

Válaszok Dr. Maurovich-Horvat Pál, az MTA doktora, klinikaigazgató opponensi véleményére

Köszönöm, hogy Igazgató Úr elvállalta doktori értekezésem bírálatát, külön köszönöm a dolgozatommal kapcsolatban megfogalmazott, összességében kedvező véleményét, valamint a gondolkodásra ösztönző észrevételeket, kérdéseket.

Az opponensi véleményben megfogalmazott észrevételekre, kérdésekre azok sorrendjében válaszolok.

1., A Micra vizsgálat további sorsa.

A „Micra” vizsgálatba összesen 725 beteg került bevonásra. A vizsgálat eredményei előre meghatározott köztes és végleges elemzés időpontokban kerültek elemzésre, és ennek megfelelő szekvenciális közlemények is születtek.

Első elemzés és ebből származó közlemény akkor született, amikor a 60. Micra pacemaker beültetésen átesett beteg átesett a 3. hónapos utánkövetési viziten (Ritter P, Duray GZ et al. 2015). Ebben az időpontban összesen 140 beteg esett át már beültetésen. Ennek alapján a legelső közlemény a hatásossági (efficacy) végpont tekintetében a 60 követett beteg, biztonsági (safety) végpont tekintetében mind a 140 beültetésen átesett beteg adatait elemezte.

A vizsgálat elsődleges elemzése és fő közleménye (Reynolds D, Duray GZ et al. 2016) akkor született, amikor az első 300 beteg elérte a 6 hónapos utánkövetési időpontot. Ebben az időpontban összesen 725 beteg esett át Micra beültetésen melyek közül 719 végződött sikeres beültetéssel. A biztonságossági végpont mint a 725 beteg esetén elemzésre került, a hatásossági végpontot 297, a 6. hónapos kontroll időpontjában adatot szolgáltató beteg esetében vizsgáltuk.

A fő közleményben (Reynolds, NEJM 2016) leírtaknak megfelelően a vizsgálat mindkét (biztonsági és hatásossági) korai primer végpontját elérte. Előre tervezett késői elemzést végeztünk abban az időpontban, amikor az összes beültetésen átesett beteg elérte a 12 hónapos kontroll időpontját (Duray, 2017). Ebben az időpontban összesen 726 beteg (egy bevont, de késleltetve beültetett beteggel több) esett át Micra beültetési eljárásról és a korábban leírtaknak megfelelően 6 esetben volt sikertelen a beültetés. Az értekezés 12. és 13. táblázatában a vizsgálat záró elemzésében (Duray, 2017) észlelt eredményeket mutattam be. A vizsgálat eredményei ezen túl összehasonlításra kerültek az elsődleges, és CE/FDA engedélyezéshez vezető vizsgálatot követő széles körű alkalmazás során észlelt adatokkal (El-Chami MF 2018) is. Ez a további elemzés már nem képezte részét az értekezésnek.

2., Sikertelen beültetések okai.

A fő közlemény (Reynolds, 2016) elemzésébe bevont 725 beteg közül 6 esetben nem volt sikeres a Micra pacemaker beültetése. Négy esetben major szövődmény – három szív perforáció, egy esetben perikardiális folyadékgyülem megjelenése; egy esetben a v. femoralis- v. iliaca rendszer anatómiai alkalmatlansága (tortuosus véna); és további egy esetben elfogadható elektromos paraméterek hiánya vezetett ahhoz, hogy a Micra pacemaker nem került beültetésre. A Micra pacemaker beültetések legfontosabb komplikációja a kardiális perforáció, mely a Micra pacemaker (20 Fr), a beültető sheath (23Fr) és beültető katéter (23 Fr) átmérőjéből adódóan egy esetleges sérülés esetén sokkal nagyobb

sérülést eredményez egy modern jobb kamrai elektróda (6-7 Fr) által okozott perforációhoz képest. A Micra vizsgálatban (Reynolds NEJM supplementum) összesen 13 esetben volt észlelhető miokardiális sérülés, melyek egy része csak perikardiális folyadék megjelenését jelentette, így 4 esetben szoros megfigyelés elegendőnek bizonyult, perikardium punkció vált szükségessé 7 esetben, de 2 esetben a szív fal sérülés akut szívsebészeti beavatkozást tett szükségessé. A vizsgálat során egyetlen szívfal sérüléssel járó eset sem vezetett halálozáshoz. A Micra pacemaker beültetése során az eszközt négy nitinol kampó (tine) rögzíti a miokardiumhoz oly módon, hogy a kampók a szívizomzatba beszűrődnek, hasonlóképp az aktív fixációs pacemaker elektródák rögzítő csavarjához maximum 1,5-2mm mélységben. Ritkán előfordulhat, hogy a rögzítő kampók elérik és átszúrják az epikardiális felszínt, ami következményes kismértékű perikardiális bevérzést eredményez, mely általában szoros megfigyelés mellett kezelhető, de alkalmanként perikardium punkció is szükséges lehet. Személyes tapasztalatom (összesen 113 beültetés) során akut szívfalsérülés nem fordult elő, egy esetben észleltünk a beültetést követően 6 óra múlva lassú perikardiális bevérzést, melyet perikardium punkcióval kezeltünk. Feltételezésünk szerint az előbbieken leírt mechanizmus okozhatta a lassú vérzést.

3., Micra pacemaker szerepe szívelégtelen betegek esetén

A Micra pacemaker alkalmazása bal Tawara szár blokkal rendelkező szívelégtelen betegek esetén a kardiális reszinkronizációs kezeléshez képest csak nagyon ritkán lehet kedvező. A Micra vizsgálatban valóban 123 beteg (17 %) esetén szerepelt az előzményben szívelégtelenség, de az átlagos LVEF $58,8 \pm 8,8$ % volt. A vizsgálat beválasztási feltételei alapján azon betegek kerülhettek beválasztásra, ahol a kezelő orvos megfelelőnek tartotta a csak jobb kamrai (VVI) pacemaker ingerlést, és nem tartotta szükségesnek reszinkronizációs készülék beültetését. A vizsgálat eredményei indirekt módon igazolják, hogy a vizsgáló orvosok döntő részben megfelelő döntést hoztak: a 726 vizsgált beteg közül összesen 6 (0,83%) beteg került ismételt kórházi kezelésre szívelégtelenség miatt. Mind a hat beteg esetén permanens pitvari tahiaritmia állt fenn a beültetéskor. A hat beteg közül egy esetén került sor reszinkronizációs pacemaker beültetésre a vizsgálat ideje alatt.

A klinikai gyakorlatban kardiális reszinkronizációs kezelés indikáció esetén, a leadless pacemaker kezelést csak akkor érdemes megfontolni, ha a reszinkronizációs kezelés mellett várható fertőzőes kockázat meghaladja a reszinkronizáció által elért, szívelégtelenség terápiás hatást. A leadless pacemaker jobb kamrai pozicionálása méretéből adódóan jellemzően kedvezőtlenebb, mint a hagyományos pacemaker elektródák által elérhető szeptális pozíciók. Az utóbbi években ezen felül egyre elterjedtebbé válik a vezetőrendszer ingerlés (conduction system pacing), mely várhatóan jelentős szerepet fog kapni a tartós jobb kamrai ingerlést igénylő, és szívelégtelenségre hajlamos betegcsoportokban (Vijayaraman, Heart Rhythm 2022)

4., Micra telepkimerülés utáni teendők

A Micra pacemaker aktuálisan elérhető két modelljének (Micra VR és Micra AV) várható működési ideje elsősorban az ingerküszöbtől, a várható pacemaker ingerlési igény arányától, és a speciális funkciók, mint pitvari kontrakció detekció, vagy mozgásérzékelés alkalmazásától függően a gyári adatok szerint 8-13 év között várható. Ezt a gyakorlati tapasztalatok is megerősítik (Vaidya, 2019, ElRefai, 2022). Egyes beszámolók arra utalnak hogy a Micra pacemaker kapszula hamar endotelializálódik (Vámos, 2016), emiatt az eszköz eltávolíthatósága várhatóan kérdéses lesz az telep élettartam végén. Annak ellenére hogy egyes esetekben leírták, hogy akár több mint négy éve beültetett Micra pacemaker eltávolítása is sikeres volt (Minami, 2020, De Filippo 2021), a gyártó alapvetően a lemerült Micra pacemaker teljes

kikapcsolását és egy második Micra pacemaker beültetését javasolja (Micra Manual). Ennek háttérében az áll, hogy humán szívvel végzett kísérletek alapján arra a következtetésre jutottak (Omdahl, 2016), hogy még kisebb méretű szív esetén is anatómiailag elfér akár 3 Micra pacemaker is a jobb kamrában. Emellett sertés modellben igazolták, hogy két, különböző időpontban beültetett Micra pacemaker is megfelelő elektromos működést tud biztosítani 6 hónapos követési idő során (Chen, 2016).

5., Micra költséghatékonysága

Ismereteim szerint eddig nem közöltek a Micra pacemaker tekintetében a hagyományos pacemaker beültetéssel összehasonlított költség-hatékonysági vizsgálatot. Ennek egyik oka, hogy nem született olyan randomizált vizsgálat mely leadless pacemaker és hagyományos pacemaker hatásosságát és biztonságosságát hasonlította volna össze (Vaidya 2022). Másik jelentős akadály, hogy míg a Micra pacemaker terápia bekerülési költsége világszerte azonos nagyságrendben mozog, addig a hagyományos pacemaker terápia költségei tekintetében akár 5-7x különbségek figyelhetők meg az egyes országok és régiók között. Ennek megfelelően a hagyományos pacemaker és a leadless pacemaker terápia kötötti költség különbség a 130% és 800% között mozog. A jelentős árkülönbség különösen a kelet-európai régióban és a fejlődő világban korlátozza a leadless pacemaker alkalmazását. Tovább nehezíti az összehasonlítást az a tény, hogy jelenleg Micra pacemaker beültetést gyakran már korábban beültetett pacemaker fertőződését követően az endokarditisz vagy telepzseb fertőzés kezelését és a korábbi eszköz eltávolítását is szükségesség tevő kórházi kezelés során végzik, így a kórházi kezelés költségei széles tartományban (9000 – 16500 EUR) mozognak (Grabowski, Cardiol J, 2020).

6., A COVID pandémia hatása a pacemaker beültetések számára, Micra pacemaker szerepe a COVID pandémia alatt.

A magyarországi pacemaker és defibrillátor beültetések számáról és a különböző eszközök típusok szerinti eloszlásáról a legfrissebb adatokat a 2017-2020 évek adatait elemző közlemény (Zima, Cardiologia Hungarica 2021) mutatja be. Ennek alapján összességében a konvencionális készülékek beültetési számai 15 %-os csökkentést (633 -> 540 /1 millió lakos) mutattak 2017 és 2020 között. A csökkenést döntő részben a 2019 és 2020 év közötti műtéti szám csökkenés (13%) jelentette. Ugyanezen idő alatt a Micra pacemaker beültetések száma a 2017 évi 4 esetről a 2020 évben évi 26 esetre emelkedett (550% emelkedés). Az esetszám emelkedés háttérében döntő részben a Micra pacemaker beültetések finanszírozási háttérében elért kedvező változás állt. Összességében a Micra pacemaker beültetések aránya az évi 4300-4900 újonnan beültetett pacemaker és defibrillátor viszonylatában Magyarországon sajnos továbbra is nagyon alacsony.

Annak ellenére, hogy a Micra pacemaker alkalmazása esetén a pacemakerrel összefüggő fertőzések kockázata a hagyományos pacemakerrel szemben sokkal kisebb (El-Chami, Heart Rhythm, 2020), a COVID okozta járvány alatt a Micra pacemaker elérhetősége nem biztosít egyértelmű előnyt a hagyományos pacemakerrel szemben. Ennek háttérében döntő részben az áll, hogy aktív szeptikus, gyulladós állapotban a végleges pacemaker beültetés kerülése, és az átmeneti időszakban ideiglenes pacemaker alkalmazása javasolt. Az aktuális fertőzés mértéke, a szükséges kezelés várható időtartama és a pacemaker ingerlési igény súlyossága függvényében mérlegelhető nagyon rövid ideiglenes pacemaker kezelést követő vagy akár azonnali végleges pacemaker beültetés is egyes esetekben amit például egy ausztriai munkacsoport írt le, pacemaker fertőzés miatt szükségessé váló pacemaker

eltávolítás és új pacemaker beültetés szükségessége esetén. Micra pacemaker beültetés esetén ismételt infekciót nem figyeltek meg, bár csak 6 esetben végeztek nagyon korai vagy azonnal pacemaker beültetést (Kypta, Cardiovasc. Electrophys, 2016).

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

Dr. Duray Gábor Zoltán

Budapest, 2022. szeptember 17.

1. Chen K, Zheng X, Dai Y, Wang H, Tang Y, Lan T, Zhang J, Tian Y, Zhang B, Zhou X, Bonner M, Zhang S. Multiple leadless pacemakers implanted in the right ventricle of swine. *Europace*. 2016;18:1748-1752. doi: 10.1093/europace/euv418.
2. De Filippo P, Malanchini G, Leidi C, Racheli M, Ferrari G, Senni M, Ferrari P. Elective replacement of a 4-year-old leadless pacemaker: New approach for end-of-life management *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32:1171-1173. doi: 10.1111/jce.14946.
3. Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, Narasimhan C, Omar R, Tolosana JM, Zhang S, Soejima K, Steinwender C, Rapallini L, Cicic A, Fagan DH, Liu S, Reynolds D; Micra Transcatheter Pacing Study Group: Long-term Performance of a Transcatheter Pacing System: 12 month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm*. 2017; 14:702-709.
4. El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, Garweg C, Martinez-Sande JL, Piccini JP, Iacopino S, Lloyd M, Viñolas Prat X, Jacobsen MD, Ritter P, Johansen JB, Tondo C, Liu F, Fagan DH, Eakley AK, Roberts PR. (2018) Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: A comparison to the investigational study and a transvenous historical control. *Heart Rhythm*. 2018;15:1800-1807.
5. El-Chami MF, Bonner M, Holbrook R, Stromberg K, Mayotte J, Molan A, Sohail MR, Epstein LM. Leadless pacemakers reduce risk of device-related infection: Review of the potential mechanisms. *Heart Rhythm*. 2020; 17:1393-1397. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.019.
6. ElRefai M, Menexi C, Abouelasaad M, Nettey D, Roberts PR. A leadless pacemaker matched with a vasovagal syncope: how long can it last? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022 Jul;45(7):874-884. doi: 10.1111/pace.14546.
7. Grabowski M, Michalak M, Gawałko M, Gajda S, Cacko A, Januszkiewicz Ł, Kołodzińska A, Mitkowski PP, Duray GZ, Opolski G. Implantation of the Micra transcatheter pacing system: Single Polish center experience with the real costs of hospitalization analysis. *Cardiol J*. 2020; 7:47-53.
8. Kypka A, Blessberger H, Kammler J, Lambert T, Lichtenauer M, Brandstaetter W, Gabriel M, Steinwender C. Leadless Cardiac Pacemaker Implantation After Lead Extraction in Patients With Severe Device Infection. *Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:1067-71. doi: 10.1111/jce.13030.
9. Micra MC1VR01 Clinicians Manual, Medtronic Minneapolis www.medtronic.com/manuals
10. Minami K, Shtëmbari J, Petrů J, Chovanec M, Funasako M, Hála P, Janotka M, Škoda J, Šedivá L, Reddy VY, Neuzil P. Successful Retrieval of a 4-Year-Old Micra Transcatheter Pacemaker System in a Patient With Leadless Biventricular Pacing Therapy *JACC Case Rep*. 2020 Nov 18;2(14):2249-2252. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.09.019.
11. Omdahl P, Eggen MD, Bonner MD, Iaizzo PA, Wika K. (2016) Right Ventricular Anatomy Can Accommodate Multiple Micra Transcatheter Pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol*. 39:393-7.
12. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, Narasimhan C, Steinwender C, Brugada J, Lloyd M, Roberts PR, Sagi V, Hummel J, Bongiorno MG, Knops RE, Ellis CR, Gornick CC, Bernabei MA, Laager V, Stromberg K, Williams ER, Hudnall JH, Ritter P; Micra Transcatheter Pacing Study Group: A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. (2016) *N Engl J Med*. 2016;374:533-41.
13. Ritter P, Duray GZ, Steinwender C, Soejima K, Omar R, Mont L, Boersma LV, Knops RE, Chinitz L, Zhang S, Narasimhan C, Hummel J, Lloyd M, Simmers TA, Voigt A, Laager V, Stromberg K, Bonner MD, Sheldon TJ, Reynolds D; Micra Transcatheter

- Pacing Study Group. Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. *Eur Heart J.* 2015; 36:2510-9.
14. Vaidya VR, Dai M, Asirvatham SJ, Rea RF, Thome TM, Srivathsan K, Mulpuru SK, Kusumoto F, Venkatachalam KL, Ryan JD, Friedman PA, Cha YM. Real-world experience with leadless cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42:366-373. doi: 10.1111/pace.13601.
 15. Vaidya VR. The knowns and unknowns of leadless pacing in 2022. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2022;22:87-90. doi: 10.1016/j.ipej.2022.02.020.
 16. Vámos M, Honold J, Duray GZ, Hohnloser SH. MICRA Leadless Pacemaker on Autopsy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016; 2:636-637.
 17. Vijayaraman P, Zalavadia D, Haseeb A, Dye C, Madan N, Skeete JR, Vipparthy SC, Young W, Ravi V, Rajakumar C, Pokharel P, Larsen T, Huang HD, Storm RH, Oren JW, Batul SA, Trohman RG, Subzposh FA, Sharma PS. Clinical outcomes of conduction system pacing compared to biventricular pacing in patients requiring cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2022;19(8):1263-1271. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.04.023.
 18. Zima E, Duray GZ, Kiss B, Vámos M, Sággy L, Földesi Cs, Kardos A, Tahin T, Clemens M, Csanádi Z, Merkely B, Geller L Kardiális implantálható elektromos eszközök beültetései hazánkban 2017–2020 között. *Cardiologia Hungarica* 2021; 51: 246-253.