DOI:10.14753/SE.2021.2511

SEMMELWEIS EGYETEM

DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2511.

BÓGYI PÉTER

Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma
című program

Programvezető: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár

Témavezetők: Dr. Duray Gábor Zoltán, részlegvezető főorvos és

Dr. Vámos Máté, egyetemi adjunktus

DOI:10.14753/SE.2021.2511

Újabb aspektusok a kardiális reszinkronizációs terápia eredményességének optimalizálásához

Doktori értekezés

Dr. Bógyi Péter

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs orvostudományok Doktori Iskola

Témavezetők: Dr. Duray Gábor Zoltán, Ph.D., részlegvezető főorvos
Dr. Vámos Máté, Ph.D., adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Bencsik Gábor, Ph.D., adjunktus
Dr. Perge Péter, Ph.D., rezidens

Komplex vizsga szakmai bizottság:
Elnök: Dr. Tulassay Tivadar, egyetemi tanár
Tagok: Dr. Patócs Attila, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Andréka Péter, c.egyetemi tanár, mb. főigazgató főorvos

Budapest
2020

DOI:10.14753/SE.2021.2511

Tartalomjegyzék

1) Rövidítések jegyzéke ..... - 4 -
2) Bevezetés ..... - 6 -
2.1) Kardiális reszinkronizációs kezelés ..... - 6 -
2.2) Reszinkronizációs kezelésre adott válasz ..... - 9 -
2.3) EKG, mint a megfelelő szelekció eszköze ..... - 10 -
2.4) Bal kamrai elektróda pozíciója ..... - 11 -
2.5) Jobb kamrai sokkelektróda fajtája és pozíciója ..... - 14 -
2.6) Távmonitorozás ..... - 17 -
3) Célkitűzések ..... - 20 -
3.1) Kvadripoláris bal kamrai elektróda ..... - 20 -
3.2) ICD elektróda típus és jobb kamrai elektróda pozíció ..... - 20 -
3.3) Távmonitorozás ..... - 20 -
4) Módszerek ..... - 21 -
4.1) Kvadripoláris bal kamrai elektróda ..... - 21 -
4.1.1) Betegpopuláció ..... - 21 -
4.1.2) A vizsgálat lefolyása ..... - 21 -
4.1.3) Végpontok ..... - 21 -
4.1.4) Statisztikai módszerek ..... - 22 -
4.2) ICD elektróda típus és jobb kamrai elektróda pozíció ..... - 22 -
4.2.1) Betegpopuláció ..... - 22 -
4.2.2) A vizsgálat lefolyása ..... - 23 -
4.2.3) Végpontok ..... - 23 -
4.2.4) Statisztikai módszerek ..... - 23 -
4.3) Távmonitorozás ..... - 24 -
4.3.1) Betegpopuláció ..... - 24 -
4.3.2) A vizsgálat lefolyása ..... - 24 -
4.3.3) Végpontok ..... - 27 -
4.3.4) Statisztikai módszerek ..... - 27 -
5) Eredmények ..... - 29 -

DOI:10.14753/SE.2021.2511

5.1) Kvadripoláris bal kamrai elektróda ..... - 29 -
5.2) ICD elektróda típus és jobb kamrai elektróda pozíció ..... - 34 -
5.3) Távmonitorozás ..... - 41 -
6) Megbeszélés ..... - 48 -
6.1) Kvadripoláris bal kamrai elektróda ..... - 48 -
6.2) ICD elektróda típus és jobb kamrai elektróda pozíció ..... - 49 -
6.3) Távmonitorozás ..... - 50 -
7) Következtetések ..... - 53 -
7.1) Kvadripoláris bal kamrai elektróda ..... - 53 -
7.2) ICD elektróda típus és jobb kamrai elektróda pozíció ..... - 53 -
7.3) Távmonitorozás ..... - 53 -
8) Összefoglalás ..... - 55 -
9) Summary ..... - 56 -
10) Irodalomjegyzék ..... - 57 -
11) Saját publikációk jegyzéke ..... - 82 -
11.1) Disszertációhoz kapcsolódó közlemények ..... - 82 -
11.2) Disszertációban nem szereplő közlemények ..... - 82 -
12) Köszönetnyilvánítás ..... - 84 -

DOI:10.14753/SE.2021.2511

1) Rövidítések jegyzéke

ACEi	angiotenzin konvertáz enzim inhibitor
ARB	angiotenzin receptor blokkoló
AV	atrioventrikuláris
BTSZB	bal Tawara-szár blokk
CARE-HF	CArdiac REsynchronization in Heart Failure study
CIED	beültethető kardiális elektromos eszköz
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure Trial
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség
CRT	kardiális reszinkronizációs kezelés
DAVID	Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial
DDD-R	kétüregű, frekvencia-válasz funkcióval rendelkező pacemaker NBG kódja
dl	deciliter
EFFECT	Clinical Efficacy of Remote Monitoring in the Management of Heart Failure trial
eGFR	becsült glomeruláris filtrációs ráta
EOS	telepkimerülés
ESC	Európai Kardiológus Társaság
g	gramm
HFrEF	csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség
ICD	implantálható kardioverter defibrillátor
IN-TIME	Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure
kg	kilogramm
LVEDD	bal kamrai végdiasztolés átmérő
LVEF	bal kamrai ejekciós frakció
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy

MORE-CARE	MOnitoring Resynchronization dEvices and CARdiac patiEnts
MORE-CRT	More Options Available With a Quadripolar LV Lead Provide In-Clinic Solutions to CRT Challenges
MOST	MOde Selection Trial
ml	milliliter
mm	milliméter
ms	milliszekundum
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
NYHA	New York Heart Association
RAFT	Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
REM-HF	REmote Management of Heart Failure using implantable electronic devices
REVERSE	REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction
RRT	közelgő telepkimerülés
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SD	standard deviáció
SPICE	Septal Positioning of ventricular ICD Electrodes
TAJ	társadalombiztosítási azonosító jel
TARGET	Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy
TIA	átmeneti agyi iszkémiás roham
USA	Amerikai Egyesült Államok
VES	kamrai extrasztisztole
VVI-R	együregű, frekvencia-válasz funkcióval rendelkező pacemaker NBG kódja

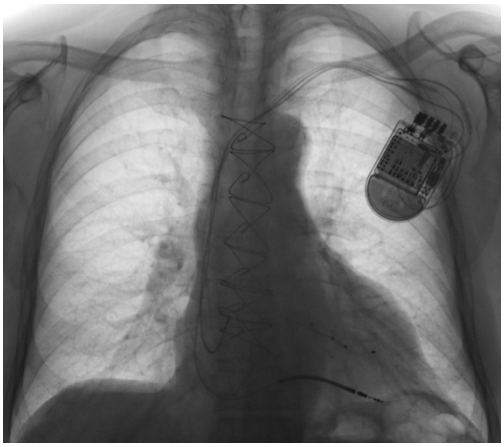
DOI:10.14753/SE.2021.2511

2) Bevezetés

2.1) Kardiális reszinkronizációs kezelés

A kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) mintegy három évtizedes múltra tekint vissza. (1, 2) A kardiális reszinkronizációs eszközök (reszinkronizációs pacemaker, vagy reszinkronizációs defibrillátor) rendszerint három elektródával rendelkeznek; egy pitvari, egy jobb kamrai és egy bal kamrai elektróda vezet a szívbe, melyeket transzvénás úton juttatnak oda és pozícionálnak a végső helyükre. A transzvénás út leggyakrabban a véna szubklávia punkciója révén válik lehetővé, bár a véna cefalika preparálásával is nagyrészt implantálható mind a három elektróda. (3, 4) Ez utóbbi eljárás pedig a légmell eshetőségének kiküszöbölésével, alacsonyabb szövődményrátával kecsegtet. (5, 6)

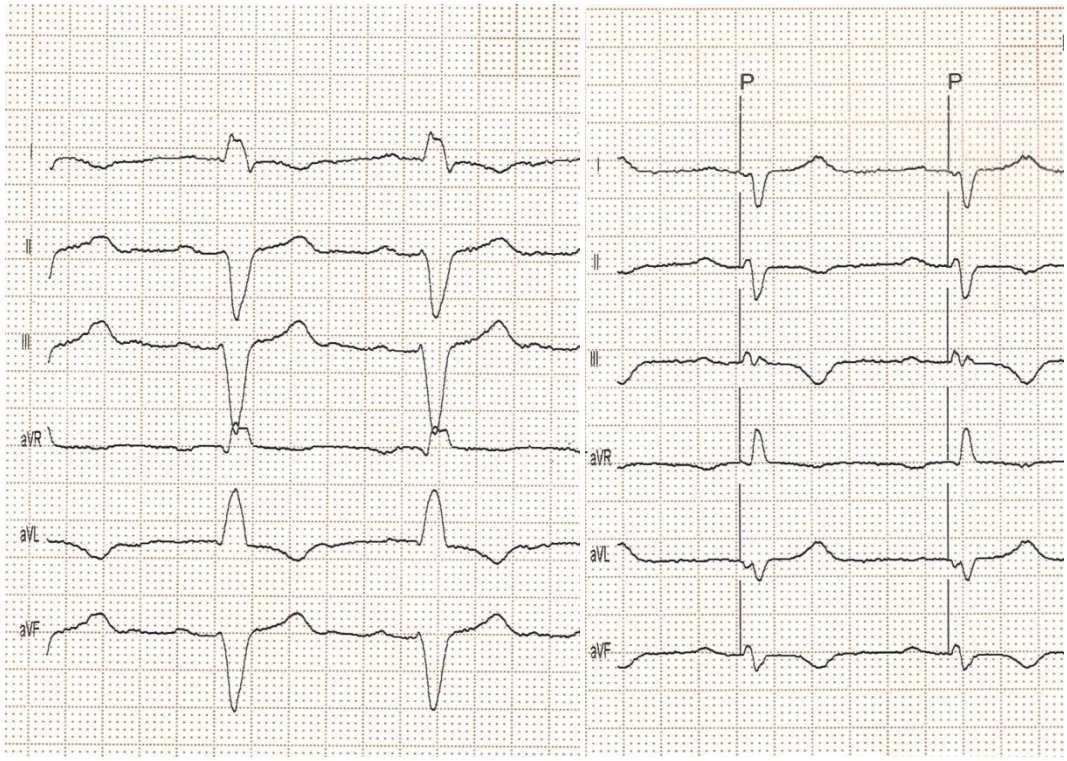
A pitvari elektróda a jobb pitvarba, a jobb kamrai elektróda a jobb kamrai szeptumra vagy a jobb kamra apikális részébe rögzül. Permanens pitvarfibrilláció esetén pitvari elektróda nem feltétlenül kerül beültetésre. A bal kamrai elektróda legtöbbször a szinusz koronáriusz retrográd katéterezésén, egy vénás oldalágon keresztül jut a szív epikardiális felszínére. Az implantációkor nemcsak a stabil elektródapozíció, a minél alacsonyabb ingerküszöb és a rekeszideg ingerlés elkerülés szempontjainak kell megfelelni, hanem amennyiben az anatómia megengedi, lehetőség szerint a bal kamra legkésőbben aktiválódó részére érdemes pozícionálni az elektródát. 1. ábra



1.ábra CRT-D anteroposzterior röntgen képe (Magyar Honvédség Egészségügyi Központban kezelt beteg mellkasfelvétele - saját anyag)

Amennyiben valamely okból a szinusz koronáriuszon keresztül nem lehetséges a bal kamrai elektródát beültetni, erre sebészileg, mini torakotómiából epikardiálisan vagy transszeptális punkciót követően endokardiálisan van még lehetőség. (7)

A kardiális reszinkronizációs kezelés gondolatát a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben (HFrEF) gyakran megfigyelhető, magasabb morbiditással és mortalitással párosuló, kóros elektromos aktiváció (megnyúlt AV vezetési idő, és intraventrikuláris vezetési zavar) adta. (8) Az intraventrikuláris vezetési zavarok közül a leggyakoribb a bal Tawara-szár-blokk, mely a kedvezőtlenebb prognózis független prediktora is. (9) A CRT a pitvar-kamrai átvezetési idő lerövidítésével és a kamrák közötti késés optimalizációjával megszünteti az atrioventrikuláris, inter- és intraventrikuláris disszinkróniát. (10) (2. ábra)



2.ábra Felszíni EKG végtagi elvezetései CRT beültetés előtt és után (Magyar Honvédség Egészségügyi Központban kezelt beteg EKG regisztrátuma - saját anyag)

Az első kutatások a bal kamrai, illetve biventrikuláris ingerlés mellett előnyösebb hemodinamikát, a járástávolságra, az életminőségre és a hospitalizáció gyakoriságára kifejtett kedvező hatásokat igazoltak. (11-15) A COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure Trial) és

CARE-HF (CArdiac REsynchronization in Heart Failure study) nagy betegszámú, randomizált vizsgálatok a reszinkronizációs kezelés, optimális gyógyszeres terápián felüli mortalitást csökkentő hatását is igazolták. (16, 17) A MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) és RAFT (Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) tanulmányokban, melyek főképp enyhe tüneteket mutató, csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő betegeket vizsgáltak, a reszinkronizációs kezelés szintén alacsonyabb morbiditással és mortalitással járt. (18-20) A REVERSE (REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) volt a harmadik nagy mérföldkőnek mondható tanulmány, mely enyhe szívelégtelenség tüneteket mutató betegek között is igazolta a CRT hospitalizációra és halálozásra kifejtett előnyös hatását rövid (21) és hosszú távon (22, 23).

Ezen klinikai vizsgálatok, illetve metaanalíziseik alapján született az Európai Kardiológusok Társaságának (ESC) reszinkronizációs kezelésre vonatkozó legutolsó irányelve. (24-26) Az optimális gyógyszeres kezelés ellenére is panaszos (NYHA II-IV), csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozó ajánlásokat az 1.sz. táblázat foglalja össze. (27)

1.sz.táblázat Reszinkronizációs kezelés javallatai optimális gyógyszeres kezelés ellenére is tünetes, csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (BTSZB:bal Tawara-szár blokk, CIED: beültethető kardiális elektromos eszköz)

Ajánlások	**Ajánlás osztálya**	**Evidencia szintje**
Szinusz ritmus, BTSZB morfológia, QRS ≥ 150ms	I	A
Szinusz ritmus, nem BTSZB morfológia, QRS ≥ 150ms	IIa	B
Szinusz ritmus, BTSZB morfológia, QRS 130-149ms	I	B
Szinusz ritmus, nem BTSZB morfológia, QRS 130-149ms	IIb	B
Pitvarfibrilláció, QRS≥130ms, NYHA III-IV	IIa	B
Magas fokú AV-blokk, HFrEF	I	A
Meglévő CIED, magas jobb kamrai ingerlési arány, romló szívelégtelenség	IIb	B
QRS szélesség <130ms	III	A

Arra, hogy a jobb kamra csúcsi ingerlés káros következményekkel járhat, két nagy randomizált vizsgálat is rámutatott. A MOST (MOde Selection Trial) vizsgálatban szinusz csomó betegség miatt DDD-R vagy VVI-R pacemaker beültetésen átesett, szisztolés diszfunkció nélküli betegek körében figyelték meg, hogy a jobb kamra csúcsi ingerlés arányának növekedése a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és pitvarfibrilláció gyakoribb előfordulásával jár együtt. (28) A DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial) vizsgálatban pedig, melybe ingerlési igény nélküli, implantálható kardioverter defibrillátor (ICD) indikációval rendelkező, csökkent ejekciós frakciójú betegeket vontak be, a kétüregű ingerlésben részesülő betegek közt, többször fordult elő a halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció kombinált végpontja. (29)

Nem meglepő tehát, hogy az ingerlési igénnyel jellemezhető, csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú betegek, reszinkronizációs kezelés esetén kedvezőbb klinikai kimenetelt mutatnak, mint ha jobb kamrai ingerlésben részesülnek. (30-33)

Ugyanakkor, a beültethető kardiális elektromos eszközzel (CIED) élő, szívelégtelenség tüneteket mutató betegek esetében alkalmazott reszinkronizációs kezelésről, a biventrikuláris upgrade-ről, randomizált vizsgálati eredménnyel nem, csak ellentmondásos megfigyeléses adatokkal rendelkezünk. (34-37) Az érvényben lévő, szívelégtelenség kezelésére vonatkozó irányelvben szereplő, IIb szintű ajánlás ellenére, az európai gyakorlatban gyakran végzett beavatkozással kapcsolatos ismeretek bővülését különösen szükségszerűvé az teszi, hogy az upgrade műtét kapcsán nem elhanyagolható szövődményrátával kell számoljunk. (38-41) A jelenleg nyitott kérdésekre a témában elsőként végzett, jelenleg is zajló, prospektív, randomizált, multicentrikus BUDAPEST-CRT vizsgálat fog fontos válaszokat adni. (42)

2.2) Reszinkronizációs kezelésre adott válasz

Mivel a betegek harminc százalékánál, megfelelő indikációval alkalmazott reszinkronizációs kezelés esetén sem jelentkeznek a fentebb részletezett pozitív hatások, számos kutatás igyekezett fényt deríteni a legelőnyösebb eredmény eléréséhez szükséges részletekre. (43-48) Jóllehet, a reszinkronizációs kezelés hatásosságának

mérése sem könnyű feladat, mivel ahogy a klinikum más területén, úgy itt sem jár feltétlen együtt a tünetek javulása a prognózis javulásával. (49) Egy áttekintő tanulmány a szakirodalomban, a terápiára adott válasznak 17 különböző definícióját gyűjtötte össze, amely meghatározások kevés átfedést mutattak. (50) Bárhogyan is definiáljuk a terápiás választ, az eléréséhez szükséges részletek pontos ismerete elengedhetetlen a kezelési modalitás nyújtotta klinikai haszon maximalizálásához.

2.3) EKG, mint a megfelelő szelekció eszköze

Az eredményes reszinkronizációs kezeléshez elengedhetetlen a megfelelő beteg kiválasztása. Bár a QRS tartam és morfológia prognosztikai szerepe megkérdőjelezhetetlen, de egyedi szerepük jelenleg is szakmai vita tárgyát képezi. Az első reszinkronizációs kezelést javasló ESC ajánlás főként az első két mérföldkő tanulmány beválasztási kritériumai alapján született, így a 120 milliszekundumnál szélesebb QRS esetén ajánlotta a biventrikuláris ingerlést. (51) A QRS tartam fontosságát az, az öt nagy randomizált vizsgálat betegeinek individuális adatain végzett, metaanalízis húzta alá, melyben a nem, az életkor, a NYHA funkcionális stádium, a betegség etiológiája, a QRS morfológia, a QRS szélesség, a bal kamrai ejekciós frakció és a szisztolés vérnyomás paraméterei közül csak a QRS szélesség bizonyult az összhalálozás prediktorának. (25) Másrészt, a keskeny QRS-sel bíró betegek hiába mutattak echokardiográfiás vizsgálat során mechanikus disszinkróniát, a reszinkronizációs kezelés az ő esetükben nem kecsegtetett eredménnyel. (52, 53)

Viszont a MADIT-CRT tanulmányból az derült ki, hogy a reszinkronizációs kezelés a defibrillátor beültetéshez képest morbiditási és mortalitási előnyt, csak a bal Tawara-szár blokk morfológiájú páciensek esetében eredményez. (54) Hasonlóan, a RAFT vizsgálat szinusz ritmusban lévő betegei között végzett alcsoport analízisében, az összhalálozás és szívelégtelenség miatt hospitalizációból álló primer végpont, szintén csak bal Tawara-szár blokk esetén fordult elő ritkábban. (55) Az EKG morfológia fontosságát húzza alá, az a közel ezer beteg adatait összegző regiszter is, melyben a túléléssel csak a bal Tawara-szár blokk függött össze, a QRS szélesség nem. (56)

A megfelelő beteg kiválasztásában egyéb EKG paraméterek is segítségül hívhatóak, mint például a vektorkardiográfia során nyert T hullám terület, vagy a PR

intervallum. (57, 58)

A MADIT CRT vizsgálatban, azon reszinkronizációs kezelésben részesülő betegeknél, akiknél az implantációkor mért PR intervallum hosszabb volt, mint 230 milliszekundum, ritkábban fordult elő a szívelégtelenség rosszabbodásból és halálozásból álló primer végpont, mint az ICD karon lévő kontroll csoportban lévő betegtársaiknál. (59) Ugyanezen populáción a reszinkronizációs kezelés előnye, a defibrillátorhoz képest, hosszú távon is kimutatható maradt. (60) Hasonló eredményeket publikáltak a COMPANION vizsgálat másodlagos analízise kapcsán is; hosszú PR intervallum esetén, a reszinkronizációs kezelés mellett alacsonyabb volt az összhalálozás, függetlenül a beültetéskori QRS morfológiától. (61) Ugyanakkor a REVERSE vizsgálat betegeinek utólagos analízise során a PR szakasz hosszúsága nem függött össze a kimenetellel. (62)

Megfigyeléses vizsgálatok során, a hosszú PR intervallum a rossz prognózis prediktorának bizonyult, főképp bal Tawara-szár blokk hiányában. (63, 64) Több mint huszonhatezer beteg adatait feldolgozó amerikai regiszter eredményei szerint, a hosszú PR távolság a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halál független rizikófaktora volt. (65) Hasonló eredményre jutott, egy hat tanulmány eredményeit összefoglaló metaanalízis is; a kétszáz milliszekundumnál hosszabb PR távolság magasabb összhalálozással és szívelégtelenség miatti hospitalizációval járt CRT-vel élő betegeknél. (66)

2.4) Bal kamrai elektróda pozíciója

A bal kamrai elektróda optimális helyre történő beültetése a CRT implantáció legnagyobb kihívást jelentő, leginkább gyakorlatot igénylő, de egyben a végeredmény szempontjából talán legmeghatározóbb része is. (67)

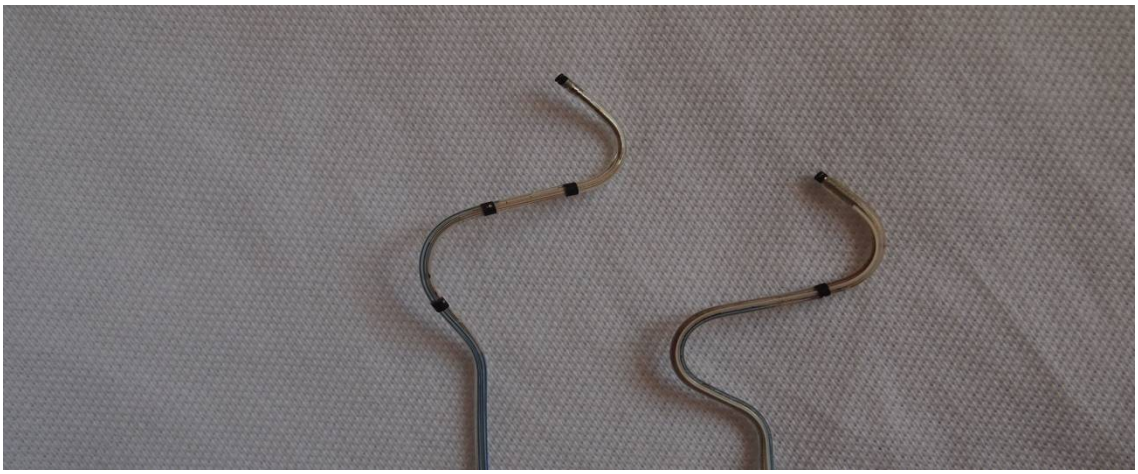
A bal kamrai elektróda optimális pozíciója definiálható a QRS kezdetéhez képest mért legkésőbbi aktivációval, ez ugyanis egy tanulmányban összefüggött a reszinkronizációs kezelésre adott hemodinamikai válasszal. (68) A legmegfelelőbb pozíció meghatározásában segítségül hívható az echokardiográfia is. A TARGET (Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy) vizsgálatban a két dimenziós speckle-tracking segítségével pozícionált bal

kamrai elektródájú csoport, szignifikánsan gyakrabban mutatott mind szívultrahanggal mérhető, mind klinikai állapotban kifejezhető javulást. (69) Ugyanakkor a COMPANION vizsgálatban a bal kamrai elektróda pozíciója nem függött össze a klinikai kimenetellel; az összhalálozással és a hospitalizációval. (70) A MADIT-CRT vizsgálat eredményiből viszont az derült ki, hogy az apikális bal kamrai elektróda pozíció rosszabb kimenetellel párosul. (71) Hosszú távon, a bal Tawara-szár blokkos betegek túlélése csak akkor bizonyult előnyösebbnek a defibrillátorral élő kontroll csoportbeliekhez képest, ha bal kamrai elektródájuk poszterior, vagy laterális lokalizációjú volt. (72) A REVERSE tanulmányban résztvevő betegek esetében, a laterális, illetve nem apikális bal kamrai elektródapozícióval jellemezhető pácienseknél szignifikánsan ritkábban fordult elő a halál és szívelégtelenség miatti hospitalizáció kombinált végpontja. (73)

A bal kamrai elektróda végső helyét azonban, az optimálisként definiált pozíción kívül számos körülmény; úgymint a szív vénás rendszerének anatómiája, az implantált bal kamrai elektróda jellemzői és stabilitása, valamint az esetlegesen fellépő rekeszingerlés befolyásolja. (74, 75) A reszinkronizációs kezelés első évtizedében gyakori (5-9%) klinikai problémát jelentett a bal kamrai elektróda diszlokációja, melynek elkerülésére egyrészt új implantációs technikák adtak lehetőséget. (76, 26, 77) Másrészt, a későbbi években a technológia fejlődése tette lehetővé, hogy az egyre vékonyabbá váló és finomabb manőverezést lehetővé tévő bal kamrai elektródák, úgy kerülhessenek stabil pozícióban implantációra, hogy a rekeszideg ingerlés is elkerülhető legyen. (78)

A kvadripoláris elektródák előnyös tulajdonságai, a disztális végükön található, négy különböző ingerléshez használható pólusaikból következnek. Az optimális ingerlési helyet így a legkésőbbi elektromos aktiváció, a legalacsonyabb ingerküszöb és a rekeszingerlés elkerülésének együttes szempontjai alapján, programozás során is meg lehet határozni. (79) 3.ábra

DOI:10.14753/SE.2021.2511



3.ábra Kvardipoláris és bipoláris bal kamrai elektródák (saját fotó)

A kvadripoláris elektródák első klinikai használatáról 2011-ben született közlemény, mely során a konvencionális vektorok esetén 12%-ban fellépő rekeszingerlés programozással megszüntethető volt. (80) Több megfigyeléses vizsgálat során, az új elektródával kapcsolatban magas beültetési sikerarány, stabil ingerküszöb, alacsony diszlokációs ráta és ritka rekeszingerlés volt megfigyelhető. (81, 82) 4. ábra

4.ábra - Abott Quartet ™ elektróda család (83)

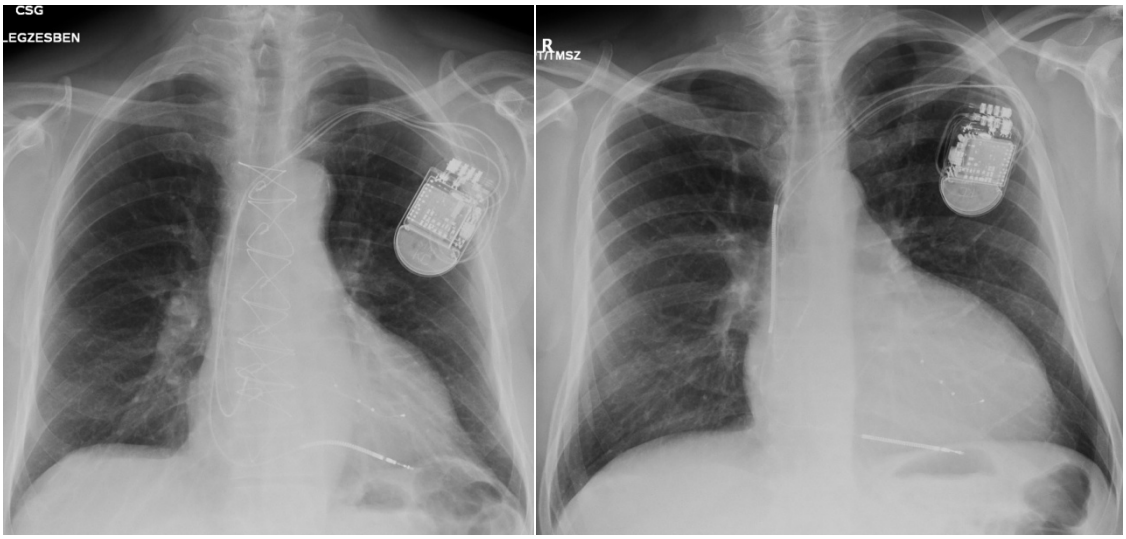
Szintén obszervációs tanulmányok, bipoláris elektródához képest, a kvadripoláris elektródával végzett reszinkronizációs kezelés esetén kedvezőbb mortalitásáról számoltak be. (84-86) Egy későbbi megfigyeléses vizsgálatban, bár sem túlélési előny, sem hospitalizációs nyereség nem mutatkozott, de a kvadripoláris bal kamrai elektróda alkalmazása mellett ritkábban fordult elő a beültetési sikertelenségből, elektróda diszlokációból és az elektróda kikapcsolásából álló primer végpont. (87) Randomizált kutatások pedig jelentősebb bal kamrai ejekciós frakció javulást írtak le, a bal kamrai elektródával kapcsolatos események ritkább előfordulása mellett. (88, 89)

A négypólusú elektródák költséghatékonynak is bizonyultak egy angol tanulmány eredményei alapján. A bipoláris elektródához képest kissé magasabb implantációkori ár, az öt éves utánkövetés során észlelt alacsonyabb szívelégtelenség és telepcsere miatti rehospitalizációs arány miatt bőven megtérül. (90) Érthető, hogy az Európai Kardiológusok Társasága által 2018-ban végzett, a reszinkronizációs kezelés alkalmazásáról szóló felmérésében a kvadripoláris elektródákat már gyakrabban (57%-ban) használták, mint elődeiket. (91)

2.5) Jobb kamrai sokkelektróda fajtája és pozíciója

Eleinte a két sokktekercses elektróda nagyobb elterjedtségéhez a dupla sokktekercs mellett tapasztalt alacsonyabb defibrillációs küszöb és kisebb defibrillációs energiaszükséglet járult hozzá. (92, 93) (5.ábra) Ugyanakkor, mivel a defibrillátor kezelés Achilles-sarkát a sokkelektróda sérülékenysége jelenti, az egyszerűbb felépítésű egy sokktekercses vezetékek, hosszú távon előnnyel kecsegtethetnek. (94, 95) Mivel a dupla sokktekercses elektródák nemcsak alacsonyabb defibrillációs küszöbbel, hanem transzvénás eltávolításkor magasabb szövődményrátával is jellemezhetőek, az egy sokktekercses defibrillátor vezetékek használata nettó klinikai előnnyel járhat. (96-98)

DOI:10.14753/SE.2021.2511

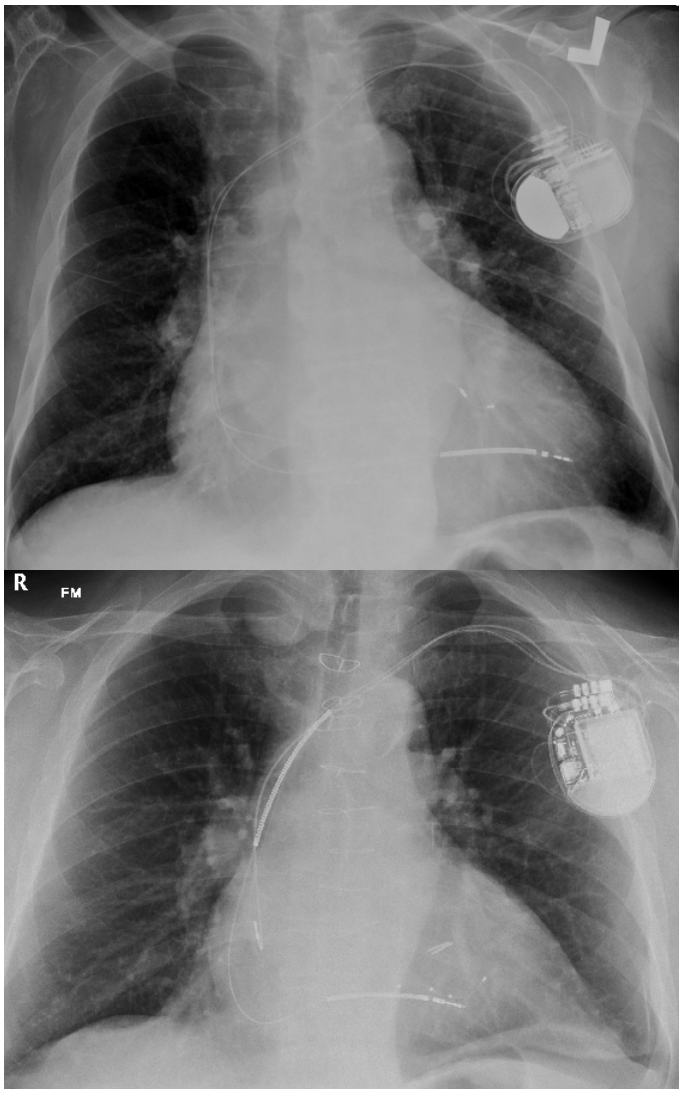


5. ábra egy sokktekercses és két sokktekercses defibrillátor elektróda (Magyar Honvédség Egészségügyi Központban kezelt betegek mellkasfelvételei - saját anyag)

Az, hogy a defibrillátor elektróda szeptális pozícionálása az apikálishoz hasonló beültetési sikerarránnyal, és hasonló eredményességgel jellemezhető, defibrillátor indikációval bíró betegek körében, a SEPTAL vizsgálat óta igazolt. (99) (6.ábra)

Viszont az, hogy a reszinkronizációs kezelés eredményességének tekintetében van-e jelentősége a jobb kamrai elektróda pozíciójának, az elmúlt tíz évben, a tudományos érdeklődés fókuszába került. A nagy, reszinkronizációs kezelés helyét meghatározó, mérföldkő tanulmányok retrospektív analízisei jobbára egybecsengő eredményeket hoztak. A MADIT-CRT vizsgálat betegei között végzett elemzések során hasonló echokardiográfiás válasz volt megfigyelhető a jobb kamrai elektróda csúcsi, illetve nem apikális helyzete esetén, viszont az apikális elektródapozícióval jellemezhető csoportban, a kamrai ritmuszavarból és halálozásból álló kombinált szekunder végpont ritkábban fordult elő. (100) Ugyanakkor, azon betegek halálozása, akiknél a nem apikális jobb kamrai elektródapozíció, apikális bal kamrai elektródahelyzettel együtt fordult elő, magasabb volt. (101) A REVERSE vizsgálat betegei azonos kimenetelt mutattak különböző jobb kamrai elektródapozíciók esetében. (73)

DOI:10.14753/SE.2021.2511



6. ábra apikális és szeptális elektródapozíció (Magyar Honvédség Egészségügyi Központban kezelt betegek mellkasfelvételei - saját anyag)

A jobb kamrai elektróda pozíció akut hemodinamikai hatását vizsgáló tanulmányok apikális vagy szeptális helyzet tekintetében, univerzálisan optimális lokalizációt nem tudtak identifikálni. (102, 103)

Több, kis elemszámú, megfigyeléses vizsgálat publikációja született a témában, melyek viszont részben ellentmondó eredményeket közöltek. Egyes szerzők szeptális sokkelektróda pozíció esetén, szignifikánsan nagyobb bal kamrai végdiasztolés átmérőcsökkenést írtak le, mint apikális elektróda pozíció esetén. (104) Más munkacsoport eredményeiben pedig, apikális és szeptális elektródapozíció esetén is

azonos klinikai válasz volt megfigyelhető, de apikális elektródapozíció esetén több beteg ejekciós frakciója mutatott harminc százaléknál nagyobb javulást. (105)

Egy kínai munkacsoport közlése alapján, a jobb kamrai elektróda szeptális vagy apikális helyzete önmagában nem járt különböző kamrai ritmuszavar előfordulási gyakorisággal. (106) További szerzők szintén nem találtak különbséget a 6 perces járástávolságban, NYHA funkcionális osztályban és a bal kamrai végszisztolés volumencsökkenésében szeptális és apikális elektróda pozíció esetén, hat hónapos utánkövetés során. (107)

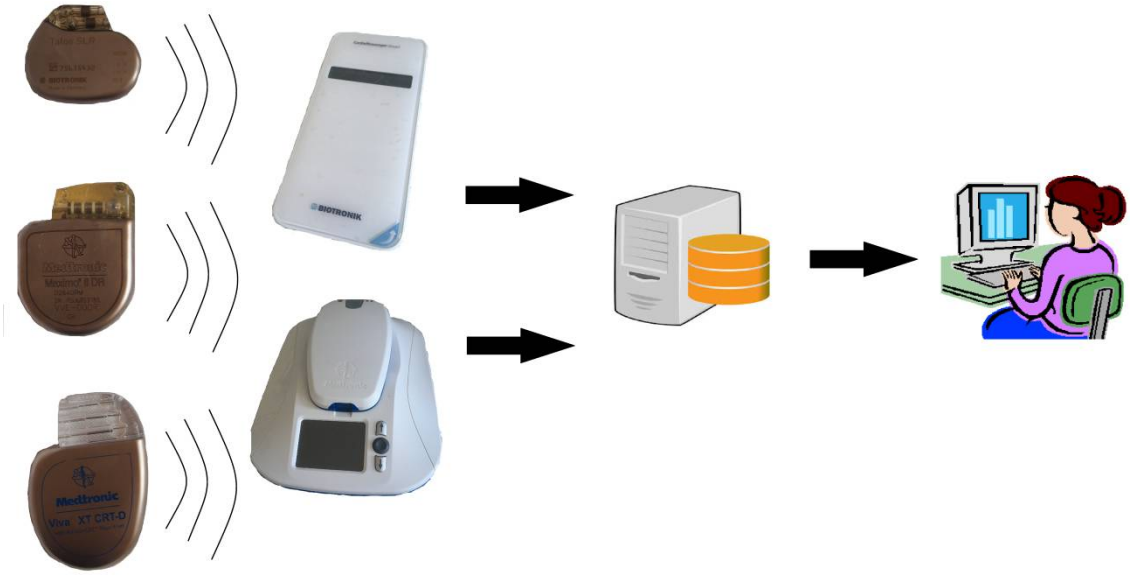
Egy, tizenkét tanulmány eredményei alapján készült, metaanalízis során hasonló echokardiográfiával mért válasz volt megfigyelhető csúcsi és nem apikális elektródapozíció esetén is. (108)

A SEPTAL CRT vizsgálatban 263 csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő, reszinkronizációs defibrillátor beültetést igénylő beteget randomizáltak szeptális vagy csúcsi elektródapozícióra. A bal kamrai végszisztolés volmencsökkenés azonos volt a két csoportban, ahogy az első szívelégtelenség eseményig vagy halálozásig eltelt idő is. (109) A SPICE (Septal Positioning of ventricular ICD Electrodes) vizsgálat reszinkronizációs defibrillátor beültetésen átesett betegeinek esetében szintén nem volt különbség az elektro- vagy echokardiográfiás paraméterek változásában, különböző jobb kamrai elektródapozíció esetén, viszont szeptális elektródahelyzet mellett hosszabb idő telt el az első szívelégtelenség eseményig és a halálozásig. (110) Permanens pitvarfibrilláló szívelégtelen betegek körében végzett randomizált vizsgálat, a reszinkronizációs kezelés azonos eredményességét mutatta jobb kamra kiáramlási és csúcsi elektródapozíciók esetén. (111)

2.6) Távmonitorozás

A beültethető elektromos kardiális eszközök utánkövetése esszenciális, mivel az eszközök bonyolultságából adódóan az intervenciót igénylő problémák gyakorisága nem elhanyagolható. (112, 113) Főképp igaz ez a reszinkronizációs defibrillátorokra, melyek esetében a sebészi revíziót igénylő komplikációk több, mint kétszer gyakrabban fordulhatnak elő, mint egy- vagy kétüregű ICD-k esetén. (39)

A beültethető kardiális elektromos eszközök távmonitorozásának technikai lehetőségei a kétezres évek óta adottak. Az implantált eszközben található antenna segítségével, a készülékben tárolt adatok, egy közeli kommunikációs eszközön keresztül továbbíthatóak egy központi szerverre, ahonnan az információhoz a klinikus hozzáfér. (114) (7.ábra)



7.ábra Távmonitorozás technikai folyamata (saját kép)

Eleinte a távmonitorozást lehetővé tévő eszközök a beteg közreműködését igényelték a lekérdezéshez, viszont a jelenleg elérhető eszközök automatikusan továbbítják a beültethető kardiális elektromos eszköz adatait. (115) Az automatikus adatküldés ugyanakkor nem jelenti azt, hogy a sikeres távmonitorozáshoz nincs szükség a beteg aktív együttműködésére; az eszközök áram ellátásáról és a megfelelő működés feltételeiről gondoskodniuk kell. (116)

Az első vizsgálatok igazolták, hogy a távmonitorozás alkalmas a beültethető kardiális eszközök esetleges technikai problémáinak automatikus felismerésére, így a betegellátás javítására, a páciensek biztonságának növelésére, egyszersmind az egészségügyi erőforrások allokációjának optimalizálására. (117) A technológia segítségével a pitvarfibrilláció korai észlelése is lehetséges, lehetővé téve az adekvát döntést az antikoaguláns kezelés szükségességéről. (118)

Randomizált vizsgálatok igazolták, hogy a távmonitorozás képes csökkenteni az aritmiák fellépése és felismerése között eltelt időt (119), a hospitalizáció átlagos idejét

(120), valamint mind az adekvát, mind a szükségtelen sokkleadás gyakoriságát. (121) Mindezeken felül, a személyes defibrillátor kontrollok száma is biztonságosan redukálható. (122) Különböző klinikai vizsgálatokban, a reszinkronizációs kezelésben részesülő, vagy defibrillátorral élő betegek esetén, a távmonitorozás segítségével a szívelégtelenség rosszabbodása hamar felismerhető volt, így sürgős kórházi megjelenésekre ritkábban volt szükség és csökkent az egészségügyi rendszer terhelése is. (123-125)

Regiszteradatok szerint, a távmonitorozás túlélési előnnyel is járhat. (126, 127) Ezen, nem randomizált publikációkban viszont, kellő számú klinikai paraméter ismeretének hiányában, a távmonitorozásban részesülő és a hagyományosan utánkövetett betegek prognózisának megfelelő összevetése kevéssé lehetséges. A multicentrikus EFFECT vizsgálatban, a defibrillátorral élő betegeknél alacsonyabb halálozás és kardiovaszkuláris hospitalizáció volt megfigyelhető távmonitorozás használatával. (128)

A nemzetközi, randomizált, kontrollált, multicentrikus IN-TIME vizsgálatban, a kétüregű ICD-vel, vagy reszinkronizációs defibrillátorral élő szívelégtelen betegek körében, távmonitorozás használatával túlélési előny volt elérhető a hagyományos gondozáshoz képest. (129) Ugyanakkor, az újabb keletű, szintén randomizált, MORE-CARE vizsgálatban (MOnitoring Resynchronization dEvices and CARdiac patiEnts) a távmonitorozás nem csökkentette a halálozást és a kardiovaszkuláris- vagy eszközzel kapcsolatos hospitalizáció gyakoriságát, csak az egészségügyi rendszer igénybevételét. (130) Ezen kívül, a REM-HF (Remote management of heart failure using implantable electronic devices) multicentrikus, randomizált vizsgálatban hiába volt előre definiált utánkövetési protokoll, hasonló kimenetelt mutattak a beültethető kardiális elektronikus eszközzel élő szívelégtelen betegek hagyományos gondozás és heti adatküldésen nyugvó távmonitorozás esetében is. (131)

DOI:10.14753/SE.2021.2511

3) Célkitűzések

3.1) Kvadripoláris bal kamrai elektróda

A reszinkronizációs kezeléshez használt, kvadripoláris bal kamrai elektróda alkalmazásának hatása, bipoláris elektródához viszonyítva;

- a klinikai válaszra
- a hosszú távú klinikai kimenetelre
- echokardiográfiás paraméterekre
- implantációs és fluoroszkópiás időre

3.2) ICD elektróda típus és jobb kamrai elektróda pozíció

A sokkelektróda fajtájának (egy sokktekercses illetve dupla sokktekercses) és csúcsi vagy nem apikális pozíciójának hatását vizsgáltuk:

- a reszinkronizációs kezelésre adott, egységnyi NYHA funkcionális osztály javulásával definiált, klinikai válaszra
- összmortalitásra
- QRS tartam változásra
- echokardiográfiás paraméterekre

3.3) Távmonitorozás

A távmonitorozás túlélésre és a reszinkronizációra adott echokardiográfiás válaszra kifejtett hatásának vizsgálata. Az egészségügyi rendszer használatának felmérése a távmonitorozási riasztások és az ambuláns vizitek számának összehasonlításával.

4) Módszerek

4.1) Kvadripoláris bal kamrai elektróda

4.1.1) Betegpopuláció

Két centrumos, obszervációs analízisünkben 536 konszekutív reszinkronizációs defibrillátor beültetésen átesett (Magyar Honvédség Egészségügyi Központban 227 fő, valamint a frankfurti J.W. Goethe Egyetemen 309 fő) beteg adatait elemeztük retrospektíven. A beültetések 2005 és 2016 között történtek, az implantáció indikációi az aktuális európai kardiológus társaság ajánlásának megfelelően kerültek meghatározásra. (132, 27) A vizsgálat a Helsinki Deklarációban lefektetett elvekkel összhangban zajlott, a kutatási tervet mindkét centrum helyi etikai bizottsága elfogadta.

4.1.2) A vizsgálat lefolyása

A beültetett defibrillátorok és elektródáik az alábbi gyártók termékei voltak: Biotronik (Németország), ELA/Sorin (Olaszország), Guidant/Boston Scientific (MA, USA), Medtronic (MN, USA), St. Jude Medical/Abott (MN, USA).

A bal kamrai elektródákat transzvénásan implantálták, amennyiben az anatómia ezt lehetővé tette egy laterális vagy poszterolateralis oldalágba. A kvadripoláris elektródák FDA engedélyének megszerzését követően kerültek használatra (SJM/Abott Quartet™, Medtronic Attain Performa™, Boston Scientific Acuity X4™, Biotronik Sentus Pro MRI™). Mindösszesen 4 bipoláris elektróda implantációja történt epikardiálisan, sikertelen transzvénás beültetési kísérletet követően. A beültetett bal kamrai elektróda fajtája (bipoláris vagy kvadripoláris) az operáló orvos választása volt.

4.1.3) Végpontok

Vizsgálat végpontjai a reszinkronizációs kezelésre adott pozitív klinikai válasz és az összhalálozás voltak. Pozitív klinikai válaszként, a beültetést követően fél évvel értékelt, legalább egy osztálynyi NYHA funkcionális stádium szerinti javulást definiáltunk.

Rögzítettünk echokardiográfiás (bal kamrai ejekciós frakció, bal kamrai végdiasztolés átmérő) és elektrokardiográfiás (QRS szélesség, biventrikuláris ingerlés

gyakoriság) paramétereket is, továbbá a reszinkronizációs defibrillátorok beültetésének procedúra idejét és a fluoroszkópiás időt.

4.1.4) Statisztikai módszerek

A statisztikai analízist SPSS szoftver segítségével végeztük (24.0-s verzió, IBM, USA). A változók normál eloszlásának vizsgálatához Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk. A kvadripoláris illetve bipoláris elektródával implantált betegcsoportok adatainak összehasonlítására kategorikus változók esetén khi-négyzet próbát, folyamatos változók esetében pedig két mintás t-próbát vagy a Mann–Whitney U tesztet alkalmaztuk. A kiinduláskori paraméterek és a reszinkronizációs kezelésre adott klinikai válasz összefüggését khi-négyzet teszttel és multivariáns logisztikus regresszióval vizsgáltuk. Azon kiindulási paraméterekkel kalkuláltunk multivariáns modellünkben, melyek univariáns analízis során $p<0,1$ értéket mutattak (életkor, nem, primer/szekunder prevenciós indikáció, hipertónia, pitvarfibrilláció, iszkémiás szívbetegség, veseelégtelenség, perifériás verőérbetegség, NYHA funkcionális stádium, upgrade beavatkozás, antikoaguláns kezelés, diuretikum illetve amiodaron szedése). Túlélési görbéket Kaplan-Meier módszerrel ábrázoltuk. A bal kamrai elektróda fajtájának túlélésre gyakorolt hatását Cox regresszióval analizáltuk.

4.2) ICD elektróda típus és jobb kamrai elektróda pozíció

4.2.1) Betegpopuláció

A két centrumos (Magyar Honvédség Egészségügyi Központ és a frankfurti J.W. Goethe Egyetem) retrospektív, obszervációs vizsgálatunkban 563, 2005 és 2016 között konszekutívan reszinkronizációs defibrillátor beültetésben részesülő beteg adatait elemeztük. Az implantációk az aktuálisan érvényben lévő európai szakmai irányelveknek megfelelően történtek. (132, 27) A vizsgálatot mindkét centrum etikai bizottsága elfogadta, az a Helsinki Deklarációban lefektetett elvekkel összhangban zajlott.

A beültetéskor az alábbi kiindulási paramétereket rögzítettük: életkor, nem, NYHA funkcionális osztály, szívelégtelenség etiológiája, primer / szekunder prevenciós indikáció, upgrade beavatkozás, bal kamrai elektróda pozíció, releváns társbetegségek (pitvarfibrilláció, hipertónia, krónikus obstruktív tüdőbetegség, cukorbetegség, korábbi

gutaütés, perifériás érbetegség, veseelégtelenség, anémia), gyógyszeres kezelés (antikoaguláns, trombocita aggregáció gátló, angiotenzin konvertáz enzim inhibitor, angiotenzin receptor blokkoló, béta-receptor blokkoló, mineralokortikoid receptor antagonista, diuretikum, digitálisz, amiodaron, statin), QRS tartam és morfológia, bal kamrai ejekciós frakció, bal kamrai végdiasztolés átmérő.

4.2.2) A vizsgálat lefolyása

A beültetett eszközök és elektródák az alábbi gyártók termékei voltak: Biotronik (Németország), ELA/Sorin (Olaszország), Guidant/Boston Scientific (MA, USA), Medtronic (MN, USA), St. Jude Medical/Abott (MN, USA). A beültetett defibrillátor elektróda fajtája az operáló orvos választása volt, ahogyan a végső elektródapozíció is. Az elektróda csúcsi vagy nem apikális helyzetét a műtéti leírások és a posztoperatívan készült mellkas röntgen vizsgálatok alapján határoztuk meg.

4.2.3) Végpontok

A vizsgálat primer végpontja a reszinkronizációs kezelésre adott klinikai válasz és az összmortalitás voltak. A reszinkronizációs kezelésre adott klinikai választ, a hat hónapos kontroll alkalmával értékelt, NYHA funkcionális osztály egységnyi javulásával definiáltuk. A másodlagos végpontok a kardiovaszkuláris mortalitás, valamint az echo- és elektrokardiográfiás paraméterek változásai voltak, a beültetéshez képest fél év elteltével.

4.2.4) Statisztikai módszerek

A statisztikai analízist SPSS szoftver segítségéve végeztük (24.0-s verzió, IBM, USA). A khi-négyzet próbát kategorikus változók, a két mintás t-próbát vagy a Mann–Whitney U tesztet folyamatos változók összehasonlítására alkalmaztuk. A túlélési görbéket Kaplan–Meier módszerrel jelenítettük meg. A defibrillátor elektróda fajtájának és pozíciójának túlélésre gyakorolt hatását Cox regresszióval vizsgáltuk.

A jobb kamrai elektróda pozíció bal kamrai ejekciós frakcióval, bal kamrai végdiasztolés átmérővel illetve QRS tartammal való összefüggését nem paraméteres tesztekkel és multivariáns lineáris regressziós modell segítségével elemeztük.

4.3) Távmonitorozás

4.3.1) Betegpopuláció

Egy centrumos, retrospektív, obszervációs vizsgálatunkba a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai osztályán, 2011 januárja és 2016 júniusa között konszekutívan reszinkronizációs defibrillátor beültetésen átesett betegeket válogattunk be. A beültetés indikációját az aktuálisan érvényben lévő európai szakmai irányelveknek megfelelően állítottuk fel. (132, 27)

Több gyártó eszközei kerültek beültetésre. (Biotronik, Németország; ELA/Sorin, Olaszország; Guidant/Boston Scientific, Marlborough, MA; Medtronic, Minneapolis, MN; és St. Jude Medical/Abott, St. Paul, MN). A beültetett eszköz fajtája az operatőr választása volt.

4.3.2) A vizsgálat lefolyása

A távmonitorozás lehetőségét minden, arra alkalmas eszköz beültetésében részesülő betegnek felajánlottuk. A lehetőséggel élni kívánó páciensek alkották a távmonitorozásban részesülő betegcsoportot. A távmonitorozásra nem alkalmas eszközt kapó betegek és a távmonitorozást nem vállaló páciensek együttesen alkották a kontroll csoportot, akiket hagyományos módon gondoztunk Ritmus Ambulanciánkon. Vizsgálatunk ideje alatt két gyártó távmonitorozó rendszere volt elérhető centrumunkban (Medtronic CareLink hálózat, Medtronic Inc Minneapolis, MN; és Home Monitoring Service Center, Biotronik GmbH & Co. KG, Németország). 8.ábra

8. ábra bal oldalon: Medtronic CareLink Home Monitor ™(133), jobb oldalon Biotronik Cardiomessenger Smart ™(134)

A CareLink hálózatra három okból érkezhet adat a beültethető kardiális eszközről; az orvos által előre meghatározott gyakorisággal ütemezett, tervezett lekérdezés, a beteg által indított soron kívüli adatküldés, valamint az eszköz által, megfelelő kritériumok teljesülése esetén automatikusan triggerelt riasztás esetén történhet adatküldés. Vizsgálatunkban az automatikusan tervezett adatküldés gyakorisága három hónap volt. (135) Betegeinknek azt javasoltuk, hogy szívdobogásérzés, eszméletvesztés, vagy romló szívelégtelenség tünetek esetén indítsanak lekérdezést. Az eszközök automata riasztást a korábban publikált, Medtronic által szponzorált tanulmányokkal egyező esetekben küldtek, úgymint; OptiVol riasztás (folyadék index ≥ 60 Ω-nap), napi pitvarfibrillációs teher több mint 6 óra/nap, magas (100/perc feletti) kamrafrekvenciájú pitvarfibrilláció több mint 6 órán át, kettő vagy annál több leadott sokk, az adott zónába programozott összes terápia leadása, elektróda integritására vonatkozó riasztási paraméterek teljesülése, normál tartományon kívüli impedancia érték, telepkimerülés. (136, 135, 123)

A mobiltelefon hálózatot használó Biotronik Home Monitoring rendszere napi rendszerességgel indít adatküldést, klinikailag jelentős esemény esetén pedig azonnal, soron kívül is. (137) A továbbított adatok közt szerepel a készülék aktuális beállítása, a telepfeszültség, az impedancia értékek, az eseményszámlálók értékei, a biventrikuláris ingerlési arány, az átlagos szívfrekvencia és szívfrekvencia variabilitás, valamint a beteg aktivitása. (138)

A távmonitorozásban részesülő betegeknek személyes kontrollt, panaszmentesség esetén, éves gyakorisággal javasoltunk. (139) A távmonitorozással kapott adatokat naponta értékelte a rezidensekből, szakorvosjelöltekből és elektrofiziológusokból álló csapatunk. Szívelégtelenség progresszió gyanúja esetén szívelégtelenség specialista segítségét is igénybe vettük.

Az adatküldéseket három csoportra osztottuk; klinikailag nem jelentősnek, klinikailag relevánsnak (sárga riasztás), vagy klinikailag sürgősnek (piros riasztás) értékeltük őket. A felosztás szempontjait részletesen a 2.sz. táblázat tartalmazza. Klinikailag releváns, sárga riasztás esetén a betegekkel kapcsolatba léptünk telefonon és egy héten belüli személyes vizitre hívtuk be őket. Klinikailag sürgős, piros riasztás esetén 24 órán belül reagáltunk a jelküldésre. Azon betegeket szintén megkerestük,

akikről négy héten keresztül nem érkezett távmonitorozási adat. A kontroll csoport betegei hagyományos személyes utánkövetésben részesültek; őket az irányelvekben javasoltaknak megfelelően 3-6 havonta vártuk személyes ellenőrzésre. (139)

2. sz. táblázat Klinikailag sürgős és klinikailag releváns események definíciója (RRT: közelgő telepkimerülés, EOS: telepkimerülés)

		CareLink	**Home Monitoring**
Klinikailag sürgős események			
	Kamrai tahikardia	Igen	igen
	Leadott sokkok száma	≥1	≥1
	Sikertelen terápia	A zónába programozott összes terápia leadásra került	Maximális energiájú sokk is ineffektív
	Normál tartományon kívül elektróda impedancia	Igen	igen
Klinikailag releváns események			
	Szívelégtelenség romlásának gyanúja	OptiVol riasztás	Átlagos szívfrekvencia >80/perc vagy VES/óra > 50
	Alacsony biventrikuláris ingerlési arány	<90%	<85%
	Pitvari tahikardia / pitvarfibrilláció	Pitvari ritmuszavar teher >6 óra/nap, Kamrafrekvencia >100/perc	Pitvari epizód ≥6 óra és kamrafrekvencia >120/perc
	Nem tartós kamrai tahikardia	Igen	nem
	Telepkimerülés	RRT, EOS	RRT, EOS

A betegek kiindulási demográfiai adatait, társbetegségeiket, gyógyszeres kezelésüket, EKG eltéréseiket, echokardiográfiás és laboratóriumi paramétereiket rögzítettük vizsgálatunkba történő bevonásukkor és az ellenőrzések alkalmával. Minden

távmonitorozásban részesülő beteg aláírt egy megfelelő beleegyező nyilatkozatot. Vizsgálatunk a Helsinki Deklarációban rögzített alapelveknek megfelelően zajlott. A vizsgálati protokollt a kórházi etikai bizottság elfogadta.

4.3.3) Végpontok

A halálozási adatokról, amennyiben a betegek hozzátartozóitól nem állt pontosabb adat rendelkezésre, a NEAK TAJ szám autorizációs rendszeréből nyertünk információt. A reszinkronizációra adott echokardiográfiás választ a beültetéshez képest 6-12 hónap között készült szívultrahang vizsgálat során mért 5%-os abszolút bal kamrai ejekciós frakció javulásaként definiáltuk. Az ambuláns megjelenések számát a kórházi betegnyilvántartó informatikai rendszer segítségével összesítettük.

4.3.4) Statisztikai módszerek

A statisztikai analízist a PASW Statistics szoftver 18.0.0-ás verziójával végeztük (WinWrap Basic, Polar Engineering and Consulting). A folyamatos változók normál eloszlásának vizsgálatához Kolmogorov-Smirnov tesztet alkalmaztunk. A kategorikus változókat khi-négyzet próbával, a folyamatos változókat pedig normál eloszlás esetén két mintás t-teszttel, nem normál eloszlás esetén pedig Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze.

A távmonitorozás túléléssel való összefüggésének vizsgálatára Cox regressziót végeztünk. Az univariáns analízist a következő változókkal alkalmaztuk: életkor, nem, szívelégtelenség ambulancián történő gondozás, upgrade beavatkozás, szekunder prevenciós indikáció, iszkémiás etiológia, pitvarfibrilláció, hipertónia, hiperlipidémia, cukorbetegség, korábbi gutaütés, perifériás érbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, NYHA funkcionális osztály, bal kamrai ejekciós frakció, QRS tartam, bal Tawara-szár blokk, becsült glomeruláris filtrációs ráta, hemoglobin, valamint gyógyszeres kezelés (trombocita aggregáció gátló, béta-receptor blokkoló, angiotenzin konvertáz enzim inhibitor/ angiotenzin receptor blokkoló, mineralokortikoid receptor antagonista, diuretikum, digitálisz, amiodaron, statin). Minden $p<0,10$-et mutató változót multivariáns Cox regresszióval is megvizsgáltunk. Statisztikailag szignifikánsnak a $p<0,05$ értéket tekintettük. A túlélési görbét Kaplan-Meier módszer segítségével jelenítettük meg. A használt távmonitorozó rendszer esetleges befolyásoló

szerepét kimutatandó, az összhalálozást a CareLink és Home Monitoring alcsoportok között is összehasonlítottuk.

DOI:10.14753/SE.2021.2511

5) Eredmények

5.1) Kvadripoláris bal kamrai elektróda

Analízisünkben szereplő 536 reszinkronizációs defibrillátor beültetésben részesülő beteg adatait elemeztük, akik közül 227 főt Budapesten, 309 főt pedig Frankfurtban kezeltek. 123 esetben (23%) került kvadripoláris elektróda implantálásra. A beültetéskori adatokat a 3.sz. táblázat foglalja össze. A betegek átlagéletkora 66 ± 11 év közöttinek bizonyult, a páciensek 65%-a volt férfi. Több mint felük esetében az alapbetegség iszkémiás szívbetegség volt (n=302; 56%). A defibrillátor beültetés legtöbbször elsődleges megelőző jelleggel történt (n=423; 79%). A reszinkronizációs defibrillátor beültetések közel egyharmada (n=180; 28%) korábbi beültethető elektromos kardiális eszköz implantációját követően valósult meg, tehát upgrade beavatkozás volt. A betegek majdnem kétharmada (n=381; 59%) szenvedett magas vérnyomás betegségben, egyharmaduk (n=185; 35%) permanensen pitvarfibrillált, szintén harmaduk (n=188; 35%) cukorbeteg volt. A páciensek az irányelveknek megfelelően, optimális gyógyszeres kezelésben részesültek.

DOI:10.14753/SE.2021.2511

3.sz. táblázat Beültetéskori paraméterek (kg: kilogramm, NYHA: New York Heart Association, ms: milliszekundum)

	Összes beteg n=536	Kvadripoláris elektróda n=123	Bipoláris elektróda n=413	p
Életkor (év)	66 ± 11	67 ± 10	66 ± 11	0,21
Férfi nem	421 (65%)	100 (81%)	321 (78%)	0,37
Testsúly (kg)	76 ± 22	74 ± 38	77 ± 20	0,32
Primer prevenció	423 (79%)	96 (78%)	327 (79%)	0,69
Upgrade	180 (28%)	33 (27%)	147 (36%)	0,07
Iszkémiás szívbetegség	302 (56%)	76 (62%)	226 (55%)	0,17
QRS szélesség (ms)	159 ± 29	158 ± 29	159 ± 29	0,6
Bal Tawara-szár blokk	406 (76%)	98 (80%)	308 (75%)	0,07
Hipertónia	381 (59%)	85 (69%)	296 (72%)	0,58
Pitvarfibrilláció	185 (35%)	44 (36%)	141 (34%)	0,74
Cukorbetegség	188 (35%)	42 (34%)	146 (35%)	0,81
Veseelégtelenség	238 (45%)	51 (41%)	187 (45%)	0,67
Perifériás érbetegség	53 (10%)	14 (11%)	39 (9%)	0,53
NYHA funkcionális osztály				0,57
I	22 (4%)	5 (4%)	17 (5%)	
II	166 (31%)	34 (28%)	132 (33%)	
III	300 (56%)	68 (55%)	232 (53%)	
IV	47 (9%)	15 (12%)	32 (8%)	
Bal kamrai ejekciós frakció (%)	25 ± 7	27 ± 7	25 ± 7	0,04
Bal kamrai végdiasztolés átmérő (mm)	66 ± 10	65 ± 10	66 ± 10	0,06
Gyógyszeres kezelés				
Trombocita aggregáció gátló	302 (47%)	67 (54%)	235 (57%)	0,68
Antikoaguláns	212 (39%)	69 (56%)	142 (34%)	0,14
Béta receptor blokkolók	519 (97%)	119 (97%)	400 (97%)	0,99
Angiotenzin konvertáz enzim inhibitor	428 (80%)	96 (78%)	332 (80%)	0,57
Angiotenzin receptor blokkoló	92 (17%)	23 (19%)	69 (17%)	0,61
Mineralokortikoid receptor antagonista	434 (81%)	108 (88%)	326 (79%)	0,04
Diuretikum	481 (90%)	110 (89%)	371 (90%)	0,87
Digitálisz	179 (34%)	20 (16%)	159 (38%)	<0,001
Amiodaron	136 (26%)	21 (25%)	105 (25%)	0,96
Statin	367 (69%)	82 (67%)	285 (69%)	0,62

A kvadripoláris bal kamrai elektróda beültetése rövidebb fluoroszkópiás idővel (14 perc vs. 20 perc; p < 0,001) és kisebb sugárterheléssel (23 Gy/cm^2 vs. 29 Gy/cm^2; p=0,03) lehetséges volt. Laterális elektróda pozícióra törekedve egy laterális, poszterolateralis, vagy anterolateralis szinusz koronáriusz oldalágat az esetek 72%-ban sikerült kvadripoláris és az esetek 71%-ban bipoláris elektródával elérni (p=0,15). A nem apikális pozíció tekintetében sem volt különbség a két csoport között; kvadripoláris elektróda esetén 73%-ban, bipoláris elektróda esetén 78%-ban sikerült a bal kamrai elektródát nem csúcsi pozícióba implantálni. (p=0,18). (4.sz. táblázat)

4.sz. táblázat Beültetés jellemzői és elért elektróda pozíciók

	Összes beteg (n=536)	Kvadripoláris elektróda (n=123)	Bipoláris elektróda (n=413)	p
Implantáció ideje (perc)	116 ± 46	101 ± 37	120 ± 48	<0,001
Fluoroszkópia ideje (perc)	19 ± 14	14 ± 10	20 ± 15	<0,001
Dózis felület termék (Gy/cm^2)	29 ± 28	23 ± 25	29 ± 28	0,03
Bal kamrai elektróda pozíció				
Laterális	384 (72%)	89 (72%)	295 (71%)	0,15
Nem laterális	148 (27%)	24 (27%)	114 (27%)	
Epikardiális	4 (1%)	0 (0%)	4 (1%)	
Csúcsi	115 (21%)	33 (27%)	82 (20%)	0,18
Nem apikális	411 (77%)	90 (73%)	321 (78%)	
Epikardiális	4 (1%)	0 (0%)	4 (1%)	

A kvadripoláris elektródával implantált betegcsoportban szignifikánsan gyakoribb volt a reszinkronizációs kezelésre adott klinikai válasz, tehát a NYHA funkcionális stádium egy osztálynyi javulása (77% vs. 63%; p < 0,001). Az előnyösebb klinikai válasz a potenciálisan befolyással bíró kiinduláskori paraméterekkel történt korrigálást követően is megfigyelhető volt (korrigált rizikóhányados; 2,3; 95%-os konfidencia intervallum 1,37-3-85; p=0,002).

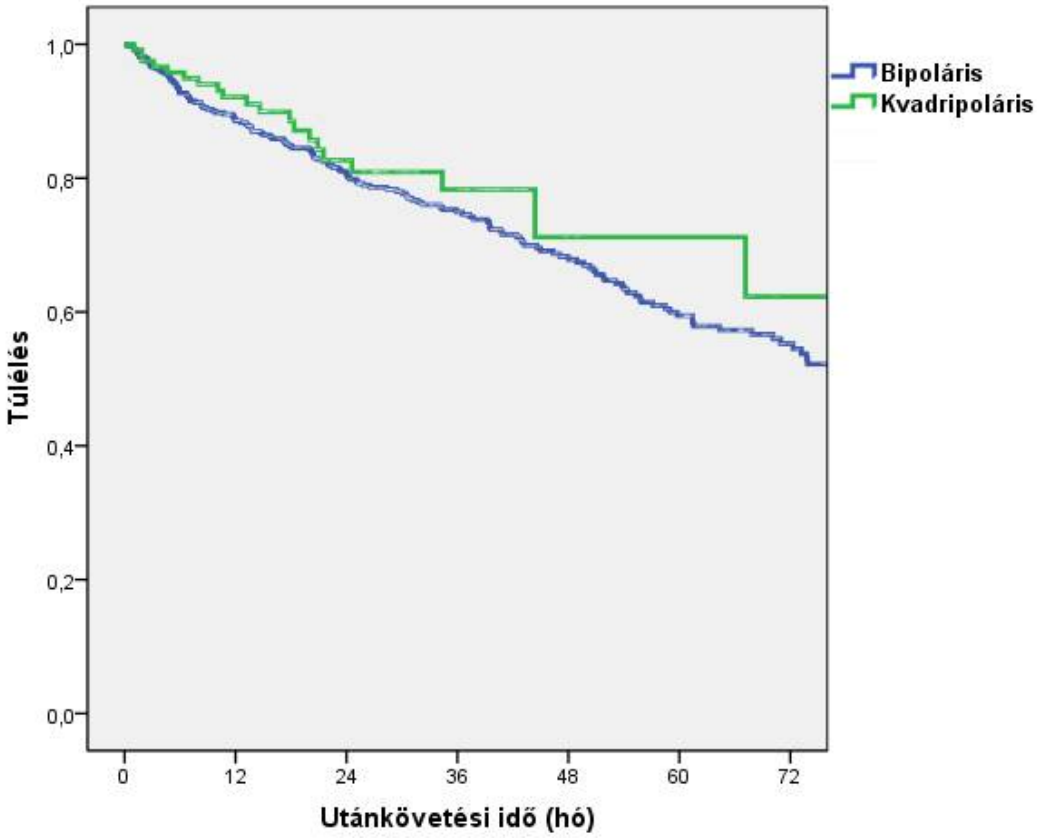
A beültetést követően hat hónappal, echokardiográfiával meghatározott bal kamrai ejekciós frakció és bal kamrai végdiasztolés átmérő változásában nem volt szignifikáns különbség, a különböző bal kamrai elektródával jellemezhető csoportok között (LVEF: p=0,13, LVEDD: p=0,57). (5.sz. táblázat)

5.sz. táblázat Echokardiográfiás és EKG paraméterek változása (mm: milliméter, ms: milliszekundum)

	Összes beteg n=536	Kvadripoláris elektróda n=123	Bipoláris elektróda n=413	Univariáns p	Multivariáns p
Klinikai válasz	356 (66%)	95 (77%)	260 (63%)	0,001	0,002
Bal kamrai ejekciós frakció növekedés (%)	6 ± 9	4 ± 8	6 ± 9	0,13	-
Bal kamrai végdiasztolés átmérő csökkenés (mm)	1 ± 12	1 ± 11	1 ± 12	0,57	-
QRS tartam csökkenés (ms)	11 ± 10	21 ± 30	8 ± 35	0,004	<0,001

A beültetéskor 407 beteg (76%) mutatott bal Tawara-szár blokk morfológiát (QRS tartam: 159 ± 29 ms). A hat hónappal később meghatározott QRS szélesség alapján számított QRS tartam csökkenés, kvadripoláris bal kamrai elektróda esetén, szignifikánsan nagyobb volt (21 ± 30 vs. 8 ± 35 ms, p=0,004 /univariáns/, p<0,001/multivariáns/). A biventrikuláris ingerlés gyakorisága a hat hónapos kontroll során nem különbözött jelentősen a két csoport között (kvadripoláris elektróda: 93% vs. bipoláris elektróda: 91%; p = 0,2).

A 39 ± 31 hónapos utánkövetési idő alatt 172 páciens (27%) hunyt el. A bipoláris elektródával implantált betegek között több haláleset történt (37% vs. 16%), de ezen eltérés nem volt szignifikáns (rizikóhányados = 0,81; 95%-os konfidencia intervallum: 0,51–1,31, p=0,4). (9.ábra)



9. ábra Túlélési görbe (kék vonal: bipoláris elektródával implantált betegek, zöld szaggatott vonal: kvadripoláris elektródával implantált betegek)

A klinikai paraméterekkel történő illesztés után a korrigált rizikó hányados: 0,71 (95%-os konfidencia intervallum: 0,44–1,15, p=0,16). A halálozás független prediktorának az életkor, a vesebetegség, a perifériás érbetegség és az upgrade beavatkozás bizonyult.(6. sz. táblázat) A specifikus halálozási okok között nem volt különbség a két csoportban. (7. sz. táblázat)

6. sz. táblázat Halálozás prediktorai

	Rizikó hányados	95% konfidencia intervallum	Korrigált rizikó hányados	95% konfidencia intervallum
Kvadripoláris bal kamrai elektróda	0,81	0,51-1,31	0,71	0,44-1,15
Életkor	1,05	1,03-1,07	1,04	1,02-1,05
Krónikus vesebetegség	2,46	1,84-3,29	1,80	1,32-2,45
Upgrade	2,02	1,50-2,72	1,69	1,24-2,32
Perifériás érbetegség	2,32	1,55-3,49	1,79	1,17-2,74

7. sz. táblázat Halálozások megoszlása

	összes beteg (n=536)	kvadripoláris elektróda (n=123)	bipoláris elektróda (n=413)	P
összes haláleset	171 (27%)	20 (16%)	151 (37%)	-
6 hónapon belüli halálozás	34 (5%)	5 (4%)	29 (7%)	-
kardiális, nem aritmia halálozás	38 (6%)	3 (2%)	35 (9%)	0,4
kardiális, aritmia okú halálozás	10 (2%)	1 (1%)	9 (2%)	0,86
egyéb kardiovaszkuláris halálozás	9 (1%)	1 (1%)	8 (2%)	0,95
nem kardiovaszkuláris halálozás	39 (6%)	2 (2%)	37 (2%)	0,14
ismeretlen pontos halálok	75 (12%)	13 (11%)	62 (15%)	0,04

5.2) ICD elektróda típus és jobb kamrai elektróda pozíció

Vizsgálatunkban 563 konszekutív beteg adatait elemeztük, melyből 367 fő (65,2%) ellátása Németországban, 196 fő (34,8%) ellátása Magyarországon történt. A betegek több mint felénél (313 fő, 55,6%) dupla sokktekercsű defibrillátor elektródát implantáltak, míg 250 páciensnél (44,4%) egy sokktekercsű vezeték került beültetésre. A betegek kiinduláskori paramétereit a 8.sz. táblázat tartalmazza. A dupla sokktekercsű reszinkronizációs defibrillátor beültetésen átesett betegek hemoglobin szintje magasabb volt, szélesebb volt a beültetés előtti QRS-ük és alacsonyabb a bal kamrai ejekciós frakciójuk. A dupla sokktekercsű defibrillátor elektródákat gyakrabban implantálták apikálisan, viszont bal kamrai elektródapozíciójuk gyakrabban volt bazális vagy középső harmadi. Az egy sokktekerccsel implantált betegek közt pedig gyakrabban sikerült a bal kamrai elektródát laterális vagy poszterolateralis vénába juttatni.

8.sz. táblázat Kiinduláskori paraméterek a sokkelektróda fajtája szerint (TIA: átmeneti agyi iszkémiás roham, eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta, ml: milliliter, min: perc, g: gramm, dl: deciliter, ms: milliszekundum)

	Összes beteg n=563	Dupla sokk tekercs n=313	Egyetlen sokk tekercs n=250	P
Férfi nem	444 (78,9%)	247 (78,9%)	197 (78,8%)	0,97
Életkor (év)	65,9 ± 10,6	65,5 ± 10,4	66,4 ± 10,9	0,17
NYHA funkcionális osztály	2,7 ± 0,7	10,7 ± 0,6	2,6 ± 0,7	0,10
Iszkémiás etiológia	314 (55,8%)	165 (52,7%)	149 (59,6%)	0,10
Primer prevenció	447 (79,5%)	253 (80,8%)	194 (77,9%)	0,39
Upgrade	187 (33,2%)	106 (33,9%)	81 (32,4%)	0,71
Pitvarfibrilláció	197 (35%)	105 (33,5%)	92 (36,8%)	0,42
Hipertónia	397 (70,5%)	220 (70,3%)	177 (70,8%)	0,89
Krónikus obstruktív tüdőbetegség	69 (12,3%)	32 (10,2%)	37 (14,8%)	0,10
Cukorbetegség	200 (35,5%)	115 (36,7%)	85 (34%)	0,50
Stroke / TIA az anamnézisben	64 (11,4%)	36 (11,5%)	28 (11,2%)	0,91
Perifériás érbetegség	62 (11%)	32 (10,2%)	30 (12%)	0,50
eGFR (ml/min/1,72m^2)	59,7 ± 22,8	60,9 ± 23	58,3 ± 22,5	0,32
Hemoglobin (g/dl)	13,3 ± 1,7	13,4 ± 1,6	13,2 ± 1,8	<0,01
QRS tartam (ms)	159 ± 29	161 ± 29	156 ± 28	0,04
Bal Tawara-szár blokk	419 (76,3%)	233 (75,9%)	186 (76,9%)	0,79
Bal kamrai ejekciós frakció (%)	25 ± 7	24 ± 7	26 ± 7	<0,01
Bal kamrai végdiasztolés átmérő (mm)	66 ± 10	66 ± 11	65 ± 10	0,11
Nem apikális jobb kamrai elektróda pozíció	262 (47%)	112 (36,2%)	150 (60,2%)	<0,01
Laterális/poszterolateralis bal kamrai elektródapozíció	393 (70,1%)	205 (65,9%)	188 (75,2%)	0,02
Bazális/mid bal kamrai elektródapozíció	431 (76,6%)	257 (84%)	174 (70,2%)	<0,01

A jobb kamrai elektróda pozícióról 558 esetben (99,1%) állt rendelkezésre információ. A 9.sz táblázat a jobb kamrai elektróda helyzete alapján képzett csoportok beültetéskori adatait foglalja össze. A jobb kamrai elektródát 262 esetben nem apikális pozícióba implantálták, 296 esetben a sokkelektróda csúcsi helyzetben rögzült. A nem apikális elektródapozíciójú csoportban alacsonyabb volt a NYHA funkcionális stádium, gyakoribb a primer prevenciós indikáció, de ritkább az upgrade beavatkozás. Magasabb

volt a becsült glomeruláris filtrációs ráta és a bal kamrai ejekciós frakció, a QRS pedig keskenyebb.

9.sz. táblázat Kiinduláskori paraméterek a sokkelektróda helyzete szerint (TIA: átmeneti agyi iszkémiás roham, eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta, ml: milliliter, min: perc, g: gramm, dl: deciliter, ms: milliszekundum)

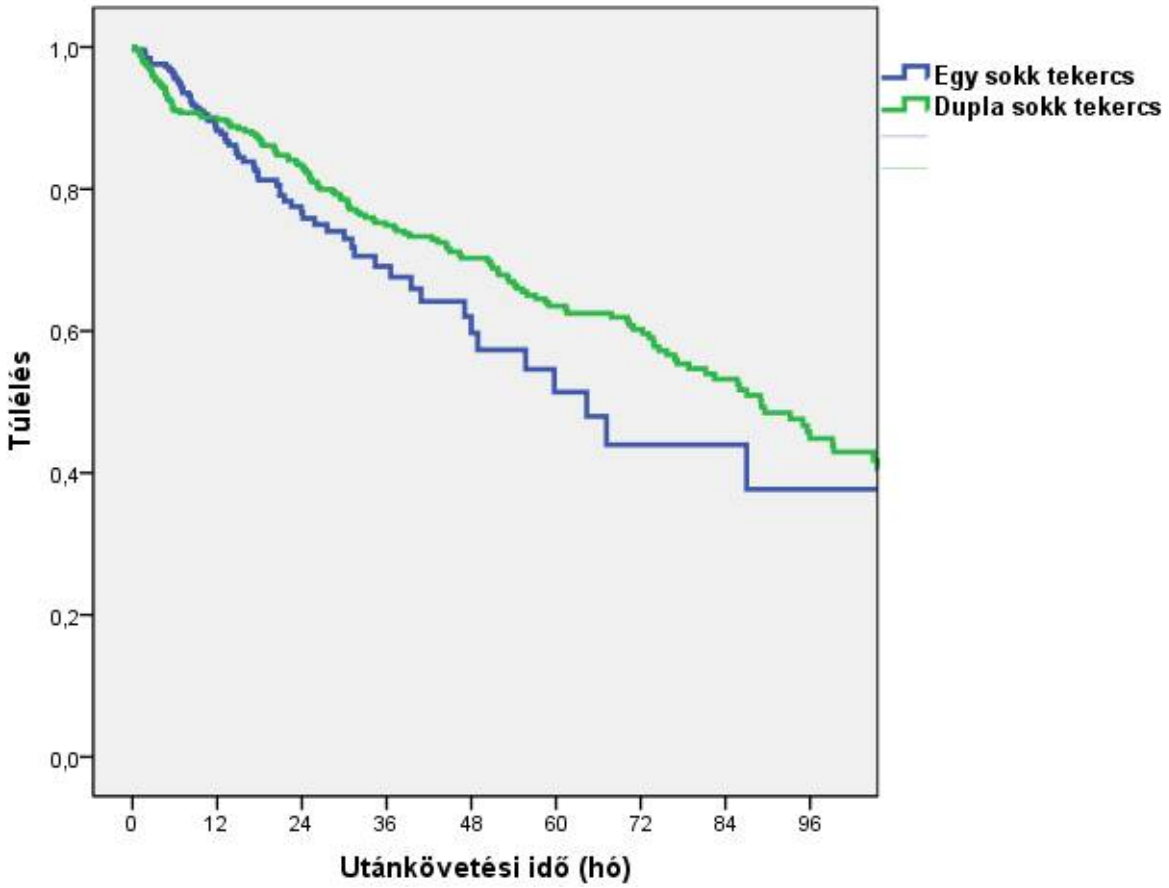
	Összes beteg n=563	Nem apikális jobb kamrai elektróda n=262/558	Apikális jobb kamrai elektróda n=296/558	p
Férfi nem	444 (78,9%)	208 (79,4%)	231 (78%)	0,69
Életkor (év)	65,9 ± 10,6	65,1 ± 10,5	66,7 ± 10,8	0,051
NYHA funkcionális osztály	2,7 ± 0,7	2,6 ± 0,7	2,7 ± 0,6	0,02
Iszkémiás etiológia	314 (55,8%)	142 (54,2%)	169 (57,1%)	0,49
Primer prevenció	447 (79,5%)	221 (84,7%)	222 (75%)	0,005
Upgrade	187 (33,2%)	64 (24,4%)	119 (40,2%)	<0,001
Pitvarfibrilláció	197 (35%)	82 (31,3%)	105 (38,2%)	0,89
Hipertónia	397 (70,5%)	182 (69,5%)	210 (70,9%)	0,70
Krónikus obstruktív tüdőbetegség	69 (12,3%)	35 (13,4%)	34 (11,5%)	0,50
Cukorbetegség	200 (35,5%)	86 (32,8%)	110 (37,2%)	0,28
Stroke / TIA az anamnézisben	64 (11,4%)	30 (11,5%)	34 (11,5%)	0,98
Perifériás érbetegség	62 (11%)	29 (11,1%)	34 (11,5%)	0,92
eGFR (ml/min/1,72m^2)	59,7 ± 22,8	63,7 ± 21,5	56,4 ± 23,3	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	13,3 ± 1,7	13,4 ± 1,6	13,2 ± 1,8	0,18
QRS tartam (ms)	159 ± 29	153 ± 27	164 ± 29	<0,001
Bal Tawara-szár blokk	419 (76,3%)	197 (77,9%)	219 (75,3%)	0,47
Bal kamrai ejekciós frakció	25 ± 7	27 ± 7	24 ± 8	<0,001
Bal kamrai végdiasztolés átmérő (mm)	66 ± 10	65 ± 9	66 ± 11	0,52
Dupla sokk tekercs	299 (64,7%)	112 (42,7%)	197 (66,6%)	<0,001
Laterális/poszterolateralis bal kamrai elektródapozíció	393 (70,1%)	188 (71,8%)	203 (69%)	0,48
Bazális/mid bal kamrai elektródapozíció	431 (76,6%)	216 (82,8%)	212 (73,1%)	0,007

A betegek NYHA funkcionális stádiuma a hat hónapos utánkövetési idő alatt legalább egy funkcionális osztályt 365 esetben (68%-ban) javult. A klinikai válasz tekintetében nem volt különbség a dupla- (66,7%) és egy sokktekercses (69,7%) defibrillátor elektródát viselő betegek között, ahogyan az echo- és elektrokardiográfiás

paraméterek esetében sem [bal kamrai ejekciós frakció változás (6,0 ± 9,3% vs. 5,4 ± 9,9%), bal kamrai végdiasztolés átmérő csökkenés (2,9 ± 9,8mm vs. 0,9 ± 13,6mm) QRS tartam csökkenés (9,5 ± 31,5ms vs. 8,0 ± 36,7ms)].

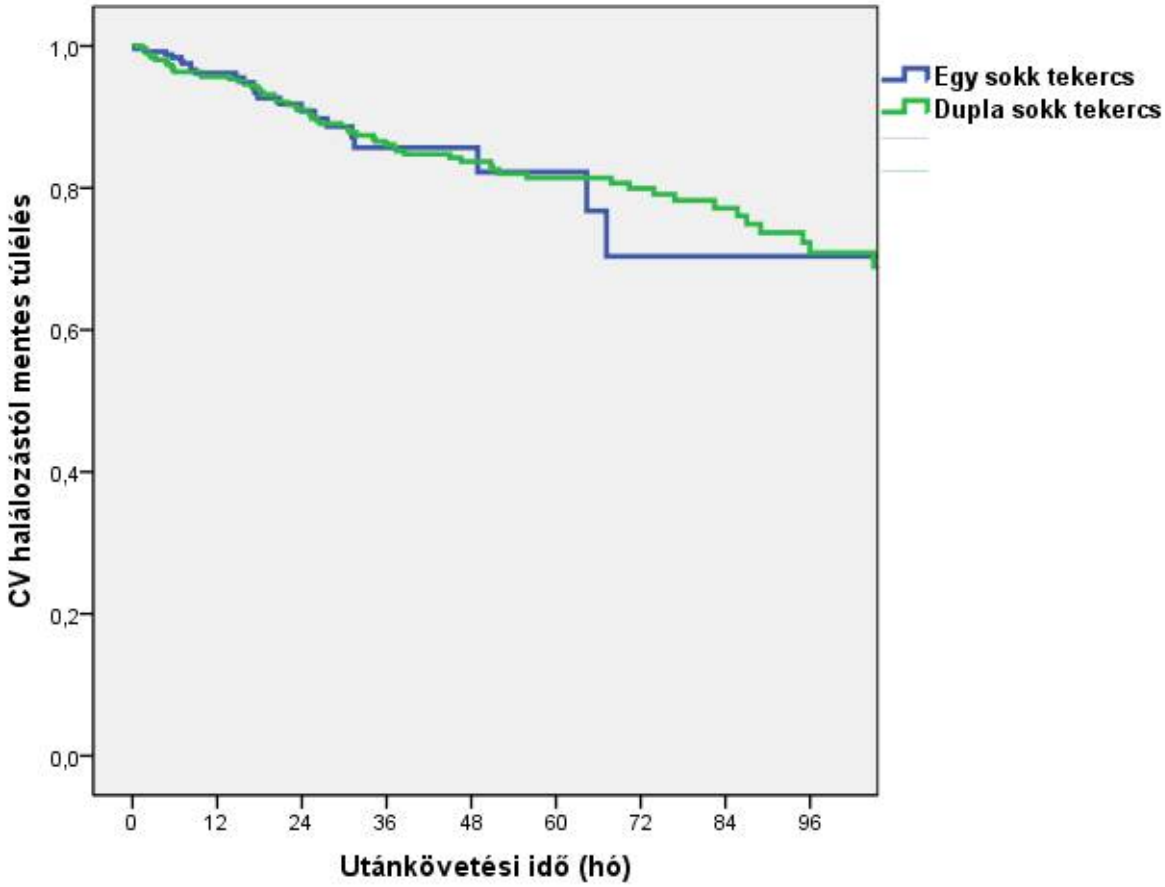
Az elektródapozíció alapján képzett csoportok között sem volt különbég a klinikai válaszban; nem apikális pozíció esetén 70%-ban, csúcsi pozíció esetén pedig 66%-ban javult legalább egy osztályt a NYHA funkcionális stádium. A nem apikális és csúcsi elektródapozíció azonos mértékű bal kamrai ejekciós frakció javulással (5,8 ± 8,0% vs. 5,7 ± 10,5%) és bal kamrai végdiasztolés átmérő csökkenéssel (1,6 ± 8,9mm vs. 1,2 ± 13,4mm) járt. A nem apikális elektródapozíció esetén viszont szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a QRS tartam (14,4 ± 32,1ms vs. 4,3 ± 34,3ms, p=0,005) uni- és multivariáns analízissel is (p<0,001), mint csúcsi elektróda helyzet esetén.

Az átlagos utánkövetési idő (41 ± 34 hónap) alatt 201 (35,7%) haláleset történt. A legtöbb esetben (42%) a halál kardiovaszkuláris okú volt, míg 22%-ban nem szív- és érrendszeri ok állt a háttérben. A fennmaradó esetekben a kedvezőtlen kimenetel oka nem volt felfedhető. Az ICD elektróda típusa szerint, nem volt különbség az összhalálozásban (dupla sokktekercs rizikóhányados: 0,79, 95%-os konfidencia intervallum: 0,57-1,10, p=0,15; korrigált rizikó hányados: 0,81, 95%-os konfidencia intervallum: 0,58-1,12, p=0,2). (10.ábra)



10. ábra A túlélés Kaplan-Meier görbéje a különböző ICD elektróda fajták szerint (kék vonal: egy sokktekercses elektróda, zöld vonal: dupla sokktekercses elektróda)

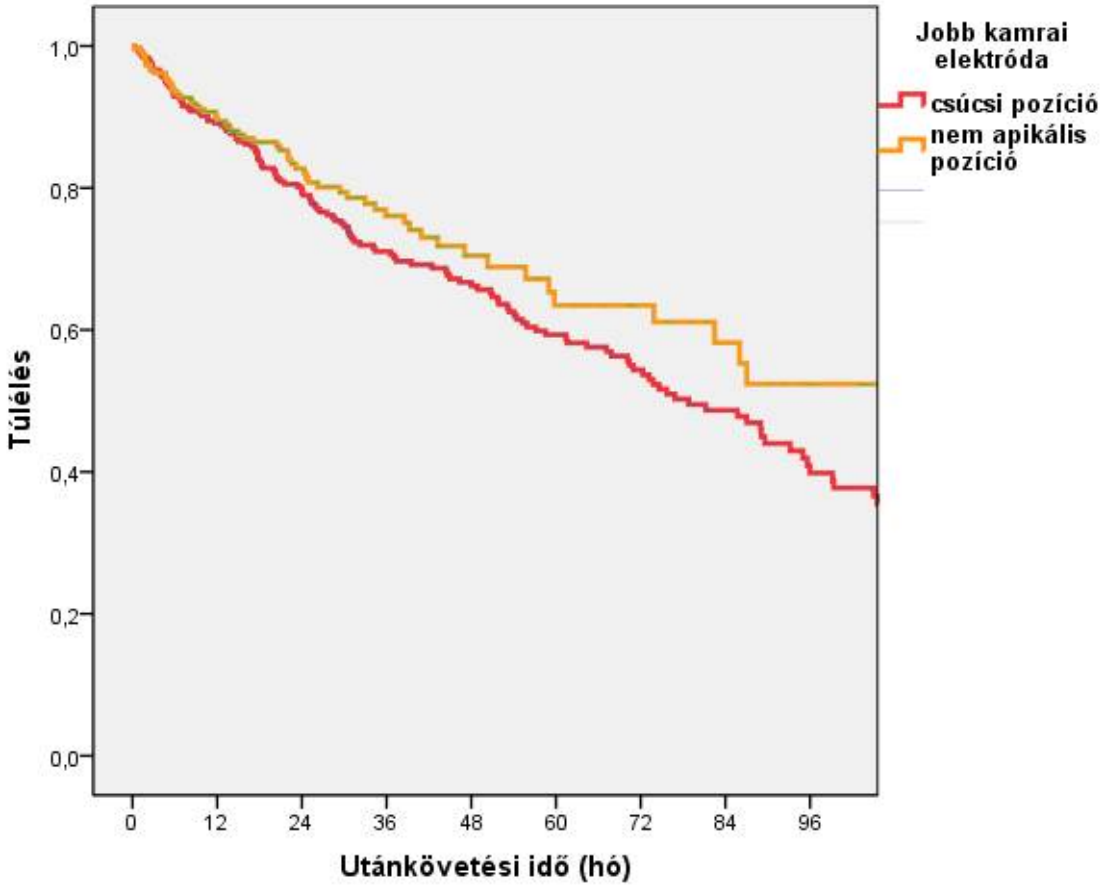
A kardiovaszkuláris halálozás sem különbözött a két ICD elektróda típus között (rizikó hányados: 1,02, 95%-os konfidencia intervallum: 0,62-1,68, p=0,95; korrigált rizikó hányados: 1,22, 95%-os konfidencia intervallum: 0,73-2,04, p=0,46). (11.ábra)



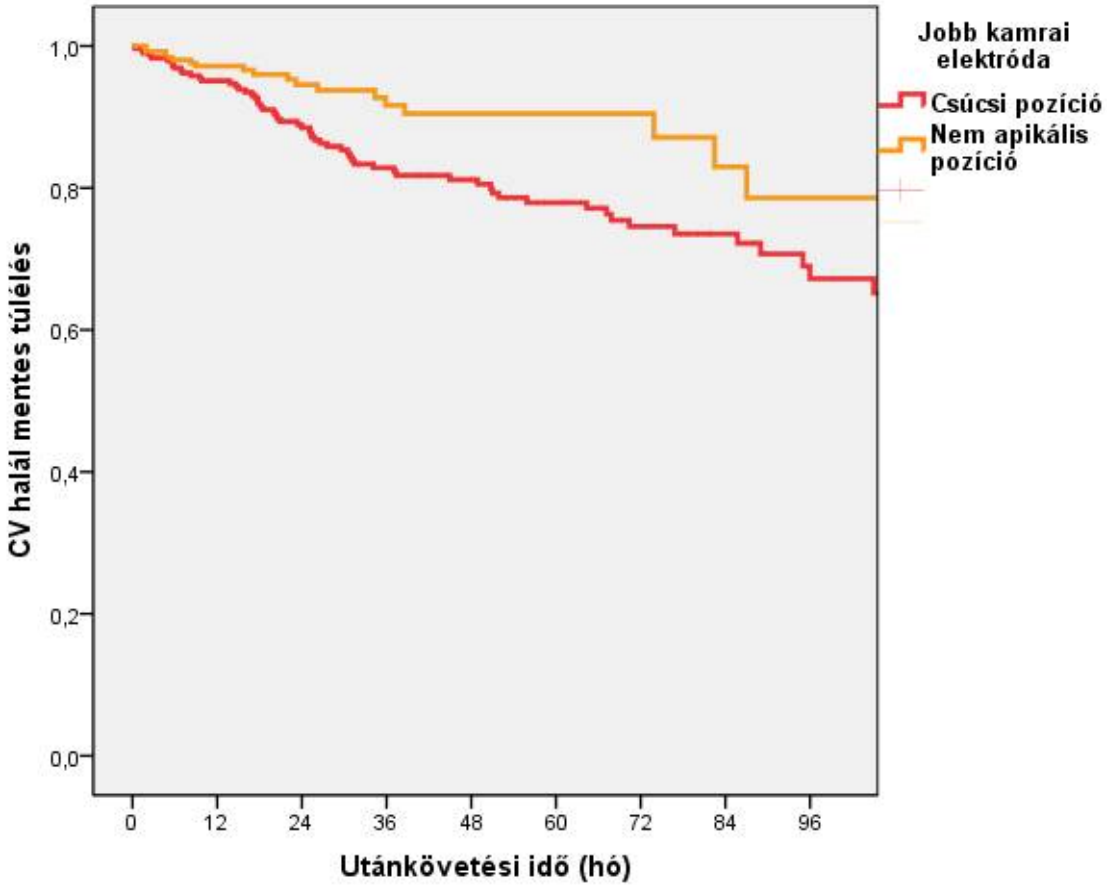
11. ábra A kardiovaszkuláris halálozástól mentes túlélés Kaplan-Meier görbéje a különböző ICD elektróda fajták szerint (kék vonal: egy sokktekercses elektróda, zöld vonal: dupla sokktekercses elektróda)

Univariáns analízis során, nem apikális elektróda pozíció esetén, kedvezőbbnek tűnő túlélés mutatkozott (rizikó hányados:0,78, 95%-os konfidencia intervallum: 0,57-1,10, p=0,11), viszont a kiinduláskori változókkal való korrigálást követően halálozási különbség már nem volt kimutatható (korrigált rizikó hányados: 0,98, 95%-os konfidencia intervallum: 0,71-1,36, p=0,92). (12.ábra) Hasonlóan, a nem apikális jobb kamrai elektródapozíció sem járt alacsonyabb kardiovaszkuláris halálozással multivariáns analízis során (rizikó hányados: 0,51, 95%-os konfidencia intervallum: 0,31-0,86, p=0,01, korrigált rizikó hányados: 0,76, 95%-os konfidencia intervallum: 0,44-1,31, p=0,33). (13.ábra)

DOI:10.14753/SE.2021.2511



12. ábra A túlélés Kaplan-Meier görbéje a különböző jobb kamrai elektródapozíciók szerint (piros vonal: csúcsi elektródapozíció, narancs vonal: nem apikális elektródapozíció)



13. ábra A kardiovaszkuláris halálozástól mentes túlélés Kaplan-Meier görbéje a különböző jobb kamrai elektródapozíciók szerint (piros vonal: csúcsi elektródapozíció, narancs vonal: nem apikális elektródapozíció)

5.3) Távmonitorozás

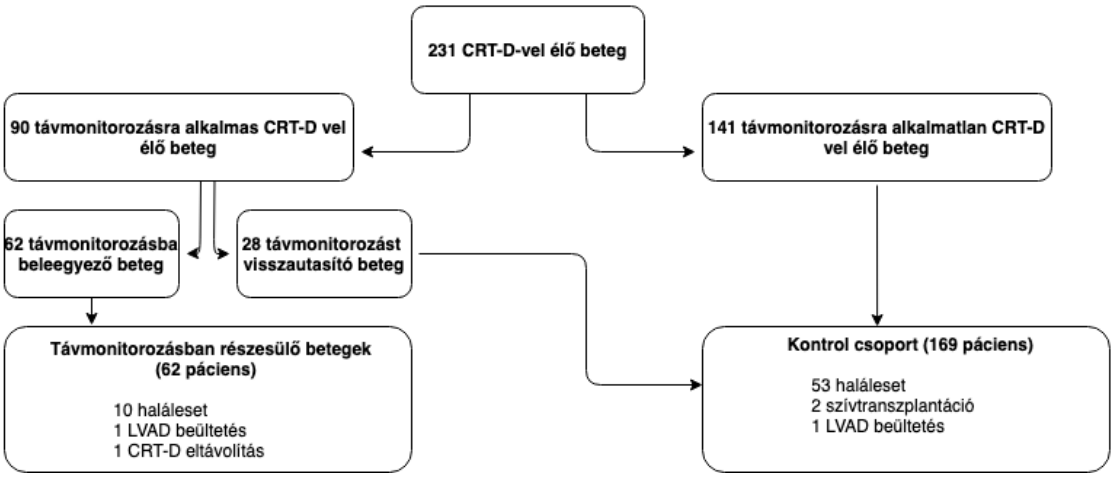
Vizsgálatunkba 231 reszinkronizációs defibrillátor beültetésben részesült beteget vontunk be. A 90 távmonitorozásra alkalmas eszközt kapó beteg közül 62 egyezett bele a távmonitorozásba (41fő az 56 Medtronic eszköz beültetésen átesett betegből és 21 fő a 34 Biotronik eszköz beültetésen átesett páciensből). A betegek kiinduláskori adatait részletesen a 10.sz. táblázat tartalmazza. Annak ellenére, hogy vizsgálatunk nem volt randomizált, a távmonitorozásban részesülő betegek kiindulási paraméterei közül csak néhány tér el szignifikánsan a kontroll csoport betegeiéhez képest. A távmonitorozásban részesülő betegek közt gyakoribb volt a pitvarfibrilláció, nagyobb arányban részesültek

szívelégtelenség ambulanciánkon történő gondozásban, valamint alacsonyabb volt a NYHA funkcionális osztályuk.

10.sz. táblázat Kiinduláskori paraméterek (COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta, ml: milliliter, min: perc, g: gramm, l: liter, ms: milliszekundum, ACEi: angiotenzin konvertáz enzim inhibitor, ARB: angiotenzin receptor blokkoló)

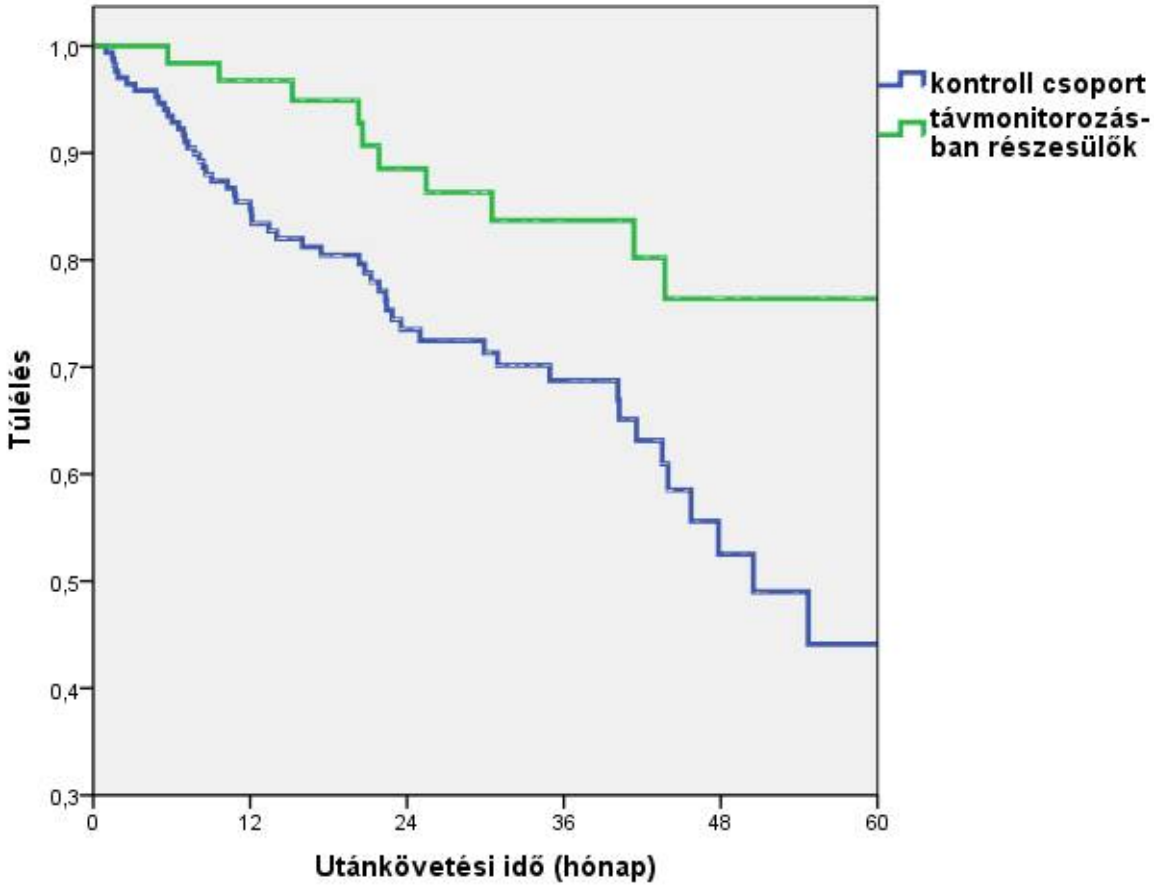
	Távmonitorozásban részesülők (n=62)	Kontroll csoport (n=169)	p érték
Életkor	64,0 ± 9,9 év	65,6 ± 10,8 év	0,26
Férfi nem	51 (82,3%)	133 (78,7%)	0,55
Bal kamrai ejekciós frakció	27,3 ± 6,5%	26,3 ± 5,8%	0,29
NYHA funkcionális osztály	2,4 ± 0,7	2,6 ± 0,7	0,05
QRS tartam	147 ± 28 ms	154 ± 29 ms	0,08
Bal Tawara-szár blokk	46 (74,2%)	130 (76,9%)	0,71
Upgrade beavatkozás	10 (16,1%)	46 (27,2%)	0,08
Primer prevenció	51 (82,3%)	136 (80,5%)	0,76
Szívelégtelenség ambulancián történő gondozás	39 (62,9%)	77 (45,6%)	0,02
Iszkémiás etiológia	33 (53,2%)	95 (56,2%)	0,68
Hipertónia	46 (74,2%)	131 (77,5%)	0,14
Cukorbetegség	25 (40,3%)	54 (31,9%)	0,23
Hiperlipidémia	25 (40,3%)	51 (30,2%)	0,14
Pitvarfibrilláció	25 (40,3%)	44 (26,0%)	0,03
COPD	9 (14,5%)	22 (13%)	0,76
eGFR	55,9± 17,6 ml/perc/1,73m^2	58,3 ± 20,3 ml/perc/1,73m^2	0,58
Hemoglobin	133 ± 15 g/l	133 ± 16 g/l	0,95
Alkalmazott gyógyszerek			
Béta receptor blokkolók	62 (100%)	166 (98,2%)	0,29
ACEi/ARB	61 (98,4%)	167 (98,8%)	0,89
Mineralokortikoid receptor antagonista	58 (93,5%)	158 (93,5%)	0,98
Diuretikum	56 (90,3%)	157 (92,9%)	0,51
Amiodaron	14 (22,6%)	51 (30,2%)	0,25
Digoxin	16 (25,8%)	26 (15,4%)	0,06

Az átlagos utánkövetési idő alatt, mely 28,4 ± 18,1 hónap volt, 63 páciens hunyt el, 2 betegnél szívtranszplantációra került sor, 2 beteg bal kamrai keringéstámogató eszköz beültetésben részesült, egy esetben pedig a reszinkronizációs defibrillátor eltávolítása vált szükségessé fertőzés miatt. (14.ábra)



14.ábra A vizsgálat elrendezésének folyamatábrája

Az összhalálozás a távmonitorozásban részesülők között szignifikáns alacsonyabb (16,6% vs. 31,3%) volt a kontroll csoporthoz képest (rizikóhányados: 0,368, 95%-os konfidencia intervallum: 0,186-0,727, p=0,004). (15. ábra, 11.sz. táblázat) A túlélési előny statisztikailag szignifikáns maradt a releváns kiindulási paraméterekkel való illesztést követően is (korrigált rizikóhányados: 0,361, 95%-os konfidencia intervallum: 0,181-0,722, p=0,004) (12.sz. táblázat) A túlélési előny függetlennek bizonyult a használt távmonitorozó rendszertől (értsd; CareLink vs. Home Monitoring) (p=0,794).



15.ábra Túlélés Kaplan-Meier görbéje az utánkövetési módjai szerint (zöld vonal: távmonitorozásban részesülő betegek, kék vonal: kontroll csoport)

DOI:10.14753/SE.2021.2511

11. sz. táblázat Mortalitás prediktorai (univariáns Cox regresszió)

	Rizikó hányados	95%-os konfidencia intervallum	p érték
Életkor	1,049	1,020-1,079	0,001
Férfi nem	1,996	0,949-4,195	0,068
Távmonitorozás	0,368	0,186-0,727	0,004
Szívelégtelenség ambulancián történő gondozás	0,584	0,351-0,970	0,038
Upgrade beavatkozás	1,869	1,112-3,140	0,018
Szekunder prevenciós indikáció	1,488	0,820-2,698	0,191
Iszkémiás etiológia	1,373	0,285-2,284	0,223
Pitvarfibrilláció	1,799	1,083-2,990	0,023
Hipertónia	2,226	1,128-4,395	0,021
Hiperlipidémia	0,811	0,469-1,402	0,454
Cukorbetegség	1,092	0,650-1,836	0,738
Korábbi gutaütés	1,699	0,861-3,354	0,126
Perifériás érbetegség	1,155	0,663-3,668	0,309
COPD	1,239	0,587-2,616	0,574
Trombocita aggregáció gátló	1,180	0,714-1,948	0,519
Béta receptor blokkoló	0,407	0,099-1,684	0,215
ACEi/ARB	0,692	0,096-5,007	0,715
Mineralokortikoid receptor antagonista	0,769	0,349-1,696	0,515
Diuretikum	1,606	0,503-5,217	0,423
Digitálisz	0,772	0,410-1,454	0,423
Amiodaron	1,986	1,192-3,309	0,008
Statin	1,243	0,725-2,130	0,428
NYHA funkcionális osztály	1,394	1,017-1,910	0,039
Bal kamrai ejekciós frakció	1,028	0,987-1,071	0,182
QRS tartam	1,001	0,992-1,010	0,876
Bal Tawara-szár blokk	1,308	0,961-1,782	0,088
eGFR	0,991	0,978-1,005	0,232
Hemoglobin	1,002	0,998-1,007	0,264

12. sz. táblázat A mortalitás független prediktorai

	Rizikó hányados	95%-os konfidencia intervallum	p érték
Életkor	1,035	1,007-1,065	0,015
Távmonitorozás	0,361	0,181-0,722	0,004
Amiodaron kezelés	1,732	1,032-2,907	0,037
Pitvarfibrilláció	1,727	1,019-2,926	0,042

A beültetéstől számított 6-12 hónap között készült szívultrahang vizsgálat során értékelt echokardiográfiás válasz gyakrabban volt megfigyelhető a távmonitorozásban részesülő betegeknél a kontroll csoporthoz képest (41,9% vs. 31,9%), jóllehet a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. (13.sz. táblázat)

13.sz. táblázat Echokardiográfiás válasz a reszinkronizációs kezelésre 6-12 hónapnál

	Távmonitorozásban részesülők	Kontrol csoport	p érték
Kiindulási bal kamrai ejekciós frakció (átlag ± szórás)	27,3 ± 6,5%	26,3 ± 5,8%	0,29
bal kamrai ejekciós frakció utánkövetéskor (átlag ± szórás)	33,2 ± 8,2%	32,3 ± 9,2%	0,34
bal kamrai ejekciós frakció változás (átlag ± szórás)	6,9 ± 8,0%	6,2 ± 8,2%	0,48
bal kamrai ejekciós frakció abszolút javulás ≥5%	26 beteg (41,9%)	54 beteg (31,9%)	0,57

Bár az összes ambuláns megjelenés trendszerűen gyakrabban fordult elő a távmonitorozott betegcsoportban, mint a kontroll csoportban (4,6 vizit/páciens/év vs. 3,9 vizit/páciens/év, p=0,08), ez leginkább a szívelégtelenség ambulancián történő gyakoribb vizitekkel magyarázható (távmonitorozásban részesülők: 1,9 vizit/páciens/év vs. kontroll csoport: 1,1 vizit/páciens/év, p=0,003). (14.sz. táblázat)

14.sz. táblázat Ambuláns megjelenések száma az utánkövetés során (SD: standard deviáció)

		Távmonitorozásban részesülők (n=62)	Kontroll csoport (n=169)	p érték
Összes ambuláns megjelenés	Vizitek száma	711	1187	
	Vizit/beteg/év (átlag ± SD)	4,6 ± 3,0	3,9 ± 3,0	0,08
Ritmus Ambulancia vizit	Vizitek száma	435	889	
	Vizit/beteg/év (átlag ± SD)	3,1 ± 2,4	2,9 ± 2,5	0,95
Szívelégtelenség Ambulancia vizit	Vizitek száma	347	344	
	Vizit/beteg/év (átlag ± SD)	1,9 ± 2,4	1,1 ± 2,0	0,003

A 41 CareLink rendszerrel utánkövetett betegtől 1083 adatküldés érkezett az utánkövetési időtartam alatt. Ezek közül 7 esetben tartalmazott klinikailag sürgős információt az adatküldés (4 adekvát sokk epizód, 25 antitahikardia ingerlést igénylő kamrai tahikardia, 3 elektróda integritási probléma miatti riasztás). 2 esetben közelgő telepkimerülés miatti sárga riasztást továbbított a rendszer. További 396 adatküldés tartalmazott OptiVol figyelmeztetést. A 21 Biotronik Home Monitoring rendszerrel utánkövetett beteg riasztásai közül 3 klinikailag sürgős eseményt (2 elektromos vihar, 1 EOS), 85 klinikailag releváns eseményt (8 elektromos terápiát igénylő tartós kamrai tahikardia, 36 szupraventrikuláris tahikardia, 36 alacsony biventrikuláris ingerlési arány és 5 emelkedett bal kamrai küszöb) regisztráltunk. (15.sz. táblázat)

15.sz. táblázat A távmonitorozó rendszereken érkező riasztások száma

	CareLink	HomeMonitoring
Adekvát sokk esemény	4	2
ATP-t igénylő kamrai tahikardia	25	8
Szívelégtelenség romlásának gyanúja	396	36
Szupraventrikuláris tahikardia	213	36
Elektróda integritási probléma	3	5
Közelgő telepkimerülés	2	1

DOI:10.14753/SE.2021.2511

6) Megbeszélés

6.1) Kvadripoláris bal kamrai elektróda

A valódi klinikai gyakorlatot tükröző, hosszú utánkövetésű vizsgálatunkban, reszinkronizációs kezeléshez kvadripoláris bal kamrai elektródát alkalmazva szignifikánsan rövidebb procedúra idő, alacsonyabb fluoroszkópiás idő és jelentősebb klinikai javulás volt elérhető, mint bipoláris elektródával. A különböző elektródák esetében túlélésbeli különbség nem jelentkezett.

Bár két randomizált vizsgálatban mind a beültetés, mind a fluoroszkópia ideje hasonlónak bizonyult bipoláris és kvadripoláris bal kamrai elektróda esetén (88, 89), két megfigyeléses vizsgálatban, alacsonyabb sugárdózissal volt lehetséges a reszinkronizációs eszköz implantációja kvadripoláris elektródával. (81, 84) Vizsgálatunkhoz hasonlóan, rövidebb procedúra és fluoroszkópia idő jellemezte a kvadripoláris elektróda használatot egy multicentrikus, prospektív regiszter adatai szerint is. (140)

A MORE-CRT vizsgálatban, a reszinkronizációs kezelésre adott, minnesotai szívelégtelenség kérdőíven mért öt pontos javulással, vagy az EQ-5D teszten mért pozitív változással definiált klinikai válasz gyakorisága nem különbözött a bipoláris és kvadripoláris elektródával implantált betegek között. (89) Egy másik randomizált vizsgálatban viszont, saját kutatásunkkal összhangban, a legalább egy NYHA funkcionális osztály javulással leírt, reszinkronizációs kezelésre adott klinikai válasz gyakrabban volt megfigyelhető kvadripoláris elektróda implantációja esetén. (88) Ez utóbbi kutatásban a négypólusú bal kamrai elektródával implantált betegcsoportban, az utánkövetés végén, magasabb volt a bal kamrai ejekciós frakció és keskenyebb a QRS is. (88) Ezen pozitív hatásokból vizsgálatunkban csak a QRS tartam kifejezettebb csökkenése volt megfigyelhető a kvadripoláris csoportban.

Behar és munkatársai publikáltak először alacsonyabb halálozást kvadripoláris bal kamrai elektródával implantált reszinkronizációs defibrillátorok esetén, bipoláris elektródához hasonlítva (13,2% vs. 22,5% $p<0,01$). (84) A kvadripoláris elektróda használat kedvezőbb túlélésben mérhető előnyét, egy több mint húszezer beteg adatait

feldolgozó regiszter is megerősítette. (86) Jelen vizsgálatunkban, bár numerikusan több haláleset fordult elő a bipoláris elektródával implantált betegcsoportban (37% vs. 16%), de szignifikáns túlélési előny a kvadripoláris elektróda javára, multivariáns analízissel nem volt kimutatható, melynek oka vélhetően a betegpopuláció méretével magyarázható. Egy, a vizsgálatunk után megjelent, 12 kutatás eredményeiből készült metaanalízis, kvadripoláris elektróda esetén, alacsonyabb mortalitást mutatott, mint bipoláris elektróda alkalmazásakor. (141)

6.2) ICD elektróda típus és jobb kamrai elektróda pozíció

Retrospektív, két centrumos vizsgálatunkban a reszinkronizációs kezelés mellett észlelt klinikai javulás és echokardiográfiával mért pozitív változások azonos mértékűek voltak egy vagy dupla sokktekercses defibrillátor elektróda esetén is.

Bár az ICD kezelés korai szakaszában több szerző számolt be dupla sokktekercs esetén alacsonyabb defibrillációs küszöbről, és így alacsonyabb defibrillációs energia igényről (92, 93), a SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) vizsgálat betegeinél hasonló előnyt kimutatni nem sikerült. (142, 143)

A defibrillációs küszöb különbözőségének klinikai jelentéktelenségét támasztja alá Sunderland és munkatársai által végzett metaanalízis is, melyben azonosnak találták az első sokk hatékonyságát dupla és egy sokktekercses defibrillátor elektróda esetén is. (144) A szerzők, a főként obszervációs vizsgálatok által közölt mortalitási adatokból kalkulált, dupla sokktekercsű defibrillátorok mellett észlelt magasabb összhalálozást szelekciós torzítás következményeként értékelték, hiszen valószínűleg a betegebb páciensek esetén eshetett az operatőrök választása inkább a dupla sokktekercsű defibrillátor vezetékekre. Azt, hogy a pár Joule-al alacsonyabb defibrillációs küszöb nem vezet mérhető klinikai nyereséghez az is megerősíti, hogy a beültetéskor korábban széles körben végzett defibrillációs teszt rutinszerű alkalmazása sem jár alacsonyabb aritmia eredetű halálozással, vagy sokkhatékonysággal. (145)

Vizsgálatunk eredménye egybecseng a fentiekkel, miszerint a reszinkronizációs kezeléshez alkalmazott, dupla sokktekercsű elektróda használata azonos kardiovaszkuláris mortalitással járt, mint az egy sokktekercsű vezetéké.

Vizsgálatunkban a nem apikális elektróda pozíció nem vezetett jelentősebb klinikai válaszhoz vagy kedvezőbb túléléshez, mely egyezik több megfigyeléses (107, 105, 106), randomizált (109, 111) vizsgálat és a témában megjelent metaanalízis (108) eredményével. Kutatásunk másik megfigyelése, miszerint a beültetést követő QRS tartam rövidülése kifejezettebb nem apikális, mint csúcsi elektródapozíció esetén, megegyezik a SPICE vizsgálatban észlelttel. (110)

Arra, hogy az irodalomban a fentebb részletezetteknek ellentmondó eredmények (101, 100, 104) is fellelhetőek, magyarázatul szolgálhat, hogy a mellkasröntgen alapján meghatározott elektródapozíció meghatározása erősen vizsgáló függő lehet. (146)

6.3) Távmonitorozás

Saját, a való életet tükröző vizsgálatunkban a távmonitorozó rendszerek használata kedvezőbb túléléssel párosult a konvencionális utánkövetéséhez képest. Ugyanakkor betegcsoportunkban a módszer használata nem eredményezte a vizitek számának csökkenését.

A távmonitorozó rendszerek elérhetőek, megbízhatóak és alkalmasak a beültethető kardiális elektronikus eszközt viselő betegek utánkövetésére, így használatukat az érvényben lévő szakmai irányelvek is javasolják. (132, 147) Ugyanakkor a nyilvánvaló előnyeik ellenére - úgymint az eszköz meghibásodásának vagy az aritmia események korai felismerésének lehetősége - kihasználatlanok. A túlélésre vonatkozó klinikai adatok pedig ellentmondásosak. (129, 148-151, 126)

Számos magyarázat adható a vizsgálatunkban észlelt kedvezőbb klinikai kimenetelre. A távmonitorozó rendszerek egyrészt lehetővé teszik mind a ritmuszavarok, így a pitvarfibrilláció és kamrai tahikardia, mind a reszinkronizációs defibrillátor esetleges meghibásodásának korai felismerését. Másrészt, a szuboptimális programozás ideje korán való észlelése is hozzájárulhat akár a szükségtelen inadekvát sokkok elkerüléséhez, akár a megfelelő biventrikuláris ingerlési arány eléréséhez.

Mindezeken túl, az OptiVol riasztások száma és az ebből fakadó szívelégtelenség ambulancián történő gyakoribb megjelenés is implikálja, hogy a távmonitorozásban részesülő betegek körében megfigyelt túlélési előnyhöz a szívelégtelenség dekompenzációjának korai észlelése és kezelése is hozzájárul.

Az OptiVol a tüdő folyadéktartalmának mértékével együtt változó, intratorakális impedancia értékeket felhasználó detekciós algoritmus, melyet a kardiális dekompenzáció korai észlelésére fejlesztettek ki. (152) A módszer igen magas szenzitivitású, de túlságosan alacsony specificitású a dekompenzáció idejében történő felismeréséhez, így nagyszámú téves pozitív riasztáshoz vezet. Munkacsoportunk kifejlesztett és publikált egy kifinomultabb, több paramétert (úgymint alacsony fizikai aktivitás, magas éjszakai szívfrekvencia, szuboptimális biventrikuláris ingerlési arány) figyelembe vevő diagnosztikus algoritmust, amely szignifikánsan képes volt javítani az OptiVol riasztás klinikai megbízhatóságán. (125) Ugyanakkor a randomizált OptiLink HF tanulmány nem tudott különbséget kimutatni az összhalálozás és kardiovaszkuláris hospitalizációból álló kombinált végpontban az OptiVol figyelmeztetés használata esetén. (153) Ennek magyarázatául szolgálhat, hogy a meghatározott intratorakális folyadék-index határ elérése mindössze az esetek 30,3%-ban vezetett orvosi ténykedéshez, gyógyszermódosításra pedig csak a betegek 26,0%-ánál került sor.

A fentebb részletezett klinikai vizsgálatunk túlélési előnyt igazolt a távmonitorozást igénybe vevő betegek körében, így meggyőződésünk, hogy a távmonitorozásnak a reszinkronizációs defibrillátorral élők gondozásában létjogosultsága van. A korábban publikált ellentmondó eredményeket magyarázhatja a távmonitorozásra adott igen heterogén reakció. Egy nemrégiben, Stockburger és munkatársai által publikált metaanalízis alapján a távmonitorozás csak megfelelő sűrűségű adatküldés és meghatározott kezelési terv esetén volt képes szignifikánsan csökkenteni az összmortalitást és a kardiovaszkuláris mortalitást, előre definiált terápiás lépések híján hatástalan volt a kemény végpontokra. (154)

A távmonitorozott betegek szívelégtelenség ambulanciánkon történő gyakoribb megjelenése alátámasztja ezen hipotézisünket, miszerint a megfigyelt túlélési előny részben a gyakoribb utánkövetéssel, részben a magas rizikójú betegek fókuszált kezelésével érhető el.

Egyéb klinikai faktorok szintén módosíthatják a távmonitorozásból származó előnyöket, úgymint a távmonitorozás beültetéshez viszonyított kezdete (155), a beteg adherenciája (127) vagy az adatküldés gyakorisága. Két metaanalízis mutatott rá, hogy túlélési előny, csak a naponta történő adatküldéssel (Biotronik Home Monitoring) végzett tanulmányokban volt megfigyelhető. (148, 151) A megfigyelés magyarázata

lehet, hogy a 24 órán belül detektált riasztások aránya a Biotronik távmonitorozó rendszerénél a legmagasabb a gyártók közül. (156) Saját vizsgálatunkban az alkalmazott távmonitorozó rendszer nem befolyásolta a túlélési előnyt.

DOI:10.14753/SE.2021.2511

7) Következtetések

7.1) Kvadripoláris bal kamrai elektróda

Két centrumos, megfigyeléses vizsgálatunkban a kvadripoláris bal kamrai elektróda használata rövidebb procedúrával és fluoroszkópiás idővel volt jellemezhető, valamint szignifikánsan gyakoribb volt a reszinkronizációs kezelésre adott, egy NYHA funkcionális osztálynyi javulással definiált pozitív klinikai válasz és kifejezettebb a QRS tartam csökkenése. Ugyanakkor az echokardiográfiás paraméterek változásában nem volt szignifikáns különbség a különböző bal kamrai elektródával jellemezhető csoportok között, ahogy a halálozásban sem.

7.2) ICD elektróda típus és jobb kamrai elektróda pozíció

Két centrumos, retrospektív vizsgálatunkban reszinkronizációs defibrillátor beültetést követően sem a sokk elektróda fajtája (úgymint egy sokktekercses vagy két sokktekercses), sem a sokk elektróda jobb kamrai pozíciója (csúcsi vagy nem apikális) nem mutatott összefüggést sem a kezelésre adott klinikai válasszal, sem a hosszú távú kimenetellel. Szintén hasonló volt az echokardiográfiás paraméterek változása a sokktekercs fajtáinak illetve a defibrillátor vezeték helyzetének megfelelően képzett csoportokban. A nem apikális jobb kamrai elektródapozíció esetén megfigyelt QRS tartam csökkenés hipotézis generáló megfigyelés, további prospektíven gyűjtött adatokon nyugvó validálást igényel.

7.3) Távmonitorozás

A való életet tükröző, egy centrumos, obszervációs vizsgálatunkban az optimális gyógyszeres kezelésben részesülő, reszinkronizációs defibrillátor beültetésen átesett betegeinknél a távmonitorozó rendszerek használata szignifikánsan kedvezőbb túléléssel párosult. A túlélési előny függetlennek bizonyult a használt távmonitorozó rendszertől. Az alacsonyabb halálozási ráta és a szívelégtelenség ambulancián történő

gyakoribb megjelenések együttese arra enged következtetni, hogy a túlélési előny a magas rizikójú betegekre összpontosított utánkövetés és kezelés révén válik lehetővé. Eredményeink alapján érdemes lenne standardizált cselekvési protokollú randomizált vizsgálatot végezni a távmonitorozás szívelégtelen betegek kezelésében betöltött pontos szerepének tisztázására.

DOI:10.14753/SE.2021.2511

8) Összefoglalás

A kardiális reszinkronizációs kezelés a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség terápiájának egyik sarokköve. Vizsgálataink során ezen terápiás modalitás legmegfelelőbb alkalmazásának aktuális kérdéseire igyekeztünk választ találni.

A közel egy évtizede alkalmazott kvadripoláris bal kamrai elektródával kapcsolatos ellentmondó kutatási eredményekre tekintettel, két centrumos vizsgálatunkban összegyűjtöttük a négypólusú és a bipoláris bal kamrai elektródával kapcsolatban összegyűlt klinikai tapasztalatokat. Kvadripoláris elektróda használatával gyorsabbnak bizonyult a beültetés és rövidebb volt a fluoroszkópia ideje is, valamint jelentősebb QRS tartam csökkenés volt megfigyelhető. Az echokardiográfiás paraméterek változása és a halálozás viszont nem különbözött szignifikánsan.

A bal kamrai elektróda implantációjának optimális módját számos tanulmány igyekezett tisztázni, ugyanakkor a jobb kamrai elektróda fajtájának és pozíciójának szerepéről kevesebb ismerettel rendelkezünk. Szintén két centrumos vizsgálatunkban, az egy illetve a két sokktekercses defibrillátor elektródával implantált betegeink reszinkronizációs kezelésre adott klinikai válaszát és hosszú távú túlélését vizsgáltuk, melyek azonosnak bizonyultak. Hasonlóan az elektróda csúcsi, vagy nem apikális helyzete sem gyakorolt hatást a CRT beültetés utáni kimenetelre. Ugyanakkor nem apikális elektródapozíció esetén jelentősebb QRS tartam csökkenés jelentkezett.

A reszinkronizációs defibrillátor implantációját követően elengedhetetlen a betegek megfelelő utánkövetése, melyre a technika fejlődése révén személyes találkozás nélkül, távmonitorozó rendszerek segítségével is lehetőség van. Vizsgálatunkban a távmonitorozás lehetőségével élő páciensek túlélési esélyét szignifikánsan kedvezőbbnek találtuk. Az alacsonyabb halálozási arányt a beavatkozást igénylő esetekre korlátozott ambuláns megjelenések elősegítésével és így az idejében megtett, adekvát terápiás lépésekkel sikerülhetett elérni.

9) Summary

Cardiac resynchronization therapy is a corner stone in treating heart failure with reduced ejection fraction. In our studies we sought answers for actual questions of most appropriate use of this therapeutic modality.

Regarding the conflicting scientific data, in our bicentric study, we gathered the clinical experience with the near one decade applied quadripolar, and bipolar left ventricular lead. Implantation of quadripolar lead was associated with shorter fluoroscopy time and dose, as well as more pronounced shortening of QRS duration.
However nor changes of echocardiographic parameters, nor mortality did not differ significantly.

Several studies investigated the optimal trait of implanting left ventricular lead, nevertheless there is much less knowledge about the exact role of type and position of the right ventricular lead. We compared the clinical response of resynchronization therapy and long-term survival of patients implanted with single- or dual-coil shock electrode in also a bicenctric fashion, which proved to be equal. Similarly apical and non-apical electrode position did not influence outcome after CRT implantation. However more pronounced shortening of QRS duration occured in case of non apical electrode position.

Appropriate follow-up of patients is essential after resynchronization defibrillator implantation. Development of technology, with help of remote monitoring systems, offers opportunity to perform it without in-person visits.
In our study survival of patients complied with remote monitoring was found significantly better. Lower mortality rate was achieved by enhance visits of patients who requiring interventions, thus adequate therapeutic change could performed in timely manner.

10) Irodalomjegyzék

1. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, Robles De Medina EO, Bredee JJ. (2000) Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. J Interv Card Electrophysiol, 4: 395-404.

2. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. (1994) Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol, 17: 1974-1979.

3. Hadjis A, Proietti R, Essebag V. (2017) Implantation of cardiac resynchronization therapy devices using three leads by cephalic vein dissection approach. Europace, 19: 1514-1520.

4. Ussen B, Dhillon PS, Anderson L, Beeton I, Hickman M, Gallagher MM. (2011) Safety and feasibility of cephalic venous access for cardiac resynchronization device implantation. Pacing Clin Electrophysiol, 34: 365-369.

5. Benz AP, Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. (2019) Cephalic vs. subclavian lead implantation in cardiac implantable electronic devices: a systematic review and meta-analysis. Europace, 21: 121-129.

6. Vogler J, Geisler A, Gosau N, Hakmi S, Willems S, Rassaf T, Wakili R, Kaya E. (2018) Triple lead cephalic versus subclavian vein approach in cardiac resynchronization therapy device implantation. Sci Rep, 8: 17709.

7. Mihalcz A, Kassai I, Geller L, Szili-Török T. (2014) Alternative techniques for left ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy. Pacing Clin Electrophysiol, 37: 255-261.

8. Leclercq C, Kass DA. (2002) Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. J Am Coll Cardiol, 39: 194-201.

9. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP. (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.

10. Holzmeister J, Leclercq C. (2011) Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. Lancet, 378: 722-730.

11. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. (2002) Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med, 346: 1845-1853.

12. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnefeld O, Kirkels H. (2002) Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol, 39: 2026-2033.

13. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. (2001) Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med, 344: 873-880.

14. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. (2003) Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients

with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol, 42: 1454-1459.

15. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. (2003) Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. Jama, 289: 2685-2694.

16. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med, 350: 2140-2150.

17. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med, 352: 1539-1549.

18. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. (2014) Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med, 370: 1694-1701.

19. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. (2009) Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med, 361: 1329-1338.

20. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. (2010) Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med, 363: 2385-2395.

21. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. (2008) Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol, 52: 1834-1843.

22. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C. (2009) Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. J Am Coll Cardiol, 54: 1837-1846.

23. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkvenik J, Daubert C. (2013) Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. Eur Heart J, 34: 2592-2599.

24. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. (2003) Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jama, 289: 730-740.

25. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfesee L, Wells GA, Tang AS. (2013) An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J, 34: 3547-3556.

26. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. (2004) Systematic review: cardiac

resynchronization in patients with symptomatic heart failure. Ann Intern Med, 141: 381-390.

27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (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 J Heart Fail, 18: 891-975.

28. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA. (2003) Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation, 107: 2932-2937.

29. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. (2002) Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. Jama, 288: 3115-3123.

30. Beck H, Curtis AB. (2016) Right Ventricular Versus Biventricular Pacing for Heart Failure and Atrioventricular Block. Curr Heart Fail Rep, 13: 230-236.

31. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. (2011) Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J, 32: 2420-2429.

32. Curtis AB, Worley SJ, Chung ES, Li P, Christman SA, St John Sutton M. (2016) Improvement in Clinical Outcomes With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing: The BLOCK HF Study. J Am Coll Cardiol, 67: 2148-2157.

33. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. (2012) Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace, 14: 1490-1497.

34. 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.

35. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. (2014) Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. Eur J Heart Fail, 16: 1199-1205.

36. 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.

37. 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.

38. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, Gitt A, Limbourg T, Linde C, Dickstein K. (2011) The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac

resynchronization therapy implantations and upgrades. Eur J Heart Fail, 13: 974-983.

39. 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.

40. 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.

41. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, Gottipaty V, Shinn T, Dan D, Feldman LA, Seide H, Winston SA, Gallagher JJ, Langberg JJ, Mitchell K, Holcomb R. (2010) Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. Circulation, 122: 1553-1561.

42. 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.

43. Auricchio A, Prinzen FW. (2011) Non-responders to cardiac resynchronization therapy: the magnitude of the problem and the issues. Circ J, 75: 521-527.

44. Birnie DH, Tang AS. (2006) The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. Curr Opin Cardiol, 21: 20-26.

45. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J, 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. (2008) Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation, 117: 2608-2616.

46. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rowe BH. (2007) Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. Jama, 297: 2502-2514.

47. Sharma AK, Vegh EM, Kandala J, Orencole M, Januszkiewicz L, Bose A, Miller A, Parks KA, Heist EK, Singh JP. (2014) Usefulness of hyponatremia as a predictor for adverse events in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol, 114: 83-87.

48. Vegh EM, Kandala J, Orencole M, Upadhyay GA, Sharma A, Miller A, Merkely B, Parks KA, Singh JP. (2014) Device-measured physical activity versus six-minute walk test as a predictor of reverse remodeling and outcome after cardiac resynchronization therapy for heart failure. Am J Cardiol, 113: 1523-1528.

49. Padeletti L, Paoletti Perini A, Gronda E. (2012) Cardiac resynchronization therapy: the issue of non-response. Heart Fail Rev, 17: 97-105.

50. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD, Fyfe DA, Leon AR, Oshinski JN. (2010) Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. Circulation, 121: 1985-1991.

51. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. (2005) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive

summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 26: 1115-1140.

52. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. (2007) Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. N Engl J Med, 357: 2461-2471.

53. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. (2013) Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med, 369: 1395-1405.

54. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ. (2011) Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Circulation, 123: 1061-1072.

55. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, Thibault B, Wells G, Tang A. (2013) Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circ Heart Fail, 6: 1190-1198.

56. Khidir MJ, Delgado V, Ajmone Marsan N, Schalij MJ, Bax JJ. (2017) QRS duration versus morphology and survival after cardiac resynchronization therapy. ESC Heart Fail, 4: 23-30.

57. Engels EB, Végh EM, Van Deursen CJ, Vernooy K, Singh JP, Prinzen FW. (2015) T-wave area predicts response to cardiac resynchronization therapy in

patients with left bundle branch block. J Cardiovasc Electrophysiol, 26: 176-183.

58. Végh EM, Engels EB, van Deursen CJ, Merkely B, Vernooy K, Singh JP, Prinzen FW. (2016) T-wave area as biomarker of clinical response to cardiac resynchronization therapy. Europace, 18: 1077-1085.

59. Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP, Holmqvist F, Olshansky B, Schuger C, Klein H, Goldenberg I, Brenyo A, McNitt S, Merkely B, Zareba W, Moss AJ. (2014) PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. Circ Arrhythm Electrophysiol, 7: 645-651.

60. Stockburger M, Moss AJ, Klein HU, Zareba W, Goldenberg I, Biton Y, McNitt S, Kutyifa V. (2016) Sustained clinical benefit of cardiac resynchronization therapy in non-LBBB patients with prolonged PR-interval: MADIT-CRT long-term follow-up. Clin Res Cardiol, 105: 944-952.

61. Lin J, Buhr KA, Kipp R. (2017) Effect of PR Interval on Outcomes Following Cardiac Resynchronization Therapy: A Secondary Analysis of the COMPANION Trial. J Cardiovasc Electrophysiol, 28: 185-191.

62. Senfield J, Daubert C, Abraham WT, Ghio S, St John Sutton M, Cerkvenik J, Linde C, Gold MR. (2017) The Impact of the PR Interval in Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy: Results From the REVERSE Study. JACC Clin Electrophysiol, 3: 818-826.

63. Januszkiewicz Ł, Vegh E, Borgquist R, Bose A, Sharma A, Orencole M, Mela T, Singh JP, Parks KA. (2015) Prognostic implication of baseline PR interval in cardiac resynchronization therapy recipients. Heart Rhythm, 12: 2256-2262.

64. Lee YH, Wu JH, Asirvatham SJ, Del Carpio Munoz F, Webster T, Brooke KL, Hodge DO, Wiste HJ, Friedman PA, Cha YM. (2014) Effects of atrioventricular conduction delay on the outcome of cardiac resynchronization therapy. J Electrocardiol, 47: 930-935.

65. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, Curtis JP, Daubert JP, Al-Khatib SM. (2016) Association Between a Prolonged PR Interval and Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy: A Report From the National Cardiovascular Data Registry. Circulation, 134: 1617-1628.

66. Rattanawong P, Prasitlumkum N, Riangwiwat T, Kanjanahattakij N, Vutthikraivit W, Chongsathidkiet P, Simpson RJ. (2018) Baseline Prolonged PR Interval and Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Arq Bras Cardiol, 111: 710-719.

67. Duray GZ, Hohnloser SH. (2009) Fighting with the invisible: radiation exposure in cardiac resynchronization therapy. Europace, 11: 1575-1576.

68. Singh JP, Fan D, Heist EK, Alabiad CR, Taub C, Reddy V, Mansour M, Picard MH, Ruskin JN, Mela T. (2006) Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm, 3: 1285-1292.

69. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. (2012) Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol, 59: 1509-1518.

70. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, Guarnieri T, Rao A, Yong P, Galle E, Leigh J, Ecklund F, Bristow MR. (2009) Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. J Cardiovasc Electrophysiol, 20: 764-768.

71. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, Barsheshet A, Cannom D, Goldenberg I, McNitt S, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ. (2011) Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. Circulation, 123: 1159-1166.

72. Kutyifa V, Kosztin A, Klein HU, Biton Y, Nagy VK, Solomon SD, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, Roka A, Moss AJ, Merkely B, Singh JP. (2018) Left Ventricular Lead Location and Long-Term Outcomes in Cardiac Resynchronization Therapy Patients. JACC Clin Electrophysiol, 4: 1410-1420.

73. Thebault C, Donal E, Meunier C, Gervais R, Gerritse B, Gold MR, Abraham WT, Linde C, Daubert JC. (2012) Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. Eur Heart J, 33: 2662-2671.

74. Blendea D, Singh JP. (2011) Lead positioning strategies to enhance response to cardiac resynchronization therapy. Heart Fail Rev, 16: 291-303.

75. 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.

76. Gellér L, Szilágyi S, Zima E, Molnár L, Széplaki G, Végh EM, Osztheimer I, Merkely B. (2011) Long-term experience with coronary sinus side branch stenting to stabilize left ventricular electrode position. Heart Rhythm, 8: 845-850.

77. Szilagyi S, Merkely B, Roka A, Zima E, Fulop G, Kutyifa V, Szucs G, Becker D, Apor A, Geller L. (2007) Stabilization of the coronary sinus electrode

position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation. J Cardiovasc Electrophysiol, 18: 303-307.

78. Ritter P, Cazeau S, Gras D, Daubert JC. (2007) Cardiac resynchronization therapy implantation: a blend of skill and technology. European Heart Journal Supplements, 9: I107-I112.

79. Naqvi SY, Jawaid A, Goldenberg I, Kutyifa V. (2018) Non-response to Cardiac Resynchronization Therapy. Curr Heart Fail Rep, 15: 315-321.

80. Sperzel J, Danschel 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.

81. Arias MA, Pachon M, Puchol A, Jimenez-Lopez J, Rodriguez-Padial L. (2012) Acute and mid-term outcomes of transvenous implant of a new left ventricular quadripolar lead versus bipolar leads for cardiac resynchronization therapy: results from a single-center prospective database. Cardiol J, 19: 470-478.

82. Forleo GB, Mantica M, Di Biase L, Panattoni G, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, Santamaria M, Santangeli P, Avella A, Sergi D, Santini L, Tondo C, Natale A, Romeo F. (2012) Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead: early results of a prospective multicenter study. Heart Rhythm, 9: 1822-1828.

83. Abott Hungary Kft szíves engedélyével; https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/quartet-quadripolar-lv-lead.html

84. Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP, Chin HM, Jubb S, Lent E, Gamble J, Foley PW, Betts TR, Rinaldi CA, Herring N. (2015) Cardiac Resynchronization

Therapy Delivered Via a Multipolar Left Ventricular Lead is Associated with Reduced Mortality and Elimination of Phrenic Nerve Stimulation: Long-Term Follow-Up from a Multicenter Registry. J Cardiovasc Electrophysiol, 26: 540-546.

85. Leyva F, Zegard A, Qiu T, Acquaye E, Ferrante G, Walton J, Marshall H. (2017) Cardiac Resynchronization Therapy Using Quadripolar Versus Non-Quadripolar Left Ventricular Leads Programmed to Biventricular Pacing With Single-Site Left Ventricular Pacing: Impact on Survival and Heart Failure Hospitalization. J Am Heart Assoc, 6.

86. Turakhia MP, Cao M, Fischer A, Nabutovsky Y, Sloman LS, Dalal N, Gold MR. (2016) Reduced Mortality Associated With Quadripolar Compared to Bipolar Left Ventricular Leads in Cardiac Resynchronization Therapy. JACC Clin Electrophysiol, 2: 426-433.

87. Rijal S, Wolfe J, Rattan R, Durrani A, Althouse AD, Marroquin OC, Jain S, Mulukutla S, Saba S. (2017) Lead related complications in quadripolar versus bipolar left ventricular leads. Indian Pacing Electrophysiol J, 17: 3-7.

88. Bencardino G, Di Monaco A, Russo E, Colizzi C, Perna F, Pelargonio G, Narducci ML, Gabrielli FA, Lanza GA, Rebuzzi AG, Crea F. (2016) Outcome of Patients Treated by Cardiac Resynchronization Therapy Using a Quadripolar Left Ventricular Lead. Circ J, 80: 613-618.

89. Boriani G, Connors S, Kalarus Z, Lemke B, Mullens W, Osca Asensi J, Raatikainen P, Gazzola C, Farazi TG, Leclercq C. (2016) Cardiac Resynchronization Therapy With a Quadripolar Electrode Lead Decreases Complications at 6 Months: Results of the MORE-CRT Randomized Trial. JACC Clin Electrophysiol, 2: 212-220.

90. Behar JM, Chin HM, Fearn S, Ormerod JO, Gamble J, Foley PW, Bostock J, Claridge S, Jackson T, Sohal M, Antoniadis AP, Razavi R, Betts TR, Herring N, Rinaldi CA. (2017) Cost-Effectiveness Analysis of Quadripolar Versus Bipolar Left Ventricular Leads for Cardiac Resynchronization Defibrillator Therapy in a Large, Multicenter UK Registry. JACC Clin Electrophysiol, 3: 107-116.

91. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, Bogale N, Cleland JG, Gitt AK, Stellbrink C, Anker SD, Filippatos G, Gasparini M, Hindricks G, Blomstrom Lundqvist C, Ponikowski P, Ruschitzka F, Botto GL, Bulava A, Duray G, Israel C, Leclercq C, Margitfalvi P, Cano O, 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.

92. Gold M, Val-Mejias J, Leman RB, Tummala R, Goyal S, Kluger J, Kroll M, Oza A. (2008) Optimization of superior vena cava coil position and usage for transvenous defibrillation. Heart Rhythm, 5: 394-399.

93. Gold MR, Olsovsky MR, Pelini MA, Peters RW, Shorofsky SR. (1998) Comparison of single- and dual-coil active pectoral defibrillation lead systems. J Am Coll Cardiol, 31: 1391-1394.

94. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, Saggau W, Weisse U, Seidl K. (2007) Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. Circulation, 115: 2474-2480.

95. Neuzner J, Carlsson J. (2012) Dual- versus single-coil implantable defibrillator leads: review of the literature. Clin Res Cardiol, 101: 239-245.

96. Kennergren C, Bjurman C, Wiklund R, Gäbel J. (2009) A single-centre experience of over one thousand lead extractions. Europace, 11: 612-617.

97. Segreti L, Di Cori A, Soldati E, Zucchelli G, Viani S, Paperini L, De Lucia R, Coluccia G, Valsecchi S, Bongiorni MG. (2014) Major predictors of fibrous adherences in transvenous implantable cardioverter-defibrillator lead extraction. Heart Rhythm, 11: 2196-2201.

98. Zucchelli G, Di Cori A, Segreti L, Laroche C, Blomstrom-Lundqvist C, Kutarski A, Regoli F, Butter C, Defaye P, Pasquié JL, Auricchio A, Maggioni AP, Bongiorni MG. (2019) Major cardiac and vascular complications after transvenous lead extraction: acute outcome and predictive factors from the ESC-EHRA ELECTRa (European Lead Extraction ConTRolled) registry. Europace, 21: 771-780.

99. Mabo P, Defaye P, Mouton E, Cebron JP, Davy JM, Tassin A, Babuty D, Mondoly P, Paziaud O, Anselme F, Daubert JC. (2012) A randomized study of defibrillator lead implantations in the right ventricular mid-septum versus the apex: the SEPTAL study. J Cardiovasc Electrophysiol, 23: 853-860.

100. Kutyifa V, Bloch Thomsen PE, Huang DT, Rosero S, Tompkins C, Jons C, McNitt S, Polonsky B, Shah A, Merkely B, Solomon SD, Moss AJ, Zareba W, Klein HU. (2013) Impact of the right ventricular lead position on clinical outcome and on the incidence of ventricular tachyarrhythmias in patients with CRT-D. Heart Rhythm, 10: 1770-1777.

101. Daimee UA, Klein HU, Giudici MC, Zareba W, McNitt S, Polonsky B, Moss AJ, Kutyifa V. (2018) Right ventricular lead location, right-left ventricular lead interaction, and long-term outcomes in cardiac resynchronization therapy patients. J Interv Card Electrophysiol, 52: 185-194.

102. Kumar P, Upadhyay GA, Cavaliere-Ogus C, Heist EK, Altman RK, Chatterjee NA, Parks KA, Singh JP. (2013) Right ventricular lead adjustment in cardiac

resynchronization therapy and acute hemodynamic response: a pilot study. J Interv Card Electrophysiol, 36: 223-231.

103. Shimano M, Inden Y, Yoshida Y, Tsuji Y, Tsuboi N, Okada T, Yamada T, Murakami Y, Takada Y, Hirayama H, Murohara T. (2006) Does RV lead positioning provide additional benefit to cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure? Pacing Clin Electrophysiol, 29: 1069-1074.

104. Riedlbauchová L, Cihák R, Bytesník J, Vancura V, Frídl P, Hosková L, Kautzner J. (2006) Optimization of right ventricular lead position in cardiac resynchronisation therapy. Eur J Heart Fail, 8: 609-614.

105. Bulava A, Lukl J. (2009) Similar long-term benefits conferred by apical versus mid-septal implantation of the right ventricular lead in recipients of cardiac resynchronization therapy systems. Pacing Clin Electrophysiol, 32 Suppl 1: S32-37.

106. Su H, Bao P, Chen KY, Yan J, Xu J, Yu F, Yang DM. (2018) Influence of the Right Ventricular Lead Location on Ventricular Arrhythmias in Cardiac Resynchronization Therapy. Chin Med J (Engl), 131: 2402-2409.

107. Algazzar AS, Elbably MM, Katta AA, Elmeligy N, Elrabbat K, Qutub MA. (2020) Merits of Different Ventricular Lead Locations on Left Ventricular Myocardial Strain and Dyssynchrony in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. Cardiology, 145: 13-20.

108. Zografos TA, Siontis KC, Jastrzebski M, Kutyifa V, Klein HU, Zareba W, Katritsis DG. (2015) Apical vs. non-apical right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. Europace, 17: 1259-1266.

109. Leclercq C, Sadoul N, Mont L, Defaye P, Osca J, Mouton E, Isnard R, Habib G, Zamorano J, Derumeaux G, Fernandez-Lozano I. (2016) Comparison of right

ventricular septal pacing and right ventricular apical pacing in patients receiving cardiac resynchronization therapy defibrillators: the SEPTAL CRT Study. Eur Heart J, 37: 473-483.

110. Asbach S, Lennerz C, Semmler V, Grebmer C, Solzbach U, Kloppe A, Klein N, Szendey I, Andrikopoulos G, Tzeis S, Bode C, Kolb C. (2016) Impact of the Right Ventricular Lead Position on Clinical End Points in CRT Recipients--A Subanalysis of the Multicenter Randomized SPICE Trial. Pacing Clin Electrophysiol, 39: 261-267.

111. Rönn F, Kesek M, Karp K, Henein M, Jensen SM. (2011) Right ventricular lead positioning does not influence the benefits of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation. Europace, 13: 1747-1752.

112. 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.

113. 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.

114. Linde C, Braunschweig F. (2017) Cardiac Resynchronization Therapy Follow-up: Role of Remote Monitoring. Heart Fail Clin, 13: 241-251.

115. Ricci RP, Morichelli L, Varma N. (2014) Remote Monitoring for Follow-up of Patients with Cardiac Implantable Electronic. Arrhythm Electrophysiol Rev, 3: 123-128 LID - 110.15420/aer.12014.15423.15422.15123 [doi].

116. Zeitler EP, Piccini JP. (2016) Remote monitoring of cardiac implantable electronic devices (CIED). Trends in Cardiovascular Medicine, 26: 568-577.

117. Lazarus A. (2007) Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database. Pacing Clin Electrophysiol, 30 Suppl 1: S2-s12.

118. Varma N, Stambler B, Chun S. (2005) Detection of atrial fibrillation by implanted devices with wireless data transmission capability. Pacing Clin Electrophysiol, 28 Suppl 1: S133-136.

119. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. (2010) Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. Circulation, 122: 325-332.

120. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. (2011) The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. J Am Coll Cardiol, 57: 1181-1189.

121. Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS, Aliot E, Boursier M, Bizeau O, Kacet S. (2013) A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. Eur Heart J, 34: 605-614.

122. Hindricks G, Elsner C, Piorkowski C, Taborsky M, Geller JC, Schumacher B, Bytesnik J, Kottkamp H. (2014) Quarterly vs. yearly clinical follow-up of remotely monitored recipients of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators: results of the REFORM trial. Eur Heart J, 35: 98-105.

123. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A, Parati G, Borghi G, Zanaboni P, Valsecchi S, Marzegalli M. (2012) Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure

patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. Circulation, 125: 2985-2992.

124. Piccini JP, Mittal S, Snell J, Prillinger JB, Dalal N, Varma N. (2016) Impact of remote monitoring on clinical events and associated health care utilization: A nationwide assessment. Heart Rhythm, 13: 2279-2286.

125. Vamos M, Nyolczas N, Bari Z, 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.

126. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, Meyer TE, Jones PW, Boehmer JP. (2010) Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. Circulation, 122: 2359-2367.

127. Varma N, Piccini JP, Snell J, Fischer A, Dalal N, Mittal S. (2015) The Relationship Between Level of Adherence to Automatic Wireless Remote Monitoring and Survival in Pacemaker and Defibrillator Patients. J Am Coll Cardiol, 65: 2601-2610.

128. De Simone A, Leoni L, Luzi M, Amellone C, Stabile G, La Rocca V, Capucci A, D'Onofrio A, Ammendola E, Accardi F, Valsecchi S, Buja G. (2015) Remote monitoring improves outcome after ICD implantation: the clinical efficacy in the management of heart failure (EFFECT) study. Europace, 17: 1267-1275.

129. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Sogaard P. (2014) Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. Lancet, 384: 583-590.

130. Boriani G, Da Costa A, Quesada A, Ricci RP, Favale S, Boscolo G, Clementy N, Amori V, Mangoni di SSL, Burri H. (2017) Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. Eur J Heart Fail, 19: 416-425.

131. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Harris S, Cowie MR. (2017) Remote management of heart failure using implantable electronic devices. Eur Heart J, 38: 2352-2360.

132. 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, 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, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrand 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.

133. Medtronic Academy https://www.medtronicacademy.com/browse-content/type/image?search_api_views_fulltext=carelink

134. Biotronik Media https://media.biotronik.com/marsBiotronikIntra/en/instance/ko.xhtml?relId=1001&fromOid=2932841&borders=true&resultInfoTypeId=172&viewType=thumbs&sortDefinition=TITLE-1&oid=2932841&thumbScaleIndex=0&rowCountsIndex=5

135. Crossley G, Boyle A, Vitense H, Sherfesee L, Mead RH. (2008) Trial design of the clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: the Clinical evaluation Of remote NotificatioN to rEduCe Time to clinical decision (CONNECT) study. Am Heart J, 156: 840-846.

136. Burri H, Quesada A, Ricci RP, Boriani G, Davinelli M, Favale S, Da Costa A, Kautzner J, Moser R, Navarro X, Santini M. (2010) The MOnitoring Resynchronization dEvices and CARdiac patiEnts (MORE-CARE) study: rationale and design. Am Heart J, 160: 42-48.

137. Guedon-Moreau L, Chevalier P, Marquie C, Kouakam C, Klug D, Lacroix D, Brigadeau F, Kacet S. (2010) Contributions of remote monitoring to the follow-up of implantable cardioverter-defibrillator leads under advisory. Eur Heart J, 31: 2246-2252.

138. Arya A, Block M, Kautzner J, Lewalter T, Mortel H, Sack S, Schumacher B, Sogaard P, Taborsky M, Husser D, Hindricks G. (2008) Influence of Home Monitoring on the clinical status of heart failure patients: Design and rationale of the IN-TIME study. Eur J Heart Fail, 10: 1143-1148.

139. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM, Hayes DL, Howlett JG, Kautzner J, Love CJ, Morgan JM, Priori SG, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Vardas PE. (2008) HRS/EHRA expert consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations. Heart Rhythm, 5: 907-925.

140. Forleo GB, Di Biase L, Panattoni G, Mantica M, Parisi Q, Martino A, Pappalardo A, Sergi D, Tesauro M, Papavasileiou LP, Santini L, Calo L, Tondo C, Natale A, Romeo F. (2015) Improved implant and postoperative lead performance in CRT-D patients implanted with a quadripolar left ventricular lead. A 6-month follow-up analysis from a multicenter prospective comparative study. J Interv Card Electrophysiol, 42: 59-66.

141. 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.

142. Aoukar PS, Poole JE, Johnson GW, Anderson J, Hellkamp AS, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. (2013) No benefit of a dual coil over a single coil ICD lead: evidence from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. Heart Rhythm, 10: 970-976.

143. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med, 352: 225-237.

144. Sunderland N, Kaura A, Murgatroyd F, Dhillon P, Scott PA. (2018) Outcomes with single-coil versus dual-coil implantable cardioverter defibrillators: a meta-analysis. Europace, 20: e21-e29.

145. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, Kautzner J, O'Hara G, VanErven L, Gadler F, Pogue J, Appl U, Gilkerson J, Pochet T, Stein KM, Merkely B, Chrolavicius S, Meeks B, Foldesi C, Thibault B, Connolly SJ. (2015) Cardioverter defibrillator implantation without induction of

ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). Lancet, 385: 785-791.

146. Sommer A, Kronborg MB, Nørgaard BL, Gerdes C, Mortensen PT, Nielsen JC. (2014) Left and right ventricular lead positions are imprecisely determined by fluoroscopy in cardiac resynchronization therapy: a comparison with cardiac computed tomography. Europace, 16: 1334-1341.

147. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, Annas G, Beardsall M, Fogel RI, Galizio NO, Glotzer TV, Leahy RA, Love CJ, McLean RC, Mittal S, Morichelli L, Patton K, Raitt MH, Ricci RP, Rickard J, Schoenfeld MH, Serwer GA, Shea J, Varosy P, Verma A, Yu CM. (2015) HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. Heart Rhythm, 12: E69-+.

148. Hindricks G, Varma N, Kacet S, Lewalter T, Sogaard P, Guedon-Moreau L, Proff J, Gerds TA, Anker SD, Torp-Pedersen C. (2017) Daily remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: insights from the pooled patient-level data from three randomized controlled trials (IN-TIME, ECOST, TRUST). Eur Heart J, 38: 1749-1755.

149. Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, Mairesse GH, Braunschweig F, Scotti V, Balduini A, Cowie MR, Leyva F. (2016) Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on healthcare utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. Eur J Heart Fail, 18: 195-204.

150. Kurek A, Tajstra M, Gadula-Gacek E, Buchta P, Skrzypek M, Pyka L, Wasiak M, Swietlinska M, Hawranek M, Polonski L, Gasior M, Kosiuk J. (2017) Impact of Remote Monitoring on Long-Term Prognosis in Heart Failure Patients in a Real-World Cohort: Results From All-Comers COMMIT-HF Trial. J Cardiovasc Electrophysiol, 28: 425-431.

151. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, Twomey DJ, Pathak RK, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Young GD, Sanders P, Ganesan AN. (2015) Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. J Am Coll Cardiol, 65: 2591-2600.

152. Yu CM, Wang L, Chau E, Chan RH, Kong SL, Tang MO, Christensen J, Stadler RW, Lau CP. (2005) Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. Circulation, 112: 841-848.

153. Bohm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, Klein G, Gerritse B, Monteiro J, Israel C, Bimmel D, Kaab S, Huegl B, Brachmann J. (2016) Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. Eur Heart J, 37: 3154-3163.

154. M. Stockburger TMH, C. A. Perings, T. Deneke, F. Köhler, V. Leonhardt, A. Müller, C. Piorkowski, K. Rybak, S. Sack. (2017) Nutzenbewertung des strukturierten Telemonitorings mithilfe von aktiven Herzrhythmusimplantaten. Der Kardiologe, 11: 452-459.

155. Mittal S, Piccini JP, Snell J, Prillinger JB, Dalal N, Varma N. (2016) Improved survival in patients enrolled promptly into remote monitoring following cardiac implantable electronic device implantation. J Interv Card Electrophysiol, 46: 129-136.

156. Soth-Hansen M, Witt CT, Rasmussen M, Kristensen J, Gerdes C, Nielsen JC. (2018) Time until diagnosis of clinical events with different remote monitoring systems in implantable cardioverter-defibrillator patients. Heart Rhythm, 15: 1648-1654.

11) Saját publikációk jegyzéke

11.1) Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

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:1,277**

Benz AP, Vamos M, Erath JW, **Bogyi P**, Duray GZ, Hohnloser SH. (2018) ICD lead type and RV lead position in CRT-D recipients. Clin Res Cardiol, 107: 1122-1130. **IF: 4,907**

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: 5,034**

11.2) Disszertációban nem szereplő közlemények

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:1,277**

Pilecky D, Vamos M, **Bogyi P**, Muk B, Stauder D, Racz H, Nyolczas N, Duray GZ, Zacher G, Zima E. (2019) Risk of cardiac arrhythmias after electrical accident: a single-center study of 480 patients. Clin Res Cardiol, 108: 901-908. **IF: 5,268**

Vamos M, Nyolczas N, Bari Z, **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**

Vámos M, Bári Zs, **Bógyi P**, Duray GZ. The subcutaneous ICD: Indications, implantation, follow-up, evidences. Cardiologia Hungarica. 2017;47(4):290-295.

Vamos M, **Bogyi P**, Duray GZ, Nyolczas N, Hohnloser SH. (2017) Ventricular rate stabilization for treatment of recurrent VT. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 28: 239-242.

Bári Zs, Vámos M, **Bógyi P**, Kiss RG, Duray GZ. Leadless pacemaker - safety and performance in clinical trials. Cardiologia Hungarica. 2017;47(3):219-224

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**

Böhm A, Kiss RG, **Bogyi P**, Duray GZ. (2016) Temporary severe bradycardia due to pacemaker programming. Neth Heart J, 24: 488. **IF: 1,013**

Böhm A, Kiss RG, **Bogyi P**, Duray GZ. (2016) Temporary severe bradycardia due to pacemaker programming. Neth Heart J, 24: 491. **IF: 1,013**

Kutyifa V, Geller L, **Bogyi P**, Zima E, Aktas MK, Ozcan EE, Becker D, Nagy VK, Kosztin A, Szilagyi S, Merkely B. (2014) Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator versus cardiac resynchronization therapy with pacemaker on mortality in heart failure patients: results of a high-volume, single-centre experience. Eur J Heart Fail, 16: 1323-1330. **IF: 7,181**

12) Köszönetnyilvánítás

Köszöneteimet a dolgozatomhoz hozzájárulóknak időrendi sorrendben szeretném kifejezni. Így mindenek előtt hálával tartozom Merkely Béla professzor úrnak és Kutyifa Valentinának akik a tudományos gondolkodás csíráját még orvostanhallgató koromban elültették bennem, és tudományos diákköröskénti a kutatások módszertanával megismertettek.

Köszönetet szeretnék mondani Vámos Mátének, aki már rezidensként oktatott a betegellátás mikéntjére. Temérdek mennyiségű, gyors és áldozatos munkájával, idejét nem sajnálva járult hozzá az értekezés alapjául szolgáló közlemények megszületéséhez. Tudományos munkássága példaként szolgált számomra.

Hálával tartozom vezetőimnek, mentoraimnak Kiss Róbert Gábornak, Nyolczas Noéminek, Dékány Miklósnak, Székely Ádámnak és Böhm Ádámnak, akik nemcsak munkám feltételeit biztosították, hanem vezérfonalként is szolgáltak a szakorvossá válás útján.

Szeretnék továbbá köszönetet mondani témavezetőmnek Duray Gábornak, aki kardiológussá érésem során bevezetett a szívritmuszavarok kezelésének világába. Autonómiát biztosító, felhatalmazói vezetői működése nélkül jelen tudományos munka nem jöhetett volna létre.

Köszönetemet szeretném kifejezni korábbi és jelenlegi kollegáimnak; Sztaniszláv Áronnak, Polgár Balázsnak és Bári Zsoltnak, akik segítségére, bölcs tanácsaira bármikor bizton számíthattam és az elektrofiziológia területén szerzett ismereteimet nagyban gyarapították.

Szeretném megköszönni Muk Balázsnak, Majoros Zsuzsannának, Papp Letíciának, Marczell Istvánnak, Domokos Dominikának, Schmicsek Máriának, Szerényi Mónikának, dr. Kovács Attilánénak, Mónus Attilának, Szalóki Ágnesnek, Szepesi Gábornének, Takácsné Tóth Boglárkának, hogy mindennapi munkájukkal hozzájárultak a minőségi betegellátáshoz, mely jelen tudományos munka megszületésének alapjául szolgált.

A szakmai mérföldkövek persze mind elérhetetlenek biztos hátország és támogatás nélkül. Hálával tartozom szüleimnek és feleségemnek, hogy a tudományos munkásságra fordított időt biztosították számomra.