Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Maciej Dębski

Long-term follow-up of patients with DDD pacemaker

Długotrwała obserwacja pacjentów z kardiostymulatorem DDD

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Barbara Małecka

Pracę wykonano w Oddziale Klinicznym Elektrokardiologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II
Kierownik jednostki: Prof. dr hab. n. med. Jacek Lelakowski

Kraków 2019

Podziękowania

Pragnę wyrazić moją wdzięczność i serdecznie podziękować Pani prof. dr hab. n. med. Barbarze Małeckiej za inspirację do zgłębiania zagadnień naukowych, przekazaną wiedzę, oraz nieocenioną pomoc merytoryczną podczas pisania pracy.

Dziękuję moim najbliższym za okazane wsparcie.

Niniejszą pracę dedykuję żonie Karolinie.

Autor

Spis treści

1 Wykaz osiągnięcia naukowego 4

1.1 Monotematyczny cykl publikacji 4

1.2 Prezentacje związane z tematem rozprawy doktorskiej 5

2 Wstęp 7

3 Cele 10

4 Grupa badana i metodyka 11

5 Wyniki i wnioski 17

5.1 Publikacja 1 17

5.2 Publikacja 2 22

5.3 Publikacja 3 24

5.4 Publikacja 4 27

6 Streszczenie w języku polskim 32

7 Streszczenie w języku angielskim 37

8 Piśmiennictwo 41

9 Opublikowane prace 50

10 Oświadczenia współautorów 97

1 Wykaz osiągnięcia naukowego

1.1 Monotematyczny cykl publikacji będący podstawą rozprawy doktorskiej

1. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Boczar K, Haberka K, Kuniewicz M, Lelakowski J, Małecka B. Association of selected baseline factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant. Cardiol J. 2018 Aug 29. doi:10.5603/CJ.a2018.0093. [Epub ahead of print] (IF 1.743, MNiSW 40)

2. Dębski M, Maniecka-Bryła I, Dziankowska-Zaborszczyk E, Ulman M, Ząbek A, Boczar K, Haberka K, Kuniewicz M, Lelakowski J, Małecka B. Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska. Kardiol Pol. 2019;77:683-687. doi:10.33963/KP.14839. (IF 1.674, MNiSW 70)

3. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Boczar K, Haberka K, Kuniewicz M, Lelakowski J, Małecka B. Lead-related complications after DDD pacemaker implantation. Kardiol Pol. 2018;76:1224-1231. doi:10.5603/KP.a2018.0089. Erratum in: Kardiol Pol. 2019;77:1000. (IF 1.674, MNiSW 70)

4. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Boczar K, Haberka K, Kuniewicz M, Lelakowski J, Małecka B. Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker. Kardiol Pol. 2019 Sep 17. doi:10.33963/KP.14974. [Epub ahead of print] (IF 1.674, MNiSW 70)

Łączna punktacja Impact Factor cyklu publikacji – 6.765.

Łączna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 250.

1.2 Prezentacje związane z tematem rozprawy doktorskiej

1. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Małecka B. Wpływ płci na wskazania do stymulacji DDD i jej trwałość. XXV Konferencja Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Polstim 2014. Łódź, Polska. *Folia Cardiologica*. 2014;9(Supp.B):20. Prezentacja ustna.

2. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Haberka K, Lelakowski J, Małecka B. Stymulacja DDD w długotrwałej obserwacji. XVIII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Poznań, Polska. *Kardiol Pol*. 2014;72(Supp.III):120-121. Moderowana prezentacja plakatowa.

3. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Haberka K, Lelakowski J, Małecka B. Influence of gender on long-term DDD pacing. XVI International Symposium on Progress in Clinical Pacing 2014. Rzym, Włochy. Prezentacja ustna.

4. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Haberka K, Lelakowski J, Małecka B. DDD pacing mode survival in patients with dual-chamber pacemaker during the long-term follow-up. Heart Rhythm Society (HRS): 36th Annual Scientific Sessions. Boston, USA. *Heart Rhythm*. 2015;12(5):S104. Prezentacja plakatowa (Featured Poster Session).

5. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Haberka K, Lelakowski J, Małecka B. DDD pacing mode survival in patients with dual-chamber pacemaker during the long-term follow-up. EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM 2015. Mediolan, Włochy. *Europace*. 2015;17(Supp.3):45. Prezentacja plakatowa.

6. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Haberka K, Lelakowski J, Małecka B. Permanent atrial fibrillation development in long-term follow-up of DDD patients: the incidence and predisposing factors. Venice Arrhythmias 2015. Wenecja, Włochy. *J Atr Fibrillation*. 2015; Special issue. Prezentacja ustna.

7. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Boczar K, Haberka K, Kuniewicz M, Lelakowski J, Małecka B. Prognostic importance of gender, type of bradyarrhythmia and baseline characteristics on the survival of 3924 consecutive patients with DDD pacemaker. EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM 2017. Wiedeń, Austria. *Europace*. 2017;19(Supp.3):313. Prezentacja plakatowa.

8. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Boczar K, Haberka K, Kuniewicz M, Lelakowski J, Małecka B. Analysis of lead dysfunction in long-term follow-up in a large cohort after primary DDD pacemaker implantation. ESC Congress 2017. Barcelona, Hiszpania. *Eur Heart J*. 2017;38(Supp.1):366. Prezentacja plakatowa.

9. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Boczar K, Haberka K, Kuniewicz M, Lelakowski J, Małecka B. Wpływ obecności napadowego migotania przedsionków przed implantacją kardiostymulatora DDD i wystąpienia utrwalonego migotania przedsionków po implantacji na przeżycie pacjentów. XXI Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Katowice, Polska. Prezentacja ustna w sesji dydaktycznej.

10. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Boczar K, Haberka K, Kuniewicz M, Lelakowski J, Małecka B. Permanent atrial fibrillation development in patients with DDD pacemaker - Risk factors and association with mortality in long-term. ESC Congress 2019. Paryż, Francja. *Eur Heart J*. 2019;40(Supp.1):ehz746.1147. Prezentacja plakatowa.

2 Wstęp

Dwujamowa stymulacja serca jest obecnie najpowszechniej stosowanym trybem stymulacji w większości krajów na świecie. Ponadto, użycie stymulacji serca DDD stale wzrasta w wartościach bezwzględnych i procentowo względem pozostałych trybów stymulacji.[19,39,48] Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2013 roku na temat stałej stymulacji serca tryb DDD jest terapią pierwszego wyboru u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II i wyższymi postaciami bloku przedsionkowo-komorowego, a także u pacjentów z objawową postacią zespołu chorego węzła zatokowego.[8] Pomimo rozpowszechnionego użycia stymulacji dwujamowej, losy pacjentów z kardiostymulatorem DDD były dotychczas głównie badane jako podgrupa ogólnej populacji z kardiostymulatorem serca, często po zastosowaniu wielu kryteriów wykluczających z badania. W dotychczasowych pracach oceniano zależność pomiędzy prognozą długoterminową, a m.in. wiekiem podczas implantacji, płcią, chorobami sercowo-naczyniowymi, schorzeniami niekardiologicznymi i czynnikami okołozabiegowymi tj. trybem stymulacji, pilnością zabiegu, pozycją elektrody komorowej i użyciem czasowej stymulacji endokawitarnej.[7,9,14,49,58,65] Opublikowane wyniki zależały od kryteriów włączenia do badania, ocenianych zmiennych, liczby pacjentów, profilu schorzeń towarzyszących i długości obserwacji. Prezentowane w literaturze wskaźniki umieralności nie oddają pełnego obrazu rzeczywistości, gdyż nie zawierają informacji o stopniu skrócenia życia populacji z zastosowaną przewlekłą stymulacją serca na tle referencyjnej, standardowej populacji. Z powodu wyżej wspomnianej różnorodności dotychczasowych przekazów i niemożności wyodrębnienia wyników dla pacjentów stymulowanych w trybie DDD przeprowadzono analizę zależności pomiędzy wybranymi zmiennymi demograficznymi i klinicznymi a długoterminowym przeżyciem. Z powodu

braku danych w literaturze na temat dynamicznych zmian w długości życia i przedwczesnej umieralności wśród pacjentów z rozrusznikiem DDD opisano trendy śmiertelności przy pomocy wskaźnika utraconych standardowych przewidywanych lat życia na przestrzeni 17 lat (1999–2015).

Kolejnym analizowanym aspektem były powikłania pojawiające się w trakcie klinicznej obserwacji. Dysfunkcje elektrod i infekcje związane ze stymulatorem są jednymi z głównych przyczyn reoperacji.[29,66] Tak zwane komplikacje wczesne pojawiające się w okresie pozabiegowym były w przeszłości dogłębnie badane i czynniki predysponujące jak i grupy zwiększonego ryzyka zostały dobrze zdefiniowane.[13,28,29,44] Dane na temat długotrwałej jakości stymulacji dwujamowej u nieselekcjonowanych, kolejnych pacjentów poddanych zabiegowi implantacji rozrusznika DDD są niewystarczające. Wiele danych na temat długotrwałej jakości implantowanych elektrod dotyczy wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów serca,[4,30] podczas gdy elektrodom stymulatorowym poświęcono znacznie mniej uwagi. Tymczasem w związku z rozwojem technologicznym i dążeniem do miniaturyzacji urządzeń wszczepialnych, na przestrzeni dekad istotnie zmieniła się konstrukcja elektrod stymulujących. Niezmiennym pozostaje fakt, iż elektrody są najmniej trwałą częścią składową kardiostymulatora. Konieczne jest zatem poszerzenie i uaktualnienie wiedzy na temat dysfunkcji elektrod stymulujących produkowanych współcześnie jak i tych, które wyszły już z produkcji.

Równie istotnym i często napotykanym problemem podczas klinicznej obserwacji populacji z rozrusznikiem dwujamowym DDD jest rozwój utrwalonego migotania przedsionków. Migotanie przedsionków jest najbardziej powszechną arytmią i szacuje się, że jest obecne u około 3% dorosłej populacji.[20] U zdecydowanej większości pacjentów migotanie przedsionków ma charakter progresywny i z czasem utrwala się. Co istotne, przewlekłe epizody migotania przedsionków uniemożliwiają stymulację dwujamową poprzez

niemożność sterowania załamkiem P i brak możliwości stymulacji przedsionkowej. Na płaszczyźnie epidemiologicznej dowiedziono, iż migotanie przedsionków jest czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności.[2,3,33,36,53,63] Brak jest danych na temat związku pojawienia się utrwalonego migotania przedsionków i jego wpływu na śmiertelność wśród pacjentów ze stymulacją dwujamową. Co więcej, związek pomiędzy płcią, wskazaniem do stymulacji i położeniem elektrody komorowej na rozwój utrwalonego migotania przedsionków nie był dotychczas badany w takiej populacji. W literaturze podnoszono argument, że na rozwój i progresję migotania przedsionków wpływa tak stymulacja przedsionkowa jak i komorowa co sprawia, że wyniki opublikowanych analiz populacji bez kardiostymulatora mogą nie mieć zastosowania dla opisania populacji przewlekle stymulowanej dwujamowo.[61,62]

3 Cele

Celem pracy 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 obserwowanej przeżywalności pacjentów z rozrusznikiem dwujamowym z przeżywalnością przewidywaną na podstawie dostępnych tablic życia.

2. Określenie kierunku i tempa zmian w utraconych standardowych przewidywanych latach życia mieszkańców Małopolski, którzy zmarli w latach 1990–2015, a także analizę zmian trendów długości przeżycia po implantacji stymulacji dwujamowej oraz zmian trendów wieku pacjentów w czasie pierwszorazowego zabiegu implantacji stymulatora DDD.

3. Ocenę częstości i czynników ryzyka występowania dysfunkcji elektrod endokawitarnych, ze szczególnym uwzględnieniem uszkodzeń elektrod.

4. Analizę zapadalności na utrwalone migotanie przedsionków w odległej obserwacji klinicznej po wszczepieniu rozrusznika serca DDD, ocenę wpływu wyjściowych zmiennych demograficznych i klinicznych na pojawienie się utrwalonego migotania przedsionków, a także badanie związku utrwalonego migotania przedsionków ze śmiertelnością.

4 Grupa badana i 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 dwujamowego DDD. Retrospektywną obserwację zakończono w dniu 31 VIII 2016. Następnie za zgodą Ministerstwa Cyfryzacji i Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji uzyskano informację o datach zgonów aktualnych na dzień 31 VIII 2016. Z powodu braku numeru PESEL nie zweryfikowano informacji o przeżyciu czterech pacjentów, których wykluczono z dalszej analizy.

Gromadzono i analizowano następujące zmienne:

1. Parametry demograficzne – płeć, wiek podczas implantacji.
2. Wskazanie do wszczepienia rozrusznika dwujamowego.
3. Wywiad migotania i trzepotania przedsionków przed implantacją.
4. Pozycję elektrody komorowej po implantacji rozrusznika dwujamowego.
5. Nazwę producenta i model elektrody endokawitarnej (przedsionkowej i komorowej).
6. Sposób mocowania elektrody endokawitarnej (bierny lub czynny).
7. Biegunowość elektrody endokawitarnej (jednobiegunowa lub dwubiegunowa).
8. Datę rozpoznania dysfunkcji elektrody endokawitarnej.
9. Rodzaj dysfunkcji elektrody (dyslokacja, perforacja serca, uszkodzenie elektrody).
10. Datę usunięcia elektrody endokawitarnej.
11. Datę wszczepienia nowej elektrody stymulatorowej podczas rewizji urządzenia lub po usunięciu dotychczasowej elektrody.
12. Czas przebywania w układzie sercowo-naczyniowym każdej z elektrod stymulatorowych.

13. Datę rozpoznania infekcji układu stymulującego.
14. Rodzaj infekcji układu stymulującego z rozróżnieniem na odelektrodowe infekcyjne zapalenie wsierdzia i infekcję loży urządzenia.
15. Datę początku epizodu migotania przedsionków, który przetrwał do końca czasu obserwacji jako utrwalone migotanie przedsionków.
16. Datę ostatniej wizyty lub hospitalizacji pacjenta podczas której dokonano kontroli urządzenia stymulującego.
17. Miejsce zamieszkania w czasie ostatniej wizyty kontrolnej.
18. Datę zgonu pacjenta.

Rozróżniono następujące wskazania do wszczepienia rozrusznika dwujamowego: blok przedsionkowo-komorowy całkowity, blok przedsionkowo komorowy drugiego stopnia, blok trójwiązkowy lub dwuwiązkowy z obecnym omdleniem lub stanem przedomdleniowym i objawową postać zespołu chorego węzła zatokowego. W przypadku współistnienia kilku wskazań pierwszeństwo nadawano blokowi przedsionkowo-komorowemu całkowitemu lub blokowi przedsionkowo-komorowemu drugiego stopnia, następnie rozważano objawową postać zespołu chorego węzła zatokowo-przedsionkowego (blok zatokowo-przedsionkowy, zahamowania zatokowe, zespół tachykardia-bradykardia). W ostatniej kolejności rozpoznawano blok trój- lub dwuwiązkowy z omdleniem lub stanem przedomdleniowym.

Wywiad migotania przedsionków przed zabiegiem implantacji obejmował napadową lub przetrwałą postać migotania przedsionków. Nie rozróżniano migotania przedsionków i trzepotania przedsionków. Podczas całego okresu naboru do badania, pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków byli kwalifikowani do implantacji rozrusznika jednojamowego VVI. Utrwalone migotanie przedsionków po implantacji stymulatora

DDD definiowane było jako migotanie przedsionków obecne podczas kontroli urządzenia i trwające do końca okresu obserwacji, przy jednoczesnym braku informacji o odzyskaniu w międzyczasie przez pacjenta rytmu zatokowego. Do rozpoznania utrwalonego migotania przedsionków u pacjentów ze stymulatorem DDD niezbędne było zarejestrowanie przeprogramowania stymulatora do trybu VVI lub DDI najpóźniej do ostatniej kontroli stymulatora w trakcie badania.

Dyslokacja elektrody stymulacyjnej określona zastała jako konieczność ponownej implantacji elektrody, jej wymiany, lub porzucenia podczas kolejnego zabiegu z powodu makroskopowego przemieszczenia udokumentowanego radiologicznie. Perforacja serca zastała zdefiniowana jako radiologiczny obraz w tomografii komputerowej lub ultrasonograficzny obraz w echokardiografii potwierdzający przemieszczenie się końcówki elektrody w obręb przestrzeni osierdziowej. Pojęcie uszkodzenia elektrody endokawitarnej obejmowało nieprawidłowy, podwyższony próg stymulacji, nieprawidłowe wyczuwanie i sterowanie, które nie ustąpiło pomimo zmiany parametrów stymulacji i/lub pomiary impedancji elektrody poza wartościami prawidłowymi dla elektrody (typowo < 200 Ω lub > 2000 Ω). Uszkodzenie elektrody rozpoznawano po wykluczeniu dyslokacji i perforacji serca. Pozycję elektrody komorowej ustalano na podstawie dokumentacji radiologicznej. Wykorzystywano obrazy z fluoroskopii i zdjęcia RTG w projekcji tylno-przedniej i lewobocznej. Rozróżniono tylko dwa rodzaje położenia elektrody komorowej – wierzchołkowe i niewierzchołkowe. Elektrody jednobiegunowe były implantowane od 1984 do 2002 roku, a elektrody dwubiegunowe od 1988 do końca naboru do badania. Sposób implantacji elektrody był pozostawiony w gestii operatora. Zdecydowana większość operatorów w ośrodku, jako dostęp naczyniowy pierwszego wyboru stosowała wenesekcję żyły odpromieniowej. W przypadku parametrów żyły odpromieniowej (średnica naczynia, jego krętość, obecność zastawek żylnych) uniemożliwiających wprowadzenie

dwóch elektrod z jednego lub dwukrotnego nacięcia, stosowano metodę Onga-Barolda polegającą na wprowadzeniu dwóch prowadników do żyły odpromieniowej, a następnie dwóch koszulek naczyniowych i w efekcie obu elektrod do łożyska żylnego doprowadzającego do jam serca.[43] W przypadku braku możliwości wprowadzenia jednej lub obu elektrod drogą żyły odpromieniowej operatorzy nakłuwali żyłę podobojczykową metodą Seldingera. Nakłucie żyły pachowej nie było stosowane przez operatorów w okresie naboru do badania. Do analizy powikłań związanych z elektrodami włączono elektrody implantowane podczas pierwszego zabiegu jak i elektrody przedsionkowe i komorowe wszczepione w trakcie późniejszych zabiegów. Z analizy wyłączono elektrody VDD, kardiowerterowo-defibrylacyjne, lewokomorowe i nasierdziowe implantowane podczas kolejnych zabiegów. Czas obserwacji każdej elektrody przedsionkowej i komorowej definiowano jako czas od implantacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia (potwierdzonego radiologicznie całkowitego przerwania ciągłości elektrody wraz z brakiem skutecznej stymulacji, brakiem wyczuwania i/lub nieprawidłową impedancją bądź chirurgicznego porzucenia elektrody wraz z podszyciem proksymalnego końca w loży). Przy braku zdarzenia był to czas od implantacji do ostatniej kontroli układu stymulującego potwierdzającej sprawność elektrody.

Dane kliniczne zgromadzono retrospektywnie z papierowych kartotek i elektronicznych rekordów utworzonych podczas hospitalizacji w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II i z wizyt w przychodni kardiologicznej oraz w poradni kontroli rozruszników. Do analizy porównawczej przeżycia pacjentów z rozrusznikiem dwujamowym na tle populacji ogólnej wykorzystano tablice życia opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) dla lat 1990–2014. Dodatkowo, w populacji pacjentów ze stymulatorem DDD będących mieszkańcami Małopolski, którzy zmarli w trakcie

obserwacji, przeprowadzono analizę trendów utraconych lat życia, średniego wieku podczas implantacji, średniego wieku w chwili zgonu i średniej liczby lat od implantacji stymulatora do zgonu.

Badania przeprowadzono we współpracy z pracownikami Oddziału Klinicznego Elektrokardiologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie i pracownikami Zakładu Epidemiologii i Biostatystyki Katedry Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Metodykę badań omówiono szczegółowo w poszczególnych publikacjach przedstawionych w wykazie osiągnięcia naukowego.

Analiza statystyczna

Obliczenia zostały przeprowadzone w programie SPSS Statistics dla Windows w wersji 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Analizę przeżycia przeprowadzono z użyciem metody Kaplana–Meiera, testu log-rank i modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Zależność pomiędzy zmiennymi, których wartość była niestała w czasie - infekcja układu stymulującego i rozwój utrwalonego migotania przedsionków, a przeżyciem pacjentów analizowano przy użyciu regresji Coxa ze zmienną zależną od czasu. Analiza trendów czasowych badanych zmiennych (utraconych lat życia przypadających na jeden zgon, średniego wieku w chwili zgonu, średniego wieku w chwili implantacji, średniej liczby lat od implantacji do zgonu) przeprowadzona została za pomocą programu Joinpoint Regression. Oszacowane zostały roczne procentowe tempa zmian badanych cech (APC – annual percentage change) dla każdego odcinka prostych łamanych, oraz średnioroczne procentowe zmiany (AAPC - average annual percentage change) dla całego badanego okresu czasu. Jeżeli w badanym czasie nie następowały istotne zmiany wartości trendu

wartości analizowanych cech to AAPC równe było APC. Utracone standardowe przewidywane lata życia (SEYLL) są miarą umieralności przedwczesnej i w niniejszej pracy przedstawione są jako współczynnik na jeden zgon wg poniższego wzoru.[34]

$$\mathrm{SEYLL} = \sum_{a=0}^{k} d_a \, e_a$$

gdzie: a – wiek zmarłej osoby,

k – wiek najstarszej zmarłej osoby,

d_a – liczba osób zmarłych w wieku a,

e_a – liczba oczekiwanych lat życia przez osobę w wieku a.

Liczba przewidywanych lat życia dla osoby w danym wieku została określona w oparciu o tabelę standardowych oczekiwanych lat życia, rekomendowaną przez Murray'a i wsp. w Global Burden of Disease Study 2010.[40] Poziom istotności statystycznej przyjęto za $P < 0{,}05$.

5 Wyniki i wnioski

5.1 Publikacja 1

Association of selected baseline factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant.

Omówienie

Celem niniejszej pracy była analiza różnicy pomiędzy przeżyciem pacjentów z kardiostymulatorem DDD a ich przewidywanym przeżyciem opisanym w tablicach GUS dla ogólnej populacji Polski i przypisanym dla każdego pacjenta wg rocznika odpowiadającego dacie implantacji i dobranego wg płci i wieku podczas zabiegu. Z powodu braku tablic życia GUS dla lat poprzedzających rok 1990, pacjentom u których rozrusznik implantowano w latach 1984–1989 przypisano przewidywane średnie dalsze trwanie życia oszacowane dla 1990 roku. Obserwowany i przewidywany czas przeżycia był zamykany datą końca obserwacji czyli 31 VIII 2016. Ponadto, analizie poddano zmieniający się profil populacji kierowanej do implantacji rozrusznika DDD na przestrzeni trzech kolejnych okresów implantacji nazywanych dekadami tj. 4 X 1984 – 31 XII 1994, 1 I 1995 – 31 XII 2004 i 1 I 2005 – 31 XII 2014.

Spośród 3932 kolejnych pacjentów poddanych zabiegowi implantacji kardiostymulatora DDD do badania włączono 3928 (99,9%) pacjentów ze zweryfikowanym przeżyciem na dzień 31 VIII 2016. W analizowanej populacji średni wiek w czasie implantacji wyniósł średnio 70 ± 12 lat, najstarszy pacjent miał 96 lat. Większość pacjentów (53%) stanowili mężczyźni. Najczęstszym wskazaniem do wszczepienia rozrusznika dwujamowego był zespół chorego węzła zatokowego występujący u 66% populacji, podczas gdy

u 34% pacjentów rozpoznano blok przedsionkowo-komorowy (izolowany lub współistniejący z zespołem chorego węzła zatokowo-przedsionkowego). Napadowe/przetrwałe migotanie przedsionków przed implantacją stymulatora było obecne u około jednej trzeciej pacjentów. W czasie implantacji kobiety były starsze od mężczyzn o około jeden rok (odpowiednio 70,5 i 69,2 lat). Blok przedsionkowo-komorowy występował niespełna dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (odpowiednio 44,4% i 25,6%). Z drugiej strony, migotanie przedsionków przed implantacją rozrusznika występowało istotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 40,9% i 27,2%). Porównanie trzech kolejnych dekad ujawniło gwałtowny wzrost liczby zabiegów: 210 (5,3%) w pierwszej dekadzie, 1144 (29,1%) w drugiej i 2574 (65,5%) w ostatniej. Średni wiek pacjenta w momencie implantacji wzrósł o 11 lat z 61 lat w pierwszej dekadzie do 72 lat w ostatniej dekadzie. Podczas gdy w latach 1984–2004 najliczniejszą grupą wiekową byli pięćdziesięciolatkowie i sześćdziesięciolatkowie, tak w latach 2005–2014 najliczniejszą grupą byli siedemdziesięciolatkowie. Dodatkowo, zaobserwowano stopniowy wzrost odsetka kobiet z 41,9% w pierwszym okresie implantacji do 47,7% w ostatnim okresie implantacji. Występowanie migotania przedsionków przed implantacją dotyczyło 10,5% populacji kierowanej do rozrusznika dwujamowego w pierwszej dekadzie i aż 38,7% populacji w ostatniej dekadzie badania. Istotnie zmieniła się również technika implantacji elektrody komorowej z pozycji wierzchołkowej powszechnej w latach 1984–2004 na preferowaną pozycję niewierzchołkową w latach 2005–2014.

Analizę przeżycia przeprowadzono na podstawie ponad trzydziestu tysięcy lat skumulowanego czasu przeżycia, średnio 7,7 ± 5,3 lat w przeliczeniu na jednego pacjenta. W czasie obserwacji zmarło 1435 (36,5%) pacjentów. Przewidywane średnie dalsze trwanie życia wyliczone na podstawie tablic życia GUS i ucięte w dniu 31 VIII 2016 wyniosło 8,4 ± 4,6 lat i pozwoliło prognozować, iż 1262 (32,1%) pacjentów hipotetycznie

zmarłoby do 31 VIII 2016. Krzywe Kaplana–Meiera dla rzeczywistego i przewidywanego 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.

Jednoroczne przeżycie wyniosło 96% i oparte zostało wyłącznie o obserwacje kompletne (minimalny czas obserwacji wynosił 20 miesięcy). Z kolei prawdopodobieństwo 5, 10 i 20-letniego przeżycia wyniosło odpowiednio 82%, 62% i 32% i zostało oparte o estymator Kaplana–Meiera. W analizie wpływu wybranych czynników klinicznych na przeżycie jedynie płeć męska i rosnący wiek w momencie implantacji były negatywnie związane z przeżyciem, podczas gdy pozycja elektrody komorowej, obecność napadowego/przetrwałego migotania przedsionków i wskazanie do implantacji nie miały istotnego wpływu. Na odnotowanie zasługuje fakt, że po zastosowaniu standaryzacji względem wieku i płci przeżycie pacjentów u których wszczepiono rozrusznik DDD w ostatniej dekadzie (2005–2014) było statystycznie istotnie lepsze niż w dekadzie poprzedzającej (1995–2004).

Ponadto, w omawianej pracy przedstawiono dane na temat występowania infekcji układu stymulującego. W trakcie obserwacji u 43 (1,1%) pacjentów rozpoznano zakażenie związane z urządzeniem po średnio 7,3 ± 5,3 latach od implantacji. Zakażenie loży wystąpiło u 26 (60,5%) pacjentów, a odelektrodowe infekcyjne zapalenie wsierdzia u 17 (39,5%) pacjentów. U 6 (14%) pacjentów rozpoznano infekcję związaną z kardiostymulatorem w ciągu jednego roku od wszczepienia. Infekcja układu stymulującego nie wpływała na zwiększoną śmiertelność w badanej populacji.

Podsumowując, wykazano, iż jednoroczne przeżycie pacjentów po implantacji kardiostymulatora DDD w Oddziale Elektrokardiologii Krakowskiego Szpitala Specjali-

stycznego im. Jana Pawła II jest porównywalne do wyników uzyskanych w innych populacjach z rozrusznikiem DDD (90,5% - 96%)[10,24,32,49] i nieznacznie wyższe niż w populacjach z różnymi typami stymulatorów serca (91% - 94%).[7,25,35,58] Pięcioletnie przeżycie badanej populacji wypadło korzystnie na tle wcześniejszych badań innych kohort pacjentów ze stymulatorem DDD (82% w porównaniu do 58,2% - 69%).[24,49,56] W niniejszej populacji zaobserwowaliśmy stopniowy wzrost odsetka kobiet wśród pacjentów kierowanych do implantacji rozrusznika DDD, co jest w sprzeczności z wieloletnim doświadczeniem z Australii, gdzie w latach 1995–2008 odsetek mężczyzn utrzymywał się na stabilnym poziomie 59% - 60%[7] i z Niemiec, gdzie w latach 1971–2000 odsetek mężczyzn utrzymywał się na poziomie 52% - 53%.[9] Co ciekawe, jedynie w populacjach Skandynawskich odsetek kobiet kierowanych do kardiostymulatora przewyższał odsetek mężczyzn.[15,42] W analizowanej populacji obecność napadowego/przetrwałego migotania przedsionków przed kwalifikacją do DDD nie wpływała na długoterminowe przeżycie pacjentów. Przeciwne wnioski przedstawiła Bradshaw i wsp. w pracy retrospektywnej pokazując, iż migotanie przedsionków przed zabiegiem implantacji kardiostymulatora było związane z istotnie gorszym przeżyciem jednorocznym i pięcioletnim.[7]

Infekcja układów stymulujących w analizowanej populacji była na porównywalnym poziomie do poprzednich opublikowanych opracowań z naszego ośrodka i piśmiennictwa.[11,18,22,59] Ta obserwacja, że infekcja układu stymulującego nie przekłada się na istotnie zwiększoną śmiertelność w stosunku do pozostałych pacjentów ze stymulatorem DDD jest zgodna z wynikami Deharo i wsp., którzy nie wykazali istotnej różnicy w prospektywnym analizie długoterminowej prognozy pacjentów z infekcją układu stymulującego w porównaniu do prognozy grupy kontrolnej bez infekcji układu stymulującego.[12]

Wnioski

1. W kolejnych dekadach ponad 30-letniego okresu implantacji dwujamowych rozruszników serca zaobserwowano stopniowe starzenie się populacji w momencie zabiegu, wzrost odsetka kobiet i częstszą obecność napadowego/przetrwałego migotania przedsionków przed implantacją stymulatora.
2. Przeżywalność w badanej populacji była statystycznie istotnie niższa od przeżywalności populacji ogólnej dobranej pod względem wieku i płci w okresie do dwunastego roku obserwacji, natomiast w okresie późniejszym istotnie przewyższyła przeżywalność populacji ogólnej.
3. Tylko płeć męska i starszy wiek w czasie implantacji okazały się istotnymi czynnikami wpływającymi na długość życia badanej populacji pacjentów, natomiast pozycja elektrody komorowej, wskazanie do implantacji kardiostymulatora i obecność migotania przedsionków przed implantacją nie wpływały istotnie na przeżywalność badanej populacji.

Potencjalne zastosowanie wyników

Podsumowując, w badanej populacji przeżycie pacjentów ze stymulatorem DDD było porównywalne z populacjami pacjentów z rozrusznikiem w krajach rozwiniętych. Niemniej, zgodnie z wynikami Pyatt i wsp. przeżycie w czasie pierwszej dekady po implantacji kardiostymulatora było istotnie gorsze niż w populacji ogólnej.[49] Co ważne, jak wykazano w obecnym badaniu, ta prognoza zmienia się w drugiej dekadzie po implantacji (po 12. roku) i obserwowana krzywa przeżycia pacjentów ze stymulatorem DDD istotnie przewyższa przewidywaną krzywą przeżycia populacji ogólnej.

Przedstawione wyniki i trendy pozwalają przypuszczać, że w kolejnych dekadach historii stymulacji serca w Polsce nastąpi dalszy wzrost średniego wieku pacjenta podczas

pierwszorazowej implantacji stymulatora DDD i zwiększy się liczebność grupy pacjentów w wieku > 80 lat z 20% w latach 2005–2014 do wartości porównywalnych z krajami zamożnymi, gdzie odsetek pacjentów w tej grupie wiekowej wynosił w roku 2009 średnio powyżej 25% i także wykazywał trend wzrostowy.[7,39,48,60] Przedstawione trendy pozwalają też prognozować zmiany we wskazaniach do stałej stymulacji serca na zwiększony odsetek chorych z zespołem chorego węzła zatokowego i na rozpowszechnienie migotania przedsionków u pacjentów kierowanych do pierwszorazowej implantacji stymulatora DDD.

5.2 Publikacja 2

Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska.

Omówienie

Na potrzeby niniejszej analizy do badanej populacji włączono 1211 pacjentów, którzy mieszkali w Małopolsce w czasie ostatniej wizyty kontrolnej i zmarli w latach 1999–2015; mężczyźni stanowili 57,5% pacjentów. W badanym okresie stwierdzono wzrost wieku podczas implantacji z 70 do 75,5 lat ze średnią roczną procentową zmianą (average annual percentage change, AAPC) 0,62%, $P < 0,05$; dla kobiet przyrost wieku wynosił od 75,2 lat do 76,7 lat (AAPC 0,29%, $P < 0,05$), dla mężczyzn z 68,6 lat do 74,2 lat (AAPC 0,72%, $P < 0,05$) . Średni czas życia po implantacji wzrósł z 2,6 lat do 8,2 lat (AAPC 7,4%, $P < 0,05$) i obserwowany trend był istotnie statystyczny zarówno dla mężczyzn jak i dla kobiet. Utracone lata życia w 1999 roku wynosiły średnio 17,4 lat (13,3 dla kobiet i 18,6 dla mężczyzn), natomiast w 2015 roku zaobserwowano znamienne zmniejszenie się utraconych lat życia do średnio 9 lat (8,8 dla kobiet i 9,2 dla mężczyzn).

Dla całej populacji AAPC utraconych lat życia równała się -4%, $P < 0,05$; dla kobiet AAPC wynosiła -2,9%, $P < 0,05$, dla mężczyzn -4,2%, $P < 0,05$.

Uzyskane wyniki dają wgląd w trend zmian demograficznych i długości życia po pierwszorazowej implantacji stymulatora DDD. Zaobserwowano stopniowe wydłużanie się przeżycia po implantacji pomimo starzenia się populacji w momencie zabiegu. W publikacji Global Burden of Diseases 2017 stwierdzono, iż utracone lata życia maleją wraz z podnoszeniem się statusu społeczno-ekonomicznego regionu.[50] W Polsce obserwowana długość życia wzrosła od 78 do 81,8 lat dla kobiet i z 69,6 do 74,1 lat dla mężczyzn w latach 2000–2017.[55] W 2000 roku niezakaźne choroby przyczyniły się do 76,9% utraconych lat życia dla mężczyzn i 87,5% dla kobiet.[47] Pikala i wsp. podają, iż pomiędzy 2000 a 2014 rokiem ilość utraconych lat życia na jeden zgon z powodu chorób sercowo-naczyniowych zmniejszyła się z AAPC -0,5% dla mężczyzn i -1,4% dla kobiet.[46] W niniejszej pracy tempo spadku utraconych lat życia na jeden zgon było zdecydowanie wyższe. Różnica może wynikać ze skrupulatnej i regularnej kontroli kardiologicznej pacjentów z rozrusznikiem DDD mieszkających w Małopolsce, prowadzonej w referencyjnym ośrodku kardiologicznym. Jak podaje Global Burden of Diseases, współczynnik jakości i dostępności opieki zdrowotnej w Polsce istotnie się poprawił w latach 2000–2016 ze średnią roczną zmianą procentową 0,9%.[55]

Wnioski

1. W ciągu 17-letniego okresu nastąpiło wydłużenie się życia po implantacji kardiostymulatora DDD z 2,6 lat do 8,2 lat. Nastąpiło to przy jednoczesnym wzroście średniego wieku podczas implantacji z 70 lat do 75,5 lat.
2. Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie się liczby utraconych lat życia z 17,4 lat na jeden zgon w 1999 do 9 lat na jeden zgon w 2015 roku.

Potencjalne zastosowanie wyników

Stopniowe skracanie się utraconych lat życia wśród pacjentów z rozrusznikiem serca DDD w Małopolsce, pomimo ich rosnącego wieku podczas pierwszorazowej implantacji, oddaje globalny trend zmniejszania się umieralności z powodów sercowo-naczyniowych, jak również obrazuje przemianę socjo-ekonomiczną, która dokonała się w Polsce w przeciągu badanych 17 lat.

5.3 Publikacja 3

Lead-related complications after DDD pacemaker implantation.

Omówienie

Opracowanie oparto o dane 3771 pacjentów, którzy po implantacji stymulatora DDD pozostawali w obserwacji przyszpitalnej Poradni Kontroli Stymulatorów. Średni czas obserwacji wynosił 6,5 lat, mediana 5,2 lat. Łącznie implantowano 7887 elektrod endokawitarnych: 7542 podczas pierwszego zabiegu i 345 podczas kolejnych zabiegów wymiany lub doszczepienia elektrody. Bierne mocowanie miało 3060 (38,8%) elektrod, a aktywne mocowanie 4827 (61,2%); 349 (4,4%) elektrod była jednobiegunowa, a 7538 (95,6%) była dwubiegunowa. Nakłucie żyły podobojczykowej zastosowano przy implantacji 4950 (62,8%) elektrod, a wenesekcję żyły odpromieniowej przy implantacji 2937 (37,2%) elektrod. Elektrody komorowe były implantowane częściej przez wenesekcję żyły odpromieniowej, a elektrody przedsionkowe częściej przez nakłucie żyły podobojczykowej. Dysfunkcja elektrody wystąpiła u 434 (5,5%) elektrod [11 elektrod (0,1%) perforowało serce, 94 (1,2%) przemieściło się, a 329 (4,2%) było uszkodzonych]. Prze-

mieszczenie elektrody dotyczyło 2,4% pacjentów, perforacja serca 0,3% pacjentów, natomiast uszkodzenie elektrody 7,3% pacjentów. Spośród czynników takich jak płeć, wiek pacjenta oznaczany w momencie implantacji dla każdej, także następnej elektrody, typ mocowania i lokalizacji elektrody (przedsionek lub prawa komora), jedynie pozycja przedsionkowa miała istotny wpływ na przemieszczenie się elektrody w jednoczynnikowej regresji logistycznej [iloraz szans (OR) 3,491, $P < 0{,}001$]. Brak uszkodzenia elektrody po 5, 10, 15 i 20 latach od implantacji stwierdzono u odpowiednio 98%, 94%, 90% i 86% elektrod dwubiegunowych. Wytrzymałość elektrod jednobiegunowych prezentowała się zdecydowanie gorzej w porównaniu do elektrod dwubiegunowych z odsetkiem prawidłowo działających elektrod wynoszącym 90%, 81%, 74% i 70% po odpowiednio 5, 10, 15 i 20 latach od implantacji. Dla uniknięcia potencjalnego błędu wynikającego z zestawienia elektrod jednobiegunowych i dwubiegunowych cechujących się różnym stopniem zaawansowania technologicznego porównanie przeprowadzono dla elektrod implantowanych w jednakowym przedziale czasu (1988–2002). Test log-rank potwierdził gorszą wytrzymałość elektrod jednobiegunowych w porównaniu do elektrod dwubiegunowych implantowanych w latach 1988–2002 ($P < 0{,}001$). W wieloczynnikowej regresji Coxa wykazano, że istotny związek z uszkodzeniem elektrody miały młodszy wiek pacjenta (wzrost wieku działał ochronnie na uszkodzenie, HR 0,985, $P = 0{,}001$), jednobiegunowa konstrukcja elektrody (HR 3,858, $P < 0{,}001$), wprowadzenie elektrody przez nakłucie żyły podobojczykowej (HR 2,44, $P < 0{,}001$) i izolacja elektrody poliuretanem 80A w stosunku do izolacji silikonem lub poliuretanem 55D (HR 1,991, $P = 0{,}042$). Ponadto, zaobserwowano istotne różnice w trwałości elektrod pomiędzy producentami elektrod. Elektrody firmy Biotronik w stosunku do elektrod firmy Medtronic cechowały się istotnie większą odpornością na uszkodzenia (HR 0,631, $P = 0{,}027$). Z kolei elektrody firmy Vitatron wykazywały zwiększoną podatność na uszkodzenia w stosunku

do elektrod firmy Medtronic (HR 1,804, P = 0,001). Zaobserwowane różnice pomiędzy producentami elektrod pozostały istotne statystycznie w analizie elektrod wyłącznie dwubiegunowych i izolowanych silikonem. Częstość uszkodzeń wśród elektrod dwubiegunowych silikonowych firmy Biotronik, Medtronic i Vitatron wyniosła odpowiednio 4,1, 6,6 i 12,2 na 1000 lat obserwacji elektrod danego producenta. Sześcioletnia trwałość elektrod Medtronic CapSureFix Novus 5076 (2917 elektrod w badanej populacji) została oszacowana na 95,6% w analizie Kaplana–Meiera.

Wnioski

1. Dyslokacje elektrod nastąpiły u 1,2% implantowanych elektrod i 2,4% pacjentów. Przedsionkowa pozycja elektrody w porównaniu do komorowej była związana z istotnie zwiększoną częstością dyslokacji, natomiast płeć, wiek podczas implantacji elektrody i sposób jej mocowania nie miały wpływu na przemieszczenie się elektrody.
2. Uszkodzenia elektrod wystąpiły u 4,2% elektrod i 7,3% pacjentów. Wśród istotnych czynników wpływających na uszkodzenie elektrod był młodszy wiek pacjenta podczas implantacji, nakłucie żyły podobojczykowej w porównaniu z wenesekcją żyły odpromieniowej i jednobiegunowa konstrukcja elektrody.
3. Wśród dwubiegunowych elektrod izolowanych silikonem elektrody produkowane przez Biotronik miały istotnie większą trwałość w porównaniu do elektrod produkowanych przez Medtronic, a z kolei elektrody produkowane przez Medtronic były istotnie bardziej trwałe od elektrod produkowanych przez Vitatron.

Potencjalne zastosowanie wyników

Uzyskane wyniki prezentują trwałość 39 modeli elektrod produkowanych przez kilku producentów w odległej obserwacji. Zaobserwowana odporność na uszkodzenia elektrod Medtronic CapSureFix Novus 5076 była niższa niż oficjalnie przedstawiana przez firmę

Medtronic.[37] Również 10-letnie przeżycie elektrod dwubiegunowych wynoszące 94% było niższe niż przedstawione w szwedzkim rejestrze rozruszników serca - 98%.[16] Średni czas do uszkodzenia elektrody w niniejszej analizie wynosił 6,1 lat co rożni się od oznaczonego przez Hauser i wsp. średniego czasu do uszkodzenia - 7,2 lat.[21] Jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka uszkodzenia elektrody podczas implantacji jest dostęp żylny. Stwierdzony związek pomiędzy nakłuciem żyły podobojczykowej a istotnym wzrostem ryzyka uszkodzenia elektrody powinien skłonić lekarzy zajmujących się stałą stymulacją serca do unikania tego dostępu żylnego na rzecz wenesekcji żyły odpromieniowej.

5.4 Publikacja 4

Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker.

Omówienie

Badana grupa liczyła 3771 pacjentów ze zweryfikowaną informacją co do przeżycia lub zgonu w czasie trwania badania, którzy pomiędzy implantacją kardiostymulatora DDD a końcem badania w dniu 31 sierpnia 2016 pozostawali w kontroli przyszpitalnej Poradni Kontroli Stymulatorów. Porównano 157 (4%) pacjentów, którzy nie mieli kontroli stymulatora po wypisie ze szpitala z pacjentami włączonymi do badania. Pacjenci utraceni z obserwacji byli istotnie częściej mężczyznami (64% mężczyzn w porównaniu do 53% kobiet, $P = 0{,}007$), wskazaniem do implantacji rozrusznika był częściej blok przedsionkowo-komorowy niż zespół chorego węzła zatokowego (47% w porównaniu do 33%, $P < 0{,}001$) i rzadziej mieli stwierdzone napadowe/przetrwałe migotanie przedsionków

przez zabiegiem (27% w porównaniu do 34%, $P = 0,07$). Śmiertelność po zabiegu w populacji wykluczonej z analizy była statystycznie istotnie wyższa, niż w populacji włączonej do badania (59% w porównaniu do 36%, log-rank $P < 0,001$). Średni czas obserwacji klinicznej (tj. od implantacji do ostatniej kontroli urządzenia) wynosił 6,5 lat, mediana 5,2 lat. Średnia liczba kontroli urządzenia przypadająca na jednego pacjenta wyniosła 7,8, mediana 5 kontroli. Średni czas przeżycia (tj. od implantacji do śmierci lub końca badania w dniu 31 sierpnia 2016) wynosił 7,8 lat, mediana 6,5 lat. Kobiety stanowiły 46,7% populacji. Pacjenci z wywiadem migotania przedsionków w czasie implantacji stymulatora DDD w porównaniu do pacjentów bez stwierdzonego migotania przedsionków byli istotnie starsi (mediana 73 lat w porównaniu do 71,3 lat, $P < 0,001$), istotnie częściej byli kobietami (56% kobiet w porównaniu do 42% mężczyzn, $P < 0,001$) i częściej wskazaniem do implantacji był zespół chorego węzła zatokowego w porównaniu do bloku przedsionkowo-komorowego (odpowiednio 84% i 58%, $P < 0,001$).

W czasie trwania badania 717 (19%) pacjentów rozwinęło utrwalone migotanie przedsionków, natomiast mediana czasu od implantacji do wystąpienia utrwalonego migotania przedsionków wynosiła 3,6 lat. Po roku od implantacji u 4,4% pacjentów stwierdzono migotanie przedsionków uznane na koniec badania za utrwalone. Po 10 latach utrwalone migotanie przedsionków obecne było u jednej czwartej populacji. Czynnikami związanymi z wystąpieniem utrwalonego migotania przedsionków u pacjentów ze stymulacją DDD była płeć męska (HR 1,316, $P < 0,001$), wiek podczas implantacji (zwiększenie się o jeden rok, HR 1,041, $P < 0,001$) i napadowe/przetrwałe migotanie przedsionków przed wszczepieniem rozrusznika (HR 3,521, $P < 0,001$). Natomiast wskazanie do implantacji stymulatora i położenie elektrody komorowej nie miały wpływu na wystąpienie utrwalonej arytmii. Analizę powtórzono dla 2475 pacjentów, którzy implantację mieli

w latach 2005–2014, obserwując bardzo zbliżony wpływ badanych czynników jak w przypadku całej badanej grupy pacjentów.

Odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania utrwalonego migotania przedsionków znacznie przewyższał odsetek chorych zmarłych bez rozpoznania utrwalonego migotania przedsionków (odpowiednio 85 i 40 zgonów w trakcie 1000 lat obserwacji pacjentów, odpowiednio, z utrwaloną i bez utrwalonej arytmii). Regresja Coxa ze zmienną zależną od czasu (utrwalone migotanie przedsionków) wykazała, że wystąpienie utrwalonego migotania przedsionków zwiększało ryzyko śmierci 1,885 razy, $P < 0{,}001$. Po korekcji dla wieku i płci współczynnik ryzyka wyniósł 1,475, $P < 0{,}001$.

Według danych z literatury, utrwalone migotanie przedsionków jest zdecydowanie częstsze u pacjentów z kardiostymulatorem w porównaniu do ogólnej populacji z zapadalnością roczną od 1,6% do 3,8%, i zapadalnością całkowitą w ciągu życia od 15% do 20%.[17,41] Obserwowana w obecnym badaniu zapadalność na utrwalone migotanie przedsionków dotycząca blisko jednej piątej wszystkich pacjentów po średnio 6,5 latach obserwacji jest porównywalna z danymi z poprzednich prac badających populacje z rozrusznikiem serca DDD.[31,52] W populacjach pacjentów ze stymulatorem z powodu zespołu chorego węzła zatokowego, utrwalone migotanie przedsionków wystąpiło u 8% do 15,2% w okresie od 1,7 do 5,4 lat po implantacji.[5,17,31,42,54]

Wykazano, że czynnikiem ryzyka rozwinięcia utrwalonego migotania przedsionków była płeć męska. Literatura opisująca problem utrwalonego migotania przedsionków nie wskazała dotychczas płci męskiej jako czynnika sprzyjającego utrwaleniu arytmii. Z drugiej strony, meta-analiza oparta na wynikach randomizowanych prób klinicznych badających nowe doustne antykoagulanty, dowiodła, że kobiety istotnie częściej miały napadową formę migotania przedsionków niż postać przetrwałą lub utrwaloną.[67] Kolejnym

czynnikiem sprzyjającym pojawieniu się utrwalonego migotania przedsionków był wzrastający wiek pacjentów podczas pierwszorazowej implantacji stymulatora DDD. W literaturze, wiek chorego jako czynnik ryzyka utrwalonego migotania przedsionków był wielokrotnie wykazany tak w populacjach bez, jak i z rozrusznikiem serca.[1,5,6,23,27,33,38,45,51,63] Najsilniejszym czynnikiem predysponującym do wystąpienia utrwalonego migotania przedsionków w naszej populacji było napadowe/przetrwałe migotanie przedsionków przed wszczepieniem rozrusznika DDD, zwiększające szansę pojawienia się utrwalonego migotania przedsionków blisko trzy i pół razy. Podobne obserwacje raportowali badacze analizujący populacje ogólne jak i z rozrusznikiem serca.[1,17,45,51,57] Wpływ położenia elektrody komorowej na pojawienie się utrwalonego migotania przedsionków badano w randomizowanym prospektywnym badaniu klinicznym pacjentów z blokiem przedsionkowo komorowym i wysokim odsetkiem stymulacji prawokomorowej i nie zaobserwowano zależności arytmii od położenia wierzchołkowego w porównaniu do położenia przegrodowego.[26] Także w badaniu retrospektywnym nie wykazano różnicy występowania migotania przedsionków w grupach chorych z położeniem wierzchołkowym i przegrodowym elektrody prawokomorowej. Warto odnotować, że jedynie położenie elektrody w pęczku Hisa powodowało istotny spadek częstości migotania przedsionków.[45] Wyniki powyższe pozostają w zgodzie z naszą obserwacją, gdzie położenie elektrody komorowej nie było istotnie związane z wystąpieniem utrwalonego migotania przedsionków.

Wykazaliśmy, że utrwalone migotanie przedsionków istotnie wpływa na skrócenie przeżycia pacjentów. Już od czasu badania Framingham wiadomo, że migotanie przedsionków jest niezależnym czynnikiem podnoszącym ryzyko zgonu 1,5 krotnie u mężczyzn i 1,9 krotnie u kobiet.[3] Dodatkowo w badaniu populacji ogólnej dowiedziono,

że utrwalone migotanie przedsionków było czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności lub hospitalizacji w porównaniu z napadowym migotaniem przedsionków.[64] W metaanalizie opartej o randomizowane badania nowych doustnych antykoagulantów również wykazano, że przetrwałe i utrwalone migotanie przedsionków niosło istotnie większe ryzyko śmierci niż napadowe migotanie przedsionków.[67] Niniejsza praca jest pierwszą, która udowodniła negatywny wpływ wystąpienia utrwalonego migotania przedsionków w populacji ze stymulatorem DDD, pozostającej w bardzo długiej obserwacji od momentu implantacji.

Wnioski

1. Utrwalone migotanie przedsionków rozwinęło 19% badanej populacji po średnim czasie 4,6 lat od implantacji.
2. Na pojawienie się utrwalonego migotania przedsionków po implantacji rozrusznika DDD istotnie wpływała płeć męska, wiek podczas implantacji i wywiad migotania przedsionków przed implantacją dwujamowego rozrusznika serca, podczas gdy pozycja elektrody komorowej i wskazanie do stymulacji nie miały istotnego wpływu.
3. Zaobserwowano większą śmiertelność wśród pacjentów w trakcie trwania utrwalonego migotania przedsionków w porównaniu z pacjentami bez tej arytmii.

Potencjalne zastosowanie wyników

W pracy wykazano, iż po średnio 6,5 latach obserwacji pacjentów z kardiostymulatorem DDD około jedna piąta rozwinie utrwalone migotanie przedsionków, które ma istotny wpływ na zwiększoną śmiertelność chorych. Zidentyfikowano grupę ryzyka charakteryzującą się starszym wiekiem podczas implantacji, płcią męską i wywiadem napadowego/przetrwałego migotania przedsionków, którą powinno się objąć szczególną kontrolą kliniczną prowadząc jednocześnie intensywną edukację chorych i ich rodzin.

6 Streszczenie w języku polskim

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 loży, odelektrodowe infekcyjne zapalenie wsierdzia, 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 ± 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 dekadie (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 ± 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 ± 4,1 latach po implantacji. Czynnikami związanymi 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. Czynnikami 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.

7 Streszczenie w języku angielskim

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 Electrocardiology of John Paul II Hospital in Krakow between 4th October 1984 and 31st December 2014. Each patient was followed up after pacemaker implantation up to 31st 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 ± 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 ± 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 ± 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.

8 Piśmiennictwo

1. Al-Khatib SM, Wilkinson WE, Sanders LL, McCarthy EA, Pritchett ELC. Observations on the transition from intermittent to permanent atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2000;140(1):142-145. doi:10.1067/mhj.2000.107547.

2. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. Patients without comorbidities at the time of diagnosis of atrial fibrillation: causes of death during long-term follow-up compared to matched controls. *Clin Cardiol*. 2017;40(11):1076-1082. doi:10.1002/clc.22776.

3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-952. doi:10.1161/01.CIR.98.10.946.

4. Birnie DH, Parkash R, Exner D V., et al. Clinical predictors of fidelis lead failure: Report from the canadian heart rhythm society device committee. *Circulation*. 2012;125(10):1217-1225. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053744.

5. Boriani G, Tukkie R, Manolis AS, et al. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing in bradycardia patients with paroxysmal or persistent atrial tachyarrhythmias: The MINERVA randomized multicentre international trial. *Eur Heart J*. 2014;35(35):2352-2362. doi:10.1093/eurheartj/ehu165.

6. Bose A, O'Neal WT, Wu C, et al. Sex Differences in Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation (from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke [REGARDS] Study). *Am J Cardiol*. 2019;123(9):1453-1457. doi:10.1016/j.amjcard.2019.01.056.

7. Bradshaw PJ, Stobie P, Knuiman MW, Briffa TG, Hobbs MST. Life expectancy after implantation of a first cardiac permanent pacemaker (1995-2008): A population-based study. *Int J Cardiol*. 2015;190:42-46. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.099.

8. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac

pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-2329. doi:10.1093/eurheartj/eht150.

9. Brunner M, Olschewski M, Geibel A, Bode C, Zehender M. Long-term survival after pacemaker implantation. Prognostic importance of gender and baseline patient characteristics. *Eur Heart J*. 2004;25(1):88-95. doi:10.1016/j.ehj.2003.10.022.

10. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1385-1391. doi:10.1056/NEJM200005113421902.

11. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, Haberka K, Lelakowski J, Małecka B. Gender differences in dual-chamber pacemaker implantation indications and long-term outcomes. *Acta Cardiol*. 2016;71(1):41-45. doi:10.2143/AC.71.1.3132096.

12. Deharo J-C, Quatre A, Mancini J, et al. Long-term outcomes following infection of cardiac implantable electronic devices: a prospective matched cohort study. *Heart*. 2012;98(9):724-731. doi:10.1136/heartjnl-2012-301627.

13. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, et al. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: The MOST experience. *Am J Cardiol*. 2003;92(6):740-741. doi:10.1016/S0002-9149(03)00844-0.

14. Flaker G, Greenspon A, Tardiff B, et al. Death in patients with permanent pacemakers for sick sinus syndrome. *Am Heart J*. 2003;146(5):887-893. doi:10.1016/S0002-8703(03)00429-0.

15. Fored CM, Granath F, Gadler F, et al. Atrial vs. dual-chamber cardiac pacing in sinus node disease: A register-based cohort study. *Europace*. 2008;10(7):825-831. doi:10.1093/europace/eun118.

16. Gadler F, Valzania C, Linde C. Current use of implantable electrical devices in Sweden: Data from the Swedish pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator registry. *Europace*. 2014;17(1):69-77. doi:10.1093/europace/euu233.

17. Gillis AM, Morck M. Atrial fibrillation after DDDR pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(6):542-547. doi:10.1046/j.1540-8167.2002.00542.x.

18. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):1001-1006. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.033.

19. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: increasing complexity of patients and procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1540-1545. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.017.

20. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):1-12. doi:10.1161/JAHA.114.001486.

21. Hauser RG, Hayes DL, Kallinen LM, et al. Clinical experience with pacemaker pulse generators and transvenous leads: An 8-year prospective multicenter study. *Heart Rhythm*. 2007;4(2):154-160. doi:10.1016/j.hrthm.2006.10.009.

22. Hercé B, Nazeyrollas P, Lesaffre F, et al. Risk factors for infection of implantable cardiac devices: data from a registry of 2496 patients. *Europace*. 2013;15(1):66-70. doi:10.1093/europace/eus284.

23. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: A 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115(24):3050-3056. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644484.

24. Jahangir A, Shen WK, Neubauer SA, et al. Relation between mode of pacing and long-term survival in the very elderly. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1208-1216. doi:10.1016/S0735-1097(99)00005-4.

25. Jelić V, Belkić K, Djordjević M, Kocović D. Survival in 1,431 pacemaker patients: prognostic factors and comparison with the general population. *Pacing*

Clin Electrophysiol. 1992;15(2):141-147. doi:10.1111/j.1540-8159.1992.tb03057.x.

26. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, et al. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. *Eur Heart J*. 2015;36(14):856-862. doi:10.1093/eurheartj/ehu304.

27. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2005;149(3):489-496. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.053.

28. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jorgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: An analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1186-1194. doi:10.1093/eurheartj/eht511.

29. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: A population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Heart Rhythm*. 2011;8(10):1622-1628. doi:10.1016/j.hrthm.2011.04.014.

30. Kleemann T, Becker T, Doenges K, et al. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*. 2007;115(19):2474-2480. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.663807.

31. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1854-1862. doi:10.1056/NEJMoa013040.

32. Liao J-N, Chao T-F, Tuan T-C, Kong C-W, Chen S-A. Long-term outcome in patients receiving permanent pacemaker implantation for atrioventricular block: Comparison of VDD and DDD pacing. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4668. doi:10.1097/MD.0000000000004668.

33. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I.

Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors and Mortality in Community Cohorts: Results from the BiomarCaRE Consortium. *Circulation*. 2018;136(17):1588-1597. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981.Sex.

34. Marshall RJ. Standard Expected Years of Life Lost as a Measure of Disease Burden: An Investigation of Its Presentation, Meaning and Interpretation. In: *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. New York, NY: Springer New York; 2010:401-413. doi:10.1007/978-0-387-78665-0_22.

35. Mayosi BM, Little F, Scott Millar RN. Long-term survival after permanent pacemaker implantation in young adults: 30 year experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22(3):407-412. doi:10.1111/j.1540-8159.1999.tb00468.x.

36. McIntyre WF, John PDS, Torabi M, Tate RB. Lifetime Pattern of Atrial Fibrillation and the Risks of Stroke and Death in a Population-based Cohort of Men (from The Manitoba Follow-Up Study). *Am J Cardiol*. 2018;122(10):1688-1693. doi:10.1016/j.amjcard.2018.08.004.

37. Medtronic. CRHF Product Performance eSource. Pacing lead CapSureFix Novus 5076. Available: http://wwwp.medtronic.com/productperformance/model/5076-capsurefix-novus.html. Accessed August 15, 2017.

38. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-125. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140.

39. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 - a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(8):1013-1027. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03150.x.

40. Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet*. 2012;380(9859):2063-2066. doi:10.1016/S0140-6736(12)61899-6.

41. Nielsen JC. Mortality and Incidence of Atrial Fibrillation in Paced Patients. *J*

Cardiovasc Electrophysiol. 2002;13(S1):S17-S22. doi:10.1111/j.1540-8167.2002.tb01948.x.

42. Nielsen JC, Thomsen PEB, Højberg S, et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32(6):686-696. doi:10.1093/eurheartj/ehr022.

43. Ong LS, Barold SS, Lederman M, Falkoff MD, Heinle RA. Cephalic vein guide wire technique for implantation of permanent pacemakers. *Am Heart J*. 1987;114(4 Pt 1):753-756. doi:10.1016/0002-8703(87)90785-x.

44. Pakarinen S, Oikarinen L, Toivonen L. Short-term implantation-related complications of cardiac rhythm management device therapy: A retrospective single-centre 1-year survey. *Europace*. 2010;12(1):103-108. doi:10.1093/europace/eup361.

45. Pastore G, Zanon F, Baracca E, et al. The risk of atrial fibrillation during right ventricular pacing. *Europace*. 2016;18(3):353-358. doi:10.1093/europace/euv268.

46. Pikala M, Maniecka-Bryła I. Fifteen-year mortality trends due to cardiovascular diseases in Poland using standard expected years of life lost, 2000-2014. *Kardiol Pol*. 2017;75(10):1033-1040. doi:10.5603/KP.a2017.0124.

47. Pikala M, Maniecka-Bryła I. Fifteen-year mortality trends in Poland analysed with the use of standard expected years of life lost, 2000-2014. *Sci Rep*. 2017;7(1):8730. doi:10.1038/s41598-017-09441-5.

48. Proclemer A, Ghidina M, Gregori D, et al. Trend of the main clinical characteristics and pacing modality in patients treated by pacemaker: data from the Italian Pacemaker Registry for the quinquennium 2003-07. *Europace*. 2010;12(2):202-209. doi:10.1093/europace/eup346.

49. Pyatt JR, Somauroo JD, Jackson M, et al. Long-term survival after permanent pacemaker implantation: Analysis of predictors for increased mortality. *Europace*. 2002;4(2):113-119. doi:10.1053/eupc.2002.0233.

50. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-

specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.

51. Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD, et al. Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome: Relevance of clinical characteristics and pacing modalities. *Circulation*. 1993;88(3):1045-1053. doi:10.1161/01.CIR.88.3.1045.

52. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: The Canadian Trial Of Physiologic Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):167-172. doi:10.1016/S0735-1097(01)01326-2.

53. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ V. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-364. doi:10.1016/s0002-9343(02)01236-6.

54. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*. 2007;357(10):1000-1008. doi:10.1056/NEJMoa071880.

55. The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Poland. Available: http://www.healthdata.org/poland. Accessed December 15, 2018.

56. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med*. 2005;353(2):145-155. doi:10.1056/NEJMoa042283.

57. Tse HF, Lau CP. Prevalence and clinical implications of atrial fibrillation episodes detected by pacemaker in patients with sick sinus syndrome. *Heart*. 2005;91(3):362-364. doi:10.1136/hrt.2003.027219.

58. Udo EO, van Hemel NM, Zuithoff NPA, Doevendans PA, Moons KGM. Prognosis of the bradycardia pacemaker recipient assessed at first implantation: a nationwide cohort study. *Heart*. 2013;99(21):1573-1578. doi:10.1136/heartjnl-2013-304445.

59. Ulman M, Dębski M, Ząbek A, Haberka K, Lelakowski J, Małecka B. Long-term follow-up of DDD pacing mode. *Kardiol Pol*. 2014;72(6):519-526. doi:10.5603/KP.a2014.0020.

60. Uslan DZ, Tleyjeh IM, Baddour LM, et al. Temporal trends in permanent pacemaker implantation: a population-based study. *Am Heart J*. 2008;155(5):896-903. doi:10.1016/j.ahj.2007.12.022.

61. Veasey RA, Arya A, Silberbauer J, et al. The relationship between right ventricular pacing and atrial fibrillation burden and disease progression in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the long-MinVPACE study. *Europace*. 2011;13(6):815-820. doi:10.1093/europace/euq463.

62. Veasey RA, Sugihara C, Sandhu K, et al. The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: is atrial fibrillation a progressive disease? *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44(1):23-30. doi:10.1007/s10840-015-0029-x.

63. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1000-1007. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1314.

64. Vidal-Perez R, Otero-Raviña F, Lado-López M, et al. The change in the atrial fibrillation type as a prognosis marker in a community study: Long-term data from AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARbanza) study. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2146-2152. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.261.

65. Witt CM, Lenz CJ, Shih HH, et al. Right ventricular pacemaker lead position is associated with differences in long-term outcomes and complications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(8):924-930. doi:10.1111/jce.13256.

66. Zabek A, Malecka B, Haberka K, et al. The analysis of indications and early results of transvenous lead extraction in patients with a pacemaker, ICD and CRT – Single-centre experience. *Acta Cardiol*. 2015;70(6):685-692. doi:10.2143/AC.70.6.3120181.

67. Zhang W, Xiong Y, Yu L, Xiong A, Bao H, Cheng X. Meta-analysis of Stroke

and Bleeding Risk in Patients with Various Atrial Fibrillation Patterns Receiving Oral Anticoagulants. *Am J Cardiol*. 2019;123(6):922-928. doi:10.1016/j.amjcard.2018.11.055.

9 Opublikowane prace

INTERVENTIONAL CARDIOLOGY

VIA MEDICA

ORIGINAL ARTICLE

Cardiology Journal
XXXX, Vol. XX, No. X, X–X
DOI: 10.5603/CJ.a2018.0093
Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 1897–5593

Association of selected factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant

Maciej Dębski[1], Mateusz Ulman[1], Andrzej Ząbek[1], Krzysztof Boczar[1], Kazimierz Haberka[1], Marcin Kuniewicz[1, 2], Jacek Lelakowski[1, 3], Barbara Małecka[1, 3]

[1]Department of Electrocardiology, John Paul II Hospital, Krakow, Poland
[2]Department of Anatomy, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
[3]Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Abstract

Background: *Dual-chamber (DDD) pacing is the most widely utilised pacing modality in many parts of the world. The present study aimed to evaluate life expectancy of DDD pacemaker patients in comparison to the age- and sex-matched general population, assess changes in baseline characteristics over three decades of the inclusion period and determine the association between selected variables and patient survival.*

Methods: *This longitudinal study of consecutive de novo DDD pacemaker implantations performed between 1984 and 2014, with all-cause mortality until 2016 as the endpoint, was conducted at a single-center university hospital.*

Results: *Under assessment were 3928 patients with a total of 30,087 patient-years of survival time. Compared to the general population, the observed survival was significantly inferior until 12 years post DDD pacemaker implant (HR = 1.499, $p < 0.001$), whereas after 12 years of follow-up the observed survival was significantly superior (HR = 0.555, $p < 0.001$). A comparison of patient baseline characteristics over three decades revealed the following significant changes: more elderly patients, more female patients, less patients with atrioventricular block, more patients with atrial fibrillation/atrial flutter (AF/AFL) and fewer patients with an apical right ventricular (RV) lead position in the later decades. In multivariate analysis male sex and higher age were the only variables significantly associated with shorter survival time. Indication for pacing, history of pre-implant AF/AFL, RV lead position and device infection were not associated with survival.*

Conclusions: *In the very-long-term follow-up of DDD pacemaker patients, the parameters associated with survival were sex and baseline age at first implantation.* (Cardiol J XXXX; XX, X: xx–xx)

Key words: mortality, survival, risk factors, cardiac pacing, atrial fibrillation

Introduction

Population-based observational studies and randomized controlled trials have assessed long-term survival and a variety of factors for their prognostic importance after pacemaker (PM) implant. Evaluated risk factors included baseline factors such as patient gender, age at implantation, decade of implantation, type of bradyarrhythmia, presence of atrial fibrillation (AF), cardiovascular diseases, non-cardiac comorbidities and periprocedural factors such as type of pacing mode, urgency of the procedure, position of the right ventricular (RV) lead and necessity of temporary pacing

Address for correspondence: Maciej Dębski, MD, Department of Electrocardiology, John Paul II Hospital, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, Poland, tel: +48 12 614 23 81, fax: +48 12 633 23 99, e-mail: maciekdebski@gmail.com

Received: 19.02.2018 Accepted: 18.06.2018

[1–6]. Results have varied depending on population sample size, baseline characteristics, enrolment criteria, length of follow-up and the choice of evaluated factors. 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 [7–9]. According to the 2013 European Society of Cardiology (ESC) guidelines, DDD pacing mode is the first choice in patients with sick sinus syndrome (SSS) and atrioventricular block (AVB) [10]. Despite its widespread use, the very-long-term survival of patients with DDD PMs has not been addressed separately from other pacing modalities in an analysis of an unselected, real-world cohort. Therefore, the present aim was to examine prognostic impact of selected variables on survival time and overall mortality of the DDD PM population compared to an age- and sex-matched population. Moreover, patient profiles and long-term survival outcomes were compared after DDD PM implantation across three successive decades at a single center.

Methods

The study cohort consisted of all consecutive patients who underwent de novo DDD PM implantation between 4 October 1984 (first DDD PM implantation) and 31 December 2014 at a high-volume, third-level reference university implantation center. Each patient was followed up after PM implantation up to 31 August 2016 or the time of death before 1 September 2016. The data of patient survival status and deceased patient date of death were collected from the national death registration system. Information on death dates was available up until the end of August 2016. The endpoint was all-cause mortality. The data used in the analysis included (1) patient demographic baseline characteristics: date of birth, age at implantation and sex; (2) index arrhythmia (anti-bradycardia pacing indication): AVB defined as third-degree AVB, second-degree AVB and intraventricular conduction abnormalities (bundle branch block and/or fascicular block) with syncope or symptomatic SSS; (3) history of atrial fibrillation/atrial flutter (AF/AFL) prior to DDD PM implantation; (4) position of the RV lead: apical or non-apical at discharge from the department; (5) time of device-related infection onset and (6) date of death declared in the death certificate. This information was retrospectively gathered from paper and electronic medical records of hospitalizations when DDD PM implantation was performed, operative reports and outpatient pacemaker clinic records. If the patients had various coexisting types of bradyarrhythmia, the following priority ranking was applied for assigning the main indication for anti-bradycardia pacing: third-degree AVB, second-degree AVB, SSS and finally intraventricular conduction abnormality (bundle branch block and/or fascicular block) with syncope in case there was no other cause of syncope. SSS was represented by sinoatrial block, sinus node arrest, tachycardia–bradycardia syndrome and chronotropic incompetence. The term 'history of AF/AFL' was defined as AF and/or AFL documented on electrocardiogram prior to DDD PM implantation and included paroxysmal and persistent AF and/or AFL provided that the restoration of sinus rhythm was planned after DDD PM implantation. Patients with permanent AF/AFL were referred for VVI PMs throughout the study period. Device-related infection included local device infection and cardiac device-related infective endocarditis. The position of the RV lead was determined from operative reports and postprocedure, posteroanterior and left lateral chest radiographs.

Regarding the RV lead implantation technique, on a year-over-year basis, we specified the periods when RV apical lead fixation prevailed and when non-apical localizations were utilized more frequently. The implantation period 1984–2014 was divided into three successive time intervals referred to as decades: the first decade was from 1 October 1984 to 31 December 1994, the second was from 1 January 1995 to 31 December 2004 and the third was from 1 January 2005 to 31 December 2014. On a decade-over-decade basis, the number of patients, their baseline characteristics at the time of implantation and the type of RV lead position were compared.

Regarding survival data, the total duration between the first DDD PM implantation and either the date of death or end of the follow-up period (31 August 2016) was calculated for the whole cohort and referred to as patient-years of survival time. Additionally, life expectancy tables provided by Central Statistical Office for Poland for years 1990–2014 to match each person in the cohort with the age- and sex-matched life expectancy predicted at the year of DDD PM implantation were used [11]. Patients who underwent implantation between 1984 and 1989 were matched with the life expectancy predicted in 1990. The end date of follow-up which is 31 August 2016 was used to censor expected survival.

Table 1. Comparison of the patient baseline characteristics across three successive decades of DDD pacemaker implantations.

	Total population	1st decade X 1984 – XII 1994	2nd decade I 1995 – XII 2004	3rd decade I 2005 – XII 2014	P
Number of patients	3928 (100%)	210 (5.3%)	1144 (29.1%)	2574 (65.5%)	
Age [years]:					**< 0.001**
0–50	290 (7.4%)	41 (19.5%)	135 (11.8%)	114 (4.4%)	
51–70	1537 (39.1%)	127 (60.5%)	531 (46.4%)	879 (34.1%)	
71–80	1498 (38.1%)	33 (16.7%)	400 (35.0%)	1065 (41.4%)	
81–90	576 (14.7%)	8 (3.8%)	76 (6.6%)	492 (19.1%)	
> 90	27 (0.7%)	1 (0.5%)	2 (0.2%)	24 (0.9%)	
Mean age at implantation [years]	69.8 ± 12.1	61.0 ± 13.5	66.5 ± 12.0	72.0 ± 11.3	**< 0.001**
Female sex	1817 (46.3%)	88 (41.9%)	502 (43.9%)	1227 (47.7%)	**0.045**
Atrioventricular block	1318 (33.6%)	113 (53.8%)	296 (25.9%)	909 (35.3%)	**< 0.001**
Sick sinus syndrome	2610 (66.4%)	97 (46.2%)	848 (74.1%)	1665 (64.7%)	
History of atrial fibrillation/ /atrial flutter	1318 (33.6%)	22 (10.5%)	299 (26.1%)	997 (38.7%)	**< 0.001**
Right ventricular lead apical position	1693 (43.1%)	210 (100%)	1107 (96.8%)	376 (14.6%)	**< 0.001**

Statistical analysis

The data were evaluated using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Normality was tested using Shapiro-Wilk test for samples less than or equal to 2000 and Kolmogorov-Smirnov test for samples greater than 2000. Continuous variables are expressed as mean, standard deviation and additionally as median and interquartile range (IQR) for variables with non-normal distribution. Groups were compared using the χ^2 test for discrete variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables with non-normal distribution. Event-free rates were calculated using the Kaplan-Meier analysis method and compared using the log-rank test. The associations between patient survival and the selected variables were assessed using a Cox proportional hazards model and presented as hazard ratio (HR) with 95% confidence interval (CI). The associations between patient survival and variables with time-varying effect (strength of a factor was not constant over time) and time-varying covariates (value of the factor was not constant over time) were tested using Cox model with time-dependent covariate. A p value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 3932 consecutive patients underwent primary DDD PM implantation during the study period. The data of patient survival status on the last day of follow-up were available for 3928 (99.9%) patients. Four (0.1%) patients were excluded from the analysis due to unverified survival status because of unavailability of an identification number. Notably, for all baseline variables considered in the study population (3928 patients), there was no missing data.

The patient baseline clinical characteristics and a comparison of data from successive decades of DDD PM implantation are presented in Table 1. The mean age at the time of implantation was 69.8 ± 12.1, median (IQR) 71.9 (14.2), range 15.3–96.6 years; 53.7% of patients were male; 2610 (66.4%) patients had SSS; 1318 (33.6%) patients had AVB defined as third-degree AVB (552 patients), second-degree AVB (737 patients) and bundle branch block with syncope (28 patients). AF/AFL before implantation was observed in 1318 (33.6%) patients. Women were older than men at the time of implantation: 70.5 ± 11.7, median (IQR) 72.6 (13.1) vs. 69.2 ± 12.4, median (IQR) 71.2 (14.8) years (p < 0.001); patients with SSS were older than those with AVB: 70.4 ± 11.2, median (IQR) 72.2 (13.2) vs. 68.6 ± 13.7, median (IQR) 71.3 (16.1) years (p = 0.004); and patients with a history of AF/AFL were older than AF/AFL-free patients: 71.9 ± 10.1, median (IQR) 73.0 (12.0) vs. 68.7 ± 12.9, median (IQR) 71.2 (15.2) years (p < 0.001). AVB was present in 25.6% of women

and 44.4% of men (p < 0.001). The prevalence of AF/AFL before implantation reached 40.9% in women and 27.2% in men (p < 0.001). From 1984 to 2005, the majority of RV leads were placed at the RV apex, and from 2006, the majority of RV leads were placed in a non-apical position. A comparison of baseline characteristics among the three successive decades revealed a significant rise in number of procedures, average age at implantation, number of women referred for DDD PM, prevalence of SSS and prevalence of AF/AFL prior to implantation (Table 1). Furthermore, stratification of patients by age group disclosed a significant decreasing trend in the proportion of patients before or in the seventh decade of life and an increasing trend in the proportion of patients in eighth, ninth and tenth decades of life (p < 0.001).

A total of 30,087 patient-years of survival time was calculated for 3928 patients. The mean observation time was 7.7 ± 5.3, median (IQR) 6.4 (6.7) years. During the follow-up period 1435 (36.5%) patients died. The mean age of the deceased patients was 79.9 ± 9.7, median (IQR) 81.6 (11.3) years. The Kaplan-Meier estimates for survival probability after DDD PM implantation at 1, 2, 5, 10, 15 and 20 years after the procedure amounted to 96%, 92%, 82%, 62%, 46% and 32%, respectively. With regard to age- and sex-matched survival data, the predicted number of deaths amounted to 1262 (32.1%) and predicted mean observation time was 8.4 ± 4.6, median (IQR) 7.4 (5.8) years. The expected survival curve had a reverse sigmoidal shape and crossed the observed survival at 12 years after implantation. Until 12 years of follow-up the observed risk of death was higher than expected (HR = 1.499, 95% CI 1.376–1.633, p < 0.001), whereas after 12 years observed mortality was lower than expected (HR = 0.555, 95% CI 0.468–0.658, p < 0.001) (Fig. 1). The Kaplan-Meier curves revealed no significant difference in survival with regard to index arrhythmia (AVB vs. SSS; p = 0.92) (Fig. 2A) and a history of AF/AFL before implantation (p = 0.503) (Fig. 2B). Male sex was associated with unfavourable survival (p < 0.001) (Fig. 2C). Patients with apical RV lead position compared to patients with non-apical lead position had a significantly better survival during the first 10 years after implantation (p = 0.002) (Fig. 3A). With regard to the time of implantation, the later the decade of implantation the worse survival was observed with statistically significant linear trend for factor levels (p < 0.001) (Fig. 4A). However, after survival adjustment for sex and age at implantation the difference in survival between

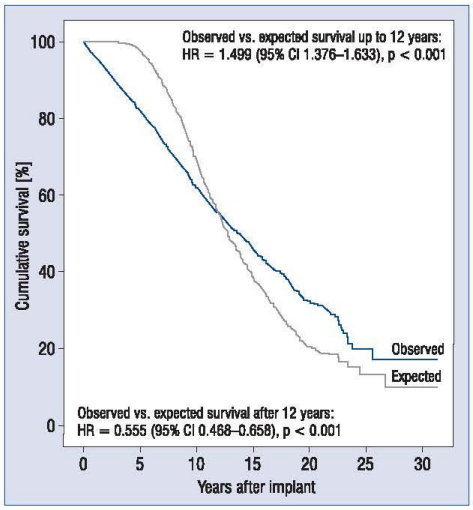

Figure 1. Survival of patients with DDD pacemaker relative to the age- and sex-matched general population. HR — hazard ratio; CI — confidence interval.

apical and non-apical RV lead position group was attenuated (p = 0.196) (Fig. 3B). Furthermore, survival during 10 years after implantation after adjustment to sex and age was superior in patients with implantation in third decade compared to patients with implantation in second decade (p = 0.017). Comparing sex- and age-adjusted survival curves for first vs. second decade and first vs. third decade there were no statistically significant differences (Fig. 4B).

The Cox proportional hazard regression model demonstrated that older age at implantation and male sex were significantly associated with higher mortality. By contrast, pacing indication and a history of AF/AFL were not associated with survival (Fig. 5).

During follow-up 43 (1.1%) patients, 20 females, developed device-related infection after a mean follow-up of 7.3 ± 5.3, median (IQR) 7.2 (8.7) years. Twenty-six (60.4%) patients with local infections were observed and 17 (39.5%) patients with cardiac-device related infective endocarditis. Within 1 year from implantation 6 (14%) patients developed device-related infections. Death occurred in 14 (32.6%) patients, 5 females, after a mean period of 9.2 ± 6.0, median (IQR) 8.4 (6.8) years from infection diagnosis. Device-related infection was not associated with an increased risk of death (HR = 0.693, 95% CI 0.097–4.93, p = 0.714).

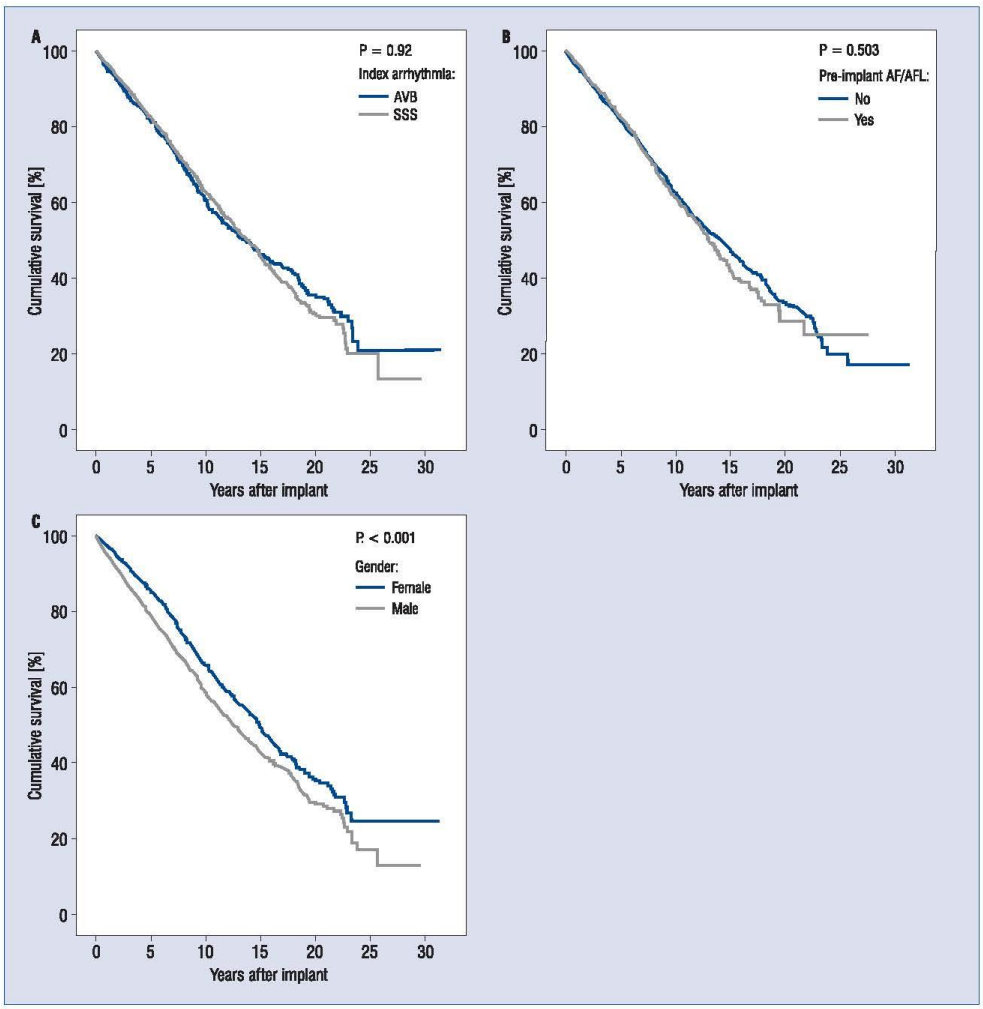

Figure 2. Survival of patients with atrioventricular block (AVB) relative to patients with sick sinus syndrome (SSS) (**A**), survival of patients with a history of atrial fibrillation/atrial flutter (AF/AFL) relative to patients without pre-implant AF/AFL (**B**), survival of women relative to men (**C**).

Discussion

The long-term survival of PM patients has been assessed in several population-based studies of general PM populations that included from 1.5% to 73.3% patients with DDD PM [1, 2, 4, 5, 12–14]. Importantly, no study has analysed mortality in very-long-term DDD PM patients only, or identified independent risk factors for mortality in this population. Therefore, the present study, which had an excellent (99.9%) rate of complete data on overall survival, was designed to allow comparisons in a large group of consecutive patients enrolled without exclusion criteria who received a DDD PM at a single center and were free from permanent AF/AFL at the moment of implantation. With 3928 patients, 30,087 patient-years of survival time and an observation time of three decades, this is one of

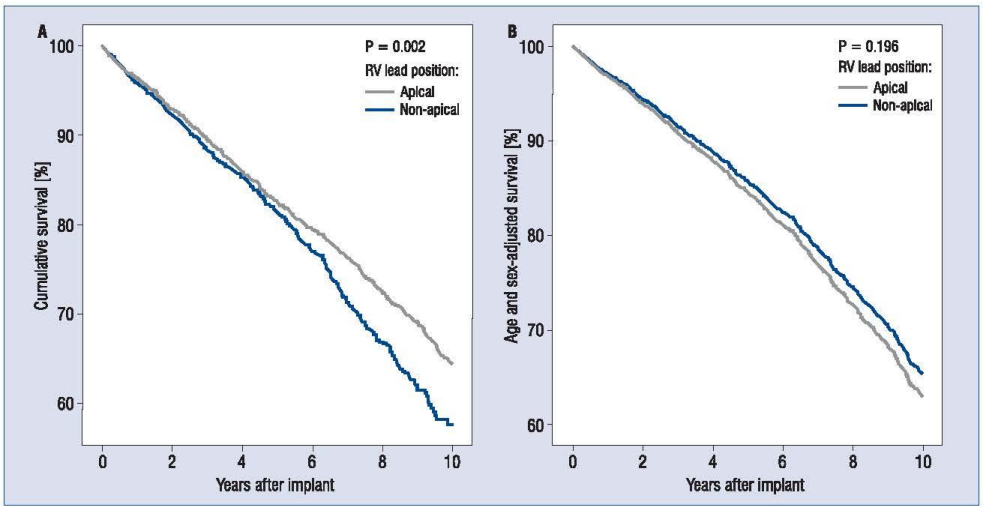

Figure 3. Survival during 10 years after implantation in patients with right ventricular (RV) lead in apical position relative to patients with RV lead in non-apical position (**A**), survival after adjustment for age and sex (**B**).

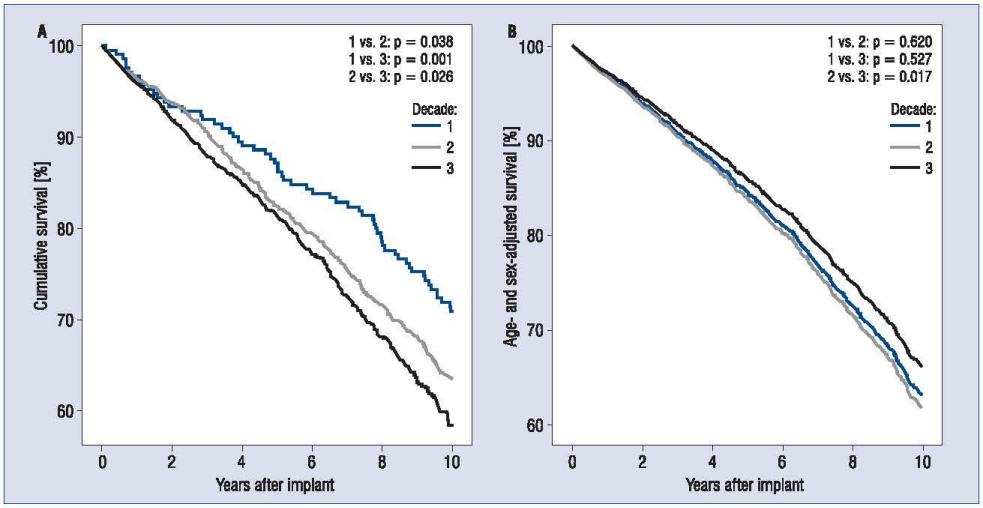

Figure 4. Survival during 10 years after implantation according to the decade of implantation (**A**), survival after adjustment for age and sex (**B**).

the largest studies to reliably examine very-long-term survival in patients referred for primary DDD PM implantation.

In reports on survival of a PM population, authors have concluded that prognosis of PM recipients without significant comorbidities at baseline approached that of the general population [1, 5, 13, 14]. Among the factors contributing most to increased mortality in the PM group relative to the control population were significant non-cardiac

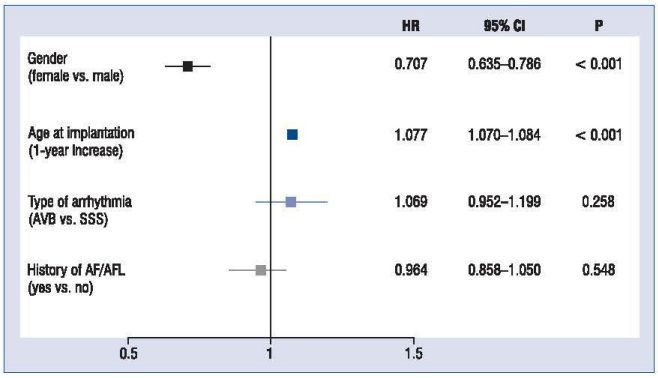

Figure 5. Factors associated with survival in multivariable Cox regression model; AVB — atrioventricular block; SSS — sick sinus syndrome; AF/AFL — atrial fibrillation/atrial flutter; HR — hazard ratio; CI — confidence interval.

comorbidities and structural heart disease [1, 5, 13, 14]. Pyatt et al. [4] have reported significantly higher overall mortality in PM cohort compared to expected mortality during a period of 8 years after implantation. The present data, showing significantly worse overall survival in DDD cohort relative to the expected survival until 12 years after implantation are in agreement with the results of Pyatt et al. [4]. On the other hand, after 12 years post-implant survival among DDD recipients significantly exceeded survival of general population. Presumably, long-term benefit from DDD PM beyond 12 years of follow-up might have applied predominantly to a population without significant comorbidities and were relatively young at baseline. Reasons for improved survival after 12 years, post-implant in DDD PM patients, might have included prevention against sudden bradyarrhythmic death and regular follow-up with cardiologist which might have allowed early recognition and treatment of cardiovascular diseases.

The 1-year survival rate of the present DDD cohort was 96%. These data appear to accord with 1-year overall survival rates from 90.5% to 96% as provided in reports of DDD populations [4, 12, 15, 16] and rates from 91% to 94% as provided in reports of general PM populations [1, 5, 13, 14]. At 5-year follow-up, cumulative survival rate was 82%. Reported 5-year survival rate of DDD cohorts was significantly lower and accounted for 58% to 64.7% [4, 12, 17], whereas in general PM cohorts, this value reached 58.2% to 69% [2, 5, 18]. Long-term estimated survival probability at 10-year follow-up after implantation was 62%, which is broadly consistent with other reports of general PM populations: from 44.8% to 75.4% [2, 13]. The 20-year survival probability was estimated at 32% in the present study compared with 21.4% observed by Brunner et al. [2]. Importantly, in the study Brunner et al. [2], a significant number of patients (38.6%) were lost to follow-up and censored as alive on the day of their last visit, which renders their information on estimated survival rates less accurate.

Regarding baseline characteristics, a higher prevalence of men across the study period was observed, which is in accordance with the majority of studies in DDD PM populations [15–17, 19] and general PM populations [1, 2, 5, 9, 12, 13, 18] except for Scandinavian populations, in which the prevalence of women receiving first DDD PM was reported to be higher than that of men [20, 21]. In the present study, the prevalence of men exhibited a statistically significant decreasing trend from 58% in the first decade to 52% in the third decade, which is opposed to observations of a stable proportion of men in successive eras of PM implantation [1, 2]. The age of patients at first PM implantation increased with each decade, similar to a trend observed in western countries [2, 7, 18]. Furthermore, the present study identified a significant increase in PM utilization among older patients (> 70 years). In countries with advanced health systems, the percentage of PM recipients older than 80 years was > 30% and exhibited a significantly increasing trend [1, 8, 9, 18]. Female patients were older than men at the time of implantation, as it has been observed in a majority of countries [1, 2, 8, 22], and were more likely to present with SSS [1, 2, 22]. There has

been a shift in the main indications, with AVB being more prevalent in 1984–1994 and the domination of SSS in 1995–2014. Unlike the results herein, a higher incidence of high-grade AVB than of SSS throughout the study period has been frequently reported in general PM populations [1, 2, 4, 5, 9, 12–14, 18]. Importantly, in the present study, the prevalence of pre-implant AF/AFL soared across the study period, reaching 39% in the third decade, a trend that can probably be attributed to enhanced detection of AF/AFL, increasing age of patients [23] and shift of indications towards SSS [20, 24].

The significant association between male sex and older age at baseline and worse survival has been noted previously [1, 2, 4, 5, 13] and corresponds to the fact that women generally have a longer life expectancy. As expected, the present study demonstrated that in the Cox regression model, age and male sex were independently associated with mortality after primary DDD implantation. For each additional year of age at implantation, a 7.8% increase in mean risk of death was observed; in the general PM population, this value has been reported as 5% to 9% [2, 4, 5, 12]. By contrast, no significant difference in survival with regard to either index arrhythmia or a history of AF/AFL was detected in the present study. The literature on the influence of index arrhythmia on survival comprises conflicting results. In a multivariate analysis of the study population, Brunner et al. [2] observed that SSS was associated with better survival than was AVB; however, on considering patients with first implantation during the last decade (1991–2000), this effect was no longer significant. Furthermore, Jahangir et al. [12] and Pyatt et al. [4] have identified that AVB is a risk factor for increased mortality compared with SSS [4, 12]. Conversely, Udo et al. [5], Mayosi et al. [14] and Jelić et al. [13] have demonstrated that survival of SSS and AVB patients is comparable.

In the FOLLOWPACE study, a history of atrial tachyarrhythmia was not an independent predictor of survival [5]. Conversely, Bradshaw et al. [1] demonstrated that a history of AF was significantly associated with reduced 1-year and 5-year survival. Of note, with increasing patient age at implantation across the second and third decades, age- and sex-adjusted survival of patients displayed an improving trend. The available data indicate that either the later the first implantation occurs in the study period, the better the prognosis of the PM recipient [2] or that there is no association between the era of implantation and mortality [1]. Regarding the RV lead position, after adjustment for sex and age at implantation there was no significant association with mortality. Witt et al. [6] assessed 3450 unselected patients who underwent DDD PM implantation between 2004 and 2014, among whom the RV lead was positioned at the RV apex in the majority of patients (71.9%) and less commonly at the septum (6.9%) or other RV regions (21.2%). Authors reported that an apical RV lead position was associated with increased mortality compared with a septal position group (31% vs. 24%, $p = 0.02$). Patients with very high levels of pacing, greater than 90%, had a significantly lower mortality rate in the septal pacing group (16% vs. 31%, $p = 0.03$), whereas patients with very low levels of pacing, less than 10%, did not have a significant difference in mortality (13% vs. 23%, $p = 0.10$) [6]. Due to the retrospective design of the present study and the findings of Witt et al. [6], none of the aforementioned results can be taken as a definitive answer to the long-debated question of whether an apical position of the RV pacing lead is worse than a non-apical position.

In the present study, an infection rate of 1.1% per patient was observed, which is in line with previous reports from literature. Hercé et al. [25] in a study based on a registry which included 2496 patients observed 35 (1.4%) cases with device-related infections. Greenspon et al. [26] reported that the rate of device-associated infections in the United States rose from 1.53% in 2004 to 2.41% in 2008, likely due to an increase of patients with multiple comorbidities. Earlier reports on DDD PM population with implantation between 1984 and 2002 showed the rate of device-related infection was less than or equal to 1.2% [27, 28]. The present study shows that device-related infection was not a risk factor for increased mortality during follow-up and patients diagnosed with pacing system infection had relatively good long-term survival. Results herein, are in keeping with the findings of a prospective matched cohort-study of Deharo et al. [29] who observed no significant excess in all-cause long-term mortality in infection cohort compared with controls without device-related infection.

Limitations of the study

The main limitation is the retrospective nature of this study, with all its inherent limitations. First, data regarding other baseline factors that possibly influenced survival, such as a history of concomitant diseases, medications, functional status (New York Heart Association class) and urgency of the procedure (elective/emergency), were not com-

plete for the whole population and were therefore not included in the analysis. Similarly, the percentage of RV pacing was not available for all patients, therefore the association between RV lead position and mortality could not be further analyzed in subgroups with different requirements of RV pacing. Second, the prevalence of pre-implant AF/AFL in the first two decades may have been underrated due to lower awareness and surveillance. Third, selection bias of presumably 'sicker' patients with AVB referred for single-chamber ventricular pacing could not be excluded and presumably 'healthier' patients with SSS to single-chamber atrial pacing because evidence supporting the use of DDD systems as a first-choice pacing mode for both indications was unavailable at the time.

Conclusions

With an increasing number of DDD PM implantations over time, a significant change in patient baseline characteristics was observed: average age at implantation continued to rise, more women were referred for implantation and the prevalence of AF/AFL prior to implantation grew rapidly. During 12 years after implantation, survival of the DDD cohort was significantly worse than in an age- and sex-matched general population, however, after 12 years the survival of DDD recipients were significantly better than expected. Male sex and age were the only clinical variables associated with a shortened survival time and an increased probability of death. Indication for pacing, history of pre-implant AF/AFL, RV lead position and device-related infection were not associated with survival.

Conflict of interest: None declared

References

1. Bradshaw PJ, Stobie P, Knuiman MW, et al. Life expectancy after implantation of a first cardiac permanent pacemaker (1995-2008): A population-based study. Int J Cardiol. 2015; 190: 42–46, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.099, indexed in Pubmed: 25912118.
2. Brunner M, Olschewski M, Geibel A, et al. Long-term survival after pacemaker implantation. Prognostic importance of gender and baseline patient characteristics. Eur Heart J. 2004; 25(1): 88–95, indexed in Pubmed: 14683747.
3. Flaker G, Greenspon A, Tardiff B, et al. Death in patients with permanent pacemakers for sick sinus syndrome. Am Heart J. 2003; 146(5): 887–893, doi: 10.1016/S0002-8703(03)00429-0, indexed in Pubmed: 14597940.
4. Pyatt JR, Somauroo JD, Jackson M, et al. Long-term survival after permanent pacemaker implantation: analysis of predictors for increased mortality. Europace. 2002; 4(2): 113–119, indexed in Pubmed: 12135241.
5. Udo EO, van Hemel NM, Zuithoff NPA, et al. Prognosis of the bradycardia pacemaker recipient assessed at first implantation: a nationwide cohort study. Heart. 2013; 99(21): 1573–1578, doi: 10.1136/heartjnl-2013-304445, indexed in Pubmed: 23969476.
6. Witt CM, Lenz CJ, Shih HH, et al. Right ventricular pacemaker lead position is associated with differences in long-term outcomes and complications. J Cardiovasc Electrophysiol. 2017; 28(8): 924–930, doi: 10.1111/jce.13256, indexed in Pubmed: 28543771.
7. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: increasing complexity of patients and procedures. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(16): 1540–1545, doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.017, indexed in Pubmed: 22999727.
8. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009--a World Society of Arrhythmia's project. Pacing Clin Electrophysiol. 2011; 34(8): 1013–1027, doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03150.x, indexed in Pubmed: 21707667.
9. Proclemer A, Ghidina M, Gregori D, et al. Trend of the main clinical characteristics and pacing modality in patients treated by pacemaker: data from the Italian Pacemaker Registry for the quinquennium 2003-07. Europace. 2010; 12(2): 202–209, doi: 10.1093/europace/eup346, indexed in Pubmed: 19903671.
10. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Europace. 2013; 15: 1070–1118.
11. https://stat.gov.pl/en/topics/population/life-expectancy/life-expectancy-in-poland,1,3.html.
12. Jahangir A, Shen WK, Neubauer SA, et al. Relation between mode of pacing and long-term survival in the very elderly. J Am Coll Cardiol. 1999; 33(5): 1208–1216, indexed in Pubmed: 10193718.
13. Jelić V, Belkić K, Djordjević M, et al. Survival in 1,431 pacemaker patients: prognostic factors and comparison with the general population. Pacing Clin Electrophysiol. 1992; 15(2): 141–147, indexed in Pubmed: 1372412.
14. Mayosi BM, Little F, Millar RN. Long-term survival after permanent pacemaker implantation in young adults: 30 year experience. Pacing Clin Electrophysiol. 1999; 22(3): 407–412, indexed in Pubmed: 10192849.
15. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med. 2000; 342(19): 1385–1391, doi: 10.1056/NEJM200005113421902, indexed in Pubmed: 10805823.
16. Liao JN, Chao TF, Tuan TC, et al. Long-term outcome in patients receiving permanent pacemaker implantation for atrioventricular block: Comparison of VDD and DDD pacing. Medicine (Baltimore). 2016; 95(35): e4668, doi: 10.1097/MD.0000000000004668, indexed in Pubmed: 27583889.
17. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. N Engl J Med. 2005; 353(2): 145–155, doi: 10.1056/NEJMoa042283, indexed in Pubmed: 16014884.
18. Uslan DZ, Tleyjeh IM, Baddour LM, et al. Temporal trends in permanent pacemaker implantation: a population-based study. Am

Heart J. 2008; 155(5): 896–903, doi: 10.1016/j.ahj.2007.12.022, indexed in Pubmed: 18440339.
19. Marchandise S, Scavée C, le Polain de Waroux JB, et al. Long-term follow-up of DDD and VDD pacing: a prospective non-randomized single-centre comparison of patients with symptomatic atrioventricular block. Europace. 2012; 14(4): 496–501, doi: 10.1093/europace/eur345, indexed in Pubmed: 22071380.
20. Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, et al. DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. Eur Heart J. 2011; 32(6): 686–696, doi: 10.1093/eurheartj/ehr022, indexed in Pubmed: 21300730.
21. Fored CM, Granath F, Gadler F, et al. Atrial vs. dual-chamber cardiac pacing in sinus node disease: a register-based cohort study. Europace. 2008; 10(7): 825–831, doi: 10.1093/europace/eun118, indexed in Pubmed: 18467299.
22. Nowak B, Misselwitz B, Erdogan A, et al. Do gender differences exist in pacemaker implantation? Results of an obligatory external quality control program. Europace. 2010; 12(2): 210–215, doi: 10.1093/europace/eup312, indexed in Pubmed: 19864309.
23. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015; 386(9989): 154–162, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8, indexed in Pubmed: 25960110.
24. Lamas G, Lee K, Sweeney M, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med. 2002; 346(24): 1854–1862, doi: 10.1056/nejmoa013040.
25. Hercé B, Nazeyrollas P, Lesaffre F, et al. Risk factors for infection of implantable cardiac devices: data from a registry of 2496 patients. Europace. 2013; 15(1): 66–70, doi: 10.1093/europace/eus284, indexed in Pubmed: 23097224.
26. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(10): 1001–1006, doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.033, indexed in Pubmed: 21867833.
27. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, et al. Gender differences in dual-chamber pacemaker implantation indications and long-term outcomes. Acta Cardiol. 2016; 71(1): 41–45, doi: 10.2143/AC.71.1.3132096, indexed in Pubmed: 26853252.
28. Ulman M, Dębski M, Ząbek A, et al. Long-term follow-up of DDD pacing mode. Kardiol Pol. 2014; 72(6): 519–526, doi: 10.5603/KPa2014.0020, indexed in Pubmed: 24526555.
29. Deharo JC, Quatre A, Mancini J, et al. Long-term outcomes following infection of cardiac implantable electronic devices: a prospective matched cohort study. Heart. 2012; 98(9): 724–731, doi: 10.1136/heartjnl-2012-301627, indexed in Pubmed: 22523057.

ORIGINAL ARTICLE

Years of life lost as a measure of premature death among dual-chamber pacemaker recipients from Małopolska Province

Maciej Dębski[1], Irena Maniecka-Bryła[2], Elżbieta Dziankowska-Zaborszczyk[2], Mateusz Ulman[1], Andrzej Ząbek[1], Krzysztof Boczar[1], Kazimierz Haberka[1], Marcin Kuniewicz[1,3], Jacek Lelakowski[1,4], Barbara Małecka[1,4]

1 Department of Electrocardiology, John Paul II Hospital, Kraków, Poland
2 Department of Epidemiology and Biostatistics, Division of Social and Preventive Medicine, Medical University of Łodz, Łódź, Poland
3 Department of Anatomy, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland
4 Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

KEY WORDS
average annual percentage change, pacemaker, premature mortality, years of life lost

EDITORIAL
page 659

ABSTRACT

BACKGROUND Pacemakers have become the standard of care in patients with severe bradycardia and conduction abnormalities. The survival and premature mortality can be assessed using the years of life lost (YLLs).

AIMS The aim of the study was to analyze mortality trends over the period from 1999 to 2015 among patients implanted with a dual-chamber (DDD) pacemaker who were inhabitants of Małopolska Province.

METHODS This was a retrospective study of records collected from consecutive patients who underwent de novo DDD pacemaker implantation at a single center between 1984 and 2014. Inclusion criteria were residence status in Małopolska Province at the latest follow-up visit and death between 1999 and 2015. The standard expected years of life lost per death was used to calculate YLLs. Time trends were evaluated with joinpoint models and presented as an average annual percentage change (AAPC).

RESULTS Among a total of 3932 consecutive patients implanted with a DDD pacemaker, 1211 patients met the inclusion criteria. We noted an increase in the mean age at implant from 70 years in 1999 to 75.5 years in 2015 (AAPC, 0.6%; P <0.05), the number of years lived after DDD pacemaker implantation from 2.6 years to 8.2 years (AAPC, 7.4%; P <0.05), and the mean age at death from 72.6 years to 83.8 years (AAPC, 0.89%; P <0.05). Finally, we observed a reduction of the YLLs per death from 17.4 years in 1999 to 9 years in 2015 (AAPC, –4%; P <0.05). All trends were significant for both men and women.

CONCLUSIONS In the 17-year follow-up, we showed significant changes in analyzed trends, in particular a reduction in the YLLs per death.

Correspondence to:
Andrzej Ząbek, MD, PhD, MSc, Department of Electrocardiology, John Paul II Hospital, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków, Poland, phone: +48 12 614 23 81, email: andrzej_j_z@poczta.onet.pl
Received: April 17, 2019.
Revision accepted: May 21, 2019.
Published online: May 21, 2019.
Kardiol Pol. 2019; 77 (7-8): 683-687
doi:10.33963/KP.14839
Copyright by the Author(s), 2019

INTRODUCTION As shown in the FOLLOW-PACE study by Udo et al,[1] pacemakers implanted for slow heart rhythm restore life expectancy to normal levels. The results have suggested that the prognosis of a contemporary patient with a pacemaker was primarily determined by concomitant cardiovascular disease, and not by the rhythm disorder itself. Therefore, after pacemaker implantation for bradycardia, more attention should be paid to the detection and treatment of other concurrent cardiovascular conditions. Noteworthy, in a previous study, we showed that compared with the general population, the observed survival of dual-chamber (DDD) pacemaker recipients was significantly inferior until 12 years post implant, while after 12 years of follow-up, the observed survival was significantly higher.[2] Death rates alone do not provide a complete picture of the burden that deaths impose on the population. Another useful measure, which has been gaining increasing popularity in epidemiological reports,

WHAT'S NEW?

We investigated the lifespan of dual-chamber (DDD) pacemaker recipients living in Małopolska Province, Poland. We performed a trend analysis of age at implantation, survival after implantation, and age at death between 1999 and 2015. Furthermore, we evaluated premature mortality by calculating the years of life lost over a 17-year follow-up. The results demonstrated a continuous improvement in the survival after DDD pacemaker implantation and a significant reduction of the years of life lost. To our knowledge, this is the first report adopting an accurate and comprehensive measure that quantifies the level and trend of premature mortality in patients with permanent pacemaker.

is the years of life lost (YLLs). This less conventional indicator may add a different dimension to mortality trends in a population, in particular with regard to premature mortality. According to Eurostat, the YLL is the mortality component of the disability-adjusted life years, introduced by the World Bank and the World Health Organization as a description of the "burden of disease." The YLL ignores morbidity, and therefore only describes "the burden of mortality."[3] The aim of the study was to use the YLL measure to analyze mortality trends in the period from 1999 to 2015 among inhabitants of Małopolska Province who were implanted with a DDD pacemaker.

METHODS This was a retrospective study of records collected from consecutive patients who underwent primary DDD pacemaker implantation at a high-volume tertiary reference implantation center between October 4, 1984, and December 31, 2014. Detailed methods of data collection and the baseline characteristics of the study population were presented previously.[2,4] The inclusion criteria were residence status in Małopolska Province at the time of the last pacemaker follow-up visit and death between January 1, 1999, and December 31, 2015. Małopolska Province came into being on January 1, 1999. The data on the survival status of patients and the dates of death of deceased patients were collected from the national death registration system in 2016. The data used in the analysis included: 1) baseline demographic characteristics of patients: date of birth, age at implantation, and sex; 2) place of residence during follow-up; and 3) date of death declared in the death certificate. The following time trends were analyzed: 1) YLLs per 1 death; 2) mean age at the time of death; 3) mean age at pacemaker implantation; and 4) mean time from implantation to death.

Statistical analysis Time trends of analyzed variables were evaluated using the Joinpoint Regression software developed by the Surveillance, Epidemiology and End Results program of the National Cancer Institute (Joinpoint Regression Program, Version 4.1.1.1. October 2014; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, United States, 2014). This method is an advanced version of linear regression, where the time trend is expressed with a broken line, which is a sequence of segments joined in Joinpoint. To confirm whether the changes were significant, the Monte Carlo permutation method was applied. We estimated the annual percentage change (APC) of the variables for each segment of the segmented regression curve, average annual percentage change (AAPC) as a summary measure of trend that applies over an entire time period, and their 95% confidence intervals (CIs). When the trend is constant over the entire period of interest, the AAPC will be equal to the estimated APC.[5] In all analyses, a P value of less than 0.05 was considered significant.

For YLL calculation, we used the standard expected years of life lost per death (SEYLLs) measure. It was used to calculate the number of YLLs by the studied population in comparison with the YLLs by the standard population. The SEYLL weighs mortality, age at death, and the population structure, counts all life years lost at all ages, as well as weighs death by the residual life expectancy in a standard life table. In the present study, the SEYLL index was calculated according to the Marshall method and expressed as a rate per a single death[6]:

$$\text{SEYLL} = \sum_{a=0}^{k} d_a e_a$$

where a denotes age at death; k, age of the oldest deceased patient; d_a number of patients deceased at the age of a; and e_a number of expected years of life for a person at the age of a. The number of expected years of life (e_a) for a person at the age of a was calculated based on the standard life table presented by Murray et al[7] in the Global Burden of Disease Study 2010.

RESULTS Out of 3932 patients, 3928 (99.9%) had known survival status. At the time of the last follow-up visit, 3702 patients (94.2%) were inhabitants of Małopolska Province. Among the inhabitants of this province, 1211 patients (32.7%) died between 1999 and 2015, including 696 men (57.5%) and 515 women (42.5%) (TABLE 1). Out of 226 inhabitants of other provinces, 69 patients died. During follow-up, 7 of the 1211 patients had a device upgrade to an implantable cardioverter-defibrillator, 8 patients had an upgrade to cardiac resynchronization therapy pacemaker, and 3 patients had an upgrade to cardiac resynchronization therapy defibrillator. We observed an increase in the mean age at the time of implantation from 70 years in 1999 to 75.5 years in 2015 (AAPC, 0.62%; 95% CI, 0.4%–0.9%; P <0.05): in women, from 75.2 to 76.7 years (AAPC, 0.29%;

TABLE 1 Number of patients meeting the study inclusion criteria

Sex	Year																	
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Women	6	6	13	11	7	13	19	22	21	31	29	32	53	65	54	60	73	515
Men	22	19	17	22	19	23	27	28	43	50	55	49	55	57	72	73	65	696
Total	28	25	30	33	26	36	46	50	64	81	84	81	108	122	126	133	138	1211

95% CI, 0.1%–0.5%; P <0.05); in men, from 68.6 to 74.2 years (AAPC, 0.72%; 95% CI, 0.4%–1%; P <0.05) (FIGURE 1).

In the period from 1999 to 2015, we observed a prolonged life span after primary DDD pacemaker implantation, both for women and men. In 1999, the survival after pacemaker implantation was 2.6 years (2.4 years in women and 2.7 years in men), whereas in 2015, it reached 8.2 years (7.3 years in women and 9.3 years in men). The average rise in the number of survived years after pacemaker insertion calculated as AAPC was 7.4% (95% CI, 4.2%–10.7%; P <0.05) in the whole study group, 8.2% (95% CI, 5%–11.5%; P <0.05) in women, and 6.3% (95% CI, 1.7%–11.1%; P <0.05) in men. Among women who died between 1999 and 2003 and men who died between 1999 and 2001, the APC of postimplant survival reached 34.2% (95% CI, 19.4%–50.8%; P <0.05) and 34.3% (95% CI, –7.7% to 95.5%; P >0.05), respectively. For women who died between 2004 and 2015 and for men who died between 2002 and 2015, the APC was lower and amounted to 0.7% (95% CI, –1.4% to 3%; P >0.05) and 2.8% (95% CI, 1%–4.6%; P <0.05), respectively (FIGURE 2).

The mean age at the time of death increased at a rate of 0.9% (95% CI, 0.7%–1%; P <0.05); 0.6% (95% CI, 0.4%–0.8%; P <0.05) for women and 1% (95% CI, 0.6%–1%; P <0.05) for men. The mean age of deceased pacemaker recipients in 1999 was 72.6 years (77.6 years in women and 71.2 years in men), whereas in 2015, it was 83.8 years (84 years in women and 83.5 years in men) (FIGURE 3). Finally, we observed a decrease in YLLs per death with an AAPC of –4% (95% CI, –4.9% to –3.1%; P <0.05): for women, –2.9% (95% CI, –3.9% to –2%; P <0.05), and for men, –4.2% (95% CI, –5.2% to –3.1%; P <0.05). The YLLs per death in 1999 amounted to 17.4 years (13.3 in women and 18.6 in men), whereas in 2015, the value dropped to 9 (8.8 in women and 9.2 in men) (FIGURE 4).

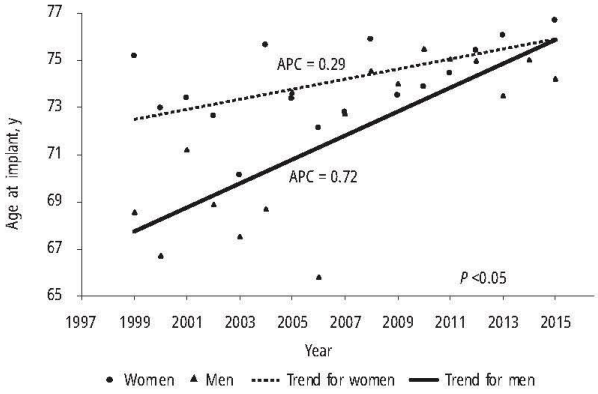

FIGURE 1 Age at the time of primary DDD pacemaker implantation
Abbreviations: APC, annual percentage change

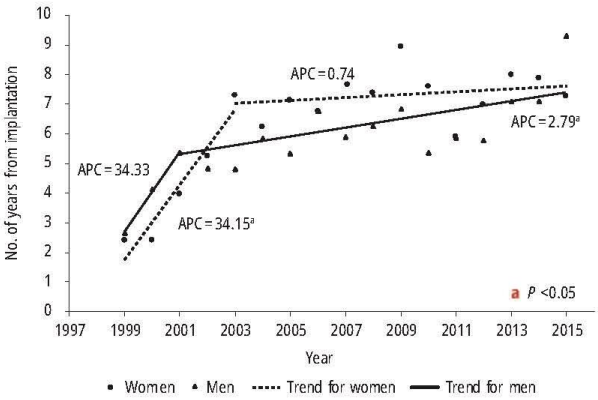

FIGURE 2 Average lifespan following DDD pacemaker implantation
Abbreviations: see FIGURE 1

DISCUSSION In this study, we demonstrated trends over the 17-year period (1999–2015) in the characteristics and outcomes of DDD pacemaker recipients living in Małopolska Province in Poland. We observed shifts toward DDD pacemaker implantation at an older age, extended longevity after primary implant, and reduction in the YLLs per death. Furthermore, we noted that the APC of YLL reduction was greater in men than in women. Our findings provide robust evidence for trends in demographics and survival among a large group of DDD pacemaker recipients.

Few studies have investigated the epidemiology of patients with dual-chamber pacing. Our previous findings demonstrated that women were older than men at the time of pacemaker implantation and that an average age at implant increased over the 3 decades. Similar trends

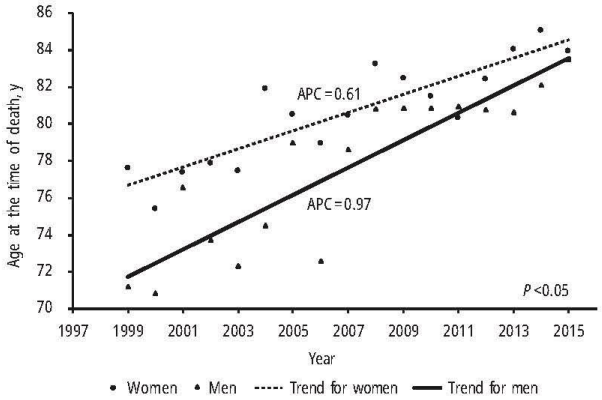

FIGURE 3 Average age at the time of death
Abbreviations: see FIGURE 1

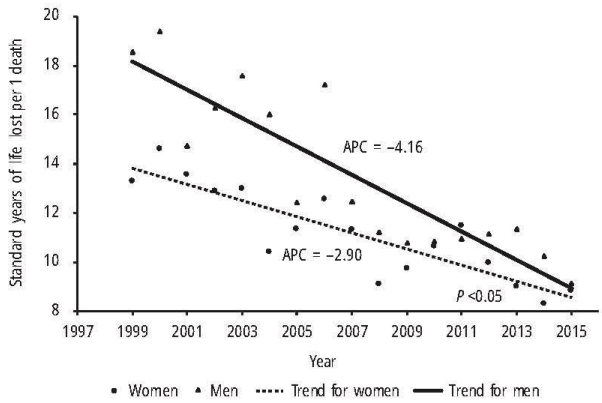

FIGURE 4 Years of life lost per death
Abbreviations: see FIGURE 1

have been observed in other countries.[2,8-13] In the present study, we found that the average trend of an increasing age at implantation in men exceeded the trend observed in women, which has not been previously reported. A significant increase in the life expectancy of pacemaker recipients being implanted in the consecutive decades was shown by Brunner et al.[9] On the contrary, Bradshaw et al[8] concluded that the era of implantation was not an independent predictor of mortality after adjustment for age. Several authors have argued that the prognosis of pacemaker recipients did not differ compared with the general population unless significant comorbidities were present.[1,8,14,15] Of note, our findings show consistently increasing life expectancy after the implantation despite a gradually increasing age of pacemaker recipients. To fully appreciate this observation, we may need to look at it in a broad context of economic, cultural, and behavioral changes reflecting Poland's progress between 1999 and 2015.

The study by the Global Burden of Disease 2017 sheds some light on global and regional changes in mortality between 1980 and 2017.[16] In general, YLL rates decreased while a sociodemographic index for a given region increased. The total number of deaths due to noncommunicable diseases, including both cardiovascular diseases and neoplasms, has risen steadily since 1990, driven by aging and population growth, while death and YLL rates have been falling consistently as a result of improvements in prevention strategies and healthcare. In Poland, the observed life expectancy between 2000 and 2017 rose from 78 to 81.8 years for women and from 69.6 to 74.1 years for men.[17] Noncommunicable diseases contributed to 76.9% of YLLs among men and 87.5% of YLLs among women in 2000.[18] The total all-cause mortality rate for the age group of 70 years or older in 1999 was 7273 deaths per 100 000, and in 2015, it dropped to 6361 deaths per 100 000. The rate of deaths attributable to cardiovascular diseases in this population decreased from 4226 deaths per 100 000 in 1999 to 3215 deaths per 100 000 in 2015. Between 2000 and 2014, the rates of the YLLs per death due to cardiovascular diseases dropped, with an AAPC of –0.5% among men and –1.4% among women.[19] In the present study, the pace of decline in YLLs per death was significantly higher, with an AAPC of –4.2% for men and of –2.9% for women across the 17-year follow-up. This remarkable difference may be explained by close and mostly life-long follow-up of pacemaker recipients by highly specialized cardiologists in a tertiary reference center that provides comprehensive cardiac and cardiothoracic care and access to other medical and surgical facilities.

Interestingly, the observed significant rise in the lifespan after implant in women between 1999 and 2003, with an APC over 34%, corresponded to a significant drop in the SEYLL per living person due to chronic noncommunicable diseases among the inhabitants of Poland in the period from 2000 to 2003.[18] The trend for men in the period from 1999 to 2001 was not significant, most likely due to the small sample. Since 1990, the 2 leading causes of death in Poland have continued to be ischemic heart disease and stroke. Noteworthy, the rate of YLLs per death secondary to ischemic heart disease decreased significantly in the years 2000 to 2014, with an AAPC of –1% for men and –1.2% for women, while the rate of YLLs per death secondary to cerebrovascular diseases decreased at a pace of –0.5% for men and –1.3% for women.[19] On the other hand, the number of YLLs has increased for lung cancer, colorectal cancer, and Alzheimer disease. Importantly, according to the Global Burden of Disease, the Healthcare Access and Quality Index in Poland had

significantly improved between 2000 and 2016, with an AAPC of 0.9%. This measure is based on risk-standardized mortality rates or mortality-to-incidence ratios from causes that, in the presence of quality healthcare, should not result in death (also known as amenable mortality). Additionally, the changes in behavioral, metabolic, and occupational risk that occurred in Poland between 2007 and 2017 have resulted in lower rates of deaths and disability due to tobacco smoking, dietary risks, hypertension, and hypercholesterolemia, whereas high body mass index and high fasting plasma glucose levels have contributed to more deaths and disability.

Our findings should be interpreted in the context of limitations imposed by a retrospective study design. Due to the lack of data on the cause of death, we were unable to perform comparisons with the general population. Moreover, the results cannot be generalized to a general pacemaker population as our sample consisted only of DDD pacemaker recipients. In addition, we included only patients who were deceased and were inhabitants of Małopolska Province at the last follow-up visit and excluded patients who remained alive until 2015 or were inhabitants of other provinces. On the other hand, the life expectancy may vary across regions in Poland; therefore, by narrowing the sample down, we aimed to obtain the most accurate estimation of patients' demographic characteristics and lifespan. Nonetheless, we believe that the ability to generate locally representative estimates of demographic and survival trends in DDD pacemaker population is the strength of our study.

In conclusion, we identified a shift toward favorable life expectancy and a decrease in the YLLs among DDD recipients in Małopolska Province. Many of the factors driving that positive trend include state-of-the-art cardiology care during follow-up but also economic transformation, improvement in general healthcare system, as well as behavioral and lifestyle changes observed in Poland.

ARTICLE INFORMATION

CONFLICT OF INTEREST None declared.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), allowing third parties to download articles and share them with others, provided the original work is properly cited, not changed in any way, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at kardiologiapolska@ptkardio.pl.

HOW TO CITE Dębski M, Maniecka-Bryła I, Dziankowska-Zaborszczyk E, et al. Years of life lost as a measure of premature death among dual-chamber pacemaker recipients from Małopolska Province. Kardiol Pol. 2019; 77: 683-687. doi:10.33963/KP.14839

REFERENCES

1 Udo EO, van Hemel NM, Zuithoff NP, et al. Prognosis of the bradycardia pacemaker recipient assessed at first implantation: a nationwide cohort study. Heart. 2013; 99: 1573-1578.

2 Dębski M, Ulman M, Ząbek A, et al. Association of selected factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant. Kardiol J. 2018. [Epub ahead of print].

3 Database. Eurostat website. http://ec.europa.eu/eurostat/data/database. Accessed December 2018.

4 Dębski M, Ulman M, Ząbek A, et al. Lead-related complications after DDD pacemaker implantation. Kardiol Pol. 2018; 76: 1224-1231.

5 Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, et al. Estimating average annual per cent change in trend analysis. Stat Med. 2009; 20: 3670-3682.

6 Marshall RJ. Standard expected years of life lost as a measure of disease burden: an investigation of its presentation, meaning and interpretation. In: Preedy VR, Watson RR, eds. Handbook of disease burdens and quality of life measures. Springer; 2009: 3421-3434.

7 Murray Ch J L, Ezzati M, Flaxman AD, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. Lancet. 2012; 380: 2063-2066.

8 Bradshaw PJ, Stobie P, Knuiman MW, et al. Life expectancy after implantation of a first cardiac permanent pacemaker (1995–2008): a population-based study. Int J Cardiol. 2015; 190: 42-46.

9 Brunner M, Olschewski M, Geibel A, et al. Long-term survival after pacemaker implantation. Prognostic importance of gender and baseline patient characteristics. Eur Heart J. 2004; 25: 88-95.

10 Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: increasing complexity of patients and procedures. J Am Coll Cardiol. 2012; 60: 1540-1545.

11 Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009-a World Society of Arrhythmia's project. Pacing Clin Electrophysiol. 2011; 34: 1013-1027.

12 Nowak B, Misselwitz B, Erdogan A, et al. Do gender differences exist in pacemaker implantation? Results of an obligatory external quality control program. Europace. 2010; 12: 210-215.

13 Uslan DZ, Tleyjeh IM, Baddour LM, et al. Temporal trends in permanent pacemaker implantation: a population-based study. Am Heart J. 2008; 155: 896-903.

14 Jelić V, Belkić K, Djordjević M, Kocović D. Survival in 1,431 pacemaker patients: prognostic factors and comparison with the general population. Pacing Clin Electrophysiol. 1992; 15: 141-147.

15 Mayosi BM, Little F, Millar RN. Long-term survival after permanent pacemaker implantation in young adults: 30 year experience. Pacing Clin Electrophysiol. 1999; 22: 407-412.

16 GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018; 392: 1736-1788.

17 Poland. IHME website. http://www.healthdata.org/poland. Accessed December 2018.

18 Pikala M, Maniecka-Bryła I. Fifteen-year mortality trends in Poland analysed with the use of standard expected years of life lost, 2000-2014. Sci Rep. 2017; 18: 8730.

19 Pikala M, Maniecka-Bryła I. Fifteen-year mortality trends due to cardiovascular diseases in Poland using standard expected years of life lost, 2000-2014. Kardiol Pol. 2017; 75: 1033-1040.

Kardiologia Polska 2018; 76, 8: 1224–1231; DOI: 10.5603/KP.a2018.0089

ORIGINAL ARTICLE

Lead-related complications after DDD pacemaker implantation

Maciej Dębski[1], Mateusz Ulman[1], Andrzej Ząbek[1], Krzysztof Boczar[1], Kazimierz Haberka[1], Marcin Kuniewicz[1, 2], Jacek Lelakowski[1, 3], Barbara Małecka[1, 3]

[1]Department of Electrocardiology, John Paul II Hospital, Krakow, Poland
[2]Department of Anatomy, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
[3]Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Abstract

Background: Pacing leads remain the weakest link in pacemaker systems despite advances in manufacturing technology.

Aim: The aim of the study was to assess the long-term pacing lead performance in an unselected real-life cohort following primary DDD pacing system implantation.

Methods: A single-centre retrospective analysis of patients who underwent DDD pacing system implantation between October 1984 and December 2014 and were followed-up until August 2016 was conducted. The inclusion criterion was at least one follow-up visit after post-implant discharge. The performance of each atrial and ventricular lead implanted was evaluated during the follow-up period, and the incidence of, and predictive factors for, lead dislodgement and failure were analysed.

Results: The data of 3771 patients and 24,431.8 patient-years of follow-up were analysed. The mean follow-up of patients was 77.7 ± 61.8 months. During the study period, 7887 transvenous atrial and right ventricular pacing leads were implanted. Lead dislodgement occurred in 94 (1.2%) leads (92 [2.4%] patients), perforation in 11 (0.1%) leads (10 [0.3%] patients), and lead failure in 329 (4.2%) leads (275 [7.3%] patients). Atrial lead position was a predictive factor for lead dislodgement, while age at implantation, polyurethane 80A insulation, subclavian vein access, unipolar lead construction, and lead manufacturer were multivariate predictors of lead failure.

Conclusions: Leads with polyurethane 80A insulation, unipolar construction, and those implanted via subclavian vein puncture exhibited the worst long-term performance.

Key words: risk factors, cardiac pacing, pacing lead, complications, lead failure

Kardiol Pol 2018; 76, 8: 1224–1231

INTRODUCTION

Permanent pacemaker technology has evolved considerably over the past five decades. Major advancements have been made in the design of pacing leads for improved electrical performance and patient safety. However, despite significant progress, pacing leads have remained the most vulnerable component of transvenous pacing systems. Lead-related complications are the primary reason for reoperation following cardiac-implantable electronic device implantations [1, 2]. Management of displaced and failed leads may require challenging lead extraction procedures with surgical backup and transoesophageal echocardiography monitoring [3, 4]. Furthermore, lead-related interventions are associated with increased patient morbidity and healthcare costs [5]. The short-term performance of pacing leads and predictors for early lead-related complications have been evaluated in many reports [1, 5–7]. However, unlike implantable cardioverter-defibrillator (ICD) leads [8, 9], the long-term reliability and chronic performance of DDD pacing leads have received less attention. Thus, the objectives of the present analysis were to examine whether the progress in lead construction technology has affected the rate of lead-related complications in an unselected real-life cohort implanted with a DDD pacemaker, and to identify the predictors of lead dislodgement and lead failure in a long-term follow-up.

Address for correspondence:
Maciej Dębski, MD, Department of Electrocardiology, John Paul II Hospital, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, Poland, tel: +48 12 614 23 81, fax: +48 12 633 23 99, e-mail: maciekdebski@gmail.com
Received: 01.02.2018 **Accepted:** 04.04.2018 **Available as AoP:** 06.04.2018
Kardiologia Polska Copyright © Polish Cardiac Society 2018

METHODS

The study cohort comprised all consecutive patients who underwent primary DDD pacemaker implantation at a high-volume tertiary reference university implantation centre between 4 October 1984 (the first performed DDD pacemaker implantation at the Department of Electrocardiology, John Paul II Hospital, Kraków, Poland) and 31 December 2014. The study inclusion criterion was at least one follow-up visit after hospital discharge. Patients who were permanently lost to follow-up after hospital discharge were excluded from the study. The follow-up was completed on 31 August 2016. The data used in the analysis included the following: (1) patients' demographic baseline characteristics (date of birth, age at primary DDD implantation, age at additional lead implantation procedure, and sex); (2) the type of venous access (subclavian vein puncture or cephalic vein cut-down); (3) the name of the endocardial pacemaker lead model; (4) the lead manufacturer; (5) the position of the lead (atrial or ventricular); (6) the type of fixation (passive or active); (7) lead polarity (unipolar or bipolar); (8) the type of lead dysfunction (lead dislodgement, cardiac perforation, or lead failure); (9) the date of the diagnosis of lead-related complications; (10) the length of lead follow-up, and (11) the length of patient follow-up (i.e. time from primary DDD pacemaker implantation to the last follow-up visit).

Retrospective data generated on the basis of this analysis were retrieved from paper and electronic medical records issued during all hospitalisations in our department, other departments within our hospital, and from outpatient clinic medical files comprising pacemaker follow-up visits as well as the documentation of device-related procedures performed in other cardiology centres. Lead dislodgement was defined as a need for operative adjustment, replacement, or surgical abandonment of the lead because of macroscopic dislodgement. Cardiac perforation was defined as radiographic evidence of the excursion of the pacing lead into the pericardial sac, with abnormal echocardiography and/or cardiac computed tomography findings indicative of a perforation. Lead failure due to lead damage was defined as an inappropriately elevated pacing threshold or detection of problems that persisted despite device reprogramming and/or out-of-limit alterations in lead impedance (< 200 Ω or > 2000 Ω). Lead failure was considered only when lead dislodgement and cardiac perforation were ruled out during diagnostic work-up. Reoperation was not a prerequisite for diagnosing lead failure. During most of the study period, implantations were performed by a small number of highly experienced cardiologists. Unipolar leads were implanted between 1984 and 2002, and bipolar leads were implanted since 1988. Cephalic cut-down technique was used for venous access whenever possible. The subclavian vein was directly punctured when the preparation of the cephalic vein failed or the insertion of the second lead was impossible despite the application of a modified cephalic vein guidewire technique [10]. Axillary vein puncture has not been used in our centre. All transvenous atrial and ventricular pacing leads implanted were examined during the follow-up period. The performance of right ventricular cardioverter-defibrillator leads, right ventricular VDD leads, transvenous left ventricular leads, and epicardial leads implanted in our patient cohort was not assessed in the present study. The duration of lead follow-up was defined as the period between lead implantation and whichever of the following that occurred first: total lead fracture visible on chest X-rays with ineffectual capture/no sensing and abnormal impedance at device interrogation, surgical lead abandonment, lead extraction, or the last follow-up visit.

Statistical analysis

The data were evaluated using IBM SPSS Statistics for Windows, version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Normality was tested using Shapiro-Wilk test (S-W) for samples ≤ 2000 and Kolmogorov-Smirnov test (K-S) for samples > 2000. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation and additionally as median and interquartile range (IQR) for variables with non-normal distribution. Categorical variables were compared using χ^2 test. Cumulative survival rates were calculated according to the Kaplan-Meier method. Event times were measured from the time of each lead implantation procedure. The significance of differences between the considered variables in terms of lead survival was assessed using the log-rank test. The prognostic impact of selected variables on lead dislodgement was assessed using univariate logistic regression model. The association between selected variables and lead failure was assessed using the Cox proportional hazards model. A p-value of < 0.05 was considered significant.

RESULTS

During the study period, 3932 consecutive patients underwent primary DDD pacemaker implantation. After hospital discharge, 161 patients were lost to follow-up and were thereby excluded from the analysis. The data of 3771 patients and 24,431.8 patient-years of follow-up were analysed. The mean duration of follow-up was 77.7 ± 61.8, median 62.5, IQR 78.2 months (max. 369.5 months) (K-S; p < 0.001). During the study period, 7887 transvenous atrial and right ventricular pacing leads were implanted: 7542 during initial DDD pacemaker implantation and 345 during device revisions after either lead explantation or lead abandonment; 3060 (38.8%) leads had passive fixation and 4827 (61.2%) leads had active fixation; 349 (4.4%) leads were unipolar and 7538 (95.6%) leads were bipolar. Atrial lead fixation was passive in 1533 (38.7%) leads and active in 2428 (61.7%) leads, whereas ventricular lead fixation was passive in 1527 (38.9%) leads and active in 2399 (61.8%) leads. The lead model names, manufacturers, types of insulation and the exact number of leads and lead failures are summarised in Table 1. The mean patient age at lead implantation was 69.8 ± 12.1 (15.2–96.6), median

Table 1. Lead manufacturers, lead model names with their insulation, polarity and position, number, and rate of lead failure. If not specified, the lead insulation was silicone

Manufacturer	Lead model	Insulation	Unipolar	Bipolar	Atrial	Ventricular	Lead failure	Failure rate [%]
Biotronik	DJP		+		34		9	26.5
	DN/DNR		+			20	7	35
	Elox			+	7		1	14.3
				+		15	3	20
	JP			+	24		1	4.2
	PE 60/4-DN		+			13	8	61.5
	PE 603-DJ		+		14		9	64.3
	Polyrox J			+	50		3	6
	Polyrox			+		29	0	0
	Retrox J			+	4		0	0
	SD			+		12	2	16.7
	Selox SR			+	25		0	0
				+		22	1	4.5
	Selox ST			+		91	3	3.3
	Selox JT			+	98		1	1
	Setrox S			+	152		2	1.3
				+		138	2	1.4
	Siello			+	327		0	0
				+		296	1	0.3
	Solia			+	17		0	0
				+		17	0	0
	SR-60-UP		+		1		0	0
			+			1	0	0
	Synox			+	688		19	2.8
				+		644	14	2.2
	TIJ		+		102		21	20.6
				+	379		31	8.2
	TIR		+			123	10	8.1
				+		412	20	4.9
	Y			+	9		1	11.1
				+		4	0	0
	YP		+		1		0	0
			+			1	0	0
				+	1		0	0
				+		10	0	0
Biotronik failure rate [%]			20.6	3	5.1	3.8		4.5
Medtronic	4082	PU 80A		+		1	0	0
	6957	PU 80A	+		2		1	50
	4004/4004M	PU 80A		+		14	8	57.1
	4504M	PU 80A		+	15		2	13.3
	4068	PU 80A		+		1	0	0
	4557	PU 80A	+		5		0	0
	5024M			+		6	0	0
	5524M			+	7		1	14.3
	5054			+		8	0	0
	5554			+	12		1	8.3

→

Table 1. (cont.) Lead manufacturers, lead model names with their insulation, polarity and position, number, and rate of lead failure. If not specified, the lead insulation was silicone

Manufacturer	Lead model	Insulation	Unipolar	Bipolar	Atrial	Ventricular	Lead failure	Failure rate [%]
Medtronic	5068			+		1	0	0
	5568			+	51		0	0
	4076	PU 55D		+	6		0	0
		PU 55D		+		8	0	0
	5076			+	1519		51	3.4
				+		1398	26	1.9
	5092			+		129	4	3.1
	5592			+	93		4	4.3
Medtronic failure rate [%]			14.3	3	3.5	2.4		3
Vitatron	ICF09B			+	292		31	10.6
				+		484	19	3.9
Vitatron failure rate [%]				6.4	10.6	3.9		6.4
Other			+		11		5	45.5
			+			21	6	28.6
				+	15		1	0.7
				+		7	0	0
Total			349	7538	3961	3926	329	4.2

PU — polyurethane

71.9, IQR 14.2 years (K-S; $p < 0.001$). Considering each lead placement separately, 4210 (53.4%) leads were implanted in male patients and 3677 (46.6%) in female patients. The mean duration of lead follow-up was 73.2 ± 59.5, median 58.3, IQR 73.1 months (max. 369.5 months) (K-S; $p < 0.001$).

Subclavian vein access was used for 4950 (62.8%) leads and cephalic vein access for 2937 (37.2%) leads. Ventricular leads were more frequently inserted via the cephalic vein (2379 [60.6%]) than via the subclavian vein (1546 [39.4%]), whereas atrial leads were more frequently inserted via the subclavian vein (3404 [85.9%]) than via the cephalic vein (558 [14.1%]). The choice of venous access was not associated with patient's sex ($\chi^2 = 1.35$; $p = 0.245$).

Lead dysfunction occurred in 434 (5.5%) leads: 11 (0.1%) were confirmed to have perforated the heart, 94 (1.2%) dislodged, and 329 (4.2%) failed. Lead dislodgement occurred in 92 (2.4%) patients, perforation in 10 (0.3%) patients, and lead failure in 275 (7.3%) patients. Regarding manufacturers, 50 (1.3%) of the dislodged leads were manufactured by Biotronik (Berlin, Germany), 34 (1%) by Medtronic (Minneapolis, MN, USA), and 10 (1.3%) by Vitatron (Maastricht, Netherlands); furthermore, 169 (4.5%) of the failed leads were manufactured by Biotronik, 98 (3%) by Medtronic, 50 (6.4%) by Vitatron, and 12 (22.2%) by other manufacturers.

Predictors of lead dislodgement and lead failure are shown in Figures 1 and 2, respectively.

Predictors of lead dislodgement

In the univariate logistic regression analysis performed at lead implantation, atrial lead position was the only independent predictor of lead dislodgement. The association between lead dislocation and patient's sex, age at lead implantation (one-year increase), and the type of lead fixation showed no deviation from linearity.

Predictors of lead failure

Independent predictors of lead failure measured at lead implantation in the multivariable Cox regression model were subclavian vein puncture, unipolar lead construction, age at the time of implantation, and lead manufacturer. The age at the time of implantation inversely influenced lead failure, with younger patients having a significantly higher likelihood of lead failure (odds ratio 0.985; $p < 0.001$). With Medtronic leads considered as a reference, Vitatron leads were significantly associated with an increased risk of lead failure, whereas Biotronik leads significantly protected against lead failure. Neither lead position (atrial or ventricular) nor patient's sex influenced lead failure.

Actuarial failure-free lead survival rates of unipolar leads five, 10, 15, and 20 years after lead implantation were 90%, 81%, 74%, and 70%, respectively, and those of bipolar leads were 98%, 94%, 90%, and 86%, respectively (log-rank $\chi^2 = 57.253$; $p < 0.001$; Fig. 3). To avoid bias related to the

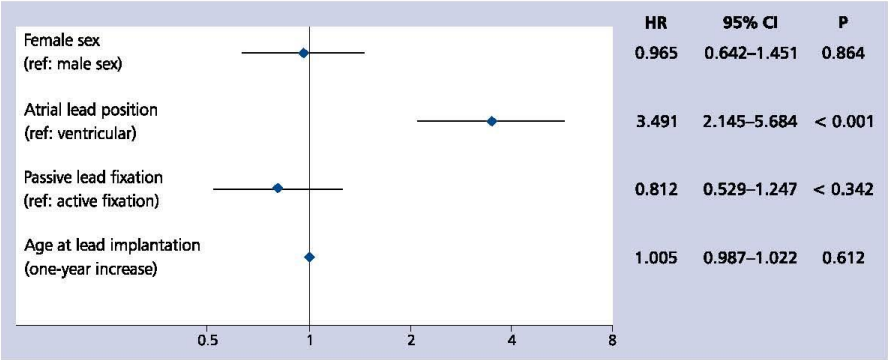

Figure 1. Univariate logistic regression analysis of lead dislodgement; CI — confidence interval; HR — hazard ratio

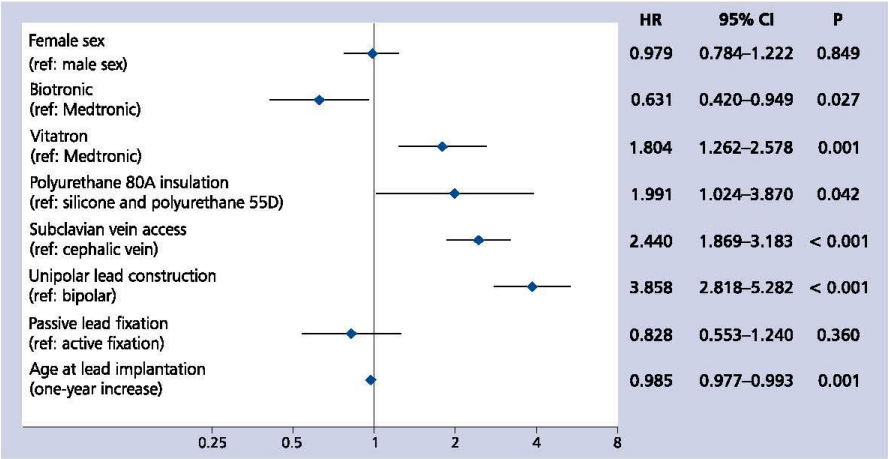

Figure 2. Multivariable Cox regression analysis of lead failure in all Biotronik, Medtronic, and Vitatron leads (7833 leads); CI — confidence interval; HR — hazard ratio

comparison of old unipolar leads with some modern bipolar leads, a subanalysis of leads implanted only between 1988 and 2002 (i.e. between the year of first bipolar lead implantation and the year of last unipolar lead implantation) at our centre was performed. The analysis confirmed that the performance of 337 unipolar leads remained significantly inferior to that of 1596 bipolar leads (log-rank $\chi^2 = 61.987$; $p < 0.001$). In the entire cohort, lead failure occurred at a mean duration of 73.6 ± 53.3, median 61.0, IQR 64.4 months after implantation (S-W; $p < 0.001$). Biotronik bipolar leads failed after 81.6 ± 57, median 81.4, IQR 83.4 months (S-W; $p < 0.003$) whereas Biotronik unipolar leads failed after 90.4 ± 71.6, median 63.3, IQR 99.1 months (S-W; $p < 0.001$); Medtronic and Vitatron bipolar leads failed after 61.6 ± 40.4, median 52.3, IQR 49.3 months (S-W; $p < 0.001$) and 57.1 ± 29.2 months (S-W; $p = 0.439$), respectively. Leads insulated with polyurethane 80A showed an almost fourfold higher incidence of failure than those insulated with silicone (26.5 vs. 6.8 per 1000 lead-years of follow-up). Among leads insulated with polyurethane 55D, we did not observe lead failure during a mean of 49.1 ± 18.5, median 57.3, IQR 23.7 months of follow-up (S-W; $p < 0.012$). When considering only bipolar leads with silicone insulation (Fig. 4), the performance of Biotronik leads was significantly superior to that of Medtronic

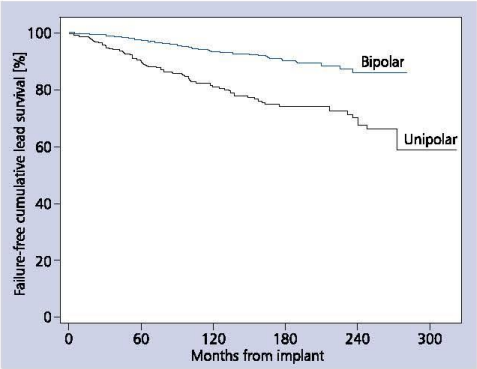

Figure 3. Cumulative lead performance by polarity. Differences between groups are significant: log-rank $\chi^2 = 75.267$; $p < 0.001$

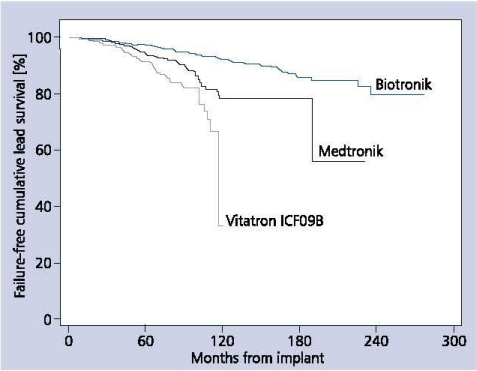

Figure 4. Kaplan-Meier failure-free survival estimate of bipolar leads with silicone insulation according to manufacturer. Number of leads: Biotronik — 3471, Medtronic — 3224, Vitatron — 776. Differences between all groups are significant: Biotronik vs. Medtronic (log-rank $\chi^2 = 21.041$; $p < 0.001$); Medtronic vs. Vitatron (log-rank $\chi^2 = 9.603$; $p = 0.002$); Biotronik vs. Vitatron (log-rank $\chi^2 = 55.035$; $p < 0.001$)

leads ($p < 0.001$), and the performance of Medtronic leads was significantly better than that of Vitatron ICF09B leads ($p = 0.002$). The incidence of failure in bipolar silicone-insulated leads was 4.1 per 1000 lead-years of follow-up for Biotronik leads, 6.5 per 1000 lead-years of follow-up for Medtronic leads, and 12.2 per 1000 lead-years of follow-up for Vitatron leads. The largest group of modern bipolar active-fixation leads in our study was the Medtronic model 5076 (2917 leads), with a six-year survival rate of 95.6%.

DISCUSSION

One of the main findings of this study is the very long-term data regarding the performance of several types of endocardial pacing leads. In the present study, the overall performance of the bipolar leads was significantly better than that of the unipolar leads. Ten-year survival rates of 94% for bipolar leads and 81% for unipolar leads were reported. The significant difference persisted when the bipolar leads were compared with the unipolar leads implanted in the same period. Our data concur with a previously published report by Helguera et al. [11], who assessed 2611 leads implanted between 1980 and 1991 and observed a tendency towards a better 10-year survival among unipolar leads compared with bipolar leads. Furthermore, a register-based report on > 33,000 endocardial pacing leads implanted in Denmark between 1982 and 1999 revealed that the 10-year survival rate of unipolar leads was significantly better than that of bipolar leads despite the exclusion of several poorly performing bipolar leads from the analysis [12]. However, the authors noted that the performance of bipolar leads had been improving and that some models achieved an overall survival rate of > 95% at six years. The largest group of modern bipolar leads in our study was the Medtronic model 5076, with a six-year failure-free lead survival rate of 95.6%. Interestingly, this value is lower than the officially reported lead survival rate of approximately 98.5%, according to the Manufacturer's Product Surveillance Registry [13]. Of note, the rate demonstrated by Medtronic encompasses all the complications, including cardiac perforations and lead dislodgements, which were excluded from the present lead failure analysis [13]. According to the Swedish Pacemaker Registry, the 10-year survival rate of pacemaker leads was 98% [14]. The median time to failure for all leads in our study was 6.1 years. The analysis of the causes of lead failure in 617 explanted failed leads indicated a mean time to failure of 7.2 ± 5.2 years [15]. Notably, both Hauser et al. [15] and Arnsbo et al. [12] qualified a lead as failed only when surgical intervention was performed, whereas we did not require reoperation as a clinical criterion to diagnose lead failure.

The data regarding the better survival of Biotronik leads compared with Medtronic leads and the worst survival of Vitatron ICF09B leads should be interpreted with caution and verified in further prospective studies. The poor performance of the early Medtronic leads 4004/M and 4504 has been associated with the use of polyurethane P80A as the insulation material. Polyurethane leads have been implanted in humans since 1977 [16]. Within four years from the first use of polyurethane 80A in pacing leads, the insulation material was found to exhibit surface cracks and clinical evidence of insulation failure. The high rate of polyurethane 80A insulation failure was observed in coaxial bipolar leads but not in unipolar leads [17]. Defects have also been confirmed in Medtronic leads 4082, 6972, and 4012. This has led to the use of another

polymer, polyurethane 55D, which is a more reliable material [18]. Insulation with polyurethane 80A was an independent predictor of lead failure. This observation is in agreement with other reports on long-term lead performance [12, 15, 19].

Another variable independently associated with lead failure was subclavian vein puncture. Subclavian crush syndrome is a well-described cause of pacemaker lead failure resulting from entrapment of a lead or leads between the clavicle and the first rib. Infraclavicular lead failure has been associated with soft tissue entrapment in the subclavius muscle or the costoclavicular ligament, where the lead undergoes repeated episodes of bending and tension during pectoral muscle movements [20]. However, whether one technique is superior to the other remains debatable [11, 21, 22]. On the basis of the records of 409 patients implanted with 681 implantable pacemaker leads and 20 (2.9%) lead failures at a mean of 73.6 ± 33.1 months of follow-up, Chan et al. [22] recommended axillary vein puncture instead of cephalic vein cut-down as the venous access of choice for pacemaker lead implantation. Conversely, in the analysis of Sprint Fidelis lead failures, Birnie et al. [9] demonstrated that both axillary and subclavian accesses increased the hazard of failure compared with cephalic access. Reportedly, the need for subclavian vein puncture independently increased the mean implantation and fluoroscopy times [23]. Our data are strongly supportive of the use of cephalic vein cut-down as the first choice of venous access and advocate against using subclavian vein puncture when possible. Importantly, implanting three leads via the cephalic vein for a cardiac resynchronisation therapy pacemaker or defibrillator has been demonstrated to be a safe and effective first approach technique [24].

Regarding the fixation mechanism, in a study investigating the predictors of lead fracture in children, Olgun et al. [25] detected an association between the active fixation mechanism and lead fractures and postulated that the repeated screwing-retraction attempts during implantation may have a deleterious effect on the inner coil and consequently weaken the lead body. In contrast, Hauser et al. [15] reported that active and passive-fixation mechanisms were equally represented among leads with malfunction. In the present study, the lead fixation mechanism did not predict lead failure or dislodgement. This is in agreement with a benchmark study reporting short-term complications arising after DDD pacemaker implantation, in which there was no association between the fixation type of atrial or ventricular leads and the occurrence of atrial and ventricular lead dislodgement or any lead-related complication [6, 26]. Additionally, no association was noted between female sex and increased risk of failures. A strong correlation between female sex and increased risk of failure has been demonstrated for various ICD leads [8, 9]. Finally, with each one-year increase in patient age, the risk of lead failure decreased. This observation is in accordance with the results of the FOLLOWPACE study [26] and may be attributed to the increased physical activity of younger patients [27] as well as to the bias related to longer life expectancy and follow-up duration in younger patients.

The main limitation is the retrospective and single-centre design of this study, with all the inherent shortcomings. First, because the follow-up visits predominantly occurred once a year, a certain number of lead-related complications after the last pacemaker interrogation might not have been detected. To address this limitation, large prospective studies with telemonitoring are warranted. Second, the fact that we analysed the performance of 39 lead models used in different years over a three-decade study period rendered the lead model follow-up heterogeneous, and the number of patients remains too small to demonstrate clinically important differences in complication rates between various lead types. Finally, constant innovations in this field lead to a dynamism wherein it is difficult to apply conclusions regarding technologies that are no longer used.

In conclusion, we assessed the long-term performance of 7887 transvenous atrial and right ventricular leads in a 10-year follow-up and determined survival rates of 81% for unipolar leads and 94% for bipolar leads. During 24,431.8 patient-years of follow-up, lead failure occurred in 275 (7.3%) patients and lead dislodgement in 92 (2.4%) patients. Atrial lead position predicted lead dislodgement, whereas fixation type, patient sex, or age at the time of implantation did not predict dislocation. Lead manufacturer, unipolar construction, subclavian vein access, insulation with polyurethane 80A, and young age of patients were independently associated with lead failure.

Conflict of interest: *Maciej Dębski received travel expenses coverage from Biotronik and Medtronic; Mateusz Ulman — no conflict of interest; Andrzej Ząbek received travel expenses coverage from Biotronik, Medtronic, and St. Jude Medical; Krzysztof Boczar received travel expenses coverage from Biotronik, Medtronic, and St. Jude Medical; Kazimierz Haberka — no conflict of interest; Marcin Kuniewicz received travel expenses coverage from Medtronic; Jacek Lelakowski — no conflict of interest; Barbara Małecka received travel expenses coverage from Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, and St. Jude Medical.*

References

1. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. Heart Rhythm. 2011; 8(10): 1622–1628, doi: 10.1016/j.hrthm.2011.04.014, indexed in Pubmed: 21699827.
2. Zabek A, Malecka B, Haberka K, et al. The analysis of indications and early results of transvenous lead extraction in patients with a pacemaker, ICD and CRT - single-center experience. Acta Cardiol. 2015; 70(6): 685–692, doi: 10.2143/AC.70.6.3120181, indexed in Pubmed: 26717217.
3. Boczar K, Komar M, Ząbek A, et al. Spontaneous dislocation of the endocardial lead into the left ventricle through the intraventricular septum. Kardiol Pol. 2017; 75(1): 79, doi: 10.5603/KP.2017.0004, indexed in Pubmed: 28124788.

4. Ząbek A, Boczar K, Dębski M, et al. Successful transvenous extraction of an endocardial lead more than 35 years old using mechanical systems. Kardiol Pol. 2016; 74(11): 1357, doi: 10.5603/KP.2016.0161, indexed in Pubmed: 27910081.
5. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. Eur Heart J. 2014; 35(18): 1186–1194, doi: 10.1093/eurheartj/eht511, indexed in Pubmed: 24347317.
6. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, et al. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. Am J Cardiol. 2003; 92(6): 740–741, indexed in Pubmed: 12972124.
7. Pakarinen S, Oikarinen L, Toivonen L. Short-term implantation-related complications of cardiac rhythm management device therapy: a retrospective single-centre 1-year survey. Europace. 2010; 12(1): 103–108, doi: 10.1093/europace/eup361, indexed in Pubmed: 19914920.
8. Kleemann T, Becker T, Doenges K, et al. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. Circulation. 2007; 115(19): 2474–2480, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.663807, indexed in Pubmed: 17470696.
9. Birnie DH, Parkash R, Exner DV, et al. Clinical predictors of Fidelis lead failure: report from the Canadian Heart Rhythm Society Device Committee. Circulation. 2012; 125(10): 1217–1225, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053744, indexed in Pubmed: 22311781.
10. Ong LS, Barold SS, Lederman M, et al. Cephalic vein guide wire technique for implantation of permanent pacemakers. Am Heart J. 1987; 114(4 Pt 1): 753–756, indexed in Pubmed: 3661365.
11. Helguera M, Maloney J, Pinski S, et al. Long-term performance of endocardial pacing leads. Pacing Clin Electrophysiol. 1994; 17(1): 56–64, doi: 10.1111/j.1540-8159.1994.tb01351.x.
12. Arnsbo P, Møller M. Updated appraisal of pacing lead performance from the Danish Pacemaker Register: the reliability of bipolar pacing leads has improved. Pacing Clin Electrophysiol. 2000; 23(9): 1401–1406, indexed in Pubmed: 11025898.
13. http://wwwp.medtronic.com/productperformance/model/5076-capsurefix-novus.html (accessed in August 2017).
14. Gadler F, Valzania C, Linde C. Current use of implantable electrical devices in Sweden: data from the Swedish pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator registry. Europace. 2015; 17(1): 69–77, doi: 10.1093/europace/euu233, indexed in Pubmed: 25336667.
15. Hauser RG, Hayes DL, Kallinen LM, et al. Clinical experience with pacemaker pulse generators and transvenous leads: an 8-year prospective multicenter study. Heart Rhythm. 2007; 4(2): 154–160, doi: 10.1016/j.hrthm.2006.10.009, indexed in Pubmed: 17275749.
16. Stokes KB, Church T. Ten-year experience with implanted polyurethane lead insulation. Pacing Clin Electrophysiol. 1986; 9(6 Pt 2): 1160–1165, indexed in Pubmed: 2432526.
17. Rosenheck S, Sharon Z, Leibowitz D. Artifacts recorded through failing bipolar polyurethane insulated permanent pacing leads. Europace. 2000; 2(1): 60–65, doi: 10.1053/eupc.1999.0062, indexed in Pubmed: 11225597.
18. Ellenbogen KA, Wood MA. Cardiac Pacing and ICDs. 2011.
19. Hayes D, Graham K, Irwin M, et al. Multicenter experience with a bipolar tined polyurethane ventricular lead. Pacing Clin Electrophysiol. 1995; 18(5): 999–1004, doi: 10.1111/j.1540-8159.1995.tb04740.x.
20. Magney JE, Flynn DM, Parsons JA, et al. Anatomical mechanisms explaining damage to pacemaker leads, defibrillator leads, and failure of central venous catheters adjacent to the sternoclavicular joint. Pacing Clin Electrophysiol. 1993; 16(3 Pt 1): 445–457, indexed in Pubmed: 7681196.
21. Calkins H, Ramza BM, Brinker J, et al. Prospective randomized comparison of the safety and effectiveness of placement of endocardial pacemaker and defibrillator leads using the extrathoracic subclavian vein guided by contrast venography versus the cephalic approach. Pacing Clin Electrophysiol. 2001; 24(4 Pt 1): 456–464, indexed in Pubmed: 11341082.
22. Chan NY, Kwong NP, Cheong AP. Venous access and long-term pacemaker lead failure: comparing contrast-guided axillary vein puncture with subclavian puncture and cephalic cutdown. Europace. 2017; 19(7): 1193–1197, doi: 10.1093/europace/euw147, indexed in Pubmed: 27733455.
23. Eberhardt F, Bode F, Bonnemeier H, et al. Long term complications in single and dual chamber pacing are influenced by surgical experience and patient morbidity. Heart. 2005; 91(4): 500–506, doi: 10.1136/hrt.2003.025411, indexed in Pubmed: 15772212.
24. Hadjis A, Proietti R, Essebag V. Implantation of cardiac resynchronization therapy devices using three leads by cephalic vein dissection approach. Europace. 2017; 19(9): 1514–1520, doi: 10.1093/europace/euw276, indexed in Pubmed: 28340223.
25. Olgun H, Karagoz T, Celiker A, et al. Patient- and lead-related factors affecting lead fracture in children with transvenous permanent pacemaker. Europace. 2008; 10(7): 844–847, doi: 10.1093/europace/eun109, indexed in Pubmed: 18448424.
26. Udo EO, Zuithoff NPA, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. Heart Rhythm. 2012; 9(5): 728–735, doi: 10.1016/j.hrthm.2011.12.014, indexed in Pubmed: 22182495.
27. Morrison TB, Rea RF, Hodge DO, et al. Risk factors for implantable defibrillator lead fracture in a recalled and a nonrecalled lead. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010; 21(6): 671–677, doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01683.x, indexed in Pubmed: 20082653.

Cite this article as: Dębski M, Ulman M, Ząbek A, et al. Lead-related complications after DDD pacemaker implantation. Kardiol Pol. 2018; 76(8): 1224–1231, doi: 10.5603/KP.a2018.0089.

WHAT IS NEW?

A retrospective analysis was conducted in consecutive patients who were implanted with dual-chamber pacemakers at a tertiary reference cardiology centre between 1984 and 2014 and were followed up in an outpatient pacemaker clinic until 2016. With the data of 3771 patients and 24,431.8 patient-years of follow-up, this is one of the largest single-centre analyses of lead-related complications. Lead dislodgement occurred in 1.2% of leads, and lead failure occurred in 4.2% of leads. Atrial lead position was associated with dislodgement, whereas the type of lead fixation, age, and sex did not affect the rate of dislodgement. Independent predictors of lead failure included subclavian vein puncture, unipolar lead construction, age at the time of implantation, and lead manufacturer. Moreover, this study compared the outcomes of Medtronic and Biotronik leads, revealing the significantly better performance of the latter manufacturer.

CORRECTIONS

In the Original Article entitled "Lead-related complications after DDD pacemaker implantation" published in the April 2018 issue (Dębski M, Ulman M, Ząbek A, et al. Kardiol Pol. 2018; 76: 1224-1231, doi:10.5603/KP.a2018.0089) errors occurred on pages listed below. The authors apologize for these errors.

In Results, in the Predictors of lead failure section on page 1227, the value given in parentheses should have been preceded by the words "hazard ratio" not "odds ratio."

In FIGURE 1 on page 1228, "HR" should have read "OR" and, consequently, the abbreviation list below the figure should contain "OR – odds ratio" instead of "HR – hazard ratio."

In the Discussion section on page 1229, the sentence "The median time to failure for all leads in our study was 6.1 years." should have read "The mean time to failure for all leads in our study was 6.1 years."

Kardiologia POLSKA

ONLINE FIRST

This is a provisional PDF only. Copyedited and fully formated version will be made available soon.

Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker

Authors: Maciej Dębski, Mateusz Ulman, Andrzej Ząbek MD, Krzysztof Boczar, Kazimierz Haberka, Marcin Kuniewicz, Jacek Lelakowski, Barbara Małecka

Article type: Original article

Received: June 12, 2019.

Accepted: September 16, 2019.

Published online: September 17, 2019.

ISSN: 0022-9032

e-ISSN: 1897-4279

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), allowing third parties to download articles and share them with others, provided the original work is properly cited, not changed in any way, distributed under the same license,
and used for noncommercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at kardiologiapolska@ptkardio.pl.

Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker

Maciej Dębski[1] MD, Mateusz Ulman[1] MD, Andrzej Ząbek[1] MD, PhD, MSc, Krzysztof Boczar[1] MD, PhD, Kazimierz Haberka[1] MD, Marcin Kuniewicz[1,2] MD, PhD, Jacek Lelakowski[1,3] MD, PhD, Barbara Małecka[1,3] MD, PhD

1 – Department of Electrocardiology, John Paul II Hospital, Kraków, 31-202, Prądnicka 80, Poland

2 - Department of Anatomy, Jagiellonian University Medical College, Kraków, 31-034, Mikołaja Kopernika 12, Poland

3 - Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, 31-202, Prądnicka 80, Poland

Corresponding author: Andrzej Ząbek MD, PhD, MSc

Department of Electrocardiology, John Paul II Hospital, Kraków, 31-202, Prądnicka 80, Poland

tel: (+48) 126142381, fax: (+48) 126332399.

Email: andrzej_j_z@poczta.onet.pl

Acknowledgements: None

Funding: None

Conflict of interest: None

Short title: Dual-chamber pacing and permanent atrial fibrillation development

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is thought to be a progressive arrhythmia. The impact of gender and position of right ventricular (RV) lead is not well recognized. Whilst non-paroxysmal AF compared to paroxysmal has been associated with increased mortality in general population, its predictive value on survival in dual-chamber pacemaker patients is less clear.

Aims: We sought to determine the incidence of permanent AF in a cohort with dual-chamber pacemaker, analyse the effect of selected baseline characteristics on permanent AF development and examine its impact on patients' survival.

Methods: Retrospective cohort study comprised of 3932 consecutive patients who underwent DDD pacing system implantation between 1984 and 2014. Follow-up was completed in August 2016. We included 3771 (96%) patients with post-operative follow-up and known vital status. Occurrence of permanent AF and all-cause mortality were the study end-points.

Results: During mean follow-up of 6.5 years, permanent AF occurred in 717 (19%) patients. Gender (HR 1.316, 95% CI 1.134–1.528, for male), increasing age at implant (HR 1.041, 95% CI 1.033–1.049, per year), history of AF (HR 3.521, 95% CI 3.002–4.128) were independently associated with permanent AF development whereas position of RV lead (apical versus non-apical) and primary pacing indication (atrioventricular block versus sick sinus syndrome) were not related to permanent AF. Occurrence of permanent AF was a significant risk factor for increased mortality (age- and sex-adjusted HR 1.475, 95% CI 1.294–1.682).

Conclusions: Increasing age, male gender and pre-existing AF independently predicted permanent AF development. Occurrence of permanent AF was significantly associated with reduced survival.

Key words: atrial fibrillation; gender; mortality; pacing

What's New?

The study revealed that male gender compared to female gender along with history of atrial fibrillation and increasing age were associated with increased risk of permanent atrial fibrillation development. On the other hand, position of right ventricular lead and primary pacing indication did not influence the occurrence of permanent atrial fibrillation. Furthermore, we demonstrated that in patients with dual-chamber pacemaker permanent atrial fibrillation resulted in a significant reduction of survival.

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most commonly encountered arrhythmia in the population and has been referred to as "epidemic" affecting approximately 3% of adults [1]. AF is considered to be a progressive arrhythmia. In many patients it starts with short, infrequent attacks and over time progresses to longer and more frequent episodes. In minority of patients AF remains paroxysmal over long time or may even regress. In majority of patients, however, the burden of AF increases and becomes sustained. Persistent, long-standing AF is diagnosed if rhythm control strategy is adopted and permanent AF when no interventions are undertaken to revert it to sinus rhythm [2]. Importantly, chronic AF precludes the use of dual-chamber pacing due to inability to pace the atrium.

It is well established across many populations that AF is a risk factor for increased mortality [3-8]. Of note, in our recent study we demonstrated that pre-implant AF was not associated with reduced survival in consecutive dual-chamber pacemaker (DDD PPM) recipients [9]. A retrospective analysis of patients implanted with modern DDD PPM capable of storing AF data showed that AF burden was not predictive of mortality [10]. On the other hand, recent

real world community-based cohort study and a meta-analysis involving six large-scale randomized controlled trials on oral anticoagulation therapy demonstrated that patients with persistent or permanent AF compared to paroxysmal AF had significantly higher risk of all-cause mortality [11,12]. In addition, the associations between development of permanent AF and baseline variables such as pacing indication, gender and position of the right ventricular (RV) lead remain unclear. Previous reports suggested that the natural history of AF was affected by the cumulative percentage of atrial and ventricular pacing therefore outcomes in general populations may not be applicable to dual-chamber paced cohorts [10,13]. We sought to determine risk factors favouring development of permanent AF and assess its affect on long-term survival in a large DDD paced cohort.

Methods

The study cohort consisted of all consecutive patients who underwent de novo DDD PPM implantation between 4th October 1984 and 31st December 2014 at a high-volume, third-level reference university cardiology centre. Patients were followed until 31st August 2016 or death, whichever came first. The data on patients' vital status and dates of death was collected from the national death registration system after the completion of follow-up period. The survival and lead-related complications in the present cohort have been studied previously [9,14,15]. The end-points were onset of permanent AF and all-cause mortality. The data used in the analysis included (1) patients' demographic baseline characteristics: age at implantation and sex; (2) index arrhythmia (primary electrocardiographic pacing indication): AVB or SSS; (3) history of AF prior to DDD PPM implantation; (4) position of the RV lead: apical or non-apical at discharge from the department; (5) time of permanent AF onset and (6) date of death declared in the death certificate. This information was retrospectively gathered from the paper and electronic medical records from hospital

admissions, operative reports and cardiology clinic visits including pacemaker checks. We retrospectively reviewed device interrogation reports, electrocardiograms (ECG) and Holter ECG recordings from inpatient and outpatient encounters. Patients had standard device interrogation follow-up approximately 3 months after implantation followed by every 6–12 months thereafter. We did not distinguish between atrial fibrillation and atrial flutter. Pre-implant AF was defined as AF documented on an ECG prior to DDD PPM implantation and included paroxysmal and persistent AF provided that the restoration of sinus rhythm was planned after implantation. Patients with permanent AF were routinely implanted with single-chamber VVI PPM throughout the study period. We used 2016 ESC Guidelines to define permanent AF [2]. In a present study the minimum of two consecutive visits were required to diagnose permanent AF, with no interim documented sinus rhythm or further evidence of sinus rhythm until the end of the study or the patient's death. Moreover, it was a prerequisite that the DDD mode was reprogrammed to ventricular based pacing prior to or at the end of follow-up. The time of permanent AF onset was defined as the first instance when AF was detected and at the end of follow-up fulfilled the above-mentioned criteria.

Statistical analysis

Data were analysed using IBM SPSS Statistics Version 25.0 software (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Continuous variables are expressed as mean (SD) plus median and interquartile range (IQR) if not normally distributed. Normal distribution was tested with Kolmogorow–Smirnow test with Lillefors adjustment. Continuous variables were compared by means of Mann–Whitney U test. Categorical variables were compared using the Pearson's χ^2 test. The proportion of patients who progressed to permanent AF was calculated by the Kaplan–Meier method. Mortality rates between study cohort and patients lost to follow-up were compared with log-rank test. Proportional hazards Cox regression analysis was used to determine the association between selected baseline variables and permanent AF development. We assessed

the effect of time-covariate interaction to test the validity of the proportional hazards. Cox regression with time-dependent covariate was used to assess the association between permanent AF occurrence and post-implant survival and subsequently to explore potential subgroup effects [16]. A *P*-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Between 4 October 1984 and 31 December 2014 a total of 3932 consecutive patients underwent de novo DDD PPM implantation. We excluded 4 patients whose vital status as of the end of follow-up was unknown and 157 patients who did not attend pacemaker clinic prior to follow-up completion. Comparison of patients who were lost to follow-up after initial DDD PPM implantation with patients who remained in the follow-up is presented in Table 1.

The remaining 3771 patients and a total of 24431.8 patient-years of follow-up were analysed. Women accounted for 46.7% of patients. Mean (SD) device follow-up was 6.5 (5.2), median 5.2, IQR 6.5, max. 30.8 years. We analysed in total 29,581 post-implant encounters in which device parameters, electrogram and ECG were obtained; mean (SD) 7.8 (6.4), median 5, IQR 8. The mean (SD) survival time (e.g. until patients' death or study follow-up completion) was 7.8 (5.3), median 6.5, IQR 6.8, max. 31.3 years. AF prior to DDD pacemaker implantation was detected in 1276 (34%) patients. Patients with pre-existing AF compared to patients without AF were statistically significantly older [mean (SD) age at implantation, 71.8 (10), median 73, IQR 11.9 versus 68.8 (12.9), median 71.3, IQR 15.3 years, *P* <0.001], more frequently female (56% versus 42%, *P* <0.001) and had higher prevalence of SSS relative to AVB (84% versus 58%, *P* <0.001).

During the entire follow-up 717 (19%) patients developed permanent AF in a mean (SD) period of 4.6 (4.1), median 3.6, IQR 5.4 years. At 1, 5, 10 and 15-year period after implant 4.4%, 13.3%, 25%, 32.3% of patients had permanent AF, respectively (Figure 1).

Comparison of patients with permanent AF versus patients without permanent AF in the total cohort is presented in Table 2. Additionally, the comparison of patients who underwent DDD PPM during the last decade of the inclusion period (2005-2014) assessing differences in baseline characteristics between patients who developed permanent AF versus non-permanent AF patients is presented in Table 3.

In the total cohort, male gender was associated with significantly higher risk of permanent AF development compared to women, hazard ratio (HR) 1.316, 95% confidence interval (CI) 1.134–1.528, P <0.001. Increasing age at implant (HR 1.041, 95% CI 1.033–1.049, P <0.001, per year), history of AF (HR 3.521, 95% CI 3.002–4.128, P <0.001) were the independent predictors for permanent AF occurrence. The position of RV lead and pacing indication were not associated with permanent AF (Figure 2). The additional Cox regression analysis on 2475 patients who had DDD PPM implantation during the last decade replicated the findings of the entire cohort analysis (Figure 3).

In terms of mortality, 310 (43%) patients with permanent AF died after a mean (SD) period of 4.6 (3.6), median 3.9, IQR 5.5, maximum 17.3 years following the onset of permanent AF. In the group without permanent AF 1032 (32%) patients died after mean (SD) 6.2 (5.0), median 4.9, IQR 6.7 years following first implantation. During the exposure to permanent AF the rate of death was 85 per every 1,000 patient years whereas during non-exposure to permanent AF the rate of death was 40 per every 1,000 patient years of a study. Cox proportional hazards model with time-varying covariate confirmed that occurrence of permanent AF significantly increased mortality during follow-up (HR = 1.885, 95% CI 1.654–2.148, P <0.001). The observed effect remained statistically significant after adjustment for age at implantation and sex (HR = 1.475, 95% CI 1.294–1.682, P <0.001). The association was consistently observed in patients selected with regard to gender (men: HR = 1.841; women: HR = 1.932), index arrhythmia (AVB: HR = 2.190; SSS: HR = 1.796), history

of AF (yes: HR = 1.401; no: HR = 2.486) and position of RV lead (apical: HR = 1.924; non-apical: HR = 1.768) (Table 4).

Discussion

Epidemiology of permanent AF in DDD paced population

This study demonstrates that the incidence of permanent AF development during a mean of 6.5 years of follow-up reached 19%. The percentage of patients with pre-implant AF at baseline amounted to 34%. Our findings accord with previous prospective and retrospective reports. In paced populations, the incidence of chronic AF was several times higher than in non-paced patients and could be estimated at 1.6% to 3.8% per year, and from 15% to 20% as a cumulative lifetime incidence [17,18]. In prospective analyses undertaken predominantly in patients with sinus node dysfunction implanted with DDD PPM, the rate of pre-implant AF was between 36% and 63% [17,19-21] whereas the incidence of permanent AF was estimated at 8% to 15.2% after a mean period of follow-up from 1.7 to 5.4 years [17,19-22]. Skanes et al. in the prospective trial reported the rate of chronic AF in DDD pacemaker population at 2.8% per year [23]. In retrospective studies analysing permanent AF development, such an end-point was noted in the range from 6.4% to 22% of patients after a mean follow-up from 2.7 to 7 years [24-26]. Noteworthy, Konieczyńska et al. demonstrated worryingly low awareness of the arrhythmia symptoms and its progressive nature among patients with AF and with or without a cardiac device. Only about one third of patients who were surveyed in a tertiary cardiology centre perceived AF as a progressive disease and a similar proportion of patients knew that AF may not always be symptomatic. Other significant knowledge gaps were identified with regard to treatment and complications [27]. Furthermore, authors found that knowledge of AF symptoms and its progressive course was significantly worse in patients from a small volume district hospital compared to peers from a tertiary cardiology

centre [28]. An essential and relevant education may be provided to the subgroup of patients with AF and a pacemaker at the regular device follow-up visits.

Risk factors for permanent AF development

In terms of gender, prevalence and incidence of AF across all age groups is higher in men than in women [1,8,29-31]. In 2010 the prevalence rates were 596 in men and 373 in women and incidence rates were 76 in men and 60 in women, per 100,000 people [30]. After adjustment for age and other risk factors, men had a 1.5 to 2 times greater risk of developing AF than women [32,33]. However, because women live longer than men and AF increases in prevalence with age, the absolute number of women with AF exceeds that of men. Potpara et al. reported that paroxysmal AF was at baseline more prevalent in females than in males [34], in a similar way to our results. Noteworthy, recent meta-analysis including six large randomized controlled trials on non-vitamin K oral anticoagulation demonstrated that patients with paroxysmal AF were more likely to be female compared to patients with persistent or permanent AF [12]. Unexpectedly, we found that male gender was associated with increased risk of permanent AF development. Studies on non-pacemaker populations have not identified gender-related difference with regard to permanent AF development [34-36]. On the other hand, Veasey et al. showed that in patients with DDD PPM and paroxysmal AF, male gender was significantly associated with progression to persistent or permanent AF in univariate model, but it was not found to be independently significant on multivariate analysis [10].

In the current study, age at baseline was associated with permanent AF development. It is well recognized that age increases the incidence of AF. Age was demonstrated as independent factor for AF occurrence and chronic permanent AF development in numerous previous studies [5,8,22,25,29,31,35-38]. The odds ratio (OR) of atrial fibrillation for each decade of advancing age was 2.1 for men and 2.2 for women [22].

In our population patients with a history of AF had more frequently SSS compared to AVB. It is consistent with findings of Alonso et al. who estimated that in patients with SSS the incidence rate of AF was ten times higher than in the normal population [39]. In accordance with our findings, a history of AF before pacemaker implantation was the strongest independent predictor of post-implant AF occurrence in both prospective [17] and retrospective studies [25,26,37,38].

To our knowledge, no randomised large-scale clinical studies have demonstrated so far a more deleterious clinical long-term effect of the RV apical pacing compared with septal pacing in bradycardia pacemaker recipients with normal baseline left ventricular function. A randomised trial comparing sustained apical RV pacing with septal pacing in patients with high-grade AVB failed to demonstrate any difference in AF burden over a 2-year study period [40]. Of note, retrospective study involving 477 consecutive patients who underwent PPM implantation for complete or advanced AVB demonstrated that pacing in Hisian area compared to apical and septal was associated with lower risk of persistent/permanent AF occurrence after mean follow-up of nearly 5 years [38]. Importantly, the reported risk of chronic AF development was similar in both apical and septal groups with the rate of progression at 25.7% and 28%, respectively [38]. In keeping with these findings, we found that the risk of permanent AF development was similar between patients with apical and non-apical RV lead position. Moreover, the analysis on patients who had DDD PPM implanted during the last decade of the inclusion period showed similar results.

Mortality

In subjects aged 55-94 years from the original cohort of the Framingham study, the presence of AF was independently associated with a 1.5-fold increased the risk of death in men and 1.9-fold increased risk of death in women [4]. Consequently, the presence of AF limited the advantage that women have over men in regard to longevity [4]. Other authors also observed

that AF was associated with increased mortality risk as compared with counterparts without AF, even after accounting for other comorbidities [3,7]. Subjects with incident AF had a 3.5-fold higher risk of death compared to those without AF according to work of Magnussen et al. [5]. Interestingly, in our previous analysis on the association between baseline factors and long-term mortality we did not find significantly increased mortality in patients with DDD PPM and pre-implant AF compared to patients without a history of AF at baseline [9]. On the other hand, in the present study we confirmed that permanent AF was associated with an unfavourable effect on long-term survival. It accords with the analysis of Polewczyk et al. who showed that permanent AF was associated with significantly higher mortality following transvenous lead extraction in the mean follow-up of 3.7 years [41]. Additionally, our findings are in line with recent reports based on general population showing that permanent AF was a predictive factor for mortality compared to paroxysmal AF. In a real world community-based cohort study the progression to permanent AF was an independent risk factor for death or hospital admission [11]. The observation that patients with persistent or permanent AF compared to paroxysmal AF have significantly higher risk of all-cause mortality was validated in the recent meta-analysis involving six large-scale randomized controlled trials on oral anticoagulation therapy and a total of 70,447 AF patients [12].

Study limitations

Our observations should be interpreted in the context of limitations imposed by a retrospective study design. We did not take into account patients' comorbidities, medications, baseline echocardiographic parameters at index procedure and we did not track subsequent conducted cardioversions, AF ablations and changes during follow-up in incident comorbidities, medicine prescribing, echocardiographic parameters and device reprogramming, all of which might have influenced the permanent AF occurrence. Primary reason was the missing data due to patients' cardiology follow-up in local centres and

destruction of paper patient records following the 20-year retention period. Additionally, clinical risk factors are dynamic in nature as for instance elderly patients accumulate comorbidities, atrial and ventricular pacing percentage is frequently changing depending on device programming and medications. In light of the foregoing considerations, we chose to base our analysis on static baseline risk factors and complete data for the entire population.

Another limitation was the lack of continuous cardiac rhythm monitoring. The diagnosis of permanent AF was mostly based on standard intermittent monitoring techniques during pacemaker checks. Pacemakers equipped with automated storage of intracardiac electrocardiograms and AF diagnostic capabilities were not available for more than a half of the 30-year study enrolment. Hence, it is plausible that considerable percentage of our patients with conventionally defined permanent AF might have spontaneously reverted into sinus rhythm between yearly follow-up visits and in fact remained in paroxysmal or persistent form of AF [10,42].

Conclusions

Our data reveal several important findings such as the increased risk of permanent AF development in men and confirmed the association with increasing age and history of pre-implant AF. On the other hand, the position of RV lead and type of pacing indication were not related to permanent AF occurrence. Importantly, these results remained unchanged when only the last decade of implantation period was analysed. Furthermore, current study showed increased mortality in patients with permanent AF compared to patients without permanent AF.

References

1. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2015;4:e001486.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893-2962.
3. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. Patients without comorbidities at the time of diagnosis of atrial fibrillation: causes of death during long-term follow-up compared to matched controls. Clin Cardiol. 2017;40:1076-1082.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998;98:946-952.
5. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). Circulation. 2017;136:1588-1597.
6. McIntyre WF, John PDS, Torabi M, Tate RB. Lifetime Pattern of Atrial Fibrillation and the Risks of Stroke and Death in a Population-based Cohort of Men (from The Manitoba Follow-Up Study). Am J Cardiol. 2018;122:1688-1693.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med. 2002;113:359–364.
8. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A

Community-Based Study From the Netherlands. J Am Coll Cardiol. 2015;66:1000-1007.

9. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, et al. Association of selected factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant. Cardiol J. 2018 Aug 29. [Epub ahead of print]
10. Veasey RA, Sugihara C, Sandhu K, et al. The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: is atrial fibrillation a progressive disease? J Interv Card Electrophysiol. 2015;44:23-30.
11. Vidal-Perez R, Otero-Raviña F, Lado-López M, et al. The change in the atrial fibrillation type as a prognosis marker in a community study: long-term data from AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARbanza) study. Int J Cardiol. 2013;168:2146-2152.
12. Zhang W, Xiong Y, Yu L, et al. Meta-analysis of Stroke and Bleeding Risk in Patients with Various Atrial Fibrillation Patterns Receiving Oral Anticoagulants. Am J Cardiol. 2019;123:922-928.
13. Veasey RA, Arya A, Silberbauer J, et al. The relationship between right ventricular pacing and atrial fibrillation burden and disease progression in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the long-MinVPACE study. Europace. 2011;13:815-820.
14. Dębski M, Maniecka-Bryła I, Dziankowska-Zaborszczyk E, et al. Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska. Kardiol Pol. 2019 May 21. [Epub ahead of print]
15. Dębski M, Ulman M, Ząbek A, et al. Lead-related complications after DDD pacemaker implantation. Kardiol Pol. 2018;76:1224-1231.

16. van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA: Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. J Clin Epidemiol. 2004;57:672-682.
17. Gillis AM, Morck M. Atrial fibrillation after DDDR pacemaker implantation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002;13:542-547.
18. Nielsen JC. Mortality and incidence of atrial fibrillation in paced patients. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002;13(1 Suppl):S17-22.
19. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med. 2002;346:1854-1862.
20. Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. Eur Heart J. 2011;32:686-696.
21. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. N Engl J Med. 2007;357:1000-1008.
22. Boriani G, Tukkie R, Manolis AS, et al. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing in bradycardia patients with paroxysmal or persistent atrial tachyarrhythmias: the MINERVA randomized multicentre international trial. Eur Heart J. 2014;35:2352-2362.
23. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. J Am Coll Cardiol. 2001;38:167-172.
24. Ibrahim B, Sanderson JE, Wright B, Palmer R. Dual chamber pacing: how many patients remain in DDD mode over the long term? Br Heart J. 1995;74:76-79.
25. Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD, et al. Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome. Relevance of clinical characteristics and pacing modalities. Circulation. 1993;88:1045-1053.

26. Tse HF, Lau CP. Prevalence and clinical implications of atrial fibrillation episodes detected by pacemaker in patients with sick sinus syndrome. Heart. 2005;91:362-364.
27. Konieczyńska M, Sobieraj E, Bryk AH, et al. Differences in knowledge among patients with atrial fibrillation receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and vitamin K antagonists. Kardiol Pol. 2018;76:1089-1096.
28. Janion-Sadowska A, Sadowski M, Konieczyńska M, et al. Polish regional differences in patient knowledge on atrial fibrillation and its management as well as in patterns of oral anticoagulant prescription. Kardiol Pol. 2019;77:437-444.
29. Bose A, O'Neal WT, Wu C, et al. Sex Differences in Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation (from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke [REGARDS] Study). Am J Cardiol. 2019;123:1453-1457.
30. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 study. Circulation. 2014;129:837-847.
31. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation. 2006;114:119-125. Erratum in: Circulation. 2006;114:e498.
32. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271:840-844.
33. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. Nat Rev Cardiol. 2016;13:321-332.
34. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, et al. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial

fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. Int J Cardiol. 2012;161:39-44.

35. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Circulation. 2007;115:3050-3056.
36. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Am Heart J. 2005;149:489-496.
37. Al-Khatib SM, Wilkinson WE, Sanders LL, et al. Observations on the transition from intermittent to permanent atrial fibrillation. Am Heart J. 2000;140:142-145.
38. Pastore G, Zanon F, Baracca E, et al. The risk of atrial fibrillation during right ventricular pacing. Europace. 2016;18:353-358.
39. Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, et al. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study and Cardiovascular Health Study. PLoS One. 2014;9:e109662.
40. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, et al. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. Eur Heart J. 2015;36:856-862.
41. Polewczyk A, Jacheć W, Polewczyk AM, et al. Infectious complications in patients with cardiac implantable electronic devices: risk factors, prevention, and prognosis. Pol Arch Intern Med. 2017;127:597-607.
42. Sugihara C, Veasey R, Freemantle N, et al. The development of AF over time in patients with permanent pacemakers: objective assessment with pacemaker diagnostics demonstrates distinct patterns of AF. Europace. 2015;17:864-870.

Table 1. Comparison of patients with and without post-discharge follow-up

Factor	Lost to follow-up	Remained in follow-up	*P*
n (%)	157 (4)	3771 (96)	
Age at implantation, mean (SD), median, IQR [years]	70.3 (12.7) 71.8, 13.9	69.8 (12.1) 71.9, 14.2	0.85
Female, n (%)	56 (36)	1761 (47)	0.007
SSS indication, n (%)	83 (53)	2527 (67)	<0.001
Pre-implant AF, n (%)	42 (27)	1276 (34)	0.07
RV lead at apex, n (%)	68 (43)	1625 (43)	0.96
All-cause mortality, n (%)	93 (59)	1342 (36)	<0.001

Table 2. Comparison of baseline characteristics in patients with and without permanent atrial fibrillation in the entire cohort

Factor	Permanent atrial fibrillation	No permanent atrial fibrillation	*P*
n (%)	717 (19)	3054 (81)	
Age at implantation, mean (SD), median, IQR [years]	71.4 (9.1) 71.9, 11.7	69.4 (12.7) 71.9, 15.1	0.05
Female, n (%)	344 (48)	1417 (52)	0.45
Sick sinus syndrome indication, n (%)	551 (77)	1976 (23)	<0.001

Pre-implant atrial fibrillation, n (%)	408 (57)	868 (28)	<0.001
Right ventricular lead at apex, n (%)	402 (56)	1223 (44)	<0.001

Table 3. Comparison of baseline characteristics among patients who underwent implantation between 2005-2014

Factor	Permanent atrial fibrillation	No permanent atrial fibrillation	*P*
n (%)	368 (15)	2107 (85)	
Age at implantation, mean (SD), median, IQR [years]	74.1 (8.4) 75.5, 11.1	71.6 (11.8) 73.9, 13.4	0.003
Female, n (%)	178 (48)	1007 (48)	0.84
Sick sinus syndrome indication, n (%)	288 (78)	1327 (63)	<0.001
Pre-implant atrial fibrillation, n (%)	255 (69)	703 (33)	<0.001
Right ventricular lead at apex, n (%)	67 (18)	298 (14)	0.04

Table 4. Association between the permanent atrial fibrillation occurrence and survival after dual-chamber implant; subgroup analysis

Factor		Hazard ratio	95% confidence interval	*P*
Age at implant	>70	2.150	1.705 – 2.712	<0.001
	≤70	1.403	1.227 – 1.668	<0.001
Gender	Female	1.932	1.590 – 2.348	<0.001
	Male	1.841	1.543 – 2.196	<0.001
Sick sinus syndrome indication	Yes	1.796	1.543 – 2.093	<0.001
	No	2.190	1.699 – 2.824	<0.001
Pre-implant atrial fibrillation	Yes	1.401	1.132 – 1.734	0.002
	No	2.486	2.090 – 2.958	<0.001
Right ventricular lead position	Apical	1.924	1.641 – 2.256	<0.001
	Non-apical	1.768	1.404 – 2.226	<0.001

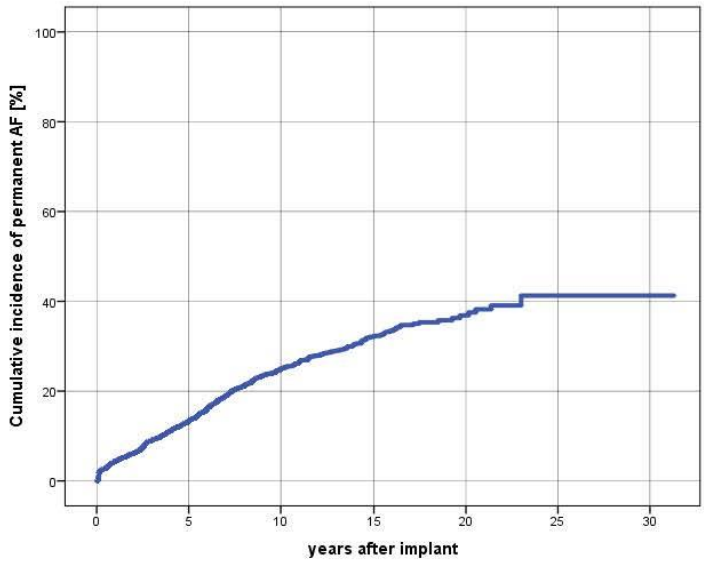

Figure 1. Occurrence of permanent atrial fibrillation during the study period

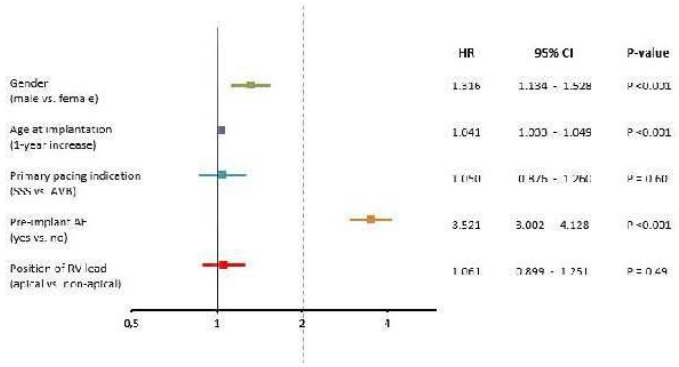

Figure 2. Association of baseline factors with permanent atrial fibrillation development after dual-chamber pacemaker implantation in the entire cohort

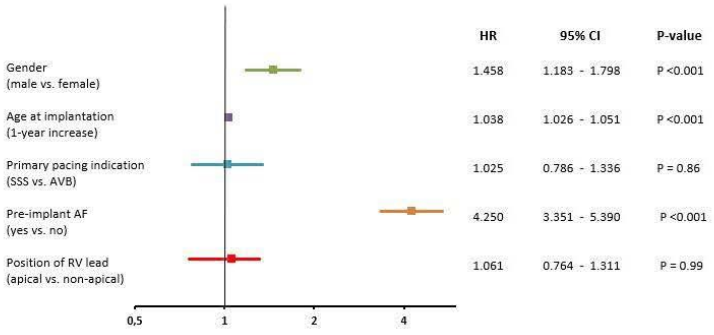

Figure 3. Association of baseline factors with permanent atrial fibrillation development in group of patients who underwent implantation between 2005-2014

10 Oświadczenia współautorów

Kraków, dnia 27. 10. 2019

lek. Mateusz Ulman
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Association of selected baseline factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

zebranie materiału

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Mateusz Ulman
(podpis współautora)

Mateusz Ulm
LEKARZ
2840586

Kraków, dnia 22.10.2019

Dr n. med. mgr inż. Andrzej Ząbek
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Association of selected baseline factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Udział w zbieraniu i opracowaniu materiału, analiza statystyczna pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

ANDRZEJ ZĄBEK
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
1472513

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22/10/2019

Dr n. med Krzysztof Boczar
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Association of selected baseline factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

udział w zbieraniu danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

dr n. med. Krzysztof Boczar
specjalista chorób wewnętrznych
tel. 600 289 539
2488686

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2019

LEK. KAZIMIERZ HABERA
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Association of selected baseline factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

UDział w zbieraniu materiałów

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Lek. med. Kazimierz Habera
specjalista chorób wewnętrznych
31-416 Kraków, ul. Dobrego Pasterza 109/90
tel. 12 412 36 04
9193613 9806075344

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2019

Dr n. med. Marcin Kuniewicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Association of selected baseline factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

udział w zbieraniu danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Dr n. med. Marcin Kuniewicz
KARDIOLOG
2402495

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2015

PROF. JACEK GŁUCHOWSKI
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Association of selected baseline factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
Koncepcja pracy jako kierownik Kliniki

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

KIEROWNIK
ODDZIAŁU KLINICZNEGO ELEKTROKARDIOLOGII
Prof. dr hab. n. med. Jacek Głuchowski
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2018

prof. Barbara Małecka
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Association of selected baseline factors with long-term prognosis and mortality after dual-chamber pacemaker implant* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
Opieka nad zbieraniem materiałów, formułowanie wniosków i akceptacja pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Prof. dr hab. med. Barbara Małecka
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog
tel. 506 084 478 1625577

(podpis współautora)

KIEROWNIK
Zakładu Epidemiologii i Biostatystyki
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. Irena Maniecka-Bryła

Łódź ~~Kraków~~, dnia 08.08.2019 r.

.....
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: konsultacja koncepcji badania, interpretacja wyników analizy statystycznej, udział w redagowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....
(podpis współautora)

dr n. o zdrowiu

Elżbieta Dziankowska-Zaborszczyk

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

Łódź ~~Kraków~~, dnia 09.08.2019 r

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: przeprowadzenie obliczeń i analiz statystycznych, wykonanie wykresów

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

E. Dziankowska-Zaborszczyk

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2010

lek. Mateusz Ulman
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w zbieraniu danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Mateusz Ulman
(podpis współautora)

Mateusz Ulman
LEKARZ
2840586

Kraków, dnia 22.10.2015

Dr n. med. mgr inż. Andrzej Ząbek
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
Udział w zbieraniu danych, konsultacja wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

ANDRZEJ ZĄBEK
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
1472513

(podpis współautora)

Kraków, dnia 29/10/2018

Dr n. med. Krzysztof Boczar
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Udział w zbieraniu danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

dr n. med. Krzysztof Boczar
specjalista chorób wewnętrznych
tel. 608 269 539
2586686

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2019

Lek. Kazimierz Haberda
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
Udział w zbieraniu materiału

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Lek. med. Kazimierz Haberda
specjalista chorób wewnętrznych
31-416 Kraków, ul. Dobrego Pasterza 109/96
tel. 12 412 36 04
9193613 980607534

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2019

Dr n. med. Marcin Kuniewicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
Udział w zbieraniu materiału

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Dr n. med. Marcin Kuniewicz
KARDIOLOG
2402495

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2019

prof. Jacek Lelakowski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
Współautor pracy jako kierownik ...

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

KIEROWNIK
ODDZIAŁU KLINICZNEGO ELEKTROKARDIOLOGII
Prof. dr hab. n. med. Jacek Lelakowski
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22. 10. 2017

prof. Barbara Malecka
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Years of life lost as a measure of premature death among inhabitants of Małopolska* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: opieka nad zbiorem rejestrów, formułowanie wniosków i akceptacja pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Prof. dr hab. med. Barbara Malecka
specjalista chorób wewnętrznych
tel. 505 084 478 1625577

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2019

lekarz Mateusz Ulman
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Lead-related complications after DDD pacemaker implantation* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w zbieraniu danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwą do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Mateusz Ulman
(podpis współautora)

Mateusz Ulman
LEKARZ
2840586

Kraków, dnia 22.10.2019

dr n. med. mgr inż. Andrzej Żabek
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Lead-related complications after DDD pacemaker implantation* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
Udział w zbieraniu i opracowaniu materiału, analiza statystyczna

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

ANDRZEJ ŻABEK
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
nr 1472943

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22/10/2019

Dr n. med. Boczar Krzysztof
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Lead-related complications after DDD pacemaker implantation* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Udział w zbieraniu danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

dr n. med. Krzysztof Boczar
specjalista chorób wewnętrznych
tel. 600 269 539
2588686

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2019

Lek. med. Kazimierz Hałaj
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Lead-related complications after DDD pacemaker implantation* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
udział w zbieraniu danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Lek. med. Kazimierz Hałaj
specjalista chorób wewnętrznych
31-416 Kraków, ul. Dobrego Pasterza
tel. 12 412 36 04
9193613 9806073

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2019

DR N. MED. MARCIN KUNIEWICZ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Lead-related complications after DDD pacemaker implantation* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
UDZIAŁ W ZBIERANIU DANYCH

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Dr n. med. Marcin Kuniewicz
KARDIOLOG
2403495

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2018

prof. Jacek Lelakowski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Lead-related complications after DDD pacemaker implantation* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
Koncepcja pracy oraz nadzór merytoryczny

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

KIEROWNIK
ODDZIAŁU KLINICZNEGO ELEKTROKARDIOLOGII
Prof. dr hab. n. med. Jacek Lelakowski
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
5623478

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2014

prof. Barbara Małecka
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Lead-related complications after DDD pacemaker implantation* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: Opieka nad zbieraniem materiałów, formułowanie wniosków i akceptacja pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Prof. dr hab. med. Barbara Małecka
specjalista chorób wewnętrznych
tel. 506 064 473 1625577

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.12.2019

lek. Mateusz Ulman
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie materiałów do publikacji

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Mateusz Ulman
(podpis współautora)

Mateusz Ulman
LEKARZ
2840586

Kraków, dnia 22.10.2019

DR N. MED. MGR. INŻ. ANDRZEJ TRZECH
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
UDział w zbieraniu materiału i analizie piśmiennictwa

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

ANDRZEJ TRZECH
specjalista KARDIOLOG
1472513

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22/10/2019

Dr n. med. Krzysztof Boczar
.....
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

.....
Udział w zbieraniu danych
.....

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

dr n. med. Krzysztof Boczar
specjalista chorób wewnętrznych
tel. 600 269 589
2588686
.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2019

LEK. KAZIMIERZ HABEK
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
PODIAT U TRIKOMORA MASTERMEN

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Lek. med. Kazimierz Habek
specjalista chorób wewnętrznych
31-436 Kraków, ul. Dobrego Pasterza 109/96
tel. 12 412 86 04
8193613 9806075

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2015

Dr n. med. Marcin Kuniewicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
Pomoc w zbieraniu danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Dr n. med. Marcin Kuniewicz
KARDIOLOG
2402495

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2011

prof. UMCS [illegible]
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: [illegible]

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

KIEROWNIK
ODDZIAŁU KLINICZNEGO ELEKTROKARDIOLOGII
Prof. dr hab. n. med. Jacek Kołakowski
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
862347P

(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.10.2017

prof. Barbara Małecka
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Development of permanent atrial fibrillation in patients with dual-chamber pacemaker* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: Opieka nad zbieraniem materiałów, formułowaniem wniosków i akceptacja pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lekarza Macieja Dębskiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lekarza Macieja Dębskiego przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Prof. dr hab. med. Barbara Małecka
specjalista chorób wewnętrznych
tel. 506 084 478 1625577

(podpis współautora)