

**GYÓGYSZERES ÉS ESZKÖZÖS TERÁPIÁS INNOVÁCIÓK  
A SZÍVRITMUSZAVAROK KEZELÉSÉBEN – A  
DRONEDARON, A KVADRIPOLÁRIS ELEKTRÓDÁK ÉS A  
TRANSZVÉNÁS ELEKTRÓDA EXTRAKCIÓ KLINIKAI  
TAPASZTALATAI**

AKADÉMIAI DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI



Dr. Vámos Máté

Szegedi Tudományegyetem  
Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum

2025

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>1. BEVEZETÉS</b> .....	<b>3</b>
1.1. Egy új típusú antiaritmiás gyógyszer: a dronedaron.....	4
1.2. A kvadripoláris bal kamrai elektródák koncepciója .....	4
1.3. A transzvéna elektróda extrakció .....	5
<b>2. CÉLKITŰZÉSEK</b> .....	<b>6</b>
2.1. A dronedaron alkalmazásának vizsgálata speciális betegcsoportokban.....	6
2.2. A kvadripoláris elektródák hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata .....	6
2.3. A modern transzvéna elektróda extrakció biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata ..	6
<b>3. MÓDSZEREK</b> .....	<b>7</b>
3.1. A dronedaron vizsgálata az ATHENA vizsgálat post hoc analíziseiben.....	7
3.1.1. Hatékonyság és biztonságosság katéterablációra kerülő betegek esetén.....	7
3.1.2. Hatékonyság és biztonságosság különböző vesefunkciójú betegek esetén .....	7
3.2. A kvadripoláris elektródák hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata .....	8
3.2.1. Kvadripoláris elektródák vizsgálata kétcentrumos, nemzetközi kohorszban.....	8
3.2.2. Kvadripoláris elektródák vizsgálata metaanalitikus módszerekkel.....	8
3.3. A modern transzvéna elektróda extrakció biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata	8
3.3.1. A TLE klinikai kimenetelének vizsgálata magas kockázatú, egycentrumos kohorszban .....	8
3.3.2. Lézeres és mechanikus energiaközlő hüvelyek összehasonlítása és a kumulatív sikerarány elemzése .....	9
<b>4. EREDMÉNYEK</b> .....	<b>10</b>
4.1. A dronedaron vizsgálata az ATHENA vizsgálat post hoc analíziseiben.....	10
4.1.1. Hatékonyság és biztonságosság katéterablációra kerülő betegek esetén.....	10
4.1.2. Hatékonyság és biztonságosság különböző vesefunkciójú betegek esetén .....	11
4.2. A kvadripoláris elektródák hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata .....	12
4.2.1. Kvadripoláris elektródák kétcentrumos, nemzetközi kohorszvizsgálatban.....	12
4.2.2. A kvadripoláris elektródák vizsgálata metaanalitikus módszerekkel.....	14
4.3. A modern transzvéna elektróda extrakció biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata	15
4.3.1. A TLE klinikai kimenetelének vizsgálata magas kockázatú, egycentrumos kohorszban .....	15
4.3.2. Lézeres és mechanikus energiaközlő hüvelyek összehasonlítása és a kumulatív sikerarány elemzése .....	16
<b>5. KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK</b> .....	<b>19</b>
<b>6. EREDMÉNYEINK HATÁSA A KLINIKAI GYAKORLATRA</b> .....	<b>21</b>
<b>7. A TÉZISEK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE</b> .....	<b>23</b>
<b>8. IRODALMI HIVATKOZÁSOK</b> .....	<b>24</b>
<b>9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b> .....	<b>28</b>

## 1. BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedekben a kardiovaszkuláris (CV) betegségek kutatásában megfigyelhető robbanásszerű fejlődés a ritmuszavarok diagnosztikáját és kezelési lehetőségeit is egyre hatékonyabbá tette. A bővülő gyógyszeres armamentarium bár sok beteg számára biztosít terápiás lehetőséget, szembesülnünk kellett azzal is, hogy a legtöbb antiaritmiás szer hatásfoka korlátozott, gyakran szűk terápiás tartománnyal rendelkeznek [Rathore 2003, Muk 2020], negatívan befolyásolhatják a túlélést [Vamos 2015] vagy alkalmazásuk során számottevő mellékhatások léphetnek fel [Epstein 2016]. Az antiaritmiás gyógyszerfejlesztést tovább nehezíti, hogy az experimentális modellekben észlelhető hatások sok esetben nem igazolhatóak a humán vizsgálatok során [Camm 2019]. Mindezek fényében különösen fontos, hogy a már meglevő antiaritmikumok hatékonyságáról és biztonságosságáról megfelelő információval rendelkezünk. Az értekezés első témája a dronedaron alkalmazásával foglalkozik két speciális betegcsoportban.

A gyógyszeres kezelés mellett egyre nagyobb szerepet kapnak a különböző eszközös terápiák is, a ritmuszavarok megelőzése és kezelése kapcsán. A kardiális implantálható elektromos eszközök (cardiac implantable electronic devices – CIEDs) egyik fontos csoportját képezik a kardiális reszinkronizációs kezelést (cardiac resynchronization therapy, CRT) biztosító implantátumok [Kutyifa 2019]. Az értekezés második témája a kvadripoláris bal kamrai elektródák klinikai hatásával, mint a CRT újabb technikai lehetőségével foglalkozik.

Bár a CIED-ek közvetlenül vagy közvetetten számos szívritmuszavarban és szívelégtelenségben szenvedő beteg életét mentik meg, fertőzések vagy nem fertőzések komplikációk miatt, időnként szükségessé válik ezen rendszerek részleges vagy teljes eltávolítása. Az eltávolítást célzó eljárást transzvenás elektróda extrakciónak (transvenous lead extraction, TLE) nevezzük. Bár egyre több szakmai ajánlással rendelkezünk a TLE indikációira, személyi vagy tárgyi feltételeire vonatkozóan [Bongiorni 2018], a TLE műtéttechnikai kivitelezésével kapcsolatos evidenciák korlátozottak. Az értekezés harmadik részében a hazai viszonylatban az egyik első szisztematikus TLE program jellemzőinek analízisét, illetve a különböző technikák procedurális kimenetelre gyakorolt direkt összehasonlítását mutatom be.

## 1.1. Egy új típusú antiaritmiás gyógyszer: a dronedaron

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb tartós szívritmuszavar, amely világszerte több millió embert érint, incidenciája és prevalenciája az elmúlt évtizedekben folyamatosan nőtt [Lippi 2021]. Bár ma a katéterabláció, különösen a tüdővéna izolációja tekinthető a leghatékonyabb ritmuskontroll-stratégiának [Calkins 2017, Rottner 2020], az antiaritmiás gyógyszerek (antiarrhythmic drugs, AADs) továbbra is kiemelt szerepet játszanak olyan betegeknél, akiknél az intervenció terápia nem kivitelezhető, ellenjavallt, vagy a beavatkozást követően is recidiválnak a ritmuszavarok [Marrouche 2018, Packer 2019].

A gyógyszeres ritmuskontroll egyik legrégebbi és legszélesebb körben alkalmazott hatóanyaga az amiodaron, alkalmazásának fő korlátját azonban a gyakori és sokszor súlyos extrakardiális mellékhatások jelentik [Epstein 2019, Tsaban 2024]. E korlátok ösztönözték egy, az amiodaronhoz hasonló hatékonyságú, de kedvezőbb biztonságossági profilú készítmény, a dronedaron kifejlesztését. Hatékonyságát több nagy tanulmány is alátámasztja, az egyik legjelentősebb ezek közül a 4628 beteg bevonásával készült ATHENA vizsgálat, melyben a randomizáltan adott dronedaron szignifikánsan csökkentette a CV hospitalizáció és az összhalálozás kombinált végpontját [Hohnloser 2009].

A sikeres abláció is módosíthatja az aritmia szubsztrátját, és javíthatja az AAD-kezelés hatékonyságát [Gaztañaga 2013], jóllehet, a posztablációs környezetben alkalmazott AAD-k hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan korlátozott vizsgálati eredményekkel rendelkezünk. Ugyanígy korlátozottak a rendelkezésre álló evidenciák a krónikus vesebetegségben (CKD) alkalmazott AAD-kezelésről. Az enyhe (National Kidney Foundation stádium szerinti 1-2. stádiumú) és a közepesúlyos (3-4. stádiumú) CKD független mortalitási rizikófaktornak bizonyult PF-ben szenvedő betegeknél [Goto 2019], ráadásul az AAD-kezelést nehezíti a proaritmiás hajlam és a potenciális gyógyszer-akkumuláció is [Lea-Henry 2018].

## 1.2. A kvadripoláris bal kamrai elektródák koncepciója

A CRT a krónikus szisztolés szívelégtelenség egyik leghatékonyabb nem farmakológiai terápiája. A nagy mérföldkő vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a CRT javítja a tüneteket és az életminőséget, csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát, sőt a mortalitásra is kedvezően hat [Cazeau 2001, Abraham 2002, Bristow 2004, Cleland 2005, Linde 2008, Moss 2009]. A siker kulcsa az optimális betegkiválasztás, a megfelelő elektróda- pozicionálás és a gondos utánkövetés [Kosztin 2023].

A beültetés egyes technikai nehézségeit – instabil pozíció, magas ingerlési küszöb, egyidejű rekeszingerlés – a kvadripoláris (QP) elektródák fejlesztése segítette leküzdeni, amelyek számos

stimulációs vektort kínálnak [Sperzel 2011, Vámos 2013]. Bár egyes vizsgálatokban a QP elektródák a reszponderitást vagy akár kemény klinikai végpontokat is kedvezően befolyásoltak [Bencardio 2012, Boriani 2016, Turakhia 2016], a rendelkezésre álló adatok korlátozottak és nem teljesen egységesek.

### 1.3. A transzvéénás elektróda extrakció

A transzvéénás elektróda extrakció végzéséhez, a beavatkozás magas rizikója miatt speciális infrastruktúra, multidiszciplináris megközelítés és lépcsőzetes eszközhasználat („stepwise approach”) szükséges [Bongiorni 2018, Kusumoto 2021, Sággy 2023]. A modern, aktív energiaközlő eszközök jelentősen javítják a sikerrátát még régebbi elektródák esetében is [Wazni 2010, Starck 2020]. Bár a technikai fejlődés csökkentette a komplikációk arányát, a TLE továbbra is nagy kockázatú, komplex műtét [Monsefi 2019], és a fertőzőes esetek különösen nagy kihívást jelentenek. A korábbi CIED-infekció növeli a reinfekció esélyét is [Kolek 2012, Shariff 2015], ezért a TLE-t követő reimplantáció szükségességének kritikus újraértékelése kulcsfontosságú lehet, az erre vonatkozó adatok ugyanakkor korlátozottak és részben ellentmondásosak [Döring 2020, Merchant 2015, Gomes 2016, Al-Hijji 2017, Diemberger 2018].

A TLE legnagyobb technikai áttörését az aktív extrakciós hüvelyek megjelenése hozta [Wilkoff 1999, Wazni 2010, Monsefi 2019, Starck 2020, Sharma 2021]. A mindennapi klinikai gyakorlatban a lézer-, illetve mechanikus rotációs dilatátorok a leggyakrabban alkalmazott ilyen aktív energiaközlő eszközök. Bár az aktív extrakciós hüvelyek igen hatékonyak, nem szabad megfeledkezni az érrendszeri és miokardiális sérülés emelkedett kockázatáról, amely még a legfelkészültebb centrumokban is életet veszélyeztető szövődményként léphet fel. Emiatt a különböző technikák lépcsőzetes alkalmazására, és időnként akár az aktív extrakciós hüvelyek közötti váltásra is szükség van [Sággy 2023]. Jóllehet, mind a mai napig nem alakult ki egyértelmű konszenzus az elsődleges eltávolító hüvely kiválasztására vonatkozóan.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

### 2.1. A dronedaron alkalmazásának vizsgálata speciális betegcsoportokban

Célul tűztük ki a dronedaron hatékonyságának és biztonságosságának értékelését olyan betegek körében, akiknél korábban pitvarfibrilláció vagy pitvarlebegés (PL) miatt katéterablációt végeztek. Továbbá célul tűztük ki a dronedaron hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatát PF/PL-ben szenvedő, különböző vesefunkciójú betegeknél.

### 2.2. A kvadripoláris elektródák hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata

Célunk volt, hogy két európai, tercier kardiológiai központban elemezzük azoknak a CRT beültetésre kerülő betegeknek az adatait, akik vagy QP vagy bipoláris (BP) bal kamrai elektródát kaptak, és összehasonlítsuk a CRT-re adott klinikai választ, valamint a hosszú távú klinikai végpontokat a két csoport között. Mivel a QP és BP bal kamrai elektródákat összehasonlító tanulmányok többsége - beleértve a saját kétcentrumos vizsgálatunkat is - viszonylag kevés beteg adatát dolgozták fel relatíve rövid utánkövetési idő mellett, azok az egyes végpontok kapcsán nem feltétlenül rendelkeztek megfelelő statisztikai erővel. Mindezek alapján egy szisztematikus áttekintő tanulmányban és metaanalízisben, a publikált irodalmi adatok alapján is értékeltük a QP elektródák beültetésének hatékonyságát, biztonságosságát és a klinikai gyakorlatban betöltött szerepét.

### 2.3. A modern transzvéna elektróda extrakció biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata

Magas kockázatú, egycentrumos kohorszban elemeztük a TLE populációs jellemzőit és procedurális eredményeit, valamint a sikertelen extrakció rizikófaktorait. Vizsgáltuk továbbá a TLE utáni hosszú távú klinikai végpontokat, beleértve a reimplantációs adatokat, illetve az össz- és okspecifikus halálozást. Feltételeztük, hogy megfelelően kiválasztott betegek esetén a reimplantáció mellőzése nem befolyásolja negatívan a hosszú távú túlélést. Ennek tisztázására összehasonlítottuk a reimplantált és nem reimplantált betegek mortalitási adatait is. Ugyancsak saját beteganyagban a lézeres és mechanikus hüvelyek direkt összehasonlítását is elvégeztük primer és szekunder extrakciós eszközként, elemezve a hatékonyságot és a biztonságosságot. A különböző technikák procedurális kimenetelre gyakorolt hatásának vizsgálata céljából a kumulatív sikerarányt is elemeztük a lépcsőzetes eszközbevetés különböző szintjein.

### 3. MÓDSZEREK

#### 3.1. A dronedaron vizsgálata az ATHENA vizsgálat post hoc analíziseiben

A célkitűzésekben meghatározott kérdéseket az ATHENA vizsgálat paroxizmális vagy perzisztens PF-ben, illetve PL-ben szenvedő betegpopulációján vizsgáltuk. Az ATHENA egy 4628 beteget bevonó, randomizált, placebo-kontrollált, multicentrikus, kettős vak vizsgálat volt, amelyben  $\geq 75$  éves vagy  $\geq 70$  éves és legalább egy CV rizikófaktorral rendelkező betegek vehettek részt [Hohnloser 2008, 2009]. A betegeket 1:1 arányban randomizálták dronedaron (2x400 mg naponta) vagy placebo ágra. Az elsődleges végpont a CV esemény miatti hospitalizáció vagy bármilyen okból bekövetkezett halál, a biztonságossági értékelés alapja pedig a kezeléshez köthető nemkívánatos események (TEAE-k) előfordulása volt.

##### 3.1.1. Hatékonyság és biztonságosság katéterablációra kerülő betegek esetén

Az első post hoc elemzésben azokat a betegeket vizsgáltuk, akik a randomizációt megelőzően PF/PL miatt katéterabláción estek át. A klinikai és demográfiai jellemzőket az abláción átesett és az ablációban nem részesült betegek között hasonlítottuk össze.

A hatékonysági végpontok (elsődleges, másodlagos; valamint az első PF/PL kiújulásáig eltelt idő) összehasonlítása Kaplan–Meier görbékkel és univariábilis Cox-moddal történt. Az ablációs státusz és a kezelés közötti interakciót szintén Cox-regresszióval vizsgáltuk a TEAE-k tekintetében.

##### 3.1.2. Hatékonyság és biztonságosság különböző vesefunkciójú betegek esetén

A második post hoc elemzés célja a dronedaron hatékonyságának és biztonságosságának értékelése volt eltérő vesefunkciójú alcsoportokban. Elemzésünkhöz a CKD-EPI képlettel számolt becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR) alkalmaztuk, a betegeket három alcsoportba sorolva ( $\geq 60$ ; 45–59;  $< 45$  ml/perc).

A fent említett végpontokig eltelt időt log-rank teszttel és Cox-regresszióval hasonlítottuk össze. A modellekben szerepelt a kezelés, a kiindulási vesefunkció (folytonos és kategorizált változóként), valamint a kezelési hatás és vesefunkció kölcsönhatása (restricted cubic spline modell).

## **3.2. A kvadripoláris elektródák hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata**

### **3.2.1. Kvadripoláris elektródák vizsgálata kétcentrumos, nemzetközi kohorszban**

Retrospektíven gyűjtöttük azon betegek adatait, akik 2005–2016 között a Frankfurti Egyetemi Kórházban vagy a budapesti Honvédkórházban CRT-beültetésen estek át. A beültetéseket standard CRT- indikációk alapján végeztük. A bal kamrai elektródákat transzvéna útján ültettük be laterális vagy poszterolaterális vénába. A QP elektródák alkalmazása 2011-ben indult, több gyártó eszközeivel, a betegek utánkövető vizitjeire 6 havonta került sor.

Elsődleges végpontokként a CRT-re adott klinikai választ ( $\geq 1$  NYHA-osztály javulás 6 hónapnál), és hosszú távú mortalitást hasonlítottuk össze a QP, illetve BP elektródákat kapó betegek között. Összehasonlítottuk továbbá a reverz remodelizáció echokardiográfiás paramétereit, az EKG-adatokat, valamint az implantációs jellemzőket.

### **3.2.2. Kvadripoláris elektródák vizsgálata metaanalitikus módszerekkel**

Szisztematikus irodalomkutatást végeztünk a PubMed, Cochrane Library és Google Scholar adatbázisokban a 2012 és 2018 között publikált vizsgálatokra fókuszálva, előregisztrált protokoll alapján (PROSPERO: CRD42018110423). A keresés olyan angol nyelvű, szakértők által lektorált, teljes terjedelmű randomizált vagy megfigyeléses tanulmányokra irányult, amelyek közvetlen összehasonlítást végeztek BP és QP bal kamrai elektródák között. A standard módszerekkel végzett metaanalízis elsődleges végpontja a minden okú halálozás volt. Másodlagos végpontokként a CRT-re adott klinikai választ, a kórházi kezelések kockázatát, a bal kamrai elektróda deaktiválásának vagy diszlokációjának szükségességét, a rekeszrángást, valamint a műtéthez köthető sugáridőt értékeltük.

## **3.3. A modern transzvéna elektróda extrakció biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata**

### **3.3.1. A TLE klinikai kimenetelének vizsgálata magas kockázatú, egycentrumos kohorszban**

A Szegedi Tudományegyetemen 2012 és 2020 között transzvéna elektróda extrakción átesett, konzekutív betegek klinikai adatait elemeztük retrospektíven. Gyűjtöttük a demográfiai jellemzőket, az echokardiográfiás paramétereket, az eszköz- és elektródatípusokat, valamint a beültetés és az extrakció indikációit. Ez utóbbiakat a jelenlegi szakmai irányelvek alapján zsebfertőzés, endokarditisz vagy nem fertőzőes indikációk szerint kategorizáltuk. Az extrakciókat a lépcsőzetes eszközbevetés elve szerint végeztük: manuális trakció, locking stylet, majd szükség esetén lézeres vagy mechanikus aktív energiaközlő hüvelyek (GlideLight,

TightRail, Evolution) kerültek bevetésre. Sikertelenség esetén femorális huroktechnikát is alkalmaztunk.

A hosszú távú utánkövetés a helyi és beutaló intézmények dokumentációján, valamint a NEAK-mortalitási adatain alapult. A sikeresség meghatározásához a 2018-as EHRA definíciókat alkalmaztuk. A reimplantációs döntések részleteit is feldolgoztuk, megkülönböztetve az upgrade, downgrade vagy azonos funkciójú eszköz beültetését. Végezetül összehasonlítottuk a reimplantált és nem reimplantált betegek túlélését is.

### 3.3.2. Lézeres és mechanikus energiaközlő hüvelyek összehasonlítása és a kumulatív sikerarány elemzése

A lézeres és mechanikus energiaközlő hüvelyek összehasonlítása során Szegedi Tudományegyetem TLE adatbázisába 2021 februárjáig bekerült konzekutív betegek adatait dolgoztuk fel, a 3.3.1-es fejezetben ismertetett módszertannal; kizártuk azonban azokat az eseteket, amelyekben aktív energiaközlő hüvely alkalmazására nem volt szükség. Az extrakció itt is a lépcsőzetes megközelítés elve szerint történt: locking stilet sikertelensége után elsőként lézeres vagy mechanikus aktív energiaközlő hüvely került alkalmazásra, szükség esetén pedig váltva a másik típusú hüvelyre („crossover”), illetve femorális huroktechnikával is kiegészítve.

Az elsőként választott hüvely hatékonyságát a procedurális és klinikai sikeresség, valamint a crossover szükségessége alapján hasonlítottuk össze. További elemzésként csak azokat az eseteket vizsgáltuk, ahol eszközváltás történt, értékelve a másodvonalbeli hüvely sikerességét és a femorális extrakció szükségességét. Elemeztük mindkét technika biztonságosságát, beleértve a periprocedurális halálozást illetve a major és minor szövődményeket is. Végezetül a teljes extrakciós sikerarányt a lépcsőzetes megközelítés négy szintjén értékeltük: elsővonalbeli aktív hüvely, crossover, femorális húzás és elektív szívsebészeti befejezés.

## 4. EREDMÉNYEK

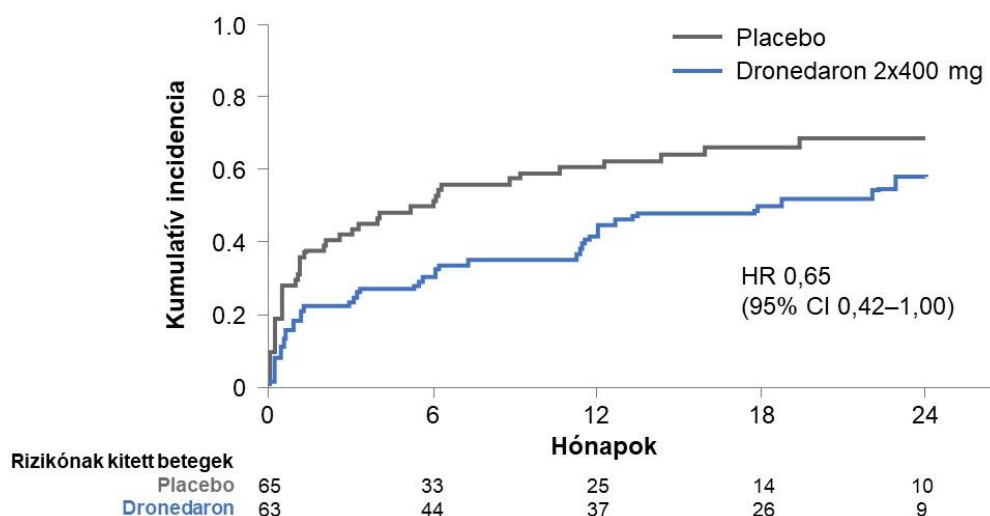
### 4.1. A dronedaron vizsgálata az ATHENA vizsgálat post hoc analíziseiben

#### 4.1.1. Hatékonyság és biztonságosság katéterablációra kerülő betegek esetén

Az ATHENA vizsgálatba randomizált 4628 beteg közül 217 (4,7%) részesült valamilyen ablációs eljárásban a randomizációt megelőzően, beleértve 196 (4,2%) beteget, akiknél PF/PL miatt került sor az ablációra. A dronedaron és a placebo csoport ablációs aránya hasonló volt (3,9% vs. 4,6%). A kiindulási klinikai jellemzők mindkét kezelési ágban közel azonosak voltak.

A medián követési idő dronedaron mellett 666 nap, placebo esetén 688 nap volt. A korábban abláción átesett betegek körében az elsődleges végpont - az első CV hospitalizáció vagy bármely okú halál - gyakorisága nem különbözött az ablációra nem kerülő betegéktől (38,9% vs. 39,6%; HR 0,98; 95% CI 0,62–1,53;  $p=0,91$ ). A CV hospitalizáció, az ösztörtalitás és a CV halál külön-külön vizsgált végpontjai sem mutattak szignifikáns eltérést a két csoport között.

A vizsgálat kezdetén sinusritmusban lévő 128 betegből álló alcsoportban a dronedaron jelentősen késleltette az első PF/PL rekurrenciát (medián 561 vs. 180 nap), és csökkentette a kiújulás kockázatát (HR 0,65; 95% CI: 0,42–1,00;  $p<0,05$ )(**1. ábra**).



**1. ábra:** A PF/PL miatt korábban ablációra kerülő betegek első PF/PL recidívájának kumulatív kockázata. (Az analízisbe csak a vizsgálat kezdetén sinusritmusban lévő betegek kerültek bevonásra.)

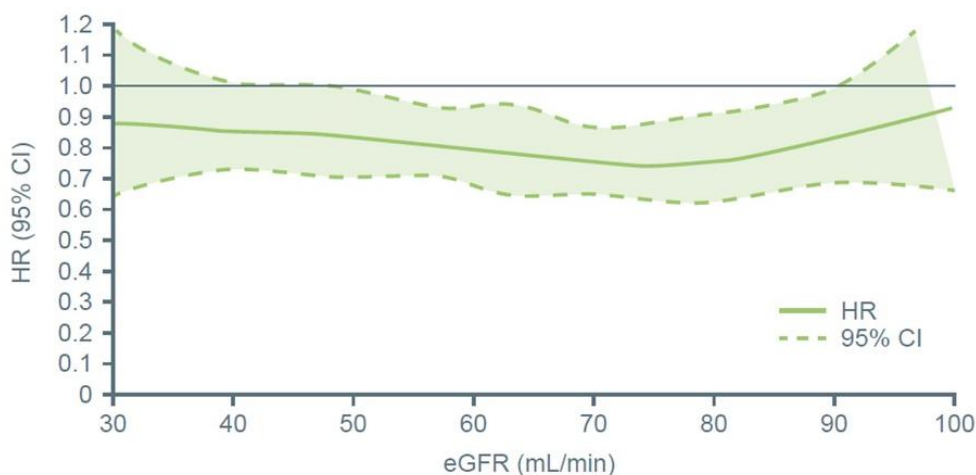
A TEAE-k előfordulása a dronedaron és placebo csoportban hasonló nagyságrendű volt (83,1% vs. 75,5%), míg súlyos TEAE-k valamivel gyakoribbak voltak dronedaron mellett (27,0% vs. 18,9%). A gyógyszer és placebo abbahagyásának aránya ugyanakkor nem

különbözött szignifikánsan. A Cox-modell nem igazolt interakciót a kezelés és az ablációs státusz között a mellékhatások előfordulására vonatkozóan.

#### 4.1.2. Hatékonyság és biztonságosság különböző vesefunkciójú betegek esetén

A második post hoc elemzésben 4588 beteg adatait elemeztük. A résztvevők 57%-ának vesefunkciója normális vagy csak enyhén csökkent volt (eGFR  $\geq 60$  ml/perc), 29%-uk enyhe–közepes ( $\geq 45$  és  $< 60$  ml/perc), 14%-uk pedig középestől súlyos mértékig beszűkült vesefunkcióval került randomizációra (eGFR  $< 45$  ml/perc). A medián kiindulási eGFR a három alcsoportban fokozatosan csökkent, miközben a vesefunkció romlásával párhuzamosan nőtt az átlagéletkor, gyakoribbá vált a strukturális szívbetegség, a koszorúér-betegség és a szívelégtelenség előfordulása, valamint emelkedett az átlagos CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontszám. A dronedaron- és placebo-ág kiindulási jellemzői mindhárom eGFR-kategóriában hasonlóak voltak.

Az első CV okból történő kórházi felvétel vagy bármely okból bekövetkező halál gyakorisága az eGFR romlásával progresszívan emelkedett (32,7%, 37,2% és 43,9% a  $\geq 60$ ,  $\geq 45$ – $< 60$  és  $< 45$  ml/perc alcsoportokban). A dronedaron a placebohoz képest minden vesefunkciós kategóriában következetes, védő hatást mutatott a kombinált elsődleges végponttal szemben; a hazard arányok 0,73 és 0,82 között mozogtak, érdemi interakció nélkül a kezelés és a kiindulási eGFR között (**2. ábra**).



**2. ábra:** A dronedaron kezeléshez kapcsolódó első kardiovaszkuláris kórházi kezelés vagy bármely okból bekövetkező halálozás kockázati aránya a kiindulási eGFR szerint. (A kezelési csoport és eGFR mint folytonos változó közötti interakció vizsgálatának p-értéke=0,743).

Hasonló tendencia volt megfigyelhető a CV okból történő első hospitalizáció tekintetében is (HR 0,72–0,84, a két jobb vesefunkciójú alcsoportban szignifikáns különbséggel), míg az

összmortalitás dronedaron mellett számszerűen alacsonyabb, de statisztikailag nem szignifikánsan eltérő volt; interakciós hatást itt sem sikerült igazolni.

A ritmuskontroll szempontjából a dronedaron minden vesefunkciós alcsoportban meghosszabbította az első PF/PL visszatéréséig eltelt medián időt. A  $\geq 60$  és a  $\geq 45$ – $<60$  ml/perc alcsoportokban a medián idő dronedaron mellett mintegy 533–534 nap, placebo mellett 187–197 nap volt, és szignifikánsan csökkent a PF/PL recidíva kockázata (HR 0,78, illetve 0,76). A  $<45$  ml/perc csoportban a hatás iránya hasonló volt (HR 0,85), de statisztikailag nem érte el a szignifikancia szintjét; jóllehet interakciós hatás itt sem volt kimutatható (3. ábra).



**3 ábra:** Az első PF/PL recidíva kockázata különböző vesefunkciós alcsoportok szerint. Az ATHENA „elsődleges elemzés” adatai Hohnloser és mtsai 2009. alapján. \*Az interakció valószínűsége a kezelési csoport és az alcsoport között. A dronedaron és placebo alcsoport betegszámai:  $\geq 60$  ml/perc: 1320 és 1301;  $\geq 45$  és  $<60$  ml/perc: 649 és 683;  $<45$  ml/perc: 313 és 322.

A dronedaron kezelés megkezdése után a szérum kreatininszintek minden alcsoportban emelkedtek, majd az első hét után platót értek el, a súlyosabb vesekárosodást mutató betegeknél később részben visszatérve a kiindulási értékhez. A TEAE-k, súlyos TEAE-k és a TEAE miatti kezelésmegszakítás aránya a beszűkültebb vesefunkciójú betegeknél volt a legmagasabb. A dronedaronhoz képest a placebo karhoz viszonyítva a TEAE-k és súlyos TEAE-k gyakorisága hasonló tartományban mozgott, ugyanakkor a kezelésmegszakításhoz vezető mellékhatások gyakoribbak voltak dronedaron mellett, különösen a legsúlyosabb CKD-alcsoportban (21,4% vs. 9,6%). A kezelésmegszakítást döntően gasztrointesztinális panaszok okozták.

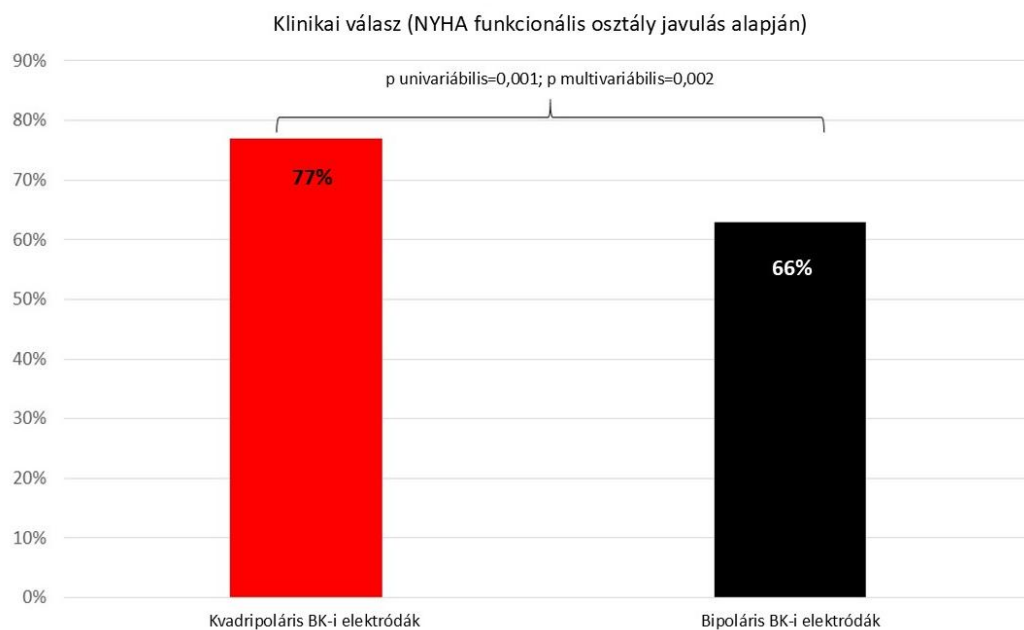
## 4.2. A kvadripoláris elektródák hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata

### 4.2.1. Kvadripoláris elektródák kétcentrumos, nemzetközi kohorszvizsgálatban

A vizsgálatba 536 CRT-D beültetésen átesett beteg került bevonásra (Budapest n=227, Frankfurt n=309); közülük 123 beteg (23%) QP, 413 (77%) BP bal kamrai elektródát kapott. A

két csoport kiindulási jellemzői hasonlóak voltak: az átlagéletkor 66 év volt, a betegek 65%-a férfi, és a páciensek több mint fele iszkémiás etiológiájú szívelégtelenségben szenvedett. A CRT-D beültetés indikációja túlnyomórészt primer prevenció volt.

A QP elektródák beültetése szignifikánsan rövidebb sugáridővel és kisebb sugárdózissal járt, a bal kamrai elektróda végleges pozíciói azonban nem különböztek a két csoport között. A hat hónapos kontroll során a QP elektródákat kapó betegek nagyobb arányban reagáltak a CRT-re (77% vs. 63%;  $p < 0,001$ ), és ez többváltozós korrekció után is fennmaradt (korrigált OR 2,30; 95% CI: 1,37–3,85;  $p = 0,002$ ) (4. ábra). Echokardiográfiás paraméterekben (LVEF, LVEDD) nem volt jelentős különbség a két csoport között, azonban a QP elektródák alkalmazása kifejezettebb QRS-keskenyedéssel járt ( $-21$  ms vs.  $-8$  ms;  $p < 0,001$ ).



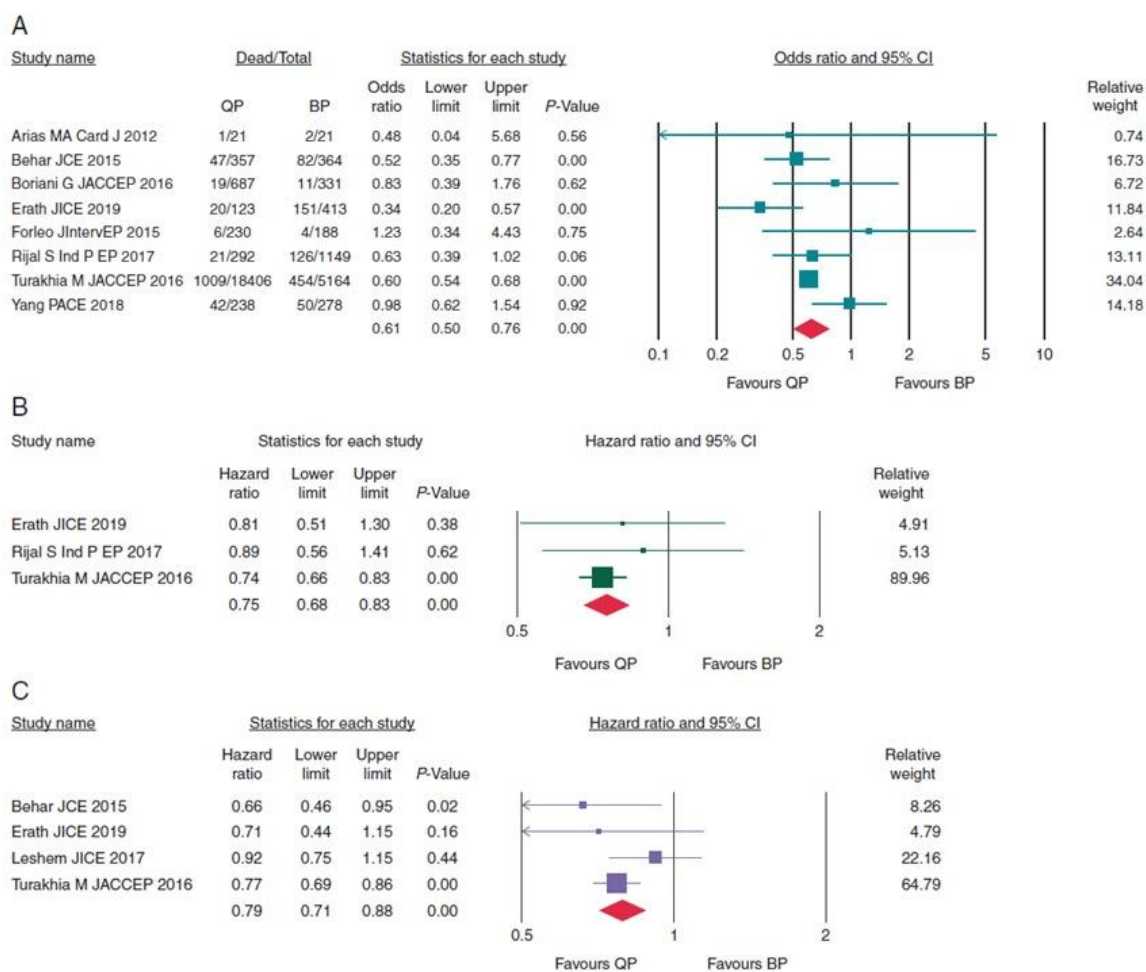
**4. ábra:** A NYHA osztályban kifejezett funkcionális javulás QP és BP bal kamrai elektróda beültetésében részesült betegek összehasonlítása kapcsán a 6 hónapos utánkövetés időpontjában.

A  $39 \pm 31$  hónapos utánkövetés során 172 beteg (27%) hunyt el. Bár a nyers mortalitás alacsonyabb volt QP elektródákkal élő betegek esetén, ez a különbség a „time-to-event” analízis során nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (HR 0,81; 95% CI: 0,51–1,31; korrigált HR 0,71; 95% CI: 0,44–1,15). A mortalitás független prediktorai az életkor, a krónikus vesebetegség, a perifériás érbetegség és a CRT-D upgrade voltak.

#### 4.2.2. A kvadripoláris elektródák vizsgálata metaanalitikus módszerekkel

A szisztematikus keresés 693 azonosított közleményből 19 potenciálisan releváns tanulmányt tárt fel, végül 12 felelt meg a beválasztási kritériumainknak. Ezek 6 retrospektív, 4 prospektív és két randomizált vizsgálatot foglaltak magukban, amelyek QP és BP bal kamrai elektródával rendelkező, CRT beültetésére kerülő beteg összehasonlítására vonatkozóan közöltek adatokat. A metaanalízis összesen 31 403 beteg (22 429 QP; 8 974 BP) adatain alapult, a követési idők 3 és 72 hónap között változtak (medián: 24 hónap).

A legfontosabb végpont, az összmortalitás, kedvezőbb volt QP elektróda esetén: a Maentel–Haenszel modell alapján az esélyhányados 0,61 (95% CI: 0,50–0,76;  $p < 0,01$ ), míg a hazard arányok összesítése hasonló eredményt mutatott, mind a nyers (HR 0,75; 95% CI: 0,68–0,83;  $p < 0,01$ ), mind a korrigált elemzésekben (HR 0,79; 95% CI: 0,71–0,88;  $p < 0,01$ ). A publikációs torzítás vizsgálata nem jelzett érdemi eltérést (5. ábra).



**5. ábra:** Az összhalálozás kockázata QP és BP bal kamrai elektródákkal rendelkező betegek esetében. A) Maentel–Haenszel esélyhányados eset-kontroll modell alapján; B) hazard arány, nem korrigált; C) hazard arány, korrigált.

Kedvező klinikai válasz (NYHA-javulás) négy tanulmány alapján a QP elektródák mellett gyakrabban következett be (OR 0,59; 95% CI: 0,34–1,01;  $p=0,05$ ). A rehospitalizáció relatív kockázata három vizsgálat összesített eredménye alapján szignifikánsan alacsonyabb volt QP eszközök mellett összehasonlítva a BP CRT-rendszerrel élőkkel (OR 0,67; 95% CI: 0,55–0,83;  $p<0,01$ ). A bal kamrai elektróda deaktiválását (OR 0,57; 95% CI: 0,34–0,98;  $p=0,04$ ) vagy diszlokáció miatti revíziót igénylő események kockázata (OR 0,48; 95% CI: 0,31–0,75;  $p<0,01$ ) szintén kedvezőbb volt QP elektródák esetében. A rekeszizom stimuláció miatti újraprogramozást vagy újrapozicionálást igénylő esetekben a kedvező tendencia szintén QP elektródák felé mutatott, bár nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (OR 0,60; 95% CI: 0,34–1,07;  $p=0,08$ ).

A műtéti sugáridőket vizsgáló négy tanulmány metaanalízise szerint a QP bal kamrai elektróda beültetése átlagosan több mint 4 perccel rövidebb fluoroszkópiás idővel járt, ami a beültetések technikai előnyét támasztja alá.

### **4.3. A modern transzvéna elektróda extrakció biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata**

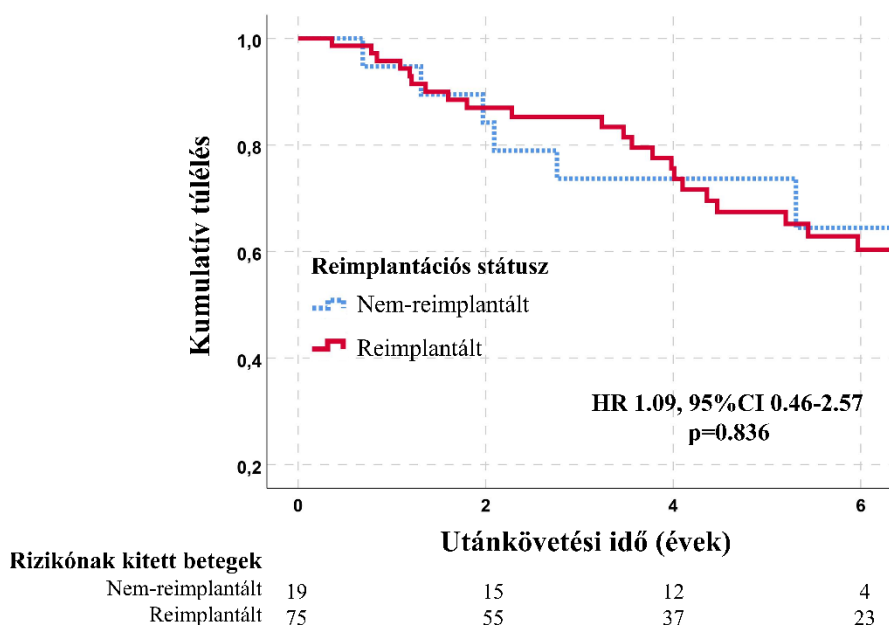
#### **4.3.1. A TLE klinikai kimenetelének vizsgálata magas kockázatú, egycentrumos kohorszban**

2012 és 2020 között 150 betegnél végeztünk transzvéna elektróda extrakciót, összesen 307 elektróda eltávolításával. A betegek átlagéletkora 66 év volt, 76%-uk férfi. Az elektródák átlagos implantációs ideje 7,8 év volt, de több mint egyharmaduk tíz évnél régebbi, néhány esetben több mint 20–30 éves volt. A legtöbb eltávolított vezeték pacemaker-elektroda volt (50%), ezt követték a sinus coronarius- (34%) és ICD-elektrodák (16%). Az extrakciók döntő többségét infekciós indikáció miatt végeztük (93%), ezen belül a telepzbefertőzés volt a leggyakoribb (70%), míg endokarditisz az esetek 23%-ában fordult elő.

A beavatkozások során locking styletet az esetek több mint 80%-ában, aktív energiaközlő hüvelyt 73%-ban alkalmaztunk (lézer 56%, mechanikus 29%). Huroktechnikára 25% esetben volt szükség. A teljes procedurális sikerarány 87% volt, további 6%-ban nem sürgősségi sebészi befejezésre került sor. Öt súlyos periprocedurális szövődményt észleltünk (4 vena cava superior sérülés, 1 jobb pitvari perforáció), melyek miatt sürgősségi sternotómiára került sor. Mind az öt esetben pacemaker elektródák extrakciójáról volt szó, az elsődleges CIED indikáció sick sinus szindróma, a TLE indikációja pedig infekció volt (2 szisztémás és 3 zseb-fertőzés). Periprocedurális halál három betegnél következett be az azonnali perikardiocentézis és szív-műtét ellenére (2%). A 30 napos mortalitás 0,7%-nak adódott. A sikertelen extrakció független prediktorai az elektróda implantációs ideje, a fertőzéses indikáció és a pitvarfibrilláció voltak (OR 1,24; OR 12,12; OR 8,44).

Az extrakció után a CIED-beültetés indikációját minden esetben újraértékeltek. A betegek 76%-a kapott új eszközt, jellemzően az eredetivel azonos funkcióval; 26%-ban ideiglenes ingerlést követően. A betegek 24%-ánál viszont végül nem történt reimplantáció, gyakran azért, mert az eredeti indikáció már nem állt fenn.

A medián 3,5 éves utánkövetés során 44 beteg (29%) halt meg. A túlélés nem különbözött szignifikánsan a három TLE-indikációs csoport között (telepzsebfertőzés, endokarditisz, nem infekciós indikáció), bár fertőzés esetén kedvezőtlenebb tendencia volt megfigyelhető. Az okspecifikus mortalitás 30 részletesen értékelhető eset alapján azt mutatta, hogy a halálozás 25%-áért kardiovaszkuláris (főként szívelégtelenség), míg 36%-áért nem kardiális okok (malignus betegségek, szepszis) voltak felelősek. Ritmuszavar okozta halálet egyáltalán nem fordult elő. A reimplantált és nem reimplantált betegek hosszú távú túlélése viszont hasonló volt, ami alátámasztja az indikáció újbóli, kritikus mérlegelésének létjogosultságát és biztonságosságát (6. ábra).



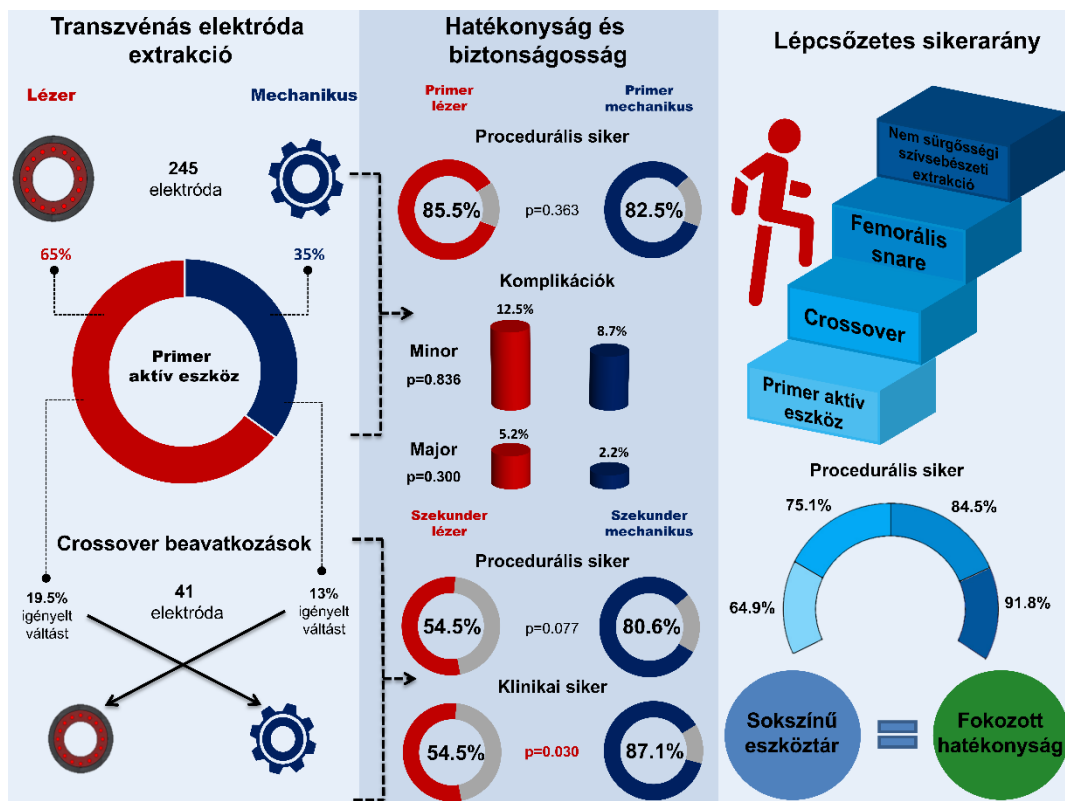
**6. ábra:** A hosszútávú túlélés alakulása a reimplantáció függvényében

#### 4.3.2. Lézeres és mechanikus energiaközlő hüvelyek összehasonlítása és a kumulatív sikerarány elemzése

A kiterjesztett (2012–2021 közötti) időszakban 166 betegnél végeztünk TLE-t, közülük 142 esetben volt szükség legalább egy aktív energiaközlő hüvely alkalmazására; ezen kohorsz 289 elektródájából 245 képezte a második elemzés alapját. A betegek átlagéletkora  $65,4 \pm 13,7$  év volt, 78%-uk férfi. Az eltávolított rendszerek 54%-a pacemaker, 26%-a ICD, 20%-a CRT készülékhez tartozott. Az aktív eszközzel extrahált elektródák 38%-a jobb pitvari, 37%-a jobb

kamrai pacemaker-, 20%-a jobb kamrai defibrillátor-, 5%-a sinus coronarius-vezeték volt, döntően passzív fixációval. Az átlagos beültetési idő  $9,4 \pm 6,3$  évnek bizonyult. Az extrakciók indikációi - hasonlóan az előző alfejezetben bemutatott eredményekhez - túlnyomórészt fertőzéshez voltak köthetők; a betegek egynegyedénél pedig már korábban is történt sikertelen extrakciós kísérlet más intézményben.

Elsővonalbeli aktív energiaközlő eszközként az elektródák 64,9%-ánál lézeres (n=159), 35,1%-ánál mechanikus rotációs hüvelyt (n=86) alkalmaztunk (7.ábra). A két csoport demográfiai, klinikai és elektróda-jellemzői alapvetően hasonlóknak bizonyultak, beleértve az elektródák átlagos életkorát is. A lézeres csoportban gyakrabban volt szükség eszközváltásra mechanikus hüvelyre, mint fordítva (19,5% vs. 12,8%). Elsővonalbeli eszközként a lézeres és mechanikus hüvelyek procedurális (85,5% vs. 82,5%) és klinikai sikeraránya (91,2% vs. 86,0%) hasonlóknak bizonyult, a többváltozós elemzés nem mutatott szignifikáns különbséget a két technika között (7.ábra). A sikertelenség egyetlen független előrejelzője a hosszabb elektróda-beültetési idő volt (korrigált OR 0,84; 95% CI: 0,79–0,90;  $p < 0,01$ ). Az eszközváltás („crossover”) kockázatát szintén elsősorban a hosszabb beültetési idő (korrigált OR 1,12; 95% CI: 1,07–1,20;  $p < 0,001$ ), valamint a defibrillátor- vagy sinus coronarius-elektroda jelenléte befolyásolta, nem pedig az elsőként választott aktív hüvely típusa.



7. ábra: A lézeres és mechanikus energiaközlő hüvelyek összehasonlítása ill. a kumulatív sikerarány elemzése lépcsőzetes eszközbevetés esetén.

A legkomplexebb alcsoportot azok az esetek képezték, ahol a két eszköztípus között váltani kellett (42 elektróda). Másodvonalbeli eszközként a mechanikus hüvely magasabb teljes procedurális (80,6% vs. 54,5%) és szignifikánsan jobb klinikai sikerarányal járt, mint a lézer hüvely (korrigált OR a klinikai sikerre: 0,09; 95% CI: 0,01–0,79;  $p=0,030$ ), ami a mechanikus rotációs dilatátorok előnyét jelzi a másodlagos eszközként alkalmazott beavatkozásoknál.

Teljes procedurális sikert 64,9%-ban az elsővonalbeli eltávolító eszközzel értünk el, 75,1%-ban pedig egy másik típusú aktív energiaközlő hüvelyre való váltást követően. A kumulatív procedurális sikeresség elérte a 84,5%-ot a femorális irányú, huroktechnikával végzett extrakciókkal és 91,8%-osnak bizonyult 18 elektróda nem sürgősségi szívsebészeti eltávolításával (**7. ábra**).

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

- I. Az ATHENA vizsgálat post hoc elemzésében a dronedaron csökkentette a pitvarfibrilláció illetve pitvarlebegés kiújulásának kockázatát azon betegek körében is, akik korábban katéterablációban részesültek. A készítmény biztonságossági végpontjai és mellékhatás profilja összhangban voltak az eredeti vizsgálatban leírtakkal. Eredményeink alapvetően hipotézis indítóak, és további vizsgálatuk javasolt megfelelő méretű, prospektív tanulmányokban.
- II. Azt is igazoltuk, hogy a dronedaron csökkentette a kardiovaszkuláris ok miatti első hospitalizáció vagy bármilyen okból bekövetkező halálozás előfordulását pitvarfibrilláció vagy pitvarlebegés esetén a vesefunkció széles spektrumában. Ez alapján - szemben számos más antiaritmiás szerrel, melyek használata korlátozott vagy dóziscsökkentést igényel - a dronedaron hatékony kezelés vesekárosodásban szenvedő betegek számára. Jóllehet további biztonságossági értékelésre van szükség nagyobb, és adott esetben súlyosabb fokú, krónikus vesebetegségben szenvedő betegek populációjában.
- III. Kétcentrumos, retrospektív, nemzetközi betegpopulációt bevonó megfigyeléses tanulmányunkban a kvadripoláris CRT rendszerek beültetése összehasonlítva a bipoláris CRT rendszerekkel rövidebb sugáridőkkel és a funkcionális állapot gyakoribb javulásával járt. Ezen eredmények nagyobb, randomizált, kontrollált vizsgálatok szükségességére hívták fel a figyelmet.
- IV. A több mint 31 000 beteget magában foglaló metaanalízisünk az elektróda szövődmények gyakoriságának jelentős csökkenését igazolta a kvadripoláris bal kamrai elektródák alkalmazása mellett, a hagyományos bipoláris elektródákkal összehasonlítva. A QP elektródák használata a funkcionális állapot gyakoribb javulásával és a kórházi kezelések szükségességének mérséklődésével is összefüggést mutatott. Metaanalízisünk azt is igazolta, hogy akár az összhálózás is csökkenthető a QP CRT rendszerek alkalmazásával.
- V. A transzvéna elektróda extrakció klinikai kimenetelét vizsgáló egycentrumos tanulmányunkban a magas rizikóstatus ellenére kedvező sikerarányról számoltunk be alacsony komplikációs ráta mellett. Vizsgálatunkban a hosszabb implantációs idő, az infekciós indikáció és a pitvarfibrilláció bizonyultak a sikertelen extrakció független prediktorainak. Az elektródák egynegyede egyszerű módszerekkel eltávolítható volt, míg a többi esetben magas szintű extrakciós technikák alkalmazására volt szükség.

- VI. A transzvéna elektróda extrakciókat követően betegeink 24%-ánál mellőztük a reimplantációt. A reimplantáció elmaradásának nem volt negatív hatása a hosszú távú túlélésre, mellyel megerősítettük a kritikus reimplantációs stratégia létjogosultságát és biztonságosságát.
- VII. A magas rizikójú, komplex transzvéna elektróda extrakció klinikai kimenetelét vizsgáló tanulmányunkban bár nem találtunk szignifikáns különbséget a primer lézeres és mechanikus hüvelyek biztonságossága és hatékonysága között, a crossover alcsoportban a mechanikus eszközök numerikusan magasabb procedurális és szignifikánsan magasabb klinikai sikerarányt értek el a lézeres hüvelyekhez képest. Eredményeink alapján, amennyiben aktív energiaközlő extrakciós eszközre van szükség, a mechanikus hüvelyek primer eszközként való alkalmazása tűnik racionálisnak, mind klinikai, mind gazdaságossági szempontból.
- VIII. A lépcsőzetes eszközbevezetés sikerességét vizsgáló eredményeinkkel alátámasztottuk, hogy egy tercier extrakciós központban a teljes TLE arzenál elérhetőségével - beleértve a kétféle aktív energiaközlő hüvelyt és a szívsebészeti háttérrel is - lehet elérni a legkedvezőbb klinikai kimenetelt.

## 6. EREDMÉNYEINK HATÁSA A KLINIKAI GYAKORLATRA

- I. A dronedaronnal végzett vizsgálataink, melyek a készítmény katéterablációt követő alkalmazhatóságára fókuszáltak, bekerültek a legújabb, 2023-ban kiadott, átfogó, amerikai szakmai ajánlásba (2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation)[Joglar 2023]. Közleményünk közvetlen alapját képezi a katéterablációt követő antiaritmiás gyógyszeres kezelésre vonatkozó ajánlásnak (Class of recommendation: 2a; Level of evidence: A).
- II. A kvadripoláris CRT rendszerek alkalmazására vonatkozó metaanalízisünk hivatkozásként szerepel az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology) által életre hívott, multidiszciplináris, a kardiális reszinkronizációs terápia optimalizált alkalmazására vonatkozó szakmai állásfoglalásban (Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care. A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology) [Mullens 2020].
- III. A reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek multidiszciplináris utánkövetésére vonatkozóan, vezető hazai szakértők a közelmúltban a klinikai válasz optimalizálásának céljából átfogó ajánlásokat dolgoztak ki [Kosztin és mtsai. A kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek interdiszciplináris gondozása. *Cardiologia Hungarica* 2023;53:365–74]. Az ajánlás szerint az implantáció során lehetőség szerint kvadripoláris rendszerek alkalmazása javasolt hivatkozva a vonatkozó közleményeinkre.
- IV. A transzvenás elektróda extrakció utáni hosszútávú utánkövetéses vizsgálatunk megerősítette a kritikus reimplantációs stratégia létjogosultságát és biztonságosságát. Vizsgálatunkra több, aktuális, erre a kérdéskörre vonatkozó szakértő állásfoglalás és vizsgálat is hivatkozik (pl. Practical Considerations for Cardiac Electronic Devices Reimplantation Following Transvenous Lead Extraction Due to Related Endocarditis [Ali 2023]; Implantable loop recorder as a strategy following cardiovascular implantable electronic device extraction without reimplantation. [Birs 2022]; Antibiotic-Eluting Envelopes for the Prevention of Cardiac Implantable Electronic Device Infections: Rationale, Efficacy, and Cost-Effectiveness [Traykov 2022].
- V. A transzvenás elektróda extrakció során elsőként választandó aktív energiaközlő hüvely választásának kérdése jelenleg sem tisztázott, aktuálisan is forrongó klinikai téma. Vizsgálatunkra két robosztus metaanalízis és több, ezt a kérdéskört vizsgáló magas impaktú

tanulmány is hivatkozik (pl. Comparison of non-laser and laser transvenous lead extraction: a systematic review and meta-analysis [Akhtar 2023]; Safety and success of transvenous lead extraction using excimer laser sheaths: a meta-analysis of over 1700 patients [Rinaldi 2023]; Extraction outcomes of implantable cardioverter-defibrillator leads vary by manufacturer and model family [Hayashi 2023]. Újabb szakértői állásfoglalás vagy hivatalos szakmai ajánlás a kérdésben még nem született.

## 7. A TÉZISEK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. **Vamos M**, Hohnloser SH. Amiodarone and Dronedaron: An Update. *Trends in Cardiovasc Med.* 2016;26(7):597-602. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.014.
2. **Vamos M**, Calkins H, Kowey PR, Torp-Pedersen CT, Corp Dit Genti V, Wieloch M, Koren A, Hohnloser SH. Efficacy and safety of dronedarone in patients with a prior ablation for atrial fibrillation/flutter: Insights from the ATHENA study. *Clinical Cardiology* 2020;43:291-297. doi: 10.1002/clc.23309.
3. **Vamos M**, Oldgren J, Nam GB, Lip G, Calkins H, Zhu J, Ueng KC, Ludwigs U, Wieloch M, Stewart J, Hohnloser SH. Dronedaron versus placebo in patients with atrial fibrillation or atrial flutter across a range of renal function: a post hoc analysis of the ATHENA trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022 Jun 8;8(4):363-371. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab090.
4. **Vámos M**, Szabó B, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ. Managing phrenic nerve stimulation with quadripolar left ventricular lead. *Cardiologia Hungarica* 2013;43:13-14.
5. Braun O, **Vamos M**, Erath JW, Hohnloser SH. How to maximize QRS narrowing. *Herzschr Elektrophys.* 2019 Jun;30(2):229-232. doi: 10.1007/s00399-019-0616-0.
6. Erath JW, **Vamos M**, Domokos D, Benz AP, Bari Z, Bogyi P, Duray GZ, Hohnloser SH. Effects of implantation of quadripolar left ventricular leads on CRT response. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019 Jun;55(1):73-81. doi: 10.1007/s10840-019-00545-8.
7. Erath JW, Benz AP, Hohnloser SH, **Vamos M**. 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 Oct 1;21(10):1543-1549. doi: 10.1093/europace/euz196.
8. Kosztin A, Polgár B, Kónyi A, Hejje L, Geller L, **Vámos M**. Interdisciplinary care of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Cardiologia Hungarica* 2023; 53: 365–374. doi: 10.26430/CHUNGARICA.2023.53.4.365.
9. Benak A, Kohari M, Besenyi Z, Makai A, Saghy L, **Vamos M**. Management of CIED infection by a complete interdisciplinary approach. *Herzschriftmacherther Elektrophysiol.* 2021 Mar;32(1):124-127. doi: 10.1007/s00399-020-00728-1.
10. Zsigmond EJ, Miklos M, Vida A, Benak A, Makai A, Schvartz N, Klausz G, Hegedus Z, Bogats G, Saghy L, **Vamos M**. Reimplantation and long-term mortality after transvenous lead extraction in a high risk, single-center cohort. *J Interv Card Electrophysiol.* 2023;66(4):847-855. doi: 10.1007/s10840-021-00974-4.
11. Zsigmond EJ, Saghy L, Benak A, Miklos M, Makai A, Hegedus Z, Alacs E, Agocs S, **Vamos M**. A head-to-head comparison of laser vs. powered mechanical sheaths as first choice and second line extraction tools. *Europace.* 2023 Feb 16;25(2):591-599. doi: 10.1093/europace/euac200.

## 8. IRODALMI HIVATKOZÁSOK

1. 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; MIRACLE Study Group. (2002) Multicenter InSync Randomised Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 346: 1845-1853. doi: 10.1056/NEJMoa013168
2. Akhtar Z, Kontogiannis C, Georgiopoulos G, Starck CT, Leung LWM, Lee SY, Lee BK, Seshasai SRK, Sohal M, Gallagher MM. Comparison of non-laser and laser transvenous lead extraction: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2023 Nov 2;25(11):eua316. doi: 10.1093/europace/eaad316
3. Al-Hijji MA, Killu AM, Yousefian O, Hodge DO, Park JY, Hebsur S, El Sabbagh A, Pretorius VG, Ackerman MJ, Friedman PA, Birgersdotter-Green U, Cha YM. Outcomes of lead extraction without subsequent device reimplantation. *Europace*. 2017 Sep 1;19(9):1527-1534. doi: 10.1093/europace/euw184
4. Bencardino G, Di Monaco A, Russo E, Colizzi C, Perna F, Pelargonio G, Narducci ML, Gabrielli FA, Lanza GA, Rebuzzi AG, Crea F. Outcome of Patients Treated by Cardiac Resynchronization Therapy Using a Quadripolar Left Ventricular Lead. *Circ J*. 2016;80(3):613-8. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0932
5. Birs A, Darden D, Eskander M, Pollema T, Ho G, Birgersdotter-Green U. Implantable loop recorder as a strategy following cardiovascular implantable electronic device extraction without reimplantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022 Jul;45(7):853-860. doi: 10.1111/pace.14519
6. Bongiorno MG, Burri H, Deharo JC, Starck C, Kennergren C, Saghy L, Rao A, Tascini C, Lever N, Kutarski A, Fernandez Lozano I, Strathmore N, Costa R, Epstein L, Love C, Blomstrom-Lundqvist C; ESC Scientific Document Group. 2018 EHRA expert consensus statement on lead extraction: recommendations on definitions, endpoints, research trial design, and data collection requirements for clinical scientific studies and registries: endorsed by APHRS/HRS/LAHRs. *Europace*. 2018 Jul 1;20(7):1217. doi: 10.1093/europace/euy050. Erratum in: *Europace*. 2018 Jul 1;20(7):1167. doi: 10.1093/europace/euy070
7. Boriani G, Connors S, Kalarus Z, Lemke B, Mullens W, Osca Asensi J, Raatikainen P, Gazzola C, Farazi TG, Leclercq C. Cardiac Resynchronization Therapy With a Quadripolar Electrode Lead Decreases Complications at 6 Months: Results of the MORE-CRT Randomized Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016 Apr;2(2):212-220. doi: 10.1016/j.jacep.2015.10.004.
8. 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) Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 350: 2140-2150. doi: 10.1056/NEJMoa032423
9. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14(10): e275–e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
10. Camm AJ, Dorian P, Hohnloser SH, Kowey PR, Tyl B, Ni Y, Vandzhura V, Maison-Blanche P, de Melis M, Sanders P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of S66913 in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019 Jan 1;5(1):21-28. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy022
11. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. (2001) Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 344: 873-880. doi: 10.1056/NEJM200103223441202
12. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. 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*. 2013 Dec;34(46):3547-56. doi: 10.1093/eurheartj/eh290

13. Diemberger I, Biffi M, Lorenzetti S, Martignani C, Raffaelli E, Ziacchi M, Rapezzi C, Pacini D, Boriani G. Predictors of long-term survival free from relapses after extraction of infected CIED. *Europace*. 2018 Jun 1;20(6):1018-1027. doi: 10.1093/europace/eux121
14. Döring M, Hienzsch L, Ebert M, Lucas J, Dagues N, Kühl M, Hindricks G, Knopp H, Richter S. Extraction of infected cardiac implantable electronic devices and the need for subsequent re-implantation. *Int J Cardiol*. 2020 Jun 15;309:84-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.044
15. Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy JI Jr, Murphy EJ, Goldschlager N. Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone. *Am J Med*. 2016 May;129(5):468-75. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.039
16. Gaztañaga L, Frankel DS, Kohari M, Kondapalli L, Zado ES, Marchlinski FE. Time to recurrence of atrial fibrillation influences outcome following catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2013 Jan;10(1):2-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.09.005
17. Gomes S, Cranney G, Bennett M, Giles R. Long-Term Outcomes Following Transvenous Lead Extraction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016 Apr;39(4):345-51. doi: 10.1111/pace.12812
18. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS*, 12th Edition, The McGraw-Hill Companies, ISBN: 978-0-07-176939-6
19. Goto S, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, Dominguez H, Illingworth L, Gibbs H, Goldhaber SZ, Goto S, Jing ZC, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, Lim TW, Oh S, Sawhney JPS, Turpie AGG, van Eickels M, Verheugt FWA, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Management and 1-Year Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Results From the Prospective GARFIELD - AF Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019 Feb 5;8(3):e010510. doi: 10.1161/JAHA.118.010510
20. Hayashi K, Callahan T, Rickard J, Younis A, Baranowski B, Martin D, Nakhla S, Tabaja C, Wilkoff BL. Extraction outcomes of implantable cardioverter-defibrillator leads vary by manufacturer and model family. *Europace*. 2023 Dec 6;25(12):eua4345. doi: 10.1093/europace/eua4345
21. Hohnloser SH, Connolly SJ, Crijns HJ, Page RL, Seiz W, Torp-Petersen C. Rationale and design of ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Jan;19(1):69-73. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.01016.x
22. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Feb 12;360(7):668-78. doi: 10.1056/NEJMoa0803778. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2487. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1481.
23. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, Eckhardt LL, Goldberger ZD, Gopinathannair R, Gorenek B, Hess PL, Hlatky M, Hogan G, Ibeh C, Indik JH, Kido K, Kusumoto F, Link MS, Linta KT, Marcus GM, McCarthy PM, Patel N, Patton KK, Perez MV, Piccini JP, Russo AM, Sanders P, Streur MM, Thomas KL, Times S, Tisdale JE, Valente AM, Van Wagoner DR. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jan 2;83(1):109-279. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.017. Epub 2023 Nov 30. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2024 Mar 5;83(9):959. doi: 10.1016/j.jacc.2024.01.020. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jun 25;83(25):2714. doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.033
24. Kosztin A, Polgár B, Kónyi A, Hejmel L, Gellér L, Vámos M. Interdisciplinary care of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Cardiologia Hungarica* 2023; 53: 365–374. doi: 10.26430/CHUNGARICA.2023.53.4.365
25. Kolek MJ, Dresen WF, Wells QS, Ellis CR. Use of an antibacterial envelope is associated with reduced cardiac implantable electronic device infections in high-risk patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013 Mar;36(3):354-61. doi: 10.1111/pace.12063
26. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R, Cha YM, Clancy J, Deharo JC, Ellenbogen KA, Exner D, Hussein AA, Kennergren C, Krahn A, Lee R, Love CJ, Madden RA,

- Mazzetti HA, Moore JC, Parsonnet J, Patton KK, Rozner MA, Selzman KA, Shoda M, Srivathsan K, Strathmore NF, Swerdlow CD, Tompkins C, Wazni O. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017 Dec;14(12):e503-e551. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.001. Epub 2017 Sep 15. Erratum in: *Heart Rhythm*. 2021 Oct;18(10):1814. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.06.1174
27. Kutiyafa V. Cardiac Resynchronization Therapy. State of the Art Review For the 25th Anniversary of Cardiac Resynchronization Therapy. *Cardiologia Hungarica* 2019; 49: 81–87. doi: 10.26430/CHUNGARICA.2019.49.2.81
  28. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical pharmacokinetics in kidney disease: fundamental principles. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1085–1095. doi: 10.2215/CJN.00340118
  29. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. 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*. 2008 Dec 2;52(23):1834-1843. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.027
  30. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge (published correction appears in *Int J Stroke* 2020 Jan 28; 1747493020905964). *Int J Stroke* 2021; 16(2): 217–221. doi: 10.1177/1747493019897870
  31. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855
  32. Merchant FM, Levy MR, Kelli HM, Hoskins MH, Lloyd MS, Delurgio DB, Langberg JJ, Leon AR, El-Chami MF. Predictors of Long-Term Survival Following Transvenous Extraction of Defibrillator Leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015 Nov;38(11):1297-303. doi: 10.1111/pace.12733
  33. Monsefi N, Waraich HS, Vamos M, Erath J, Sirat S, Moritz A, Hohnloser SH. Efficacy and safety of transvenous lead extraction in 108 consecutive patients: a single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 May 1;28(5):704-708. doi: 10.1093/icvts/ivy351
  34. 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; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1329-38. doi: 10.1056/NEJMoa0906431
  35. Muk B, Vámos M, Bógyi P, Szabó B, Dékány M, Vágány D, Majoros Z, Borsányi T, Duray GZ, Kiss RG, Nyolczas N. The impact of serum concentration-guided digoxin therapy on mortality of heart failure patients: A long-term follow-up, propensity-matched cohort study. *Clin Cardiol*. 2020 Dec;43(12):1641-1648. doi: 10.1002/clc.23500
  36. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, Dickstein K, Linde C, Vernooy K, Leyva F, Bauersachs J, Israel CW, Lund LH, Donal E, Boriani G, Jaarsma T, Berruezo A, Traykov V, Yousef Z, Kalarus Z, Cosedis Nielsen J, Steffel J, Vardas P, Coats A, Seferovic P, Edvardsen T, Heidebuchel H, Ruschitzka F, Leclercq C. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Dec;22(12):2349-2369. doi: 10.1002/ejhf.2046
  37. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1261-1274. doi: 10.1001/jama.2019.0693

38. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003 Feb 19;289(7):871-8. doi: 10.1001/jama.289.7.871
39. Rinaldi CA, Diemberger I, Biffi M, Gao YR, Sizto E, Jin N, Epstein LM, Defaye P. Safety and success of transvenous lead extraction using excimer laser sheaths: a meta-analysis of over 1700 patients. *Europace*. 2023 Nov 2;25(11):eua298. doi: 10.1093/europace/eua298
40. Rottner L, Bellmann B, Lin T, Reissmann B, Tönnis T, Schleberger R, Nies M, Jungen C, Dinshaw L, Klatt N, Dickow J, Münkler P, Meyer C, Metzner A, Rillig A. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives. *Cardiol Ther*. 2020 Jun;9(1):45-58. doi: 10.1007/s40119-019-00158-2
41. Sághy L, Zsigmond EJ, Benák A, Makai A, Miklós M, Klausz G, Vámos M. Transz vénás elektróda extrakció a Szegedi Tudományegyetemen: 10 év tapasztalata [Transvenous lead extraction at the University of Szeged: 10-year experience]. *Orv Hetil*. 2023 Dec 10;164(49):1954-1964. doi: 10.1556/650.2023.32893.
42. Shariff N, Eby E, Adelstein E, Jain S, Shalaby A, Saba S, Wang NC, Schwartzman D. Health and Economic Outcomes Associated with Use of an Antimicrobial Envelope as a Standard of Care for Cardiac Implantable Electronic Device Implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jul;26(7):783-9. doi: 10.1111/jce.12684
43. Sharma S, Lee BK, Garg A, Peyton R, Schuler BT, Mason P, Delnoy PP, Gallagher MM, Hariharan R, Schaerf R, Du R, Serratore ND, Starck CT. Performance and outcomes of transvenous rotational lead extraction: Results from a prospective, monitored, international clinical study. *Heart Rhythm O2*. 2021 Mar 2;2(2):113-121. doi: 10.1016/j.hroo.2021.02.005
44. Sperzel J, Dänschel 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, Saberli L, Hallier B, Simon M, Rinaldi CA. First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace*. 2012 Mar;14(3):365-72. doi: 10.1093/europace/eur322
45. Starck CT, Gonzalez E, Al-Razzo O, Mazzone P, Delnoy PP, Breitenstein A, Steffel J, Eulert-Grehn J, Lanmüller P, Melillo F, Marzi A, Sohal M, Domenichini G, Gallagher MM. Results of the Patient-Related Outcomes of Mechanical lead Extraction Techniques (PROMET) study: a multicentre retrospective study on advanced mechanical lead extraction techniques. *Europace*. 2020 Jul 1;22(7):1103-1110. doi: 10.1093/europace/euaa103.
46. Traykov V, Blomström-Lundqvist C. Antibiotic-Eluting Envelopes for the Prevention of Cardiac Implantable Electronic Device Infections: Rationale, Efficacy, and Cost-Effectiveness. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 28;9:855233. doi: 10.3389/fcvm.2022.855233
47. Tsaban G, Ostrovsky D, Alnsasra H, Burrack N, Gordon M, Babayev AS, Omari Y, Kezerle L, Shamia D, Bereza S, Konstantino Y, Haim M. Amiodarone and pulmonary toxicity in atrial fibrillation: a nationwide Israeli study. *Eur Heart J*. 2024 Feb 1;45(5):379-388. doi: 10.1093/eurheartj/ehad726
48. Turakhia MP, Cao M, Fischer A, Nabutovsky Y, Sloman LS, Dalal N, Gold MR. Reduced Mortality Associated With Quadripolar Compared to Bipolar Left Ventricular Leads in Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016 Aug;2(4):426-433. doi: 10.1016/j.jacep.2016.02.007
49. Vámos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015 Jul 21;36(28):1831-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv143
50. Vámos M, Szabó B, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ. Managing phrenic nerve stimulation with quadripolar left ventricular lead. *Card Hung*. 2013;43:13-14.
51. Wazni O, Epstein LM, Carrillo RG, Love C, Adler SW, Riggio DW, Karim SS, Bashir J, Greenspon AJ, DiMarco JP, Cooper JM, Onufer JR, Ellenbogen KA, Kutalek SP, Dentry-Mabry S, Ervin CM, Wilkoff BL. Lead extraction in the contemporary setting: the LExICon study: an observational retrospective study of consecutive laser lead extractions. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb 9;55(6):579-86. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.070. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 9;55(10):1055.
52. Wilkoff BL, Byrd CL, Love CJ, Hayes DL, Sellers TD, Schaerf R, Parsonnet V, Epstein LM, Sorrentino RA, Reiser C. Pacemaker lead extraction with the laser sheath: results of the pacing lead extraction with the excimer sheath (PLEXES) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1671-6. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00074-1

## 9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném megköszönni szüleimnek, hogy lehetővé tették tanulmányaimat, fáradhatatlanul lelkesítettek és segítettek az élet minden területén mind a mai napig.

Középiskolai tanárainknak is szeretnék köszönetet mondani, külön kiemelve Mándics Dezső Tanár Urat, aki oly sok időt szánt a szabadidejéből, hogy felkészítsen a biológia versenyekre és a mai napig példát jelent számomra, mint hiteles és elkötelezett oktató.

Hálás vagyok klinikai kutatói pályám legfontosabb szereplőjének, Stefan H. Hohnloser Professzor Úrnak (Frankfurti Egyetemi Klinika, Goethe Egyetem, Németország), aki igazi mesterként formálta tudományos gondolkodásomat, lehetőséget adott számos kutatásba bekapcsolódni, mindvégig támogatott azok véghezvitelében, a tervezéstől, a kivitelezésen át, egészen a cikkek nyelvi megformálásáig. Köszönöm minden szakmai, tudományos és emberi tanácsát, kritikai észrevételeit és megtisztelő barátságát.

Köszönöm PhD témavezetőmnek, Prof. Dr. Duray Gábor Zoltán Professzor Úrnak, hogy bevezetett az invazív elektrofiziológia világába, és lelkesített a kutatómunka iránt. Hálás vagyok, hogy szakmai és tudományos céljaim elérésében mindenkor mellettem állt.

Ezúton köszönöm Prof. Dr. Kiss Róbert Gábor, Prof. Dr. Nyolczas Noémi, Dr. Székely Ádám, Dr. Nieszner Éva, Dr. Borsányi Tünde főorvosoknak, akik szakmai és emberi tanácsaikkal segítettek orvosi pályám kezdetén, bevezettek a gyógyítás rejtelmeibe, precíz munkára tanítottak és példát mutattak számomra, milyen az igazi orvos-beteg kapcsolat.

Magyarországi visszatérésemet követően jelenlegi munkahelyem, a Szegei Tudományegyetem vált klinikai, oktatói és tudományos bázissommá. Itt számos kollégától kaptam elismerést, befogadást, segítségét. Külön is szeretném kiemelni Prof. Dr. Szili-Török Tamás Professzor Úr és Dr. Sággy László Tanár Úr szüntelen támogatását. Köszönettel tartozom Dr. Pap Róbertnek, Dr. Bencsik Gábornak és Dr. Makai Attilának is az elektrofiziológia területén nyújtott mentori támogatásukért. A mindennapi klinikai és kutató munkám nem valósulhatott volna meg szakasszisztenseink, szakápolóink és adminisztrátoraink áldozatos és professzionális munkája nélkül. Köszönöm Irsai Farkas Ildikó vezető asszisztensnek és Márkné Egervári Mária vezető ápolónak, hogy mindezt szaktudássukkal, precizitásukkal, türelmükkel és szeretetükkel koordinálják.

Az elvégzett számos tudományos munka, adatgyűjtés, megírt publikáció természetesen nem valósulhatott volna meg kutatótársaim és témavezetésem mellett közreműködő fiatalabb kollégáim nélkül. Többek azóta PhD és habilitációs fokozatot is szereztek, mely igen nagy büszkeség számomra. A teljesség igénye nélkül szeretnék kiemelni néhány nevet: Dr. Julia W. Honold-Erath (Németország), Dr. Alexander P. Benz (Németország/Kanada), Dr. Bári Zsolt, Dr. Bogyi Péter, Dr. Muk Balázs, Dr. Vágvolgyi Anna, Dr. Simon András, Dr. Zsigmond Előd

János, Dr. Pilecky Dávid, Dr. Kosztin Annamária, Dr. Olivia Braun (Németország), Dr. Kupó Péter, Dr. Miklós Márton, Dr. Benák Attila, Dr. Krányák Dóra, Dr. Gausz Flóra Diána, Dr. Szőnyi Mihály, Dr. Bánfi-Bacsárdi Fanni, Dr. Matthias Ernst (Ausztria), Dr. Paul Emmanuel Gedeon (Egyesült Királyság), és Dr. Kazareczki Letícia. Köszönöm nekik, hogy a közös munkánk során én magam is tanulhattam tőlük!

Kutatói, oktatói és klinikusi pályám során számos további orvos és szakdolgozó kolléga állt mellettem, segítette a mindennapi munkám, türelmesen alkalmazkodva a munkatempómhoz, újabb és újabb ötleteimhez. Ez a lista értelemszerűen itt sem lehet teljes, de néhányukat külön is szeretném kiemelni: Dr. Katrin Hemmann (Németország), Dr. Sami Sirat (Németország), Antje Steidl (Németország), Kovács Erika, Tajthy Beatrix, Dr. Kovács Attiláné.

A nemzetközi tudományos életből kiemelném még Prof. Mauro Biffi (Olaszország) emberi és szakmai támogatását.

Köszönetet érdemelnek azon betegek is, akik részt vettek az ATHENA tanulmányban, amelyet a Sanofi US Inc. finanszírozott.

A tudományos és klinikai elektrofiziológiai munka magas minőségű, korszerű technikai háttérrel is igényel. Mindenképpen szeretném kifejezni hálámat legfontosabb partnercégeink azon szakemberei felé is, akiktől az elmúlt években oly sok támogatást, új tudást, továbbképzési és előadói lehetőséget kaptam.

Végezetül, szeretném kiemelni, hogy az eredményes szakmai életút háttérét szerető és támogató családom adta. Kiemelten köszönöm feleségemnek, Krisztinának, aki nélkül mindezt nem tudtam volna teljesíteni. Köszönöm gyermekeim, Gellért, Vince és Johanna motiváló tiszteletét, szeretetét és türelmét, mellyel a sok munkával töltött órámat fogadták. Köszönöm sok közelebbi és távolabbi családtagomnak és számos barátomnak, akik körbevettek, bíztattak, elviseltek, meghallgattak és akik mellett időről-időre megélhettem, hogy az embert nem csak a munkája és szakmai szerepe teszi emberré.

*Deo Gratias!*