms olan hastalarda, LBBB olan hastalarda, non-iskemik etiolojisi bulunan hastalarda ve kadın hastalarda olmuştur. Bu bulguların birincil sonlanım noktası olan ölüm veya KT olayları ile güçlü bir uyum içinde ve birincil sonlanım noktası için öngördürücü olması, CRT tedavisinin bir kardiyak yapısal ve fonksiyonel mekanizma ile sonuçları iyileştirildiğini düşündürmektedir.

Bu bulgular, CRT'nin uzun vadede KY ile ilişkili advers klinik olayların riskini azalttığını ve ters LV yeniden şekillenme ile hastalığın ilerlemesini önlediğini veya yavaşlattığını düşündürmektedir. Ancak, ters LV remodeling'in uzun vadede daha iyi klinik sonuçlar sağlayıp sağlamadığının ve hafif semptomları olan hastalarda sağkalımın CRT-D ile uzayıp uzamadığının belirlenmesi için başka çalışmalar da yapılmalıdır.

New York Kalp Cemiyeti sınıf I

MADIT-CRT²⁰ ve REVERSE^{21,22} çalışmalarına kaydedilen asemptomatik hastaların oranı düşük olmuştur (sırasıyla %15 ve %18). Kaç hastada daha önce KY'e bağlı hastaneye yatış öyküsünün olduğu

olarak belli değildir. MADIT-CRT çalışmasında CRT, NYHA sınıf I hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite veya KY olaylarında ICD tedavisine kıyasla anlamlı bir azalma sağlamamıştır. REVERSE çalışmasında; sınıf II hastalarla karşılaştırıldığında sınıf I hastalarda CRT ile daha düşük klinik etkinliğe doğru bir eğilimin olduğu gözlenmiştir. Semptomsuz olan veya geçici hafif semptomları olan hastalarda, CRT'nin endike olduğunu gösteren ikna edici kanıt bulunmamakta ve tavsiye NYHA II olan hastalarla sınırlanmıştır.

Cihaz seçimi

Görüşler, hastalık şiddetinin daha düşük olduğu bu popülasyonda CRT-D implantasyonunun tercih edilmesi gerektiğini desteklemektedir. Birincisi; randomize çalışmalarda, CRT-P²⁵ yerine daha çok CRT-D veya sadece CRT-D implante edilmiştir (Tablo 1 ve 2). Sonuç olarak, günümüzde bu popülasyonda CRT-P kullanımını destekleyen kesin kanıtlar mevcut değildir. İkincisi; NYHA sınıf I ve II olan hastaların sınıf III veya IV'e göre anlamlı düzeyde olmak üzere yaşlarının daha genç, komorbiditelerinin daha az ve beklenen ya-

Kalp yetersizliği ve kalıcı atriyal fibrilasyonu olan hastalarda tavsiyeler

Tavsiyeler	Hasta popülasyonu	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Morbidityi azaltmak için CRT-P/CRT-D ^d düşünülmelidir	NYHA fonksiyon sınıfı III/IV LVEF≤%35, QRS≥130ms AV nod ablasyonu ile sağlanan kalp pili bağımlılığı	IIa	B	27-40
Morbidityi azaltmak için CRT-P/CRT-D ^d düşünülmelidir	NYHA fonksiyon sınıfı III/IV LVEF≤%35, QRS≥130ms Yavaş ventrikül hız ve sık kalp pili uygulaması ^e	IIa	C	—

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

^dCRT-D için, iyi fonksiyonel durumla birlikte 1 yıldan uzun süreli makul sağkalım beklentisi. ICD için ikincil koruma endikasyonu olan hastalara CRT-D uygulanmalıdır.

CRT= kardiyak resenkronizasyon tedavisi; CRT-P= kalp pili işlevli CRT; CRT-D= defibrilatör işlevli CRT; LVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA= New York Kalp Cemiyeti; SR= sinüs ritmi.

Kalp yetersizliği ve eş zamanlı sınıf I kalp pili endikasyonu olan hastalarda tavsiyeler

Tavsiyeler	Hasta popülasyonu	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Morbiditeyi azaltmak için CRT-P/CRT-D ^d tavsiye edilir	NYHA fonksiyonel sınıf III/IV LVEF≤%35, QRS≥120ms	I	B	41-48
Morbiditeyi azaltmak için CRT-P/CRT-D ^d düşünülmemelidir	NYHA fonksiyonel sınıf III/IV LVEF≤%35, QRS<120ms	IIa	C	—
Morbiditeyi azaltmak için CRT-P/CRT-D ^d düşünülebilir	NYHA fonksiyonel sınıf III/IV LVEF≤%35, QRS<120ms	IIb	C	—

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cReferanslar.

^dCRT-D için, iyi fonksiyonel durumla birlikte 1 yıldan uzun süreli makul sağkalım beklentisi. ICD için ikincil korunma endikasyonu olan hastalara CRT-D uygulanmalıdır.

CRT= kardiyak resenkronizasyon tedavisi; CRT-P= kalp pili işlevli olan CRT; CRT-D= defibrilatör işlevli olan CRT; LVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA= New York Kalp Cemiyeti; SR= sinüs ritmi.

şam sürelerinin daha uzun olması CRT-D kullanımını destekleyebilir. Fakat CRT-P'nin bu konuda dışlanmaması gerektiğini savunan görüşler de olabilir. Birincisi; bir sağkalım avantajı gösterilmemiş olduğundan,^{19,20} NYHA sınıf I/II hastalarda cihaz tedavisi ile sağlanan klinik yarar muhtemelen ters LV yeniden şekillenme vasıtası ile kardiyak resenkronizasyona atfedilebilir. Bu yarar, NYHA sınıf III/IV'te CRT-P ve CRT-D^{10,11} için eşit bulunmuştur. İkincisi; yeniden şekillenme süreci nedeniyle birçok sınıf I/II hastası, CRT'den 6-12 ay sonra LVEF değerlerinin >%35'e (KY'de ICD endikasyonu için eşik değer) yükseldiğini görebilir. Üçüncüsü ise; CRT-D'de cihazla ilişkili komplikasyon riski CRT-P'ye kıyasla daha yüksek görünmektedir.²⁶ CRT-D'nin CRT-P'ye göre görece risk-yarar avantajı, özellikle daha hafif semptomları olan bu popülasyonda belirsiz kalmaktadır.

Temel noktalar

- Hafif KY hastalarında yakın zamanda yapılan iki randomize, prospektif, çok merkezli çalışma (MADIT-CRT ve REVERSE) düşük morbiditeyi göstermiştir.
- REVERSE çalışmasındaki hastaların %18'i ve MADIT-CRT çalışmasındaki hastaların %15'i, daha önce çoğu semptomatik ol-

masına karşın, başlangıçta NYHA sınıf I'de bulunmaktaydı.

- Düzelmeye özellikle QRS≥150 ms ve/veya tipik LBBB olan hastalarda görülmüştür.
- MADIT-CRT'de LBBB olan kadınlar özellikle olumlu yanıt göstermiştir.
- Sağkalım avantajı belirlenmemiştir.
- MADIT-CRT'de, ters yeniden şekillenme derecesinin klinik sonuçlardaki iyileşme ile uyumlu olduğu ve klinik sonuçlardaki iyileşmeyi öngördüğü gözlenmiştir.

4. Kalp yetersizliği ve kalıcı atriyal fibrilasyonu olan hastalarda kalp pili/defibrilatör işlevli kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Bugüne kadar CRT ile ilgili olarak yapılan randomize çalışmalar, hemen hemen tamamen SR'de olan hastalarla sınırlanmıştır. Bu durum, yakın zamanda yapılan anketinde çıkan rutin uygulamadaki yüksek CRT kullanım prevalansı ile bağdaşmamakta ve prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Avrupa'da, CRT uygulanan hastaların yaklaşık olarak 1/5'inde ka-

Transplantasyon için uygun olmayan şiddetli kalp yetersizliği hastalarında tavsiye

Tavsiye	Hasta popülasyonu	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Mortaliteyi azaltmak için hedef tedavi olarak LVAD düşünülebilir	NYHA fonksiyon sınıfı IIIB/IV LVEF≤%25 Tepe VO ₂ <14 mL/kg/dk ^d	IIb	B	49-53

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

^dElde edilebilirse.

LVAD= sol ventrikül mekanik destek cihazı; LVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA= New York Kalp Cemiyeti.

lıcı atriyal fibrilasyon (AF) bulunmaktadır. KY olan hastalarda AF prevalansı hastalığın şiddeti ile bağlantılıdır: NYHA I hastalarında %5; NYHA III/IV hastalarında %25-50.^{28,29} AF ve ventriküler dis-senkronisi olan hastalar tipik olarak daha yaşlı, SR'deki hastalara göre komorbidite prevalansları daha yüksek ve prognozları daha kötüdür.^{27,30-32} Semptomatik KY, AF'u ve LVEF \leq %35 olan hastaların ICD implantasyon kriterlerini karşılayabileceği vurgulanmalıdır. QRS uzamasının varlığı, bu hastalarda bir CRT-D'nin implante edilmesini destekler. AF'de kanıtların sınırlı düzeyde olması ve çalışmalara dahil edilen hastaların çoğunda QRS genişliğinin çok yüksek düzeyde olması nedeni ile CRT-P/CRT-D için tavsiyemiz QRS \geq 130 ms ile sınırlamaktayız.

Kalıcı AF olan bazı hastalar, uzun süreli tedavi esnasında veya başarılı sol atriyal ablasyon sonrasında SR'e dönebilir.^{33,34} Parok-sizmal/persistan veya kalıcı AF, KY ve QRS süresi \geq 120 ms olan hastalarda hız kontrolüne karşı ritm kontrolünün etkinliği ile ilgili karşılaştırmalı veriler bulunmamaktadır. Mevcut bilgiler, bizleri hız kontrol stratejisini kalıcı AF'u olan hasta alt gruplarında kullanma ile sınırlamaktadır. Bu hasta grubunda hem kalp hızı kontrolü, hem de CRT, klinik durumda gözlenen değişikliklere katkıda bulunabileceği için sonuçların değerlendirilmesi daha zordur.³⁵ Hız kontrolünün farmakolojik olarak indüklendiği uygun bir çalışma tavsiye edilebilir. Ancak, klinik yararı maksimum düzeye çıkarmak ve kalıcı AF olan hastalarda prognozu iyileştirmek için esas olarak noksansız ventriküler "capture" olması gerektiği konusunda görüş birliği vardır.³⁶ Egzersizde ve istirahatte, farmakolojik tedavi ile ventriküler hız kontrolünü sağlamanın sıklıkla yetersiz olduğu göz önüne alındığında, bunun için çoğunlukla AV bileşkenin ablasyonu ile tam kalp bloğunun oluşturulması gerekmektedir. Sık kalp pili uygulaması \geq %95 kalp pili bağımlılığı olarak tanımlanmaktadır.³⁷

CRT kılavuzunun daha önceki sürümlerinin yayınlanmasından bu yana, bir metaanalize ek olarak, AF hastalarını içeren prospektif olarak tasarlanmış geniş kayıtların (registry) mortalite verileri ve birçok küçük gözlemsel çalışma yayınlanmıştır. Bu metaanalizdeki

hastaların çoğunda AV nod ablasyonu gerçekleştirilmiştir. Geniş, prospektif, gözlemsel bir kayıt sisteminde,³³ uzun süreli takip esnasında, CRT ile AV ablasyonu birleştiren hibrit tedavinin (%100 etkili biventriküler uyarı sağlar), LV işlev ve egzersiz kapasitesinde SR'de olan hastalardakine benzer bir düzelme sağladığı gösterilmiştir. Aynı kohortta,²⁸ yazarlar KY ve AF'u olup CRT ile tedavi edilen hastaların, sadece AV ablasyonu implantasyondan kısa bir süre sonra yapılmışsa, SR'de olan hastalardakine benzer bir sağkalım yararı gördüklerine dair kanıtları ortaya koymuştur. Bu gözlemsel verilerin, KY ve kalıcı AF'u olan hasta gruplarında yapılacak randomize kontrollü çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

Temel noktalar

- Avrupa'da CRT implantasyonlarının yaklaşık olarak 1/5'i kalıcı AF'u olan hastalarda gerçekleştirilmektedir.
- NYHA sınıf III/IV semptomlar ve LVEF \leq %35 olması ICD için iyi belirlenmiş endikasyonlardır.
- Sık kalp pili uygulaması \geq %95 kalp pili bağımlılığı olarak tanımlanmaktadır.³⁷
- Yeterli oranda pil uygulamasını (pacing) sağlamak için AV nod ablasyonu gerekebilir.
- En güçlü kanıtlar LBBB hastalarında saptanmıştır.
- Mortalite tavsiyesi için kanıtlar yetersizdir.

5. Kalp yetersizliği ve konvansiyonel kalp pili endikasyonu olan hastalarda kalp pili/defibrilatör işlevli kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Günümüzde, dar bir QRS kompleksi olan hastalarda CRT konusunu özel olarak ele alan prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar eksik olmasına karşın, QRS süresinden bağımsız olarak, uzun

Tablo I Kalp yetersizliğinde kardiyak resenkronizasyon tedavisini değerlendiren randomize klinik çalışmalarda çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışma	Hastalar	NYHA sınıfı	LVEF (%)	LVEDD (mm)	SR/AF	QRS (ms)	ICD
MUSTIC-SR ¹⁶	58	III	\leq 35	\geq 60	SR	\geq 150	Yok
MIRACLE ⁵	453	III, IV	\leq 35	\geq 55	SR	\geq 130	Yok
MUSTIC AF ³⁵	43	III	\leq 35	\geq 60	AF	\geq 200	Yok
PATH CHF ⁶	41	III, IV	\leq 35	NA	SR	\geq 120	Yok
MIRACLE ICD ⁸	369	III,IV	\leq 35	\geq 55	SR	\geq 130	Var
CONTAK CD ³⁴	227	II, IV	\leq 35	NA	SR	\geq 120	Var
MIRACLE ICD II ⁹	186	II	\leq 35	\geq 55	SR	\geq 130	Var
PATH CHF II ⁵⁵	89	III, IV	\leq 35	NA	SR	\geq 120	Var/yok
COMPANION ¹⁰	1520	III, IV	\leq 35	NA	SR	\geq 120	Var/yok
CARE HF ¹¹	814	III, IV	\leq 35	\geq 30	SR	\geq 120	Yok
CARE HF ¹⁷	813	III, IV	\leq 35	\geq 30	SR	\geq 120	Yok
REVERSE ^{21,22}	610	I, II	\leq 40	\geq 55	SR	\geq 120	Var/yok
MADIT CRT ²⁰	1800	I, II	\leq 30	NA	SR	\geq 130	Var
RAFT ⁵⁶	1800 Kanada	II, III	\leq 30	60	SR/AF	\geq 130 \geq 200 ^a	Var

^aAF'lu hastalar.

AF = atriyal fibrilasyon; KY = kalp yetersizliği; ICD = implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör; LVEDD = sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NA=uygulanabilir değil; NYHA= New York Kalp Cemiyeti; SR=sinüs ritmi

sürekli sağ ventriküler kalp pili uygulaması, ciddi ventrikül disfonksiyonu, ve NYHA fonksiyonel sınıf III semptomları olan bireylerde biventriküler kalp pili uygulamasına geçişin klinik yararını gösteren birçok retrospektif gözlemsel seri veya küçük prospektif çalışmalar vardır.⁴¹⁻⁴⁶ Bu durum, ritimden bağımsız olarak biventriküler kalp pili uygulaması ile intrinsik, normale yakın bir aktivasyon dizisinin korunması ve/veya yeniden sağlanması gerektiğine dolaylı olarak işaret edebilir.

Klinik tablonun hangi parçasının, LV disfonksiyondan ziyade alta yatan bradiaritmiye ikincil olabileceğinin ayırt edilmesi önemlidir. LV disfonksiyonu ile birlikte fonksiyonel kapasitede ağır bir düşüş olduğu doğrulandığında, semptomların düzelmesi için biventriküler kalp pili uygulamasının düşünülmesi mantıklı olacaktır. Diğer taraftan, iskemik KY olan ve LVEF korunmuş hastalarda sağ ventriküler pil uygulamasının semptomlar ve LV işlevi üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Bu nedenle, biventriküler kalp pili uygulamasını önermenin alta yatan mantığı, halihazırda LV disfonksiyonu olan KY hastalarında kronik sağ ventriküler kalp pili uygulamasından kaçınmaktır.⁴⁸

Semptomatik KY hastalarında endike olan beta-bloker tedavinin başlatılması ve dozun yükseltilmesi, kalp hızını azaltabilir ve kalp pili bağımlılığını artırabilir. CRT-P/CRT-D alan hastalar artan kalp pili uygulaması süresini daha iyi tolere edecektir. Bu durum, halihazırda tedavi uygulanmakta olan hastalarda, beta-bloker tedavinin başlatılmasına veya dozun artırılmasına olanak sağlayabilir; bu da CRT ile tedavi edilen KY hastalarında dozun yükseltilmesi ile ilgili sık bildirilen klinik bir gözlemi doğrulamaktadır.

Temel noktalar

- Kalp pili için konvansiyonel bir endikasyonu, NYHA II/IV semptomları, LVEF \leq %35 ve QRS genişliği \geq 120 ms olan hastalarda bir CRT-P/CRT-D endikedir.
- RV kalp pili uygulaması dissenkroniyi uyaracaktır.
- LV disfonksiyonu olan hastalarda kronik RV kalp pili uygulamasından kaçınılmalıdır.
- CRT beta-bloker tedavi dozunun uygun şekilde yükseltilmesine izin verilebilir.

6. Kalp transplantasyonu için uygun olmayan ağır kalp yetersizliği hastaları için son tedavi seçeneği olarak sol ventrikül yardımcı cihazı

Son evre KY olan hastalarda yaşam kalitesi kötüdür, mortalite oranı çok yüksektir ve bu hastalar sol ventrikül yardımcı cihazı (LVAD) implantasyonu için potansiyel adaylardır. Kalp transplantasyonu (CTX), yüksek 1 ve 10 yıllık sağkalım oranları ile ilişkili olmasına karşın, organ desteği sınırlıdır. Teknik ilerlemeler ve implante edilebilir LVAD'lerin kanıtlanmış başarısı, bu yöntemi ister CTX'e geçiş tedavisi, isterse hedef tedavi olarak, bu hastalar için mantıklı bir tedavi seçeneği durumuna getirmiştir. LVAD için hasta seçimi çok önemlidir. Hastaların çoğu sürekli inotropik destek almaktadır. Şiddetli renal, pulmoner veya hepatik disfonksiyonu olan hastalar ve aktif enfeksiyonu olan veya kardiyojenik şokta hastalar, aday olarak

düşünülmemelidir.⁴⁹

Yakın zamanlarda hedef tedavi olarak 200 hastada yürütülen bir çalışmada, hastalar 2:1 oranında sürekli akım cihazı (Heartmate II) veya pulsatil cihaz gruplarına randomize edilmiştir.⁵⁰ Hastaların NYHA fonksiyonel sınıfı IIIb/IV ve LVEF değerleri \leq %25 idi. Tepe VO₂ değerinin \leq 14 mL/kg/dk olması HeartMate II'de çalışmaya dahil edilme kriteri olarak belirlenmiştir; ancak egzersiz esnasında gaz değişim verileri, klinik uygulamada rutin olarak elde edilebilir değildir ve kesin bir sonuç vermeyebilir. Birincil birleşik sonlanım noktası olarak 2. yılda sakatlık oluşturan felç olmaması veya cihazı değiştirmek veya onarmak için tekrar ameliyata ihtiyaç duyulmaması olarak alınmıştır. İkincil sonlanım noktası aktüeryal sağkalım, hastaların ortalama yaşı 64 ve ortalama LVEF %17 idi. Sürekli akım cihazı ile daha fazla sayıda hastada birincil sonlanım noktasına ulaşılmış (%11'e karşı %46, P<0.001) ve 2. yılda aktüeryal sağkalım daha yüksek olmuştur (%24'e karşı %58, P=0.008). Yakın zamanlarda yapılan diğer bir çalışmada (kontROLSÜZ), CTX yapılmasına, kardiyak iyileşme nedeniyle LVAD'nin çıkarılmasına veya LVAD desteğinin devamına gerek duyulmuştur.⁵² Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) destekli bir girişim olan INTER-MACS kayıt sistemi, uygulamada LVAD alan hastaların yaklaşık olarak %10'unun implantasyon esnasında CTX adayı olarak kabul edilmediklerini göstermektedir.⁵³

Temel noktalar

- NIH tarafından desteklenen INTERMACS kaydının verileri, klinik uygulamada hastaların yaklaşık olarak %10'unun bir LVAD tedavisini son tedavi seçeneği olarak aldıklarını göstermektedir.
- Hasta popülasyonu, esas olarak LVAD implantasyonundan önce inotropik (ve/veya mekanik) destek almakta olan hastalardan oluşmaktadır.
- Hasta seçimi çok önemlidir ve adaylarda belirgin bir renal, pulmoner veya hepatik disfonksiyon veya enfeksiyon olmamalıdır.
- Mevcut kanıtlar, sürekli akım cihazının pulsatil akım cihazından daha üstün olduğunu düşündürmektedir.
- CTX'e geçiş tedavisi olarak kontrollü veriler mevcut değildir.

7. Kanıt tabloları

Tablo II Kalp yetersizliğinde kardiyak resenkronizasyon tedavisini değerlendiren randomize klinik çalışmaların sonuçlarını, tasarımı ve temel bulguları

Çalışma	Son noktalar	Tasarım	Temel bulgular
MUSTIC-SR ¹⁶	6MWT, QoL, pVO ₂ , Hast	Tek kör, kontrollü, çapraz geçişli, 6 ay	CRT-P, 6DYT, QoL, pVO ₂ 'de iyileşme sağlamış; Hast'da azalma sağlamıştır
MIRACLE ⁸	NYHA sınıfı, QoL, pVO ₂	Çift kör, kontrollü, 6 ay	CRT-P, NYHA, pVO ₂ , 6DYT'de iyileşme sağlamıştır
MUSTIC AF ¹⁵	6DYT, QoL, pVO ₂ , Hast	Tek kör, kontrollü, çapraz geçişli, 6 ay	CRT-P hepsinde iyileşme sağlamıştır; Hast, azalmıştır
PATH CHF ⁶	6DYT, pVO ₂	Tek kör, kontrollü, çapraz geçişli, 12 ay	CRT-P, 6DYT ve pVO ₂ 'de iyileşme sağlamıştır
MIRACLE ICD ⁸	6DYT, QoL, Hast	Çift-kör, CRT-D'ye karşı ICD, 6 ay	CRT-D, başlangıca göre hepsinde iyileşme sağlamıştır (ICD'de değil)
CONTACT CD ⁵⁴	Tüm nedenlere bağlı ölüm+ KY Hast, pVO ₂ , 6DYT, NYHA sınıfı, QoL, LVEDD, LVEF	Çift-kör, CRT-D'ye karşı ICD, 6 ay	CRT-D, pVO ₂ ve 6DYT'de iyileşme sağlamış, LVEDD'yi düşürmüş ve LVEF'yi yükseltmiştir
MIRACLE ICD II ⁶	VE/CO ₂ , pVO ₂ , NYHA, QoL, 6DYT, LV hacimleri, LVEF	Çift-kör, CRT-D'e karşı ICD, 6 ay	CRT-D, NYHA, VE/CO ₂ , hacimler, LVEF'de iyileşme sağlamıştır
COMPANION ¹⁰	(i) Bütün nedenlere bağlı ölüm veya Hast	Çift-kör, kontrollü, OMT, CRT-D, CRT-P, ~15 ay	CRT-P/CRT-D: (i)'i azaltmıştır
CARE-HF ¹¹	(i) Tüm nedenlere bağlı ölüm veya KV olay (ii) Tüm nedenlere bağlı ölüm	Çift-kör, kontrollü, OMT, CRT-P, 29 ay	CRT-P (i) ve (ii)'de azalma sağlamıştır
REVERSE ²¹	(i) Klinik birleşik son noktaya göre % kötüleşme (ii) LVEFvi (iii) KY Hast, (iv) bütün nedenlere bağlı ölüm	Çift-kör, kontrollü, OMT, CRT-P±ICD, 12 ay	Birincil sonuçları AD; CRT-P/CRT-D (ii) ve (iii) Hast azaltmıştır ama (iv)'de azalma sağlamamıştır
MADIT-CRT ²⁰	(i) KY olayı veya ölüm, (ii) bütün nedenlere bağlı ölüm, (iii)LVES	Kontrollü, CRT-P, CRT-D, 2,4 yıl	CRT-D (i) ve (iii)'yi azaltmış, ama (ii)'yi azaltmamıştır

AF=atriyal fibrilasyon; CRT= kardiyak resenkronizasyon tedavisi; CRT-P= kalp pili işlevli CRT; CRT-D= defibrilatör işlevli CRT; KV= kardiyovasküler; KY= kalp yetersizliği; Hast=hastaneye yatış; ICD= implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör; LV= sol ventrikül; LVEDD=sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF=sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVESi=sol ventrikül atım hacmi indeksi; LVESV=sol ventrikül sistol sonu hacmi; 6DYT=6 dakikalık yürütme testi; NYHA= New York Kalp Cemiyeti; AD=anlamlı değil; OMT=optimal tıbbi tedavi; pVO₂=tepe oksijen tüketimi; QoL=yaşam kalitesi; SR=sinus ritmi; VE/CO₂=ventilasyon/karbondioksit oranı.

8. Kaynaklar

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388–2442.
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Brignole M, Terradellas JB, Camm J, Castellano P, Cleland J, Farre J, Fromer M, Le Heuzey JY, Lip GY, Merino JL, Montenero AS, Ritter P, Schaliij MJ, Stellbrink C. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256–2295.
- Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
- van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, Stolt P, van Gelder IC, Dickstein K, Swedberg K. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1143–1151.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnfeld O, Kirkels H. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–2033.
- Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454–1459.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Whealan K. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685–2694.
- Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Whealan KR. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864–2868.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
- Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006;27:2682–2688.
- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730–740.
- McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381–390.
- Lam SK, Owen A. Combined resynchronization and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2007;335:925.
- Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–118.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928–1932.
- Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, Freemantle N, Cleland JG, Tavazzi L, Daubert C. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:699–705.
- Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, Anand I, Singh S, Steinberg JS, Jaski B, DeMarco T, Mann D, Yong P, Galle E, Ecklund F, Bristow M. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator

- on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007;115:204–212.
20. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
 21. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
 22. Daubert JC, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837–1846.
 23. Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure—the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J* 2006;151:288–294.
 24. Solomon SDF, Bourgon E, Shah M, Brown M, Hall WJ, Pfeffer MA, Moss AJ. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Reverse Remodeling and Relation to Outcome: MADIT-CRT. *Circulation* 2010. 1161/CIRCULATIONAHA.110.955039.
 25. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
 26. Romeyer-Bouchard C, Da Costa A, Dauphinot V, Messier M, Bisch L, Samuel B, Lafond P, Ricci P, Isaaz K. Prevalence and risk factors related to infections of cardiac resynchronization therapy devices. *Eur Heart J* 2010;31:203–210.
 27. Dickstein K, Bogale N, Priori S, Auricchio A, Cleland JG, Gitt A, Limbourg T, Linde C, van Veldhuisen DJ, Brugada J. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J* 2009;30:2450–2460.
 28. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1644–1652.
 29. Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC, Allessie MA, Bohm M. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:2568–2577.
 30. Daubert JC. Introduction to atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace* 2004;5 Suppl 1:S1–S4.
 31. Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, Marchionni N, Marini M, Masotti G, Orsini G, Porcu M, Pozzar F, Scherillo M, Maggioni AP. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (in-CHF database). *Eur Heart J* 2002;23:1692–1698.
 32. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP. Left bundlebranch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398–405.
 33. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, Pini D, Ceriotti C, Gronda E, Klersy C, Fratini S, Klein HH. Four-year efficacy of cardiac Page 10 of 11 ESC Guidelines resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734–743.
 34. Gasparini M, Steinberg JS, Arshad A, Regoli F, Galimberti P, Rosier A, Daubert JC, Klersy C, Kamath G, Leclercq C. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *Eur Heart J* 2010;31:976–983.
 35. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780–1787.
 36. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, Santos E, Silva JA. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 2008;10:809–815.
 37. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355–360.
 38. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, Anthony J, Smith RE, Frenneaux MP, Leyva F. Long-term effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008;94:879–883.
 39. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, van Hemel NM. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1252–1257.

40. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239–1246.
41. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, Boersma E, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2243–2250.
42. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, Henein M. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol* 2009;103:1280–1284.
43. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, Francesconi A, De Asmundis C, Sarkozy A, Cazzin R, Brugada P. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:841–849.
44. van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, Dijkman B. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace* 2010;12:223–229.
45. van Bommel RJ, Gorcsan J 3rd, Chung ES, Abraham WT, Gjestvang FT, Leclercq C, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Peraldo C, Yu CM, Demas M, Gerritse B, Bax JJ. Effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure having a narrow QRS complex enrolled in PROSPECT. *Heart* 2010;96:1107–1113.
46. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York Heart Association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail* 2010;16:432–438.
47. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, Fang F, Lam KH, Chan HC, Fung JW. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123–2134.
48. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927–1937.
49. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2010;12:434–443.
50. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241–2251.
51. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, Conte JV, Bogaev RC, MacGillivray TE, Naka Y, Mancini D, Massey HT, Chen L, Klodell CT, Aranda JM, Moazami N, Ewald GA, Farrar DJ, Frazier OH. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:312–321.
52. Drews T, Stepanenko A, Dandel M, Buz S, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Mechanical circulatory support in patients of advanced age. *Eur J Heart Fail* 2010; May 22 [epub ahead of print] doi: 10.1093/eurjhf/hfq076.
53. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Ullisney KL, Baldwin JT, Young JB. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1–10.
54. Achtelik M, Bocchiardo M, Trappe HJ, Gaita F, Lozano I, Niazi I, Gold M, Yong P, Duby C. Performance of a new steroid-eluting coronary sinus lead designed for left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1741–1743.
55. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, Sack S, Vogt J, Bocker D, Block M, Kirkels H, Ramdat-Misier A. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study. *Am J Cardiol* 2000;86:138K–143K.
56. Tang AS, Wells GA, Arnold M, Connolly S, Hohnloser S, Nichol G, Rouleau J, Sheldon R, Talajic M. Resynchronization/defibrillation for ambulatory heart failure trial: rationale and trial design. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:1–8.