

Opponensi vélemény Dr. Duray Gábor Zoltán: Pacemaker és defibrillátor kezelés szövődményeinek vizsgálata és a pacemaker kezelés új iránya c. MTA doktori értekezésről

A szívbetegségek a világ számos országában vezetnek a halál statisztikáinak. A szívbetegségek megnyilvánulási formái között - legtöbbször valamilyen strukturális szívbetegséghez társulva – kiemelt jelentőségűek az ingerületképzési és -vezetési zavarok. Ezek lehetnek enyhébb-súlyosabb klinikai panaszokat okozók, amelyek az életminőséget rontják, de lehetnek közvetlen életveszélyt jelentő formák is. Ez utóbbiak felismerésének, kezelésének és leginkább megelőzésének a módja régóta a kardiológiai experimentális és klinikai kutatás előterében áll.

A szív ingerületképzési és -vezetési zavarainak jeleit mutató betegek ellátása a kardiológián belül is speciális jártasságot, tapasztalatot igényel. Ez különösen igaz az ablációs antiarrhythmias kezelési lehetőségekre és az implantálható eszközök használatára. A technológia rohamos fejlődése révén ma már a klinikai kardiológia egyik alapvető beavatkozását jelenti a pacemaker-beültetés, az implantálható kardioverter defibrillátor (ICD: implantable cardioverter defibrillator) használata, vagy a kardiális reszinkronizációs terápia (CRT: cardiac resynchronization therapy). A CRT alkalmazása során a betegek közel fele reszinkronizációs terápiát is biztosító ICD készüléket (CRT-ICD) kap, ami a szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélési esélyét és életminőségét javítja.

A pacemaker-kezelés, az ICD és a CRT-ICD beültetés indikációit ma már szakmai irányelvek rögzítik. Noha a technológiai fejlődés és a klinikusi tapasztalat gyarapodása folytán ezeket a beavatkozásokat egyre biztonságosabban lehet végezni, az intervencióknak ismeretesebb szövődményei is. A potenciális, arányát tekintve napjainkban fokozatosan csökkenő szövődményráta a fejlesztőket arra ösztönzi, hogy egyre korszerűbb eszközöket állítsanak elő.

A jelölt az értekezés témájaként a pacemaker és defibrillátor kezelés szövődményeinek vizsgálatát tűzte ki célul. Ehhez csatlakoznak értekezésében egy új fejlesztésű, elektróda nélküli, közvetlenül a szívbe implantálható pacemaker (törpe pacemaker – „Micra”) klinikai vizsgálatával kapcsolatos eredményei. A jelölt

témaválasztása aktuális és gyakorlati szempontból is kiemelkedő jelentőségű, mert a kardiológiai betegellátásban fontos kérdések megválaszolását tűzte ki célul.

Az értekezés a megkívánt formai követelményeknek megfelel.

A bevezetés (5-42. old.) a pacemaker, az ICD, a CRT és az elektróda nélküli pacemaker kezelés történeti áttekintése után azoknak fontosabb jellegzetességeit tárgyalja.

A célkitűzés részben (43-44. old.) a jelölt világos megfogalmazásban, pontokba szedve tünteti fel vizsgálatainak célját.

A módszerek rész (45-53. old.) a három fő vizsgálatban használatos módszereket részletezi.

Az eredmények fejezetben (54-88. old.) a három fő vizsgálati terület eredményei szerepelnek. A jelölt az első vizsgálatban a Goethe Egyetem III. sz. Belgyógyászati és Kardiológiai Klinikán (Frankfurt) 2000 és 2010 között beültetett ICD készülékek (n=1142) adatbázisát használva, végül 357 beteg adatait elemezve megállapította az elektródaszétválás gyakoriságát és időbeni megjelenését. A második vizsgálatban ugyanezen klinikán, a 2000 és 2007 között beültetett defibrillátorok adatbázisát használva, végül 816 konsekutív beteg adatait retrospektíve elemezve feltárta az ismételt műtéti beavatkozást szükségessé tévő elektróda-szövődmények gyakoriságát és megjelenési idejét. Végül nemzetközi kollaboráció keretén belül, Magyarországot képviselve, hazai, jelentős számú beteget bevonva, meghatározó szerepet töltött be a vezeték nélküli, törpe („Micra”) pacemaker biztonságosságának és hatékonyságának megállapításában, a beültetési procedura kidolgozásában és meghonosításában.

A megbeszélés rész (89-102. old.) a vizsgálati eredmények nemzetközi adatokkal történő összehasonlítását, a „Micra” pacemaker várható - világméretű és hazai - elterjedésével kapcsolatos gondolatokat tartalmazza.

A következtetések, új megállapítások (103. old.) és az eredmények klinikai gyakorlatra és eszközök fejlődésére gyakorolt hatása (104. old.) lényegre törő, világos megfogalmazásban szerepelnek.

Az irodalomjegyzék (105-135. old.) a felhasznált citátumokat a megkívánt tagolásban, betűrendben sorolva tartalmazza. Meg kell említeni, hogy a jelölt irodalmi munkássága példás, az irodalomjegyzékben angol nyelvű és hazai publikációk is szerepelnek. Figyelemre méltó, hogy a jelölt doktori értekezéséhez kapcsolódó, de az értekezésben nem bemutatott, ill. a doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények jegyzéke is számottevő.

Összességében:

A jelölt doktori értekezése 104 oldal terjedelmű, amelyhez megfelelő formában strukturált, gondosan összeállított irodalomjegyzék csatlakozik. Az értekezés decimális szerkesztése, az értekezésben szereplő 17 ábra és 26 táblázat segíti az olvasót. A szöveg olvasmányos, az ortográfia egységes, a rövidítések pontosak, elütés csak elvétve fordult elő. Összességében véve megállapítható, hogy az értekezés kellő gondossággal és szakértelemmel készült.

Az értekezés áttekintésekor az alábbi észrevételek, kérdések merültek fel:

- A „Micra” nemzetközi vizsgálatának eredményei a N Engl J Med hasábjain láttak napvilágot (Reynolds D, Duray GZ, et al: NEJM 2016; 374: 533-541). A közleményt megnézve a Methods rész elején az alábbi olvasható: „The study is a prospective, nonrandomized, single-study-group, multisite, international clinical study to evaluate the safety and efficacy of the Micra Transcatheter Pacemaker System (Medtronic). The study is ongoing; the analysis reported here is a planned interim analysis.” Az értekezés megfelelő fejezete - részben - ennek a vizsgálatnak a publikált adataira épül. Mi lett a study további sorsa? - erről nem olvasható információ az értekezésben.
- A közlemény adatai szerint 725 betegnél kísérelték meg a beültetést, 719 betegnél sikerrel. Mi volt a sikertelenség oka 6 esetben?
- A 725 fős betegcsoportban 123 beteg (17,0%) idült szívelégtelenségben szenvedett, 98 főnél (13,5%) bal Tawara-szár blokk volt kimutatható. Szívelégtelenség műszeres terápiája terén a „Micra” várhatóan nem rendelkezik előnnyel a CRT-hez viszonyítva. Milyen indikációban látja a jelölt a „Micra” előnyét a klinikai gyakorlatban?

- Az értekezésben leírtak szerint a készülék működési idejét (a telep élettartamát) átlagosan 13,6 évre becsülik. Az első „Micra” beültetés 2013 végén történt. Mára a világon több mint 100.000 betegnél került sor beültetésére. A beültetett pacemaker eltávolíthatóságának/cseréjének módja kérdéses. Van-e már irodalmi adat arra nézve, hogy a beültetett pacemaker bennhagyása és kikapcsolása mellett új, második pacemakert ültetettek volna be a jobb kamrába – vagy ez nem ígérkezik járható útnak?
- Van-e adat a „Micra” költségeiről, költséghatékonyságáról?
- Van-e hazai adat arra nézve, hogy a COVID-19 pandémia ideje alatt hogyan alakultak a pacemaker és az ICD beültetések? Van-e a „Micra” beültetésnek speciális előnye COVID-pandémia alatt?

Összefoglalva:

A jelölt az értekezésében az elmúlt közel két évtizedben, Németországban és Magyarországon végzett, a szívritmus-zavarok műszeres terápiájával kapcsolatos klinikusi munkásságának fontosabb eredményeit összegzi. A jelölt eredményei hitelesek, a fontosabb eredményeket rangos nemzetközi szaklapokban közölte. A jelölt munkássága ráirányította a figyelmet arra, hogy az ICD beültetés egyik szövődményforrása az elektróda lehet; az irodalomban elsőként hívta fel a figyelmet az elektródaszétválás okozta szövődményre. A jelen értekezésben részletezett vizsgálataival megállapította ennek a szövődménynek gyakoriságát és időbeni megjelenését. Említésre méltó, hogy ezen adatok nyomán az adott elektródát kivonták a forgalomból, ill. azt továbbfejlesztették. A jelölt további vizsgálati eredményei azt dokumentálták, hogy a három elektródás, bal kamrát ingerlő CRT-ICD készülékek esetén a szövődmények jelentős része az elektródákkal – elsősorban a bal kamrai elektródával – kapcsolatos. Ez a megfigyelés is hozzájárult ahhoz, hogy a gyártók új megoldásokat keressenek, aminek eredményeképpen ma már leggyakrabban négy-pólusú bal kamrai elektródával végzik a bal kamrai ingerlést. Végül a jelölt nemzetközi szinten is meghatározó szerepet töltött be a vezeték nélküli, törpe („Micra”), szívbe implantálható pacemaker klinikai gyakorlatba történő bevezetésében.

Az értekezésében szereplő adatok közül az alábbiakat fogadom el fontos, új tudományos eredménynek:

- Elsőként ismert fel egy új típusú, elektródaszétválással járó elektródahibát, amelynek gyakoriságát és klinikai megjelenését leírta. Az elektródahiba döntően a trikuszipidális billentyű magasságában alakul ki, és adatbázisukban az összes elektródahiba egyötödéért volt felelős.
- Elsőként közölték, hogy a három elektródás ICD készülékek esetében az ismételt műtétet igénylő szövődmények nagyobb arányban, évi akár 12%-ban is előfordulnak az egy és két elektródás ICD készülékek esetén tapasztalt 4,1-4,9%-os arányhoz képest. A gyakoribb komplikáció döntően a bal kamrai elektródával összefüggő szövődményekkel állt összefüggésben.
- Nemzetközi együttműködés keretén belül igazolta, hogy a „Micra” törpe pacemaker biztonságosan és hatékonyan alkalmazható, történelmi kontrollhoz képest kisebb szövődményrátaival. Kidolgozták, leírták és meghonosították a „Micra” pacemaker beültetési technikáját, az implantőr-képzés feltételrendszerét. Igazolták, hogy a „Micra” pacemaker képes a beteg mozgásának érzékelésére és az ingerlési szívfrekvencia megemelésére.

Az értekezés egészét mérlegelve azt nyilvános vitára alkalmasnak tartom, s sikeres védelem esetén a magam részéről az MTA doktora tudományos fokozat odaítélését egyértelműen támogatom.

Budapest, 2022. május 30.



Dr. Maurovich-Horvat Pál
az MTA doktora
egyetemi docens
klinikaigazgató