

STRESZCZENIE

Wstęp

Arytmia u dzieci i młodzieży stanowi istotny problem kliniczny. Częste napady arytmii, wymagające hospitalizacji, negatywnie wpływają na jakość życia dzieci i młodzieży, a długotrwały częstoskurcz może być przyczyną niewydolności krążenia, zwłaszcza u najmłodszych dzieci. Dlatego tak ważne jest rozpoznanie typu arytmii i wdrożenie właściwego leczenia. Arytmie u dzieci różnią się od tych występujących u dorosłych obrazem klinicznym, typem, historią naturalną, rokowaniem i schematem postępowania terapeutycznego. Wobec powyższego nie można bez zastrzeżeń zastosować “dorosłych” standardów AHA/ESC dla populacji dziecięcej.

W ostatnim dwudziestoleciu obserwuje się istotny postęp w technikach zabiegowego leczenia zaburzeń rytmu serca. Najczęstszymi arytmiami u dzieci wymagającymi leczenia zabiegowego są: częstoskurcze przedsionkowo-komorowe z drogą dodatkowego przewodzenia, napadowe częstoskurcze nawrotne węzłowe, ektopowe częstoskurcze przedsionkowe oraz komorowe zaburzenia rytmu. Z wymienionych częstoskurcz nadkomorowy AVRT jest najczęstszą objawową arytmia u dzieci. Istotne znaczenia co do częstości występowania ma także AVRNT. Historia naturalna części tych zaburzeń wskazuje na możliwość spontanicznego ustępowania arytmii. Ablacja RF stała się leczeniem z wyboru u starszych dzieci i młodzieży. Konieczne jest indywidualne podejście do ewentualnej kwalifikacji pacjenta do inwazyjnego leczenia zaburzeń rytmu serca uwzględniające wiek dziecka, specyfikę zabiegu oraz jego możliwe konsekwencje odległe.

Cel i założenia

Celem rozprawy doktorskiej była ocena odległej skuteczności i bezpieczeństwa inwazyjnego leczenia podłoża arytmii u dzieci przy pomocy ablacji.

Ze względu na specyfikę badanej populacji pediatrycznej analizie poddano tachyarytmie nadkomorowe, które są najczęstszymi objawowymi arytmiami u dzieci i młodzieży. W związku z tym doświadczenie w aspekcie diagnostyki, kwalifikacji do leczenia i wykonania ablacji podłoża SVT w zdrowym strukturalnie sercu dziecka jest aktualnie największe.

Szczegółowe cele:

1. Wpływ czynników demograficznych na skuteczność i bezpieczeństwo ablacji tachyarytmii nadkomorowych u dzieci w obserwacji wczesnej i odległej.
2. Wpływ podłoża elektrofizjologicznego tachyarytmii nadkomorowej (AVRT, AVNRT i AT) na skuteczność i bezpieczeństwo w obserwacji wczesnej i odległej zabiegu ablacji.
3. Wpływ zastosowanej techniki mapowania oraz źródła energii na skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu ablacji tachyarytmii nadkomorowych w poszczególnych grupach arytmii w obserwacji wczesnej i odległej zabiegu ablacji

Materiał i Metody

Ogólna liczba pacjentów wstępnie zakwalifikowanych do projektu badawczego wyniosła 120, przeprowadzono u nich łącznie 143 procedury ablacji w okresie styczeń 2004- grudzień 2017 roku. Ze względu na fakt, że 32 procedury zabiegowe wykonane u 22 pacjentów nie spełniały kryteriów włączenia lub spełniały kryteria wyłączenia analizie retrospektywnej poddano 111 procedur zabiegowych wykonanych u 98 pacjentów.

Przedmiotem zainteresowania badającego była skuteczność metody w ujęciu całościowym (a nie pojedynczego zabiegu), brany był pod uwagę jedynie ostatni zabieg, stąd ostatecznie

przeanalizowano 92 procedury zabiegowe przeprowadzone u 92 pacjentów. Ponieważ dla 10 pacjentów od zabiegu do momentu analizy upłynął czas krótszy niż 6 miesięcy, analiza skuteczności odległej była dokonana na podstawie 82 procedur u 82 pacjentów.

Kryteriami włączenia były: wiek 1-18 lat, uzyskanie skuteczności ostrej ablacji AVRT - Grupa A, AVRNT – Grupa B lub AT – Grupa C, brak patologii anatomicznej w echokardiografii. Analizie poddano dokumentację medyczną, protokoły EPS i ablacji oraz dane uzyskane z kwestionariuszy. Skuteczność odległą oceniano w oparciu o dane z badania podmiotowego i przedmiotowego, 24-godzinnego zapisu EKG metodą Holtera oraz 12-odprowadzeniowego spoczynkowego EKG oraz danych uzyskanych z kwestionariuszy wysłanych do pacjentów oraz ich opiekunów.

Dokonano szczegółowej analizy czynników o potencjalnym wpływie na skuteczność wczesną i odległą. Analizowano takie zmienne jak płeć, wiek oraz parametry antropometryczne pacjenta, rodzaj znieczulenia, rodzaj arytmii wykrytej w EPS, lokalizację dodatkowego szlaku przewodzenia, rodzaj systemu mapowania elektroanatomicznego oraz użytego źródła energii.

Analizę statystyczną przeprowadzono programem Wizard Pro 1.9.15. (Evan Miller, Chicago, IL). Szczegółowy opis metod statystycznych zastosowanych w rozprawie znajduje się na stronie 30 (Rozdział 1).

Wyniki

Analizie dla potrzeb badania poddano kwestionariusze od 82 pacjentów, którzy spełniali wszystkie kryteria włączenia i żadnego wykluczenia. Średni okres obserwacji wyniósł 3,7 lat (0,8 do 10,2 lat). Wiek badanych w chwili podpisania świadomej zgody (przez pacjenta lub opiekuna prawnego) na badanie skuteczności wczesnej i odległej ablacji badanej grupy wynosił średnio 18 lat (7,8-24,9). W okresie obserwacyjnym, do czasu uzyskania kwestionariuszy, nie zmarł żaden pacjent. Ostatecznie wykonano 86 procedur RFA (68 bez chłodzenia, 18 z

chłodzeniem). Skuteczność odległa RFA bez chłodzenia wyniosła 92,6% a z chłodzeniem 93,3%. Krioablację wykonano u 17 dzieci (20 zabiegów). W odległym okresie obserwacji użycie krioenergii wiązało się ze skutecznością 64,3%. Sumaryczny wskaźnik sukcesów terapeutycznych wyniósł 88%. W ocenie odległej skuteczności zaopatrzone z powodzeniem 94% pacjentów z AVNRT, 90% z AVRT oraz 100% tachykardii przedsionkowych.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między płcią pacjentów a skutecznością zabiegu po miesiącu od zabiegu, natomiast po więcej niż 6 miesiącach od wykonania procedury skuteczność była istotnie wyższa u mężczyzn ($p = 0,032$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między wiekiem pacjenta a skutecznością zabiegu zarówno w analizie skuteczności wczesnej ($p = 0,228$), jak i odległej ($p = 0,540$). Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy w skuteczności zabiegu w odniesieniu do parametrów antropometrycznych zarówno przed, jak i po standaryzacji w analizie skuteczności wczesnej i odległej, w szczególności dla wzrostu (odpowiednio $p = 0,914$, $p = 0,573$), wagi ($p = 0,668$, $p = 0,377$), BMI ($p = 0,598$, $p = 0,443$), BSA ($p = 0,838$, $p = 0,435$). Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy między skutecznością zabiegu a rodzajem wykrytego substratu arytmii (AVRT, AVNRT, AT) zarówno w analizie skuteczności wczesnej ($p = 0,277$), jak i odległej ($p = 0,744$). W AVRT stwierdzono statystycznie istotnie wyższą skuteczność odległą, jeżeli droga dodatkowa była lewostronna ($p = 0,03$, $p = 0,035$), natomiast nie miało znaczenia czy jest ona przegrodowa lewostronna czy ma inną lokalizację ($p = 0,225$, $p = 0,553$), również jeżeli analizowano lokalizację w czterech podgrupach (lokalizacja uproszczona dróg dodatkowych), uwzględniając jednocześnie stronę i relację do przegrody międzykomorowej ($p = 0,16$, $p = 0,083$), przy czym w tej ostatniej analizie wynik testu statystycznego mógł być obciążony niewielką liczebnością podgrup. W odniesieniu do parametrów związanych z przebiegiem procedury, nie stwierdzono, zarówno w analizie skuteczności wczesnej, jak i odległej, istotnej statystycznie różnicy między skutecznością zabiegu a rodzajem znieczulenia

(odpowiednio $p = 0,074$, $p = 0,72$), wykorzystaniem systemu mapowania elektroanatomicznego ($p = 0,965$, $p = 0,463$) ani jego rodzajem ($p = 0,848$, $p = 0,417$). O ile rodzaj źródła energii w analizie skuteczności wczesnej nie miał statystycznie istotnego wpływu na skuteczność zabiegu ($p = 0,101$), to w dłuższym okresie obserwacji stwierdzono, że użycie krioenergii wiązało się ze statystycznie istotnie niższą skutecznością (64,3%) w porównaniu do użycia RFA bez chłodzenia (92,6%) czy RFA z chłodzeniem (93,3%, $p = 0,012$). Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej stwierdzono, że w ujęciu całościowym odsetek nawrotów w analizie skuteczności odległej, czyli po więcej niż 6 miesiącach (12%) był statystycznie istotnie wyższy niż w analizie skuteczności wczesnej, czyli po upływie jednego miesiąca (4,3%, $p = 0,008$) od wykonania procedury zabiegowej.

Poważne komplikacje podczas procedur nie wystąpiły u żadnego pacjenta. Powikłania wystąpiły łącznie u 5,4% pacjentów. Nie obserwowano wczesnych ani odległych powikłań kardiologicznych, naczyniowych i neurologicznych techniki transseptalnej. U żadnego pacjenta z masą ciała poniżej 25 kg nie obserwowano powikłań wynikających z zabiegu ablacji.

Na podstawie przeprowadzonej analizy sformułowano następujące wnioski:

1. Przezcewnikowa ablacja podłoża tachyarytmii nadkomorowej u dzieci w ocenie odległej cechuje się wysoką skutecznością i doskonałym profilem bezpieczeństwa. W odniesieniu do łązonego punktu końcowego (niepowodzenie ablacji lub nawrót AP) oczekiwana odległa skuteczność procedury może być niższa niż oceniano początkowo. W ujęciu całościowym odsetek nawrotów w analizie skuteczności odległej był wyższy niż w analizie skuteczności wczesnej. Postęp technologiczny i trójwymiarowe systemy mapowania pozwoliły w istotny sposób obniżyć czas ekspozycji na promieniowanie rentgenowskie, zwiększając bezpieczeństwo procedury.

2. Skuteczność i bezpieczeństwo ablacji w ocenie wczesnej i odległej nie były związane z parametrami demograficznymi takimi jak: wiek, masa ciała, wzrost i BMI. Może to wynikać z faktu, że badana populacja pacjentów była w tym aspekcie jednorodna. Natomiast w obserwacji odległej skuteczność ablacji była istotnie wyższa u mężczyzn.
3. Skuteczność i bezpieczeństwo ablacji w ocenie wczesnej i odległej nie zależała od rodzaju zdefiniowanego substratu arytmii. W AVRT stwierdzono wyższą skuteczność odległą, jeżeli droga dodatkowa była lewostronna, natomiast nie miało znaczenia czy jest ona przegrodowa lewostronna, czy ma inną lokalizację.
4. Skuteczność i bezpieczeństwo ablacji w ocenie wczesnej i odległej nie zależała od zastosowanego systemu mapowania. Wykazano natomiast, że rodzaj zastosowanego źródła energii wpływa na skuteczność odległą zabiegu ablacji. Użycie krioenergii wiąże się z niższą skutecznością w porównaniu do użycia RFA bez chłodzenia czy RFA z chłodzeniem.

SUMMARY

Introduction

Arrhythmia in children and adolescents proves to be a crucial clinical problem. Reoccurring, frequent bouts of arrhythmia that require hospitalization negatively affect patients' lives. Moreover, prolonged tachycardia may cause circulatory failure, especially amongst younger children. Arrhythmia in children differs from the one occurring in adults as regards the clinical picture, type, natural history, prognosis and the therapeutic procedures. Therefore, the "adult" AHA / ESC standards for the paediatric population cannot be applied to children in every respect.

During the last two decades there has been significant progress in the arrhythmia ablation techniques. The most common arrhythmias in children requiring this kind of therapy are: atrio-ventricular re-entrant tachycardia with accessory pathways (AVRT), atrio-ventricular nodal re-entrant tachycardia (AVNRT), ectopic atrial tachycardia, and ventricular arrhythmias. Out of the listed above, supraventricular tachycardia AVRT is the most common symptomatic arrhythmia in children. AVNRT is also important in terms of the frequency of occurrence. The natural history of some of these disorders suggests the possibility of a spontaneous recovery from arrhythmias. RF ablation has become the treatment of choice in older children and adolescents. An individual approach to the possible qualification of the patient for the invasive treatment of cardiac arrhythmias is necessary, taking into account the child's age, the specificity of the procedure and its possible long-term consequences.

Purpose and Objectives

The aim of the doctoral dissertation was to assess the long-term efficiency and safety of the invasive ablation treatment of the substrate of arrhythmia in children.

Due to the specific character of the studied paediatric population, the analysis included supraventricular tachyarrhythmias (SVT), which are the most common symptomatic arrhythmias in children and adolescents.

Specific Objectives:

1. The influence of demographic factors on the efficiency and safety of ablation of supraventricular tachyarrhythmia in children during the short and long-term follow-up.
2. The impact of the electrophysiological basis of supraventricular tachyarrhythmia (AVRT, AVNRT and AT) on the efficiency and safety of the early and late ablation follow-up.
3. The influence of the applied mapping technique and chosen energy source on the effectiveness and safety of ablation of AVRT, AVNRT and AT in the short and long-term follow-up.

Research Material and Methods

The total number of patients initially qualified for the research project was 120. In total, they underwent 143 ablation procedures in the period between January 2004 and December 2017. Due to the fact that 32 procedures performed in 22 patients did not meet the inclusion criteria, or met the exclusion criteria, 111 procedures performed in 98 patients were analysed retrospectively.

The subject of the researcher interest was the effectiveness of the method as a whole (and not a single procedure), and only the last treatment was taken into account, hence, ultimately, 92 treatment procedures performed in 92 patients were analysed. For 10 patients the time period from the procedure to the analysis was shorter than 6 months, thus the long-term efficacy study was based on 82 procedures in 82 patients.

Inclusion criteria were: age 1-18 years, acute success of AVRT ablation – Group A, AVNRT - Group B or AT - Group C, no anatomical pathology in echocardiography. Medical records, EPS and ablation protocols, as well as data obtained from questionnaires were analysed. Long-term efficiency was assessed based on the subjective and objective treatment data, 24-hour Holter ECG, 12-lead resting ECG, and data obtained from the questionnaires sent to patients and their caregivers.

A detailed analysis of factors with a potential impact on short and long-term effectiveness was conducted. Variables such as: gender, age and anthropometric parameters of the patient, type of anaesthesia, type of arrhythmia detected in EPS, location of the accessory pathway, type of electroanatomic mapping system and energy source used were analysed.

Statistical analysis was performed with the use of Wizard Pro 1.9.15. program (Evan Miller, Chicago, IL). A detailed description of the statistical methods used in the dissertation can be found on page 30 (Chapter 1).

Results

For the purposes of the study, questionnaires from 82 patients, who met all inclusion and no exclusion criteria, were analysed. The average observation time was 3.7 years (0.8-10.2 years). The age of the subjects at the time of signing the informed consent (by the patient or legal guardian) for the study was, on average, 18 years old (7.8-24.9). During the observation period, until the questionnaires were obtained, no patient died. There were 86 RFA procedures conducted in total (68 without cooling, 18 with cooling). The long-term effectiveness of the RFA without cooling was 92.6% and with cooling 93.3%. Cryoablation was performed in 17 children (20 procedure in total). In the long-term follow-up, cryoablation success rate was 64.3%. The overall ablation success rate was 88%. For long-term efficacy, 94% of patients with AVNRT, 90% with AVRT, and 100% with atrial tachycardias were successfully treated.

There was no statistically significant difference between the patients' sex and the effectiveness of the procedure one month after the procedure, while after more than 6 months from the procedure, the effectiveness was significantly higher in men ($p = 0.032$). There was no statistically significant difference in the analysis, when it comes to the patient's age and the effectiveness of the procedure, both in the early ($p = 0.228$) and long-term ($p = 0.540$) scope. There was also no statistically significant difference in the effectiveness of the procedure in relation to anthropometric parameters, both before and after the early and long-term effectiveness analysis standardization, in particular, for height ($p = 0.914$, $p = 0.573$, respectively), weight ($p = 0.668$, $p = 0.377$), BMI ($p = 0.598$, $p = 0.443$), BSA ($p = 0.838$, $p = 0.435$). Moreover, no statistically significant discrepancy was observed between the effectiveness of the procedure and the type of arrhythmia substrate detected (AVRT, AVNRT, AT) both in the short ($p = 0.277$) and long-term ($p = 0.744$) analysis of effectiveness. In AVRT, statistically significantly higher long-term efficacy was observed if the accessory pathway was left-sided ($p = 0.03$, $p = 0.035$), however, it did not matter whether it was left-septal or had a different location ($p = 0.225$, $p = 0.553$), also if the location was analysed in the four subgroups (simplified location of the accessory pathways) taking into account both the side and the relation to the interventricular septum ($p = 0.16$, $p = 0.083$). In the analysis of the latter, the statistical test result might have been affected by a small number of the patient in the subgroups. Regarding the parameters related to the course of the procedure, in both the early and long-term results, there was no statistically significant relation between the effectiveness of the procedure and the type of anaesthesia ($p = 0.074$, $p = 0.72$, respectively), with the use of electroanatomic mapping system ($p = 0.965$, $p = 0.463$) nor its type ($p = 0.848$, $p = 0.417$). While the type of the energy source in the short-term analysis did not have a statistically significant impact on the effectiveness of the procedure ($p = 0.101$), in the long-term follow-up period it was found that the use of cryoenergy was associated with a statistically significantly lower effectiveness

(64.3%), compared to the use of RFA without cooling (92.6%) or RFA with cooling (93.3%, $p = 0.012$). Based on the statistical analysis, it was found that as a whole, the relapse rate in the long-term efficacy analysis, i.e. after more than 6 months (12%), was statistically significantly higher than in the short-term efficacy analysis, i.e. after one month (4.3%, $p = 0.008$) from the procedure.

No patient experienced serious complications during the ablation procedures. In total complications occurred in 5.4% of patients. No early or late cardiovascular or neurological complications following transseptal technique were observed. Complications resulting from the ablation procedure were not observed in any patient weighing less than 25 kg.

Based on the analysis, the following conclusions were drawn:

1. Transcatheter ablation of the substrate of supraventricular tachyarrhythmias in children in the long-term evaluation is highly effective and has an excellent safety profile. Regarding the combined endpoint (ablation failure or AP recurrence), the expected long-term efficacy of the procedure may be lower than initially assessed. Overall, the relapse rate in the long-term effectiveness analysis was higher than in the short-term effectiveness analysis. Technological progress and three-dimensional mapping systems allowed for the significant reduction of the exposure time to X radiation, increasing the safety of the procedure.
2. The efficiency and safety of ablation in the early and late evaluation were not related to demographic parameters such as age, body weight, height and BMI. This may be due to the fact, that the studied patient population was homogeneous in this respect. However, in long-term observation, the effectiveness of ablation was significantly higher in men.
3. The efficacy and safety of ablation in the early and late evaluation did not depend on the type of arrhythmia substrate. In AVRT, higher long-term efficacy was found when the accessory

pathway was left-sided, but it did not matter whether it was a left-septal or had a different location.

4. The effectiveness and safety of ablation in the early and late evaluation did not depend on the mapping system used. It has been proven, however, that the type of energy source used affects the long-term effectiveness of the ablation procedure. The use of cryoenergy is associated with lower efficiency, when compared to the use of RFA without cooling or RFA with cooling.