Streszczenie pracy doktorskiej lek. Ewy Dziewięckiej

Promotor: dr hab. Paweł Rubiś, prof. UJ

Temat pracy doktorskiej: *„Natural history of dilated cardiomyopathy – clinical, echocardiographic and laboratory profile of patients with dilated cardiomyopathy"*

***(„Historia naturalna kardiomiopatii rozstrzeniowej – profil kliniczny, echokardiograficzny i laboratoryjny")* – cykl publikacji**

WSTĘP

Ocena rokowania w niewydolności serca (HF) czy w kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM) ma duże znaczenie przede wszystkim w kontekście doboru i intensyfikacji terapii HF. Jednak pomimo istnienia wielu skal prognostycznych stosowanych w HF, dotychczas istniała tylko jedna skala dedykowana DCM – zaprojektowana przez Miura i wsp., a znaczenie w DCM skal dedykowanych HF nie jest znane. Pomimo wielu wspólnych parametrów prognostycznych zarówno w HF, jak i w DCM – np. frakcja wyrzutowej (LVEF), skala NYHA czy obecność odwrotnego remodelingu lewej komory (LVRR) nie wszystkie parametry prognostyczne w HF mają potwierdzone znaczenie w DCM. Jednym z takich parametrów jest nadciśnienie płucne (PH), a szczególnie jego prawdopodobieństwo rutynowo oceniane w echokardiografii, zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Ponadto, pomimo kluczowego znaczenia LVRR w rokowaniu w DCM jego dokładna mechanika nie jest znana.

CEL

Po pierwsze, zbadanie dokładności prognostycznej skal rokowniczych, powszechnie stosowanych w HF, u pacjentów z DCM. Po drugie, opracowanie unikalnego modelu prognostycznego dedykowanego DCM (Krakow DCM Risk Score) i przeprowadzenie jego zewnętrznej walidacji z identyfikacją pacjentów wysokiego ryzyka zgonu. Po trzecie, określenie epidemiologii i znaczenia prognostycznego podwyższonego ryzyka PH w DCM. Po czwarte, zbadanie związku między LVRR i geometrią lewej komory (indeks sferyczności – SI) w jednorodnej kohorcie DCM. I ostatecznie, ustalenie wartości predykcyjnej ekspresji tkankowych i osoczowych mikroRNA (miR) dla LVRR.

MATERIAŁY I METODY

Badanie składało się z 2 części: retrospektywnej i prospektywnej. Analizy retrospektywne obejmowały pacjentów z DCM z lat 2009-2020, z podziałem na: kohortę wyjściową (406 pacjentów z dostępnymi danymi niezbędnymi do przeprowadzenia analizy dopasowania skal prognostycznych HF i 502 pacjentów z DCM z danymi echokardiograficznymi dotyczącymi prawdopodobieństwa PH) oraz walidacyjną (329 pacjentów z dostępnymi danymi

dla wyliczenia ryzyka zgonu na podstawie modelu Krakow DCM Risk Score), z czasem obserwacji odpowiednio 48±32 i 42±29 miesięcy. W oparciu o kohortę wyjściową oceniono dokładność prognostyczną najczęściej stosowanych skal w HF (BCN Bio-HF, CHARM, GISSI-HF, EMPHASIS-HF, MAGGIC, MUSIC, OPTIMIZE-HF, SHFM) oraz jedynej skali dedykowanej DCM (Miura i wsp.). Z kolei w oparciu o kohortę wyjściową opracowano własny model prognostyczny dedykowany DCM (Krakow DCM Risk Score), a następnie na podstawie kohorty walidacyjnej przeprowadzono jego walidację.

Prospektywna kohorta składała się z 70 kolejnych pacjentów z DCM, którzy wyjściowo zostali poddani ocenie klinicznej, echokardiograficznej, laboratoryjnej i biopsji endomiokardialnej. Następnie po 3 i 12 miesiącach mieli wykonaną kontrolę kliniczną i echokardiograficzną. Na podstawie każdego badania echokardiograficznego oceniano wskaźnik sferyczności (SI=sLVd/lLVd, gdzie sLVd jest wymiarem poprzecznym lewej komory, a lLVd – podłużnym). Obecność LVRR definiowano jako wzrost LVEF≥10%, któremu towarzyszył spadek wymiaru końcowo-rozkurczowego LV≥10% lub ≤33mm/m^2, między pomiarami wyjściowymi a 3-miesięcznymi (wczesna LVRR) lub 12-miesięcznymi (późny LVRR). Ocena poziomu osoczowych miR została wykonana na podstawie analizy próbek krwi żylnej, a tkankowych – na podstawie próbek bioptatów mięśnia sercowego.

WYNIKI

W czasie obserwacji kohorty retrospektywnej zmarło 70 (17%) pacjentów z kohorty wyjściowej i 49 (15%) pacjentów z kohorty walidacyjnej. Dokładność prognostyczna w DCM badanych skal dedykowanych HF była suboptymalna i większość z nich istotnie przeszacowywała ryzyko zgonu. Opracowany model dedykowany DCM - Krakow DCM Risk Score, wykazywał dopasowanie na poziomie 70-77%. Na podstawie 2-letniego ryzyka zgonu >6% zidentyfikowano pacjentów o podwyższonym ryzyku zgonu (HR 3,37; 95%CI 1,88-6,05). Ponadto niskie (L) prawdopodobieństwo echokardiograficzne PH miało 239 (48%) pacjentów, pośrednie (I) – 153 (31%) i wysokie (H) – 110 (22%). W ciągu 46±31 miesięcy zmarło 83 (17%) pacjentów: 29 (12%) w L, 31 (20%) w I i 23 (21%) w H. Podwyższone ryzyko PH wiązało się z istotnie zwiększoną śmiertelnością w DCM (HR 1,79; 95%CI 1,14 – 2,81, p=0,01).

W trakcie 12-miesięcznej obserwacji kohorty prospektywnej, LVRR zaobserwowano u 32 pacjentów (52%). Wyjściowe pomiary indeksu sferyczności (SI) nie różniły się między pacjentami

z i bez LVRR. Podczas obserwacji lLVd w obu grupach nie zmienił się. Jednak w związku z istotnym zmniejszeniem sLVd w grupie z LVRR i zwiększeniem w grupie bez LVRR, po 3- i 12 miesiącach zaobserwowano różnice w zakresie SI, który okazał się istotnym predyktorem późnego LVRR. Spośród analizowanych miR, jedynie tkankowy miR-133a istotnie różnicował grupę z i bez LVRR i okazał się niezależnym predyktorem wystąpienia wczesnego LVRR.

WNIOSKI

Całkowite ryzyko zgonu w populacji z DCM jest wysokie i sięga ponad 20% podczas 5-letniej obserwacji. Analiza modeli prognostycznych stosowanych w HF (w tym Miura i wsp.) wykazała, że są one suboptymalne w DCM. Opracowany model prognostyczny DCM – Krakow DCM Risk Score, wykazał wysoką wartość prognostyczną, a 2-letnie ryzyko zgonu >6,0%, obliczone na jego podstawie, dobrze identyfikowało pacjentów o wysokim ryzyku zgonu. Co więcej, ponad połowa pacjentów z DCM miała podwyższone ryzyko PH, co wiązało się z 80% zwiększeniem 4-letniej śmiertelności. LVRR był obecny u połowy pacjentów z DCM. Zmiany wymiaru poprzecznego LV są kluczowe podczas remodelingu LV i LVRR, podczas gdy wymiar podłużny ma znikomy wpływ. Ponieważ ocena SI jest mniej złożona niż LVRR, SI jako istotny predyktor LVRR może być użytecznym elementem regularnego badania echokardiograficznego. Tkankowy miR-133a wykazywał zwiększoną ekspresję u pacjentów z LVRR i okazał się jego niezależnym predyktorem, co wskazuje to na związek między miR-133 a przebudową serca w DCM.

Summary

INTRODUCTION

The assessment of prognosis in heart failure (HF) or in dilated cardiomyopathy (DCM) is of great importance, especially in the context of the proper HF therapy. However, despite the existence of many prognostic scales developed for HF, so far there was only one dedicated for DCM - by Miura et al. The accuracy in DCM of the models dedicated to HF is unknown. Moreover, despite the many mutual prognostic parameters in HF and DCM e.g., ejection fraction (LVEF), NYHA class and the presence of left ventricular reverse remodeling (LVRR), not all prognostic factors known in HF have an established role in DCM. One such parameter is pulmonary hypertension (PH) and its echocardiographic probability routinely assessed in HF, as recommended by the European Society of Cardiology. Moreover, despite the key role of LVRR in the prognosis of DCM, its exact mechanic and histopathological mechanism are unknown.

AIMS

Firstly, to investigate the performance of the prognostic scales commonly used in HF in patients with DCM. Secondly, to develop and validate a prognostic model tailored for DCM patients (Krakow DCM Risk Score). Thirdly, to analyse the epidemiology and prognostic significance of elevated PH risk in DCM. Fourthly, to explore the associations between LVRR and left ventricle geometry (sphericity index – SI) in DCM. And ultimately, to examine the predictive value of circulating and myocardial miRs for LVRR.

MATERIAL AND METHODS

The study was comprised of two parts – retrospective and prospective. The retrospective analyses included DCM patients from 2009-2020, divided into derivation (406 patients with available data for HF prognostic scales analysis and 502 DCM patients with echocardiographic data on PH probability) and validation cohort (329 patients with available data for Krakow DCM Risk Score calculation). Based on the derivation cohort the prognostic accuracy of the most frequently applied HF prognostic scales (BCN Bio-HF, CHARM, GISSI-HF, EMPHASIS-HF, MAGGIC, MUSIC, OPTIMIZE-HF, SHFM), as well as the only prognostic scale dedicated to DCM patients (of Miura et al), were assessed. Moreover, the prognostic model dedicated to DCM (Krakow DCM Risk Score) was designed based on the derivation cohort and validated based on the validation cohort.

The prospective cohort comprised of 70 consecutive DCM patients, who underwent clinical assessment, echocardiography, venous blood sampling and endomyocardial biopsy at baseline. At 3- and 12-month the clinical and echocardiographic follow-up were performed. Based on echocardiography at baseline, after 3- and 12 months SI was assessed as SI=sLVd/lLVd, where sLVd is the left ventricle (LV) transverse diamater, and lLVd l - longitudinal diameter. While the presence of LVRR was defined as an increase in EF≥10%, accompanied by a decrease in LVEDd≥10% or LVEDd≤33mm/m^2, between baseline and 3-month (early LVRR) or 12-month (late LVRR) follow-up. The miRs expression was assessed based on the analysis of the samples from venous blood and endomyocardial biopsy.

RESULTS

During follow-up, 70 (17%) patients from the derivation and 49 (15%) patients from the validation cohorts died. The mortality risk calculated by common HF prognostic scales differed between DCM survivals and non-survivals; however, most of them substantially overestimated the mortality risk. Therefore, based on the derivation cohort the Krakow DCM Risk Score was constructed. This newly created prognostic model was tailored to DCM and showed good discrimination in terms of overall mortality risk, with an accuracy of 70-77% (based on the validation cohort). The cut-off point of 2-year mortality risk >6% showed good discrimination (HR 3.37; 95%CI 1.88-6.05; p<0.0001). Moreover, low PH risk was present in 47.6% DCM patients, intermediate – in 30.5% and high – in 21.9%. DCM patients with increased PH risk (I and H) had poorer prognosis (HR 1,79; 95%CI 1,14 – 2,81, p=0,01).

After 12 months LVRR was present in 32 patients (52%) from the prospective cohort. SI measurements were similar in LVRR-present and –absent groups at baseline but differed after 3 and 12 months. The difference was present due to sLVd decrease in the LVRR-present and increase in the -absent cohorts. While lLVd remained stable in both groups. At a 3-month follow-up, SI was found to be a significant late LVRR predictor. Moreover, from all analysed miRs, only miR-133a differentiated LVRR-present and -absent patients and were found to be the early LVRR independent predictor.

CONCLUSIONS

The overall mortality risk in the DCM population is high and reaches over 20% during 5-years follow-up. An analysis of various HF prognostic models (including that of Miura et al.) found them to be suboptimal for DCM patients. A self-developed DCM prognostic model – Krakow DCM Risk Score, showed improved performance with good prognostic accuracy,

and the 2-year mortality risk of over 6.0% has good discrimination for the identification of high-risk patients. Moreover, over half of DCM patients had increased PH risk and worse prognosis. LVRR was present in half of DCM patients. The changes of sLVd were crucial during LV remodelling and LVRR, whereas lLVd had a negligible effect on these processes. Since the assessment of SI is less complex than LVRR, SI as a significant LVRR predictor can be a useful part of a regular echocardiography. Moreover, from all analysed miRs, only myocardial miR-133a was found as an independent LVRR predictor, which indicates a link between miR-133 and cardiac remodelling.