

Válaszok Prof. Dr. Komócsi András, az MTA doktora opponensi véleményére

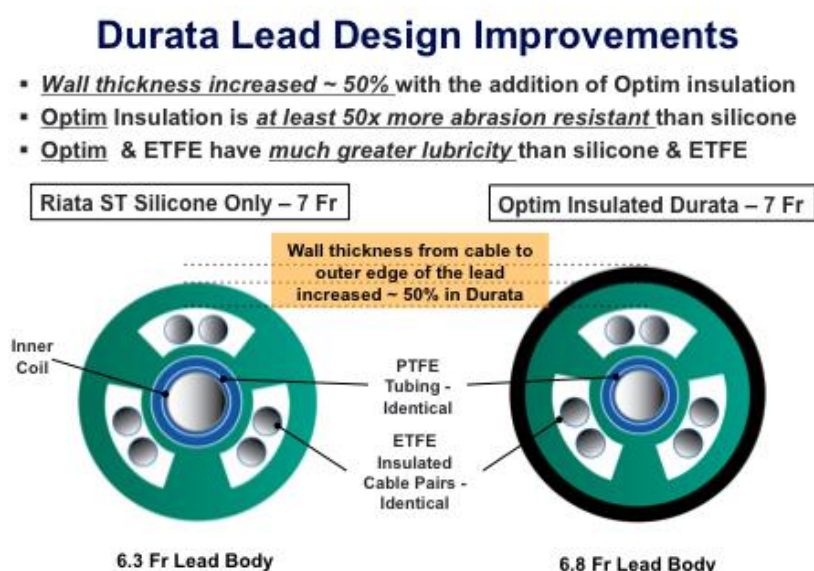
Köszönöm Professzor úr bírálatát, a munkássággal és a dolgozatommal kapcsolatos elismerő szavakat. Külön köszönöm a gondolkodásra ösztönző észrevételeket, kérdéseket.

Az opponensi véleményben megfogalmazott észrevételekre, kérdésekre azok sorrendjében válaszolok.

1., Riata elektróda hiba

Kérdés: Milyen specifikus fizikai mechanizmusok vezethettek az elektródaszétválás kialakulásához? Volt-e közös gyártástechnológiai jellemzője az érintett elektródatípusoknak? Milyen lépések történtek a felfedezett elektródahiba korrekciójához (eszközvisszahívás, technológiai változtatás)?

A St Jude Medical / Abbott által gyártott, érintett, valamint jelenleg is forgalomban levő elektródák (Riata, Riata ST, Durata) közös jellegzetessége, hogy 3 pár vezetődrót páronként közös lumenben fut végig az elektródatesten. Ennek következménye, hogy a vezetődrótok könnyebben mozognak a lumenen belül, és bizonyos helyeken, ahol az elektróda a szív mozgásából adódóan ritmikus mozgásokat végez, ez a vezetékpár a külső (vagy akár belső) szigetelő réteget hosszanti és merőleges irányú mozgások, dörzsölési és ütési hatások által évek alatt átszakítja. A kifejezetten lassú folyamat okozhatja azt is, hogy az általunk leírt elektróda szétválás jellemzően későbbi időpontban jelenik meg, mint a többi elektródasérülés (Erkaptic, 2011). Ezt a fajta két vezeték egy lumenben technológiát más gyártó nem alkalmazza.



1. Ábra. A visszahívott Riata ST és a tovább fejlesztett Durata elektródák keresztmetszeti képe, a fő változtatások feltüntetésével.

A gyártó, korábban St. Jude Medical, jelenleg Abbott honlapján (www.riatacommunications.com) található adatok alapján 2013-ig világszerte 156 100 betegbe ültettek be 8F és 70 600 betegbe 7F átmérőjű Riata elektródát. Az általunk elsőként 2008-ban észlelt új típusú elektróda szétválást egy Riata 1580 elektródánál észleltünk (Duray 2008). A következő években további elektróda típusoknál is leírásra került ez az elektródahiba, annak ellenére, hogy a gyártó már korábban jelentős változtatásokat hajtott végre az elektróda felépítésén. Az érintett elektródák egy része 8F átmérőjű: St. Jude Medical Riata (8Fr): 1560, 1561, 1562, 1570, 1571, 1572, 1580, 1581, 1582, 1590, 1591, 1592; másik része 7F átmérőjű és már részben megerősített szerkezetű: St. Jude Medical Riata ST (7Fr): 7000, 7001, 7002, 7010, 7011, 7040, 7041, 7042. Az előbb felsorolt, érintett elektródák 2011. november 28-án kerültek visszavonásra, az FDA honlap alapján „Device Design”, vagyis tervezési hiba miatt (FDA 2011a, FDA 2011b).

Az Riata és Riata ST elektródacsalád különböző kóddal jelzett tagjai közötti eltérések első sorban a fixáció módja (aktív, vagy passzív) és a sokk tekercsek száma (single vagy dual coil) tekintetében volt. Elektróda felépítési különbség, hogy a Riata ST elektródák 8F helyett 7T átmérőjűek. Jelentős változtatás a Riata ST **Optim** (7020, 7021) és a Durata elektróda kifejlesztésével történt meg, melynek lényege: az elektróda egy újabb külső réteggént felvitt optim szigetelést kapott, mely 50X ellenállóbb a dörzsölés (abrasion) okozta károsodásnak, egyben a külső elektróda falvastagság 50%-kal nagyobb lett (1. ábra). A (visszahívott) Riata ST Optim és a jelenleg is forgalomban levő Durata elektródák megbízhatósága jelentősen javult, a legfrissebb adatok (Cairns 2021) alapján az elektródák hiba mentes túlélése 10 évnél 95%, ami lényegesen jobb mint a korábbi Riata elektróda család értékei.

Az elvégzett változtatások hatására a dörzsölés eredetű elektródahibák előfordulása jelentősen csökkent, de más közlemények a Riata és a Durata elektródák hasonló hiba arányáról számolnak be (Kleemann 2019): 10 év után az új Durata elektródák esetén 36%-ban a Riata elektródák esetén 38%-ban észleltek elektródahibát, szigetelési hibát, vagy elektróda törést. Az érintett közlemény értékét csökkenti, hogy a hibák jelentős része (30%) a clavicula által okozott elektródatörés, valamint hogy az elektródahibák döntő része zaj túlérzékelés volt. Az általunk jelzett vezeték kilépés a Riata elektródák 3%-nál, a Durata elektródák esetében egynél sem jelentkezett. Előbbiek felhívják a figyelmet arra, hogy a beültetési technika - v. subclavia szúrás módja – nagymértékben befolyásolhatja a későbbiekben az elektróda működőképességét.

2., Reszinkronizációs kezelés

Kérdés: Jelentett-e a reoperáció prognosztikai szempontból kedvezőtlenebb kimenetelt az érintett betegek számára? A gyakori elektróda kimozdulás hátterében felvethető, hogy a vizsgálati kohorsz a modern négypólusú bal kamrai elektródák széleskörű alkalmazása előtti időszakból származik kimutatható-e ezek alkalmazásával javulás az elektróda stabilitás, a reszinkronizációs reszponzivitás és esetleg betegek prognózisa szempontjából?

Az általunk vizsgált betegcsoportban a 48 hónapos utánkövetésre számított reoperációs arány a VVI vagy DDD ICD beültetésen átesett betegek esetében 13%, a CRT-D beültetésen átesett betegek esetén 31% volt. Vizsgálatunk során nem történt a reoperációt követő prognosztikai tényezőket felmérő elemzés. A PADIT vizsgálat adatai alapján viszont elmondható, hogy a pacemaker beültetéshez képest az ICD beültetés 1,8x, egy CRT beültetés 2,7x, egy reoperáció vagy upgrade 4x infekciós kockázatot hordoz (Birnie 2019). Egy elektróda hiba miatt szükségessé váló ismételt műtét során figyelembe kell vennünk ezt, a primer beültetéshez képes magasabb kockázatot is. CRT-D revízió esetén megfontolandó felszívódó antibiotikumok (TYRX) alkalmazása is, egy esetleges súlyos infekció megelőzése céljából. (Mittal 2019).

Vizsgálatunkat még a modern négypólusú bal kamrai elektródák bevezetése előtt végeztük, így a ma már standardnak számító négypólusú elektródákkal beültetett CRT-D-k előnyeit meg kell említenünk. A négypólusú elektródák alkalmazásával nem csak az elektróda beültetése válik könnyebbé, de a reszponderek aránya is magasabbá vált, amint ezt egy közös frankfurti és budapesti kutatásunk során is kimutattuk (Erath 2019a). Egy metaanalízis megerősítette hogy a négypólusú elektróda beültetésen átesett betegek ösztörtalitása, ismételt hospitalizációja alacsonyabb a bipoláris elektróda beültetésen átesett betegekhez képest (Erath 2019b). Mindezek mellett a reszinkronizációs terápia gyenge pontját képező bal kamrai elektróda szövödmények, mint a bal kamrai ingerlés tartós kikapcsolása, bal kamrai elektróda működés miatti reoperáció is alacsonyabb számban fordulnak elő négypólusú bal kamrai elektróda alkalmazása esetén.

3., Micra pacemaker

Kérdés: A képkalkotó vizsgálatok végzése hagyományos pacemaker beültetésen átesett betegekben elsősorban a generátorok és elektródarendszerek MR kondicionáltságban, MR kompatibilitásban tapasztalható különbségei miatt komoly gyakorlati problémát jelentenek. Jelent-e a Micra implantációt követően végzett MR vizsgálat eszközkimozdulási vagy eszközprogramozási rizikót? Az in situ pacemaker okoz-e és ha igen milyen mértékű MR artefaktot, akadályozza-e a kardiális MRI vizsgálatok elvégzését, illetve befolyásolja-e értékelhetőségét? Jelent-e az eszköz házzal kapcsolatos artefakt problémát CT koronária angiográfia során? Mellkasi, mediasztinális onkológiai radioterápia során a generátor a magas energiájú besugárzási zónába eshet. Jelent-e ez pacemaker működési zavar kockázatot?

A Micra pacemaker mágnesezhető elemet nem tartalmaz, teljes mértékben MR kompatibilis. Ennek ellenére MRI vizsgálat végzése előtt az MRI üzemmód aktiválása szükséges. Több egy centrumos vizsgálat beszámolója alapján az MR vizsgálat kockázat nélkül elvégezhető (Soejuma 2016, Blessberger 2019). MR vizsgálat végzésekor a készülék hozzátvetőleg 50ml térfogatú MR artefaktot okoz, melynek elhelyezkedése az eszköz beültetési pozíciójától függ: egy prágai vizsgálat során az apikális septális, apikális inferior és inferoseptális régiókat érintette. A bazális és laterális régió MR képét nem befolyásolja a készülék jelenléte (Hala

2021). MR vizsgálat végzése során célszerű a 1,5 T MR alkalmazása mivel 3T MR alkalmazása esetén kifejezettebb az artefaktum képződés (Kiblböeck 2018).

Mellkasi és koronária CT vizsgálat során a Micra pacemaker a jobb kamrai elektródához képest eltérő elhelyezkedése miatt, a PM elektródához képest más artefaktumokat generál. A pacemaker, ICD elektródák illetve leadless pacemakerok által okozott artefaktumok nagymértékben különböznek, és nehezen megjósolhatók. Összességében azonban a felvételek utólagos feldolgozása leggyakrabban elegendő képminőséget biztosít a coronaria CT értékeléséhez (Smolka. 2022).

A Micra pacemaker, hasonlóképpen a többi pacemakerhez nagy energiájú irradiáció esetén károsodhat. Az irradiáció okozta károsodás jellemzően akkor következhet be, ha 10MV feletti röntgen besugárzás, vagy proton besugárzás éri az eszközt. A félvezető anyagokat érő neutron sugárzás elektromosan töltött részecskéket generálhat így direkt károsítva az eszköz áramköreit. A működési hibák stochasztikus előfordulásúak, így nagyon alacsony dózis mellett is előfordulhatnak. A 6MV alatti röntgen vagy a brachyterápia során alkalmazott gamma sugárzás nem jelent nagy kockázatot. A besugárzást pontosan kell tervezni, lehetőség szerint limitálni kell a készüléket közvetlenül ért sugárdózist. Mellkasi besugárzás esetén fel kell mérni a légzési és szív mozgással járó változásokat, hogy csökkenthető legyen a készülék sugárterhelése (Wang 2021, Ohno 2021). A készüléket érő maximális dózis nem haladhatja meg az 500 cGy-t (Manual). Különös gondossággal kell eljárni pacemaker függő beteg esetén, mivel akár egy nagyon ritkán bekövetkező pacemaker hiba esemény is végzetes lehet. A radioterápiás ciklus lezárását követően minden esetben le kell kontrollálni a pacemaker működését.

Kérdés: A leadless pacemaker jobb kamra szeptális pozíciójú implantációja és a készülék kialakítása alapvetően együregi ingerlés kivitelezésére teszi alkalmassá. A pitvar-kamrai szekvenciális kontrakció elvesztése megtartott sinus funkció és pitvari kontraktilitás mellett egyértelmű hátrányt jelent. Az intracardiális elhelyezés milyen alternatív lehetőségeket nyújt a pitvari működés detekciójára és ezáltal AV szekvenciális ingerlés implementációjához?

A Medtronic által gyártott Micra pacemaker ma már két változatban érhető el: a Micra VR típusú készülék csak jobb kamrai (VVI, VVIR) üzemmódra állítható. Az utóbbi két évben megjelent a Micra AV modell is, mely bizonyos feltételek megléte esetén képes a pitvari kontrakció kiváltotta rezgések érzékelésére és pitvar – kamrai szekvenciális ingerlésre (VDD mód). Erre alapvetően a MARVEL vizsgálatok (Steinwender 2020) alatt tesztelt algoritmusok teszik képessé. A MARVEL vizsgálat alapján a beültetett készülék jobb kamrán belüli elhelyezkedése nem befolyásolta kimutathatóan a pitvari működés érzékelését. A legutóbbi multicentrikus vizsgálat adatai alapján az AV blokk miatt Micra AV pacemaker beültetésen átesett betegek esetén nyugalmi AV szinkron ingerlés 85%-ban, terhelés alatti AV szinkron ingerlés az idő 75%-ában valósult meg. Pitvari érzékelés optimalizálást követően a terhelés (séta) alatti AV szinkronitás 83%-ig volt javítható. Az első 3 hónapos utánkövetés alatt nem volt szükség DDD pacemaker beültetésére a Micra AV beültetésen átesett betegeknek (Chinitz

2022). A Micra pacemaker pozícióját a beültető orvos a jobb kamrai anatómia és a kamrai elektromos paraméterek alapján választja meg. A pitvari kontrakció detekció ellenőrzése a beültetés alatt nem javasolt, elsősorban azért, mert beültetéskor a pacemaker rögzítő fonál és a beültető katéter korlátozza az eszköz mozgását, emiatt az eszköz rezgését érzékelő algoritmus más jeleket érzékelhet mint az eszköz beültetését követően. Ebből adódóan az észlelt, esetlegesen nem optimális pitvari érzékelési paraméterek miatt nem javasolt a pacemaker pozíció megváltoztatása (Micra AV manual).

Még egyszer köszönöm Professzor Úr fáradozását, s kérem, hogy válaszomat elfogadni szíveskedjék.

Dr. Duray Gábor Zoltán

Budapest, 2022. szeptember 17.

1. 401_Micra_AV_Implant_Manual_with_Medical_Procedure_and_EMI_Precautions; www.medtronic.com.
2. Birnie DH, Wang J, Alings M, Philippon F, Parkash R, Manlucu J, Angaran P, Rinne C, Coutu B, Low RA, Essebag V, Morillo C, Redfearn D, Toal S, Becker G, Degrâce M, Thibault B, Crystal E, Tung S, LeMaitre J, Sultan O, Bennett M, Bashir J, Ayala-Paredes F, Gervais P, Rioux L, Hemels MEW, Bouwels LHR, Exner DV, Dorian P, Connolly SJ, Longtin Y, Krahn AD. Risk Factors for Infections Involving Cardiac Implanted Electronic Devices. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2845-2854. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.060.
3. Blessberger H, Kiblboeck D, Reiter C, Lambert T, Kellermair J, Schmit P, Fellner F, Lichtenauer M, Kypta A, Steinwender C, Kammler J. Monocenter Investigation Micra® MRI study (MIMICRY): feasibility study of the magnetic resonance imaging compatibility of a leadless pacemaker system *Europace.* 2019;21:137-141. doi: 10.1093/europace/euy143.
4. Cairns JA, Healey JS, Epstein AE, Themeles E, Balasubramanian K, Connolly SJ. Prospective long-term follow-up of silicone-polyurethane-insulated implantable cardioverter-defibrillator leads. *Heart Rhythm O2.* 2021;3:57-64. doi: 10.1016/j.hroo.2021.11.014.
5. Chinitz LA, El-Chami MF, Sagi V, Garcia H, Hackett FK, Leal M, Whalen P, Henrikson CA, Greenspon AJ, Sheldon T, Stromberg K, Wood N, Fagan DH, Sun Chan JY. Ambulatory AV synchronous pacing over time using a leadless ventricular pacemaker: Primary results from the AccelAV study *Heart Rhythm.* 2022 Sep 5:S1547-5271(22)02380-3. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.08.033.
6. Duray GZ, Israel CW, Schmitt J, Hohnloser SH. Implantable cardioverter-defibrillator lead disintegration at the level of the tricuspid valve. *Heart Rhythm.* 2008; 5:1224-5
7. Erath JW, Benz AP, Hohnloser SH, Vamos M. (2019b) 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.* 2019;21:1543-1549. doi: 10.1093/europace/euz196.
8. Erath, Julia W., Vamos, Mate, Domokos, Dominika, Benz, Alexander P., Bari, Zsolt, Bogyi, Peter, Duray, Gabor Z., Hohnloser, Stefan H. (2019a) Effects of implantation of quadripolar left ventricular leads on CRT response *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 55:1 73-81.
9. Erkapic, D*; Duray, GZ*, Bauernfeind, T, De Rosa, S, Hohnloser, SH. Insulation defects of thin high-voltage ICD leads: an underestimated problem? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22:1018-22 *:Authors contributed equally to this publication
10. FDA 2011a:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/res.cfm?id=105844#3>
2021.04.02.
11. FDA 2011b:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/res.cfm?id=105847>.
2021.04.02.
12. Hála P, Neužil P, Keller J, Moučka P, Mudroch M, Dujka L, Janotka M, Žáček R, Vymazal J, Reddy V. Quantification of artifacts during cardiac magnetic resonance in patients with leadless Micra pacemakers *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32:1367-1375. doi: 10.1111/jce.14988.
13. Kiblboeck D, Reiter C, Kammler J, Schmit P, Blessberger H, Kellermair J, Fellner F, Steinwender C. Artefacts in 1.5 Tesla and 3 Tesla cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with leadless cardiac pacemakers *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20:47. doi: 10.1186/s12968-018-0469-4.

14. Kleemann T, Nonnenmacher F, Strauss M, Kouraki K, Werner N, Fendt A, Zahn R. Long-term performance and lead failure analysis of the Durata defibrillation lead compared to its previous model, the recalled Riata defibrillation lead *Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30:2012-2019. doi: 10.1111/jce.14087.
15. Mittal S, Wilkoff BL, Kennergren C, Poole JE, Corey R, Bracke FA, Curnis A, Addo K, Martinez-Arraras J, Issa ZF, Redpath C, Moubarak J, Khelae SK, Boersma LVA, Korantzopoulos P, Krueger J, Lande JD, Morss GM, Seshadri S, Tarakji KG. The World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention (WRAP-IT) trial: Long-term follow-up *Heart Rhythm.* 2020;17:1115-1122. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.02.011.
16. Ohno T, Soejima T, Sekiguchi Y, et al. JASTRO/JCS Guidelines for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices, *Journal of Radiation Research,* 2021; 62, 172–184, <https://doi.org/10.1093/jrr/rraa102>
17. Smolka S, Achenbach S. Koronare Computertomographie bei Device-Trägern *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2022;33:283-289.
18. Soejima K, Edmonson J, Ellingson ML, Herberg B, Wiklund C, Zhao J. Safety evaluation of a leadless transcatheter pacemaker for magnetic resonance imaging use. *Heart Rhythm.* 2016;13:2056-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.032.
19. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, Chan JYS, Ritter P, Johansen JB, Sagi V, Epstein LM, Piccini JP, Pascual M, Mont L, Sheldon T, Splett V, Stromberg K, Wood N, Chinitz L. (2020) Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker: Results From the MARVEL 2 Study *JACC Clin Electrophysiol.* 6:94-106.
20. Wang D, Chan MF, Zambri J, Lichtenwalner P, Oliver J, Gelblum D, Parikh D. Management of a Radiation Therapy Patient With a Leadless Pacemaker. *Adv Radiat Oncol.* 2021;6:100726. doi: 10.1016/j.adro.2021.100726.