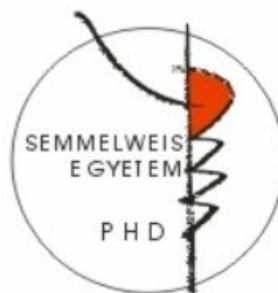


Újabb technológiák klinikai hatása a pacemaker és a kardiális reszinkronizációs kezelésben

Doktori értekezés

Dr. Bári Zsolt

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Duray Gábor Zoltán, Ph.D., részlegvezető főorvos
Külső konzulens: Dr. Vámos Máté, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Ábrahám Pál, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Kohári Mária, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Kempler Péter, egyetemi tanár
Tagok: Dr. István Gábor, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Nagy Adrienne, Ph.D., főorvos

Budapest

2020

1. Tartalomjegyzék

1.	Tartalomjegyzék	2
2.	Rövidítések jegyzéke	5
3.	Bevezetés	7
3.1.	Vezeték nélküli, leadless pacemaker	9
3.1.1.	A leadless pacemakerek felépítése és működése	10
3.1.2.	Klinikai adatok és evidenciák a működésről és biztonságosságról	12
3.1.3.	A szívperforáció kialakulásának kockázata együregű leadless kamrai pacemakerek és a hagyományos pacemakerek beültetése során	16
3.1.4.	Az együregű leadless pacemakerbeültetés indikációi	17
3.1.5.	Frekvenciaválasz-funkció a Micra együregű leadless pacemakerben	18
3.2.	Kardiális reszinkronizációs terápia	20
3.2.1.	A kardiális reszinkronizációs terápia hatásmechanizmusa és gyakorlata	20
3.2.2.	Pitvarfibrilláció és a kardiális reszinkronizációs terápia	26
3.2.3.	A valóban hatásos kardiális reszinkronizációs terápia meghatározása	27
3.2.4.	Az összehasonlításra kerülő CRT-algoritmusok működése és jellemzői	29
3.2.4.1.	„Conducted AF Response” algoritmus	30
3.2.4.2.	Effektív CRT zajló pitvarfibrilláció során (eCRTAF)	31
4.	Célkitűzések	34
5.	Módszerek	35
5.1.	A szívperforáció előfordulásának szisztematikus irodalmi áttekintése és metaanalízise konvencionális és leadless szívritmusszabályozó rendszerek beültetése kapcsán	35
5.1.1.	A rendszerezett irodalmi áttekintés és metaanalízis módszerei	35
5.1.2.	Statisztikai elemzés	37
5.2.	A Micra leadless pacemaker 3-tengelyű akcelerométerével végzett prospektív, utánkövetéses egycentrumos vizsgálat	38

5.2.1.	A vizsgálat kivitelezése és az adatgyűjtés módszerei	38
5.2.2.	Statisztikai elemzés	41
5.3.	CRTee multicentrikus, randomizált vizsgálat	41
5.3.1.	A vizsgálat általános jellemzői	41
5.3.2.	Klinikai vizsgálatba bevont személyek	42
5.3.3.	Vizsgálati terv	43
5.3.4.	Adatgyűjtés és a vizsgálat felügyelete	44
5.3.5.	Statisztikai elemzés	45
6.	Eredmények	47
6.1.	A szívperforáció előfordulásának szisztematikus irodalmi áttekintése és metaanalízise konvencionális és leadless szívritmusszabályozó rendszerek beültetése kapcsán	47
6.1.1.	Az elemzésben szereplő tanulmányok klinikai jellemzői	47
6.1.2.	Az elektródaperforáció gyakorisága konvencionális pacemakerbeültetések során	53
6.1.3.	A szívperforáció gyakorisága vezeték nélküli pacemakerbeültetések során	56
6.2.	Az aktivitásvektor-teszt haszna jobb kamrai leadless pacemakerrel élő betegekben	57
6.2.1.	A vizsgált betegcsoport klinikai jellemzői	57
6.2.2.	Az első vektorteszt eredményei	58
6.2.3.	A vektorminőség stabilitásának értékelése	59
6.2.4.	Tartósan VVIR módba programozott betegek alcsoportelemzése	61
6.3.	Az eCRTAF-algoritmus működésének és hatékonyságának randomizált, keresztezett elrendezésű vizsgálata pitvarfibrilláló HFrEF-betegek esetén	62
6.3.1.	A vizsgált betegcsoport klinikai jellemzői	62
6.3.2.	A vizsgálat legfőbb eredményei	64
6.3.3.	Alcsoportelemzés	65
6.3.4.	Biztonságosság	67
7.	Megbeszélés	68

7.1.	A szívperforáció gyakoriságának metaanalízise	68
	konvencionális és leadless szívritmusszabályozó rendszerek	
	beültetése kapcsán	
7.1.1.	A vizsgálat lehetséges korlátai	71
7.2.	Az aktivitásvektor-teszt haszna jobb kamrai leadless	71
	pacemakerrel élő betegekben	
7.2.1.	A vizsgálat lehetséges korlátai	74
7.3.	Az eCRTAF-algoritmus működésének és hatékonyságának	74
	randomizált, keresztezett elrendezésű vizsgálata	
	pitvarfibrilláló HFrEF-betegek esetén	
7.3.1.	A vizsgálat lehetséges korlátai	78
8.	Következtetések	79
9.	Összefoglalás	81
10.	Summary	82
11.	Irodalomjegyzék	83
12.	Saját publikációk jegyzéke	108
	12.1. Disszertációhoz kapcsolódó közlemények	108
	12.2. Disszertációban nem szereplő közlemények	108
13.	Köszönetnyilvánítás	110

2. Rövidítések jegyzéke

AAI	pitvari demand ingerlési mód
AV	atrioventrikuláris, pitvar-kamrai
AF	atrial fibrillation, pitvarfibrilláció
BMI	Body mass index, testtömegindex
BPEG	British Pacing and Electrophysiology Group
BTSZB	bal Tawara-szár-blokk
CAFR	Conducted AF Response, átvezetett pitvarfibrillációra adott válasz
CE	Conformité européenne
CI	Confidence interval, konfidenciaintervallum
CRT	Cardiac resynchronization therapy, kardiális reszinkronizációs terápia
CRTee	Cardiac Resynchronization Therapy Efficacy Enhancements
CRT-D	Kardiális reszinkronizációs terápia biventrikuláris defibrillátorral
CRT-P	Kardiális reszinkronizációs terápia biventrikuláris pacemakerrel
%eCRT	effektív CRT-arány
eCRTAF	effektív CRT zajló pitvarfibrilláció során
CT	Computed tomography
DDD	pitvar-kamra szinkron, kétüregű, demand ingerlési mód
ESC	European Society of Cardiology, Európai Kardiológiai Társaság
EKG	elektrokardiogram
FDA	Food and Drug Administration
Fr	French, (1 French = 1/3 mm, katéterátmérő)
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség
HR	Hazard ratio
ICD	Implantable cardioverter defibrillator, beültethető kardioverter defibrillátor
LV	left ventricle, bal kamra
LVEF	Left ventricular ejection fraction, bal kamrai ejekciós frakció
%LVP	a vizsgálat kezdetén mért biventrikuláris ingerlési arány
MINORS	Methodological Index for Nonrandomized Studies

MR	Magnetic resonance, mágneses rezonancia
NASPE	North American Society of Pacing and Electrophysiology
NBG	NASPE/BPEG Generic
NYHA	New York Heart Association, a szívelégtelenség New York-i Kardiológus Társaság szerinti funkcionális stádium beosztása
OR	Odds ratio, esélyhányados
PM	pacemaker
POR	Peto odds ratio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RA	Right atrial, jobb pitvari
RAFT	Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure
RPO	Rate Profile Optimization, frekvenciaprofílt optimalizáló algoritmus
RV	Right ventricular, jobb kamrai
%RVP	Jobb kamrai ingerlési arány
SD	Standard deviation, szórás
SELECT-LV	Safety and Performance of Electrodes implanted in the Left Ventricle
SR	Sinus ritmus
VDD	pitvar-kamra szinkron, kamrai demand ingerlési mód
V _P	ingerelt (pacelt) ütés
VRR	Ventricular Rate Regulation, kamrai ütemszabályozás
V _S	érezkelt (senselt) ütés
VVI	kamrai demand ingerlési mód
VVIR	kamrai demand ingerlési mód frekvenciaválással
%V _p	összes biventrikuláris ingerlési arány (effektív + ineffektív)
WiSE	Wireless Stimulation Endocardially, vezeték nélküli endokardiális ingerlés

3. Bevezetés

1932-ben Albert Hyman amerikai kardiológusnak sikerült állatkísérletek során egy kezdetleges, saját készítésű elektromechanikus eszköz keltette elektromos impulzusok segítségével újraindítani a leállt szívműködést. Az ingerléshez használt készüléket, melyet egy kézi felhúzású rugó által meghajtott motor működtetett, „mesterséges pacemakernek” nevezte el (1).

A modern szívritmusszabályozó eszközök evolúciója több mint ötven évvel ezelőtt kezdődött és a fejlődés azóta is töretlenül tart. Az első, humán használatra fejlesztett készülékek terjedelmes, nagyméretű külső pacemakerek voltak, amelyek a szív mesterséges, bőrön keresztüli, elektromos ingerlésével kísérelték meg a kritikusan lassú szívműködést (bradycardia) okozó ingerképzési-, és ingervezetési zavarok gyógyítását. Az első transzvénás, endokardiális pacemaker-elektroda-beültetést 1958-ban végezték (2). A technológia fejlődésének köszönhetően, a következő évtizedtől kezdődően megjelentek a teljesen beültethető, transzvénás pacemaker-rendszerek, amelyek alapjaiban már nagymértékben hasonlítottak a napjainkban is használt eszközökhöz.

A hagyományos pacemaker-rendszer egy vagy több, leggyakrabban transzvénásan bevezetett, endokardiális elektródából és egy generátorból áll, mely utóbbi tartalmazza az energiaforrást (általában lítium akkumulátort), az elektródák csatlakozására szolgáló egységet és egyben a komplett elektronikát (vezérlésért felelős mikroprocesszort, kimeneti áramkört) is (3). A modern pacemakerek általában többféle funkcióval és üzemmóddal is rendelkeznek, amelyeket a 2002-ben felülvizsgált és frissített univerzális NBG (NASPE/BPEG) pacemaker-kódok egyértelműen definiálnak az 1. táblázatban látható módon (4).

1. táblázat. A pacemakerkezelés NASPE/BPEG által kidolgozott és 2002-ben felülvizsgált univerzális kódrendszere (NBG kód).

A legfelső sor a kódhoz használt betűk sorrendjét jelöli. VVIR pacemaker-üzemmód jelentése: az első „V” betű mutatja, hogy az ingerlés a kamrában történik; a második „V” jelöli, hogy az érzékelés is a kamrában történik; a harmadik betű az „I”, amely az érzékelt kamrai ütések ingerlést gátló hatását jelöli; a negyedik betű az „R” szimbolizálja, hogy a készülékben található mozgásérzékelő szenzor aktív és frekvenciaválasz-funkció került programozásra.

NASPE: North American Society of Pacing and Electrophysiology, BPEG: British Pacing and Electrophysiology Group, NBG: NASPE/BPEG Generic, VVIR: kamrai demand ingerlési mód frekvenciaválasszal

I	II	III	IV	V
Ingerelt szívüreg(ek)	Érzékelt szívüreg(ek)	Érzékelt ütésre adott válasz	Frekvenciaválasz-funkció	Multisite ingerlés
0 = nincs	0 = nincs	0 = nincs	0 = nincs	0 = nincs
A = pitvar	A = pitvar	T = ingerlés indítás („triggerelt”)	R = van ritmusmoduláció	A = pitvar
V = kamra	V = kamra	I = ingerlés gátlás		V = kamra
D = mindkettő (A+V)	D = mindkettő (A+V)	D = kettős (T+I)		D = mindkettő (A+V)

A mérnöki innovációknak és az orvostudomány fejlődésének köszönhetően, mára a hagyományos, bradycardia miatt beültetett pacemakerek mellett a csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség kezelésében használt, komplex működésű, beültethető defibrillátorral kombinált szívritmusszabályozó eszközök is a rendelkezésünkre állnak a mindennapi gyakorlatban. Bár az elmúlt néhány évtized során a pacemakergenerátorok mérete és az elektródák átmérője is jelentősen csökkent, valamint a telepélettartam és az elektródák tartóssága és minősége is szignifikánsan javult, azonban a rendszer alapvető koncepciója és kialakítása érdemben nem változott.

A vezeték nélküli technológia megjelenése jelentette az utóbbi években a pacemakerterápiában bekövetkező egyik legfontosabb paradigmaváltást. Az új koncepció, a teljesen intrakardiálisan elhelyezkedő pacemaker, jelentős áttörést jelenthet a generátorhoz és az elektródákhoz köthető szövödmények csökkentésében. A vezeték nélküli pacemakerekkel végzett nagyobb klinikai vizsgálatok során tapasztalt kedvező eredmények és az új technológia előnyei miatt jelenleg is további kutatások zajlanak. Ezek egyrészt az implantációhoz szükséges eszközök további fejlesztésével a szövödmények csökkentését, másrészt a leadless technológia szélesebb körben történő elterjesztését célozzák. Vezeték nélküli, bal kamrai endokardiális ingerlést megvalósító hibrid rendszerrel és a pitvar-kamrai szinkronitást fenntartó kétüregű érzékelésre képes,

teljesen vezeték nélküli pacemakerrendszerrel már lezajlottak ígéretes eredményekkel záruló, kis esetszámú klinikai vizsgálatok és a közeljövőben a leadless technológia szubkután defibrillátorral való kombinációja is várható az antitachycardia ingerlés megvalósíthatósága céljából (5-9).



A modern technikának köszönhetően napjainkban a szívritmusszabályozó terápia másik rohamosan fejlődő területe a fiziológiához hasonló kamrai depolarizációt eredményező, hatékonyabb kamrai ingerlést megvalósító rendszerek, mint a kardiális reszinkronizációs terápiát végző eszközök vagy a His-köteg ingerlésére képes pacemaker fejlesztése. A kardiális reszinkronizáció hatékonyságát növelő módszerek kutatása különös fontossággal bírhat, ha figyelembe vesszük a fejlett nyugati társadalmakban a szívelégtelenségben szenvedő betegpopuláció nagyságát és a betegség nem megfelelő módon történő kezelése során várható kedvezőtlen prognózist.

3.1. Vezeték nélküli, leadless pacemaker

A sokszor életmentő, hagyományos szívritmusszabályozó rendszerek leggyengébb pontjának hosszabb távon a transzvenás elektródák tűnnek: sérülhet a burkolatuk, eltörhetnek, csatlakozási problémák léphetnek fel, továbbá thromboemboliás eseményeket okozhatnak, illetve elfertőződhetnek (10-15). Mivel a fejlett országokban a betegek várható élettartama tovább emelkedik és egyre több pacemaker kerül beültetésre, valószínű, hogy a hosszabb távon jelentkező szövődmények száma is nőni fog. A hagyományos szívritmusszabályozó rendszerek Achilles-sarkát képező pacemaker-elektrodák leváltásának egyre fokozódó igénye vezetett a vezeték nélküli pacemaker kifejlesztéséhez. Az új, vezeték nélküli technológia valójában egy több évtizede létező elképzelés megvalósulása. Spickler és munkatársai kutyákon végzett kísérleteik alapján már 1970-ben leírták tapasztalataikat a transzvenás úton történő, vezeték nélküli intrakardiális pacemaker beültetéséről, amely a mai eszközök prototípusának tekinthető. Ezt követően azonban több, mint 40 évre volt szükség ahhoz, hogy az elektronika és elsősorban az energiatárolás technológiája eljusson a humán beültetésekhez szükséges szintre (16).

3.1.1. A leadless pacemakerek felépítése és működése

2012-ben elsőként a Nanostim vezeték nélküli pacemakerrendszer (St. Jude Medical, USA) került bevezetésre, amelyet egy évvel később követett a Micra transzkatóteres pacemaker rendszere (Medtronic, USA). A Nanostim 2013 októberében kapott CE (Conformité européenne) jelölést, azonban technikai okok miatt 2016-ban a gyártó által visszahívásra került és jelenleg nem forgalmazzák. A Micra 2015 áprilisában kapott CE jelölést és rá egy évre, 2016 áprilisában az FDA (Food and Drug Administration) engedélyt is megszerezte. A Nanostim 42 mm hosszú, míg a Micra 25,9 mm, ugyanakkor mindkét készülék közel azonos térfogatú (1 cm^3 vs $0,8 \text{ cm}^3$) (1. ábra).

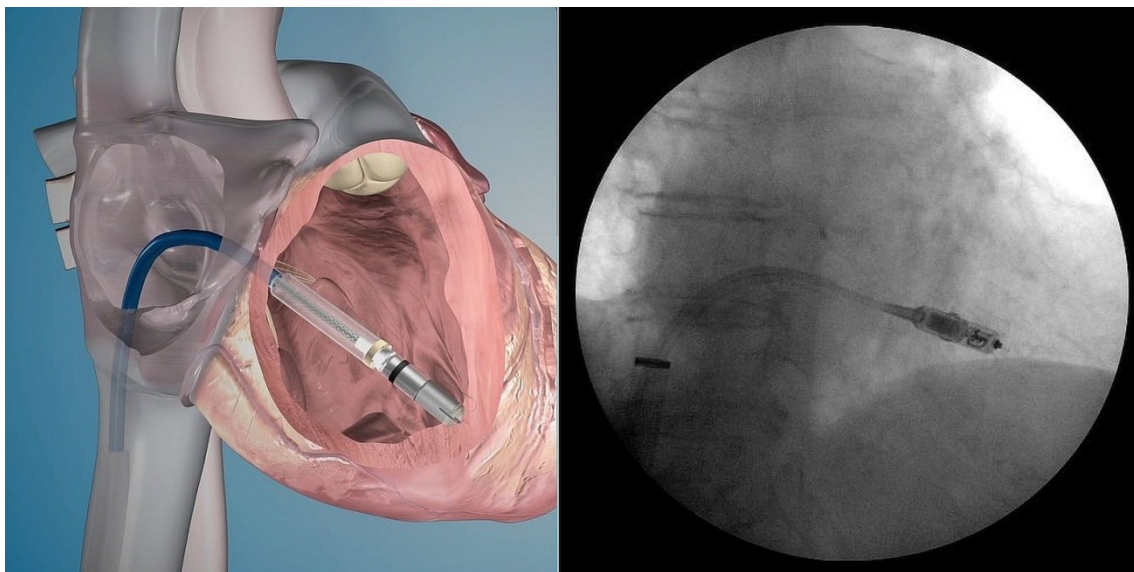
 Micra™	A leadless pacemakerek specifikációi	
 Nanostim™	Micra™	Nanostim™
Méret (mm)	25,9 x 6,7	42,0 x 5,99
Térfogat (cm ³)	0,8	1,0
Súly (gramm)	2	2
Fixációs mechanizmus	Nitinol horgacskák	Helikális csavarment
Sheath átmérő (French)	23 (belső)/27 (külső)	18 (belső)/21 (külső)
Ingerlési mód	VVI, VVIR	VVI, VVIR
Mozgásérzékeléshez használt szenzor	3-tengelyű akcelerométer	Hőmérséklet alapú
Kommunikációra használt technológia	Rádiófrekvencia	Vezetőképesség elvén alapuló (250 kHz)
Elemtípus	Lítium ezüstvanádium oxide/karbon monofluorid	Lítium karbon monofluorid
Várható elemélettartam	>10 év	>10 év

1. ábra. A leadless pacemakerek főbb jellemzői (Fotók forrása: Medtronic, St. Jude Medical)
 1 French: 1/3 mm, VVI: kamrai demand ingerlési mód, VVIR: kamrai demand ingerlési mód frekvenciaválasszal

Mindkét típus esetén, adekvát ingerküszöb és programozás mellett átlagosan 10-12 év a várható elemélettartam. A készülékek MR-kondicionálisak (Micra 1,5 és 3 T, teljes test; Nanostim 1,5 T, teljes test) és képesek a szívfrekvenciát a mozgáshoz adaptálni

hőmérséklet alapú érzékelő (Nanostim), illetve 3-tengelyű akcelerométer (Micra) segítségével.

A beültetés menete mindkét rendszer esetén hasonló: a kapszulaméretű vezeték nélküli pacemakereket helyi érzéstelenítés mellett, femorális véna punkciót követően, egy hajlítható végű katéter segítségével juttatják el a jobb kamrába. A munkacsatornául szolgáló bevezető hüvely a Nanostim esetén 18 French (Fr) belső- és 21 Fr (7 milliméter) külső átmérővel, míg a Micra esetén 23 Fr belső- és 27 Fr (9 milliméter) külső átmérővel bír. A katéter segítségével a jobb kamrában történő pozicionálást követően a készülék a megfelelőnek tűnő helyen (jobb kamra szeptumon vagy jobb kamra csúcsban) kerül implantálásra. A myocardiumhoz való rögzítés a Nanostim esetében egy helikális csavarmenet óramutató járásával megegyező irányú szívizomba történő tekerésével, míg a Micra beültetésekor 4 apró, hajlékony, elektromosan inaktív, öntáguló nitinol fémhorgocska segítségével történik (2. ábra) (17).



2. ábra. A Micra leadless pacemaker transzkatóteres beültetésének sematikus ábrázolása (bal oldali ábra, forrása: Medtronic), illetve posteroanterior (PA) mellkasröntgen felvétele (jobb oldali kép)

Ezután az általános elektromos paraméterek - ingerküszöb, jel nagyság és impedancia - mérése következik. Piccini és munkatársai által végzett vizsgálat eredményei alapján a Micra pacemaker beültetésekor célszerű a 2 V alatti ingerküszöb elérése, magasabb

értékek esetén a készülék repozicionálása megfontolandó (18). Megfelelő elektromos paraméterek mérését követően nagy felbontású fluoroszkópia mellett enyhe, folyamatos húzással a fixációs mechanizmus stabilitásának tesztelése történik. A kapszula pacemakerek csak egy sikeres húzás tesztet követően kerülhetnek teljes elengedésre a katéterből. Amennyiben a végleges beültetés előtt kimozdulás észlelhető, a leadless pacemakerek katéteres úton könnyen visszahúzóhatók és eltávolíthatók. Abban az esetben, ha a beültetett pacemaker későbbi eltávolítása szükséges, a Nanostim esetében erre a célra dedikált 1 vagy 3 hurokkal ellátott mozgatható katéter áll rendelkezésre, míg a Micra esetén az eszköz megragadása egy hagyományos hajlított hurok és a beültetéshez használt „dokkoló” katéter kombinációjával valósítható meg. A készülékek visszahúzására és biztonságos eltávolítására rövid- és középtávon már rendelkezünk biztató adatokkal (19-21). Az intrakardiális pacemakerrel kapcsolatban egyelőre nem tisztázott kérdés, hogy az elem kimerülésének közeledtével mi a megfelelő stratégia. Az erre vonatkozó hosszútávú adatok jelenleg még nem állnak rendelkezésünkre. A rutinszerűen végzett extrakció lehetősége valószínűtlen megoldás a leadless pacemakerek hosszabb távon várható, közel teljes endotelizációja miatt (22-25). Kísérleti adatok inkább a lemerült eszközök szívben hagyását és kikapcsolását vetítik előre, mivel a kis térfogatú, 1 cm³-es pacemakerek a jobb kamra működésére nagy valószínűséggel nincsenek káros hatással és akár egy újabb leadless pacemaker is implantálható a szívüregbe kedvezőtlen haemodinamikai hatás nélkül (26).

3.1.2. Klinikai adatok és evidenciák a működésről és biztonságosságról

Az első humán, vezeték nélküli pacemaker vizsgálat a LEADLESS (NCT01700244) trial volt. Három különböző centrumban 33 beteg került bevonásra 2012 decembere és 2013 áprilisa között (27). 32 betegbe (97%) ültettek sikeresen Nanostim készüléket és a 90 napos utánkövetési időszak során a betegek 94%-ánál (31/33) nem tapasztaltak súlyos nemkívánatos eseményt. Major szövődményként egy betegnél szívtamponád fordult elő, amely szívsebészeti beavatkozást igényelt (2 héttel később a beteg ischaemiás stroke következtében elhunyt). A fennmaradó 31 betegnél 12 hónap utánkövetés során tartósan megfelelő elektromos paramétereket mértek és

pacemakerhez köthető szövődményt nem tapasztaltak (28). A következő klinikai vizsgálat a LEADLESS II volt (The LEADLESS Pacemaker IDE Study, NCT02030418), amely 3 ország (USA, Kanada, Ausztrália) 56 centrumában zajlott prospektív, nem randomizált módon, a vezeték nélküli pacemakerrendszer biztonságosságának és hatékonyságának megítélése céljából (29). A vizsgálatba 526 beteg került bevonásra 2014 februárja és 2015 júniusa között (átlagéletkor 75 ± 8 év, 62% férfi). A vizsgálat során 95,8%-os beültetési sikerarányt értek el (504/526), a beavatkozáshoz szükséges átlagos időtartam $28,6 \pm 17,8$ perc volt és a betegek 70%-ánál az elsőként választott pozícióba sikerült beültetni a készüléket. Egyértelműen készülékhez köthető, súlyos nemkívánatos esemény 34 (6,5%) betegben fordult elő. Perikardiális folyadékgyülem a betegek 1,5%-ában jelentkezett, amely 1,1%-ban igényelt intervenciót. Érszövődmények (vérzés, arteriovenózus fistula, pszeudoaneurizma, a punkciós nyílás sebészi zárása) a betegek 1,2%-ában, pacemaker-kimozdulás pedig 1,1%-ban fordult elő. 4 beteg esetén (0,8%) a pacemaker eltávolítására került sor (intervallum 1-413 nap) megemelkedett ingerküszöb miatt. Az első 12 hónapban szignifikáns javulás volt megfigyelhető az átlagos jel nagyság (R-hullámnak megfelelő intrakardiális kamrai jel) és ingerküszöb tekintetében, míg az impedancia szignifikáns csökkenést mutatott. 2016 októberében a gyártó (korábban St. Jude Medical, ma már Abbott) figyelmeztetést és beültetési tilalmat adott ki a Nanostim-re, miután a betegek 0,5%-ánál (7/1423) elemmeghibásodást észleltek 29-37 hónappal az implantációt követően.

Időrendben a harmadik klinikai vizsgálat a Micra-val történt (Micra Transcatheter Pacing Study, NCT02004873), amely szintén egy globális, multicentrikus, prospektív, nem randomizált vizsgálat volt a készülék biztonságosságának és hatékonyságának igazolására (30-32). A vizsgálatba összesen 725, I. vagy II. osztályú VVIR pacemakerbeültetés indikációjával rendelkező beteg - a 2008-as amerikai pacemaker-ajánlás szerint (33) - került bevonásra (átlagéletkor $75,9 \pm 10,9$ év, 58,8% férfi) 2013 decembere és 2015 májusa között. A betegek 99,2%-ánál sikeres beültetést végeztek (719/725), a beavatkozáshoz szükséges átlagos időtartam $23,0 \pm 15,3$ perc volt. Egyértelműen készülékhez köthető major szövődmény 25 betegben (3,4%) fordult elő: szívperforáció 1,6%-ban (csak az első 6 hónap analízise mutatott 1,6%-ot, viszont a későbbiekben a teljes vizsgálatban 1,52% volt a perforáció

előfordulása, perikardiocentézis 1,0%-ban, szívsebészeti beavatkozás 0,3%-ban történt), érszövődmények (arteriovenózus fisztula, pszeudoaneurizma) 0,7%-ban, vénás thromboemboliás események 0,3%-ban, megemelkedett ingerküszöb a betegek 0,3%-ában jelentkezett. Pacemakerdiszlokáció nem történt és az elektromos paraméterek is stabilak maradtak az első 6 hónapnyi utánkövetés során (2. táblázat).

2. táblázat. A leadless pacemakerrel történt két nagyobb klinikai vizsgálat (LEADLESS II, Micra Transcatheter Pacing Study) legfontosabb eredményei.

Leadless intrakardiális pacemaker	Betegszám (n)	Sikeres beültetések (%)	Major szövődmények (%)	Perforáció/perikardiális effúzió (%)	Készülék-kimozdulás (%)
Nanostim™	526	95,8	6,5	1,5	1,1
Micra™	725	99,2	3,4	1,6*	0

*A Micra vizsgálatban a teljes populációra nézve 1,52% volt a perforáció/perikardiális effúzió előfordulása és csak az első 6 hónap analízise mutatott 1,6%-ot!

A két nagy leadless klinikai vizsgálat szövődmény rátájának összehasonlítását nehezíti az elsődleges biztonságossági végpontok vizsgálatonként eltérő definiálása. A LEADLESS II során észlelt 6,5%-os, készülékhez köthető, súlyos nemkívánatos események aránya a Micra vizsgálat major szövődményekre vonatkozó kritérium rendszerét használva 4,9%-ra módosul. Perikardiális effúzió mindkét vizsgálatban a betegek közel 1,5%-át érintette, azonban készülékmozdulás csak a Nanostim beültetések kapcsán fordult elő (1,1%), amelynek részben oka lehet az eltérő hatékonyságú rögzítő mechanizmus használata.

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztályán 2014 februárjában a Micra klinikai vizsgálat keretein belül a világon harmadikként ültethettünk be vezeték nélküli pacemakert, és az ezt követően elvégzett 55 sikeres implantációval intézetünk lett a legnagyobb esetszámmal bíró centrum. Duray Gábor és munkatársai a vizsgálaton belül részletesen tanulmányozták hosszabb távon is a rendszer biztonságosságát és működését, amely során a kedvező primer eredmények megerősítést nyertek (34). Egyéves utánkövetés alatt a betegek 96%-ánál nem fordult elő major szövődmény. Az első 24 hónapban a jobb kamrai ingerküszöb alacsony és stabil maradt, valamint az implantációtól számítva a becsült várható elemélettartam 12,1

év volt. Post hoc analízist folytatva, az új vezeték nélküli pacemaker biztonságosságát és működését a „hagyományos” pacemakerrel is összehasonlították, felhasználva ehhez 2667 beteg adatát, 6 korábbi, Medtronic által szponzorált kétüregű pacemakerrel történt vizsgálatból. Az analízishez a jobb pitvari elektródához köthető nemkívánatos eseményeket kizárták és propensity score matching módszerrel párosítást végeztek. A vizsgálat igazolta, hogy az implantációt követő első 12 hónapban a Micra beültetésen átesett betegeknél a major szövődmények rizikója 48%-kal alacsonyabb volt (HR, 0,52; 95% CI 0,35-0,77; p =0,001) a klasszikus transzvéna pacemaker-csoporthoz képest. A rizikócsökkenés elsősorban a hospitalizációban bekövetkező 47%-os relatív rizikócsökkenés és a pacemaker-revíziók 82%-os relatív rizikócsökkenésének volt köszönhető. A major szövődmények alacsonyabb rizikója a Micra betegek valamennyi alcsoportjában (életkor, nem, társbetegségek szerinti csoportok) megfigyelhető volt. Roberts és munkatársai 2017-ben ismertették a Micra „post-approval” regiszter rövidtávú utánkövetésének adatait, amely valós, mindennapi körülmények mellett is megerősítette a Micra vizsgálat kedvező eredményeit. A regiszterben szereplő betegek 99,6%-ánál (792/795) sikeres implantáció történt. A beültetést követő 30 napon belül a major szövődményarány 1,51%-nak bizonyult, azonban perikardiális folyadékgyülem, illetve perforáció csak a betegek 0,13%-ánál, készülékkimozdulás és szepszis ugyancsak 0,13%-uknál fordult elő. A Micra vizsgálat során tapasztaltakhoz képest a regiszterben szereplő betegek major szövődményarányának csökkenése volt észlelhető a korrigált elemzést követően is, amely azonban nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (Odds Ratio, 0,58, 95% CI, 0,27-1,25; p =0,16) (35). A Micra „post-approval” regiszter középtávú utánkövetésének eredményeit 2018-ban publikálták, mely vizsgálatban már 1817 beteg szerepelt. A kimagasló 99,1%-os beültetési sikerarány mellett a major szövődményarány 12 hónap alatt 2,7% volt, amely továbbra is egy kedvezőbb trendet mutatott az eredeti Micra vizsgálat során észleltekhöz képest (36).

A Nanostim esetén is bizonyítást nyert a leadless pacemakerek konvencionális VVI pacemakerrel szembeni kedvezőbb szövődményaránya rövid (≤ 1 hónap) - és középtávon ($> 1-18$ hónap). Az összehasonlítás során az egyik csoportot 718 leadless pacemakerrel rendelkező páciens alkotta, míg a másik kohorsz 1436 „propensity score” módszere alapján párosított, transzvéna VVI pacemakerbeültetésen átesett betegből állt (USA, Truven Health MarketScan). A vizsgálatban egy hónapon belül, a leadless

csoportban a betegek 5,8%-ánál észleltek szövődményt (készülékkimozdulás 0,97%, perikardiális effúzió 1,53%), míg a hagyományos pacemaker-csoportban a betegek 9,4%-ánál (elektródához köthető nemkívánatos esemény 7,6%, infekció 1,74%). Egy hónap után, középtávon a leadless csoportban csupán 0,56%, míg a hagyományos pacemaker-csoportban 4,94% volt a szövődmények aránya. A leadless pacemaker-csoportban tapasztalt kedvező rövid- és középtávú eredmények elsősorban az alacsony fertőzésarányának, valamint a telepzsebhez- és elektródához köthető szövődmények eliminálásának volt köszönhető (37). Indirekt összehasonlítások alapján a transzvéna együregű pacemakerekhez képest az újfajta eszközök azonos hatékonyság mellett rövid- és középtávon biztonságosabbnak tűnnek.

A leadless pacemaker magas fertőzésveszéllyel járó állapotokban történő alkalmazhatóságáról is egyre több, az eszköz biztonságosságát igazoló klinikai adat áll rendelkezésünkre. Kedvező eredmények születtek krónikus veseelégtelenségben szenvedő, rendszeres hemodialízis kezelésben részesülő betegekkel, valamint hagyományos pacemaker fertőzésen és rendszereltávolításon átesett betegekkel történt vizsgálatok esetén, mely kórállapotok a leadless pacemakerbeültetés egy speciális indikációs körét is képezhetik a jövőben (38-41).

Összességében megállapítható, hogy a nagy klinikai vizsgálatok a biztonságosság és a működés tekintetében mindkét vezeték nélküli rendszer esetén hasonlóan kedvező eredményekkel zárultak. A vezeték nélküli pacemaker elterjedésével, az évtizedek óta használt transzvéna pacemaker-elektrodákhoz, illetve a telepzsebhez köthető szövődmények számának jelentős csökkenése várható. A klasszikus, transzvéna pacemakerrel történő direkt összehasonlítás és a klinikumban betöltendő szerepük pontosabb meghatározása céljából a jövőben randomizált vizsgálatok elvégzése szükséges.

3.1.3. A szívperforáció kialakulásának kockázata együregű leadless kamrai pacemaker és a hagyományos pacemaker beültetése során

A 21. század modern eszközei ellenére továbbra is számottevő egyes szövődmények gyakorisága a konvencionális pacemaker beültetése kapcsán. A

posztoperatív első hónapokban nem kívánt eseményekkel a betegek akár 10%-ánál is számolni kell, amelyek elsősorban a generátorhoz (bőrerózió, telepzszeb-hematóma, telepzszeb-infekció), valamint az elektróda beültetéséhez (légmell, szívperforáció, elektródakimozdulás) köthetők (42, 43). A vezeték nélküli, transzkatóteresen beültetett pacemakerek a hagyományos szívritmusszabályozó-kezelés során előforduló leggyakoribb szövődmények kivédésére lettek kifejlesztve. A leadless pacemakerekkel végzett két nagyobb klinikai vizsgálatban (LEADLESS II, Micra vizsgálat) a klasszikus pacemaker-implantációhoz köthető szövődmények, mint például a légmell, telepzszeb- vagy elektróda-infekció egyáltalán nem fordultak elő, de helyettük a femorális régióban punkciós érszövődmények, valamint szívperforáció jelentkezett, mely utóbbinak súlyos következményei lehettek. Ezen újfajta szövődmények előfordulása között nem volt érdemi különbség a két vezeték nélküli pacemaker alkalmazása során, perikardiális effúzió mindkét tanulmányban a betegek közel 1,5%-át érintette és a többségüknél további intervenciót igényelt (29, 32).

A transzvenás úton történő, konvencionális endokardiális pacemaker-elektrodák implantációja napjainkban egy relatíve egyszerű és biztonságos, nagy számban végzett beavatkozásnak számít. A procedúra egyik legsúlyosabb lehetséges szövődményének, az elektródaperforációnak a gyakoriságáról különböző esettanulmányokból (44-47), prospektív (42, 48-54) vagy retrospektív (55-72) klinikai vizsgálatokból és regiszterekből (73, 74) származó különböző adatok állnak rendelkezésünkre, azonban az elektródaperforáció előfordulásával kapcsolatban átfogó részletes elemzés ezidáig nem történt.

3.1.4. Az együregű leadless pacemakerbeültetés indikációi

A vezeték nélküli együregű kamrai pacemakerek beültetése a hagyományos, együregű - VVI és VVIR - pacemaker-implantáció indikációjával rendelkező betegek körében jön szóba. A leadless pacemakerekkel végzett nagy klinikai vizsgálatokban, az implantáció leggyakoribb okát a permanens pitvarfibrilláció mellett jelentkező atrioventrikuláris (AV) blokk jelentette (75). A leadless pacemaker beültetése előnyös lehet, ha a hagyományos együregű, transzvenás jobb kamrai pacemaker implantációja

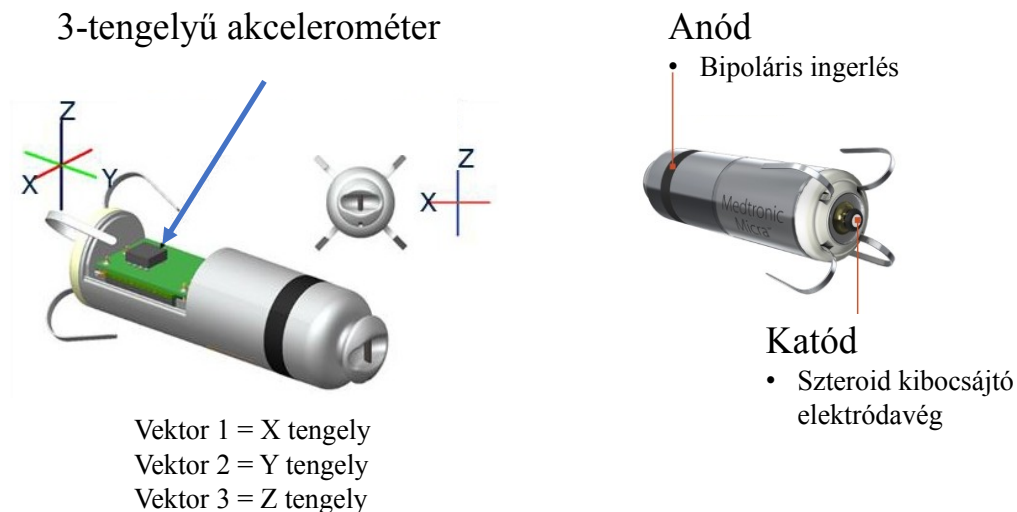
jelentős rizikóval bír, vagy nem jön szóba, mint például az anamnézisben szereplő gyakori elektróda/telepzszeb-szövődmények, szívbelhártya-gyulladás, tartós intravénás katéterviselés, reguláris hemodialízis kezelés, illetve ismert vénás szűkület vagy elzáródás (véna subclavia, véna cava superior) eseteiben. Magyarországon jelenleg a limitált elérhetőség miatt válogatott esetekben javasolható az újfajta technológia használata, egyénenként történő gondos mérlegelést követően.

3.1.5. Frekvenciaválasz-funkció a Micra együregű leadless pacemakerben

A terhelésre jelentkező fiziológiás szívfrekvencia-emelkedés egyes betegekben hiányozhat. A limitált pulzusszámválasz kronotróp inkompetenciát jelez, amely terhelés során az elmaradó perctérfogat-növekedés miatt panaszok kialakulásához, valamint az életminőség romlásához vezethet. A konvencionális pacemakerek régóta képesek szenzorai - elsősorban mozgást érzékelő, gyorsulásmérő (akcelerométer) - segítségével a fizikai aktivitás mértékének megfelelően megemelni a szív ingerlésének ütemét, ezáltal a szívfrekvenciát, amelynek következtében a pacemakerrel élő betegek terhelhetősége és életminősége javulhat. Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) pacemakerterápiára vonatkozó legutolsó, 2013-as irányelve permanens pitvarfibrilláció mellett jelentkező AV-blokk miatt pacemakerbeültetésen átesett betegeknél javasolja (I. osztályú, C evidenciaszintű ajánlás) a frekvenciaválasz-funkció használatát (76).

Az új, leadless szívritmusszabályozó eszközök esetén a frekvenciaválasz-funkcióhoz szükséges mozgásérzékelés nehézségét az okozza, hogy az intrakardiális jobb kamrai pacemaker a folyamatosan mozgó szívben helyezkedik el. A Micra pacemaker egy újfajta, 3-tengelyű akcelerométert használ a beteg testmozgásának érzékelésére, amely egyszerre képes elkülöníteni a szív mozgását is (3. ábra). A Micra pacemaker frekvenciaválasz-funkcióját Lloyd és munkatársai részletesen elemezték vizsgálatuk során, amelynek kapcsán az új akcelerométer működése is leírásra került (77). A páciens aktivitását a készülék 3-tengelyű akcelerométere érzékeli, mely szenzort az egyes testhelyzet-változtatások és mozgások hatására különböző nagyságú ingerek érik. A készülék ezekhez a különböző intenzitású bejövő jelekhez arányos mértékben, numerikusan kifejezett aktivitási értékeket rendel, és ezek nagysága segítségével képes

meghatározni a beteg aktivitási szintjét. A pacemaker ezt követően az ingerlés ütemét a szükséges mértékben fokozatosan megemeli az adott aktivitási szinthez tartozó, előre programozott célfrekvencia elérése céljából.



3. ábra. A Micra pacemaker és az újfajta, 3-tengelyű mozgásérzékelő.

Az ábra bal oldalán látható az akcelerométer sematikus ábrázolása. Az akcelerométer X és Z tengelye a „kapszula” pacemaker hossz tengelyére merőleges, sugárirányú, míg az Y tengely iránya egybeesik a készülék hossz tengelyével. Az X tengely jelenti a Vektor 1-et, az Y tengely jelenti a Vektor 2-t és a Z tengely jelenti a Vektor 3-at, amelyeket csak manuálisan a pacemaker-programozó segítségével lehet kiválasztani és programozni. Egyszerre csupán egy vektor lehet aktív a 3-tengelyű akcelerométer működése során.

Az ábra jobb oldala szemlélteti a Micra pacemaker azon elemeit, amelyek a bipoláris ingerlést lehetővé teszik: (1) katódként funkcionáló, szteroidkibocsájtó disztális pólus, (2) proximálisan található anódként funkcionáló gyűrű elektróda.

A 3. ábrán látható módon, a szenzor a három aktivitást mérő vektor segítségével a háromdimenziós tér összes lehetséges irányában képes érzékelni, azonban egyszerre csak egy vektor lehet aktív, ezért a beteg térbeli mozgásának csupán a kiválasztott vektorra eső vetülete kerül mérésre az aktuális aktivitási szint meghatározásához. Az akcelerométer aktuálisan érzékelésre használt tengelyén beérkező jeleket a készülék 1-10 Hz-es frekvenciatartományban szűri, a szív mozgása által okozott szignálok minél hatékonyabb kiküszöbölése céljából, amelyek intenzitása ráadásul változhat a különböző testhelyzetekben. Mivel a tökéletes szűrés nem lehetséges, ezért az aktivitási értékek folyamatosan, nyugalmi állapotban is nagyobbak nullánál, eltérően a

hagyományos pacemakerek működése során tapasztaltakkal. A megfelelő működéshez rendkívül fontos emiatt a nyugalomban, illetve a mozgás során mérhető aktivitási értékek adekvát elkülönítése, amely történhet a készülék által automatikusan, de szükség esetén az aktivitási szintekhez tartozó értékek manuálisan is meghatározhatók és programozhatók. A frekvenciaprofil optimalizálását végző automatikus algoritmus (Rate Profile Optimization, RPO) a pacemakeringerlés frekvencia eloszlását naponta összehasonlítja a tervezett frekvenciaeloszlással és amennyiben a kettő között különbség észlelhető, újralibrálja és átállítja az egyes aktivitási szinteket elkülönítő határértékeket.

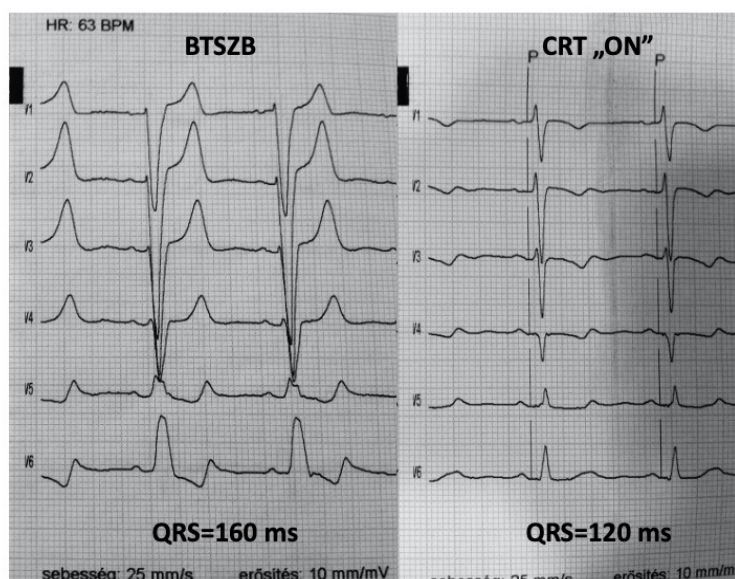
3.2. Kardiális reszinkronizációs terápia

3.2.1. A kardiális reszinkronizációs terápia hatásmechanizmusa és gyakorlata

Az intraventriculáris ingervezetési zavarok a szív kamráinak időben elhúzódozó elektromos aktivációját okozzák és az EKG-n kiszélesedett (>120 ms) QRS-komplexust eredményeznek. Csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; LVEF <40%) szenvedő betegek akár harmadánál megfigyelhető társuló intraventriculáris ingervezetési zavar, amely tovább ronthatja a károsodott pumpafunkciót, valamint növelheti a hirtelen szívhalál rizikóját és a mortalitást (78, 79). A HFrEF-ben szenvedő betegekben a széles QRS-komplexust eredményező kamrai ingervezetési zavarok közül a leggyakoribb a bal Tawara-szár-blokk (BTSZB), amely az egyéb intraventriculáris vezetési zavarokkal összehasonlítva kedvezőtlenebb prognózissal járhat (80). Bal Tawara-szár-blokk morfológia fennállásakor a jelentősen meglassult elektromos aktiváció következtében legkésőbb a bal kamra laterális és hátsó falának részletei depolarizálódnak, amelynek hatására szignifikáns késés alakul ki a kamrai sövény, azaz a szeptum és a laterális fal kontrakciója között. Ez mechanikus disszinkroniát okoz, amelynek következtében a bal kamrai kontraktilitás csökken, a szívizom oxigénfogyasztása és energiaigénye megnő,

az intracelluláris anyagsere romlik, és mindezek hosszabb távon a bal kamra kóros átépüléséhez, bal kamrai remodelláció kialakulásához vezethetnek (81).

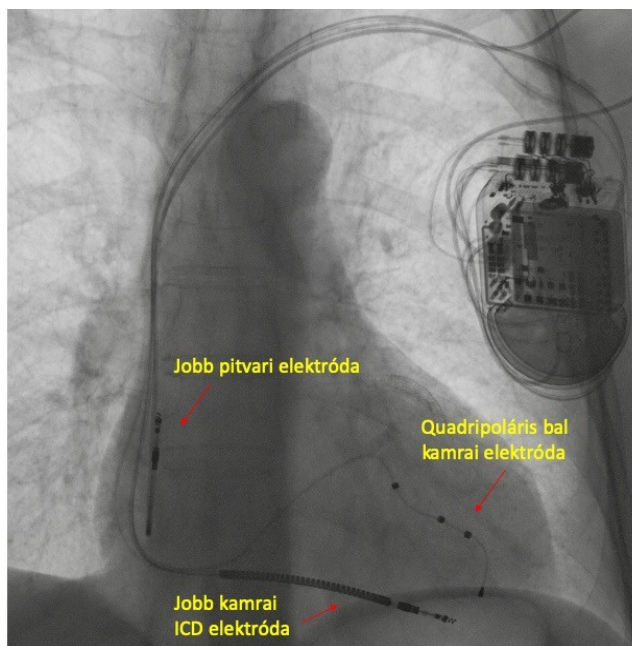
A kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) a szív károsodott elektromos aktivációja következtében kialakuló elektromechanikus disszinkronia gyógyítására kifejlesztett pacemakerterápiás eljárás. A reszinkronizációs kezelés során a jobb és bal kamrák összehangolt szinkron vagy szekvenciális elektromos ingerlése történik, amely kedvező esetben az EKG-n keskenyebb QRS-komplexus képében manifesztálódó, gyorsabb bal kamrai depolarizációt (4. ábra), hatékonyabb, szinkronizált kontrakciókat és bal kamra funkciójavulást, valamint a funkcionális mitrális elégtelenség csökkenését is eredményezheti. A biventrikuláris ingerlés további előnye, hogy a myocardium kontraktilitásának fokozása ellenére a szívizomzat oxigénigényét nem növeli, szemben a szívelégtelenség terápiájában használt klasszikus pozitív inotrop kezelésekkel, továbbá tartósan képes csökkenteni a szívelégtelenségben kórosan fokozott szimpatikus tónust (82, 83).



4. ábra. Biventrikuláris ingerlés hatására a QRS szélessége 160 ms-ról 120 ms-ra csökken. BTSZB: bal Tawara-szár-blokk, CRT „ON”: kardiális reszinkronizációs terápia bekapcsolva

A kardiális reszinkronizációs kezelést végző eszközök között biventrikuláris pacemakerek (CRT-P) és beültethető kardioverter defibrillátorral (ICD) kombinált biventrikuláris ingerlést végző rendszerek (CRT-D) különböztethetők meg. A CRT-P-t

vagy CRT-D-t rendszerint három elektróda, egy pitvari és két kamrai (jobb és bal kamrai) alkotja, amelyek leggyakrabban transzvenás úton, a bal véna subclavia felől kerülnek bevezetésre és beültetésre (5. ábra).



5. ábra. CRT-D elektródáinak röntgenképe, anteroposterior projekció.
A jobb pitvarban bipoláris (kétpólusú) pitvari elektróda, a jobb kamrában ICD-elektroda látható. A bal kamrát stimuláló quadripoláris (négy pólusú) bal kamrai elektróda a sinus coronarius egyik laterális oldalvénájában található.
CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápia biventrikuláris defibrillátorral, ICD: beültethető kardioverter defibrillátor

Az atrio-biventrikuláris rendszer által végzett hatékony reszinkronizációs kezeléshez szükséges optimális pitvar-kamrai átvezetési idő, valamint a kamrák közötti késleltetés beállításához mindhárom elektróda megfelelő működése szükséges. A beültetés során a pitvari pacemaker-elektroda a jobb pitvarban, a jobb kamrai pacemaker- vagy defibrillátor-elektroda lehetőség szerint a jobb kamrai szeptumon vagy a jobb kamra csúcsi régiójában kerül rögzítésre. Az implantáció legkomplexebb és legnehezebb részét a bal kamrai elektróda beültetése jelenti, amelyet a legtöbb centrumban rutinszerűen a sinus coronarius retrográd katéterezésén keresztül végeznek. A beavatkozás kezdetén a sinus coronariusba kontrasztanyag befecskendezésével érfestés történik a vénás rendszer vizualizációja céljából, majd az implantáció következő lépése az elektróda

beültetése az optimálisnak ítélt vénás oldalágba, szelektív kanulálásra alkalmas hüvelyek („sheathek”) használatával és PTCA drót segítségével, úgynevezett „over the wire” technika alkalmazásával. A bal kamrai elektródát lehetőség szerint a legkésőbb aktiválódó bal kamrai falrészlet epikardiálisan futó vénaágába javasolt beültetni. BTSZB fennállásakor az optimális bal kamrai elektróda pozíciót általában egy posterolateralis vagy lateralis oldalvéna bazális és középső szakasza jelenti. Az utóbbi néhány évben tapasztalt beültetési sikerarány javulásban és a szövődmények csökkenésében fontos szerepet játszhatott a négypólusú, quadripoláris bal kamrai elektródák megjelenése (84), mely típushoz kedvezőbb klinikai kimenetel társulhat a hagyományos bipoláris bal kamrai elektródákkal összehasonlítva (85).

Az újfajta bal kamrai elektródák megjelenése és a folyamatosan fejlődő implantációs technikák ellenére azonban a transzvéna beültetést számos anatómiai tényező megnehezítheti vagy megakadályozhatja. Klinikai vizsgálatok adatai szerint napjainkban a sikertelen implantációk aránya 2,4-5,0% közé tehető (86, 87). Amennyiben a kardiális reszinkronizációs terápiához szükséges megfelelően működő transzvéna bal kamrai elektróda beültetés nem kivitelezhető, abban az esetben alternatív lehetőségként kétféle módszer jön számításba: az elektróda szívsebészeti beavatkozás során mini thoracotomiából történő epikardiális felvarrása, míg a másik opció a bal kamra ürege felől történő endokardiális bal kamrai elektróda beültetése transzseptális (pitvari vagy kamrai sövény) punkciót követően, vagy a bal kamra csúcsának punkcióján keresztül (88-91). Az endokardiális bal kamrai ingerlési mód fiziológiásabb, gyorsabb bal kamrai depolarizációval jár az epikardiális ingerléshez képest, amely hatékonyabb CRT-t eredményezhet, azonban nagy hátránya a módszernek, hogy élethosszigan antikoaguláns-kezelést tesz szükségessé a thromboembólia fokozott rizikója miatt. A kedvezőbb haemodinamikai tulajdonságok miatt jelenleg is intenzív kutatás folyik egy vezeték nélküli, bal kamrai elektródát használó CRT-rendszerrel (WiSE CRT system; EBR Systems, Sunnyvale, California), amellyel a kis esetszámú SELECT-LV vizsgálat során biztató eredmények születtek biztonságosság és hatékonyság tekintetében (5).

Az optimális gyógyszeres kezelés ellenére panaszos, szívelégtelenségben szenvedő betegek nagy csoportján belül a CRT elsősorban a bal Tawara-szár-blokk morfológiájú és széles QRS-sel (≥ 130 ms) járó intraventrikuláris vezetési zavarok

fennállásakor, közepesen- és súlyosan csökkent szisztolés bal kamra funkciójú betegek (HF_rEF) körében alkalmazott eszközös terápiás módszer, amelynek hatékonyságát számos randomizált és nem randomizált nemzetközi klinikai vizsgálatban kimutatták, dominálónan sinus ritmusban lévő betegek esetén. A kardiális reszinkronizációs kezelés következtében, mind a szubjektív paraméterek javulása, mind a CRT morbiditásra és mortalitásra kifejtett, szignifikánsan kedvező hatása is igazolódott az elmúlt 20 év során. Mindezek alapján megfelelően válogatott betegek esetén az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) ma már több I. osztályú, A és B evidenciaszintű indikációt is megfogalmaz ezen eszközös terápia használata mellett (92). A legfontosabb aktuális CRT-ajánlásokat a 3. táblázat foglalja össze. Az egyes indikációk optimális gyógyszeres kezelésben részesülő, panaszos (NYHA II-IV), krónikus szisztolés szívelégtelenségben szenvedő, 35%-os vagy kisebb bal kamrai ejekciós frakciójú betegek vonatkoznak.

3. táblázat. Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) kardiális reszinkronizációs kezelésre vonatkozó, 2016-ban megjelent, legújabb, érvényben lévő ajánlásának módosított verziója. A táblázat eredeti forrása: Ponikowski és munkatársai. (2016) Eur Heart J, 37: 2129-2200.

Ajánlások	Osztály	Evidencia-szint
SR, BTSZB, QRS \geq 150 ms, NYHA II-IV	I	A
SR, BTSZB, QRS 130-149 ms, NYHA II-IV	I	B
SR, nem BTSZB, QRS \geq 150 ms, NYHA II-IV	IIa	B
SR, nem BTSZB, QRS 130-149 ms, NYHA II-IV	IIb	B
Permanens pitvarfibrilláció, QRS \geq 130 ms, NYHA III-IV	IIa	B
II-III. fokú AV-blokk, várhatóan magas %RVP, HF _r EF	I	A
QRS szélesség <130 ms	III	A

SR: sinus ritmus, BTSZB: bal Tawara-szár-blokk, NYHA: a szívelégtelenség New York-i Kardiológus Társaság szerinti funkcionális stádium beosztása, AV: pitvar-kamrai, %RVP: jobb kamrai ingerlési arány, HF_rEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség

A várhatóan magas jobb kamrai ingerlési arány kedvezőtlen hatásainak kiküszöbölésére az irányelv minden, II-III. fokú AV-blokk miatt konvencionális pacemaker indikációval rendelkező HF_rEF-beteg „de novo” implantációja esetében I. osztályú, A evidenciaszintű ajánlást fogalmaz meg a CRT alkalmazását illetően az RV ingerléssel szemben NYHA funkcionális osztálytól függetlenül. Optimális gyógyszeres kezelés ellenére a szívelégtelenség tüneteinek romlását mutató HF_rEF-betegeknél, a pacemaker vagy ICD-

rendszerekről CRT-re történő ún. upgrade beavatkozások magas jobb kamrai ingerlési arány esetén IIb osztályú, B evidenciaszintű ajánlasként szerepelnek a legutóbbi európai irányelvben (92). Egy kis esetszámú, prospektív, megfigyeléses vizsgálatban a beültetési sikerarány és a CRT-reszponderitás hasonlóan bizonyult a „de novo” implantáción és az upgraden átesett betegek csoportjában (93). Az upgrade beavatkozások esetén azonban csak korlátozottan állnak rendelkezésre bizonyítékok a klinikai kimenetelre vonatkozóan. Multicentrikus, megfigyeléses vizsgálatunkban, CRT-D upgrade beavatkozásokat követően, mind a klinikai válasz, mind a hosszú távú túlélés kedvezőtlenebbnek bizonyult, mint a „de novo” CRT-D implantációk esetén (94). Egy 2018-ban publikált metaanalízis ugyanakkor a klinikai kimenetel szempontjából nem talált szignifikáns különbséget a „de novo” CRT implantáción és CRT upgraden átesett betegek között (95). A témában jelenleg egy prospektív, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálat is zajlik (BUDAPEST-CRT Upgrade Study; NCT02270840), amely elsőként vizsgálja a CRT upgrade hatását a legfontosabb kemény végpontokra nézve és várhatóan a tanulmány további fontos evidenciákat szolgáltat ebben a vonatkozásban (96).

A halálozás csökkentésében és a szívelégtelenség progressziója miatti kórházi felvételek számának mérséklésében lényeges szerepe van a kardiális reszinkronizációs kezelés következtében javuló vagy akár normalizálódó bal kamrai geometriával és funkcióval jellemezhető reverz remodelációnak. Azonban több különböző tanulmány adatai szerint ez a képalkotó vizsgálatokkal (szívultrahang, szívMR) igazolható, kedvező CRT-hatás a betegek akár 30-40%-ánál elmaradhat (97, 98).

A rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok szerint a CRT előnyös hatásaihoz az optimális bal kamrai elektródapozíció mellett számos tényező teljesülése szükséges, amelyek közül az egyik legalapvetőbb a minél nagyobb arányú, lehetőleg a 100%-ot megközelítő mindkét kamrai, biventrikuláris ingerlés alkalmazása. Retrospektív vizsgálatok igazolták, hogy már a biventrikuláris ingerlési arányban bekövetkező néhány százalékos csökkenés is jelentősen megnövelheti a szívelégtelenség miatti kórházi felvételek számát és a mortalitást (99-101). Több, mint nyolcvanezer beteg adatát felhasználva Cheng és munkatársai egy retrospektív elemzés során a betegek 40,7%-ánál mutattak ki 98% alatti biventrikuláris ingerlési arányt az átlagosan 1,5-2

éves utánkövetés során. A vizsgálat szerint a csökkent CRT-működés egyik leggyakoribb oka a pitvarfibrilláció volt (102).

3.2.2. Pitvarfibrilláció és a kardiális reszinkronizációs terápia

A pitvarfibrilláció (AF) a leggyakoribb szívritmuszavar, prevalenciája 2020-ra a fejlett nyugati társadalmakban már a 2-3%-ot is elérheti a teljes populációra nézve. Epidemiológiai adatok szerint körülbelül ötszörösére növeli a stroke rizikót, a halálozást férfiakban 1,5x-esére, nőkben 2x-esére emeli, elsősorban a kardiovaszkuláris halálozás növelésén keresztül. Szignifikánsan fokozza a kórházi felvételek számát, továbbá kóroki tényező lehet a bal kamra diszfunkció és a szívelégtelenség kialakulásában, a kognitív funkciók romlásában és a demencia kialakulásában is (103-105).

HFrEF-betegek körében nagyon gyakori a pitvarfibrilláció előfordulása, amely a szabálytalan és túl szapora pulzus révén lehet önmagában a bal kamra diszfunkció okozója, de lehet a progresszív szívelégtelenség és az ehhez társuló pitvari szívizomzatot érintő kóros remodelláció következménye is. Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) 42 országban végzett felmérése szerint a 2015 és 2017 között CRT-beültetésen átesett betegek (10692 páciens) 41%-ánál szerepelt pitvarfibrilláció a kórelőzményben (CRT-P alcsoportban 49,8%-uknál), és a beültetés idején a betegek 26%-a pitvarfibrillált (106, 107).

A sinus ritmusban lévő, kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegekhez képest a pitvarfibrillációban szenvedőkben a CRT alkalmazásakor általánosságban kedvezőtlenebb klinikai kimenetelre lehet számítani, amelyben fontos szerepe lehet a kevésbé hatékony reszinkronizációs kezelésnek. ICD-vel kombinált kardiális reszinkronizációs eszközök (CRT-D) esetén a gyors kamrafrekvenciával járó pitvarfibrilláció ráadásul szükségtelen ICD-sokkokhoz is vezethet, amelyek tovább ronthatják a szívelégtelenség prognózisát (108). A pitvarfibrilláció során tapasztalt gyengült CRT-hatás elsősorban az AV-szinkronia kiesésének és a csökkent biventrikuláris ingerlési aránynak tulajdonítható. A RAFT vizsgálat pitvarfibrilláló betegeinek alcsoportelemzése során Healey és munkatársainak nem sikerült kimutatni a CRT-D előnyét az ICD-hez képest, mely tanulmányban a betegek csupán kevesebb,

mint felénél volt 90%-ot meghaladó a biventriculáris ingerlési arány (109). A szuboptimális biventriculáris ingerlési arány oka lehet, hogy zajló aritmia idején az AV-csomón keresztül gyorsan, szabálytalanul a kamrára levezetett saját ütések megelőzhetik a CRT-hez szükséges kamrai ingerlést, továbbá a kamrára irregulárisan levezetett ütésekkel egyidőben leadott biventriculáris ingerlések a már refrakter stádiumban lévő szívizomzaton ineffektív, pszeudofúziós ütések eredményezhetnek. Nem megfelelő biventriculáris ingerlési arány esetén ezért különösen fontos a készülék ritmuszavar-diagnosztikájának (extrasystolék aránya, AF burden, aritmia-epizódok) ellenőrzésén túl 12 elvezetéses EKG készítése, valamint szükség esetén ismételt Holter-monitorozás alkalmazása. A potenciális okok tisztázása és lehetőség szerinti korrekciója a gondozó kardiológus alapvető feladata a CRT-eszközökkel élő betegek rendszeres utánkövetése során.

3.2.3. A valóban hatásos kardiális reszinkronizációs terápia meghatározása

A hatékony kardiális reszinkronizációhoz szükséges effektív biventriculáris ingerlés arányának pontos mérése és az ineffektív stimulusok elkülönítése az utóbbi néhány évig komoly technikai problémát okozott a készülékgyártók számára. Az ineffektív ingerlés egyik oka lehet, ha az adott elektródán a szívizom depolarizációjához minimálisan szükséges ingerlési energia nem kerül leadásra. Ez úgy fordulhat elő, ha az ingerküszöb megemelkedik és az alkalmazott ingerlés energiája már nem elegendő. Az ineffektív ingerlés másik fontos oka a nem megfelelő időzítés, amelyre a pitvarfibrilláció egyértelműen hajlamosító tényező. Korábban csak 12 elvezetéses EKG vagy Holter-vizsgálat segítségével lehetett egymástól elkülöníteni a reszinkronizációs kezelés során előforduló különböző ütések. QRS-morfológia alapján ezek a következők lehetnek:

- (1) tisztán biventriculáris ütések: a bal kamra teljes depolarizációja a jobb- és bal kamrai ingerlés következtében jön létre.
- (2) fúziós ütések: a bal kamra depolarizációja részben a bal kamrai ingerlés, részben a saját, ingervezető rendszeren át érkező stimulusok következménye.

- (3) pszeudofúziós ütések: a szívizom refrakter szakában leadott ineffektív ingerlést eredményező stimulusok, a QRS-morfológia a saját QRS morfológiájával azonos.

Egy kardiális reszinkronizációs terápiában részesülő és permanensen pitvarfibrilláló betegpopuláción Kamath és munkatársai speciális, 12 elvezetéses Holter-vizsgálattal igazolták, hogy a megfelelő CRT-arányt mutató betegek felénél jelentősebb mennyiségű ineffektív biventrikuláris ingerlés fordult elő, amelyet a beültetett készülék nem azonosított. A vizsgálat egy éves utánkövetése során lényegesen alacsonyabb volt az ineffektív biventrikuláris ingerlés aránya a NYHA funkcionális stádium javulását mutató betegek körében, amely valószínűsíti az ineffektív ütések kedvezőtlen klinikai hatását (110). A reszinkronizációs kezelést végző eszközök többsége ezelőtt nem volt képes a szívizom depolarizációját kiváltó, valóban hatékony bal kamrai ingerléseket és a depolarizációt nem eredményező, ineffektív stimulusokat egymástól megkülönböztetni. A készülékek diagnosztikus számlálója emiatt könnyen túlbecsülhette a valódi CRT-arányt, amely a gondozó orvos megtévesztéséhez és a kedvező CRT-hatás elmaradásakor az etiológia tisztázásának nehézségeihez vezethetett.

Egyes modern CRT-D készülékekben (Claria MRI Quad CRT-D SureScan, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) elérhető egy új diagnosztikai algoritmus, amely ütésről ütésre vizsgálja a bal kamrai ingerlés által kiváltott, unipoláris módon elvezetett intrakardiális bal kamrai elektromos jelek morfológiáját, amelynek segítségével az eszköz képes meghatározni a valóban effektív CRT-arányt (%eCRT). Működése során az új diagnosztika az elektrofiziológia egyik alapelvét használja a differenciálásra. Ismert, hogy egy unipoláris elektróda esetén az elektródához közeledő ingeráram a helyi intrakardiális elvezetésben pozitív, míg az elektródától távolodó ingerület negatív deflexiót eredményez. Az elektródától kiinduló valóban effektív elektromos ingerület intrakardiális regisztrátuma mindezek alapján az unipoláris elvezetésben negatív jelet eredményez, mely QS vagy QS-r komplexusra emlékeztet. Az új módszer az effektív és ineffektív ütések megkülönböztetésére a bal kamrai pacemaker-vezeték valamely katód pólusa és a jobb kamrai vezeték sokktekerce között unipolárisan elvezetett, intrakardiális jelek morfológiáját használja fel. A regisztrált QS vagy QS-r komplexus a bal kamrai ingerlés által kiváltott depolarizációt, tehát effektív ingerlést jelent. Ghosh és

munkatársai az új diagnosztika működését CRT-D-vel élő 28 betegen végzett vizsgálatukban ellenőrizték és a hatékonyságát igazolták. A tanulmányban végzett mérések során különböző módszerekkel és beállításokkal modellezett effektív és ineffektív bal kamrai ingerlések mellett meghatározták az automatikusan működő diagnosztikai algoritmus szenzitivitását és specificitását. Validáláshoz a prekordiális V1, V3, és V6 EKG-elvezetéseket használták. A mellkasi EKG-elvezetések segítségével valamennyi ütés esetén összehasonlították, hogy az ingerelt ütés QRS morfológiája a saját (intrinsic) levezetett ütés QRS morfológiájához mennyire hasonlít, és 90% feletti egyezés esetén az ingerlést ineffektívnek minősítették. A kapott eredményeket összehasonlították a készülék algoritmusával végzett differenciálás eredményeivel. Az automatikus diagnosztikai program a vizsgálat során - közel 100%-os szenzitivitással - a bal kamrai ingerlések által kiváltott effektív ütések 98,2%-át felismerte, továbbá az ingerküszöb alatti, bal kamrai ingerlések okozta ineffektív ütések 100%-át és az ineffektív pszeudofúziós ütések 75,8%-át is sikeresen azonosította (111). Az új, validált diagnosztikus módszer segítségével, egy obszervációs vizsgálat során, Hernandez és munkatársai kardiális reszinkronizációs terápiában részesülő 57 betegen kimutatták, hogy a „hagyományos” módon meghatározott biventrikuláris ingerlési arány szignifikánsan, átlagosan 7,3%-kal ($p < 0,001$) túlbecsülte a valóban effektív CRT-arányt. A tanulmány adatai szerint ez az arány a betegek ötödénél lényegesen kedvezőtlenebb is lehetett, továbbá az ineffektív CRT háttérében a leggyakoribb ok a pitvarfibrilláció volt (112). Ez a kezdeti vizsgálatok alapján hatékony, minden egyes ütést elemző CRT-diagnosztika tette lehetővé a tanulmányunkban szereplő új készülék algoritmus kifejlesztését (eCRTAF), amelynek célja a valóban hatékony biventrikuláris ingerlési arány maximalizálása pitvarfibrilláció fennállása idején.

3.2.4. Az összehasonlításra kerülő CRT-algoritmusok működése és jellemzői

Néhány reszinkronizációs terápiára alkalmas készülékben már több mint 10 évvel ezelőtt is elérhető volt olyan kamrafrekvenciát szabályozó algoritmus (Conducted AF Response [CAFR] - Medtronic; Ventricular Rate Regulation [VRR] - Boston

Scientific), amely zajló pitvarfibrilláció során az ingerlés ütemének kismértékű fokozásával próbálta mérsékelni a biventrikuláris ingerlési arány csökkenését. Ezeknek az algoritmusoknak a hatékonyságát azonban kardiális reszinkronizációs terápiában részesülő betegpopuláción ezidáig nem vizsgálták (113, 114).

3.2.4.1. „Conducted AF Response” algoritmus

A „Conducted AF Response” (CAFR) egy olyan, egyes CRT készülékekben (InSync III Marquis CRT-D-típustól elérhető, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) alapbeállítás szerint aktív algoritmus, amelynek feladata a biventrikuláris ingerlés ütemének szabályozása és az ingerlési arány javítása pitvarfibrilláció fennállásakor. Az algoritmus szükség esetén kikapcsolható, működése programozható, beállítható a szabályozás érzékenysége, valamint a kamrai ingerlés megengedett maximális frekvenciája. Az algoritmus csak „Mode switch” okozta vagy előre programozott, ún. „non-tracking” (pitvari frekvenciakövetés-nélküli) pacemaker-üzemmódokban - DDIR, VDIR, VVIR - aktív. Permanens pitvari ritmuszavarok - pitvarfibrilláció, pitvari flutter, vagy pitvari tachycardia - fennállásakor a VVIR üzemmód beállítása jellemző, mely esetben a készülék csak a kamrai elektródákon ingerel és érzékel, a pitvari jelek frekvenciája nincs hatással a kamrai ingerlés frekvenciájára. Sinus ritmus mellett ugyanakkor a reszinkronizációs eszközeinket jellemzően a pitvari elektródán érzékelt vagy ingerelt ütések követő, ún. „tracking” üzemmódok valamelyikébe (DDD, DDDR, VDD) programozzuk az AV-szinkronia kihasználása és optimalizálása céljából. Paroxizmálisan jelentkező pitvari aritmiák, például pitvarfibrilláció során különösen fontos, hogy az adott beteg készülékén a pitvari frekvenciakövetés-nélküli módba (pl. DDIR, VDIR) történő váltás, illetve az aritmia megszűnését követően a pitvari ütemet követő módba történő visszaváltás is hatékonyan működjön. Ezért az automatizmusért az egyes készülékekben az ún. „Mode switch” funkció felel, amely programozható és nélkülözhetetlen, hogy a „tracking” üzemmódok esetén bekapcsolva legyen. A „Mode switch” funkció lényege, hogy amennyiben a pitvari elektródán érzékelt jelek frekvenciája egy bizonyos ideig meghaladja az előre megadott és programozható értéket, akkor a készülék pitvari frekvenciát nem-követő üzemmódra vált. Pitvari

tachyaritmia fennállásakor a kamrák ingerlésének üteméhez a rendszer nem veszi figyelembe a pitvari elektródán észlelt jelek frekvenciáját. A nem-követő üzemmódba váltás a beteg védelme érdekében történik, a szívritmusszabályozó készülék így próbálja meg kiküszöbölni, hogy egy pitvarfibrillációs paroxizmus során ne emelje a pulzusszámot felesleges kamrai ingerléssel a megengedett maximális érték közelébe, amelynek további kedvezőtlen hemodinamikai következményei lehetnek (115).

Zajló pitvari tachyaritmia idején a CAFR-algoritmussal rendelkező CRT készülékek folyamatosan mérik az ingerelt és az érzékelt (intrinsic) kamrai ütések, valamint a köztük lévő távolság változékonyságát, és dinamikusan ehhez igazítják a kamrai ingerlés frekvenciáját. A programozott érzékenységtől függően, ha egy adott mérési intervallum érzékelt kamrai eseménnyel végződik, az algoritmus percenként 1-3 ütéssel is megemeli, illetve amennyiben a következő szekvencia kamrai ingerléssel végződik, percenként 1 ütéssel csökkenti a kamrai ingerlés frekvenciáját. A pitvarfibrillációs epizódok során ez a folyamatos és dinamikus szabályozás teszi lehetővé, hogy a készülék úgy képes növelni a kamrai ingerlés arányát, hogy ez a napi átlagos szívfrekvenciát csak kis mértékben vagy egyáltalán nem fokozza. A CAFR-algoritmus hátránya, hogy nem képes különbséget tenni a szívizom depolarizációjával nem járó ineffektív kamrai ingerlések és a myocardium depolarizációt okozó effektív kamrai ingerlések között.

3.2.4.2. Effektív CRT zajló pitvarfibrilláció során (eCRTAF)

A CAFR-algoritmushoz hasonlóan, az effektív CRT pitvarfibrilláció során (eCRTAF) algoritmus célja, hogy maximalizálja a bal kamrai ingerlés arányát oly módon, hogy közben csak minimálisan emelkedjen meg a szívfrekvencia. A CAFR-algoritmus működése során pusztán az egyes ütésszekvenciák jellemzői alapján módosítja a pulzusszámot, ugyanakkor az eCRTAF-algoritmus a frekvencia módosításához az effektív CRT-arányt is folyamatosan figyelembe veszi a bal kamrai ingerlések utáni intrakardiális bal kamrai jelek (LV EGM) morfológiája alapján. Az algoritmus az időszakosan jelentkező pitvarfibrillációs epizódok (paroxizmális vagy perzisztens) alkalmával a pacemaker-funkcióban automatikusan bekövetkező, pitvari

frekvenciakövetés-nélküli, „non-tracking” üzemmódba váltás („Mode switch”, DDD(R) »» DDIR) során kerül aktív üzemmódba vagy permanens pitvarfibrilláció fennállásakor, VVIR üzemmód programozása esetén.

A működési folyamatnak 3 fontos fázisa különíthető el: bevezető szakasz, fenntartó fázis és az értékelő szakasz (6. ábra). A bevezető szakaszban az algoritmus egymást követő 30 ütésen keresztül vizsgálja az effektív biventrikuláris ingerlést és ütésenként szabályozza az impulzusok ütemét, hogy minél gyorsabban elérje azt a minimális frekvenciát, amely mellett maximalizálni tudja a valóban effektív biventrikuláris ingerlés mennyiségét. Érzékelt kamrai események vagy ineffektív bal kamrai ingerlés hatására az algoritmus kisfokú frekvenciaemelést végez, míg a valódi, hatékonyan ingerelt ütések követően kismértékben csökkenti a pulzusszámot.



6. ábra. Az effektív CRT-algoritmus (eCRTAF) működésének folyamatábrája zajló pitvarfibrilláció során.
V_S: érzékelt (senselt) ütés, V_P: ingerelt (pacelt) ütés

Az inicializáló fázist követően az algoritmus a fenntartó szakaszba kerül, amely során az ingerlés üteme 30 másodpercig közel azonos frekvenciával történik. Ezt követően változatlan ritmus mellett az algoritmus egy rövid, tíz egymást követő ütésből álló

értékelő fázisba lép ismételt ellenőrzés céljából. Minden egyes ütésnél kontrollálja, hogy az egy levezetett saját (senselt) vagy egy ingerelt ütés volt, és az utóbbi típusnál azt is vizsgálja, hogy az adott impulzus hatékony volt vagy ineffektív. Az értékelő fázis végén, a kapott eredmények alapján meghatározza és beállítja az aktuálisan szükséges ingerlési ütemet és visszalép a fenntartó szakaszba. Ez a 2 fázis (értékelő és fenntartó szakaszok) közötti ciklusos váltakozás a zajló ritmuszavar idején végig fennmarad az aritmia epizód megszűnéséig.

Az eCRTAF-algoritmus 4 biztonsági funkciót tartalmaz a túlzott szívfrekvencia-emelkedés elkerülése céljából.

1. Programozható a maximálisan megengedett ingerlési frekvencia.
2. Naponta végzett tesztek során a készülék ellenőrzi, hogy képes-e kifejteni effektív kardiális reszinkronizációs terápiát biventrikuláris, vagy csak bal kamrai ingerlés formájában, mind a pitvari ütések követő DDD(R) módban, rövid érzékelt vagy ingerelt atrioventrikuláris idővel programozva, mind a pitvari ütések nem-követő DDI(R)/VVI(R) módokban. Amennyiben az effektív CRT-ingerlés nem sikeres, az algoritmus aznapra kikapcsolt állapotba kerül.
3. Az algoritmus felfüggeszti a működését, ha az ingerlés üteme eléri a maximálisan megengedett értéket (programozható) és a készülék 5-ből 4 ütésnél még ineffektív ingerlést érzékel.
4. A pulzusszám emelkedésével egyre finomabban avatkozik be az algoritmus: az ingerlés ütemének megemeléséhez szükséges ineffektív (érezkelt saját ütések és ineffektív ingerelt stimulusok) ütésarány fokozatosan növekszik.

4. Célkitűzések

Az ígéretes leadless pacemakertechnológia számos klinikai aspektusa jelenleg még nem teljesen tisztázott. Problémát jelenthet a beültetéshez kapcsolódó újfajta szövődmények megjelenése, amelyek közül az egyik legsúlyosabb a szívperforáció. A Micra vezeték nélküli pacemakerrel történő kezelés további nehézségét az újfajta mozgásérzékelő adekvát működése okozhatja, a klinikai tapasztalat a 3-tengelyű akcelerométerrel egyelőre korlátozott.

A Micra leadless pacemakerhez kapcsolódó kutatásaink során az alábbi célkitűzéseket vizsgáltuk:

1. Az irodalomban közölt szívperforáció gyakoriságának részletes áttekintése és vizsgálata hagyományos és leadless pacemakerek esetében.
2. Az elektródaperforációra hajlamosító lehetséges rizikófaktorok és protektív tényezők meghatározása.
3. Az új, 3-tengelyű akcelerométer nyugalomban és átlagos terhelés melletti vizsgálata, valamint a különböző vektorminőségek klasszifikációja.
4. Az aktivitási vektorok rövid- és középtávú utánkövetése és a vektorminőség stabilitásának tanulmányozása.
5. Az aktivitásivektor-tesztek szükségességének meghatározása VVIR mód programozása esetén.

Kutatásunk másik felében egy noninvazív, biventrikuláris ingerlési arány növelésére képes módszert vizsgáltunk pitvarfibrillációban és krónikus szisztolés szívelégtelenségben szenvedő, reszinkronizációs kezelésben részesülő betegekben. Az erre vonatkozó vizsgálatunk célja volt:

1. A valódi biventrikuláris ingerlési arány mérése és egy új készülékalgoritmus (eCRTAF) hatékonyságának meghatározása, illetve összehasonlítása a régebbi (CAFR) algoritmussal.

5. Módszerek

5.1. A szívperforáció előfordulásának szisztematikus irodalmi áttekintése és metaanalízise konvencionális és leadless szívritmusszabályozó rendszerek beültetése kapcsán

5.1.1. A rendszerezett irodalmi áttekintés és metaanalízis módszerei

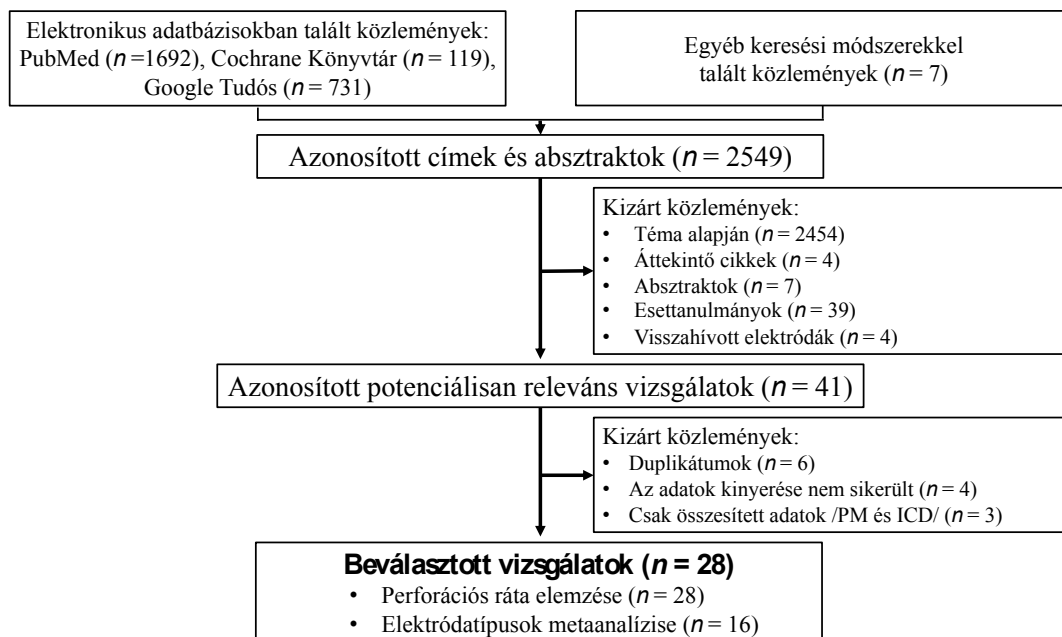
A metaanalízis a PRISMA ajánlása szerint készült (116), és előzetes regisztrálásra került a PROSPERO szisztematikus irodalmi áttekintések adatbázisában (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=44099, regisztrációs kód: CRD42016044099). A rendszerezett irodalmi áttekintéshez a PubMed, a Cochrane Könyvtár és a Google Tudós adatbázisokban végeztünk kutatást 1990 és 2015 közötti időszakban (7. ábra). Munkánkhoz csak a teljes cikk formájában, angol nyelven írott, „peer-review”-val rendelkező újságokban megjelent, pacemakerelektróda-beültetésnek tulajdonítható szívserülésről részletes adatokkal rendelkező közleményeket vettük számításba. A potenciálisan alkalmas vizsgálatok szűrése a következő keresési stratégia alapján történt: először a „lead perforation” (elektrodaperforáció) kifejezésre történt keresés, majd ezt követően második alkalommal pacemaker és „cardiac perforation” vagy „myocardial perforation” vagy „pericardial effusion” vagy „pericardial fluid” kifejezésekkel végeztünk keresést az adatbázisokban. A kiválogatott kéziratok irodalomjegyzékéből további közleményeket sikerült azonosítani. Két bíráló egymástól függetlenül értékelte az összes potenciálisan jelentős cikk alkalmasságát és bármilyen véleménykülönbség esetén később közös megegyezés és döntés született.

A metaanalízishez felhasznált közleményeknek az alábbi beválogatási kritériumokat kellett teljesíteni:

1. Standard, bradycardia indikáció miatt konvencionális pacemakerbeültetésen átesett betegek szerepeltek az adott vizsgálatban.
2. A szívperforáció arányáról és körülményéről a vizsgálatban részletes adatokat közöltek a következő meghatározások szerint: pitvari vagy kamrai elektróda-

beültetés következtében kialakult periprocedurális pericarditis jelei, tünetmentes perikardiális folyadékgyülem vagy perikardiális tamponád.

A metaanalízisben, a két nemrég kifejlesztett, vezeték nélküli pacemakerrel végzett legújabb klinikai vizsgálatok adatai is tanulmányozásra kerültek (29,32). Az elemzéshez nem válogattuk be és nem használtuk fel azokat a vizsgálatokat, amelyek az elektródáknak tulajdonítható szövődményekről csak összesített adatokat közöltek és az elektróda típusát (pacemaker-, sinus coronarius-, defibrillátor-elektroda) egyértelműen nem határozták meg. Négy közlemény kizárásra került, mert a vizsgálatban szereplő elektródát a gyártó rövid időn belül visszahívta és kivonta a forgalomból fatális szövődmények miatt, ezért szélesebb körben sosem került használatra (117).



7. ábra. A szisztematikus irodalmi áttekintés és a beválogatás folyamatábrája a PRISMA ajánlás alapján.

PM: pacemaker, ICD: beültethető kardioverter defibrillátor

A kiválasztott vizsgálatokból az adatkinyerés folyamata során a tanulmány elrendezésére, a betegek jellemzőire, az elektródaperforáció gyakoriságára és idejére, a használt elektródák és szívritmusszabályozó rendszer típusára, a perikardiális tamponád arányára, az elektródarevízió/sebészeti beavatkozás szükségességére és a perforáció független rizikófaktoraira vonatkozó adatokat gyűjtöttük ki. A nem publikált

információk és a hiányzó releváns adatokhoz való hozzáférés engedélyezése céljából szükség esetén kapcsolatba léptünk a levelező szerzőkkel.

A szívperforációra utaló jelek és tünetek kialakulásának időbeli lefolyása alapján megkülönböztettünk akut (perioperatív vagy 24 órán belüli), szubakut (24 órán túli, de 1 hónapon belül) és késői/krónikus (1 hónapon túl jelentkező) perforációt.

5.1.2. Statisztikai elemzés

Az összes tanulmány módszertani minőségét a „Methodological Index for Nonrandomized Studies” (MINORS, Nem Randomizált Vizsgálatok Módszertani Indexe) kritériumok alapján osztályoztuk (118). A MINORS pontok szerint megkülönböztettünk alacsony minőségű (≤ 8 pont), közepes minőségű (9-16 pont) és magas minőségű (≥ 17 pont) vizsgálatokat. Leíró statisztikai módszerek segítségével összegeztük az események gyakoriságát: az előfordulás minimuma és maximuma, átlaga, súlyozott átlaga és medián értéke került kiszámításra. Figyelembe véve a végpontesemények összességében alacsony rátáját, az eseményekből és a minták nagyságából Peto esélyhányados (POR) számítását végeztük 95%-os konfidenciaintervallum (CI) használatával a különböző pacemakerrendszerek, elektródátípusok vagy elektródapozíciók közvetlen összehasonlítása céljából (119). Az egyes tanulmányok közötti heterogenitás megállapításához Cochran-Q próbát és az I^2 mennyiséget használtuk (120). Szignifikáns mértékű heterogenitást jelölő I^2 index érték ($>50\%$) esetén a véletlenhatás-modellt használtuk, ellenkező esetben a fixhatás-modellt (121).

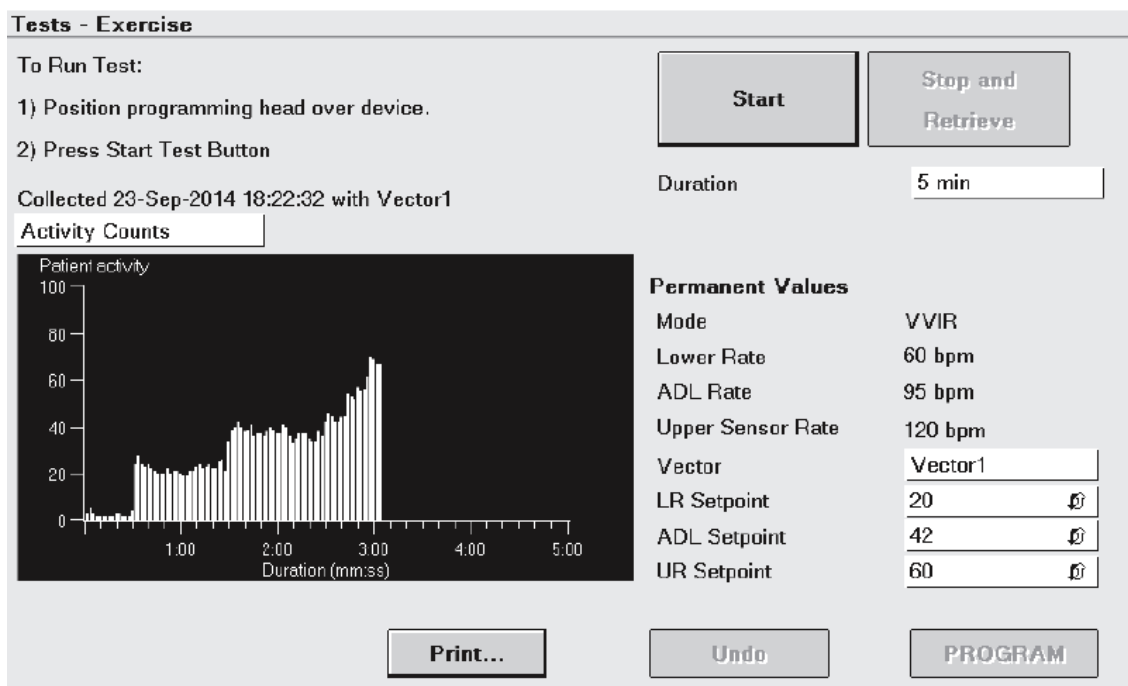
A statisztikai számításokat és elemzéseket a Comprehensive Meta-Analysis 3.3-as (Biostat, Inc., Englewood, NJ, USA) verziójú és a Microsoft Excel 2016 MSO (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) szoftverek segítségével végeztük.

5.2. A Micra leadless pacemaker 3-tengelyű akcelerométerével végzett prospektív, utánkövetéses egycentrumos vizsgálat

5.2.1. A vizsgálat kivitelezése és az adatgyűjtés módszerei

A Micra klinikai vizsgálatban, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztályán résztvevő és transzkatóéteres úton jobb kamrai leadless pacemakerbeültetésen átesett, valamennyi konzekutív beteg beültetéssel és utánkövetéssel kapcsolatos adatát prospektív módon gyűjtöttük 2014 februárja és 2016 szeptembere közötti időszakban. Az implantációk indikációja megegyezett a konvencionális együregű kamrai pacemaker standard indikációjával. A vizsgálatban résztvevő összes beteg tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozatot írt alá és a kutatást a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Intézményi és Regionális Kutatásetikai Bizottsága is jóváhagyta.

Ismételt terheléses tesztekkel vizsgáltuk a Micra fizikai aktivitást mérő szenzorának rövid- és középtávú teljesítőképességét és stabilitását. A pacemaker terheléses teszt programja csak bekapcsolt frekvenciaválasz-funkció (VVIR) mellett hozzáférhető. A beültetést követően hazabocsájtás előtt, valamint 1, 3, 6 hónappal később, majd fél évente rövid (5 perces) terheléses tesztet végeztünk az akcelerométer manuálisan programozható mindhárom aktivitási vektorával (Vektor 1 - az X tengely szerinti gyorsulást méri; Vektor 2 - az Y tengely szerinti gyorsulást méri; Vektor 3 - a Z tengely szerinti gyorsulást méri) egyenként, mivel egyszerre csak egy vektor képes aktív érzékelésre. A három vektor - Vektor 1, 2, 3 - valamelyikének teszteléséhez a kívánt vektort manuálisan lehet kiválasztani a kezelőfelület Vektor ablakánál (8. ábra). A teszt időtartama (5 perc vagy 20 perc) szintén manuálisan választható az időtartam ablak megnyomásával. A grafikus ábra vízszintes tengelye az időtartamot, míg a függőleges tengely az aktivitási értékeket jelöli. A START gomb megnyomására a teszt elindul.



8. ábra. A Micra pacemaker terheléses tesztet végző programjának kezelőfelülete (a 2090-es Medtronic szívritmusszabályozó programozó készülékkel).

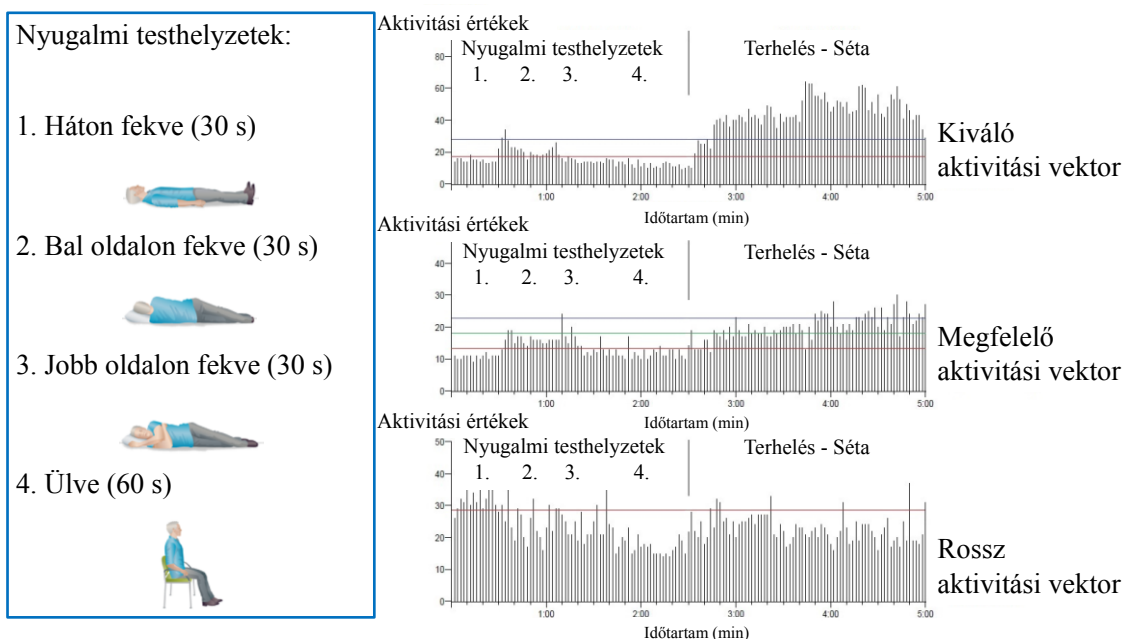
Az 5 perces terheléses teszt során minden beteget megkértünk, hogy:

- fekdjön háton 30 másodpercig,
- majd fekdjön bal oldalfekvésben 30 másodpercig,
- majd fekdjön jobb oldalfekvésben 30 másodpercig,
- majd üljön 1 percig,
- majd ezután sétáljon a folyosón kényelmes ütemben a teszt végéig.

Az 5 perces terheléses tesztet követően, a készülék által grafikusán ábrázolt aktivitási adatok (9. ábra) alapján, a tesztelt vektort egy előre meghatározott kritériumrendszer szerint jellemeztük, hogy az mennyire alkalmas a beteg mozgásának hatékony érzékelésére és a nyugalmi testhelyzetek elkülönítésére. Mindezek alapján megkülönböztettünk adekvát - kiváló vagy megfelelő - és rossz minőségű aktivitási vektorokat az alábbi feltételek szerint:

- Kiváló aktivitási vektor: ha a séta során mért aktivitási értékek legalább 10 egységgel meghaladják a bármely nyugalmi testhelyzetben mért legmagasabb aktivitási értéket.

- Megfelelő aktivitási vektor: ha a séta során mért aktivitási értékek legalább 5-9 egységgel meghaladják a bármely nyugalmi testhelyzetben mért legmagasabb aktivitási értéket.
- Rossz aktivitási vektor: ha a séta során mért aktivitási értékek és a bármely nyugalmi testhelyzetben mért legmagasabb aktivitási értékek között kisebb, mint 5 egység a különbség.



9. ábra. Az 5 perces terheléses teszt során nyert aktivitási adatok grafikus ábrázolása látható a különböző minőségű vektorok esetén egy-egy példával illusztrálva. A grafikus ábrák vízszintes tengelye az időtartamot (perc), míg a függőleges tengely az aktivitási értékeket jelöli.

A kiváló és a megfelelő minőségű vektorok (adekvát vektorok) a nyugalmi testhelyzeteket és a mozgást hatékonyan el tudták különíteni egymástól, ezért VVIR üzemmód igénye esetén ezen vektorok közül választottunk a pacemaker beállítása során. A klinikum miatt hazabocsájtáskor tartósan VVIR üzemmódba programozott betegek esetén alcsoportelemzést is végeztünk a vektorminőség stabilitásának meghatározása céljából.

5.2.2. Statisztikai elemzés

Az aktivitási vektorokkal végzett tesztek eredményeinek összegzése leíró jelleggel történt. A három vektor minőségének és stabilitásának összehasonlításához cserélhető korrelációs mátrixú, általánosított becslő egyenleteket alkalmazó, logisztikus regressziós modellt használtunk, hogy számításba kerüljön az adott betegnél történt ismételt tesztelés. Amennyiben a modellhez tartozó Omnibus teszt szignifikáns különbséget jelzett legalább egy vektorpár esetén, abban az esetben a vektorok minőségbeli különbségét minden lehetséges vektorpárosítással vizsgáltuk. Az adatok kiértékelését az SAS® 9.4-es verziójú szoftver (SAS Institute Inc., Cary, NC) segítségével végeztük. A statisztikai elemzés eredményeit $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

5.3. CRTee multicentrikus, randomizált vizsgálat

5.3.1. A vizsgálat általános jellemzői

A CRTee (Cardiac Resynchronization Therapy Efficacy Enhancements) egy prospektív, randomizált, keresztezett elrendezésű klinikai vizsgálat (NCT02222818) volt, amelybe pitvarfibrillációs kórelőzménnyel rendelkező, kardiális reszinkronizációs terápiában részesülő betegek kerültek beválasztásra. A tanulmány során egy régebbi, már a klinikai gyakorlatban rutinszerűen használt készülék algoritmus (CAFR) és az újabb, továbbfejlesztett algoritmus (eCRTAF) működése került összehasonlításra. A vizsgálat elsődleges végpontját a pitvarfibrilláció idején mért effektív biventrikuláris ingerlési arány (%eCRT) jelentette, amely csak a valóban hatékony és tisztán biventrikuláris ingerlés következtében létrejött ütésekkel vette számításba. További vizsgálati végpontként szerepelt a pitvarfibrilláció fennállásakor mért összes biventrikuláris ingerlési arány (%Vp), amely az ineffektív, nem valódi ütésekkel is magában foglalta, és végpontként került számításba az átlagos szívfrekvencia is. A nemkívánatos kardiovaszkuláris események a tanulmány során végig feljegyzésre kerültek. Azon betegeknél, akiknél az ambuláns vizit idején pitvarfibrilláció zajlott, a

vizsgálat mellékágaként a CRT teljesen kikapcsolt algoritmusok melletti működésének akut összehasonlítására is sor került az aktív CAFR-, illetve eCRTAF-algoritmusokkal támogatott CRT működéssel szemben.

5.3.2. Klinikai vizsgálatba bevont személyek

Az egyének beválasztását az egyes vizsgálói helyszíneken külön erre a feladatra képzett személyek végezték, és a betegek teljeskörű tájékoztatást követően írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez.

A vizsgálatba a következő beválasztási és kizárási kritériumok alapján azok a betegek kerültek bevonásra, akiknek korábban Medtronic CRT-D beültetésük volt.

Beválasztási kritériumok:

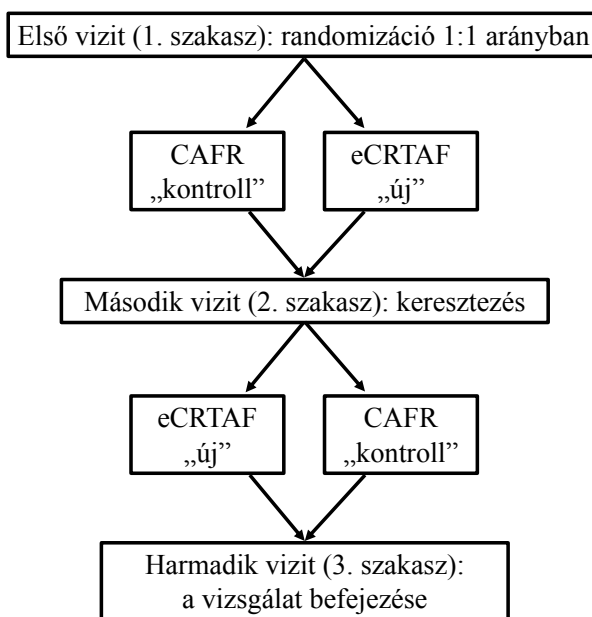
- legalább 30 napja történt Viva vagy Brava típusú készülék beültetése
- pitvarfibrillációs „terheltség” (AF burden - pitvarfibrillációban eltöltött idő aránya egy adott időintervallum során): 90 napon belül egy négy hetes periódus során legalább 6 olyan nap, amikor minimum 4 órán át tartó pitvarfibrilláció zajlott vagy fennállt a permanens pitvarfibrilláció klinikai diagnózisa (ha a készülékből erre vonatkozó adat nem volt nyerhető)
- igazoltan sikeres, éjjelente aktív, automatikus bal kamrai ingerküszöb mérésre került sor (LV Capture Management)
- pitvarfibrilláció idején $\leq 97\%$ -os összes biventrikuláris ingerlési arány

Kizárási kritériumok:

- AV-csomó abláció utáni állapot
- teljes AV-blokk
- 30 napon belül elszenvedett szívinfarktus

5.3.3. Vizsgálati terv

A vizsgálati terv vázlata a 10. ábrán látható. Az első vizit során megtörtént a kiindulási adatok és paraméterek összegyűjtése, valamint egy módosított, 2090-es jelzésű Medtronic programozó segítségével a CRT-D eszközökre letöltésre került az eCRT meghatározását végző diagnosztikai program és az újfajta, ingerlést szabályozó algoritmus (eCRTAF). A klinikai vizsgálatban résztvevő betegek CRT-D készülékein a CAFR-algoritmus alapbeállításaként szerepelt, ezért kontroll csoportként használtuk. A betegek 1:1 arányban kerültek randomizációra a standard CAFR- és az újabb eCRTAF-algoritmus összehasonlítása céljából. A véletlenszerű eloszlás sorrendjét vizsgáló helyenként a tanulmány szponzora határozta meg. A tanulmányban szereplő egyéneknek minden héten egy távoli betegfigyelő rendszer segítségével otthoni CRT-D lekérdezést és telefonhálózat alapú adatküldést kellett végezni.



10. ábra. A CRTee vizsgálat elrendezésének folyamatábrája.

CAFR: „Conducted AF Response”, kontroll algoritmus; eCRTAF: effektív CRT zajló pitvarfibrilláció során, az új algoritmus; AF: pitvarfibrilláció; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia

A vizsgálat 2. szakaszába történő továbblépés kétféleképpen történhetett: a.) az első viziten programozott algoritmusok valamelyike legalább 2 órán keresztül aktívan működött, b.) legkésőbb 4 hét elteltével. Bármelyik feltétel korábbi teljesülése esetén a

2. vizit következett, amely során a másik, még nem vizsgált algoritmus került aktiválásra (CAFR helyett eCRTAF vagy fordítva). Az első fázisban használt adatgyűjtési és adatküldési kritériumokat használtuk tovább, és amennyiben legalább 2 órán keresztül aktívan működött a programozott algoritmus vagy inaktív volt, de a második fázisban eltelt 4 hét, akkor a 3. vizit következett. Ez az ambuláns megjelenés jelenthette egyben a vizsgálat befejezését (záró vizit), ugyanakkor a beteg és az orvos preferenciái alapján, az új eCRTAF-algoritmus további használatára is lehetőség nyílt a randomizációt követő 4 hónapon keresztül. Az új algoritmus működésével kapcsolatos, ezen időszak alatt gyűjtött adatok azonban nem lettek figyelembe véve a vizsgálat elsődleges kiértékelésénél.

5.3.4. Adatgyűjtés és a vizsgálat felügyelete

Zajló pitvarfibrilláció során a klinikai vizsgálat valamennyi fázisában folyamatosan mérésre került az effektív CRT-ingerlés mennyisége. Amennyiben a betegnek normál sinus ritmusa volt, az effektív CRT-ingerlés működőképessége minden óra 25. percében 100 egymást követő ütésen tesztelésre került. Az effektív CRT-ingerlés százalékos aránya (%eCRT) az effektív CRT-ingerlés okozta ütések és az összes kamrai esemény - érzékelt és ingerelt (effektív és ineffektív) ütések - hányadosaként került meghatározásra. Az érzékelt, saját kamrai ütések függetlenül attól, hogy kiváltottak-e azonnali bal kamrai ingerlést (Medtronic CRT funkció, Ventricular sense response - VSR) vagy sem, érzékelt ütéseként kerültek meghatározásra. Az effektív CRT-ingerlés arányának (%eCRT) és az összes biventriculáris ingerlés arányának (%Vp) eltérő módon történő mérése zajló pitvarfibrilláció során és sinus ritmus mellett is megtörtént. A készülék által gyűjtött diagnosztikai és statisztikai adatok minden egyes klinikai ellenőrzés során letöltésre kerültek. Az %Vp és az átlagos szívfrekvencia minden alkalommal a legutolsó lekérdezéstől számítva került mérésre és rögzítésre. Az első ambuláns vizit során, ha a beteg EKG-ján pitvarfibrilláció zajlott, egymást követő 3 perces periódusok során a valódi effektív CRT-ingerlés aránya és az ingerlés frekvenciája került mérésre algoritmus beavatkozása nélkül, valamint a „hagyományos” CAFR- és az „új” eCRTAF-algoritmusok működése mellett. Az egyes

algoritmusok sorrendje véletlenszerűen lett meghatározva és minden esetben egy-egy kontroll periódus is lezajlott ezek kikapcsolt állapotában.

A klinikai vizsgálat elvégzése valamennyi országban a helyi intézeti bizottság vagy az Orvostikai bizottság és a nemzeti szabályozó hatóság által került jóváhagyásra. A nemkívánatos események megítélését az adverz eseményeket ellenőrző szakmai bizottság látta el, amely a klinikai vizsgálatban nem résztvevő három orvostól állt. Az összes nemkívánatos esemény és haláleset elbírálásra került a bizottság által, amelyek során vizsgálták a lehetséges összefüggést az algoritmussal és elkülönítették a kardiovaszkuláris és nem kardiovaszkuláris eseményeket.

5.3.5. Statisztikai elemzés

A vizsgálat elsődleges célkitűzése azon hipotézis igazolása volt, hogy zajló pitvarfibrilláció során az effektív kardiális reszinkronizációs terápia aránya az eCRTAF-algoritmus használatakor nem rosszabb, mint a CAFR-algoritmus mellett („noninferiority”). Ezen feltételezés teljesülése esetén, a következő cél annak a hipotézisnek a vizsgálata és meghatározása volt, hogy vajon az új algoritmussal (eCRTAF) pitvarfibrilláció során elérhető-e magasabb effektív CRT-arány („superiority”) a régi algoritmushoz (CAFR) képest. A primer célkitűzés teljesítéséhez a terápiás és kontroll csoport közötti különbséget jellemző konfidenciaintervallum alsó értékének meg kellett haladnia a -2%-os „noninferiority” határt. Ahhoz, hogy a másodlagos „superiority” célkitűzés teljesüljön, a különbséget jellemző konfidenciaintervallum alsó értékének meg kellett haladnia a 0%-ot. Mindkét célkitűzés esetén az elsőfajú hiba (alfa-error) legnagyobb megengedett valószínűsége 0,025 szintjén lett korlátozva. 54 beteg párosított adataira volt szükség a vizsgálati mintához, amelynek nagyságát a másodlagos „superiority” célkitűzés szigorúbb feltételei határozták meg: a 80%-os statisztikai erő, a várhatóan abszolút 6%-os karok közötti különbség, a 15%-os szórás (SD) és a tervezett időközi elemzés, ha az aktív résztvevők száma eléri a tervezett betegpopuláció 60%-át. A folytonos változók esetén $\text{átlag} \pm \text{SD}$, a kategorikus változók esetén a frekvencia és a százalék kerültek közlésre. Páros t-próba segítségével került összehasonlításra a pitvarfibrilláció során mért összes biventrikuláris

ingerlési arány (%Vp), a valóban effektív biventrikuláris ingerlési arány (%eCRT) és az átlag szívfrekvencia az eCRTAF és a kontroll (CAFR) csoportok között. A $p < 0,05$ szignifikáns különbséget jelentett. A végső elemzéshez minden betegnek legalább 2-2 órányi adattal kellett rendelkezni a vizsgálat valamennyi fázisából (eCRTAF és kontroll). Multivariáns regressziós analízis történt az %eCRT jelentősebb növekedéséhez potenciálisan hozzájáruló tényezők meghatározása céljából. A következő faktorok szerepét vizsgáltuk: életkor, nem, a szívelégtelenség etiológiája, a szívelégtelenség funkcionális osztálya a New York-i Kardiológus Társaság klasszifikációja szerint, a pitvarfibrilláció kategóriái, pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése, a vizsgálat kezdetén programozott ingerlési alapfrekvencia és maximálisan megengedett követési frekvencia, a kontroll során pitvarfibrilláció idején mért szívfrekvencia és ingerlési arány. A végső modell „backward” eliminációs módszert alkalmazott, melyben az összes faktor esetén teljesült, hogy $p < 0,2$.

Az összes elemzés, kiértékelés a 9.4-es verziójú SAS szoftver segítségével történt. (SAS Institute, Cary, NC).

6. Eredmények

6.1. A szívperforáció előfordulásának szisztematikus irodalmi áttekintése és metaanalízise konvencionális és leadless szívritmusszabályozó rendszerek beültetése kapcsán

6.1.1. Az elemzésben szereplő tanulmányok klinikai jellemzői

A kiválasztás előzetesen megszabott kritériumait 28 tanulmány teljesítette, amelyekben összesen 60744, konvencionális, egy-, vagy kétüregű pacemakerbeültetésen átesett beteg szerepelt (4. táblázat). A két nagy, leadless pacemakerrel végzett vizsgálat perforációra vonatkozó adatait (5. táblázat) ezzel összehasonlítva elemeztük (29, 32). A metanalízisben szereplő valamennyi tanulmány közül csupán egy volt randomizált, kontrollált vizsgálat (53), míg az összes többi randomizált vizsgálatok post-hoc elemzése (57, 61, 67, 70), vagy megfigyeléses retrospektív (55, 56, 58-60, 62, 63-66, 68, 69, 71, 72) vagy megfigyeléses prospektív (42, 48-52, 54, 73, 74) vizsgálatok voltak. Nyolc tanulmány kivételével (42, 52, 53, 57, 61, 67, 68, 70) a többség egycentrumos megfigyeléses vizsgálat volt (48-51, 54-56, 58, 59, 62-66, 69, 71, 72) és kettő nemzeti regiszteren vagy valamelyik gyártó nyilvántartásán (73, 74) alapult. Az egyes vizsgálatokban a szívperforációt többféle módon határozták meg: periprocedurális pericarditis jelei, tünetmentes perikardiális folyadékgyülem, vagy perikardiális tamponád kialakulása (4. és 5. táblázat). A beültetéstől számított utánkövetési időszak 7 naptól 6,9 évig terjedt.

4. táblázat. A konvencionális pacemakerrendszerekkel végzett vizsgálatok jellemzői

Vizsgálat	Vizsgálati elrendezés	Betegek (N)		Incidencia (%)	Kor (év)	Nem (nő)	Után-követési idő	Implantált készülék típusa	Szívizomsérülés meghatározása	Perforáció ideje	Tamponád (%)	Elektróda/sebészirevizio (%)	Vizsgálat minősége
		Összes beteg	Perforáció										
Mueller és mtsai. (1990)	egycentrumos, prospektív, kohorsz vizsgálat	337	0	0,00%	67-75	43%	16 hónap	VVI 77%, DDD 23%	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	közepes
Matsuura és mtsai. (1990)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	717	1	0,14%	64,9- 67,8	nem elérhető	5 évig	nem elérhető	szívtamponád	akut	100%	100%	alacsony
Nakazato és mtsai. (1991)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	32	0	0,00%	62,9	60%	32 hónap	AAI 37,5 %, DDD 62,5%	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	közepes
Chauhan és mtsai. (1994)	egycentrumos, prospektív, kohorsz vizsgálat	2019	0	0,00%	nem elérhető	40-45%	6 hét	VVI 85,8%, DDD 14,2%	elektróдавég szívkontúron kívülre történő migrációja	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	közepes
Aggarwal és mtsai. (1995)	egycentrumos, prospektív, kohorsz vizsgálat	1059	0	0,00%	74,8± 12,2	49%	2 hónapig	AAI 5,2%, VVI 40,7%, DDD 54,1%	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	közepes
Trigano és mtsai. (1996)	egycentrumos, prospektív, kohorsz vizsgálat	119	1	0,84%	69±8	40%	4 hét	DDD 100%	pericarditis tünetei perikardiális folyadék-gyülemmel	akut	0%	0%	közepes
Link és mtsai. (1998)	többcentrumos, randomizált vizsgálat post-hoc elemzése	407	4	0,98%	76±8	31%	18 hónap	DDD 100%	nem elérhető	akut, szubakut	25%	50%	közepes

4. táblázat. A konvencionális pacemakerrendszerekkel végzett vizsgálatok jellemzői (folytatás)

Vizsgálat	Vizsgálati elrendezés	Betegek (N)		Incidencia (%)	Kor (év)	Nem (nő)	Utánkövetési idő	Implantált készülék típusa	Szívizomsérülés meghatározása	Perforáció ideje	Tamponád (%)	Elektróda/sebészirevizio (%)	Vizsgálat minősége
		Összes beteg	Perforáció										
Kiviniemi és mtsai. (1999)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	446	3	0,67%	72±13	59%	27±20 hónap	AAI 19%, VVI 55%, VDD 3%, DDD 23%	nem elérhető	akut, szubakut	67%	33%	közepes
Sivakumaran és mtsai. (2002)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	1021	4	0,39%	73,4±0,4	45%	6 hét	AAI 5,6%, VVI 43,9%, VDD 7,4%, DDD 43,1%	pericarditis szívtamponáddal vagy anélkül	akut, szubakut	25%	0	közepes
Wiegand és mtsai. (2003)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	1214	2	0,16%	71±13	43%	64±31 hónap	VVI 36,5%, VDD 30,6%, DDD 32,9%	pericarditis vagy perikardiális folyadékgyülem	szubakut, késői	nem elérhető	nem elérhető	közepes
Ellenbogen és mtsai. (2003)	többcentrumos, randomizált vizsgálat post-hoc elemzése	2010	7	0,35%	74±6	48%	33,1 hónap	DDD 100%	nem elérhető	akut, szubakut	nem elérhető	nem elérhető	magas
Mahapatra és mtsai. (2005)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	4280	50	1,17%	75±19	52%	7 nap	AAI/VVI 10%, DDD 84%, CRT 6%	tünetekkel járó perikardiális folyadékgyülem	akut, szubakut	60%	8%	közepes
Gammage és mtsai. (2006)	többcentrumos, prospektív, nem randomizált vizsgálat	338	8	2,37%	70,6±11,6	40%	3 hónap	DDD 100%	Perikardiális folyadékgyülem szívtamponáddal vagy anélkül	nem elérhető	13%	nem elérhető	közepes
Burri és mtsai. (2007)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	362	6	1,66%	78±10	39%	24 hónap	VVI 37%, DDD 63%	pericarditis folyadékgyülemmel vagy akut ingerküszöb-emelkedés perforáció miatt	szubakut, késői	17%	100%	közepes

4. táblázat. A konvencionális pacemakerrendszerekkel végzett vizsgálatok jellemzői (folytatás)

Vizsgálat	Vizsgálati elrendezés	Betegek (N)		Incidencia (%)	Kor (év)	Nem (nő)	Utánkövetési idő	Implantált készülék típusa	Szívizomsérülés meghatározása	Perforáció ideje	Tamponád (%)	Elektróda/sebészirevizió (%)	Vizsgálat minősége	
		Összes beteg	Perforáció											
Sterliński és mtsai. (2009)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	999	5	0,50%	67,6±14	40%	nem elérhető	AAI/VVI 27,6%, DDD 42,8%	tünetet okozó perikardiális folyadékgyülem vagy az elektromos paraméterek megváltozása és pozitív képalkotó vizsgálat	akut, szubakut	20%	100%	közepes	
Carlson és mtsai. (2008)	többcentrumos, gyártó általi regiszter	1383	7	0,51%	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	közepes
Wollmann és mtsai. (2011)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	138	0	0,00%	77±10	49%	26±11 hét	VVI 26%, DDD 74%	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	magas
Stevenson és mtsai. (2012)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	87	0	0,00%	86,2±4,5	61%	30 nap	VVI 18%, DDD 82%	szívtamponád	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	közepes
Udo és mtsai. (2012)	többcentrumos, prospektív, kohorsz vizsgálat	1517	6	0,40%	73,7±10,8	44%	5,8±1,1 év	AAI/VVI 26,6%, DDD 73,4%	a szív struktúrájának perforációja (tünetes és tünetmentes)	akut, szubakut, késői	33,00%	0%	0%	magas
Armaganijan és mtsai. (2012)	három, többcentrumos randomizált vizsgálat post-hoc elemzése	4818	0	0,00%	76	43%	5,1 év	AAI/VVI, DDD	perikardiális tamponád	nem elérhető	0%	0%	0%	magas
Gimbel és mtsai. (2013)	prospektív, randomizált, többcentrumos vizsgálat	266	5	1,88%	68	37-38%	7,1±4,1 hónap	DDD 100%	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	magas

4. táblázat. A konvencionális pacemakerrendszerekkel végzett vizsgálatok jellemzői (folytatás)

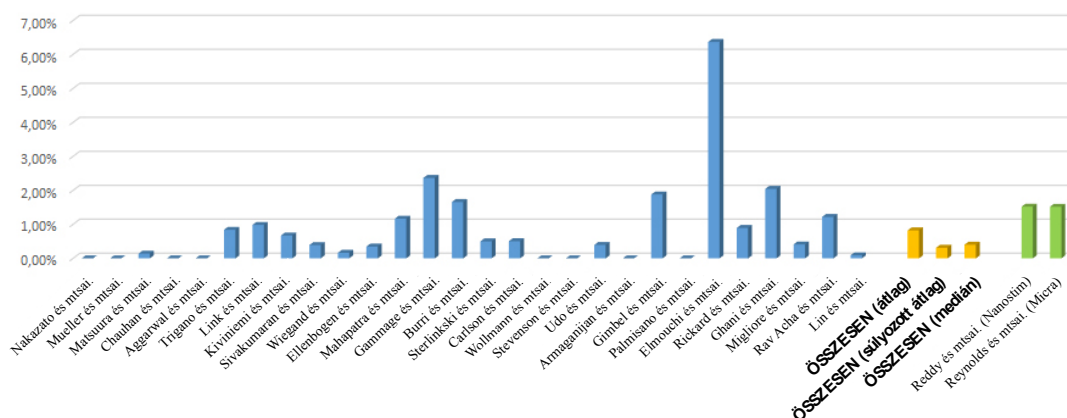
Vizsgálat	Vizsgálati elrendezés	Betegek (N)		Incidencia (%)	Kor (év)	Nem (nő)	Után-követési idő	Implantált készülék típusa	Szívizomsérülés meghatározása	Perforáció ideje	Tamponád (%)	Elektroda/sebészirevizió (%)	Vizsgálat minősége
		Összes beteg	Perforáció										
Palmisano és mtsai. (2013)	kétcentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	959	0	0,00%	nem elérhető	nem elérhető	27 hónap	AAI/VVI 21%, DDD 79%	tünetes perikardiális folyadékgyülem perikardio-centézissel	nem elérhető	nem elérhető	nem elérhető	közepes
Elmouchi és mtsai. (2014)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	157	10	6,37%	68,9-74,8	45-47%	30 nap	DDD 100%	pericarditis tünetei, vagy perikardiális folyadékgyülem tamponáddal vagy anélkül	akut, szubakut	50%	10%	közepes
Rickard és mtsai. (2014)	három, többcentrumos, randomizált vizsgálat post-hoc elemzése	782	7	0,90%	65,3-70,3	55-62%	9,6-30,8 hónap	DDD, CRT	nem elérhető	akut, szubakut	nem elérhető	nem elérhető	magas
Ghani és mtsai. (2014)	egycentrumos, prospektív, kohorsz vizsgálat	685	14	2,04%	74-78	45%	1 év	AAI/VVI 38%, DDD 62%	pericarditis tünetei, vagy az elektromos paraméterek megváltozása és folyadékgyülem perikardio-centézissel	szubakut	36%	100%	magas
Migliore és mtsai. (2014)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	2687	11	0,41%	71	nem elérhető	42±27 hónap	nem elérhető	szubakut/késői perforáció tünetekkel vagy tünet nélkül	szubakut, késői	0%	100%	közepes
Acha és mtsai. (2015)	egycentrumos, retrospektív, kohorsz vizsgálat	492	6	1,22%	66,2-75,8	59-61%	14 hónap	nem elérhető	pericarditis tünetei és pozitív CT lelet vagy véres perikardiális folyadékgyülem	szubakut, késői	nem elérhető	50%	közepes
Lin és mtsai. (2015)	nemzeti regiszter	36104	33	0,09%	73±12,5	46-51%	3 év	AAI/VVI 61,3%, DDD 38,7%	sebészeti beavatkozást igénylő perforáció	szubakut, késői	nem elérhető	100%	magas

5. táblázat. A vezeték nélküli pacemakerrendszerekkel végzett vizsgálatok jellemzői

Vizsgálat	Vizsgálati elrendezés	Betegek (N)		Incidencia (%)	Kor (év)	Nem (nő)	Utánkövetési idő	Implantált készülék típusa	Szívizomsérülés meghatározása	Perforáció ideje	Tamponád (%)	Elektróda/sebészirevizió (%)	Vizsgálat minősége
		Összes beteg	Perforáció										
Reddy és mtsai. (Nanostim - 2015)	több-centrumos, prospektív, nem randomizált vizsgálat	526	8	1,52%	75,8±12,1	38%	6,9±4,2 hónap	VVI 100%	röntgennel bizonyított, perikardiális folyadékgyülem, szívtamponád, vagy pericarditis tünetei	nem elérhető	62,5%	12,5%	magas
Reynolds és mtsai. (Micra - 2016)	több-centrumos, prospektív, nem randomizált vizsgálat	725	11	1,52%	75,9±10,9	41%	4 hónap	VVI 100%	szívsérülés beleértve a szívperforációt vagy a perikardiális folyadékgyülemet	nem elérhető	63,6%	18,2%	magas

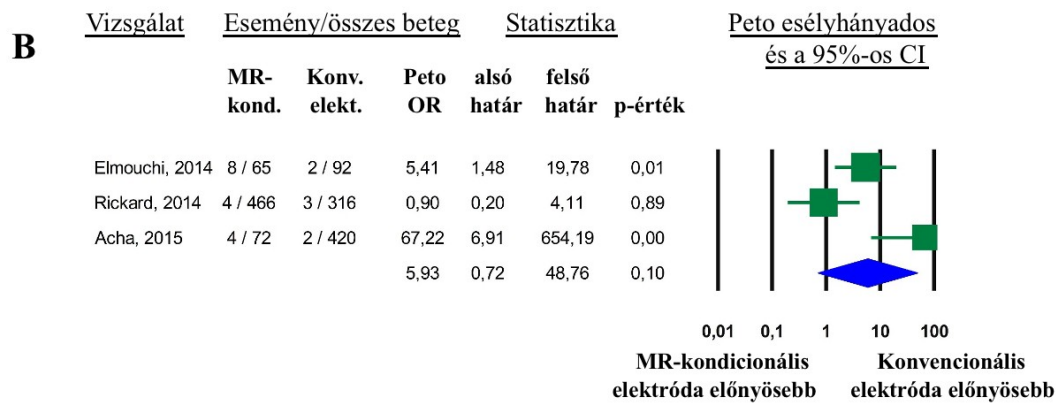
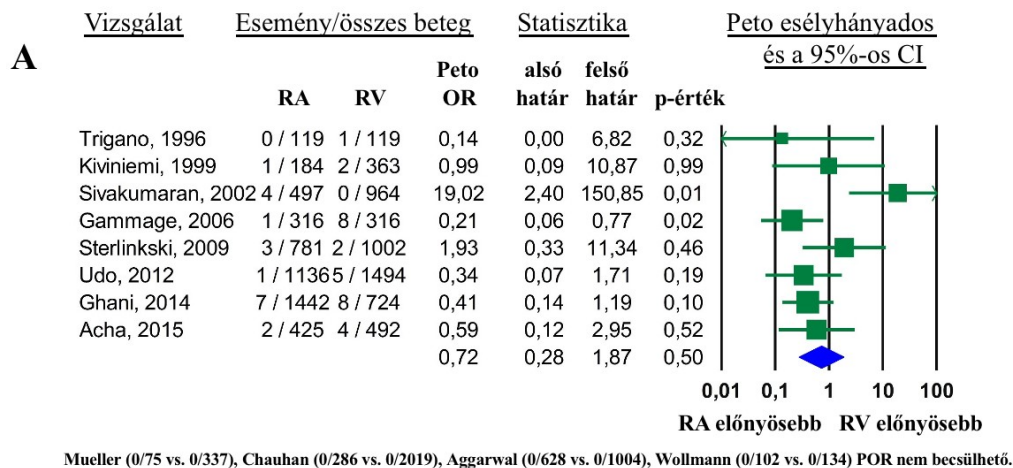
6.1.2. Az elektródaperforáció gyakorisága konvencionális pacemaker-beültetések során

Az elemzésünk adatai alapján az egyes vizsgálatokban 0% és 6,37% közötti perforációs rátát sikerült kimutatni, de összességében az elektródaperforáció-incidencia átlaga 0,82%, súlyozott átlaga 0,31%, medián értéke pedig 0,40% volt (11. ábra). A csak magas minőségű tanulmányokat magában foglaló érzékenységelemzés ugyancsak hasonló eredményeket mutatott (átlag: 0,71%, medián érték: 0,37%).



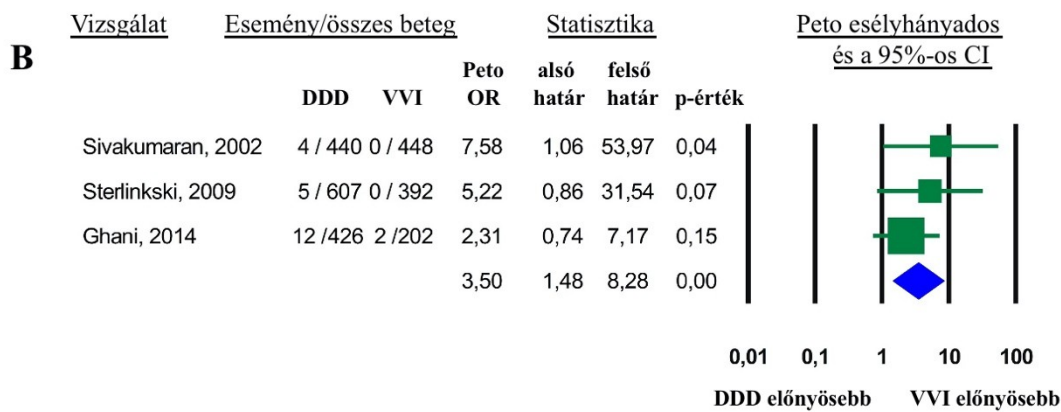
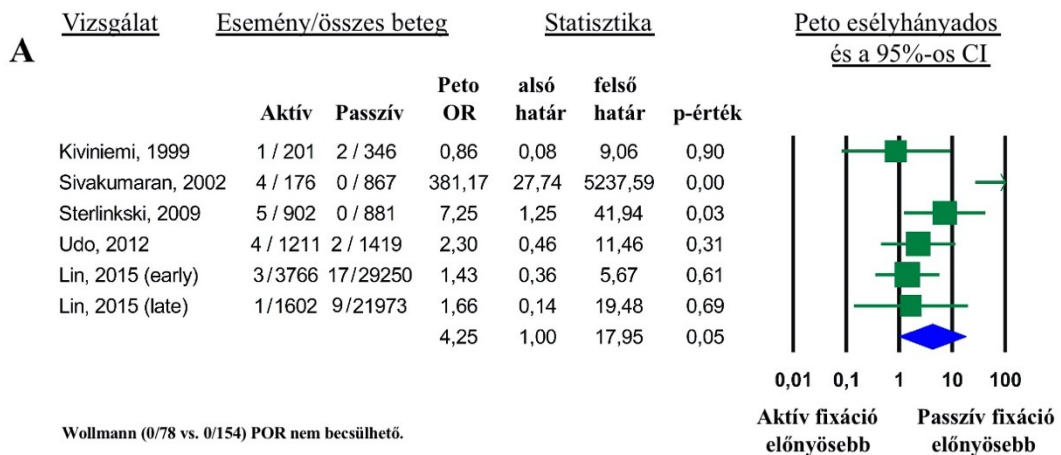
11. ábra. A szívperforáció incidenciája az egyes pacemaker vizsgálatokban. A grafikon vízszintes tengelyén az elemzésben szereplő tanulmányok lettek feltüntetve, míg a függőleges tengely az elektródaperforáció arányát mutatja százalékban kifejezve.

A pitvari-, és kamrai elektródák okozta szívperforáció rizikója (POR 0,72, 95% CI, 0,28-1,87, $p=0,50$, $I^2=57,9\%$; 12. ábra - A) között szignifikáns különbség nem volt kimutatható és az MR-kondicionális, valamint a nem MR-kondicionális elektródák perforációs rizikója sem különbözött szignifikáns módon (POR 5,93, 95% CI, 0,72-48,76, $p=0,10$, $I^2=79,6\%$; 12. ábra - B).



12. ábra. A szívperforáció rizikója elektródátípustól függően. (A) Pitvari (RA) elektróda kontra jobb kamrai (RV) elektróda. (B) MR-kondicionális kontra konvencionális (nem MR-kondicionális) elektróda. CI: Confidence interval, konfidenciaintervallum, POR: Peto odds ratio, OR: Odds ratio, esélyhányados

Az aktív fixációs elektródák használata a passzív elektródákhoz képest (POR 4,25, 95% CI, 1,00-17,95, $p = 0,05$, $I^2 = 69,8\%$), valamint az együregű rendszerekkel szemben a kétüregű rendszerek alkalmazása (POR 3,50, 95% CI, 1,48-8,28, $p < 0,01$, $I^2 = 0\%$) magasabb szívperforációs rátával járt vizsgálatunkban (13. ábra A-B).



13. ábra. A szívperforáció rizikója az elektródafixáció mechanizmusától és a pacemakerrendszer összetettségétől függően. (A) Az elektródafixáció mechanizmusa: aktív fixáció kontra passzív fixáció. (B) Együregű, VVI kontra kétüregű, DDD rendszerek. CI: Confidence interval, konfidenciaintervallum, POR: Peto odds ratio, OR: Odds ratio, esélyhányados, VVI: kamrai demand ingerlési mód, DDD: pitvar-kamra szinkron, kétüregű, demand ingerlési mód

A szívperforáció további lehetséges rizikófaktorairól leíró jellegű adatok álltak rendelkezésre az egyes tanulmányok eredményei alapján. Mind a laterális vagy anterolaterális pitvari elektródapozíciók (54), mind a jobb kamra csúcsba történő elektródabeültetés (54, 63) megnövelték az elektródaperforáció rizikóját néhány vizsgálat során. Hasonlóképpen egy-egy tanulmányban gyakoribb volt az elektródaperforáció nőknél (59, 64) és az idősebb betegeknél (54, 69, 72). A perforáció további prediktorai voltak a preoperatív ideiglenes pacemakerelektroda-behelyezés (62), az orális szteroidkezelés (62), és a trombocita-aggregációt gátló készítmények

(aszpirin/tienopiridinek) alkalmazása (69). Egy vizsgálat során ugyanakkor az emelkedett (>35 Hgmm) jobb kamrai szisztolés nyomás perforációval szembeni független védőhatása igazolódott (62). Mivel kevés és nem megfelelő minőségű adat állt rendelkezésünkre ezen további, potenciális rizikófaktorokra vonatkozóan, ezért a metaanalízis módszerével nem vizsgáltuk a szívperforáció incidenciájára gyakorolt hatásukat. A szívperforáció észlelésének ideje szintén változó volt a 28 vizsgálatban. A legtöbb elektródaperforáció az implantációt követő első hónapban (szubakut) és az összes eset körülbelül egynegyede a beültetést követő 24 órán belüli időszakban (akut) történt. Késői perforáció (1 hónapon túl jelentkező) volt a legritkábban megfigyelhető megjelenési formája a szövődményeknek. Az elektródarevíziók aránya szempontjából is jelentős különbség volt a metaanalízisbe beválogatott közlemények között. Egyes centrumok minden esetben kicserélték az érintett elektródát (54, 63, 64, 71, 74), míg más centrumok csak válogatott esetekben (57, 58, 62, 69, 72). A szövődmény elhárítása csak ritkán igényelt szívsebészeti beavatkozást.

6.1.3. A szívperforáció gyakorisága vezeték nélküli pacemakerbeültetések során

A vezeték nélküli pacemakerekkel végzett két nagy klinikai vizsgálat során a szívperforáció vonatkozásában számottevő különbség nem volt az egyes típusok között, mindkét tanulmányban a szövődmény gyakorisága 1,52%-nak bizonyult (11. ábra) (29, 32). A LEADLESS II vizsgálatban szívperforációt elszenvedett betegek 75%-ánál (6/8 páciens) intervencióra volt szükség, amelynek vezető oka a szívtamponád kialakulása volt (29). A Micra vizsgálatban hasonló arányban (8/11 beteg, 73%) volt szükség perikardiocentézisre/sebészeti beavatkozásra (32). Az utóbbi vizsgálat szerzői ugyanakkor mind a 11 szívperforációt elszenvedett betegnél a szövődmény legalább egy potenciális rizikófaktorát kimutatták: női nem, 75 év feletti életkor, krónikus tüdőbetegség, alacsony testtömegindex ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) és koszorúér-betegség a kórelőzményben. Egyik leadless pacemakerrel végzett nagy klinikai vizsgálatban sem közöltek adatot a perforációs szövődmények konkrét idejéről a beültetésekhez viszonyítva.

6.2. Az aktivitásvektor-teszt haszna jobb kamrai leadless pacemakerrel élő betegekben

6.2.1. A vizsgált betegcsoport klinikai jellemzői

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztályán transzkatóteres Micra implantáción átesett 52 betegnél 279 alkalommal végeztünk aktivitásvektor-tesztelést, amely összesen 821 mérést eredményezett (1 teszt tervezetten a három vektor miatt 3 mérésből állt). Vizsgálatunk során csak azon betegek mérési adatait vettük számításba, akiknél legalább két különböző alkalommal megtörtént az aktivitási vektorok tesztelése, így végül a jelenlegi elemzéshez 51 beteg végzett, 278 vektortesztelés, 818 mérésének adatát használtuk fel. A vezeték nélküli, jobb kamrai pacemakerbeültetés primer indikációi a következők voltak: permanens pitvarfibrilláció lassú kamrai ritmussal (64,7%), carotis sinus szindróma (19,6%), Mobitz II-es másodfokú-, vagy harmadfokú AV-blokk (11,7%), alternáló Tawara-szár-blokk (2%), sinus csomó diszfunkció (2%). Az ismételt vektorteszttel rendelkező betegek medián utánkövetési ideje 18 hónap volt (minimum: 3 hónap; maximum: 24 hónap). Az utánkövetés során 4 beteg halt meg, amelyek okai: szívelégtelenség progressziója (2 beteg), heveny légzési elégtelenség (1 beteg), veseelégtelenség (1 beteg). Kilenc betegnél a fokozódó mozgásszervi panaszok vagy légszomj a mérések megszakításához, nem teljes vektorteszthez vezetett, mely esetekben az adatok korlátozott értékűek voltak. Az elemzésben résztvevő 51 beteg klinikai jellemzőit a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat. A vizsgálatban résztvevő betegek kiindulási klinikai paramétereit.

	Betegek >1 vektor- teszttel (n=51)
Kor (év), (átlag±szórás)	76,1±7,4
Nem (férfi), n (%)	36 (70,6%)
Kardiovaszkuláris betegségek, n (%)	
Cardiomyopathia	1 (1,9%)
Pangásos szívelégtelenség	3 (5,9%)
Ischaemiás szívbetegség	8 (15,7%)
Hypertonia	47 (92,2%)
Myocardialis infarktus	4 (7,8%)
Pitvarfibrilláció	49 (96,1%)
Egyéb társbetegségek, n (%)	
Diabetes mellitus	18 (35,3%)
Krónikus veseelégtelenség	6 (11,7%)
Krónikus tüdőbetegség	9 (17,6%)
LVEF, % (átlag±szórás)	59,2±9,8
BMI, kg/m² (átlag±szórás)	28,8±5,0
Pacemakerbeültetés primer indikációi, n (%)	
Pitvarfibrilláció lassú kamrai ritmussal	33 (64,7%)
Carotis sinus szindróma	10 (19,6%)
Másodfokú-, vagy harmadfokú AV-blokk	6 (11,7%)
Alternáló Tawara-szár-blokk	1 (2%)
Sinus csomó diszfunkció	1 (2%)
Micra pozíció a jobb kamrában, n (%)	
Csúcs	11 (21,6%)
Egyéb (szeptum, kiáramlási traktus)	40 (78,4%)

A folyamatos változókat átlag±szórásként, a kategórikus változókat esetszám és százalékként adtuk meg. AV: atrioventrikuláris; BMI: Body mass index, testtömegindex; LVEF: Left ventricular ejection fraction, bal kamrai ejekciós frakció

6.2.2. Az első vektorteszt eredményei

Az első vektorteszt során a Vektor 1 adekvát minőségű volt a betegek 74,5%-ánál, 22 betegnél kiváló és 16 betegnél megfelelő érzékelés igazolódott. 13 betegnél (25,5%) a Vektor 1 rossz minőséget mutatott (7. táblázat). Az első teszt mindhárom vektorral végzett mérését összesítve a betegek 94,1%-ánál sikerült adekvát minőségű vektort igazolni, 38 betegnél legalább egy kiváló és 10 betegnél legalább egy megfelelő

minőségű vektort lehetett kimutatni. 3 betegnél (5,9%) egyik mérés során sem sikerült találni kiváló, vagy megfelelő minőségű aktivitási vektort az első teszt során.

A Micra nominális gyári beállítása (Vektor 1) az első vektorteszt eredménye alapján a betegek háromnegyedénél (74,5%) teszi lehetővé a megfelelő mozgásérzékelést és a hatékony VVIR pacemakerműködést, ugyanakkor a 3-tengelyű akcelerométer megfelelően megválasztott aktivitási vektora a betegek nagy többségénél jó frekvenciaválasz-funkciót eredményezhet.

7. táblázat. A vizsgálatban szereplő 51 beteg első vektortesztjének eredményei.

	Kiváló	Megfelelő	Rossz
Vektor 1	22 (43,1%)	16 (31,4%)	13 (25,5%)
Vektor 2	23 (45,1%)	12 (23,5%)	16 (31,4%)
Vektor 3	28 (54,9%)	12 (23,5%)	11 (21,6%)

6.2.3. A vektorminőség stabilitásának értékelése

A vektorminőséget jellemző ismételt tesztek során nyert eredményeket a 8. táblázat tartalmazza.

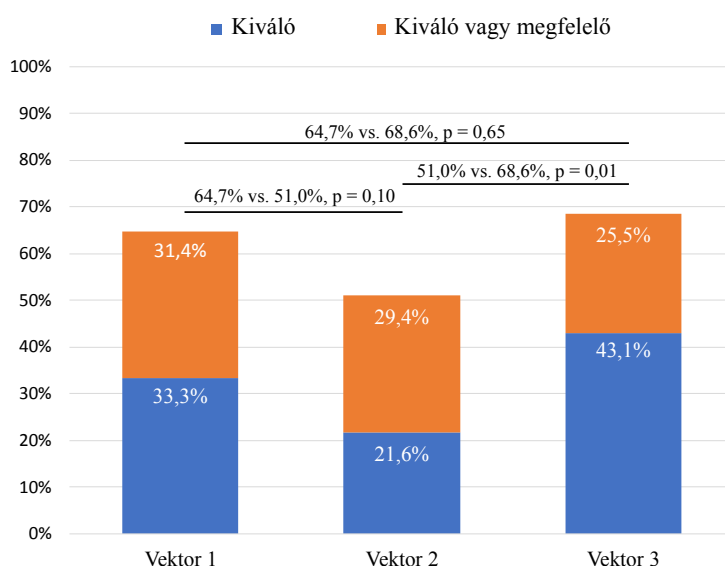
8. táblázat. A vizsgálatban szereplő 51 beteg ismételt tesztek során nyert vektorminőséget jellemző eredményei középtávú utánkövetés során.

	Kiváló (minden mérésnél)	Kiváló vagy megfelelő (minden mérésnél)	Rossz (legalább 1 mérésnél)
Vektor 1	17 (33,3%)*†	16 (31,4%)	18 (35,3%)**††
Vektor 2	11 (21,6%)‡	15 (29,4%)	25 (49,0%)‡‡
Vektor 3	22 (43,1%)	13 (25,5%)	16 (31,4%)

Omnibus teszt, bármely variációban a csak kiváló minőségű vektorok összehasonlítása páronként vizsgálva $<0,01$ (Vektor 1 vs Vektor 2 * $p=0,05$; Vektor 1 vs Vektor 3 † $p=0,25$; Vektor 2 vs Vektor 3 ‡ $p<0,01$). Omnibus teszt, bármely variációban a kiváló vagy megfelelő minőségű vektorok összehasonlítása páronként vizsgálva $=0,78$. Omnibus teszt, bármely variációban a legalább egy alkalommal rossz minőségű vektorok összehasonlítása páronként vizsgálva $=0,05$ (Vektor 1 vs Vektor 2 ** $p=0,10$; Vektor 1 vs Vektor 3 †† $p=0,65$; Vektor 2 vs Vektor 3 ‡‡ $p=0,01$).

Középtávú utánkövetés során 17 betegnél (33,3%) az összes mérés során kiváló minőségű maradt a Vektor 1 és 16 betegnél (31,4%) az ismételt tesztek során kiváló vagy megfelelő vektorminőség jellemezte (például lehetett a Vektor 1 kiváló az 1 hónapos és megfelelő a 3, 6 hónapos ambuláns ellenőrzések során). 18 betegnél (35,3%) legalább egy teszt alkalmával a Vektor 1 rossz minősége igazolódott.

Mindezen eredmények alapján, középtávon a Micra 3-tengelyű akcelerométerének alapbeállítás (Vektor 1) szerinti rutinszerű használata a betegek közel kétharmadánál (64,7%) biztosítja a megfelelő mozgásérzékelést és a hatékony VVIR pacemakerműködést (14. ábra).

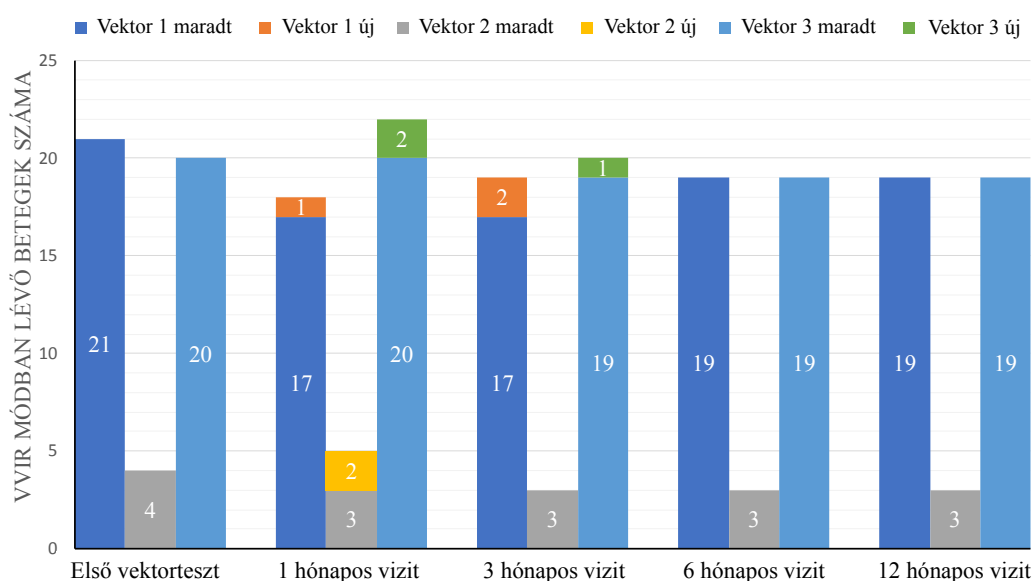


14. ábra. Mindhárom aktivitási vektorral végzett ismételt vektortesztek eredményei.

Középtávon a Vektor 1 és a Vektor 3 hasonló vektorminőséggel volt jellemezhető (adekvát minőség a betegek 64,7%, és 68,6%-ánál; $p = 0,65$) és mindkét vektor jobban teljesített a Vektor 2-vel összehasonlítva (51,0%; $p = 0,10$ a Vektor 1-gyel összevetve, $p = 0,01$ a Vektor 3-hoz viszonyítva).

6.2.4. Tartósan VVIR módba programozott betegek alcsoportelemzése

Vizsgálatunk során 45 betegnél a pacemaker indikációt jelentő diagnózis és a várható kronotróp inkompetencia miatt VVIR üzemmód programozása volt szükséges már a beültetést követően. Az első vektorteszt eredménye alapján a Vektor 1 csupán az esetek 46,7%-ában lett kiválasztva a mozgásérzékeléshez, a betegek többségénél (53,3%) sikerült jobb minőségű vektort találnunk (Vektor 2 - 8,9%, Vektor 3 - 44,4%) és programoznunk (15. ábra).



15. ábra. VVIR üzemmódba programozott, Micra pacemakerrel élő 45 beteg utánkövetése és a programozott vektorok stabilitásának vizsgálata.

Vektor váltások az 1 hónapos viziten: 2 beteg - Vektor 1 helyett Vektor 3; 2 beteg - Vektor 1 helyett Vektor 2; 1 beteg - Vektor 2 helyett Vektor 1;

Vektor váltások és frekvenciaválasz-funkció kikapcsolása a 3 hónapos viziten: 1 beteg - Vektor 1 helyett Vektor 3; 2 beteg - Vektor 3 helyett Vektor 1; 3 betegnél VVIR helyett VVI üzemmódra váltás.

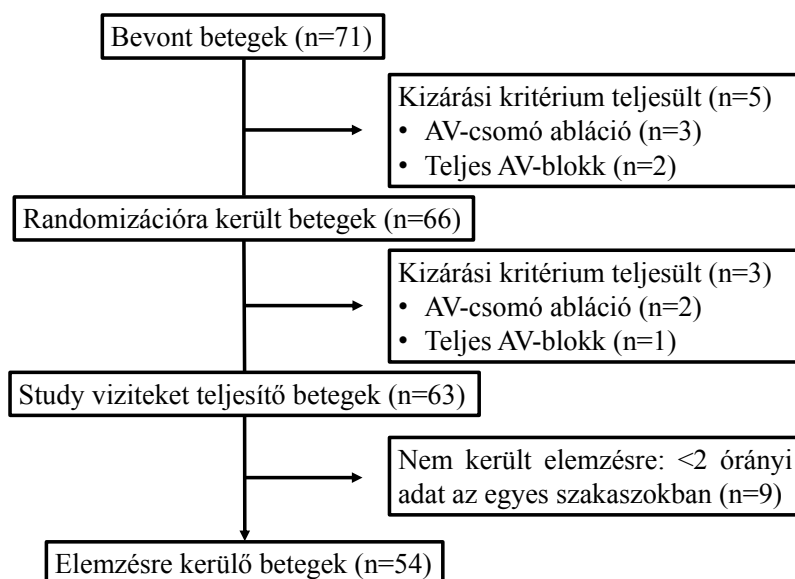
Az utánkövetés során a beállított aktivitási vektor vagy a pacemaker-üzemmód megváltoztatására 10 betegnél (22,2%) került sor, összesen 11 ambuláns kontroll kapcsán, a következő okok miatt: 4 betegnél romlott a vektor minősége, 4 betegnél a beállított vektor stabil volt, de az ismételt tesztek során jobb minőségűt sikerült igazolni és beállítani, 3 betegnél (jobb kamra csúcstól eltérő pacemakerpozíciók) az összes ismételt teszt rossz minőségű vektort igazolt, amely megakadályozta a frekvenciaválasz-funkció

működését és így végül a pacemakert VVI módba programoztuk. A vektorminőség romlásának hátterében felmerülő intrakardiális pacemakerpozíció változást 4-irányú mellkasröntgen-felvételek segítségével ellenőriztük, azonban egyik esetben sem volt észlelhető elmozdulás a beültetéskor dokumentált Micra pozícióhoz képest.

6.3. Az eCRTAF-algoritmus működésének és hatékonyságának randomizált, keresztezett elrendezésű vizsgálata pitvarfibrilláló HFrEF-betegek esetén

6.3.1. A vizsgált betegcsoport klinikai jellemzői

A vizsgálatba 2014 októbere és 2016 januárja között 71 beteg került bevonásra, összesen 22 centrumban az USA-ban, Európában és a Közel-Keleten. A tervezett utánkövetés 2016 januárjában fejeződött be. A randomizációra került 66 betegből 63 teljesítette az összes tervezett vizitot és végül 54 beteg esetén állt rendelkezésre elegendő mennyiségű adat (≥ 2 órányi, minden egyes fázisból) a kiértékeléshez (16. ábra).



16. ábra. A vizsgálat résztvevőinek egyes kohorszok szerinti eloszlása.
AV: pitvar-kamrai

Az elemzésben résztvevő 54 beteg bevásztáskor rögzített klinikai jellemzőit az 9. táblázat tartalmazza. 28 betegnek (52%) permanens pitvarfibrillációja volt, amelynek megállapítása pitvari elektróda hiányában klinikai diagnózison alapult (n=8), pitvari elektródával is rendelkező, atrio-biventrikuláris CRT-D rendszer esetén azonban a klinikai diagnózison túl, a készüléknek a legutolsó 7 napban folyamatosan zajló pitvarfibrillációt kellett rögzítenie (n=20). Perzisztens pitvarfibrilláció diagnózisa volt megállapítható, ha a permanens pitvarfibrilláció kritériuma nem teljesült, de a CRT-D legalább egymást követő 7 napon keresztül napi 24 órában zajló pitvarfibrillációt rögzített. A paroxizmális pitvarfibrilláció csoportba azok a betegek kerültek, akiknél egyetlen regisztrált pitvarfibrillációs epizód sem tartott egy hétig.

9. táblázat. A kiértékelésben szereplő betegek klinikai jellemzői.

Az analízisre kerülő betegek demográfiai adatai bevásztáskor (n=54)

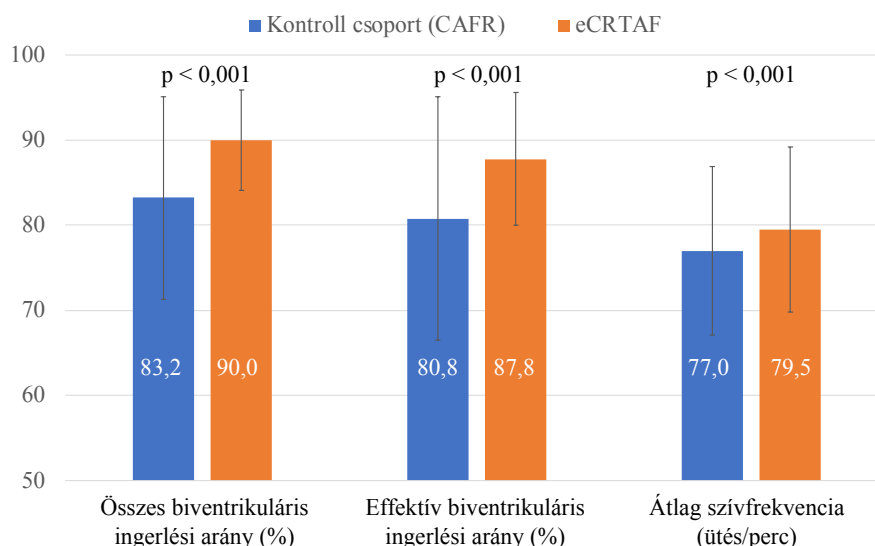
Férfi	50 (92,6%)
Életkor (évek)	71,0±10,5
Bal kamrai ejekciós frakció (%)	28,8±8,1
Saját (“intrinsic”) QRS szélesség (ms)	157,3±36,4
Szívfrekvencia (ütés/perc)	76,1±10,6
NYHA funkcionális osztály:	
I	6 (11,1%)
II	22 (40,7%)
III	16 (29,6%)
Nem állt rendelkezésre	10 (18,5%)
Bal Tawara-szár-blokk	26 (48,1%)
Szívkoszorúér betegség	28 (51,9%)
Pitvar-kamrai vezetési zavar:	
Elsőfokú AV-blokk	3 (5,6%)
Másodfokú AV-blokk	0 (0%)
Harmadfokú AV-blokk	0 (0%)
Pitvarfibrilláció:	
Permanens	28 (51,9%)
Perzisztens	21 (38,9%)
Paroxizmális	5 (9,3%)
Frekvencia-/ritmuskontrollra használt gyógyszerek:	
III. osztályú antiaritmiás szerek	7 (13,0%)
Béta-blokkolók	51 (94,4%)
Kalciumcsatorna-blokkolók	4 (7,4%)
Szívglükozidok	27 (50,0%)

A folyamatos változókat átlag±szórásaként, a kategorikus változókat esetszám és százalékértékként adtuk meg.

Valamennyi beteg legalább egyféle gyógyszert szedett frekvencia-, vagy ritmuskontroll céljából az alábbi gyógyszercsoportokból: béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók, szívglikozidok, III. osztályú antiaritmiás szerek.

6.3.2. A vizsgálat legfőbb eredményei

Pitvarfibrilláció során az új eCRTAF-algoritmussal a kontrollhoz (CAFR) képest szignifikánsan magasabb effektív CRT-arányt (%eCRT, $87,8 \pm 7,8\%$ kontra $80,8 \pm 14,3\%$; $p < 0,001$) lehetett elérni, amellyel teljesült mind az elsődleges „noninferiority”, mind a másodlagos „superiority” célkitűzés (17. ábra). Az új algoritmus használatakor ugyancsak szignifikánsan magasabb volt az összes biventrikuláris ingerlés aránya (%Vp, $90,0 \pm 5,9\%$ vs $83,2 \pm 11,9\%$; $p < 0,001$) zajló pitvarfibrilláció során, azonban az eCRTAF numerikusan csekély, de a statisztikai szignifikanciát elérő mértékben, percenként 2,5 ütéssel megnövelte az átlag szívfrekvenciát ($79,5 \pm 9,7$ ütés/perc vs $77,0 \pm 9,9$ ütés/perc; $p < 0,001$).



17. ábra. A terápia (algoritmus) hatása pitvarfibrilláció során az összes biventrikuláris ingerlési arányra (bal oldalon), az effektív biventrikuláris ingerlési arányra (középen) és az átlag szívfrekvenciára (jobb oldalon).

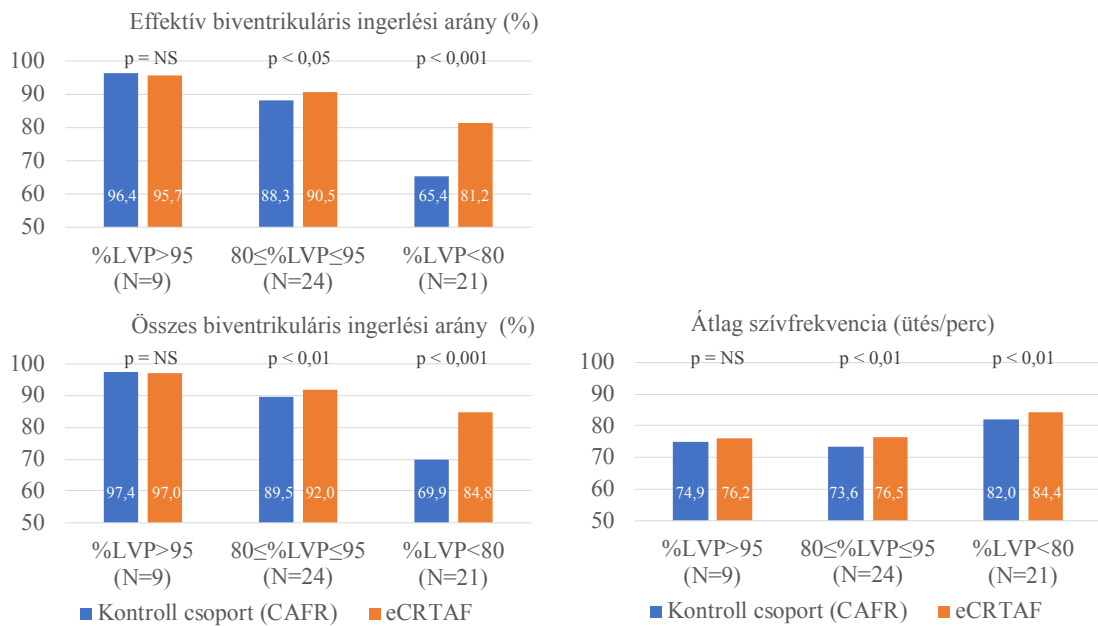
A kék oszlopok a kontroll csoport (Conducted AF Response [CAFR]), a narancssárga oszlopok az új eCRTAF-algoritmus (EffectivCRT during AF) működését szemléltetik.

AF: pitvarfibrilláció; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia

Az előzetes várakozásoknak megfelelően, fordított arányosság (negatív korreláció) mutatkozott az átlag szívfrekvencia és az effektív CRT-arány (%eCRT), valamint az átlag szívfrekvencia és az összes biventriculáris ingerlési arány (%Vp) között (a Pearson korrelációs együttható: -0,75 és -0,68). A kontroll algoritmus mellett tapasztalt, 90%-nál kisebb effektív CRT-arány az új eCRTAF-algoritmussal 5 beteg esetén 90% fölé emelkedett, és további 5 betegnél a kontroll algoritmus mellett tapasztalt 95%-ot el nem érő effektív CRT-arány az eCRTAF-algoritmus mellett >95% lett. A kiértékelésben résztvevő betegek 77,78%-ánál (42/54 beteg) az effektív CRT-arány növekedése volt tapasztalható az eCRTAF-algoritmus használatakor, míg a többi betegnél (12/54 beteg) az effektív CRT-arány kisebb mértékű csökkenése volt észlelhető, amely 4 betegnél 1%-nál kisebb, 6 betegnél 1-3%-os, és 2 betegnél 3,3%-os és 7,6%-os csökkenést jelentett.

6.3.3. Alcsoportelemzés

Az eCRTAF-algoritmus használatakor az effektív CRT-arány nagyobb mértékű javulást mutatott azon betegeknél, akiknél a kontroll fázisban a CAFR-algoritmus mellett alacsonyabb összes biventriculáris ingerlési arány (%Vp) volt mérhető. A kontroll fázisban 80%-nál kevesebb összes biventriculáris ingerlési arányt (%Vp) elérő betegek körében nőtt meg az eCRTAF-algoritmus használatakor a legnagyobb mértékben mind az %Vp ($14,9 \pm 5,5\%$; $p < 0,001$), mind az %eCRT ($15,7 \pm 6,9\%$; $p < 0,001$). Ezen betegek körében az átlagos szívfrekvencia az eCRTAF-algoritmus mellett a kontrollhoz képest 2 ütés/perccel, 82-ről 84/percre emelkedett ($p < 0,01$). A kontroll fázisban 80-95% közötti %Vp aránnyal bíró betegek esetén az eCRTAF-algoritmus kisebb mértékben, $2,2 \pm 4,2$ százalékkal növelte az effektív CRT-arányt ($p < 0,05$). A kontroll fázisban 95% feletti %Vp-t elérő betegek esetén szignifikáns különbség nem mutatkozott a két algoritmus teljesítménye között az %eCRT és a szívfrekvencia vonatkozásában (18. ábra).



18. ábra. A terápia (algorithmus) hatása pitvarfibrilláció során az effektív biventrikuláris ingerlési arányra (bal oldalon felül), az összes biventrikuláris ingerlési arányra (bal oldalon alul) és az átlag szívfrekvenciára (jobb oldalon) a vizsgálat kezdetén mért biventrikuláris ingerlési arány - %LVP >95%; 80% ≤ %LVP ≤ 95%; %LVP <80% - alapján megkülönböztetett alcsoportok esetén.

A kék oszlopok a kontroll csoport (Conducted AF Response [CAFR]), a narancssárga oszlopok az új eCRTAF-algorithmus (EffectivCRT during AF) működését szemléltetik.

AF: pitvarfibrilláció; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia; %LVP: a vizsgálat kezdetén mért biventrikuláris ingerlési arány

Multivariációs analízis során az új algoritmus legkedvezőbb és legkifejezettebb hatása szintén a kontroll fázisban tapasztalt alacsonyabb összes biventrikuláris ingerlési arány (%Vp) esetén volt megfigyelhető ($p < 0,001$), amely megegyezik az univariáns elemzés (18. ábra) során tapasztaltakkal. A kontroll fázisban mért magasabb szívfrekvencia szignifikáns módon csökkentette az algoritmus effektív CRT-arányt növelő hatását ($p < 0,05$). Paroxizmális pitvarfibrilláció mellett (szemben a perzisztens, és permanens formákkal) az új algoritmus működése során szignifikánsan gyakrabban volt tapasztalható nagyobb effektív CRT-arány ($p < 0,01$). Az egyéb, figyelembe vett tényezők nem mutattak összefüggést az új algoritmus működésének hatásosságával.

A vizsgálat kezdetén, az algoritmus nélküli periódust az aktív algoritmusok valamelyikével összehasonlító „akut” tesztek a következők voltak: 42 beteg esetén az algoritmus nélküli időszak az aktív CAFR-algoritmussal, és 39 betegnél az algoritmus nélküli fázis az aktív eCRTAF-algoritmussal került összehasonlításra. Az effektív CRT-

arány aktív CAFR-algoritmus mellett $66\pm 35\%$ -ról (kikapcsolt algoritmus során) $79\pm 20\%$ -ra emelkedett ($p < 0,001$), és az aktív eCRTAF-algoritmus hatására $67\pm 37\%$ -ról (kikapcsolt algoritmus során) $87\pm 17\%$ -ra nőtt ($p < 0,001$). Bár az akut mérések alkalmával, csupán rövid, néhány perces tesztek történtek, az egyes algoritmusok működése során kapott eredmények összhangban voltak a vizsgálat elsődleges eredményeivel (CAFR: $81\pm 14\%$; eCRTAF: $88\pm 8\%$).

6.3.4. Biztonságosság

A vizsgálat során az eCRTAF-algoritmus az elvárások szerint megfelelően működött, téves ingerlést, készülékmeghiúsodást nem okozott. Összesen 7 alkalommal fordult elő nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény az aktív eCRTAF-algoritmus és 3 alkalommal az aktív CAFR-algoritmus működési fázisában ($p = 0,37$). Adverz kardiovaszkuláris események a következők voltak: fulladás ($n=4$), alacsony vérnyomás ($n=2$), magas kamrafrekvenciával járó pitvarfibrilláció miatt tévesen leadott „inappropriate” ICD-sokk ($n=1$), fáradékonyság ($n=1$) és kamrai aritmia ($n=2$). Ezeket a klinikai vizsgálat során előforduló nemkívánatos eseményeket egyik esetben sem lehetett a funkcionáló algoritmusnak vagy a megemelkedett ingerlési ütemnek tulajdonítani.

7. Megbeszélés

7.1. A szívperforáció gyakoriságának metaanalízise konvencionális és leadless szívritmusszabályozó rendszerek beültetése kapcsán

A 28 beválogatott közleményben szereplő 60744, konvencionális egy-, vagy kétüregű pacemakerbeültetésen átesett betegek adatait összegző metaanalízisünkben az elektródaperforáció összességében ritka előfordulására (átlagosan <1%) derült fény. A leadless pacemakerrel végzett két nagy klinikai vizsgálat adatainak elemzése során a szívperforáció 1,5%-os incidenciája igazolódott. A perforáció magasabb aránya részben tükrözheti az új technológiához köthető betanulási fázist vagy az eltérő formatervezés és implantációs technika negatív hatását is.

Vizsgálatunkban, az elektródaperforáció konvencionális pacemakerrendszerek beültetése során tapasztalt szórványos előfordulásának hátterében különböző tényezők állhattak. Az egyik fontos faktor lehet, hogy a hagyományos elektródákhoz köthető perforáció általában csupán enyhe, nem specifikus tüneteket okoz vagy teljesen tünetmentes formában zajlik (45). Egy száz betegen végzett retrospektív tanulmány adatai szerint a konvencionális pacemakerbeültetésen átesett, tünetmentes betegekben egyéb okból készült mellkas CT vizsgálatok az elektródaperforáció lényegesen gyakoribb - pitvari elektródák esetén akár a betegek 15%-ánál, kamrai elektródák esetén a betegek 6%-ánál - előfordulását mutatták (122). Bár a vizsgálat eredményét kellő óvatossággal kell értelmezni, mivel a CT vizsgálatok nem célzottan a perforáció kimutatására történtek és az elektróda disztális végének pontos lokalizációját a műtermékek jelentősen megnehezítették, ugyanakkor felveti a lehetőségét annak, hogy a valódi incidenciát lényegesen alulbecsüljük, mivel számos esetben a szövődmény szubklinikus formában lehet jelen.

Mindkét típusú leadless pacemakerrel történt nagyobb klinikai vizsgálatok során a szívperforáció hasonlóan ritka előfordulása igazolódott, és a szövődmény incidenciája csupán mérsékelten volt magasabb a konvencionális szívritmusszabályozó rendszerek perforációs rátájával összehasonlítva. Fontos azonban megjegyezni, hogy a perforáció következményei lényegesen különbözhetnek a hagyományos és a leadless rendszerek között. A konvencionális pacemaker-elektrodák perforációs szövődményeinek többsége

általában enyhe tünetekkel jár, vagy tünetmentes marad, ugyanakkor a vezeték nélküli rendszerek okozta szívperforációnak súlyos hatásai voltak mindkét nagy vizsgálatban, és a szövődményes esetek több, mint felénél szívtamponád alakult ki. A konvencionális szívritmusszabályozó eszközökhöz képest tapasztalt súlyosabb következményekkel járó és gyakoribb szívperforáció részben az újfajta technológia tanulásához köthetők. A „learning curve”-hatásra példa lehet egy 2006-ban publikált közlemény, amelyben Gammage és munkatársai a Medtronic 3830-as típusú, egy akkoriban újfajta, katéter segítségével implantálható elektródával végzett vizsgálatukban a jobb kamrai elektróda-implantációk során 2,37%-os perforációs rátát mutattak ki, mely szövődmények szinte kizárólag a tanulmány kezdeti időszakában történtek (52). A Micra vizsgálat adatainak elemzésekor ugyanakkor nem volt kimutatható összefüggés a perikardiális folyadékgyülem előfordulása és az operatőr tapasztalata között (123). A transzkatéteresen beültetett leadless pacemakerek perforáció szempontjából kedvezőtlenebb eredményei háttérében fontos tényező lehet még az implantáció során használt katéter relatív vastagsága - a Nanostim esetén 21 Fr (7 milliméter), míg a Micra esetén 27 Fr (9 milliméter) -, és a jelentősen megnövekedett intrakardiális pacemaker átmérő. A technológia fejlődésével és a betanulási időszak elmúlásával a szívperforáció aránya is várhatóan javulni fog, amelyet a Micra „post-approval” regiszter középtávú utánkövetése során tapasztalt rendkívül kedvező eredmény (0,44%-os perforációs ráta) is sejtet (36).

A rendszerezett irodalmi áttekintésünk és elemzésünk eredményei alapján az elektródaperforáció számos rizikófaktorát sikerült azonosítani, amelyek osztályozása során megkülönböztethetők a beteghez vagy eszköz/elektródához köthető vagy az operatőr tapasztalatával kapcsolatos rizikótényezők. A fixációs mechanizmus hatása a perforáció gyakoriságára az egyik leggyakrabban vizsgált tulajdonsága az elektródáknak (42, 58, 59, 64, 74). Metaanalízisünkben az aktív fixációs elektródák alkalmazása magasabb perforációs rátát eredményezett a passzív fixációs elektródákkal szemben (POR 4,25, 95% CI, 1,00–17,95). A különbség egyik kézenfekvő magyarázata lehet, hogy a kisebb átmérőjű aktív fixációs elektródák esetén az egységnyi felületre jutó erő nagyobb lesz. További tényező lehet a kevésbé flexibilis elektróda, valamint szerepet játszhat az aktív fixációt megvalósító helikális csavarmenet abrúziót okozó hatása a viscerális perikardiumon (124). A konvencionális, kétüregű pacemakerek

esetén szintén magasabb perforációs kockázatot észleltünk a konvencionális együregű pacemakerekhez képest. Egy 2017-ben közölt tanulmány szerint, 2008 és 2012 között az USA-ban fokozatosan emelkedett a pacemakerbeültetésekhez köthető szívtamponád gyakorisága (125), amely trendet az aktív fixációs elektródák gyakoribb alkalmazása és a komplexebb pacemakerrendszerek nagyobb arányban történő implantációja egyaránt magyarázhat. A perforáció kockázatában az elektródák jellemzőin túl az operátor képességeinek is meghatározó szerepe lehet. Az aktív fixációs elektródák túlszavarása, a túl hosszúra „hagyott” elektródakacsok vagy a túl rövidre „húzott” elektródák mind lehetséges tényezői lehetnek egy jövőbeli elektródaperforációnak (45, 126). A dániai pacemaker- és ICD-regiszter adatai szerint, az implantációkat végző orvosok közül az alacsony esetszámot (<50 darab beavatkozás évente) teljesítőknek jelentősen magasabb a szövődmény aránya, különösen a szívperforáció vonatkozásában (<50 beavatkozás/év: 1,4%; kontra >50 beavatkozás/év: 0,5%, $p = 0,04$) (43). A legfontosabb beteggel összefüggő kockázati faktoroknak bizonyultak az életkor, a nem, a BMI és minden olyan körülmény, ami befolyásolhatja a szívizom falvastagságot/ellenállást, beleértve az elektróda anatómiai pozícióját, a jobb kamrai nyomást vagy a szteroid gyógyszerek egyidejű szedését (42, 46, 51, 52, 54, 58, 59, 62, 63, 64, 72, 124). A falvastagság fontosságát hangsúlyozó elképzelést két vizsgálat is megerősítette, amelyekben egymástól függetlenül igazolták a szeptális jobb kamrai elektródapozíció biztonságosságát a jobb kamra csúcsi pozícióval szemben (54, 63), feltehetően a jobb kamrai szeptum vastagabb szívizomzatának következményeként (46).

A szisztematikus irodalomelemzésünk során beválogatott tanulmányok jelentős részében eltérő módon határozták meg a szívperforációt, ami nehézséget okozhat az egyes közlemények összehasonlításakor. A szívperforáció gyakoriságának a jövőben történő elemzéséhez ezért feltétlenül szükségesnek tűnik a szövődmény egységes meghatározása és osztályozása. Figyelembe véve a perforáció terápiás következményeit a következő osztályozási sémát javasoljuk: (1) Nyitott szívműtéttel járó szívperforáció; (2a) Szívperforáció perikardiocentézissel és elektródarevízióval; (2b) Szívperforáció perikardiocentézissel elektródarevízió nélkül; (3) Konzervatív kezelésre (invazív beavatkozás nélkül) regrediáló perikardiális folyadékgyülem és/vagy pericarditis.

7.1.1. A vizsgálat lehetséges korlátai

A szisztematikus irodalmi áttekintést és metaanalízist tartalmazó tanulmányunk az elemzés módszerének valamennyi limitációját magában hordozza. Az egyes vizsgálatokban a betegek egyéni adataihoz korlátozott hozzáférésünk volt, elsősorban a közleményben megjelent információkra kellett hagyatkoznunk. A metaanalízisben szereplő vizsgálatok betegpopulációi különböztek egymástól és gyakran eltérő meghatározást alkalmaztak az elektródaperforáció azonosítására. Jelentős különbség volt továbbá az utánkövetés időtartamában, valamint néhány vizsgálatban nem állt rendelkezésre adat hosszabb távon. A különböző típusú pacemakerrendszerek - konvencionális, kétüregű pacemakerek és a vezeték nélküli együregű pacemakerek - szövődmény rátájának összehasonlítása félrevezető eredményt mutathat.

7.2. Az aktivitásvektor-teszt haszna jobb kamrai leadless pacemakerrel élő betegekben

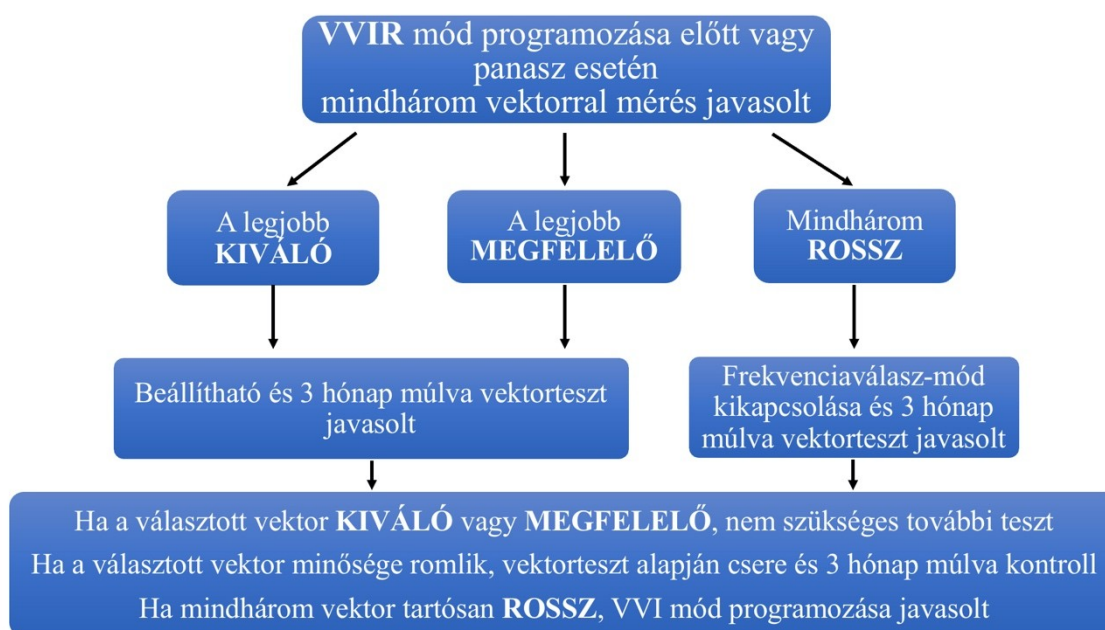
Vizsgálatunk volt az első olyan tanulmány, amelyben a Micra leadless pacemaker új, 3-tengelyű aktivitásszenzorának működése és hatékonysága szisztematikus elemzésre került rövid- és középtávon. Az első vektortesztet a három lehetséges aktivitási vektor lemérésével klinikai szempontból fontos információval szolgált, amelynek ismeretében a betegek akár több, mint 25%-ánál hatékonyabbá válhat a vezeték nélküli pacemakerterápia. A Vektor 1 és a Vektor 3, azaz a készülék X és Z tengelye mentén történő radiális irányú érzékelése hasonlóan jobb eredményeket mutatott, a szenzor longitudinális irányú Y tengelyén (Vektor 2) történő érzékeléshez képest. A VVIR módba programozott Micra-s betegeink al csoportjában ráadásul a gyári alapbeállítást - a Vektor 1 alkalmazását - csak a páciensek 46,7%-ánál hagytuk változatlanul az első vektortesztet követően. Az ismételt vektortesztek a beültetést követő 1-3 hónapban egyértelműen hasznosnak bizonyultak és hozzájárultak a megfelelő klinikai döntéshozatalhoz, azonban hosszabb utánkövetés során a vektorok minőségében érdemi változást már nem tapasztaltunk.

A frekvenciaválasz-funkció segítségével végzett pacemakeringerlés azt jelenti, hogy a készülék képes az ingerlés ütemét megemelni a beteg aktuális fiziológiás igényeihez igazítva (127). A mozgásérzékeléshez leggyakrabban alkalmazott szenzor az akcelerométer, amely gyorsan detektálja a páciens fizikai aktivitását. A konvencionális pacemakerekben ma már számos frekvenciaválasz-funkciót optimalizáló algoritmus működik, amelyek segítségével a betegek többségében automatikusan és hatékonyan működik a mozgásérzékelés (128-130). Lloyd és munkatársai a Micra klinikai vizsgálatban szereplő betegek egy kis csoportjában terheléses EKG (futószalag) vizsgálatot végeztek. A mérések során kimutatták, hogy az új, 3-tengelyű akcelerométer segítségével történő frekvenciaválasz ingerlési mód a terhelés növekedésével egyenesen arányos módon megemelte a szívfrekvenciát (77). A teljesen intrakardiális pacemaker esetén a fizikai aktivitás érzékelését nehezíti a szív folyamatos térbeli mozgása, valamint egyes betegeknél a nyugalmi testhelyzetekben is megfigyelhető fokozott szenzoraktivitás. Ez utóbbi jelentőségét az adja, hogy tévesen a nyugalmi pulzusszám megemeléséhez és panaszok kialakulásához vezethet. A konvencionális pacemaker akcelerométerét tartalmazó telepet a betegek többségénél hasonló pozícióban, a kulcscsont alatti régióban rögzítjük a szubkután szövetek között és a szenzor csupán egy dimenzióban méri a gyorsulást. Ezzel szemben a Micra intrakardiális pozíciója egyénekenként változó lehet és a szenzor három különböző tengelyen is képes akcelerációt mérni. A megfelelő frekvenciaválasz-funkcióhoz szükséges adekvát minőségű vektor gyakran individuális, azonban aktuálisan a Micra készülékekben nem teljesen automatizált az akcelerométer programozása, a vektorok kiválasztása és beállítása csak manuálisan történhet.

A Micra nemzetközi regiszter és a Micra klinikai vizsgálat adatai szerint a vezeték nélküli pacemaker-implantáció indikációja a betegek közel kétharmadánál (62,6%) a lassú kamrafrekvenciával járó permanens pitvarfibrilláció volt (36). Ezen betegek jelentős részénél nem megfelelő kronotróp válasz várható, ezért a hatékony VVIR pacemakerműködés különösen fontos. Vizsgálatunk eredményei azt mutatták, hogy a gyári beállításon (Vektor 1) hagyott Micra pacemaker már a hazabocsájtáskor a betegek egynegyedénél nem biztosít megfelelő frekvenciaválasz-funkciót, amely középtávon akár a betegek egyharmadát is érintheti, ezért összességében megállapítható, hogy az aktivitási vektorok tesztelése előnyös lehet a VVIR

pacemaker ingerlési módot igénylő betegek esetén. Több, mint 800 mérés és közel 280 vektorteszt eredménye alapján az alábbi algoritmus alkalmazását javasoljuk (19. ábra), amely a napi gyakorlatban hasznos lehet a Micra pacemakerrel élő páciensek gondozásában:

1. A VVIR mód beállítása előtt mindhárom vektorral vektorteszt végzése és a legjobb minőségű vektor (legnagyobb a különbség a nyugalmi testhelyzetek során mért és a terhelés alatt mért aktivitási értékek között) kiválasztása javasolt.
2. Az első teszt során kiváló vagy megfelelő minőségű választott vektor esetén 3 hónap múlva kontroll vektorteszt javasolt. Amennyiben a vektor minősége nem változott vagy javult, további mérés nem szükséges.
3. Az első teszt alapján választott vektor minőségének elromlása esetén lehetőség szerint másik vektorra váltás és 3 hónap múlva kontroll vektorteszt javasolt.
4. Ha az első teszt során mindhárom vektor minősége rossz, akkor a frekvenciaválasz-mód kikapcsolása és 3 hónap múlva kontroll javasolt. Stagnáló minőség esetén tartósan VVI mód programozása javasolt.
5. Ha a beteg panaszainak hátterében kronotróp inkompetencia merül fel bekapcsolt, automatikus frekvenciaprofil optimalizálást végző algoritmus (RPO) mellett, vektorteszt végzése javasolt.



19. ábra. A Micra aktivitási vektorainak tesztelésére javasolt algoritmus.
VVI: kamrai demand ingerlési mód, VVIR: kamrai demand ingerlési mód frekvenciaválasszal

7.2.1. A vizsgálat lehetséges korlátai

A Micra leadless pacemakerrel végzett utánkövetéses, prospektív vizsgálatunk legerősebb limitációja, hogy alacsony betegszámú egycentrumos vizsgálat volt, és csak azok a páciensek kerültek beválasztásra, akik a terheléses teszt részeként képesek voltak egy könnyű, 2-3 perces sétára. Együregű, VVIR pacemakerbeültetésre leggyakrabban a kevésbé mobilis, idősebb embereknél kerül sor, hasonlóan a vizsgálatunk betegcsoportjához, ami befolyásolhatta az 5 perces terheléses teszt során kapott eredményeket. Az aktivitási vektorok minőségét és stabilitását részletesen tanulmányoztuk rövid- és középtávon, azonban a klinikai hatékonyságot nem vizsgáltuk.

7.3. Az eCRTAF-algoritmus működésének és hatékonyságának randomizált, keresztezett elrendezésű vizsgálata pitvarfibrilláló HFrEF-betegek esetén

A CRTee vizsgálatban az eCRTAF-algoritmus zajló pitvarfibrilláció során a kontroll algoritmushoz képest átlagosan 7%-kal megemelte az effektív CRT és az összes biventrikuláris ingerlés arányát, miközben a szívfrekvencia átlagát percenként 2,5 ütéssel növelte. Az algoritmus effektív CRT-arányra gyakorolt kedvező hatása azoknál a betegeknél volt a legmarkánsabb, akiknél a kontroll (CAFR) fázisban alacsonyabb összes biventrikuláris ingerlési arány volt elérhető. Vizsgálatunkban az eCRTAF-algoritmus hatására a kiértékelésben szereplő betegek közel 80%-ánál az effektív CRT-arány növekedése volt tapasztalható; az effektív CRT-arány 5 betegnél <90%-ról >90%-ra, és további 5 betegnél <95%-ról >95%-ra emelkedett. Az algoritmus az effektív CRT-arányt átlagosan 16%-kal javította a kontroll (CAFR) fázisban 80%-nál kevesebb összes biventrikuláris ingerlési arányt elérő betegek csoportjában.

Fontos megemlíteni, hogy ez az első olyan klinikai vizsgálat, amelyben az optimális biventrikuláris ingerlési arányra törekvő ritmusszabályozó algoritmusok CRT-D-vel kezelt betegeknél kerültek tesztelésre. A vizsgálatban kontroll csoportként szereplő CAFR-algoritmus (Conducted AF Response - CAFR, Medtronic) működését

korábban csupán bradycardia indikációja miatt konvencionális pacemakerbeültetésen átesett betegpopuláción vizsgálták (113). Egy hasonló működésű, egyes CRT készülékekben funkcionáló, szabályosabb kamrai ingerlési ütemet biztosító algoritmus a VRR (Ventricular Rate Regulation - VRR, Boston Scientific). Egy randomizált, több centrumos vizsgálatban, konvencionális pacemakerrel élő, permanensen pitvarfibrilláló betegekben a VRR-algoritmus 38%-ról 58%-ra emelte a jobb kamrai ingerlés arányát, azonban a hatékonyságát CRT-beültetésen átesett betegeken ez idáig szintén nem vizsgálták (114).

Az európai irányelv a hatékony kardiális reszinkronizációs kezeléshez szükséges összes biventrikuláris ingerlés optimális értékeként a közel 100%-os ingerlési arányra való törekvést javasolja a rendelkezésre álló evidenciák alapján. Hasonló adat az effektív CRT-arány tekintetében azonban nem áll rendelkezésünkre. Feltételezhető, hogy a klinikai kimenetel szempontjából a valóban effektív CRT-arány csökkenése legalább olyan meghatározó lehet, mint a szuboptimális mennyiségű összes biventrikuláris ingerlési arány, azonban a klinikailag hatékony kardiális reszinkronizációs terápiához minimálisan szükséges valóban effektív biventrikuláris ingerlési arány egyelőre nem ismert. Számos retrospektív tanulmány igazolta, hogy az összes biventrikuláris ingerlési arány kismértékű, néhány százalékos csökkenése kedvezőtlen klinikai kimenetellel járhat (99-101). Koplan és munkatársai által végzett vizsgálatban igazolódott, hogy már az összes biventrikuláris ingerlési arány 1-4%-os csökkenése is számottevő negatív hatást gyakorolhat az összmortalitásra és fokozhatja a szívelégtelenség miatti kórházi felvételek számát. Ezenkívül a vizsgálat a pitvarfibrillációt a CRT-vel kezelt betegekben a halálozás független, szignifikáns előrejelzőjeként azonosította (100). Hayes és munkatársai egy több, mint 36000, kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő beteg adatát feldolgozó retrospektív vizsgálatban kimutatták, hogy az összes biventrikuláris ingerlési arány 1-5%-os csökkenése jelentősen növelte a halálozást, és a pitvarfibrilláció megjelenése további mortalitást növelő hatással bírt (99).

Mindezen tanulmányok eredményeit figyelembe véve, az eCRTAF-algoritmussal vizsgálatunkban tapasztalt összes biventrikuláris ingerlési arány és az effektív biventrikuláris ingerlési arány abszolút 7%-os javulása számottevő lehet, és valószínűsíthető, hogy az új algoritmus használata klinikai előnnyel is járhat a

pitvarfibrillációban szenvedő, CRT-vel kezelt betegekben. A multivariáns elemzésben az algoritmustól várható kedvező hatás erős prediktora volt a pitvarfibrilláció során észlelt alacsony biventrikuláris ingerlési arány. Egy retrospektív, több, mint 12000 pitvarfibrillációban szenvedő, CRT-vel kezelt beteget magában foglaló tanulmány eredménye szerint, a pitvarfibrilláció különböző típusai közül a paroxizmális csökkentette legnagyobb mértékben a biventrikuláris ingerlési arányt (131). Mindezen tapasztalatok és a vizsgálatunk többváltozós analízisének eredménye alapján feltételezhető, hogy a paroxizmális pitvarfibrillációban szenvedő betegekben lehet a legkedvezőbb hatása az új algoritmusnak, azonban a vizsgálatban szereplő kis betegszám (n=5) miatt ezt egyértelműen bizonyítani nem lehetséges.

Az eCRTAF-algoritmus egyik legfőbb előnye, hogy már a beültetés pillanatától lehetőségünk van noninvazív módon fokozni az effektív biventrikuláris ingerlési arányt pitvarfibrilláció során. Eredményeink alapján, az új algoritmustól a pitvarfibrilláció paroxizmális típusában várható a legtöbb előny a szívelégtelen betegek kardiális reszinkronizációs kezelése során, jóllehet a pitvarfibrilláció többi típusa esetén is segíthet a program abban, hogy a ritmuszavar hatására csupán kisebb mértékben csökkenjen a hatékony biventrikuláris ingerlés aránya. Lényeges hangsúlyozni azonban, hogy ez egy támogató funkció, amelynek a pitvarfibrillációra közvetlen hatása nincsen, és az algoritmusnak a páciens pitvarfibrillációs „terheltségére” (AF burden: pitvarfibrillációban eltöltött idő aránya egy adott időintervallum során) való hatása sem ismert. Csökkent szisztolés bal kamra funkciójú szívelégtelen betegekben a pitvarfibrilláció megjelenése utalhat az alapbetegség progressziójára, de egyben az okozója is lehet, ezért az optimális gyógyszeres kezelés ellenére tünetes, paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrillációval járó esetekben az aritmia kezelése és a sinus ritmus fenntartása továbbra is az egyik legfontosabb terápiás cél. A katéteres ablációval történő ritmuskontroll-terápia megfelelően szelektált betegek esetén hatékony megoldást jelenthet. Az ESC jelenlegi, 2016-os szívelégtelenségre vonatkozó irányelve csupán IIb osztályú, B evidenciaszintű ajánlást fogalmaz meg katéteres ablációra HFrEF-betegek optimális gyógyszeres kezelés ellenére tünetes paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrillációval járó eseteiben a tünetek enyhítésére (92). Az irányelv megjelenése óta eltelt három évben azonban már több randomizált vizsgálat és metaanalízis eredménye is igazolta válogatott betegpopuláción a katéteres abláció klinikai

hatékonyságát, a ritmuskontroll életminőségre, rehospitalizációra és túlélésre gyakorolt kedvező hatását (132-136).

Permanens pitvarfibrillációban szenvedő, optimális gyógyszeres terápiában részesülő, CRT-vel kezelt, szimptomás szívelégtelen betegeknel, tartósan szuboptimális biventrikuláris ingerlési arány fennállásakor rádiófrekvenciás AV-csomó abláció végzése megfontolandó az ESC 2013-as CRT-re vonatkozó irányelve szerint (76). A IIa osztályú, B evidenciaszintű ajánlás számos, megfigyelésen alapuló vizsgálat, regiszter és metaanalízis pozitív eredményeit figyelembe véve született meg, amelyekben igazolódott, hogy a gyógyszeres frekvenciakontrollhoz képest az AV-csomó abláció követően javulhat a betegek reszponderitása, életminősége, NYHA stádiuma és csökkenhet a mortalitás rizikója (137-141). A sikeres AV-csomó abláció hátránya azonban, hogy irreverzibilis, teljes AV-blokkot eredményez, amely megfelelő pótritmus hiányában pacemakerfüggőséghez vezethet és a dependens betegeknel a szívritmus-szabályozó készülék egy nem várt korai lemerülése potenciálisan életveszélyes helyzetet okozhat. Permanens pitvarfibrilláció során, az eCRTAF-algoritmussal elért optimális biventrikuláris ingerlési arány esetén az AV-csomó abláció elkerülhető lehet, ugyanakkor a program segíthet azon betegek megtalálásában is, akiknél érdemi állapotjavulás valóban csak egy invazív, elektrofiziológiai beavatkozástól várható.

Az új algoritmus általános CRT betegpopulációban történő alkalmazhatóságának megítélésekor fontos megjegyezni, hogy bár a reszinkronizációs kezelésre kerülő betegek többségének a beültetéskor még nem szerepel pitvarfibrilláció a kórelőzményében, a későbbiekben azonban - a krónikus szisztolés szívelégtelenség lefolyása során - jelentős hányaduknál jelentkezni fog. Ezt igazolja egy, a közelmúltban Hayes és munkatársai által végzett retrospektív elemzés, amely során a CRT-beültetésen átesett betegek közel 30%-ánál az implantációt követő 2 éven belül klinikai jelentőséggel bíró pitvarfibrillációs epizód került regisztrálásra (142).

Összességében az eCRTAF-algoritmus előnye, hogy biztonságos, automatikus, programozható, ugyanakkor semmilyen addicionális invazív beavatkozást nem igényel. A pitvarfibrilláció során magasabb effektív CRT-arány elérésére képes, javíthatja a kardiális reszinkronizációs kezelés hatékonyságát, amelynek következtében a szívelégtelenségre jellemző tünetek enyhülhetnek és kedvezőbb lehet a klinikai kimenetel. Ezen feltételezések megerősítéséhez azonban további vizsgálatokra van

szükség. Az eCRTAF-algoritmus, a plusz adatfeldolgozás ellenére, számottevő mértékben nem csökkenti a készülék élettartamát. A gyártó hivatalos adatai alapján, az új algoritmus használatakor permanens pitvarfibrilláció esetén (legrosszabb eshetőség) a CRT-D elemélettartamának 2-3%-os csökkenésével, valamint a percnként 2,5 ütéssel megemelkedett ingerlési frekvencia során további 1-2%-os csökkenéssel lehet számolni. Az eCRTAF-algoritmus előnyei mellett meg kell jegyezni, hogy a biventrikuláris ingerlési arány növekedésének ára a kismértékű szívfrekvencia-emelés. Krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél ismert, hogy sinus ritmus esetén az alacsonyabb szívfrekvencia kedvezőbb klinikai kimenetellel járhat (143, 144), ugyanakkor pitvarfibrilláció esetén ilyen összefüggést kimutatni nem sikerült (145-147). További klinikai vizsgálatok szükségesek annak felmérésére, hogy a hatékonyabb reszinkronizációs terápia kedvező hatását a szívfrekvencia-emelkedés mely betegcsoportokban és milyen mértékben semlegesítheti a klinikai végpontok tekintetében.

7.3.1. A vizsgálat lehetséges korlátai

A tanulmányban szereplő betegek többségének perzisztens vagy permanens pitvarfibrillációja volt. A paroxizmális pitvarfibrillációban szenvedők csekély számát figyelembe véve további vizsgálatokra és adatokra van szükség az algoritmus ezen betegcsoportban tapasztalt kedvező eredményeinek megerősítése céljából. Az új algoritmus összehasonlítása a kikapcsolt, algoritmus nélküli állapottal csupán kevés „akut mérési” adat alapján történt, ezért az algoritmus nélküli állapothoz képest az eCRTAF javára tapasztalt kedvező különbség a jövőben hosszabb távon is vizsgálandó. Lehetséges, hogy gyakoribb kamrai eredetű korai ütések (kamrai extrasystolék) is hozzájárultak az alacsonyabb összes biventrikuláris ingerlési arányhoz (%Vp) a pitvarfibrilláció mellett, azonban ezt külön nem vizsgáltuk a tanulmányban. Elképzelhető, hogy az algoritmus még hatékonyabban működött volna egy zajló reguláris pitvari tachyaritmia, mint például pitvari flutter esetén, azonban ennek kimutatására a vizsgálat nem volt alkalmas. A tanulmány nem vizsgálta a hosszabb távú klinikai események előfordulását, ezért a magasabb effektív biventrikuláris ingerlési arány klinikai kimenetelre gyakorolt lehetséges kedvező hatásának meghatározásához további, kemény végpontú vizsgálatok szükségesek.

8. Következtetések

1. A szívperforáció gyakoriságának metaanalízise során az alábbi következtetésekre jutottunk:
 - 1.1. A konvencionális pacemaker-elektroda-beültetéshez köthető súlyos szövődmény, a szívperforáció gyakorisága az egyes vizsgálatokban változó volt, de összességében ritkán fordult elő.
 - 1.2. Emelkedett perforációs rizikóval járhat az aktív fixációs elektródák, valamint a DDD rendszerek alkalmazása.
 - 1.3. A vezeték nélküli pacemakerek mellett a nagy klinikai vizsgálatokban valamivel gyakrabban fordult elő szívperforáció a hagyományos elektródákhoz képest. A mérsékelten magasabb perforációkockázatban szerepe lehetett az új technológiához köthető betanulási fázisnak és az eltérő beültetési technikának.
 - 1.4. Az elektródaperforációk jövőbeli tudományos értékelése és közlése során hasznos lenne a szívperforációt jobban meghatározó, egységes klasszifikáció alkalmazása.

2. A Micra leadless pacemaker 3-tengelyű akcelerométerével végzett vizsgálatunk alapján az alábbi megállapításokat tettük:
 - 2.1. Vezeték nélküli Micra pacemakerrel élő betegekben az új, 3-tengelyű akcelerométer alapján működő frekvencia-adaptív szívingerlési mód jól megvalósítható az adekvát aktivitási vektor manuális kiválasztását követően.
 - 2.2. VVIR pacemaker mód programozása előtt vagy kronotróp inkompetencia tüneteit mutató betegekben, az aktivitási vektor tesztelés alapján történő beállítása a betegek 30-50%-ában kedvezőbb lehet, mint a nominális Vektor 1 rutinszerű használata.
 - 2.3. Jelen vizsgálatunkban a vektorok minősége a beültetést követő 3 hónapon túl nem változott, ezért további tesztelés, átprogramozás

várhatóan csak igazoltan nem megfelelő frekvencia-adaptáció esetén lehet hasznos.

3. A CRTee multicentrikus, randomizált vizsgálat eredményei alapján megállapítható:

- 3.1. Kardiális reszinkronizációs terápiával kezelt, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtenségben szenvedő, gyakran pitvarfibrilláló betegcsoportban az eCRTAF-algoritmus alkalmazása mind az %eCRT-t, mind az %Vp-arányt statisztikailag szignifikáns módon javította, az átlagos szívfrekvencia kismértékű növekedése kíséretében.
- 3.2. Figyelembe véve a pitvarfibrillációban szenvedő, CRT-t viselő szívelégtelen betegek nagy arányát, az algoritmus egy ígéretes, noninvazív módszer a biventrikuláris ingerlési arány hatékony növelésére és a CRT-reszponderitás javítására.

9. Összefoglalás

Vizsgálataink során az újabb technológiák klinikai hatását tanulmányoztuk pacemaker és kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek esetén.

Az elektródaperforáció előfordulásával kapcsolatban átfogó részletes elemzés korábban nem történt, ezért az incidencia meghatározására szisztematikus irodalomkutatást alkalmaztunk. 28 klinikai vizsgálatban szereplő, 60744 konvencionális PM-beültetésen átesett beteg adatát elemeztük és metaanalízist végeztünk a fontosabb rizikófaktorok meghatározása céljából, amennyiben kontroll csoport is rendelkezésre állt. Elektródaperforáció szempontjából az aktív fixációs elektródák és a DDD rendszerek alkalmazása fokozott rizikót jelentett. A perforáció előfordulása változó volt az egyes vizsgálatokban, de összességében alacsony incidencia igazolódott. A leadless pacemakerek két nagy vizsgálatában valamivel gyakrabban fordult elő a szívperforáció, amelyben jelentős szerepe lehetett az új technológiához köthető betanulási fázisnak.

A Micra leadless pacemaker egy újfajta, 3-tengelyű akcelerométert használ a testmozgás érzékelésére. Tanulmányunkban ismételt terheléses tesztek során mindhárom aktivitási vektorral végzett vektortesztekkel szisztematikusan vizsgáltuk a szenzor működését és hatékonyságát rövid- és középtávon. Az elemzéshez prospektív módon gyűjtött, 51 betegen végzett, 278 vektortesztelés adatát használtuk fel. Vizsgálatunk során az új, 3-tengelyű akcelerométer segítségével történő frekvencia-adaptív szívingerlési mód megfelelő működése igazolódott az adekvát aktivitási vektor manuális kiválasztását követően. Az aktivitási vektor tesztelés alapján történő beállítása kedvezőbbnek bizonyult, mint a nominális Vektor 1 rutinszerű használata.

A CRT kedvező hatásához minél nagyobb %Vp-arány szükséges. Pitvarfibrilláció során a gyengült CRT-hatás elsősorban a csökkent %Vp-aránynak tulajdonítható. HFrEF-ben szenvedő, CRT-vel élő betegekben prospektív, randomizált, keresztezett vizsgálatot végeztünk egy új, pitvarfibrilláció során működő algoritmus (eCRTAF) CRT mennyiségére gyakorolt hatásának tanulmányozása és a korábbi CAFR-algoritmussal való összehasonlítása céljából. Az új algoritmus alkalmazása mind az %eCRT-t, mind az %Vp-t szignifikánsan javította az átlagos szívfrekvencia kismértékű növekedése kíséretében. Az algoritmus egy ígéretes, noninvazív módszer a biventrikuláris ingerlési arány hatékony növelésére és a CRT-reszponderitás javítására.

10. Summary

In our studies, we investigated the clinical effects of novel device-based therapies in patients with pacemaker and CRT.

We aimed to provide a systematic literature review on incidence of cardiac perforation because detailed comprehensive analysis of this complication is lacking. A total of 28 studies comprising 60744 patients undergoing conventional PM implantation were analyzed. Where control groups were available, data were meta-analyzed to identify important clinical risk factors. The use of active fixation leads and utilization of DDD versus VVI PM systems were associated with higher rates of perforation. PM lead perforation rates vary in individual studies with an overall low incidence (mean 0.82%). In the 2 leadless PM studies, the incidence of cardiac perforation was 1.52% for each. Leadless PMs seem to be associated with a slightly higher perforation risk, most likely reflecting a learning curve effect of this novel technology.

The Micra pacemaker uses a novel 3-axis accelerometer sensor to detect the patient's body movements. We evaluated the short- and mid-term performance of this activity sensor by testing all three available activity vectors during exercise tests. Implantation and follow-up data were prospectively collected from the patients undergoing Micra implantation at our institution. A total of 278 tests were analyzed in 51 patients during follow-up. The 3-axis accelerometer-based rate adaptive pacing feature proved to be feasible after manual selection of an adequate activity vector. Vector testing in Micra patients appears to be beneficial compared with the use of nominal Vector 1.

CRT requires a high percentage of %Vp to maximize its beneficial clinical effects. AF has been shown to reduce %Vp in CRT. The purpose of this prospective randomized crossover trial was to determine whether eCRTAF increases the amount of CRT delivered during AF compared to the currently available CAFR algorithm in a cohort of CRT patients with AF. The eCRTAF algorithm resulted in a significantly higher %eCRT and %Vp during AF than control, with a small increase in mean heart rate. This algorithm may represent a novel noninvasive method of significantly increasing effective CRT delivery during AF and potentially improving the response to CRT.

11. Irodalomjegyzék

1. Hyman AS. (1932) Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy: II. Experimental use of an artificial pacemaker. *Arch Intern Med (Chic)*, 50: 283–305.
2. Furman S, Schwedel JB. (1959) An intracardiac pacemaker for Stokes-Adams seizures. *N Engl J Med*, 261: 943-948.
3. Duray G. Bradyarrhythmiák és pacemaker-kezelés. In: Tulassay Z (szerk.), *Klinikai belgyógyászat. Medicina, Budapest, 2017: 182-185.*
4. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, Hayes DL, Lüderitz B, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Sutton R. (2002) The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol*, 25: 260-264.
5. Reddy VY, Miller MA, Neuzil P, Søgaard P, Butter C, Seifert M, Delnoy PP, van Erven L, Schalji M, Boersma LVA, Riahi S. (2017) Cardiac Resynchronization Therapy With Wireless Left Ventricular Endocardial Pacing: The SELECT-LV Study. *J Am Coll Cardiol*, 69: 2119-2129.
6. Chinitz L, Ritter P, Khelae SK, Iacopino S, Garweg C, Grazia-Bongiorni M, Neuzil P, Johansen JB, Mont L, Gonzalez E, Sagi V, Duray GZ, Clementy N, Sheldon T, Splett V, Stromberg K, Wood N, Steinwender C. (2018) Accelerometer-based atrioventricular synchronous pacing with a ventricular leadless pacemaker: Results from the Micra atrioventricular feasibility studies. *Heart Rhythm*, 15: 1363-1371.

7. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, Sun Chan JY, Ritter P, Johansen JB, Sagi V, Epstein LM, Piccini JP, Pascual M, Mont L, Sheldon T, Splett V, Stromberg K, Wood N, Chinitz L. (2020) Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker: Results From the MARVEL 2 Study. *JACC Clin Electrophysiol*, 6: 94-106.
8. Tjong FV, Brouwer TF, Smeding L, Kooiman KM, de Groot JR, Ligon D, Sanghera R, Schalijs MJ, Wilde AA, Knops RE. (2016) Combined leadless pacemaker and subcutaneous implantable defibrillator therapy: feasibility, safety, and performance. *Europace*, 18: 1740-1747.
9. Tjong FVY, Brouwer TF, Koop B, Soltis B, Shuros A, Schmidt B, Swackhamer B, Quast AEB, Wilde AAM, Burke MC, Knops RE. (2017) Acute and 3-Month Performance of a Communicating Leadless Antitachycardia Pacemaker and Subcutaneous Implantable Defibrillator. *JACC Clin Electrophysiol*, 3: 1487-1498.
10. Böhm A, Pintér A, Duray G, Lehoczky D, Dudás G, Tomcsányi I, Préda I. (2001) Complications due to abandoned noninfected pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol*, 24: 1721-1724.
11. Duray GZ, Israel CW, Schmitt J, Hohnloser SH. (2008) Implantable cardioverter-defibrillator lead disintegration at the level of the tricuspid valve. *Heart Rhythm*, 5: 1224-1225.
12. Duray GZ, Schmitt J, Cicek-Hartvig S, Hohnloser SH, Israel CW. (2009) Complications leading to surgical revision in implantable cardioverter defibrillator patients: comparison of patients with single-chamber, dual-chamber, and biventricular devices. *Europace*, 11: 297-302.

13. Erkapic D, Duray GZ, Bauernfeind T, De Rosa S, Hohnloser SH. (2011) Insulation defects of thin high-voltage ICD leads: an underestimated problem?. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 22: 1018-1022.
14. Böhm A, Duray G, Kiss RG. (2013) Traumatic pacemaker lead fracture. *Emerg Med J*, 30: 686.
15. Osztheimer I, Duray G, Hüttl K, Merkely B. (2016) Fracture and Lung Penetration of a Left Ventricular Lead Stabilized by Retained Stylet. *Can J Cardiol*, 32: 1576.e19-1576.e20.
16. Spickler JW, Rasor NS, Kezdi P, Misra SN, Robins KE, LeBoeuf C. (1970) Totally self-contained intracardiac pacemaker. *J Electrocardiol*, 3: 325-331.
17. El-Chami MF, Roberts PR, Kypta A, Omdahl P, Bonner MD, Kowal RC, Duray GZ. (2016) How to Implant a Leadless Pacemaker With a Tine-Based Fixation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 27: 1495-1501.
18. Piccini JP, Stromberg K, Jackson KP, Laager V, Duray GZ, El-Chami M, Ellis CR, Hummel J, Jones DR, Kowal RC, Narasimhan C, Omar R, Ritter P, Roberts PR, Soejima K, Zhang S, Reynolds D, Micra Transcatheter Pacing Study Group. (2017) Long-term outcomes in leadless Micra transcatheter pacemakers with elevated thresholds at implantation: Results from the Micra Transcatheter Pacing System Global Clinical Trial. *Heart Rhythm*, 14: 685-691.
19. Reddy VY, Miller MA, Knops RE, Neuzil P, Defaye P, Jung W, Doshi R, Castellani M, Strickberger A, Mead RH, Doppalapudi H, Lakkireddy D, Bennett M, Sperzel J. (2016) Retrieval of the Leadless Cardiac Pacemaker: A Multicenter Experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 9: e004626.
20. Grubman E, Ritter P, Ellis CR, Giocondo M, Augostini R, Neuzil P, Ravindran B, Patel AM, Omdahl P, Pieper K, Stromberg K, Hudnall JH, Reynolds D,

- Micra Transcatheter Pacing Study Group. (2017) To retrieve, or not to retrieve: System revisions with the Micra transcatheter pacemaker. *Heart Rhythm*, 14: 1801-1806.
21. Dar T, Akella K, Murtaza G, Sharma S, Afzal MR, Gopinathannair R, Augostini R, Hummel J, Lakkireddy D. (2020) Comparison of the safety and efficacy of Nanostim and Micra transcatheter leadless pacemaker (LP) extractions: a multicenter experience. *J Interv Card Electrophysiol*, 57: 133-140.
 22. Vamos M, Honold J, Duray GZ, Hohnloser SH. (2016) MICRA Leadless Pacemaker on Autopsy. *JACC Clin Electrophysiol*, 2: 636-637.
 23. Kypta A, Blessberger H, Kammler J, Lichtenauer M, Lambert T, Silye R, Steinwender C. (2016) First Autopsy Description of Changes 1 Year After Implantation of a Leadless Cardiac Pacemaker: Unexpected Ingrowth and Severe Chronic Inflammation. *Can J Cardiol*, 32: 1578.e1-1578.e2.
 24. Tjong FV, Stam OC, van der Wal AC, Beenen LF, Bouma BJ, de Groot JR, Wilde AA, Knops RE. (2015) Postmortem Histopathological Examination of a Leadless Pacemaker Shows Partial Encapsulation After 19 Months. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8: 1293-1295.
 25. Borgquist R, Ljungström E, Koul B, Höijer CJ. (2016) Leadless Medtronic Micra pacemaker almost completely endothelialized already after 4 months: first clinical experience from an explanted heart. *Eur Heart J*, 37: 2503.
 26. Omdahl P, Eggen MD, Bonner MD, Iaizzo PA, Wika K. (2016) Right Ventricular Anatomy Can Accommodate Multiple Micra Transcatheter Pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol*, 39: 393-397.
 27. Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, Miller MA, Petru J, Simon J, Sediva L, de Groot JR, Tjong FV, Jacobson P, Ostrosff A, Dukkipati SR, Koruth JS, Wilde

- AA, Kautzner J, Neuzil P. (2014) Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial. *Circulation*, 129: 1466-1471.
28. Knops RE, Tjong FV, Neuzil P, Sperzel J, Miller MA, Petru J, Simon J, Sediva L, de Groot JR, Dukkipati SR, Koruth JS, Wilde AA, Kautzner J, Reddy VY. (2015) Chronic performance of a leadless cardiac pacemaker: 1-year follow-up of the LEADLESS trial. *J Am Coll Cardiol*, 65: 1497-1504.
29. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, Doshi R, Bunch TJ, Tomassoni GF, Friedman PA, Estes NA 3rd, Ip J, Niazi I, Plunkitt K, Banker R, Porterfield J, Ip JE, Dukkipati SR, LEADLESS II Study Investigators. (2015) Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker. *N Engl J Med*, 373: 1125-1135.
30. Ritter P, Duray GZ, Zhang S, Narasimhan C, Soejima K, Omar R, Laager V, Stromberg K, Williams E, Reynolds D, Micra Transcatheter Pacing Study Group. (2015) The rationale and design of the Micra Transcatheter Pacing Study: safety and efficacy of a novel miniaturized pacemaker. *Europace*, 17: 807-813.
31. Ritter P, Duray GZ, Steinwender C, Soejima K, Omar R, Mont L, Boersma LV, Knops RE, Chinitz L, Zhang S, Narasimhan C, Hummel J, Lloyd M, Simmers TA, Voigt A, Laager V, Stromberg K, Bonner MD, Sheldon TJ, Reynolds D, Micra Transcatheter Pacing Study Group. (2015) Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. *Eur Heart J*, 36: 2510-2519.
32. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, Narasimhan C, Steinwender C, Brugada J, Lloyd M, Roberts PR, Sagi V, Hummel J, Bongiorno MG, Knops RE, Ellis CR, Gornick CC, Bernabei MA, Laager V, Stromberg K, Williams ER, Hudnall JH, Ritter P, Micra Transcatheter Pacing Study Group.

- (2016) A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med*, 374: 533-541.
33. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices), American Association for Thoracic Surgeon, Society of Thoracic Surgeons. (2008) ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 51: e1-e62.
34. Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, Narasimhan C, Omar R, Tolosana JM, Zhang S, Soejima K, Steinwender C, Rapallini L, Cicic A, Fagan DH, Liu S, Reynolds D, Micra Transcatheter Pacing Study Group. (2017) Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm*, 14: 702-709.
35. Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, Garweg C, Martinez-Sande JL, Iacopino S, Johansen JB, Vinolas Prat X, Kowal RC, Klug D, Mont L, Steffel J, Li S, Van Osch D, El-Chami MF. (2017) A leadless pacemaker in the real-world setting: The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry. *Heart Rhythm*, 14: 1375-1379.

36. El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, Garweg C, Martinez-Sande JL, Piccini JP, Iacopino S, Lloyd M, Viñolas Prat X, Jacobsen MD, Ritter P, Johansen JB, Tondo C, Liu F, Fagan DH, Eakley AK, Roberts PR. (2018) Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: A comparison to the investigational study and a transvenous historical control. *Heart Rhythm*, 15: 1800-1807.
37. Cantillon DJ, Dukkupati SR, Ip JH, Exner DV, Niazi IK, Banker RS, Rashtian M, Plunkitt K, Tomassoni GF, Nabutovsky Y, Davis KJ, Reddy VY. (2018) Comparative study of acute and mid-term complications with leadless and transvenous cardiac pacemakers. *Heart Rhythm*, 15: 1023-1030.
38. Kypta A, Blessberger H, Kammler J, Lambert T, Lichtenauer M, Brandstaetter W, Gabriel M, Steinwender C. (2016) Leadless Cardiac Pacemaker Implantation After Lead Extraction in Patients With Severe Device Infection. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 27: 1067-1071.
39. Beurskens NEG, Tjong FVY, Dasselaar KJ, Kuijt WJ, Wilde AAM, Knops RE. (2019) Leadless pacemaker implantation after explantation of infected conventional pacemaker systems: A viable solution?. *Heart Rhythm*, 16: 66-71.
40. El-Chami MF, Clementy N, Garweg C, Omar R, Duray GZ, Gornick CC, Leyva F, Sagi V, Piccini JP, Soejima K, Stromberg K, Roberts PR. (2019) Leadless Pacemaker Implantation in Hemodialysis Patients: Experience With the Micra Transcatheter Pacemaker. *JACC Clin Electrophysiol*, 5: 162-170.
41. El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A, Faerstrand S, Reynolds D, Garcia-Seara J, Mansourati J, Pasquie JL, McElderry HT, Roberts PR, Soejima K, Stromberg K, Piccini JP. (2019) Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: Results from the Micra postapproval registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 30: 569-574.

42. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, de Cock CC, Hendriks T, Doevendans PA, Moons KG. (2012) Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm*, 9: 728-735.
43. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. (2014) Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J*, 35: 1186-1194.
44. Geyfman V, Storm RH, Lico SC, Oren JW 4th. (2007) Cardiac tamponade as complication of active-fixation atrial lead perforations: proposed mechanism and management algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30: 498-501.
45. Refaat MM, Hashash JG, Shalaby AA. (2010) Late perforation by cardiac implantable electronic device leads: clinical presentation, diagnostic clues, and management. *Clin Cardiol*, 33: 466-475.
46. Schwerg M, Stockburger M, Schulze C, Bondke H, Poller WC, Lembcke A, Melzer C. (2014) Clinical, anatomical, and technical risk factors for postoperative pacemaker or defibrillator lead perforation with particular focus on myocardial thickness. *Pacing Clin Electrophysiol*, 37: 1291-1296.
47. Rydlewska A, Małecka B, Zabek A, Klimeczek P, Lelakowski J, Pasowicz M, Czajkowski M, Kutarski A. (2010) Delayed perforation of the right ventricle as a complication of permanent cardiac pacing - is following the guidelines always the right choice? Non-standard treatment - a case report and literature review. *Kardiol Pol*, 68: 357-361.
48. Mueller X, Sadeghi H, Kappenberger L. (1990) Complications after single versus dual chamber pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 13: 711-714.

49. Chauhan A, Grace AA, Newell SA, Stone DL, Shapiro LM, Schofield PM, Petch MC. (1994) Early complications after dual chamber versus single chamber pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 17: 2012-2015.
50. Aggarwal RK, Connelly DT, Ray SG, Ball J, Charles RG. (1995) Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems. *Br Heart J*, 73: 571-575.
51. Trigano AJ, Taramasco V, Paganelli F, Gerard R, Lévy S. (1996) Incidence of perforation and other mechanical complications during dual active fixation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 19: 1828-1831.
52. Gammage MD, Lieberman RA, Yee R, Manolis AS, Compton SJ, Khazen C, Schaaf K, Oleson KA, Crossley GH, Worldwide SelectSecure Clinical Investigators. (2006) Multi-center clinical experience with a lumenless, catheter-delivered, bipolar, permanent pacemaker lead: implant safety and electrical performance. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29: 858-865.
53. Gimbel JR, Bello D, Schmitt M, Merkely B, Schwitter J, Hayes DL, Sommer T, Schloss EJ, Chang Y, Willey S, Kanal E, Advisa MRI System Study Investigators. (2013) Randomized trial of pacemaker and lead system for safe scanning at 1.5 Tesla. *Heart Rhythm*, 10: 685-691.
54. Ghani A, Delnoy PP, Ramdat Misier AR, Smit JJ, Adiyaman A, Ottervanger JP, Elvan A. (2014) Incidence of lead dislodgement, malfunction and perforation during the first year following device implantation. *Neth Heart J*, 22: 286-291.
55. Nakazato Y, Nakata Y, Ohno Y, Sumiyoshi M, Hisaoka H, Ogura S, Yamaguchi H, Hazato N. (1991) Acute and chronic stability of atrial screw-in leads. *Jpn Circ J*, 55: 665-668.

56. Matsuura Y, Yamashina H, Higo M, Fujii T. (1990) Analysis of complications of permanent transvenous implantable cardiac pacemaker related to operative and postoperative management in 717 consecutive patients. *Hiroshima J Med Sci*, 39: 131-137.
57. Link MS, Estes NA 3rd, Griffin JJ, Wang PJ, Maloney JD, Kirchhoffer JB, Mitchell GF, Orav J, Goldman L, Lamas GA. (1998) Complications of dual chamber pacemaker implantation in the elderly. Pacemaker Selection in the Elderly (PASE) Investigators. *J Interv Card Electrophysiol*, 2: 175-179.
58. Kiviniemi MS, Pirnes MA, Eränen HJ, Kettunen RV, Hartikainen JE. (1999) Complications related to permanent pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 22: 711-720.
59. Sivakumaran S, Irwin ME, Gulamhusein SS, Senaratne MP. (2002) Postpacemaker implant pericarditis: incidence and outcomes with active-fixation leads. *Pacing Clin Electrophysiol*, 25: 833-837.
60. Wiegand UK, Bode F, Bonnemeier H, Eberhard F, Schlei M, Peters W. (2003) Long-term complication rates in ventricular, single lead VDD, and dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26: 1961-1969.
61. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, Camunãs JL, Love JC, Hadjis TA, Lee KL, Lamas GA. (2003) Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. *Am J Cardiol*, 92: 740-741.
62. Mahapatra S, Bybee KA, Bunch TJ, Espinosa RE, Sinak LJ, McGoan MD, Hayes DL. (2005) Incidence and predictors of cardiac perforation after permanent pacemaker placement. *Heart Rhythm*, 2: 907-911.

63. Burri H, Sunthorn H, Dorsaz PA, Viera I, Shah D. (2007) Thresholds and complications with right ventricular septal pacing compared to apical pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30: S75-S78.
64. Sterliński M, Przybylski A, Maciag A, Syska P, Pytkowski M, Lewandowski M, Kowalik I, Firek B, Kołsut P, Religa G, Kuśmierczyk M, Walczak F, Szwed H. (2009) Subacute cardiac perforations associated with active fixation leads. *Europace*, 11: 206-212.
65. Wollmann CG, Thudt K, Vock P, Globits S, Mayr H. (2011) Clinical routine implantation of a dual chamber pacemaker system designed for safe use with MRI: a single center, retrospective study on lead performance of Medtronic lead 5086MRI in comparison to Medtronic leads 4592-53 and 4092-58. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 22: 233-242.
66. Stevenson RT, Lugg D, Gray R, Hollis D, Stoner M, Williams JL. (2012) Pacemaker implantation in the extreme elderly. *J Interv Card Electrophysiol*, 33: 51-58.
67. Armaganijan LV, Toff WD, Nielsen JC, Andersen HR, Connolly SJ, Ellenbogen KA, Healey JS. (2012) Are elderly patients at increased risk of complications following pacemaker implantation? A meta-analysis of randomized trials. *Pacing Clin Electrophysiol*, 35: 131-134.
68. Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Anaclerio M, Favale S. (2013) Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. *Europace*, 15: 531-540.
69. Elmouchi DA, Rosema S, Vanoosterhout SM, Khan M, Davis AT, Gauri AJ, Finta B, Woelfel AK, Chalfoun NT. (2014) Cardiac perforation and lead

dislodgement after implantation of a MR-conditional pacing lead: a single-center experience. *Pacing Clin Electrophysiol*, 37: 4-10.

70. Rickard J, Taborsky M, Bello D, Johnson WB, Ramza B, Chang Y, Wilkoff BL. (2014) Short- and long-term electrical performance of the 5086MRI pacing lead. *Heart Rhythm*, 11: 222-229.
71. Migliore F, Zorzi A, Bertaglia E, Leoni L, Siciliano M, De Lazzari M, Ignatiuk B, Veronese M, Verlato R, Tarantini G, Iliceto S, Corrado D. (2014) Incidence, management, and prevention of right ventricular perforation by pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads. *Pacing Clin Electrophysiol*, 37: 1602-1609.
72. Acha MR, Keaney JJ, Lubitz SA, Milan DJ, Mansour M, Heist KE, Ptaszek LM, Singh JP, Blendea D, Mela T. (2015) Increased perforation risk with an MRI-conditional pacing lead: a single-center study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 38: 334-342.
73. Carlson MD, Freedman RA, Levine PA. (2008) Lead perforation: incidence in registries. *Pacing Clin Electrophysiol*, 31: 13-15.
74. Lin YS, Chen TH, Hung SP, Chen DY, Mao CT, Tsai ML, Chang ST, Wang CC, Wen MS, Chen MC. (2015) Impact of Pacemaker Lead Characteristics on Pacemaker Related Infection and Heart Perforation: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One*, 10: e0128320.
75. Tjong FV, Reddy VY. (2017) Permanent Leadless Cardiac Pacemaker Therapy: A Comprehensive Review. *Circulation*, 135: 1458-1470.
76. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, ESC

Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. (2013) 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 34: 2281-2329.

77. Lloyd M, Reynolds D, Sheldon T, Stromberg K, Hudnall JH, Demmer WM, Omar R, Ritter P, Hummel J, Mont L, Steinwender C, Duray GZ. (2017) Rate adaptive pacing in an intracardiac pacemaker. *Heart Rhythm*, 14: 200-205.
78. Kashani A, Barold SS. (2005) Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 46: 2183-2192.
79. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN, Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. (2002) QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*, 143: 1085-1091.
80. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP, Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. (2002) Left bundle-branch 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*, 143: 398-405.

81. Kumar V, Venkataraman R, Aljaroudi W, Osorio J, Heo J, Iskandrian AE, Hage FG. (2013) Implications of left bundle branch block in patient treatment. *Am J Cardiol*, 111: 291-300.
82. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA. (2000) Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation*, 102: 3053-3059.
83. Grassi G, Vincenti A, Brambilla R, Trevano FQ, Dell'Oro R, Cirò A, Trocino G, Vincenzi A, Mancina G. (2004) Sustained sympathoinhibitory effects of cardiac resynchronization therapy in severe heart failure. *Hypertension*, 44: 727-731.
84. Sperzel J, Dänischel W, Gutleben KJ, Kranig W, Mortensen P, Connelly D, Trappe HJ, Seidl K, Duray G, Pieske B, Stockinger J, Boriani G, Jung W, Schilling R, Saberi L, Hallier B, Simon M, Rinaldi CA. (2012) First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace*, 14: 365-372.
85. Erath JW, Benz AP, Hohnloser SH, Vamos M. (2019) Clinical outcomes after implantation of quadripolar compared to bipolar left ventricular leads in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Europace*, 21: 1543-1549.
86. Duray GZ, Hohnloser SH, Israel CW. (2008) Coronary sinus side branches for cardiac resynchronization therapy: prospective evaluation of availability, implant success, and procedural determinants. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19: 489-494.

87. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. (2016) Procedural Success of Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*, 2: 69-77.
88. Bordachar P, Derval N, Ploux S, Garrigue S, Ritter P, Haissaguerre M, Jaïs P. (2010) Left ventricular endocardial stimulation for severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 56: 747-753.
89. Morgan JM, Biffi M, Gellér L, Leclercq C, Ruffa F, Tung S, Defaye P, Yang Z, Gerritse B, van Ginneken M, Yee R, Jais P, ALSYNC Investigators. (2016) ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNC): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 37: 2118-2127.
90. Gellér L, Salló Z, Molnár L, Tahin T, Özcan EE, Kutyifa V, Osztheimer I, Szilágyi S, Szegedi N, Ábrahám P, Apor A, Nagy KV, Kosztin A, Becker D, Herczeg S, Zima E, Merkely B. (2019) Long-term single-centre large volume experience with transseptal endocardial left ventricular lead implantation. *Europace*, 21: 1237-1245.
91. Kassai I, Foldesi C, Szekely A, Szili-Torok T. (2008) New method for cardiac resynchronization therapy: transapical endocardial lead implantation for left ventricular free wall pacing. *Europace*, 10: 882-883.
92. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology

(ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37: 2129-2200.

93. Duray GZ, Israel CW, Pajitnev D, Hohnloser SH. (2008) Upgrading to biventricular pacing/defibrillation systems in right ventricular paced congestive heart failure patients: prospective assessment of procedural parameters and response rate. *Europace*, 10: 48-52.
94. Vamos M, Erath JW, Bari Z, Vagany D, Linzbach SP, Burmistrava T, Israel CW, Duray GZ, Hohnloser SH. (2017) Effects of Upgrade Versus De Novo Cardiac Resynchronization Therapy on Clinical Response and Long-Term Survival: Results from a Multicenter Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10: e004471.
95. Kosztin A, Vamos M, Aradi D, Schwertner WR, Kovacs A, Nagy KV, Zima E, Geller L, Duray GZ, Kutyifa V, Merkely B. (2018) De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*, 23: 15-26.
96. Merkely B, Kosztin A, Roka A, Geller L, Zima E, Kovacs A, Boros AM, Klein H, Wranicz JK, Hindricks G, Clemens M, Duray GZ, Moss AJ, Goldenberg I, Kutyifa V. (2017) Rationale and design of the BUDAPEST-CRT Upgrade Study: a prospective, randomized, multicentre clinical trial. *Europace*, 19: 1549-1555.
97. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, Bax JJ. (2009) Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 53: 483-490.
98. Leclercq C, Burri H, Curnis A, Delnoy PP, Rinaldi CA, Sperzel J, Lee K, Calò L, Vicentini A, Concha JF, Thibault B. (2019) Cardiac resynchronization

therapy non-responder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study: results from Phase I. *Eur Heart J*, 40: 2979-2987.

99. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR 3rd, Heidenreich PA, Seth M, Jones PW, Saxon LA. (2011) Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*, 8: 1469-1475.
100. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. (2009) 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*, 53: 355-360.
101. Ruwald AC, Kutuyifa V, Ruwald MH, Solomon S, Daubert JP, Jons C, Brenyo A, McNitt S, Do D, Tanabe K, Al-Ahmad A, Wang P, Moss AJ, Zareba W. (2015) The association between biventricular pacing and cardiac resynchronization therapy-defibrillator efficacy when compared with implantable cardioverter defibrillator on outcomes and reverse remodelling. *Eur Heart J*, 36: 440-448.
102. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. (2012) Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5: 884-888.
103. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22: 983-988.
104. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial

fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 33: 2719-2747.

105. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, ESC Scientific Document Group. (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37: 2893-2962.
106. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, Bogale N, Cleland JG, Gitt AK, Stellbrink C, Anker SD, Filippatos G, Gasparini M, Hindricks G, Blomström Lundqvist C, Ponikowski P, Ruschitzka F, Botto GL, Bulava A, Duray G, Israel C, Leclercq C, Margitfalvi P, Cano Ó, Plummer C, Sarigul NU, Sterlinski M, Linde C. (2018) CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients-who is doing what to whom and how?. *Eur J Heart Fail*, 20: 1039-1051.
107. Normand C, Linde C, Bogale N, Blomström-Lundqvist C, Auricchio A, Stellbrink C, Witte KK, Mullens W, Sticherling C, Marinskis G, Sciaraffia E, Papiashvili G, Iovlev S, Dickstein K. (2019) Cardiac resynchronization therapy pacemaker or cardiac resynchronization therapy defibrillator: what determines the choice?-findings from the ESC CRT Survey II. *Europace*, 21: 918-927.
108. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. (2008) Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 359: 1009-1017.
109. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, Krahn AD, Simpson CS, Thibault B, Basta M, Philippon F, Dorian P, Nair GM, Sivakumaran S, Yetisir E, Wells GA, Tang AS, RAFT Investigators. (2012) Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation:

results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*, 5: 566-570.

110. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF, Mandava A, Mittal S, Steinberg JS. (2009) The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 53: 1050-1055.
111. Ghosh S, Stadler RW, Mittal S. (2015) Automated detection of effective left-ventricular pacing: going beyond percentage pacing counters. *Europace*, 17: 1555-1562.
112. Hernández-Madrid A, Facchin D, Klepfer RN, Ghosh S, Matía R, Moreno J, Locatelli A. (2017) Device pacing diagnostics overestimate effective cardiac resynchronization therapy pacing results of the hOLter for Efficacy analysis of CRT (OLÉ CRT) study. *Heart Rhythm*, 14: 541-547.
113. Tse HF, Newman D, Ellenbogen KA, Buhr T, Markowitz T, Lau CP, Atrial Fibrillation SYMPTOMS investigators. (2004) Effects of ventricular rate regularization pacing on quality of life and symptoms in patients with atrial fibrillation (Atrial fibrillation symptoms mediated by pacing to mean rates [AF SYMPTOMS study]). *Am J Cardiol*, 94: 938-941.
114. Ciaramitaro G, Sgarito G, Solimene F, Maglia G, Vicentini A, DI Donato G, Raciti G, Parrinello G, Del Giudice GB. (2006) Role of rate control and regularization through pacing in patients with chronic atrial fibrillation and preserved ventricular function: the VRR study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29: 866-874.
115. Oto A. Automatic Mode Switching in DDD(R) Pacemakers: To Make Life Easier or More Complicated?. In: Vardas PE (eds), *Cardiac Arrhythmias, Pacing & Electrophysiology*. Springer, Dordrecht, 1998: 375-378.

116. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339: b2700.
117. Kay GN, Brinker JA, Kawanishi DT, Love CJ, Lloyd MA, Reeves RC, Pioger G, Fee JA, Overland MK, Ensign LG, Grunkemeier GL. (1999) Risks of spontaneous injury and extraction of an active fixation pacemaker lead: report of the Accufix Multicenter Clinical Study and Worldwide Registry. *Circulation*, 100: 2344-2352.
118. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. (2003) Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*, 73: 712-716.
119. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. (2007) Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*, 26: 53-77.
120. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327: 557-560.
121. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. (2010) A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods*, 1: 97-111.
122. Hirschl DA, Jain VR, Spindola-Franco H, Gross JN, Haramati LB. (2007) Prevalence and characterization of asymptomatic pacemaker and ICD lead perforation on CT. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30: 28-32.
123. El-Chami M, Kowal RC, Soejima K, Ritter P, Duray GZ, Neuzil P, Mont L, Kypta A, Sagi V, Hudnall JH, Stromberg K, Reynolds D. (2017) Impact of

operator experience and training strategy on procedural outcomes with leadless pacing: Insights from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 40: 834-842.

124. Cano Ó, Andrés A, Alonso P, Osca J, Sancho-Tello MJ, Olagüe J, Martínez-Dolz L. (2017) Incidence and predictors of clinically relevant cardiac perforation associated with systematic implantation of active-fixation pacing and defibrillation leads: a single-centre experience with over 3800 implanted leads. *Europace*, 19: 96-102.
125. Moazzami K, Dolmatova E, Kothari N, Mazza V, Klapholz M, Waller AH. (2017) Trends in Cardiac Tamponade Among Recipients of Permanent Pacemakers in the United States: From 2008 to 2012. *JACC Clin Electrophysiol*, 3: 41-46.
126. Laske TG, Vieau SA, Skadsberg ND, Iaizzo PA. (2005) High pacing impedances: are you overtorquing your leads?. *Pacing Clin Electrophysiol*, 28: 883-891.
127. Mulpuru SK, Madhavan M, McLeod CJ, Cha YM, Friedman PA. (2017) Cardiac Pacemakers: Function, Troubleshooting, and Management: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*, 69: 189-210.
128. Duru F, Cho Y, Wilkoff BL, Cole CR, Adler S, Jensen DN, Strobel U, Radicke D, Candinas R. (2002) Rate responsive pacing using transthoracic impedance minute ventilation sensors: a multicenter study on calibration stability. *Pacing Clin Electrophysiol*, 25: 1679-1684.
129. Schaldach M, Hutten H. (1992) Intracardiac impedance to determine sympathetic activity in rate responsive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 15: 1778-1786.

130. Schuchert A, van Langen H, Michels K, Meinertz T. (1998) A Prospective Randomized Comparison between Fixed Rate Response Programming and Automatic Rate Response Optimization in Activity-Triggered DDDR Pacemakers. Thera Pacemaker Study Group. *Cardiology*, 89: 25-28.
131. Ousdigian KT, Borek PP, Koehler JL, Heywood JT, Ziegler PD, Wilkoff BL. (2014) The epidemic of inadequate biventricular pacing in patients with persistent or permanent atrial fibrillation and its association with mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7: 370-376.
132. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. (2016) Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*, 133: 1637-1644.
133. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D, CASTLE-AF Investigators. (2018) Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*, 378: 417-427.
134. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL, CABANA Investigators. (2019) Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among

Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321: 1261-1274.

135. Chen S, Pürerfellner H, Meyer C, Acou WJ, Schratter A, Ling Z, Liu S, Yin Y, Martinek M, Kiuchi MG, Schmidt B, Chun KRJ. (2019) Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data. *Eur Heart J*, ehz443. [published online ahead of print, 2019 Jul 11]
136. Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, Al-Khatib SM, Stavrakis S. (2019) Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 12: e007414.
137. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C, Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. (2008) 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*, 29: 1644-1652.
138. Dong K, Shen WK, Powell BD, Dong YX, Rea RF, Friedman PA, Hodge DO, Wiste HJ, Webster T, Hayes DL, Cha YM. (2010) Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 7: 1240-1245.
139. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. (2011) Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*, 8: 1088-1094.
140. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. (2012) Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients

with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 59: 719-726.

141. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, Boriani G, Lamp B, Proclemer A, Curnis A, Klersy C, Leyva F. (2013) Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail*, 1: 500-507.
142. Hayes DL, Monteiro JV, Klepfer R, Grenz NA, Tsintzos SI, Eggington S, Shah BR. (2016) Prevalence and incidence of atrial fibrillation in a population implanted with cardiac resynchronization therapy devices implanted for at least 30 days: evidence from a prospective clinical trial. Abstract 12995. *Circulation*, 134: A12995.
143. Vazir A, Claggett B, Jhund P, Castagno D, Skali H, Yusuf S, Swedberg K, Granger CB, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. (2015) Prognostic importance of temporal changes in resting heart rate in heart failure patients: an analysis of the CHARM program. *Eur Heart J*, 36: 669-675.
144. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. (2010) Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 376: 886-894.
145. Böhm M, Perez AC, Jhund PS, Reil JC, Komajda M, Zile MR, McKelvie RS, Anand IS, Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, I-Preserve Committees and Investigators. (2014) Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur J Heart Fail*, 16: 778-787.

146. Cullington D, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. (2014) Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation?. *JACC Heart Fail*, 2: 213-220.

147. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, Packer M, Coats AJS, Manzano L, Böhm M, van Veldhuisen DJ, Andersson B, Wedel H, von Lueder TG, Rigby AS, Hjalmarsen Å, Kjekshus J, Cleland JGF, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. (2017) Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 69: 2885-2896.

12. Saját publikációk jegyzéke

12.1. Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Bari Z**, Vamos M, Bogyi P, Reynolds D, Sheldon T, Fagan DH, Duray GZ. (2018) Physical activity detection in patients with intracardiac leadless pacemaker. J Cardiovasc Electrophysiol, 29: 1690-1696. [IF: 2,91 - 2018]
2. Vamos M, Erath JW, Benz AP, **Bari Z**, Duray GZ, Hohnloser SH. (2017) Incidence of Cardiac Perforation with Conventional and with Leadless Pacemaker Systems: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Electrophysiol, 28: 336-346. [IF: 2,873 - 2017]
3. Plummer CJ, Frank CM, **Bári Z**, Al Hebaishi YS, Klepfer RN, Stadler RW, Ghosh S, Liu S, Mittal S. (2018) A novel algorithm increases the delivery of effective cardiac resynchronization therapy during atrial fibrillation: The CRTee randomized crossover trial. Heart Rhythm, 15: 369-375. [IF: 5,225 - 2018]
4. **Bári Zs**, Vámos M, Bógyi P, Kiss RG, Duray GZ. (2017) Vezeték nélküli pacemaker: biztonságosság és működés a rendelkezésre álló klinikai adatok tükrében. Cardiologia Hungarica, 47: 219-224.

12.2. Disszertációban nem szereplő közlemények

1. Bogyi P, Vamos M, **Bari Z**, Polgar B, Muk B, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ. (2019) Association of Remote Monitoring With Survival in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: Retrospective Observational Study. J Med Internet Res, 21: e14142. [IF: 4,945 - 2019]
2. Domokos D, Szabo A, Banhegyi G, Polgar B, **Bari Z**, Bogyi P, Marczell I, Papp L, Kiss RG, Duray GZ, Merkely B, Hizoh I. (2020) Needle aspiration for

- treating iatrogenic pneumothorax after cardiac electronic device implantation: a pilot study. *J Interv Card Electrophysiol*, 57: 295-301. [IF: 1,534 - 2019]
3. Erath JW, Vamos M, Domokos D, Benz AP, **Bari Z**, Bogyi P, Duray GZ, Hohnloser SH. (2019) Effects of implantation of quadripolar left ventricular leads on CRT response. *J Interv Card Electrophysiol*, 55: 73-81. [IF: 1,534 - 2019]
 4. Vamos M, Nyolczas N, **Bari Zs**, Bogyi P, Muk B, Szabo B, Ancsin B, Kiss RG, Duray GZ. (2018) Refined heart failure detection algorithm for improved clinical reliability of OptiVol alerts in CRT-D recipients. *Cardiol J*, 25: 236-244. [IF: 1,743 - 2018]
 5. Vamos M, Erath JW, **Bari Z**, Vagany D, Linzbach SP, Burmistrava T, Israel CW, Duray GZ, Hohnloser SH. (2017) Effects of Upgrade Versus De Novo Cardiac Resynchronization Therapy on Clinical Response and Long-Term Survival: Results from a Multicenter Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10: e004471. [IF: 4,728 - 2017]
 6. Vámos M, **Bári Zs**, Bógyi P, Duray GZ. (2017) A szubkután ICD: indikációk, beültetés, utánkövetés, evidenciák. *Cardiologia Hungarica*, 47: 290-295.
 7. Vámos M, **Bári Zs**, Polgár B, Kiss RG, Duray GZ. (2016) A pacemaker- és defibrillátor-beültetés során alkalmazott perioperatív antikoaguláns kezelés aktuális kérdései. *Cardiologia Hungarica*, 46: 17-22.
 8. Lakner L, Csöngéi V, Magyarai L, Varga M, Miheller P, Sarlós P, Orosz P, **Bári Z**, Takács I, Járomi L, Sáfrány E, Sipeky C, Bene J, Tulassay Z, Döbrönte Z, Melegh B. (2009) Az 5q31 IBD5-régióban található IGR és SLC22A4/SLC22A5 variánsok lehetséges szerepe a gyulladássos bélbetegség kialakulásában. *Orvosi Hetilap*, 150: 1375-1380.

13. Köszönetnyilvánítás

Elsőként hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Duray Gábor Zoltán tanár úrnak, aki megismertette és megszerettette velem a pacemakerterápia és elektrofiziológia világát. Szakmai és tudományos céljaim elérésében mindenkor mellettem állt, ösztönző gondolkodása a kutatói tevékenységem során végig meghatározó volt.

Hálával tartozom kedves barátomnak, Dr. Vámos Máté adjunktus úrnak, aki külső témavezetőmként mindvégig támogatott és a kutatói munkámat nagymértékben segítette. Köszönöm minden szakmai, tudományos és emberi tanácsát, kritikai észrevételeit és megtisztelő barátságát.

Ezúton köszönöm Dr. Nyolczas Noémi, Dr. Borsányi Tünde, Dr. Kiss Róbert Gábor, Dr. Székely Ádám és Dr. Palásti István főorvosoknak, hogy szakmai és emberi tanácsaikkal segítették orvosi pályámat.

Szeretném megköszönni közeli munkatársaimnak, Dr. Papp Leticiának, Dr. Polgár Balázsnak, Dr. Bógyi Péternek, Dr. Marczell Istvánnak, valamint az összes itt fel nem sorolt munkatársamnak, hogy mindennapi munkájukkal lehetővé tették kutatómunkámat.

Köszönöm a pacemakerműtő valamennyi dolgozójának támogatását. Külön köszönöm dr. Kovács Attilánénak, Szerényi Mónikának és Schmicsek Máriának a sok segítséget, biztatást és az együtt végzett közös munkát.

Hálás vagyok szüleimnek, hogy szeretetükkel támogattak és lelkesítettek, valamint köszönöm feleségemnek, hogy mindvégig mellettem állt és békés, szerető háttérrel biztosított munkám végzéséhez.