

Hafif Zincir Amiloidozda Holter İzleminin Prognostik Değeri

Dr. İrem Çamlıbel Al

Hafif Zincir Amiloidozda Holter İzleminin Prognostik Değeri Prognostic Value of Holter Monitoring in Light Chain Amyloidosis

Sun Y, et al. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 7457. <https://doi.org/10.3390/jcm12237457>

Dr. İrem Çamlıbel Al
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Primer sistemik hafif zincir (AL) amiloidozu, monoklonal immünglobulin hafif zincirlerinden oluşan ve ilerleyici çoklu organ disfonksiyonuna yol açan amiloid birikimi ile karakterizedir. Klinik bulguları etkilenen organa bağlı olarak restriktif kardiyomyopati, nefrotik sendrom, karaciğer yetmezliği ve periferik/otonom nöropatiyi kapsayacak şekilde çeşitlidir. 2012 Mayo evreleme sistemine göre sınıflandırılır. Evre IV prognozu en kötü evredir, yalnızca 6 aylık ortalama sağkalıma sahiptir. Son dönemde daratumumab (antiCD38 monoklonal antikor) bazlı kemoterapi rejimi hematolojik tam yanıt ve sağkalımda önemli iyileştirmeler sağlamıştır.

AL amiloidoz hastalarının %50-70'inde kardiyak tutulum mevcuttur ve kötü prognoz en önemli göstergesidir. Bu hastalar aritmi açısından yüksek risk altındadır. Aritmiler sıklıkla semptomatiktir ve kötü tolere edilir. Holter, elektrokardiyografiden daha yüksek sensitivite ile aritmileri tespit edebilir. Bu çalışma AL amiloidoz hastalarında 24 saatlik holter izleminin sağkalım açısından prognostik değerini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Çalışma tek merkezde yapılmıştır. 28 Aralık 2011-23 Kasım 2022 tarihleri arasında yeni tanı alan 137 AL amiloidoz hastası, tanı sonrası ortalama 6 gün içinde, 24 saatlik holter izlemi yapılarak takibe alındı. Aktif multiple miyelom hastaları dışlandı. Birincil sonlanım noktası, genel sağkalımdı. Holter bulgularının erken ve geç sağkalım üzerindeki prognostik etkisini değerlendirmek için genel sağkalım sırasıyla 1 ve 5 yıllık sabit zaman noktalarında karşılaştırıldı. Tüm takip periyodu iki kısma (ilk bir yıl ve sonraki yıllar) bölündü ve sağkalım analizleri ayrı yürütüldü. Katılımcıların yaş ortalaması 61,9 ve 102'si (%74,5) erkekti. 14 (%10,2) hastada eşlik eden koroner arter hastalığı, 46(%33,6) hipertansiyon, 17 (%12,4) diyabet ve 1 (%0,7) hastada kronik böbrek hastalığı öyküsü vardı. Toplam 110 (%80,3) hastada kardiyak tutulum vardı. 101 (%73,7) hastada ise ≥ 2 organ tutulumu vardı. 131 (%95,6) hastaya nakil dışındaki tedavi seçenekleri uygulandı; bu olguların 32'si (%23,4) daratumumab tedavisi aldı.

Holter kayıtları değerlendirildiğinde çoğunluğu normal sinüs ritmi idi (116 hasta, %84,7). Normal sinüs ritminden sonra en sık görülen ritim, ileti gecikmeli sinüs ritmi (17 hasta, %12,4) idi. Hiçbir hastada kardiyoversiyon gerektiren sürekli ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon gözlenmedi. 23 (%16,8) hastaya antiaritmik ilaç tedavisi verilirken 4 (%2,9) hastaya holter izlemi sonrası pacemaker implante edildi. Atriyal taşikardi (AT) görülme sıklığı kardiyak tutulum olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksekti ($P=0,012$). Bununla birlikte, kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalarda antiaritmik tedavi alanların oranında anlamlı fark saptanmadı ($P=0,245$).

Ortalama 20,3 aylık takip sırasında 47 ölüm (%34,3) gözlemlendi. Kardiyak tutulum olan ve olmayan hastalar arasında medyan sağkalım açısından anlamlı fark saptandı (log-rank $P = 0,045$). Genel sağ kalım, holter anormallikleri olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermedi (log-rank $P > 0,05$). İlk bir yılda AT, süresiz ventriküler taşikardi (NSVT) veya ileti gecikmesi olsun olmasın hastalar benzer genel sağkalıma sahipti. Çok değişkenli analizlerde, yaşa ve Mayo 2012 evresine göre düzeltme yapıldıktan sonra holter anormalliklerinin varlığının ilk yıl sağkalım açısından prognostik önemi yoktu (AT: HR: 1,0; %95 GA: 0,4-2,4; $P = 0,991$. NSVT: HR: 0,6; 95% GA: 0,2-2,3; $P = 0,505$. İleti gecikmesi: HR: 0,8; 95% GA: 0,2-2,9; $p = 0,776$.) Buna rağmen 1-5 yıl arasında AT ($P = 0,039$), NSVT ($P = 0,024$) veya ileti gecikmesi ($p=0,003$) olan hastalarda anlamlı derecede daha kötü genel sağkalım saptandı. Atriyal couplet, atriyal fibrilasyon veya ventriküler coupletleri olan ve olmayan hastalar arasında ilk yıl veya ilk yıldan sonra sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı. AT (HR: 2,6; 95% GA: 1,0-6,5; $P = 0,049$) ve ileti gecikmesi (HR: 4,3; 95% GA: 1,3-14,3; $p = 0,016$), ilk yıldan sonra sağkalımın anlamlı belirleyicileri olarak saptandı ancak NSVT (HR: 2,0; 95% GA: 0,6-7,1; $P = 0,275$) için anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Bu çalışma AL amiloidozda sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak AT ve ileti gecikmesini tanımlayan ve sağkalım için birinci yıldan sonra 24 saatlik holter izleminin prognostik değerini gösteren ilk çalışmadır. Bulgular ayrıca bu önemli risk faktörlerinin tanının ilk yılında genel sağkalım ile ilişkili olmadığını da göstermektedir. Çalışmanın sonuçlarına göre AT, kalp tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre daha sık görülmektedir ($p=0,012$). Bu, AL amiloidoz hastalarında kardiyak tutulumun erken holter biyobelirteçlerinden birinin AT olabileceğini düşündürmektedir. İleti gecikmesi gelecekte pacemaker implantasyonunun ve dolayısıyla AL amiloidozlu hastalarda sağkalım dâhil yaşam boyu daha kötü sonuçların prediktörüdür.

Bulgular, 24 saatlik holter izleminin AL amiloidoz hastalarında risk sınıflaması, genel sağkalım tahmini için noninvaziv ve etkili bir araç olabileceğini düşündürmektedir. Anti-CD38 monoklonal antikor çağında, tanının ilk yılının ötesine odaklanılmasının artmasıyla birlikte, yüksek riskli hastaları tespit etmek ve tedavi planlamak için AL amiloidoz hastalarında

holter izlemi yapılması esastır. AT ve/veya ileti gecikmesi olan AL amiloidoz hastaları için daha yakın takip ve daha agresif tedavi gerekebilir. Bu hastalara en uygun tedavi stratejilerini tanımlamak için daha büyük örnekleme sahip prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.