

**Streszczenie pracy doktorskiej lek. Macieja Dębskiego pt. „*Long-term follow-up of patients with DDD pacemaker*” (“*Długotrwała obserwacja pacjentów z kardiostymulatorem DDD*”)**

## **Wstęp**

Dwujamowa (DDD) stymulacja serca jest najpowszechniej stosowanym trybem stymulacji w większości krajów na świecie, a jej użycie stale wzrasta w wartościach bezwzględnych i procentowo względem pozostałych trybów stymulacji. Pomimo rozpowszechnionego stosowania stymulacji dwujamowej, dotychczas badacze analizowali przeżycie głównie populacji kolejnych pacjentów z implantowanym każdym rodzajem rozrusznika serca lub populacji z jednym typem wskazania do stymulacji na przykład z zespołem chorego węzła zatokowego. Co więcej, wskaźniki umieralności nie obrazują w jakim stopniu skróciło się życie danej podgrupy pacjentów z powodu przedwczesnej umieralności. Wskaźnik utraconych standardowych przewidywanych lat życia został wprowadzony przez Światową Organizację Zdrowia i Bank Światowy i jest coraz powszechniej wykorzystywany w badaniach epidemiologicznych jako miara opisująca stan zdrowia populacji i oceniająca przedwczesną umieralność w jednostkach utraconego czasu życia. Na przestrzeni dekad istotnie zmieniła się konstrukcja elektrod stymulujących. Jednakże, pomimo znacznego rozwoju technologicznego elektrody endokawitarne pozostają najbardziej zawodną częścią kardiostymulatora. Dysfunkcje elektrod obok infekcji układu stymulującego są główną przyczyną reoperacji. Pociąga to za sobą konieczność poszerzania i uaktualniania stanu wiedzy na temat trwałości elektrod. Równie istotnym i często napotykanym problemem podczas klinicznej obserwacji populacji z rozrusznikiem DDD jest rozwój utrwalonego migotania przedsionków, które uniemożliwia synchroniczną stymulację dwujamową. Wpływ rozwoju utrwalonego migotania przedsionków na przeżycie pacjentów z rozrusznikiem dwujamowym nie był dotychczas badany.

## **Cel**

Celem pracy opartej na czterech oryginalnych publikacjach była ocena długoterminowej prognozy pacjentów z implantowanym kardiostymulatorem DDD i analiza występowania komplikacji podczas klinicznej obserwacji. Cele szczegółowe przedstawione w omawianych pracach obejmowały:

- 1) Określenie czynników ryzyka związanych ze zwiększoną śmiertelnością spośród wyjściowych parametrów demograficznych i klinicznych oraz porównanie przeżywalności pacjentów z rozrusznikiem dwujamowym z populacją ogólną.
- 2) Określenie kierunku i tempa zmian w utraconych latach życia mieszkańców Małopolski ze stymulatorem DDD, którzy zmarli w czasie obserwacji.
- 3) Ocenę czynników ryzyka i częstości występowania dysfunkcji elektrod endokawitarnych.
- 4) Analizę częstości występowania utrwalonego migotania przedsionków w odległej obserwacji klinicznej, ocenę wpływu wyjściowych zmiennych demograficznych i klinicznych na pojawienie się utrwalonego migotania przedsionków, a także badanie związku pomiędzy utrwalonym migotaniem przedsionków a śmiertelnością.

### **Metodyka**

W okresie od 4 X 1984 do 31 XII 2014 trzy tysiące dziewięćset trzydziestu dwóch kolejnych pacjentów zostało przyjętych do Oddziału Klinicznego Elektrokardiologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II i przeszło zabieg pierwszorazowej implantacji kardiostymulatora DDD. Retrospektywną obserwację zakończono w dniu 31 VIII 2016. Następnie z centralnego rejestru PESEL uzyskano informację o przeżyciu pacjentów. Do analizy porównawczej obserwowanego i przewidywanego przeżycia pacjentów z rozrusznikiem dwujamowym wykorzystano tablice życia opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny. Dodatkowo, dla mieszkańców Małopolski, którzy zmarli w latach 1999–2015, przeprowadzono analizę trendów utraconych lat życia. Spośród niepożądanych zdarzeń występujących w trakcie obserwacji klinicznej pacjentów analizowano infekcje łoży,

odelektrodowe infekcyjne zapalenie wsierdza, perforacje serca, dyslokacje, uszkodzenia elektrod i rozwój utrwalonego migotania przedsionków definiowane wg powszechnie uznanych kryteriów diagnostycznych.

## **Wyniki**

Do badania przeżywalności pacjentów po implantacji kardiostymulatora DDD włączono 3928 pacjentów ze zweryfikowanym przeżyciem na koniec badania. Średni czas obserwacji pomiędzy implantacją a zgonem lub końcem badania wynosił  $7,7 \pm 5,3$  lat. Krzywe obserwowanego i przewidywanego na podstawie tablic życia GUS przeżycia przecięły się w 12. roku obserwacji, przy czym przeżycie obserwowane było istotnie gorsze niż przewidywane w ciągu pierwszych 12 lat obserwacji i istotnie lepsze w późniejszym okresie. Prawdopodobieństwo 1, 5, 10 i 20-letniego przeżycia wyniosło odpowiednio 96%, 82%, 62% i 32%. Jedynie płeć męska i rosnący wiek były negatywnie związane z przeżyciem, podczas gdy pozycja elektrody komorowej (wierzchołkowa lub niewierzchołkowa), wywiad migotania przedsionków, wskazanie do implantacji (blok przedsionkowo-komorowy lub zespół chorego węzła zatokowego) i infekcja układu stymulującego nie miały istotnego wpływu. Po zastosowaniu korekcji względem wieku i płci dziesięcioletnie przeżycie pacjentów, u których wszczepiono rozrusznik w ostatniej dekadzie (2005–2014) było statystycznie istotnie lepsze niż w dekadzie poprzedzającej (1995–2004). Wśród 1211 mieszkańców Małopolski, którzy zmarli w latach 1999–2015, długość życia po wszczepieniu rozrusznika wzrastała ze średnią roczną procentową zmianą 7,4%,  $P < 0,05$ , pomimo stopniowo rosnącego wieku podczas implantacji. Zaobserwowano zmniejszenie się utraconych lat życia ze średnio 17,4 lat w 1999 roku do średnio 9 lat w 2015 roku, ze średnią roczną zmianą procentową -4%. Wśród 3771 pacjentów, którzy pozostali w kontroli Poradni Kontroli Stymulatorów po wypisie ze szpitala, w średnim czasie  $6,5 \pm 5,2$  lat obserwacji klinicznej implantowano 7887 elektrod przedsionkowych i komorowych w trakcie

pierwszego i kolejnych zabiegów. Dysfunkcja elektrody definiowana jako dyslokacja, perforacja lub uszkodzenie miała miejsce u odpowiednio 1,2%, 0,1% i 4,2% elektrod i 2,4%, 0,3% i 7,3% pacjentów. Prawidłową funkcję elektrody po 5, 10, 15 i 20 latach od implantacji stwierdzono u odpowiednio 98%, 94%, 90% i 86% elektrod dwubiegunowych. Istotny związek z uszkodzeniem elektrody miały młodszy wiek podczas implantacji elektrody, jednobiegunowa konstrukcja elektrody w porównaniu do dwubiegunowej budowy, wprowadzenie elektrody przez nakłucie żyły podobojczykowej w porównaniu do wenesekcji żyły odpromieniowej i izolacja elektrody poliuretanem 80A w stosunku do izolacji silikonem lub poliuretanem 55D. Ponadto, dwubiegunowe elektrody izolowane silikonem firmy Biotronik były istotnie trwalsze od zarówno odpowiedników firmy Medtronic jak i Vitatron, przy czym elektrody Vitatron były najbardziej podatne na uszkodzenie. Prawidłową funkcję po sześciu latach zachowało 95,6% elektrod Medtronic CapSureFix Novus 5076. Utrwalone migotanie przedsionków wystąpiło u 717 pacjentów (19%) spośród badanej grupy 3771 pacjentów po średnio  $4,6 \pm 4,1$  latach po implantacji. Czynnikiem związanym z pojawieniem się utrwalonego migotania przedsionków była płeć męska, wzrastający wiek podczas implantacji i wywiad migotania przedsionków przed wszczepieniem rozrusznika, natomiast wskazanie do implantacji i położenie elektrody komorowej nie miały istotnego związku z pojawieniem się utrwalonego migotania przedsionków. Po korekcji dla wieku i płci rozwój utrwalonego migotania przedsionków około półtorakrotnie zwiększał ryzyko zgonu,  $P < 0,001$ .

## **Wnioski**

1) Przeżywalność w badanej populacji istotnie statystycznie przewyższyła przeżywalność przewidywaną na podstawie danych GUS po 12. roku obserwacji po pierwszorazowej implantacji. 2) Tylko płeć męska i wzrastający wiek w czasie implantacji były istotnymi czynnikami wpływającymi na przeżycie badanej populacji pacjentów.

- 3) Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie się liczby utraconych lat życia pomiędzy 1999 a 2015 rokiem.
- 4) Uszkodzenia elektrod są często występującym powikłaniem w odległej obserwacji. Młodszy wiek pacjenta i nakłucie żyły podobojczykowej w porównaniu do wenesekcji żyły odpromieniowej istotnie podnosiło ryzyko wystąpienia uszkodzenia elektrody.
- 5) Utrwalone migotanie przedsionków rozwinęła blisko jedna piąta populacji. Czynnikiem ryzyka była płeć męska, starszy wiek podczas implantacji i wywiad migotania przedsionków.
- 6) Utrwalone migotanie przedsionków istotnie zwiększało śmiertelność w populacji pacjentów z kardiostymulatorem DDD.

## **Summary**

### **Introduction**

Currently, dual-chamber (DDD) pacing is by far the most widely utilized pacing modality in clinical practice in many parts of the world and its use is exhibiting an increasing trend. Despite its widespread use, the very-long-term survival of patients with DDD pacemakers has not been addressed separately from other pacing modalities in an analysis of an unselected real-world cohort. Furthermore, death rates alone do not provide a complete picture of the burden that deaths impose on the population. Another useful measure introduced by the World Health Organization and the World Bank, which has been gaining increasing popularity in epidemiological reports, is the standard expected years of life lost. Major advancements have been made in the design of pacing leads. However, despite significant technological progress, pacing leads still remain the most vulnerable component of transvenous pacing systems. Lead-related complications along with device infections are one of the primary reasons for reoperation. This warrants ongoing need to update our knowledge on the long-term performance of pacing leads. Finally, another frequently encountered problem in the management of a patient with DDD pacemaker is development of permanent atrial fibrillation, which impedes dual-chamber pacing. The relation between permanent atrial fibrillation development and mortality in this subset of patients has not been investigated yet.

### **Aim**

Four original publications aimed to evaluate the prognosis of DDD pacemaker recipients and analyse the long-term complications. Detailed analyses addressed:

- 1) Risk factors associated with mortality and comparison of observed versus age- and gender-matched expected survival based on national life tables.

2) Trends of standard expected years of life lost among deceased inhabitants of Małopolska Province.

3) The rate of lead-related complications and identifying the predictors of lead failure.

4) Risk factors favouring development of permanent AF and assessment of its effect on long-term survival.

## **Methods**

The study cohort consisted of 3932 consecutive patients who underwent de novo DDD pacemaker implantation at Department of Electrophysiology of John Paul II Hospital in Krakow between 4<sup>th</sup> October 1984 and 31<sup>st</sup> December 2014. Each patient was followed up after pacemaker implantation up to 31<sup>st</sup> August 2016 or the time of death. The information on patients' vital status was collected from the national death registration system. The endpoint was all-cause mortality. Observed survival was compared with expected survival based on the life expectancy tables published by Statistics Poland. Additionally, for inhabitants of Małopolska Province, who died between 1999 and 2015 the impact of premature mortality was measured with standard expected years of life lost. Among assessed long-term adverse outcomes occurring during follow-up were local infection, lead-dependent infective endocarditis, cardiac perforation, lead dislodgement, lead failure and development of permanent atrial fibrillation defined in line with current practise guidelines.

## **Results**

Under assessment were 3928 patients with verified vital status at the end of study period. The mean observation time was  $7.7 \pm 5.3$  years. Compared to the general population, the observed survival was significantly inferior until 12 years post DDD pacemaker implant and significantly superior thereafter. Cumulative survival probability after DDD pacemaker implantation at 1, 2, 5, 10, 15 and 20 years after the procedure amounted to 96%, 92%, 82%,

62%, 46% and 32%, respectively. In multivariate analysis, male gender and higher age were the only factors significantly associated with shorter survival time, whereas indication for pacing (atrioventricular block vs sick sinus syndrome), history of pre-implant paroxysmal/persistent atrial fibrillation, right ventricular lead position (apical vs non-apical) and device infection were not associated with survival. After adjusting age and gender, the 10-year survival post implantation was superior in patients with implantation in the third decade (2005–2014) compared to patients with implantation in the second decade (1995–2004),  $P = 0.017$ . Among 1211 inhabitants of Małopolska Province the life expectancy after the implantation was increasing with average annual percentage change of 7.4%,  $P < 0.05$ , despite gradually increasing age at implant. There was noted a decreasing trend in standard expected years of life lost from on average 17.4 years in 1999 to on average 9 years in 2015. The average annual percentage change amounted to -4%,  $P < 0.05$ . There were 3771 patients who remained in follow-up after initial implant and were followed up for a mean period of  $6.5 \pm 5.2$  years. In total 7887 atrial and right ventricular leads were implanted during first and subsequent procedures. Lead malfunction which included dislodgement, cardiac perforation and lead failure occurred in 1.2%, 0.1% and 4.2% of leads and 2.4%, 0.3% and 7.3% of patients, respectively. Freedom from failure was noted in 98%, 94%, 90% and 86% of bipolar leads after 5, 10, 15 and 20 years from implantation, respectively. Independent predictors of lead failure were subclavian vein puncture relative to cephalic vein cut-down, unipolar relative to bipolar lead construction, younger age at the time of implantation, and isolation with polyurethane 80A relative to silicon or polyurethane 55D. Furthermore, the risk of failure depended on the lead manufacturer with Biotronik leads having the best durability compared to either Medtronic or Vitatron and with Vitatron leads being the most prone to failure. The six-year survival of Medtronic CapSureFix Novus amounted to 95.6%. Permanent atrial fibrillation occurred in 717 patients (19%) after a mean



period of  $4.6 \pm 4.1$  years post implant. Factors associated with the development of permanent atrial fibrillation were male gender, increasing age at implantation and history of atrial fibrillation prior to implant. On the other hand, pacing indication and lead position (apical or non-apical) were not significantly related. After adjustment for age and gender permanent atrial fibrillation increased hazard of death by nearly 1.5-fold,  $P < 0.001$ .

### **Conclusions**

- 1) The observed survival after de novo DDD pacemaker implantation was superior to the expected life expectancy after 12 years of follow-up.
- 2) Only male gender and increasing age were significantly associated with shorter survival.
- 3) The standard expected years of life lost were dropping between 1999 and 2015 from 17.4 years to 9 years with average annual percentage change of -4%.
- 4) Lead failures were a frequent complication in long-term follow-up. Younger patient's age and subclavian vein access relative to cephalic vein cut-down were significantly associated with lead failure.
- 5) Permanent atrial fibrillation was noted in one fifth of the cohort. The risk factors were male gender, increasing age at implantation and a history of atrial fibrillation prior to implant.
- 6) Permanent atrial fibrillation occurrence was significantly associated with increased mortality after DDD pacemaker implantation.