

**Remote monitoring (távmonitorozás) szerepe az implantálható
kardiális eszközökkel élő szívelégtelen betegek utánkövetésében**

Tézisfüzet

Dr Ezer Péter

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

Szívgyógyászati Klinika

Pécs, 2023.



PhD Programvezető:

Prof. Dr. Szokodi István

PhD Témavezető:

Dr. Kónyi Attila Phd

AF: pitvarfibrilláció
ACE: angiotenzin konvertáló enzim
ARB: angiotensin receptor blokkoló
ARNI: angiotensin receptor blokkoló/nephrilizin inhibitor
BB – β receptor blokkoló

COVID-19: coronavirus betegség 2019
CFG: konvencionálisan követett csoport
CFU: konvencionális követés
CKD: krónikus vesebetegség

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség
CRT-P/D: kardiális reszinkronizációs pacemaker/defibrillátor
CIED: kardiálisan implantálható elektromos eszköz
CV: kardiovaszkuláris
ESC: Európai Kardiológus Társaság
GFR: glomeruláris filtrációs ráta
HF: szívelégtelenség

ICD: implantábilis kardioverter defibrillátor

IPE: intézetben belüli betegvizsgálat
LBBB: bal Tawara-szár blokk
LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő
LVESD: bal kamrai végszisztolés átmérő
LVEF: bal kamrai ejekciós frakció

MRA: mineralokortikoid receptor antagonist
NT pro-BNP: N terminális agyi nátriuretikus peptid
NYHA: New York Heart Association funkcionális osztály
RM: remote monitoring/ távmonitorozás
RMG: távmonitorozott csoport

Sars Cov-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-es típus
WHF: szívelégtelenség rosszabbodása

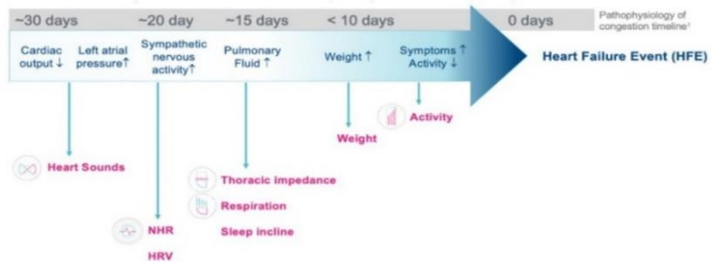
Bevezetés

A szívelégtelenség az egyik legnagyobb és egyre növekvő jelentőségű egészségügyi probléma mind az USA-ban, mind Európában. A terápiás előrelépések ellenére a szívelégtelenség miatti intézeti felvételek és az ezeket követő rehospitalizációk száma továbbra is nő és egyre jelentősebb finansziális és gazdasági jelentőséggel bír az egészségügyben.

A betegek általánosságban a pangásos tünetek, a funkcionális állapotbeli jelentős romlás miatt kerülnek intézeti felvételre. A kardiális dekompenzáció során a pitvari és kamrai töltőnyomások emelkedése a pulmonalis és szisztémás pangásos jelek megjelenését napokkal megelőzhetik, így a kardiális kondícióban történő romlás potenciálisan még az intézeti felvétel előtt detektálható lehet olyan eszközökkel, melyek pontosan mérni és követni képesek bizonyos hemodinamikai változásokat. A korai észlelés és korán megkezdett adekvát farmakológias/non-farmakológias intervenció a fenyegető dekompenzációs esemény progresszióját megelőzheti, így elkerülhető válik az intézeti hospitalizáció is. **(1.Ábra)**

Manapság számos olyan fiziológiai parameter monitorozására adott a lehetőség szívelégtelen, kardialis implantálható eszközzel (cardiac implantable electronic devices – CIED) élő betegeknél, melyek klinikai használatával a szívelégtelen betegek utánkövetése és terápiája hatékonyabb lehet.

A 2000-es évek elején megjelentek az első implantábilis kardioverter defibrillátorok, melyek egyes eszközzel kapcsolatos paraméterek (ingerlési ingerküszöb, érzékelés, elektróda impedancia, shock impedancia) fiziológiai paraméterek (nyugalmi szívfrekvencia, szívfrekvencia variabilitás, beteg aktivitás, aritmia események) folyamatos monitorozására és táv-monitorozására is megadták a lehetőséget. A monitorozásban előrelépést jelentettek az olyan mellkasi ellánállást (toracikus impedancia) mérő algoritmusok, melyek az egyéb fiziológiai paraméterek mellett predilekciós erővel rendelkeznek fenyegető kardiális dekompenzáció irányában.



1.Ábra Progresszív változások a kardiális élettani- és hemodinamikai paraméterekben kardiális dekompenzáció során.

Egyes kóréletleni változásokkal járó mérhető paraméterekben bekövetkező változások megelőzhetik a pangásos tünetek megjelenését is.

Forrás: www.bostonscientific.com/electroppsychology/heartlogic

Távmonitorozó rendszerek

A legtöbb jelenlegi ICD/CRT rendszer alkalmas a vezeték nélküli adatátvitelre. A mérhető és továbbítható paraméterek gyártótól függenek és általában meghatározott időközönként (naponta, hetente stb.) kerülnek átküldésre analóg vagy digitális telekommunikációs vagy wireless hálózati adatátvitel során egy központi szerver adatbázisba. A remote monitoring folyamatos eszköz-integritásbeli utánkövetést biztosít és a beteg szempontjából klinikailag releváns események korai detekciójában játszik kiemelendő szerepet. Abban az esetben ha az eszköz-integritás vagy az előre beprogramozott fiziológiai paraméterek terén releváns eltérés vagy változás mérhető, az eszköz vészjelzést küld a szerverrendszeren keresztül az egészségügyi ellátó személyzet felé.

A vészjelzés ingerküszöbei a gyártó által meghatározott módon - vagy eszköz programozó használatával vagy akár online is beállíthatóak lehetnek. A remote monitoring által adott vészjelzések mind klinikai (pitvarfibrilláció, kamrai aritmia, leadott nagy energiájú shock) mind technikai (abnormális elektróda impedancia, threshold, biventrikuláris ingerlési arány) jellegűek lehetnek. A különböző távmonitorozó rendszerek áttekintésében az 1.

Táblázat segít.

Manufacturer	Biotronik	Medtronic	Boston Scientific	St Jude Medical	LivaNova
Name	Home Monitoring™	Carelink™	Latitude NXT™	Merlin.net™	SMARTVIE W™
Telecommunication network	GPRS/3G	GPRS/3G, analogus phone line	3G, analogus phone line	3G, analogus phone line	GPRS, analogus phone line
Internet based availability	-	+	+	+	-
Remote monitoring	+	+	+	+	+
Remote follow-up	+	+	+	+	+
Direct data transmission	+	+	-	-	-
Patient triggered data transmission	-	+	+	+	+
Transmitter unit	mobile	stationary	stationary	stationary	stationary
Time interval of scheduled data transmission	daily	1 week – 1 year	1 week – 1 year	1 week-1 year	1 day – 1 year
Real time IEGM sample per data transmission	1	All recorded	All recorded	All recorded	Maximum 3 samples
Programmability of warning sign thresholds	+	+	+	+	-
Special attribute	Thoracic impedance monitoring	Thoracic impedance monitoring (OptVue™)	Bodyweight and blood pressure monitoring	Thoracic impedance monitoring (CorVue™)	

1. Táblázat Különböző távmonitorozó rendszerek. Prof. Dr. Zima Endre és munkacsoportja nyomán.

GPRS: General Pocket Radio Service, 3G: harmadik generációs internet hálózat, IEGM: intrakardiális electrocardiogram.

Kardiálisan implantált eszközök többparaméteres monitorozása

A kardiálisan implantálható eszközökkel élő szívelégtelen betegek többparaméteres, folyamatos monitorozása javíthatja a kardiális dekompenzációs eseményre nézve nagy rizikójú betegek azonosításának képességét és kiemelkedő szerepet játszhat egy közelgő kardiális dekompenzáció korai észlelésében és következményesen akár korai, adekvát terápiás döntés meghozatalában. A PARTNERS HF vizsgálatot egy többparaméteres észlelési algoritmus validálására tervezték, mely kardiális dekompenzációs események idő előtti felismerésében játszhat szerepet.

A PARTNERS HF vizsgálatban a szívelégtelenség detekciós algoritmus a toracikus impedancia, teljes pitvarfibrillációban töltött idő, pitvarfibrilláció alatti kamrai frekvencia, kamrai tachycardia események, betegaktivitás,

nyugalmi szívfrekvencia és szívfrekvencia variabilitás paramétereire, illetve azokban bekövetkező változásokra alapul.

A fenti paramétereiből olyan algoritmus állítható fel, mely jó eséllyel határoz meg egy olyan betegcsoportot akinek a következő 30 napban jelentősen emelkedett a rizikója dekompenzációs eseményre. A PARTNERS HF vizsgálat megmutatta, hogy amíg a toracikus impedancia pozitivitás egymagában csupán 2,7-szeresre, addig a kombinált többparaméter pozitivitás az egyes betegeknel 5,5-szörösére emeli a közelgő dekompenzációs esemény relatív rizikóját.

Hazánkban is történt vizsgálat a PARTNERS HF vizsgálatban alkalmazott szívelégtelenség detekciós algoritmus módosított változatának használatával, igen jó eredménnyel. Vámos Máté és munkatársai egy prospektív obszervációs vizsgálatban elemezték az OptiVol™ intrathoracikus folyadékindexen és módosított, kombinált szívelégtelenség detekciós algoritmus prediktív hatékonyságát. Vizsgálatukban az módosított és így optimalizált PARTNERS HF kirtériumok segítségével 86,5%-os szenzitivitással és 93,8% -os specificitással volt előrejelezhető egy fenyegető dekompenzációs esemény.

Randomizált klinikai vizsgálatok eredményei

Több randomizált klinikai vizsgálat is foglalkozott a remote monitoring potenciális előnyeivel ICD vagy CRT viselő betegpopulációban. Ezen tanulmányok összesen 8326 bevont beteg adatait gyűjtötték össze és dolgozták fel. Az átlagos életkor 62 től 70 éves korig terjedt, férfi nembeli túlsúllyal (71 -88%). Az átlagos bal kamrai ejekciós frakció 25-től 35%-ig terjedt, a betegek 44 – 70%-ban voltak ischaemiás etiológiájúak. Az átlagos utánkövetési idő 12-től 34 hónapig terjedt. A vizsgálatok nagy részében telemedicina-alapú betegség kezelési stratégia is adott volt, így a betegek panaszai (dyspnoe, testsúly növekedése, ödéma, fáradtság, aktivitás) telefonos megkeresés során is kikérdezésre kerültek. **(2. Táblázat)**

Name of Randomized Trial	Follow-up time (months)	Population size	Age (years)	Male gender (%)	LVEF (%)	ICM (%)	NYHA III-IV (%)	Monitored parameter(s)
TRUST [17]	12	1339	64	73	29	67	30	VT, VF, ineffective ventricular shock, atrial mode switch >10%/24h
CONNECT [18]	15	1997	65	71	29	62	50	AF burden, high ventricular rate during AF, ventricular shock count
EVOLVO [19]	16	200	67	79	31	46	19	AF burden, thoracic impedance, ventricular shock count
ECOST [20]	24	433	62	88	35	65	9	VT, VF, AF, ineffective ventricular shock, atrial mode switch >75%/18h
IN-TIME [21]	12	664	65	82	26	70	57	VT, VF, AF, biventricular pacing ratio, patient activity, PVC/h
OptiVol [22]	15	176	66	77	32	53	43	Thoracic impedance
OptiLink HF [23]	18	1002	66	80	27	54	81	Thoracic impedance
REM-HF [24]	34	1650	70	86	30	68	30	AF burden, biventricular pacing ratio, thoracic impedance, patient activity, heart rate variability, ventricular arrhythmias
MORE-CARE [25]	24	865	66	76	27	44	60	AF burden, thoracic impedance

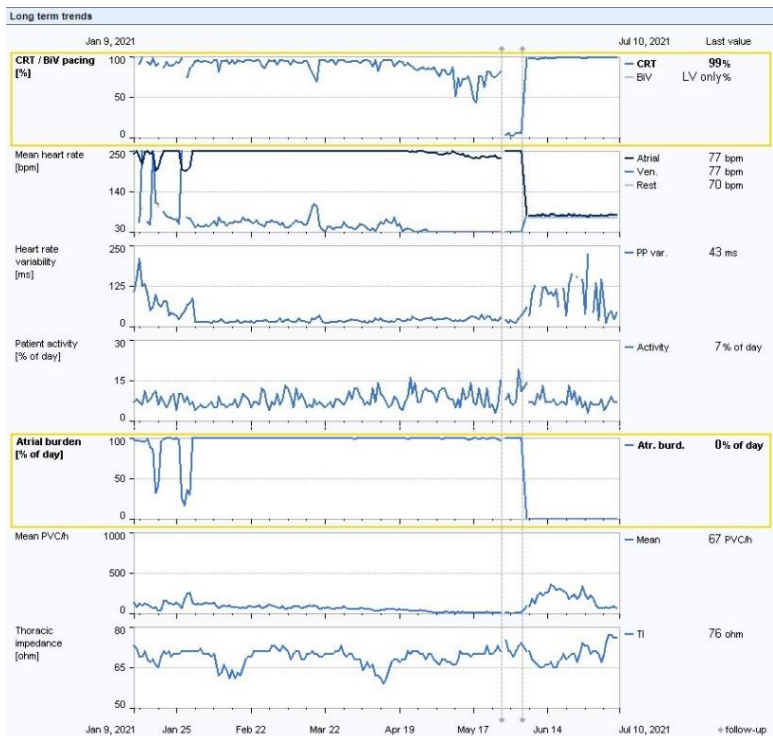
2. Táblázat Szívégtelenen kardális implantálható eszközök hordozó betegekkel végzett randomizált vizsgálatok és betegpopulációik jellemzői

Nyolc randomizált klinikai vizsgálat 6329 beteg adatai elemzése során nem talált különbséget az össz-mortalitásban remote monitoringgal követett betegcsoport és konvencionális követési stratégiával követett betegek között (RR 0,90 ;95% CI: 0.74 – 1.1; p=0,31). Egyedül az IN-TIME vizsgálat mutatott szignifikáns össz-mortalitásbeli előnyt a remote monitoringgal követett ICD/CRT-D viselő betegcsoportban (RR 0,35; 95% CI: 0,17 – 0,73; p=0,005), a legkifejezettebb előny a nem-permanens (paroxysmalisan és perzisztens módon) pitvarfibrilláló betegnél mutatkozott.

Parthiban és munkatársai által végzett metaanalízis különválasztotta azokat a vizsgálatokat amelyekben a remote monitoringgal való utánkövetés során automatizált, napi szinten frissülő adatátvitelre van lehetőség (TRUST, ECOST, IN-TIME) ezekben a vizsgálatokban szignifikáns összmortalitás csökkenés volt tapasztalható. Fenti három vizsgálat független analízisében pedig egy éves utánkövetés során az össz-mortalitás terén 1,9% -os abszolút rizikó csökkenés volt tapasztalható (95% CI: 0,1 – 3,8%; p=0,037).

A szívelégtelenség miatti hospitalizációra 4 randomizált vizsgálat között eredményeket 2707 beteg bevonásával. A fenti vizsgálatok célzott analízise nem igazolta a szívelégtelenség miatti hospitalizáció relatív rizikójában szignifikáns különbséget a két csoport között (RR: 0,93 95% CI 0,79 – 1,09, p=0,36).

Az IN-TIME vizsgálatba megismert Biotronik Home Monitoring™ alapú remote monitoring rendszer szívelégtelenség monitor felületét szemlélteti a **2. Ábra** CRT defibrillátor hordozó perzisztens pitvarfibrilláció miatt pulmonalis véna izoláción átesett betegünknel.



2.Ábra. Biotronik Home Monitoring™ szívelégtelenség monitor felülete. CRT defibrillátor hordozó, szívelégtelen perzisztens pitvarfibrilláló betegünk sikertelen farmakológias ritmuskontrollt követően sikeres pulmonalis véna izoláció után, melyet követően helyreáll a biventrikuláris stimulációs arány, normalizálódik a pitvari és kamrai átlag frekvencia, frekvencia variabilitás, továbbá megszűnik a pitvarfibrillációs terheltség és a toracikus impedancia érték is mérsékelt emelkedést (javulást) mutat.

Korábbi távmonitorozással követett, szívelégtelen kardiális eszközzel élő betegekkel végzett vizsgálatokból származó konklúziók

Noha a fent említett nagy randomizált vizsgálatok nem támasztják egyértelműen alá a remote monitoring hatékonyságát szívelégtelen betegeknél, azt fontos megjegyeznünk hogy a fenti vizsgálatok minden metodológiai, betegpopuláció méretében, utánkövetési időben szívelégtelenség súlyosságában, a rendszer adatátviteli gyakoriságában és nem utolsósorban a rendszer jelzései alapján történő intervenciókban is jelentős eltérés volt tapasztalható. A remote monitoring szerepe szívelégtelen betegnél igen hasznos lehet, de a hasznosság nagyban függ az adat átviteli gyakoriságtól és az átvitt adatok kiértékelésétől és arra adott klinikai választól.

A fenti eredmények alapján a remote monitoring pozitív szerepe komplex kardiális implantálható eszközökkel élő szívelégtelen betegek esetében nem egyértelmű, azonban az alábbi klinikai helyzetekben jelentős előnyt jelenthet:

- Autómatizált, napi szinten adatátküldésre alkalmas remote monitoring rendszer esetén
- Előrehaladott szívelégtelen; NYHA III-IV funkcionális osztályú beteg esetén
- A beteg kórtörténetében (nem permanens) pitvarfibrilláció vagy többszöri kardiális dekompenzáció és intézeti felvétel szerepel
- Jó beteg adherencia

A korábban leírtak alapján a szívelégtelen, komplex kardiális implantálható eszközökkel élő betegek toracikus impedancián és egyéb multiparaméteres monitorozáson alapuló követésének jelentősége még mindig kérdéses. A szívelégtelenség rosszabbodása szempontjából legmegfelelőbb, monitorozandó fiziológiai paraméterek és intervenciók küszöb értékük meghatározása esszenciális fontosságú lesz, mint ahogy ezen detekciós algoritmusok nagy betegszámú randomizált vizsgálatokban történő validálása is.

Vizsgálataink célkitűzése

Általános megfontolások

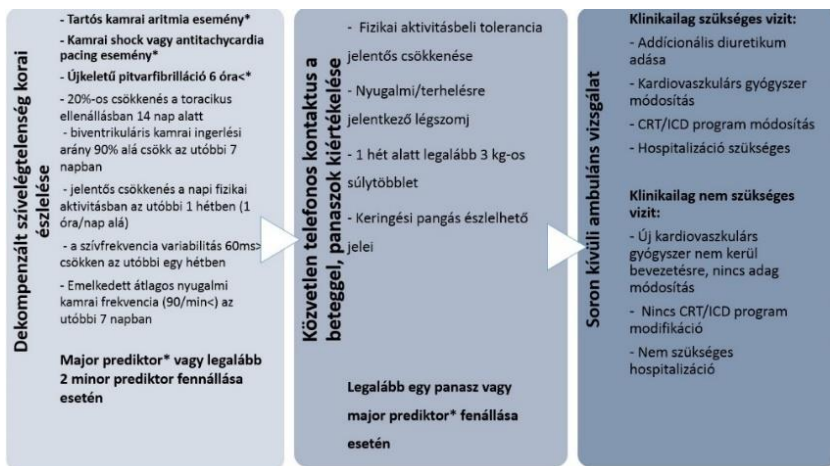
Hatékony távoli betegutánpótlás már régóta potenciálisan lehetséges betegkövetési forma, de könnyen értelmezhető és kezelhető algoritmus-vezérelt vészjelzésen alapuló automatizált egyszerű algoritmusokon alapuló rendszerek hiányában ez a technológiai lehetőség ez idáig alul-alkalmazott volt.

Tezteltük az intézeti távmonitorozás-alapú PARTNERS-HF vizsgálatból továbbfejlesztett szívelégtelenség detekciós algoritmusunkat, melyet egy utómatizált, napi szintű adat átvitelre alkalmas (Biotronik Home Monitoring) távmonitorozó rendszerre adaptáltunk.

Azt feltételeztük, hogy a továbbfejlesztett távmonitorozás alappú szívelégtelenség detekciós algoritmus segítségével, a szívelégtelenség további romlását hatékonyan megelőzve tudjuk csökkenteni a fenti betegek szívelégtelenséggel kapcsolatos intézeti felvételeinek számát, és a hospitalizációkkal kapcsolatos szövődmények (pl. halálozás) mérsékelhetőek lesznek egy konvencionálisan, azaz csak ambuláns megjelenéssel követett szívelégtelen, beültetett kardiális eszközzel élő betegpopulációhoz viszonyítva.

Hipotézisünk szerint, a napi adat átvitelre alapuló eszköz távmonitorozás, a heti szintű adatellenőrzés és követés és az esetlegesen szükséges telefonos proaktív utánpótlás majd korai klinikai intervenció javíthatja a betegek szívelégtelenséggel kapcsolatos prognózisát.

Mindemellett úgy gondoltuk, hogy a távmonitorozás javíthatja az intézeti ambuláns betegellátás hatékonyságát ebben a betegcsoportban.



4. Ábra Intézeti detekciós algoritmus és munkamenet a szívelégtelenség korai észlelésére. *-al jelölt major események, illetve minor események. Betegpanaszok, a soron kívüli ambuláns vizsgálat.

I. Autómatizált napi szintű adatátvitelen alapuló távmonitorozás kardiális reszinkronizációs defibrillátorral élő betegeinknél: egy egy centrumos megfigyeléses vizsgálat

Bevezetés

Bizonyított ténynek számít, hogy a távmonitorozás megbízható és biztonságos beteg utánkövetési módszer előrehaladott szívelégtelenségben szenvedő, implantálható kardioverter defibrillátorral élő betegeknél. Major adverz klinikai események, mint a szupra- vagy ventrikuláris ritmuszavarok, inadekvát kamrai nagyenergiájú shock, pitvarfibrilláció, az eszköz integritással kapcsolatos problémák de a fenyegető kardiális dekompenzáció és a szívelégtelenség állapotában bekövetkező rosszabbodás (értsd angolul: worsening of heart failure) észlelési ideje is jelentősen rövidebb mint távmonitorozással nem követett betegeknél.

Vizsgálatunkban a PARTNERS HF szívelégtelenség detekciós kritériumokon alapuló detekciós algoritmust fejlesztettük tovább és adaptáltuk egy napi-szintű automatizált adat átvitelre képes távmonitorozási rendszerre (Biotronik Home Monitoring™).

Hipotézisünk szerint a továbbfejlesztett detekciós algoritmus segítségével megvalósított korai, proaktív intézeti észlelés során implementált beavatkozások révén a szívelégtelennéggel kapcsolatos adverz események száma, illetve az ezzel kapcsolatos hospitalizáció vagy mortalitás is csökkenthető lehet egy konvencionálisan – azaz csak személyes, ambuláns utánkövetéssel – követett betegcsoporthoz képest. A távmonitorozás segítségével véleményünk szerint mindehhez nem szükséges az ambuláns betegforgalom növelése vagy az úgynevezett klinikai haszonnal nem-járó ambuláns betegvizsgálatok számának növelése CRT defibrillátor implantált szívelégtelen betegeinknél.

Módszerek

Az alábbi vizsgálat egy egy-centrumos retrospektív adatgyűjtésen alapuló obszervációs vizsgálat volt. A vizsgálatban 2 szívelégtelen beteg kohort lett beválogatva. A betegnek Biotronik Iforia™ CRT-defibrillátor beültetésük történt 2014 januárjától kezdődő és 2017 decemberéig bezáruló idő intervallumban.

A betegek az ebben az időszakban érvényes Európai Kardiológus Társaság szakmai irányelveinek megfelelően részesültek CRT defibrillátor implantációjában. Minden beültetett CRT defibrillátor távmonitorozásra képes készülék volt. Cardiomessenger™ távmonitor adat transzmitter egységet a gyártó szolgáltatva az implantációs időszakot követően. A transzmitter egységgel való ellátottság azonban nem volt folyamatos. 43 betegnek nem jutott transzmitter egység a CRT eszköz beültetésekor. Bár a betegek nem voltak randomizálva a vizsgálatban, meg kell azonban jegyeznünk, hogy a betegek bevonásakor és két betegcsoport között nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a legfontosabb kiindulási klinikai paraméterekben. Minden beteg írásos beleegyezését adta a vizsgálatba részletes felvilágosítást követően. Minden CRT defibrillátor készülék alkalmas napi szintű automatizált adatátvitel alapú távmonitorozásra, melyet a Biotronik cég (Biotronik SE & Co., KG, Berlin, Németország) szolgáltatott.

88 de novo CRT D implantált beteg adatai kerültek kigyűjtésre és elemzésre. A távmonitorozott csoportban (n=45) folyamatos, napi szintű távmonitorozás volt elérhető, illetve 3 havonta táv-lekérdezést végeztünk. Évente legelább egy tervezett, személyes vizit eseményt szerveztünk meg a betegeknek a nemzetközi szakmai ajánlásoknak megfelelően. A HomeMonitoring vészjelzések egy kompetens nővér által kerültek minden nap kiolvasásra és klinikailag releváns esemény gyanújakor a kezelő orvos/eszköz specialista kardiológus azonnal értesült.

A konvencionálisan követett CRT-D hordozó betegeknek (n=43) 3-6 havonta volt ambuláns vizsgálatuk az utánkövetési időszak során, illetve a kezelőorvos kívánalmainak megfelelően.

A kardiovaszkuláris mortalitással, hospitalizációkkal, intézeti felvételekkel, kardiális dekompenzációs eseményekkel, ambuláns betegforgalommal, szedett gyógyszerekkel és komorbiditásokkal kapcsolatos adatok zárójelentésekből, egyéb dokumentációkból, távmonitorozási leletekből és Pécsi Tudományegyetem integrált betegnyilvántartórendszeréből (e-Medsol) kerültek kigyűjtésre.

Az adatgyűjtés és tárolás folyamata név nélkül történt, a nemzetközi jogszabályoknak megfelelően, a személyes információk és személyi jogok teljes védelmében.

A vizsgálat etikai protokollja teljes mértékben összhangban áll a Helsinkii Deklarációval. A vizsgálat a Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottsága jóváhagyását követően került kivitelezésre. Etikai engedélyszám: 6600/2020.

Újszerű detekciós algoritmus a szívelégtelenség állapotának romlására a távmonitorozott csoportban

Számos paraméter szolgált addicionális információval a szívelégtelenség állapotáról a távmonitorozott csoportban. A PARTNERS HF multicentrikus vizsgálat egy több paraméterből álló kombinált szívelégtelenség-detekciós algoritmust ismertetett, amely egy fenyegető kardiális dekompenzációs esemény idő előtti felismerése céljából fejlesztettek ki.

Az algoritmus 6 óra/napot meghaladó pitvarfibrillációs epizódból, 7 napon keresztül 90/percet meghaladó átlagos pulzusszámból, 60 Ohm feletti toracikus impedancia vészejlésből, alacsony betegaktivitási mutatóból (1 óra/nap > 7 napon keresztül, magas átlagos éjszakai nyugalmi pulzusszámból (85/perc < 7 nap alatt), alacsony szívfrekvencia variabilitásból (60 ms > 7 napig), alacsony biventrikuláris ingerlési arányból (90% > az utóbbi 7 napon) tevődött össze. Szintén az algoritmus részét képezte a magas energiájú kamrai shock esemény.

Az algoritmus pozitívnak minősült ha leglább 2 fenti kritérium 1 hónapon belül egyszerre teljesült az adott betegnél.

Vámos Máté és munkacsoportja továbbfejlesztette a PARTNERS HF kritérium rendszert és egy prospektív obszervációs vizsgálatban validálta a módosított algoritmus hatékonyságát, melynek immár így 86,5% os specificitása és 93,8% ops szenzitivitása lett egy fenyegető kardiális dekompenzációs esemény előrejelzésében.

Vizsgálatunkban autómattizált, napi szintű adatátvitelen alapuló folyamatos távmonitorozási rendszert alkalmaztunk, mellyel lehetőségünk volt a betegaktivitási szintek, nyugalmi kamrai átlagos frekvencia, szívritmus variabilitás, intratoracikus impedancia változás, biventrikuláris ingerlési arány, összes kamrai vagy szupraventrikuláris ritmuszavar esemény, pitvarfibrilláció és anitachycardia terápiás beavatkozás esemény követésére. A konvencionálisan követett csoportban ezen adatok csak 3, 6 havonta álltak rendelkezésre az ambuláns vizit során. **A 3. Táblázatban** láthatjuk a Vámos és munkatársai által módosított PARTNERS HF és saját intézetünk által alkalmazott távmonitorozási kritériumokat.

Saját intézeti kritériumrendszerünkben major prediktor tényezőként számított a tartós kamrai esemény, adekvát vagy inadekvát kamrai shock esemény vagy antitachycardia ingerlési esemény illetve 6 órát meghaladó magas kamrai frekvenciával járó pitvarfibrillációs epizód.

Már egy major kritérium teljesülése esetén a betegeket egy soron kívüli ambuláns vizsgálatra hívtuk be klinikánk ambulanciájára.

Minor kitériumok közé soroltuk a toracikus impedancia értékben bekövetkezett legalább 20%-os csökkenést, a biventrikuláris ingerlési arány

90% alá csökkenését, a napi 1 óra alá csökkenő beteg aktivitást, jelentős csökkenést a szívfrekvencia variabilitásban (60 ms>), emelkedett nyugalmi átlagos szívfrekvenciát (90/perc<) az utóbbi 7 napban.

Amennyiben 2 minor kritérium teljesült amely a szívelégtelenség állapotában való romlásra utalt azonnal közvetlen telefonos megkeresés történt a beteg irányában és akár a legkisebb szívelégtelenséggel kapcsolatos panasz vagy tünet teljesülése esetén egy sürgős soron kívüli ambuláns vizit időpont került megszervezésre. A soron kívüli ambuláns vizsgálatok célja a korai, gyógyszeres vagy nem-gyógyszeres beavatkozási lehetőség volt, amellyel a betegek szívelégtelenség állapotában bekövetkező további romlását előztük meg.

Device parameter	refined PARTNERS HF criteria [13]	Remote monitoring criteria for decompensated heart failure event
Thoracic fluid index alert	elevated thoracic fluid index (>60 Ohm)	>20% decrease in thoracic impedance value for 7 days
New onset AF episode	AF>6h on at least one day without persistent AF	new onset AF at least 6h a day without persistent AF
Ventricular rate during AF	AF> 24 h and daily average ventricular rate during AF >90/min	not used
Average daily ventricular heart rate	not used	>90/min for 7 consecutive days
Patient activity level	Lower average activity in the past 5 days	Lower average activity in the past 7 days
Nocturnal heart rate	Average night rate >85/min, or elevated with 20 over the past 5 days	not used
Heart rate variability	<60 ms every day for one week	<60 ms every day for one week
Biventricular pacing ratio	<90% in the past 5 days	<90% in the past 7 days
Ventricular arrhythmias	ventricular shock or anti-tachycardia pacing events	ventricular shock, anti-tachycardia pacing events or sustained ventricular arrhythmias

3. Táblázat - A módosított PARTNERS HF kritériumok (Vámos és munkatársai alapján) és a saját intézeti detekciós algoritmusunk összehasonlítása.

Statisztikai analízis

Minden utánkövetés során gyűjtött adat besorolásra került mint folyamatos ill. kategorikus változó.

Hiányzó adatok nem kerültek pótlásra. Az adatsorok normalitást mutató disztribúciójának vizsgálatára a Kolgomorov-Smirnov-tesztet alkalmaztunk. A normális eloszlást mutató változók esetében Student-féle t próbát alkalmaztunk. Mann-Whitney-tesztet alkalmaztunk az inter-individuális összehasonlítások céljából amennyiben a normalitási teszt nem adott pozitív eredményt. Kategorikus változókat a chi-négyzet illetve Fisher-féle exakt teszttel vizsgáltuk. A kardiovaszkuláris túlélés vizsgálatára Kaplan-Meier túlélési vizsgálatot folytattunk. A statisztikai elemzést az IBM SPSS szoftver 25.0 verziójával végeztük. (Armonk, NY, IBM Corp.). A post hoc power-analízis vizsgálat a Stata 15-ös verziószámú szoftverével történt (Stata Corp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College, TX: Stata Corp LLC.). A szignifikancia szintje $p < 0.05$ volt.

Eredmények

Összesen 88 CRT defibrillátor viselő beteg került bevalogatásra a vizsgálatba. A **4. Táblázat**ban látható a beteg csoportok kiindulási

tulajdonságainak összehasonlítása.

Characteristic	RM group (n=45)	CFU group (n=43)	p value
Age (years), mean (SD)	59.7 (10.6)	62.6 (10.5)	0.200
Female, n (%)	12 (26.7)	7 (16.3)	0.230
Left ventricular ejection fraction (%), mean (SD)	29.49 (5.1)	30.27 (4.4)	0.471
NYHA class, mean (SD)	2.82 (0.71)	2.88 (1.41)	0.202
	II n (%) 15 (33.3)	9(20.9)	
	III n (%) 23(51.1)	30(69.8)	
	IV n (%) 7(15.6)	4(9.3)	
Left bundle branch block, n (%)	42 (93.3)	40 (93.0)	
Ischemic etiology, n (%)	25 (55.5)	25 (58.1)	0.860
Hypertension, n (%)	35 (77.8)	35 (81.4)	0.674
Diabetes, n (%)	17 (37.8)	13 (30.2)	0.821
Hyperlipidemia, n (%)	11 (24.4)	8 (18.6)	0.543
COPD, n (%)	6 (13.3)	8 (18.6)	0.499
Chronic kidney disease, n (%)	2 (4.4)	3 (6.9)	0.673
Atrial fibrillation, n (%)	11 (24.4)	11 (25.6)	0.900
Medications at the time of implantation			
Beta receptor blockers, n (%)	41 (91.1)	39 (90.7)	1.000
ACEi /ARB, n (%)	37 (82.2)	37 (86.0)	0.590
MRA, n (%)	31 (68.9)	24 (55.8)	0.310
Diuretics, n (%)	40 (88.9)	39 (90.7)	1.000
Amiodarone, n (%)	14 (31.1)	9 (20.9)	0.377
Anticoagulants, n (%)	20 (44.4)	26 (60.5)	0.120
Antiplatelet agent, n (%)	22 (48.9)	20 (46.5)	0.991
Statin, n (%)	27 (60.0)	13 (30.2)	0.008

4. Táblázat – A kiindulási beteg-csoport tulajdonságok összehasonlítása

Javult kardiovaszkuláris mortalitási mutató és kevesebb kardiális dekompenzáció miatti hospitalizáció a távmonitorozott csoportban

Szignifikánsan alacsonyabb kardiovaszkuláris(CV) halálozás volt észlelhető a a távmonitorozott csoportban (1 vs. 6 halál eset; $p = 0.04$) az utánkövetés során (**5. Ábra**).

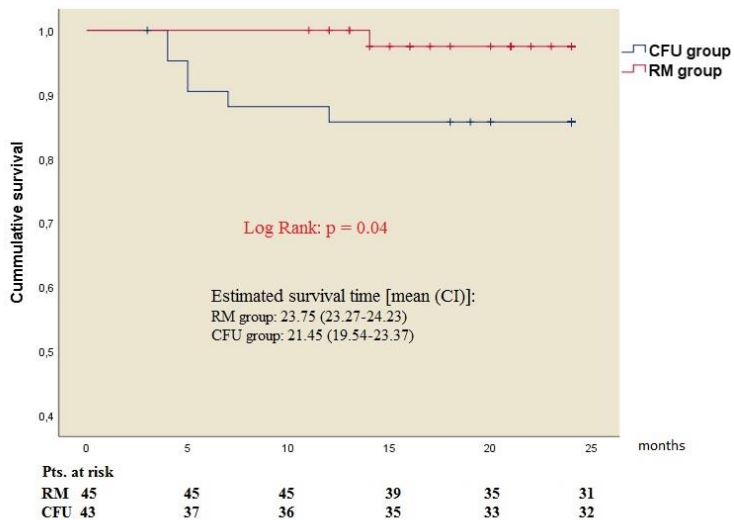
The Kaplan-Meier teszt alapján végzett számítás 1.45% volt a távmonitorozott csoportban és 6.92% a konvencionálsian követett csoportban a CV mortalitás valószínűsége az első évben.

A CV mortalitásra hajlamosító tényezők 3 csoportra lettek bontva a jobb áttekinthetőség érdekében. Releváns kiindulási beteg tulajdonságok, utánkövetési paraméterek és a szedett gyógyszerek kerültek vizsgálatra, hogy mely tényezők szolgálnak független prediktorként a CV mortalitás befolyásolásában.

Cox-regressziós analízis azt mutatta, meg, hogy a kiindulási beteg tulajdonságok közül a NYHA funkcionális osztály ($HR = 2.69$; 95% CI: 0.01–7.17; $p = 0.047$) független prediktor a volt a CV halálozásnak.

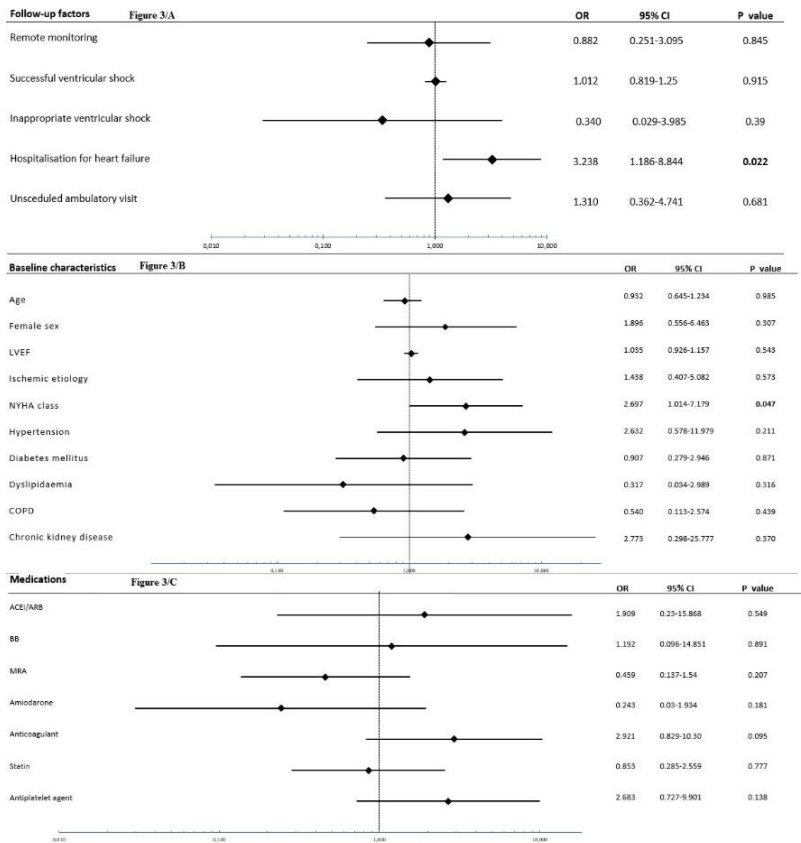
Az utánkövetési idő alatt bekövetkező kardiális dekompenzációs esemény ($HR = 3.24$; 95% CI: 1.19–8.84; $p = 0.022$) szintén független prediktor volt a CV mortalitás szempontjából. (**6. Ábra**)

Szívelégtelenség miatti hospitalizáció szempontjából a távmonitorozott csoport szignifikánsan jobb eredményt mutatott (8 vs. 29 hospitalizációs esemény; $p = 0.046$) (**5. Táblázat**).



5. Ábra - Kaplan-Meier-görbe a kardiovaszkuláris mortalitás vizsgálatára a két betegcsoportban.

Szignifikánsan jobb kardiovaszkuláris halálozás (1 vs. 6 halál-eset; $p = 0.04$) figyelhető meg a távmonitorozott betegcsoportban 25 hónapos utánkövetés során.



6.Ábra - Különböző tényezők regressziós analízise a kardiovaszkuláris mortalitás vizsgálatára. Utánkövetéssel kapcsolatos tényezők (A), kiindulási betegcsoport tulajdonságok (B), szedett gyógyszerek (C).

A kardiovaszkuláris mortalitás prediktorait minhárom csoportban (A, B, C). A kiindulási NYHA funkcionális osztály ($p = 0.047$) és az utánkövetés során bekövetkező kardiális dekompenzáció miatt hospitalizáció ($p = 0.022$) szignifikáns és független tényezőinek bizonyultak a kardiovaszkuláris halálzásnak.

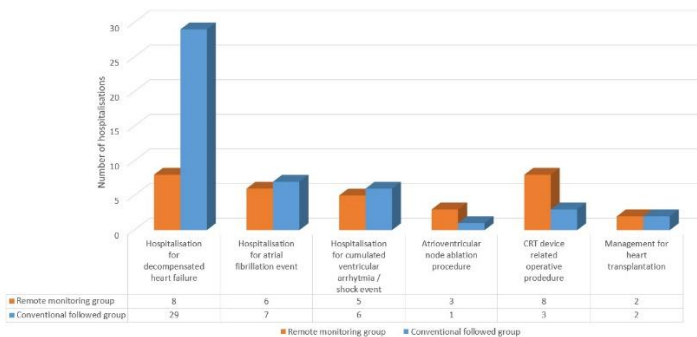
Hospitalizációk, aritmia és defibrillátor terápia

A magas kamrai frekvenciával járó pitvarfibrilláció, kumulálódó kamrai ritmuszavarok, kamrai shock események illetve a szívtranszplantációra való kivizsgálás miatt is történtek intézeti felvételek az utánkövetés során.

Tendenciájában több AV csomó abláció történt a távmonitorozott csoportban és az egyéb eszközzel kapcsolatos operatív beavatkozások is számottevőek voltak.: 4 pacemaker elektróda repozicionálás/csere, 4 generátor tasak hematoma evakuációt végeztünk a távmonitorozott csoportban. Ezzel szemben 2 elektróda revíziós beavatkozás és egy hematoma evakuáció történt a konvencionálisan követett csoportban A többi utánövetési időszakkal kapcsolatos eredmény a **7.Ábrán** látható.

Characteristic	RM group (n=45)	CFU group (n=43)	p value
Follow-up time (months), median (IQR)	30 (20-39)	24 (16-33)	0.06
Cardiovascular mortality, n (%)	1 (2.2)	6 (13.9)	0.04
Cardiovascular hospitalization events, n	37	46	0.76
Days spent for cardiovascular hospitalizations, n	245	346	0.35
Hospitalization events for decompensated heart failure, n	8	29	0.046
Total ambulatory visits, n	161	263	<0.01
Unscheduled ambulatory visits, n	36	22	0.167
Unscheduled unnecessary ambulatory visits, n	6	19	0.012
Ventricular arrhythmias, n	243	205	0.067
Anti-tachycardia pacing events, n	114	81	0.876
Appropriate, successful ventricular shocks, n	50	44	0.23
Inappropriate ventricular shocks, n	11	13	0.83
Patients with inappropriate ventricular shocks, n (%)	4 (8.8%)	3 (6.9%)	0.74
Biventricular pace ratio (%), mean (\pm SD)	98.9 (8.0)	98.7 (6.6)	0.93
Control left ventricular ejection fraction (%), mean (\pm SD)	33.1 (9.69)	32.2 (11.1)	0.91

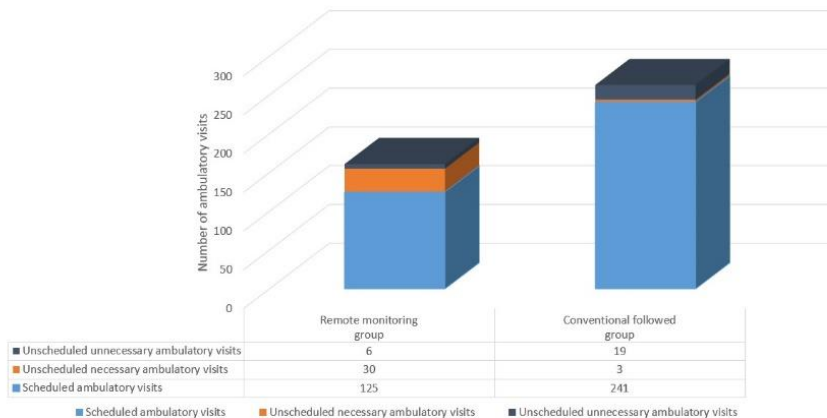
5. Táblázat – Utánkövetéssel kapcsolatos eredmények.



7.Ábra – Kardiovaszkuláris okból történő hospitalizációk megoszlása utánkövetés során a két betegcsoportban.

Az intézeti ambuláns ellátás hatékonysága

Medián 30 hónapos utánkövetés során 38521 darab távmonitor alapú adatátvitel valósult meg. A távmonitorozási adatátvitelek 98%-a volt sikeres. A intézeti detekciós algoritmusban bekövetkezett esetleges pozitivitást heti szinten revideáltuk, hogy azonosítsuk potenciálisan azon betegeket, akiknek nagyobb esélyük volt egy fenyegető kardiális dekompenzációs eseményre. Az ambuláns forgalommal kapcsolatosan egyértelmű, pozitív eredmények látszóttak, így 38%-al csökkent az összes ambuláns ellátás száma a távmonitorozott betegcsoportban, emellett a soron kívüli klinikai haszonnal járó ambuláns ellátások száma viszont nőtt, ez az ambuláns betegellátás hatékonyságának javulására utal.



8. Ábra - Ambuláns betegforgalom megoszlása a két betegcsoportban.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban egy új, távmonitorozás alapú szívelégtelenség detekciós algoritmus szerepét és hatékonyságát vizsgáltuk, amelyet egy automata napi szintű adatátvitelen alapuló távmonitorozási rendszerre adaptáltunk. A fenti távmonitorozáson alapuló detekciós algoritmus és a korai észlelésen alapuló munkafolyamat vizsgálatunkban elősegítette a szívelégtelen betegek jobb túlélési eredményeit, a távmonitorozott csoportban csökkent a szívelégtelenség miatti intézeti felvételek száma és az ambuláns beteg forgalom nyújtotta terhelés is. Mindemellett az ambuláns ellátás hatékonysága is javult a mutatók alapján.

Egy korábban folytatott vizsgálat, tanulmány, vagy meta-analízis sem tudta egyszerre egy távmonitorozással követett szívelégtelen CRT-D hordozó betegcsoportban igazolni a javuló kardiovaszkuláris mortalitási kimenetelt, a csökkent szívelégtelenség miatti hospitalizációk számát és csökkent ambuláns betegforgalmat.

PARTNERS HF és a módosított PARTNER HF kirtériumok mind multi-parametrikus távmonitorozási algoritmusok, melyekkel történő havi utánkövetéssel azonosíthatóak azok a betegek akiknek nagyobb a rizikójuk egy fenyegető dekompenzációs eseményre. Ezekben a vizsgálatokban a toracikus impedancia értéken, majd a több-paraméteres monitorozáson és utánkövetésen alapul az a detekciós algoritmus, mely a fenti célt szolgálja. A módosított PARTNERS HF kirtériumokat adaptáltuk Biotronik CRT defibrillátorokra, ez utóbbi gyártónál ugyanis a távmonitorozási rendszer

napi szintű, automatizált adatátvitelen alapuló távmonitorozást teszt lehetővé. Az egyes detekciós vészjelzések ingerküszöbe korábbi irodalmi adatok alapján, illetve klinikai tapasztalatok alapján lett finomítva. A távmonitorozott csoportunkban ugyan maga a távmonitorozással történő utánkövetés nem bizonyult független prediktornak a kardiovaszkuláris halálozás szempontjából, azonban az sejthető a hogy a távmonitorozott csoportban látott jelentősen alacsonyabb dekompenzáció miatti hospitalizáció döntő szerepet játszhatott ezen betegek alacsonyabb kardiovaszkuláris halálozásában, így tehát a távmonitorozásnak közvetett úton mégis lehetett kardiovaszkuláris mortalitást csökkentő szerepe.

Szignifikáns (közel 39%-os) csökkenés volt látható az ambuláns betegforgalomban a távmonitorozott betegek javára. Bár abszolút számértékben több soron kívüli ambuláns betegmegjelenés történt a távmonitorozott betegek csoportjában (36 vs. 22; $p = 0.167$), ez szignifikáns különbséget nem jelentett a két betegcsoport között. A soron kívüli vizsgálatok között azonban sokkal több olyan ambuláns vizsgálat történt, melynek klinikai (diagnosztikus vagy terápiás) konzekvenciája volt (30 vs. 3 esemény). Ezen eredmények azt jelenthetik, hogy a soron kívüli, klinikailag nem szükséges ambuláns vizsgálatok minimalizálódtak a távmonitorozott csoportban, ez valószínűleg a távmonitorozás által biztosított nagyobb szenzitivitásnak köszönhető a klinikailag releváns események szempontjából.

Ezeken túlmenően, a fenti új távmonitorozás-alapú betegutánkövetés képes lehet a legtöbb rutin ambuláns betegvizsgálat kiváltására, amelyeknek klinikai vagy terápiás haszna vagy következménye nincs.

Korlátozó tényezők

Több korlátozó tényező felmerül vizsgálatunkkal kapcsolatban. A fenti 2 betegcsoport retrospektív szelekcióval került kiválasztásra egyetemi klinikánk betegpopulációjából.

Ez a vizsgálat egy nem-randomizált betegszelekcióra épülő megfigyeléses vizsgálat volt. A távmonitorozáshoz szükséges egység elérhetősege betegszelekció során, illetve a beteg compliance-t mint tényezőt figyelembe kell vennünk azon betegeknél akik a távmonitorozás alapú utánkövetés mellett döntöttek. Az említett tényezők és a jobb beteg compliance is befolyásolhatják a klinikai kimeneteket a távmonitorozott csoportban.

Összefoglalás

Az új, PARTNERS HF kritériumokon alapuló szívelégtlenség detekciós algoritmus, napi adat-átvitel alapú távmonitorozási rendszer segített beteg utánkövetés, korai betegkontaktus és fenyegető kardiális dekompenzáció előtt idejében történő adekvát terápiás intézkedések a szívelégtlenséggel

kapcsolatos kevesebb intézeti felévtelt, kisebb intézeti ambuláns terhelést és hatékonyabb intézeti ambuláns ellátást eredményeztek.

Pilot vizsgálatunkban a fenti, távmonitorozás alapú beteg utánkövetés szerepet játszhatott a javult kardiovaszkuláris beteg-túlélési mutatókban, konvencionálisan – azaz csak ambuláns megjelenés alapú - utánkövetéssel követett CRT defibrillátorral implantált betegcsoporttal összehasonlítva. További nagyobb betegszámmal járó randomizált vizsgálatok szükségesek a fent látott eredmények további alátámasztásához.

Támogatás

Ez a kutatás Magyarország Kormányának Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Minisztériumának támogatásával valósult meg. (NKFIH K120536).

II. A távmonitorozás szerepe szívelégtelen, kardiális implantábilis eszközzel élő betegeknél a COVID-19 pandémia alatt; egy centrumos tapasztalat

Bevezetés

A koronavírus betegség kitörése 2019-ben (COVID-19) pandémiás helyzetet teremtett az egész világon, kihatva az egészségügyi szolgáltatókra is. 2020 tavaszán az Egészségügyi Világszervezet felszólította az egészségügyi ellátókat, hogy minimalizálják az intézeti betegforgalmukat, így potenciálisan tovább csökkentsék az emberek közötti fizikai kontaktusok számát, ezen keresztül a COVID-19 betegség terjedését. Ebben az értelemben a pandémiával kapcsolatos egészségügyi rendszer elérhetőségének korlátozása jelentősen csökkentette a betegek orvosok felé lehetséges kontaktusát is.

Szakmai tekintélyek hangsúlyozták a távmonitorozás potenciális előnyeit szívelégtelen betegnél a potenciálisan jobb és biztonságosabb betegellátás érdekében COVID-19 pandémia alatt. Szakmai ajánlások pedig továbbra is a személyes kontaktussal járó ambuláns betegellátás minimalizálását javasolták a megfelelő szakmai beteg biztonság fenntartása mellett. Egyes szerzők a távmonitorozási rendszerek automatikus aktivációját javasolták minden újonnan implantált kardiális implantálható eszközt viselő beteg tekintetében.

A vizsgálatunk célja az volt hogy szimptomatikus szívelégtelen betegek, akik távmonitorozására alkalmas implantábilis kardioverter defibrillátorral (ICD) illetve kardiális reszinkronizációs pacemakerrel/defibrillátorral (CRT-P/D) élnek és távmonitorozás alapú utánkövetésben részesülnek, van-e klinikai előnyük klinikai adverz események illetve a szívelégtelenség állapotában bekövetkező romlás korai, gyorsabb észleléséből egy konvencionálisan követett (azaz nem monitorozott) betegcsoporthoz viszonyítva. Illetve észlelhetőek-e ezen előnyök a COVID-19 pandémia alatti nehezített klinikai körülmények között is.

Módszerek

A 132 beteg adatai kerültek retrospektív úton gyűjtésre. A vizsgált betegek mind szívelégtelenségben szenvedtek és egy- vagy kétfüregű ICD rendszerrel, CRT pacemaker vagy defibrillátor rendszerrel rendelkeztek.

Minden beteg akit a vizsgálatba bevontunk, legalább egy éve részesült az eszköz implantációjában 2020 márciusához képest. A vizsgálat kezdetekor az összes beteg NYHA II illetve III as funkcionális osztályba volt sorolható. Az eszközbeültetések indikációi mind konszenzusban álltak a jelenleg érvényes Európai Kardiológiai Társaság irányelveivel.

A távmonitorozott csoport (RMG) 61 betegből állt, amíg a konvencionálisan követett csoport (CFG) 71n betegből állt. Az utánkövetési időszak 12 hónapos volt 2020 március 15-től 2021 március március 15-ig. Az adatok gyűjtése és tárolásra anonim módon történt, illetve a nemzetközi adatvédelmi jogszabályok (GDPR) elveinek megfelelően. Minden vizsgálatba bevont beteg részletes tájékoztatást követően aláírással egyezett bele a vizsgálatban való részvételbe. A vizsgálat a Helsinki-i Deklarációval egyhangúlag lett kivitelezve, a vizsgálati protokollt pedig a Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottsága hagyta jóvá (etikai engedélyszám: 6600/2020).

A távmonitorozott betegek *Biotronik Home Monitoring* vagy *Medtronic Care Link* távmonitorozásra alkalmas készülékekkel rendelkeztek. A konvencionálisan követett betegek különböző gyártmányú készülékekben részesültek: *Biotronik™*, *Medtronic™*, *Boston Scientific™*, and *St Jude Medical™*, melyek nem rendelkeztek távmonitorozási funkcióval.

Táv-monitorozás alapú szívelégtelenség detekciós algoritmus

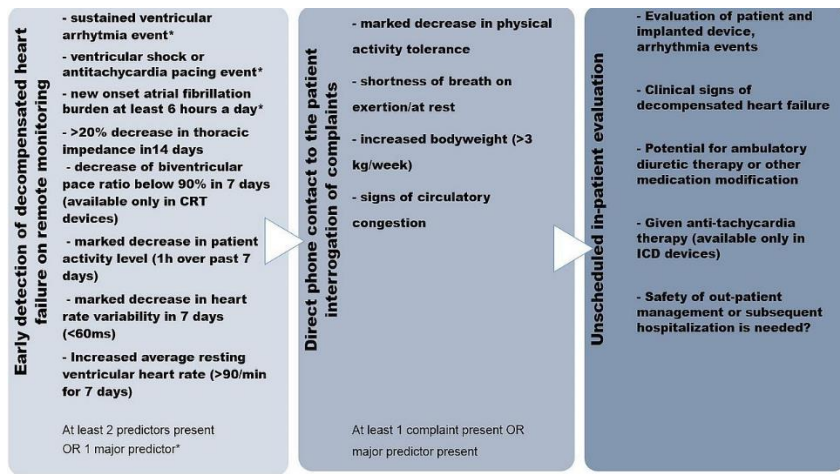
Home Monitoring™ és *Care Link™* távmonitorozási rendszerek a betegre- és implantált eszköz integritására vonatkozó adatokat egy központi szerver adatbázisra továbbítja. A kórházi személyzet (kardiológus, elektrofiziológus, szívelégtelenség specialista, képzett ambuláns nővér), akik a beteg ellátásáért felelősek, hozzáférhetnek a fenti adatokhoz egy biztonságos online felületen. A távmonitorozó rendszer honlapján a betegek automatizált algoritmusok alapján jelölést kaphatnak, hogy a potenciálisan klinikailag releváns eseményekre felhívják a figyelmet. Ehhez kapcsolódóan a gondozó orvosok üzenetben is értesítést kapnak.

A szívelégtelenség állapotának korai romlását egy specifikus szívelégtelenség detekciós algoritmus alapján végeztük, mind a Medtronic, mind a Biotronik eszközök esetén. A detekciós algoritmus általános megfontolásait a **9. Ábra** mutatja.

A monitorozási adat trendek és a vészjelzések leglább heti gyakorisággal kerültek revízióra az egyes betegeknel.

A konvencionálisan követett betegek nem részesültek semmiylen nem eszköz alapú távmonitorozási utánkövetésben, de az elmaradt intézeti ambuláns betegvizsgálatok alkalmával telefonos kontaktust követően

igyekeztük felmérni a beteg szívelégtelenséggel kapcsolatos panaszait, tüneteit. A soron kívüli ambuláns vizsgálatokat ebben a betegcsoportban kizárólag a fenti telefonos kontaktus során észlelt súlyos panaszok/ tünetek alapján, illetve háziorvosi vagy egyéb kezelőorvosi referálás alapján szerveztük meg. Így érthető, hogy ebben a betegcsoportban a soron kívüli ambuláns vizsgálatok erősen tünet alapúak voltak.



9. Ábra - A szívelégtelenség állapotában bekövetkező rosszabbodás korai észlelése a fenti detekciós algoritmus alapú munkafolyamattal volt lehetséges.

Statistikai analízis

A statisztikailag szükséges minta nagyság kiszámítása azona hipotézisen alapult, hogy a betegek mintegy 25 %-ánál várható szívelégtelenség állapotában bekövetkező romlás, kezelést igénylő aritmia esemény, vagy eszközzel kapcsolatos soron kívüli vizsgálat 12 hónap alatt. Power analízis során 80% os statisztikai erőt feléteteleztünk, az így kapott szükséges minta nagysága (54+54) 108 beteg lett hogy egy megfigyeléses modellben teljes adatmennyiséggel megfelelő erősségű statisztikai erőt érhesünk el. Ezt követően a retrospektív adatgyűjtésből származó adatvesztést és inkomplett adatsorokat feltételezve 10%-ot meghaladó, azaz 130 beteg bevonását terveztük.

Minden utánkövetés során kigyűjtött adat besorolásra került mint folyamatos vagy kategorikus változó.

Hiányzó adatok nem kerültek pótlásra. Az adatsorok normalitást mutató disztribúciójának vizsgálatára a Kolgomorov-Smirnov-tesztet alkalmaztunk. A normális eloszlást mutató változók esetében Student-féle t próbát alkalmaztunk. Mann-Whitney-tesztet alkalmaztunk az inter-individuális összehasonlítások céljából amennyiben a normalitási teszt nem adott pozitív eredményt. Kategorikus változókat a chi-négyzet illetve Fisher-féle exakt teszttel vizsgáltuk. A kompozit esemény mentes túlélés vizsgálatára Kaplan-Meier túlélési vizsgálatot folytattunk. A statisztikai elemzést az IBM SPSS szoftver 25.0 verziójával végeztük. (Armonk, NY, IBM Corp.). A post hoc power-analízis vizsgálat a Stata 15-ös verziószámú szoftverével történt (Stata Corp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College, TX: Stata Corp LLC.). A szignifikancia szintje $p < 0.05$ volt.

Eredmények

Betegcsoportok

61 beteg került a távmonitorozott csoportban, illetve 71 beteg került a konvencionálisan követett csoportban bevonásra. A kiindulás betegtulajdonságok a **6. Táblázat**ban kerültek összegyűjtésre.

	Remote monitoring group (RMG), n= 61	Conventionally followed group (CFG), n=71	P value
Age (years), median (IQR)	72.0 (61.5-77.5)	71.0 (59.0-77.0)	0.549
Sex (male/female)	46 / 15	54 / 17	0.931
Single chamber ICD, n (%)	27 (44.3)	29 (40.8)	0.291
Dual chamber ICD, n (%)	7 (11.5)	17 (23.9)	
CRT-defibrillator, n (%)	18 (29.5)	22 (30.1)	0.854
CRT-pacemaker, n (%)	9 (14.6)	3 (4.2)	0.037
ICD for secondary prevention of SCD, n (%)	16 (26.2)	17 (23.9)	0.763
Implantation time before study inclusion months (mean±SD)	26.5±10.3	28.3±12.4	0.831
Comorbidities:			
Hypertension, n (%)	55 (90.2)	56 (78.9)	0.078
Diabetes, n (%)	30 (49.2)	34 (47.8)	0.235
Dyslipidemia, n (%)	33 (54.1)	36 (50.7)	0.297
Atrial fibrillation, n (%)	24 (39.3)	22 (32.4)	0.410
NYHA class, n (%)	II: 16 (26.2)	II: 48 (66.2)	< 0.001
	III: 45 (73.8)	III: 23 (33.8)	
Chronic kidney disease, n (%)	15 (24.6)	12 (16.9)	0.277
Chronic lung disease, n (%)	12 (19.7)	15 (21.1)	0.837
Ischemic heart disease, n (%)	39 (63.9)	43 (60.6)	0.692
Previous myocardial infarction, n (%)	33 (54.1)	18 (25.4)	0.001
Previous open-heart surgery	18 (31.6)	21 (32.4)	0.922
LV systolic function/diameter:			
LVEF, median (IQR)	35.0 (30.0-48.0)	38.0 (31.0-45.0)	0.073
LV EDD, median (IQR)	62.0 (54.00-65.0)	59.0 (56.0-68.5)	0.980
LV ESD, median (IQR)	45.0 (43.0-50.0)	45.5 (41.0-50.5)	0.852
Medications:			
ACEi/ARB (%)	95.1	80.28	0.048
ARNI (%)	4.9	12.7	0.036
BB (%)	95.1	100.0	0.065
MRA (%)	59.0	59.1	0.32
Amiodarone (%)	34.4	36.8	0.201
Antiplatelet agent (%)	55.7	38.2	0.047
OAC (%)	44.3	47.1	0.751
Statin (%)	55.1	43.6	0.041

6. Táblázat – A betegcsoportok kiindulási jellemzői.

Intézeti ambuláns betegforgalom COVID-19 pandémia alatt

A COVID-19 pandémia első hónapjában (2020.03.15. – 2020.09.15.) az összes intézeti ambuláns betegvizsgálat száma pacemaker ambulanciánkon az előző éves mennyiség 72%-ára csökkent le (1591 intézeti betegvizsgálat 1224-re csökkent; p=0.032)

Az összes ambuláns betegvizsgálati szám továbbra is szignifikánsabban kevesebbnek bizonyult a második 6 hónap során (2020.09.16.- 2021.03.15.), az előző éves mennyiség 88%-a volt.

37 intézeti ambuláns betegvizsgálat (0,606 vizsgálat/beteg) történt a távmonitorozott csoportban illetve 42 intézeti ambuláns vizsgálat (0,591

vizsgálat/beteg) történt a konvencionálisan követett betegcsoportban 12 hónapos utánkövetési periódus során, amelyet a **7. Táblázat** szemléltet.

Nem volt különbség az elmaradt tervezett ambuláns betegvizsgálatok számában (0,6557 vizsgálat/beteg vs. 0,6197 vizsgálat/beteg; $p=0.633$) vagy a sürgős nem -tervezett ambuláns vizsgálatok terén (0,6065 vizsgálat/beteg vs. 0,5915 vizsgálat/beteg; $p=0.855$) sem.

Adverz események száma és szívelégtelenség miatti hospitalizáció

Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség tapasztalható a sem az első 6 hónapot követően ($p=0.214$), sem 12 hónapos utánkövetés során ($p=0.672$) az elsődleges primér kompozit végpontban a két csoport között. A kompozit végpont a szívelégtelenségállapotában bekövetkező romlás, kezelést igénylő artimia esemény, vagy beültetett eszköz integritásával kapcsolatos adverz eseményekből tevődött össze. Kaplan-Meier-görbe az kompozit adverz esemény-mentes túlélést mutatja be a vizsgálat két betegpopulációban az utánkövetési periódus során (**10. Ábra**).

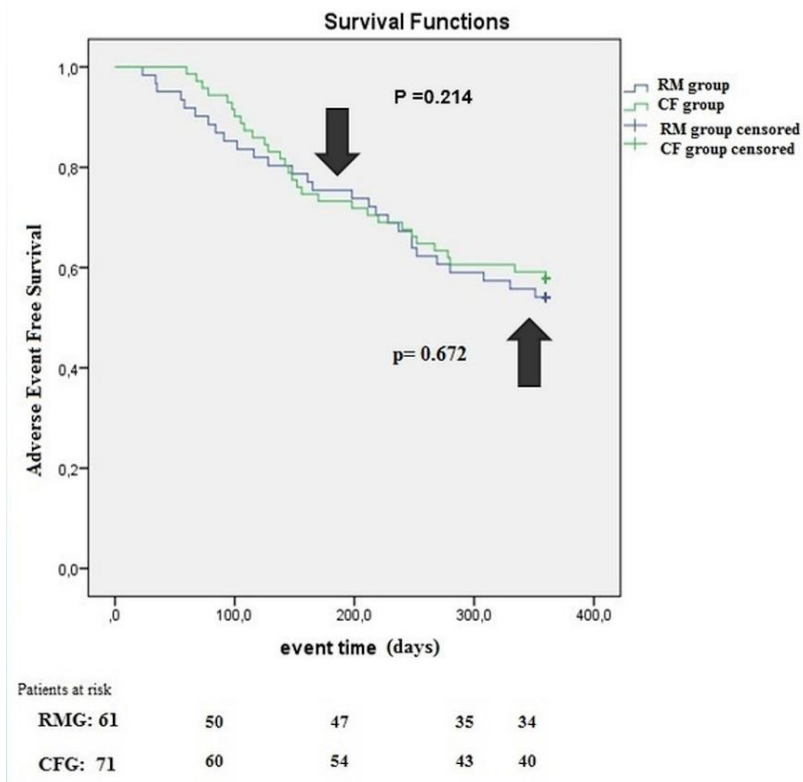
A távmonitorozott csoportban a szívelégtelenség állapotában statisztikailag nem szignifikáns, de tendenciózusan több (0.231 esemény/beteg vs. 0.145 esemény/beteg; $p=0.069$) adverz esemény következett be az első 6 hónap során. Az előző tendenciának ellentmond, hogy a szívelégtelenség miatt bekövetkezett hospitalizációjuk számában a pandémia első 6 hónapja során szignifikánsabb kevesebb volt a távmonitorozott csoportban (0,016 esemény/beteg vs. 0,169 esemény/beteg; $p=0.012$) mint a konvencionálisan követett betegcsoportban. (**7. Táblázat**)

Itt megjegyzendő; a szívelégtelenség rosszabbodása miatt intézeti ambuláns vizsgálaton átesett vagy hospitalizált konvencionálisan követett betegeknek szignifikánsan magasabb N terminális pro BNP szintjük volt (15529 ± 362 pg/ml a konvencionálisan követett csoportban vs. 9762 ± 368 pg/ml a távmonitorozott csoportban; $p=0.01$) az észleléskor.

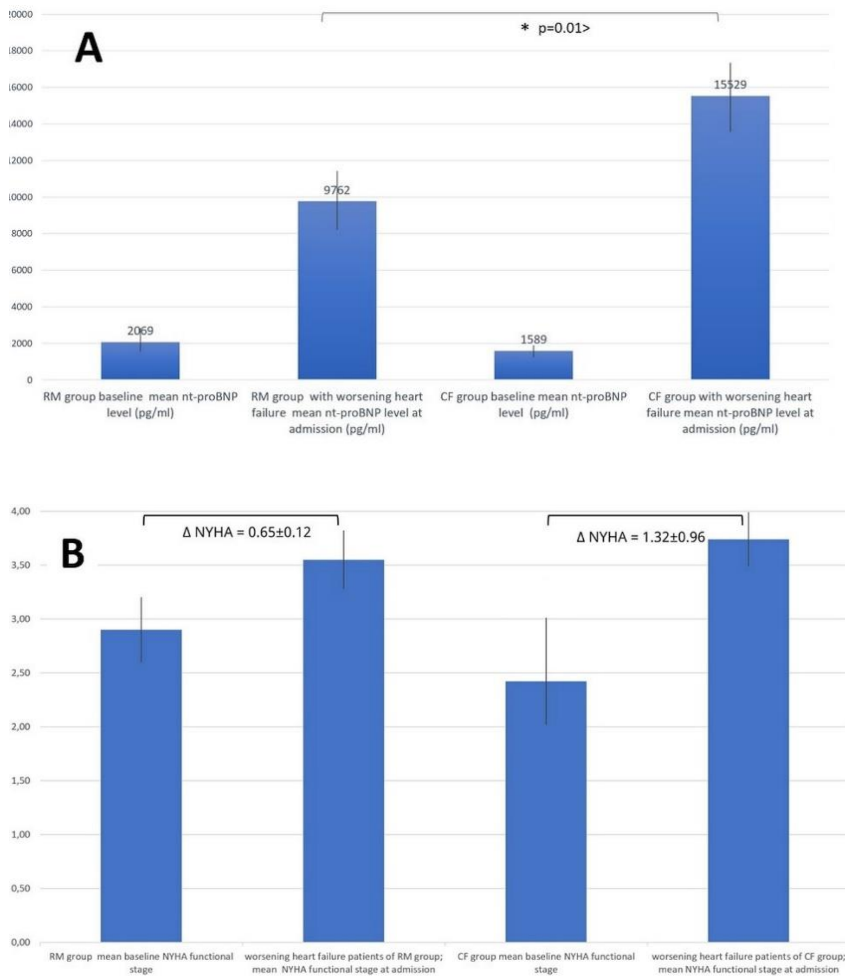
Ezen fellül a NYHA funkcionális osztályban nagyobb romlás volt látható az intézeti észleléskor a konvencionálisan követett csoportban mint a távmonitorozással követett csoportban (átlagos Δ NYHA a távmonitorozott csoportban: 0.65 ± 0.12 vs. átlagos Δ NYHA a konvencionálisan követett csoportban: 1.32 ± 0.96 ; $p=0.026$), ahogy ezt a **11. Ábra** is mutatja.

	COVID-19 pandemic first 6 months			COVID-19 pandemic at 12 months		
	RMG	CFG	p	RMG	CFG	p
Arrhythmia and device related event (event/patient)	0.131	0.14	0.132	0.146	0.169	0.699
Arrhythmia and device related hospitalization (event/patient)	0.049	0.07	0.629	0.131	0.098	0.547
Worsening of heart failure event (event/patient)	0.231	0.145	0.069	0.328	0.267	0.151
Worsening of heart failure related hospitalization (event/patient)	0.016	0.169	0.012	0.115	0.225	0.096
Total in-office patient evaluations (event/patient)	0.262	0.253	0.98	0.606	0.591	0.959

7. Táblázat – Esemény hányadosok (esemény/beteg) 6 és 12 hónapnál az utánkövetés során. Szignifikancia: P<0.05
RMG: távmonitorozott csoport
CFG: konvencionálisan követett csoport



10.Ábra - Kaplan-Meier görbe: Adverz esemény mentes túlélés. A kompozit végpont a két megfigyelt betegpopulációban nem különbözik sem 180 napnál (log rank $p=0.214$) sem 360 napnál (log rank $p=0.672$) az utánkövetési idő során a COVID-19 pandémia alatt.



11.Ábra- NT-proBNP szintek összehasonlítása (A) és változás a NYHA funkcionális osztályokban (B) kiinduláskor és a szívelgtelenség romlása során az intézeti észleléskor a két betegcsoportban. A konvencionálisan követett betegcsoportban magasabb NTpro-BNP (15529 ±362 pg/ml CFG vs. 9762±168 pg/ml RMG; p=0.01>) és kifejezettebb romlás látható a NYHA funkcionális osztályban a távmonitorozott betegekhez viszonyítva (átlagos ΔNYHA CFG: 1.32 vs. átlagos ΔNYHA RMG:0.65; p = 0.026).

Korrelációs analízis

Ki kell hangsúlyoznunk, hogy specifikus vészjelzés alapú távmonitorozással utánkötött betegeink jelnetősen alacsonyabb rizikóval rendelkeztek szívelégtelenség miatti hospitalizációra a 12 hónapos megfigyelési időszakban ($p=0.045$).

Megbeszélés

Világszerte jelntős számú intézeti betegvizsgálat maradt el pacemaker ambulanciákon a COVID-19 pandémia alatt, így automatizált adatátvitelen alapuló távmonitorozásra képes kardiális implantálható eszközökkel élő betegek potenciális előnyökkel rendelkezhetnek az esetleges készülékkel felmerülő problémák illetve a klinikailag releváns adverz események észlelése szempontjából konvencionális úton követett betegekhez képest. A korai észlelésben a még a pandémia előtt kifejlesztett vészjelzés alapú távmonitorozási rendszerek döntő szerepet játszhatnak. Néhány, ezen beteg utánkötési modalitás közül a szívelégtelenség rosszabbodását is korai stádiumban tudja jelezni az ellátó személyzet felé.

Vizsgálatunk elsődleges végpontja a kezelést igénylő ritmuszavar-, eszközzel- vagy szívelégtelenség állapotában észlelhető rosszabbodásával kapcsolatos adverz események kompozit végpontjának összehasonlítása volt két betegcsoport között.

A vizsgálatunkba bevont két betegcsoport nem volt homológ több alapvető tulajdonság szempontjából, mint a kiindulási társbetegségek, szívelégtelenség funkcionális osztálya, vagy kiindulási gyógyszerelés. A távmonitorozott csoportnak rosszabb volt kiindulási NYHA funkcionális osztálya és ebben a betegcsoportban kevesebb beteg részesült ARNI (angiotenzi receptor blokkoló/ naphrilizin inhibitor) terápiában.

A távmonitorozott csoport betegeinek tendenciózusan több szívelégtelenségben észlelhető romlása jelentkezett a COVID-19 pandémia első 6 hónapjában, ahol az intézeti és ellátó rendszerbeli korlátozások a legkifejezettebbek voltak, mintegy 28%-os ellátási hányad csökkenéssel az intézeti pacemaker- és szívelégtelenség ambulanciánkon.

Hiába figyelhettünk meg ebben a betegcsoportban tendenciózusan több szívelégtelenség állapotában bekövetkező romlást, ezekenek a betegeknek az intézeti észlelésükkor csak mérsékelt NT-proBNP-beli emelkedést és relatíve kisebb mértékű NYHA funkcionális osztály-beli romlást lehetett megfigyelni a konvencionálisan követett betegcsoporthoz képest. Ezen eredmények arra engednek következtetni, hogy azok a távmonitorozott betegek, akiknek szívelégtelenséggel kapcsolatos romlása következett be, gyorsabb intézeti észleléssel számolhattak.

A korai észlelés és farmakológias/nonfarmakológias beavatkozások a ambuláns beteg észlelésekkor hatékonyan csökkentették a szívelégtelenség

romlásában történő további progressziót és így a dekompenzált szívelégtelenség miatti hospitalizációk számát.

12 hónapnál azonban a fenti látott előnyök a távmonitorozott csoportban eltűntek, ezt pedig a két megfigyelt betegcsoport közötti jelentős kiindulási különbségekkel magyarázhatjuk.

Összefoglalás

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a vészelzés alapú távmonitorozással történő követéssel korai intézeti észlelés és adekvát beavatkozásra volt lehetőség előrehaladott szívelégtelen kardiális implantálható eszköz hordozó betegeinknél. Fenyegető kardiális dekompenzáció során a korai detekció ígéretes szerepet játszik a szívelégtelenséggel kapcsolatos hospitalizációk számának csökkentésében még pandémiás körülmények között is. További nagy esetámú megfigyeléses vizsgálatok szükségesek eredményeink további igazolásához.

Támogatás

Ez a munka az UNKP-21-3-IPTE-1325 Új Nemzeti Kiválóság Program támogatásából valósult meg.

III. Új tudományos eredmények összefoglalása

1. Automatizált napi szintű adatátvitelen alapuló távmonitorozás kardiális reszinkronizációs defibrillátorral élő betegeinknél: egy egy centrumos megfigyeléses vizsgálat

Vizsgálatunkban intézeti távmonitorozási protokollunkat teszteltük, mely a módosított PARTNERS HF kirtériumokon alapult. A detekciós kritérium rendszer alkalmasnak bizonyult a szívelégtelenség rosszabbodásában beállt korai romlás kimutatására CRT-D implantált betegpopulációban. Korai, adekvát ambuláns beavatkozásokkal megelőzhetőnek bizonyultak a kardiális dekompenzáció miatti hospitalizációk jelentős része és ezen keresztül a hospitalizációval kapcsolatos kardiovaszkuláris halálozás is csökkenthető volt.

Vizsgálatunk először közli az alábbi eredményeket egy azon távmonitorozással követett szívelégtelen CRT-D implantált betegpopulációban:

- Alacsonyabb kardiovaszkuláris halálozási ráta 25 hónapos utánkövetés során konvencionálisan követett betegcsoporthoz viszonyítva
- Alacsonyabb hospitalizációs ráta dekompenzált szívelégtelenség miatt a távmonitorozott betegcsoportban
- Csökkent intézeti ambuláns ellátási teher és hatékonyabb ellátási mutatók a távmonitorozott csoportban

Noha a fenti eredmények tisztán igazolhatónak tűnnek, a betegpopulációk méretét és az utánkövetési időtartamot tekintve, további prospektív randomizált vizsgálatok szükségesek, hogy igazolni tudjuk az újszerű távmonitorozás alapú szívelégtelenség detekciós algoritmusunk valódi szerepét CRT defibrillátor hordozó, szívelégtelen betegeinknél.

2. A távmonitorozás szerepe szívelégtelen, kardiális implantábilis eszközzel élő betegeknél a COVID-19 pandémia alatt; egy centrumos tapasztalat

Vizsgálatunk alaphipotézisének megfelelően a távmonitorozással követett betegnek számos klinikai előnyük származik a sokkal hatékonyabb távmonitorozás-alapú beteg utánkövetésből. Így például, a korai és adekvát ambuláns beavatkozásokkal a kardiális dekompenzáció egy kezdeti

stádiumában meg lehet a lehetőségük, hogy csökkentsük a folyamat progresszióját és ezzel a dekompenzáció miatti hospitalizációk számát.

Vizsgálatunk elsőként közli az alábbi eredményeket súlyos, előrehaladott szívelégtelenségben szenvedő, kardiális implantálható eszközzel élő távmonitorozott betegcsoportban:

- Kisebb NYHA funkcionális osztály-beli romlás és biomarker szint (NT-proBNP) emelkedés a távmonitorozott betegcsoportban soron kívüli intézeti vizsgálatkor; melyek a dekompenzálóó beteg korai intézeti észlelését sejtetik
- Szignifikánsan csökkent intézeti felvétel kardiális dekompenzáció miatt a COVID-19 pandémia első 6 hónapjában

Ebben a megfigyeléses vizsgálatban résztvevő 2 betegcsoport egymással nem-homológ számos klinikai tulajdonság tekintetében. További nagyobb esetszámú, megfigyeléses vizsgálatok lehetnek szükségesek, hogy megfigyeléseinket megerősítsék.

IV. Köszönet nyilvánítás

A vizsgálatok a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szívgyógyászati Klinikáján történtek.

Őszintén hálás vagyok a sok-sok éves tudományos és szakmai támogatásért, türelemért és bizalomért a témavezetőmnek, Dr Kónyi Attilának, aki kiváló példakép mind szakmai munkában, mind a betegekkel való bánásmódban. Külön szeretném kifejezni hálámat Prof. Dr Szokodi Istvánnak, PhD programvezetőmnek a folyamatos segítségét és iránymutatását a PhD és azt megelőző tudományos munkáim során.

Köszönöm Dr Farkas Nellinek és Dr Gergics Marinnak a kiváló statisztikai segítséget.

Hálás vagyok a jelenlegi és a volt intézetvezetőknek; Prof Dr Cziráki Attilának és Prof Dr Szabados Sándornak a támogatásukért tudományos és szakmai munkám során.

Köszönettel tartozom Nyilas Tündének és Mester Ágnesnek és Dr Vilmányi Gábornak a Pacemaker Ambulancián, akik mindennapi munkája nélkül ez a dolgozat nem születhetett volna meg.

Köszönettel tartozom minden szenior és fiatal kollégának mind a kardiológiai, intervenció kardiológiai és szívsebészeti osztályokon, illetve az ápoló személyzetnek és akik segítettek napi klinikai munkám során.

És végül, de nem utolsó sorban nagyon hálás vagyok az egész családomnak, de különösképpen feleségemnek és kisfiamnak a türelmükért, szeretetükért és támogatásukért.

V. A szerő publikációi

A PhD disszertációs témával kapcsolatos publikációk

Ezer P, Farkas N, Szokodi I, Kónyi A. Automatic daily remote monitoring in heart failure patients implanted with a cardiac resynchronization therapy-defibrillator: a single-center observational pilot study. Archives of Medical Science. 2021. doi:10.5114/aoms/131958.
Quartile: Q1 Impact factor: 2.73 (2020)

Ezer P, Gergics M, Szokodi I, Kónyi A. Impact of remote monitoring in heart failure patients with cardiac implantable electronic devices during COVID-19 pandemic; a single center experience. Journal of Cardiothoracic Surgery. 2022. Published 2022.08.28.
Quartile: Q3 Impact factor: 1.46 (2021)

Egyéb publikációk

Ezer P, Kálmán E, Nógrádi Á, Vértes V, Cziráki A, Faludi R. Chloroquine induced cardiomyopathy: a fatal course of pseudo-Fabry's-disease. Cardiologica Hungarica. 2022.
doi: 10.26430/CHUNGARICA.2022.52.5.38.

Publikált absztraktok, kongresszusi prezentációk, poszterek

Ezer P, Perjés A, Skoumal R, Simon M, Cziráki A, Koller A, Kónyi A, Horváth I. G., Ruskoaho H, Szokodi I. Signaling mechanisms mediating the positive inotropic response to apelin in the intact rat heart. Cardiol Croat. 2014;9(5-6):244. Alpok-Adria Kardiológus Társaság Éves kongresszusa. Poszter prezentáció. 2014. Opátia. Horvátország

Ezer P, Kónyi A, Horváth I. G., Szabados S, Szokodi I. The role of inflammatory cytokins in atherosclerotic plaque rupture in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Japán-Magyar-Lengyel Sebész Társaság (JHPSS) éves kongresszusa. Kongresszusi prezentáció. 2014. Tokyo, Japán.

Ezer P, Ajtay Z, Szabados S. Pulmonális valvuláris restenosis korrekciójának sikeres esete. Magyar Szívsebészeti Társaság Éves Kongresszusa. Kongresszusi prezentáció. 2015. Szeged.

Ezer P, Melczer L, Németh M, Verzár Zs, Kónyi A. Home Monitoring távmonitorozó rendszer klinikai előnyei. Magyar Kardiológusok

Társaságának éves Kongresszusa. Poszter prezentáció. 2016. Balatonfüred.

Ezer P, Lénárd L, Bertalan A, Melczer L, Kónyi A, Hejmel L, Szabados S. Egy epikardiális pacemaker elektróda késői infekciós szövődményének szívsebészeti megoldása. Magyar Szívsebészeti Társaság Éves Kongresszusa. Kongresszusi előadás. 2017. Pécs.

Ezer P, Németh M, Melczer L, Hejmel L, Cziráki A, Kónyi A. Távmonitorozás klinikai előnyei CRT-D implantált betegeknel. Magyar Kardiológusok Társaságának Éves Kongresszusa. Poszter prezentáció. 2018. Balatonfüred.

Ezer P, Németh M, Melczer L, Hejmel L, Cziráki A, Kónyi A. A távmonitorozott CRT implantált betegek klinikai előnyei konvencionálisan követett betegekhez képest. Magyar Szívsebészeti Társaság Éves Kongresszusa, Kongresszusi prezentáció. 2019. Zalakaros.

Ezer P, Szokodi I, Németh M, Cziráki A, Kónyi A. Távmonitorozás alapú utánkötés hatásai COVID-19 pandémia előtt és alatt. Magyar Kardiológusok Társaságának Éves kongresszusa. Kongresszusi prezentáció. 2021. Balatonfüred.

Ezer P, Kálmán E, Nógrádi Á, Vértes V, Cziráki A, Faludi R. Chloroquine indukálta kardiomyopátia, avagy „pseudo-Fábry-kór” fatális kimenetelű esete. Magyar Kardiológusok Társaságának Éves Kongresszusa. E-poszter prezentáció. 2022. Balatonfüred.