



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107624072 A

(43)申请公布日 2018.01.23

(21)申请号 201680029488.8

M.K.约翰逊

(22)申请日 2016.05.23

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30)优先权数据

代理人 徐晶 黄希贵

1508844.6 2015.05.22 GB

1509681.1 2015.06.04 GB

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 51/04(2006.01)

2017.11.21

G01N 33/60(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61B 5/00(2006.01)

PCT/EP2016/061608 2016.05.23

A61K 101/02(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/188965 EN 2016.12.01

(71)申请人 通用电气健康护理有限公司

地址 英国白金汉郡

(72)发明人 J-C.G.普罗沃斯特 P.A.琼斯

E.蒙塔古特 J.查哈尔

权利要求书1页 说明书8页 附图2页

(54)发明名称

风险分层

(57)摘要

本发明涉及用间- $[^{123}\text{I}]$ 碘代苯基胍( $[^{123}\text{I}]$ mIBG)进行体内成像的方法,更具体地说,其中所述方法用于将患有心力衰竭的限定的受试者亚组分层到特定的治疗方案。

1. 一种方法,包括:

(i) 用间- $^{123}\text{I}$ 碘代苜基胍 ( $^{123}\text{I}$ mIBG) 获得人受试者的体内图像,其中所述受试者具有30-35%的左心室射血分数 (LVEF) 和II级或更高的纽约心脏病协会 (NYHA) 症状;

(ii) 测定  $^{123}\text{I}$ mIBG在所述受试者中的摄取,其中所述测定包括在所述体内图像中限定心脏感兴趣区域 (ROI) 和纵隔ROI;

(iii) 计算所述心脏ROI与所述纵隔ROI之间的  $^{123}\text{I}$ mIBG摄取的比率 (H/M比);

(iv) 根据H/M是否小于1.6做出临床决定。

2. 如权利要求1所定义的方法,其中步骤 (i) 包括静脉注射包含  $^{123}\text{I}$ mIBG的放射性药物组合物。

3. 如权利要求1或权利要求2所定义的方法,其中步骤 (i) 包括平面闪烁扫描。

4. 如权利要求1-3中任一项所定义的方法,其中步骤 (i) 包括获得早期和晚期前平面闪烁扫描图像。

5. 如权利要求4所定义的方法,其中所述早期前平面闪烁扫描图像在注射所述包含  $^{123}\text{I}$ mIBG的放射性药物组合物后15分钟获得。

6. 如权利要求4或权利要求5所定义的方法,其中所述晚期前平面闪烁扫描图像在注射所述包含  $^{123}\text{I}$ mIBG的放射性药物组合物后3小时50分钟获得。

7. 如权利要求1-6中任一项所定义的方法,其中所述心脏能够在所述体内图像中可视且所述心脏ROI由心脏的心外膜界限定。

8. 如权利要求1-6中任一项所定义的方法,其中所述心脏不能在所述体内图像中可视且所述心脏ROI由心脏的假定位置限定。

9. 如权利要求1至8中任一项所定义的方法,其中所述纵隔ROI在上纵隔内限定。

10. 如权利要求1-8中任一项所定义的方法,其中获得所述心脏ROI和所述纵隔ROI中每一个的平均计数密度。

11. 如权利要求1-10中任一项所定义的方法,其中所述人类受试者具有III级或更高的NYHA症状。

12. 如权利要求1-11中任一项所定义的方法,其中所述临床决定是在所述H/M比大于或等于1.6时不植入心律转复除颤器 (ICD)。

13. 一种方法,包括:

(i) 用间- $^{123}\text{I}$ 碘代苜基胍 ( $^{123}\text{I}$ mIBG) 获得人受试者的体内图像,其中所述受试者具有30-35%的左心室射血分数 (LVEF) 和II级或更高的纽约心脏病协会 (NYHA) 症状;

(ii) 测定  $^{123}\text{I}$ mIBG在所述受试者中的摄取,其中所述测定包括在所述体内图像中限定心脏感兴趣区域 (ROI) 和纵隔ROI;

(iii) 计算所述心脏ROI与所述纵隔ROI之间的  $^{123}\text{I}$ mIBG摄取的比率 (H/M比);

(iv) 根据H/M是否小于1.6做出临床决定,其中所述临床决定是选择用于临床试验的受试者。

14.  $^{123}\text{I}$ mIBG在用于指导具有30-35%的LVEF和II级或更高的NYHA症状的患者群组中的ICD治疗的方法中的用途,其中所述方法如权利要求1-12中任一项所定义。

15. 如权利要求13所定义的用途,其中所述患者具有III级或更高的NYHA症状。

16. 一种用于如权利要求1-12中任一项所定义的方法的包含  $^{123}\text{I}$ mIBG的组合物。

## 风险分层

### [0001] 发明技术领域

本发明涉及人类受试者的医学成像领域。特别地,本发明涉及所述受试者中的心脏神经传递成像,并且提供了允许改进所述受试者的管理的新型成像方法。

### [0002] 相关技术的描述

在美国(USA)约有510万人有心力衰竭(HF)的临床表现,并且患病率持续增加(Yancy等,2013 JACC;62(16))。类似地,欧洲心脏病学会(the European Society of Cardiology)估计,有1500万欧洲人患心力衰竭,预计到2020年这一数字将上升到3000万。慢性心力衰竭与高发病率和死亡率高有关;HF的绝对死亡率在诊断5年内保持在约50%。

[0003] 除了药物治疗之外,装置疗法诸如植入式心律转复除颤器(ICD)也是可用并已证明有效的,特别是用于改善HF症状,通过减少心律失常事件预防心源性猝死。然而,植入物和ICD护理是昂贵的。2006年,美国每名患者每个植入物的费用估计为28,500-55,200美元,每年后续费用为4,800-17,000美元(Groeneveld等,2006 Am J CardioI; 98(10): 1409-1415)。最近在荷兰进行的一项研究发现,ICD寿命期间的费用为60,800-64,200欧元(Thijssen等人,2014 Pacing Clin Electrophysiol; 37(1): 25-34)。

[0004] 基于可得证据,在ICD植入之前已经做出了一些努力来改进患者的风险分层。目前的美国和欧盟(EU)指南(参见例如Yancy等,2013 JACC;62(16):e147-239)建议在LVEF $\leq$ 35%且纽约心脏病协会(NYHA)功能级别II或III的所有患者中推荐植入ICD以减少心源性猝死的风险。

[0005] 即使如此,在植入第一年期间,仅有少至5%的植入装置的患者实际上经历正确电击(shock)或致命性心律失常的起搏终止(Moss等人,2012 New Engl J Med; 367(24): 2275-2283)。因此,大多数植入了装置的患者实际上并没有从装置中受益。这些患者也不对装置植入和持续护理的并发症(包括过程本身、不正确的装置激活、装置故障的机械和感染并发症)产生免疫,并且需要每若干年更换装置电池(Kirkfeldt等人,2014 European Heart Journal; 35: 1186-1194; Buber等,2014 Europace; 16: 227-234)。尽管有最佳的治疗和装置护理,但每年约2%装有装置的HF患者会猝死,3%将死于其他心脏原因,通常是心力衰竭或心肌梗死。此外,由ICD给予的不正确电击似乎与全因死亡和心血管死亡的较高发生率有关(Moss等人,同上)。Al-Khatib等人(2014 International Journal of Cardiology;172(1):253-254)提出,主要预防心源性猝死的装置应当仅植入LVEF $<$ 30%的患者中,表明LVEF在30%-35%的患者群可能不会从ICD植入中受益。

[0006] 优化风险分层并适当地将个体患者分类筛选以进行这些侵入性选项来改进临床结果仍是临床挑战(Yancy等,同上;Goldberger等,2011 Circulation;123:2423-2430)。

[0007] 间- $^{123}\text{I}$ 碘代苄基胍( $^{123}\text{I}$ mIBG)的预后价值已经在许多研究中进行了调查。2008年,Verberne等对来自十八项间- $^{123}\text{I}$ 碘代苄基胍( $^{123}\text{I}$ mIBG)研究的数据进行了综述(2008 Eur Heart J; 29: 1147-1159),以确定其预后意义。该综述得出的结论是,与具有正常半定量心肌mIBG参数的患者相比,有心力衰竭和减少的晚期H/M或增加的心肌 $^{123}\text{I}$ mIBG洗除(wash out)的患者预后较差。然而,这些结论适用于各种各样的条件,没有关于患

者群、应该如何进行测试或结果如何指导任何医疗处理决定的任何具体指导。ADMIRE-HF研究检查了 $[^{123}\text{I}]$ mIBG制剂AdreView™的预测价值(Jacobson等2010 J Am Coll CardioI;55(20):2212-2221)。该研究评估了 $[^{123}\text{I}]$ mIBG注射后4小时的心脏/纵隔摄取比(H/M)作为HF进展、心律失常事件(持续性室性心动过速、心脏骤停或正确ICD放电)或心脏病死亡的风险因子。在针对LVEF、b-型利钠肽(BNP)和NYHA功能分级调整后,<1.6的H/M比独立地与心脏事件相关。 $[^{123}\text{I}]$ mIBG在选择ICD植入患者时是否有用尚待确定。

#### [0008] 发明概述

在第一方面,本发明涉及一种方法,包括:

(i) 用间- $[^{123}\text{I}]$ 碘代苜基胍( $[^{123}\text{I}]$ mIBG)获得人受试者的体内图像,其中所述受试者具有30-35%的左心室射血分数(LVEF)和II级或更高的纽约心脏病协会(NYHA)症状;

(ii) 测定 $[^{123}\text{I}]$ mIBG在所述受试者中的摄取,其中所述测定包括在所述体内图像中限定心脏感兴趣区域(ROI)和纵隔ROI;

(iii) 计算所述心脏ROI与所述纵隔ROI之间的 $[^{123}\text{I}]$ mIBG摄取的比率(H/M比);

(iv) 根据H/M是否小于1.6做出临床决定,其中所述临床决定是仅在所述H/M比小于1.6时植入心律转复除颤器(ICD)。

[0009] 在第二方面中,本发明涉及 $[^{123}\text{I}]$ mIBG在用于指导具有30-35%的LVEF和II级或更高的NYHA症状的患者群组中的ICD治疗的方法中的用途,其中所述方法是本发明的第一实施方案的方法。

[0010] 在第三方面中,本发明提供了一种方法,包括:

(i) 用间- $[^{123}\text{I}]$ 碘代苜基胍( $[^{123}\text{I}]$ mIBG)获得人受试者的体内图像,其中所述受试者具有30-35%的左心室射血分数(LVEF)和II级或更高的纽约心脏病协会(NYHA)症状;

(ii) 测定 $[^{123}\text{I}]$ mIBG在所述受试者中的摄取,其中所述测定包括在所述体内图像中限定心脏感兴趣区域(ROI)和纵隔ROI;

(iii) 计算所述心脏ROI与所述纵隔ROI之间的 $[^{123}\text{I}]$ mIBG摄取的比率(H/M比);

(iv) 根据H/M是否小于1.6做出临床决定,其中所述临床决定是选择受试者进行临床治疗。

[0011] 在第四方面中,本发明提供了用于本发明第一实施方案的方法或第二实施方案的用途的包含 $[^{123}\text{I}]$ mIBG的组合物。本发明为寻求将ICD植入导向将体验到最大益处的那些患者的临床医生提供了额外指导,从而节省了时间、精力和成本,并且避免了在不太可能体验任何益处的患者中与ICD植入相关的潜在致命风险。

#### [0012] 附图简述

图1是比较在LVEF 30-35%的层(strata)中AdreView™ H/M比<1.6和 $\geq 1.6$ 的患者5年随访全因死亡率的Kaplan Meier曲线。图2是比较在LVEF 30-35%的层中AdreView™ H/M比<1.6和 $\geq 1.6$ 的患者5年随访心脏病死亡率的Kaplan Meier曲线。

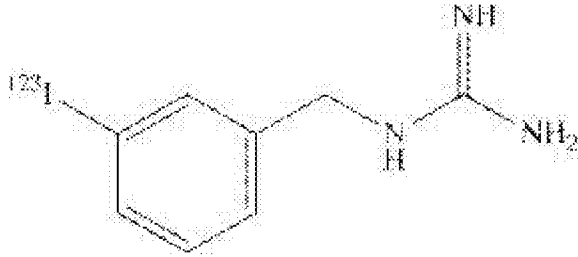
[0013] 图3是基于现场LVEF分类( $\geq 30-35\%$ )和AdreView™摄取H/M比(<1.60 vs.  $\geq 1.60$ )的至第一次心律失常事件的时间的Kaplan Meier曲线。

#### [0014] 优选实施方案的详细描述

为了更清楚和简洁地描述和指出要求保护的发明的主题,下文针对在整个本说明书和权利要求书中使用的术语提供了定义和具体实施方案。本文中的具体术语的任何示例应该

被认为是非限制性实例。

[0015] “间-碘代苄基胍 (mIBG)” 是类似于去甲肾上腺素 (NE) 的合成胍乙啶类似物。 $^{123}\text{I}$  标记的型式 ( $^{123}\text{I}$ mIBG) 具有以下结构:



用  $^{123}\text{I}$ mIBG 成像是评估心脏交感神经系统的神经分布的确定的测试。作为 NE 的结构和功能类似物,  $^{123}\text{I}$ mIBG 经受相同的摄取和积累途径。 $^{123}\text{I}$ mIBG 主要由 NE 转运体 (NET) 从细胞外环境摄取到突触前交感神经末梢。与 NE 类似, 随后将  $^{123}\text{I}$ mIBG 储存在突触前囊泡中, 但与 NE 相反, 它不经历新陈代谢。 $^{123}\text{I}$ mIBG 的这种积累确保肾上腺素能神经 (如心脏的那些神经) 的交感神经分布的体内成像。 $^{123}\text{I}$ mIBG 可作为放射性药物制剂 AdreView™ 从 GE Healthcare 商购获得。

[0016] “左心室射血分数 (LVEF)” 是每次心跳从左心泵出血液的分数。LVEF 的正常值超过 50%, 但在心力衰竭患者中, LVEF 通常低于 40%, 并且在许多情况下低于 30%。

[0017] “纽约心脏病协会 (NYHA) 分级” 是患者心力衰竭程度的广为确认的量度。级别 I-IV 可以理解如下:

NYHA 级别	症状
I	心脏疾病, 但没有症状且在正常体力活动中没有限制, 例如走路、爬楼梯等时不气促。
II	轻度症状 (轻度气促和/或心绞痛), 在正常活动期间轻微受限。
III	即使在比正常活动少期间, 例如步行短距离 (20-100 米), 由于症状而导致活动显著受限。只有休息时感觉舒适。
IV	严重受限。即使在休息时也会出现症状。大多数是卧床患者。

在一个实施方案中, 在受试者接受指南指导的药物 (GDMT) 的同时存在所述 NYHA 分级。在一个实施方案中, 所述 NYHA 级别是 III 级或更高。在一个实施方案中, 所述 NYHA 级别是 IV 级。

[0018] 术语“ $^{123}\text{I}$ mIBG 摄取” 是指在施用于所述受试者后限定的时间保留在受试者组织中的  $^{123}\text{I}$ mIBG 的量。 $^{123}\text{I}$ mIBG 摄取可以理解为在所述受试者中的实际摄取以及如本发明方法的步骤 (i) 中获得的体内图像所示的摄取。

[0019] 关于限定感兴趣区域 (ROI) 的术语“限定” 是指包括在体内图像上绘制对应于该 ROI 的区域的过程。在一个实施方案中, 体内图像是在计算机屏幕上呈现的数字图像, 并且借助于合适软件包实现绘图。

[0020] 基于 H/M 是否小于 1.6 “做出临床决定” 的步骤可以包括一系列临床决定, 例如, 在用于受试者分层的临床试验方面或患者的临床治疗方面。在一个实施方案中, 所述临床决定是选择受试者进行临床试验。临床试验中的统计学取决于有心脏事件 (例如潜在的致命性心跳停止) 的经治疗和未治疗的队列中的患者组, 并且通过使用本发明的方法, 可以鉴别

高风险患者并将其置于试验中,这增加了事件比率并减少了在试验中需要证明功效的受试者数目。在一个实施方案中,所述临床决定为在所述H/M比小于1.6的情况下植入心律转复除颤器(ICD)。在另一个实施方案中,所述临床决定是在所述H/M比大于或等于1.6时不植入ICD。术语“植入式心律转复除颤器(ICD)”是指用于治疗心力衰竭的医疗装置,其包括放置在左上胸部皮肤下的发生器和连接到发生器的导线,导线穿过静脉至心脏的右心室。该装置被构造为执行心律转复、除颤和心脏起搏。ICD也可以具有抗心动过速起搏功能,该功能指的是使用起搏刺激技术来终止快速性心律失常如室性心动过速(VT)。终止VT而不是使用电击是一种无痛方式。皮下ICD(S-ICD)现在也可用,即引线和导线不插入静脉而是皮下。这些更容易植入并且不易经受并发症。然而,因为引线/导线是皮下的,由于设计这些不能具有抗起搏(antipacing)功能。

[0021] 在本发明方法的一个实施方案中,步骤(i)包括静脉注射包含 $[^{123}\text{I}]m\text{IBG}$ 的放射性药物组合物。术语“静脉内注射”是指通常使用皮下注射针将物质直接给予受试者静脉中。

[0022] “包含 $[^{123}\text{I}]m\text{IBG}$ 的放射性药物组合物”是以适合人类给药形式的包含 $[^{123}\text{I}]m\text{IBG}$ 的组合物。在一个实施方案中,所述放射性药物组合物包含生物相容性载体。术语“生物相容性载体”是指流体,特别是液体,使得组合物是生理学上可耐受的,即,可以给予哺乳动物身体而没有毒性或过度的不适。生物相容性载体适合地为可注射的载体液体诸如无菌无热原注射用水;水溶液诸如盐水(其可以有利地被平衡,使得用于注射的最终产品是等渗的);包含生物相容性缓冲剂(例如磷酸盐缓冲剂)的缓冲水溶液;一种或多种张度调节物质(例如血浆阳离子与生物相容性抗衡离子的盐)、糖(例如葡萄糖或蔗糖)、糖醇(例如山梨糖醇或甘露糖醇)、二醇(例如甘油)或其它非离子多元醇物质(例如聚乙二醇、丙二醇等)的水溶液。优选地生物相容性载体是无热原注射用水、等渗盐水或磷酸盐缓冲液。因此,水性悬浮液适当地排除与水不混溶的有机溶剂。

[0023] 在本发明方法的一个实施方案中,步骤(i)包括平面闪烁扫描。术语“平面闪烁扫描”类似于平面X射线扫描以单个二维图像使注射的与生物活性分子结合的 $\gamma$ -发射同位素(例如 $[^{123}\text{I}]m\text{IBG}$ )的分布成像。术语“前平面闪烁扫描图像”被体内成像领域的技术人员公知地理解为图像从受试者的正面拍摄。

[0024] 在本发明方法的一个实施方案中,步骤(i)包括获得早期和晚期前平面闪烁扫描图像。在本发明的前平面闪烁扫描图像的上下文中的术语“早期”和“晚期”是指给予 $[^{123}\text{I}]m\text{IBG}$ 后分别在洗除 $[^{123}\text{I}]m\text{IBG}$ 之前和之后拍摄的那些图像。术语“洗除”是指从受试者的器官和组织中清除未被交感神经元特异性摄取的 $[^{123}\text{I}]m\text{IBG}$ 。在一个实施方案中,所述早期前平面闪烁扫描图像在注射所述包含 $[^{123}\text{I}]m\text{IBG}$ 的放射性药物组合物后15分钟获得。在一个实施方案中,所述晚期平面闪烁扫描图像在注射所述包含 $[^{123}\text{I}]m\text{IBG}$ 的放射性药物组合物后4小时获得。

[0025] 在本发明方法的一个实施方案中,其中所述心脏能够在所述体内图像中可视,所述心脏ROI由心脏的心外膜界限定。“心脏的心外膜边界”是指心包膜的最内层,与心脏直接接触从而限定心脏的外边界。

[0026] 在本发明方法的一个实施方案中,其中所述心脏不能在所述体内图像中可视,所述心脏ROI由心脏的假定位置限定。在心脏不能所述体内图像中可视的那些情况下,心脏体内成像领域的技术人员将能够以直截了当的方式找到“心脏的假定位置”。

[0027] “纵隔”是由疏松结缔组织围绕的胸腔的中央隔室。在一个实施方案中,所述纵隔ROI在上纵隔内限定。“上纵隔”是指肺尖以下的纵隔区域。在一个实施方案中,纵隔ROI是在所述上纵隔内与右肺和左肺的内侧面等距离的体内图像的限定区域。

[0028] 计算H/M比的限定方法是本领域已知的。例如,AdreView™的处方信息详细列出了使用通过使用AdreView™平面闪烁扫描获得的体内图像应该进行的步骤(GE Healthcare AdreView™ Iobenguane I 123注射处方信息2013年3月)。

[0029] 在本发明方法的一个实施方案中,获得所述心脏ROI和所述纵隔ROI中每一个的平均计数密度。术语“平均计数密度”是指特定ROI的每个像素的平均计数。

[0030] 在本发明方法的一个实施方案中,所述 $[^{123}\text{I}]$ mIBG成像包括单光子发射断层摄影(SPECT)成像。可以将“SPECT成像”定义为设想使用与如上定义的平面闪烁扫描相同的试剂产生放射性示踪剂分布的一系列连续二维图像的方法。

[0031] 在ADMIRE-HF研究(™ (Jacobson等,2010 J Am Coll Cardiol; 55(20): 2212-2221))的拓展中,以下实施例1描述了来自在最后随访接触时活着的ADMIRE HF中招募的具有可评估图像的心力衰竭(HF)患者的存活数据的回顾性收集。如果活着,调查人员评估了心脏生理学的变化(移植或装置插入)和/或心律失常事件的发生(心源性死亡复苏和/或植入式除颤器放电)。使用Cox比例风险模型和Kaplan Meier曲线。将受试者一分为二为在3小时50分钟时在平面图像中获得的心脏与纵隔比(H/M)为 $<1.60$ 或 $\geq 1.60$ 的两组。共分析了964例患者;656例患者提供了新的随访数据(平均值= 57.87个月,中位数= 62.7个月)。H/M  $\geq 1.6$ 的受试者的心脏病死亡风险明显低于H/M $<1.6$ 的那些。数值H/M增加1单位的相对风险比(HR)(时间t)为0.0732( $p < 0.0001$ )。较高的比率显著降低了第一次心律失常事件的风险;数值H/M增加1单位的HR为0.2968( $p = 0.0046$ ); HR,0.4499;  $p = 0.0012$ 。H/M  $\geq 1.6$ 的受试者死亡或有效救生干预的风险较低;数值H/M增加1单位的相对HR为0.2032( $p < 0.0001$ ); HR,0.4585( $p < 0.0001$ )。对于LVEF为30%-35%(现场测量)的受试者,与H/M  $< 1.6$ 的受试者的全因死亡率(43.5%; 95% CI, 37.7%-49.5%)相比,H/M  $\geq 1.6$ 的受试者的全因死亡率(19.8%; 95% CI 12.5%-28.9%)较低。对于LVEF 5%- $<30\%$ 的受试者,心脏病死亡率较高且H/M $<1.16$  vs H/M $\geq 1.6$ 为81 (26.1%) vs 4 (6.6%); 且对于LVEF 30%-35%的受试者,47 (16.5%) vs 5 (5%)。在60个月时幸免于心脏病的存活概率为84.2% (H/M  $< 1.6$ ) vs 96.4% (H/M  $\geq 1.6$ );在第一次心律失常事件之后,为81.8% vs 94.2%,且存活和死亡时间在60个月或有效救生干预分别为56.1% vs 78.2%。具有 $\geq 1.6$ 的H/M显著降低了心脏病死亡或由于复苏而异常中断的致命性心律失常或ICD放电的HR(HR,0.4218;  $p = 0.0002$ )。结果表明,H/M  $< 1.6$ 的HF患者处于高死亡(全因和心脏病死亡)和心律失常事件风险高达5年。H/M可以独立于其LVEF进一步区分高死亡率风险患者。因此,本发明可以在具有30%至35%之间的LVEF的HF患者中鉴别心脏死亡风险低并因此不需要ICD植入的那些。提供患者管理和健康经济观点的优势,因为只有需要ICD的患者需要进行相对侵入性且昂贵的手术。

[0032] 如针对本文所定义的本发明的第一方面所定义的定义和实施方案同样适用于本发明的第二方面。

[0033] 实施例概述

实施例1描述了评估 $[^{123}\text{I}]$ mIBG成像预测LVEF 30-35%的受试者的心脏病死亡风险的能力的研究。

**[0034] 实施例中使用的缩写列表**

NYHA: 纽约心脏病协会 (New York Heart Association)  
LVEF: 左心室射血分数  
IRB: 机构审查委员会 (Institutional Review Board)  
IEC: 独立伦理委员会 (Independent Ethics Committee)  
SSDI: 社会安全死亡指数 (Social Security Death Index)  
CRF: 病例报告表  
HF: 心力衰竭  
LVAD: 左心室辅助装置  
ICD: 植入式心律转复除颤器  
H/M: 心脏与纵隔比  
ROI: 感兴趣区域  
CI: 置信区间。

**实施例****[0035] 实施例1: [<sup>123</sup>I]mIBG成像以预测LVEF30-35%的受试者的心脏病死亡风险的评价研究设计和主题**

进行4期开放标签的多中心试验来研究AdreView™ 成像的预后有用性,以鉴别患有纽约心脏病协会 (NYHA) II或III级HF的那些患者谁在给予AdreView™ 之日起的60个月的随访期间死亡。在ADMIRE-HF研究 (Jacobson等, 2010 J Am Coll Cardiol; 55(20): 2212-2221) 中登记并给予AdreView™ 的HF受试者有资格参与。

**[0036]** 所有受试者在收集任何研究信息之前完成知情同意书。然而,对于无法找到的受试者、在努力与其接触过程中确定已经死亡的受试者、确定活着但是拒绝提供知情同意的受试者,要求来自机构审查委员会 (IRB) /独立伦理委员会 (IEC) 的知情同意豁免书。对于死亡的受试者和无法找到的受试者,要求IRB/IEC允许在病例报告表 (CRF) 上记录来自医疗机构记录和公开可用来源 (死亡证明、媒体报道、社会安全死亡指数 [SSDI] 等) 的生存状态和信息。对于拒绝提供知情同意的受试者,要求IRB/IEC允许在CRF上记录该受试者存活。

**[0037]** 受试者状态在单个时间点确定,具体地说,接触受试者或接触了解受试者的生存状态的另一个体的日期。根据协议,面对面访问只用来验证救生干预的细节。

**[0038] 随访信息的收集**

如果确定受试者死亡,则从指定的医疗保健提供者以及公开可用资源如SSDI寻求信息,这取决于批准的知情同意书或IRB/IEC豁免书的规定。对于在ADMIRE-HF研究的最后随访之后证实已经死亡的受试者,调查人员尽力确定死亡的日期和原因,以将死亡分类为心源性 (由于HF、猝死、心肌梗塞或其他原因) 或非心源性的。

**[0039]** 如果受试者在ADMIRE-HF研究的最后接触日期仍然存活,调查人员指明在受试者最后随访后是否发生以下类型的事件中的任一种:

- 第1类: 心脏生理学变化
  - 心脏移植
  - 插入左心室辅助装置 (LVAD)

## 第2类:潜在的危及生命的心律失常事件

- 复苏的心脏骤停
- 正确的植入式心律转复除颤器(ICD)放电(抗心动过速起搏或除颤)。

[0040] 有效群体包括接受给予AdreView™、在ADMIRE-HF研究中被成功地扫描、由于协议冲突且未撤回和符合本研究的所有入选标准的所有受试者。

[0041] 针对在60个月随访期间HF受试者的死亡,主要的分析测试了分成两部分 $\geq 1.60$ 或 $< 1.60$ 的平面AdreView™成像的数值H/M比的预后价值。通过如下所述的比例风险模型评估了这些受试者在时间t的相对风险以评估平面AdreView™成像的数值H/M比的预后价值。单变量Cox比例风险模型针对每个受试者的死亡时间进行拟合。死亡时间是感兴趣的应答变量并以天测定。采用Cox比例风险模型来评估基于H/M比( $< 1.60$ 和 $\geq 1.60$ )分成两组的受试者在t时刻的相对风险,表示为低和高。

[0042] 使用平面闪烁扫描的效果分析使用所得到的达成共识的读数器对H/M比的解释。该单个解释基于被至少2个读数器接受的3小时50分钟的H/M比。如果每个读数器接受的H/M比不同,则在分析中使用平均值。如果2个读数器判断图像是非诊断性的,则该受试者被认为是非诊断性的,并且被排除在分析之外。

[0043] 对于每个平面图像,绘制心肌和纵隔感兴趣区域(ROI),并根据提案人提供的方法计算H/M比,并如下描述:

(1) 绘制不规则的ROI,限定心脏的心外膜边界。如果由于心肌的全部或大部分不可视而不能限定心外膜边界,则基于心脏的推测位置绘制ROI,使用左和右下肺的内侧面进行解剖学指导。

[0044] (2) 画一条水平线来标记肺尖的估计位置。如果图像的最上侧不包括肺尖(由于小型伽玛相机的视野受限),则在图像显示的顶部绘制该线。

[0045] (3) 绘制与左和右肺内侧面大致等距的垂直线。

[0046] (4) 在与步骤2中确定的水平线的交点的下方从4像素沿着该垂直线检查12像素的计数,并鉴定具有最低计数的像素。如果多于一个像素具有该相同数的计数,则选择位于最上的像素。

[0047] (5) 使用在步骤4中限定的像素为中心,绘制7 × 7尺寸的正方形ROI。

[0048] (6) 通过将步骤1中确定的总心肌ROI中的计数/像素除以步骤5中确定的7 x 7像素纵隔ROI中的计数/像素来计算H/M比。

## [0049] 结果

置信区间(CI)使用用于二项式比率(binomial proportion)的精确的Clopper-Pearson方法计算。

	H/M (<1.60)	H/M ( $\geq 1.60$ )
受试者数目	285	101
死亡数目	124	20
死亡率	124/285=43.5%	20/101=19.8%
死亡率 95% CI	37.7, 49.5	12.5, 28.9

[0050] 表1:基于现场左心室射血分数分类(On-site Left Ventricular Ejection

Fraction Categorization) 和平面闪烁扫描分类 (Planar Scintigraphy Categorization) 给药后3小时50分钟时Adreview™ 摄取H/M比 (<1.60 vs. ≥1.60) 的全因死亡率。

	H/M (<1.60) N1=760	H/M (≥1.60) N1=201
受试者数目	285	101
心脏病死亡数	47	5
心脏病死亡率	47/285=16.5%	5/101=5%
心脏病死亡率 95% CI	12.4, 21.3	1.6, 11.2

[0051] 表2: 基于现场左心室射血分数分类 (On-site Left Ventricular Ejection Fraction Categorization) 和平面闪烁扫描分类 (Planar Scintigraphy Categorization) 给药后3小时50分钟时Adreview™ 摄取H/M比 (<1.60 vs. ≥1.60) 的心脏病死亡率。

[0052] 此外, 随访5年的全因死亡率和心脏病死亡率的Kaplan Meier曲线和首次心律失常时间表明, 在由现场读数的LVEF 30-35%层中H/M比<1.6的患者与≥1.6的患者之间存在显著差异。这在图1 (全因死亡率)、图2 (心脏病死亡) 和图3 (首次心律失常事件) 中进行了说明。

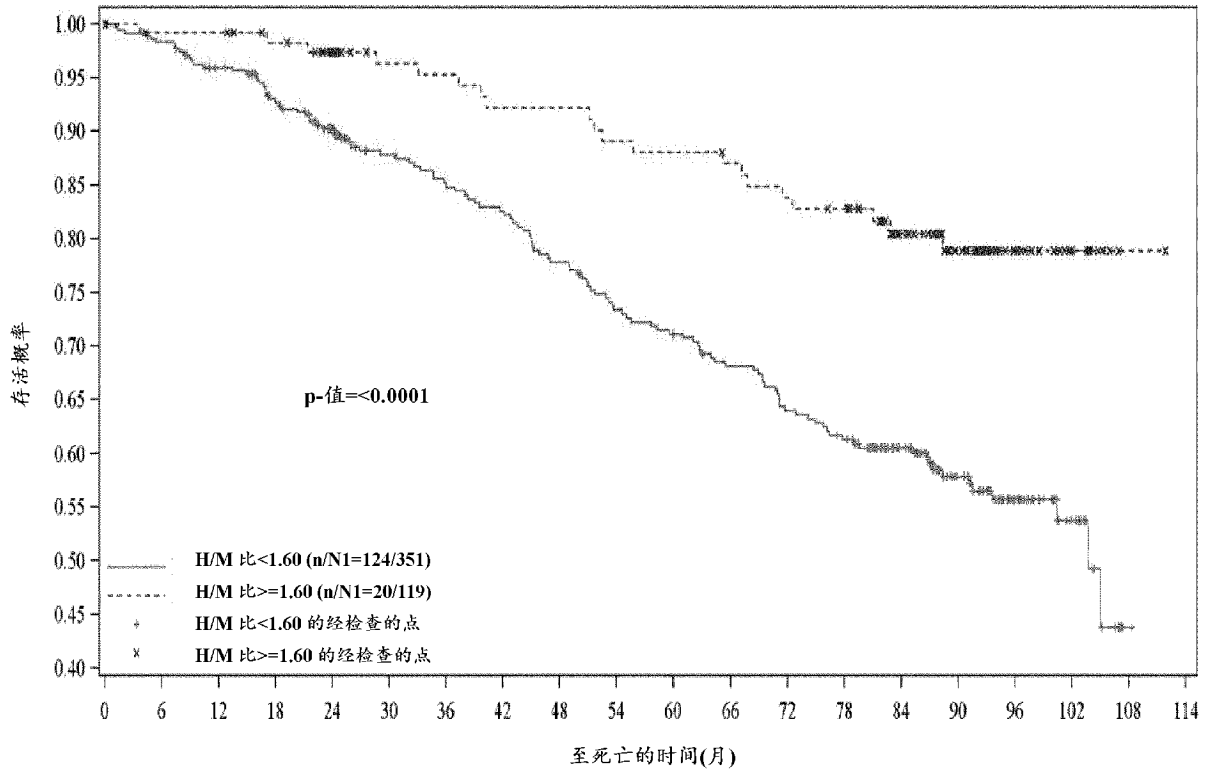


图 1

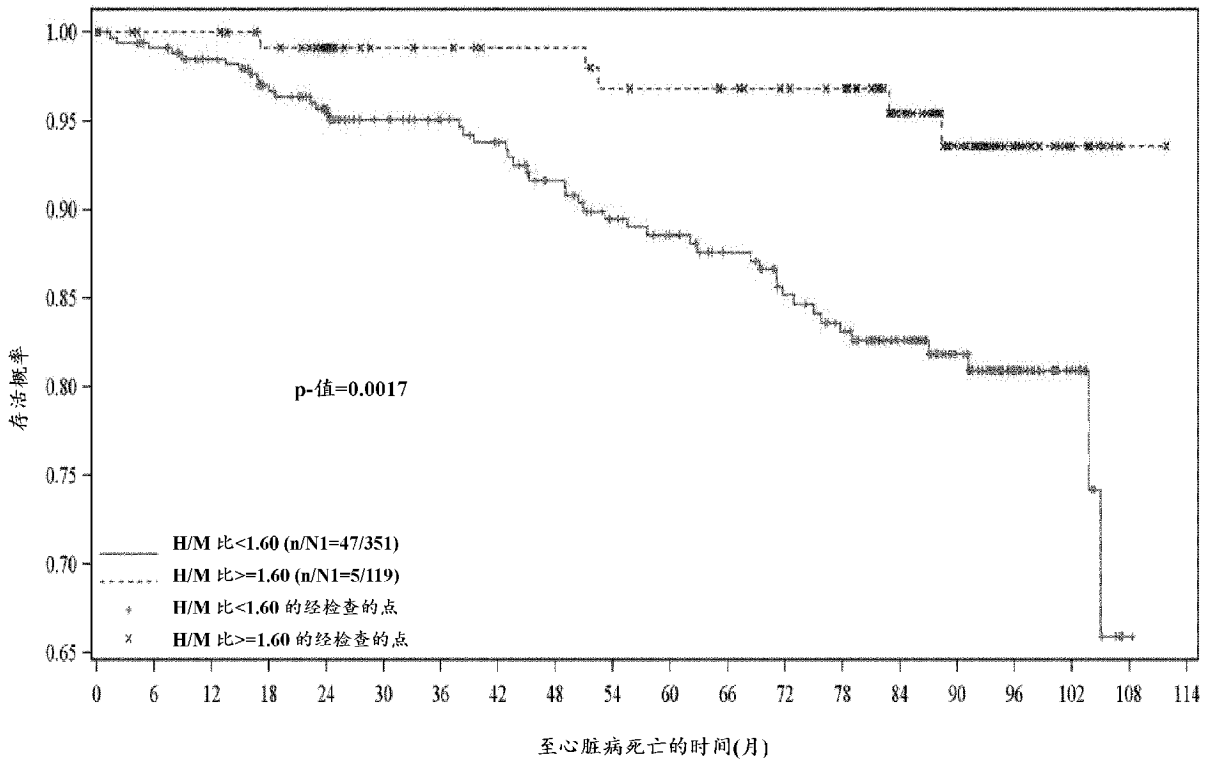


图 2

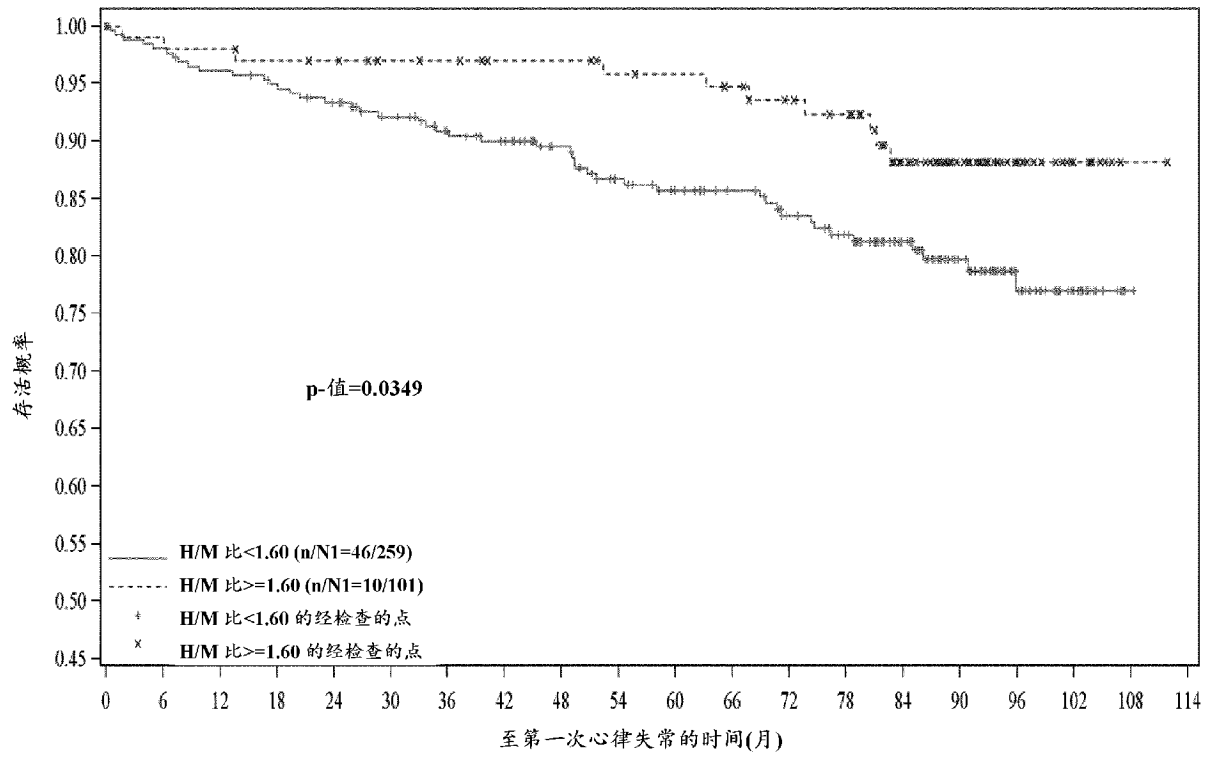


图 3

专利名称(译)	风险分层		
公开(公告)号	<a href="#">CN107624072A</a>	公开(公告)日	2018-01-23
申请号	CN201680029488.8	申请日	2016-05-23
[标]申请(专利权)人(译)	通用电气健康护理有限公司		
申请(专利权)人(译)	通用电气健康护理有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	通用电气健康护理有限公司		
[标]发明人	J C G 普罗沃斯特 P A 琼斯 E 蒙塔古特 J 查哈尔 M K 约翰逊		
发明人	J-C.G.普罗沃斯特 P.A.琼斯 E.蒙塔古特 J.查哈尔 M.K.约翰逊		
IPC分类号	A61K51/04 G01N33/60 A61B5/00 A61K101/02		
CPC分类号	A61K51/0406 A61P9/00 G01N33/60		
代理人(译)	徐晶		
优先权	2015009681 2015-06-04 GB 2015008844 2015-05-22 GB		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及用间-[123I]碘代苜蓿([123I]mIBG)进行体内成像的方法，更具体地说，其中所述方法用于将患有心力衰竭的限定的受试者亚组分层到特定的治疗方案。

