



Kardiális reszinkronizációs terápia időskorban: Szisztematikus áttekintő tanulmány

Behon Anett, Merkel Eperke Dóra, Schwertner Walter Richard,
Kuthi Luca Katalin, Veres Boglárka, Masszi Richard, Kosztin Annamária*,
Merkely Béla*

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Merkely Béla, Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, 1122 Budapest, Városmajor u. 68.

E-mail: merkely.study@gmail.com

A kardiovaszkuláris megbetegedésekben belül a krónikus szívelégtelenség az egyik vezető oka az időskori morbiditásnak, mortalitásnak és hospitalizációnak. Számos randomizált, kontrollált vizsgálat (RCT) igazolta, hogy a kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) hatékonyan csökkenti a morbiditást és a mortalitást megfelelően szelektált betegekben. Azonban a legtöbb RCT-ben az idős populáció alulreprezentált volt, ezért az idősekben kialakult, a CRT-re adott válaszkészség leírására ezen vizsgálatok kevésbé alkalmasak. Ugyanakkor a népesség elöregedésével emelkedik a szívelégtelenség prevalenciája, valamint a fejlődő terápiás lehetőségeknek köszönhetően növekszik a betegek várható élettartama, aminek következtében emelkedik az idős, 70–75 év feletti szívelégtelen betegek száma. Fontos kérdés tehát, hogy az életkor negatívan befolyásolja-e a CRT-re adott válaszkészséget. Célul tűztük ki, hogy a nemzetközi szakirodalom legfrissebb, 2000 után publikált eredményei alapján életkor szerint megvizsgáljuk a CRT effektivitását, a peri- és posztprocedurális komplikációk arányát és a hosszú távú kimenetelt. Korábbi kutatások eredményei alapján CRT-implantációt követően szignifikánsan nő a bal kamrai ejekciós frakció és hasonló a reszpondek aránya valamennyi életkorban. A peri- és posztprocedurális komplikációk tekintetében nem találtak statisztikai különbséget az egyes korcsoportokban. A hosszú távú klinikai kimenetelt illetően, statisztikailag szignifikáns növekedést írtak le az összmortalitás tekintetében az idősebb csoportokban, ami a komorbiditások növekvő prevalenciájával magyarázható. Azonban az összhálozás vagy szívelégtelenség-esemény miatti hospitalizáció kompozit végpontját, valamint önmagában a hospitalizációt vizsgálva nem találtak különbséget az életkor szerint. Az eddigi nemzetközi publikációk eredménye alapján, megfelelő indikáció esetén a CRT életkortól függetlenül hatékony terápia. Az idős, 70–75 év feletti betegekben a reszponderitás mértéke, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakorisága, valamint a szövődmények előfordulása összevethető a fiatal korcsoportokban leírtakkal. Az időskorban jellemző komorbiditások nagyobb arányú előfordulása miatt viszont összmortalitásuk magasabb, döntően a nonkardiovaszkuláris halálozásból eredően.

Kulcsszavak: kardiális reszinkronizációs terápia, CRT, időskor, életkori különbségek

*Egyenlő részt vállaltak a közlemény elkészítésében.

Rövidítések

CRT: kardiális reszinkronizációs terápia; CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápiával kombinált defibrillátor; CRT-P: kardiális reszinkronizációs tápríát nyújtó pacemaker; HFrEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; ICD: implantálható kardioverter-defibrillátor; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; NYHA: New York Heart Association; PICO-formátum: Patients: betegpopuláció, Intervention: beavatkozás, Comparison: kontrollcsoport, Outcome: kimenetel; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis; RCT: randomizált kontrollált vizsgálat

A kézirat 2022. 05. 11-én érkezett a szerkesztőségbe, 2022. 06. 15-én került elfogadásra.

Cardiac resynchronization therapy in the elderly: Systematic Review

Heart failure (HF) is a leading cause of morbidity, mortality, and hospitalization in the elderly. However, in most of the randomized clinical trials (RCT), the elderly were not included, therefore cardiac resynchronization therapy (CRT) response and outcome cannot be characterised in this population. As the population ages and the life expectancy of HF patients increases due to advanced therapy options, the number of elderly patients (>70–75 years old) with HF is increasing. Therefore, it is an important question, whether age negatively affects response to CRT. We aimed to assess the efficacy, the rate of peri- and postprocedural complications, and long-term outcome after CRT implantation by age, collecting the most recent literature data, published after 2000. Based on the findings of previous studies after device implantation left ventricular ejection fraction showed a significant improvement and the percentage of responders was comparable across the whole age spectrum. They found no statistical difference in peri- or postprocedural complications among the different age groups. Regarding the long-term outcome, there was an increase in all-cause mortality in the older subgroups, which can be explained by the increased prevalence of comorbidities and related non-cardiovascular mortality. However, they found no age-related difference in the risk of the composite endpoint of all-cause mortality or hospitalization for HF and HF hospitalization alone. The available data suggest that patients with appropriate indications benefit from CRT regardless of age. The rate of positive response, the risk of HF hospitalization, and complications are comparable between elderly patients over 70–75 years of age and non-elderly patients. However, due to the higher incidence of comorbidities in the elderly, their all-cause mortality is significantly higher, mainly driven by non-cardiovascular causes.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, CRT, elderly, age-related differences

Bevezetés

A krónikus szívelégtelenség az egyik vezető oka az időskori kardiovaszkuláris morbiditásnak, mortalitásnak és hospitalizációnak (1, 2). A szívelégtelenség prevalenciája meredeken emelkedik az életkorral, a fejlett országokban a felnőtt populáció körülbelül 1-2%-át érinti, 70 éves kor felett pedig eléri a 10%-ot is (3).

Az idős szívelégtelen betegek egy vulnerábilis populációt alkotnak, jellemző körükben a multimorbiditás, sokféle gyógyszer egyidejű szedése, a kognitív hanyatlás, valamint a fragilitás, amely tényezőket fontos szem előtt tartani a terápiás terv felállításakor (4). A szívelégtelenség idős betegekben szinte minden esetben számos egyéb komorbiditással együtt fordul elő, amelyek rosszabb kimenetelt, valamint magasabb össz mortalitási rizikót eredményezhetnek az idősekben megfigyelhető non-kardiovaszkuláris halálokok magasabb aránya miatt (5, 6).

Jelenleg az aktuális irányelvekben nincs specifikálva az idősebb betegek szívelégtelenség kezelése (5, 6). Ugyanakkor az idős páciensek másképp reagálhatnak a szívelégtelenség kezelése során alkalmazott gyógyszerekre (1, 7), valamint a gyógyszeres terápiák mellett a krónikus, csökkent ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelenség (HFrEF) eszközös kezelésének az idősebb populációban való alkalmazása során is számos kérdés felmerül. A betegek válasz-készsége, a reszponderitás aránya tisztázatlan, mivel a legtöbb randomizált kontrollált vizsgálatban (RCT) a beválasztási/kizárási kritériumnak megfelelően a beválasztott

idősebb betegek kevesebb társbetegséggel rendelkeztek (5, 8–10). Így ezen betegek karakterisztikája eltér a mindennapi klinikai gyakorlatban látható, kardiális reszinkronizációs terápiára (CRT) kerülő betegek jellemzőitől. Az implantáció előtt szintén mérlegelendő probléma ezen betegekben a fragilitás kérdése, amely leginkább a peri- és posztprocedurális komplikációk előfordulásának arányát határozza meg (11, 12).

Mivel emelkedik az idős szívelégtelen betegek száma, valamint az új típusú gyógyszeres kezelések kedvező hatásai miatt változhat az eszközös terápia alkalmazásának időpontja is, ezért még fontosabbá válik azon kérdés megválaszolása, hogy az idős betegek hogyan reagálnak a CRT-re (3, 13, 14).

Kutatásunk célja az idős betegek CRT-re adott válasz-készségének, az implantáció során tapasztalható szövődmények arányának és a betegek kimenetelének vizsgálata volt a nemzetközi irodalmi adatok, regiszterek alapján.

Módszerek

A szisztematikus áttekintő tanulmány tematikája a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) protokollra épül, annak kritériumainak megfelelően (15). A témával foglalkozó szakirodalom áttekintését a PubMed adatbázisban végeztük el, 2000-től 2022. február 1-jéig bezárólag. A kutatás kérdésének alapjául szolgáló PICO-formátum az aláb-

bi: A „P” (Patients) jelöli a betegpopulációt, jelen esetben az idős szívelégtelen betegeket, az „I” (Intervention) a beavatkozást, azaz a CRT-implantációt, a „C” (Comparison) a kontrollcsoportot, azaz a fiatal szívelégtelen betegeket, az „O” (Outcome) pedig a kimeneteket takarja. A felhasználható cikkek összegyűjtéséhez B.A. és M.E.D. a következő kereső kombinációkat használta: (cardiac resynchronization therapy) AND (age difference) AND (elderly OR old). A fent említett adatbázisban a keresőszavak alapján 437 publikációt találtunk. A beválogatott cikkek referenciái is átolvasásra kerültek annak érdekében, hogy a kiválasztási hiba-lehetőséget minimalizáljuk. Beválogatásra került minden olyan publikáció, ahol CRT-implantáción átesett betegek kimenetelét vizsgálták életkor szerint. Kizárásra kerültek azok a klinikai vizsgálatok, amelyekben nem szerepeltek összevethető kontrollcsoportként fiatal betegek. Az összefoglalóhoz az EndNote 20 nevű programot használtuk. A kiválasztási folyamatot B.A., M.E.D. és K.A. végezte a szelekciós hibák elkerülése érdekében. Egy 2016-os Excel táblázatba kigyűjtésre kerültek az alábbi információk: a cikk szerzői, a megjelenés dátuma, a vizsgálat geográfiai helyszíne, a vizsgálat típusa, a résztvevő betegek száma, életkora, kórtörténete, gyógyszeres kezelése, a CRT-implantáció során előforduló komplikációk, a reszponderitási arány, funk-

cionális javulás, valamint a kimenetelek (hospitalizáció és mortalitás). Az adatok kigyűjtését B.A. és M.E.D. végezte, majd K.A. ellenőrizte.

Eredmények

A keresőkulcs alapján 437 publikációt találtunk. Ezen kívül a szelektált cikkek irodalomjegyzékéből 8 további publikációt válogattunk be. Összesen 445 publikációt szűrtünk a cím és az absztrakt alapján, amelyekből 30 publikációt találtunk alkalmasnak. Ezen publikációkat átolvasva 22 került beválasztásra a jelen vizsgálatba. A Prisma Flow Chart ábrája szemlélteti a szelekciós folyamatot és a publikációk számának alakulását (1. ábra). Analízisünk legfőbb eredményeit a 2. ábra tartalmazza.

Idős betegek a randomizált kontrollált vizsgálatokban

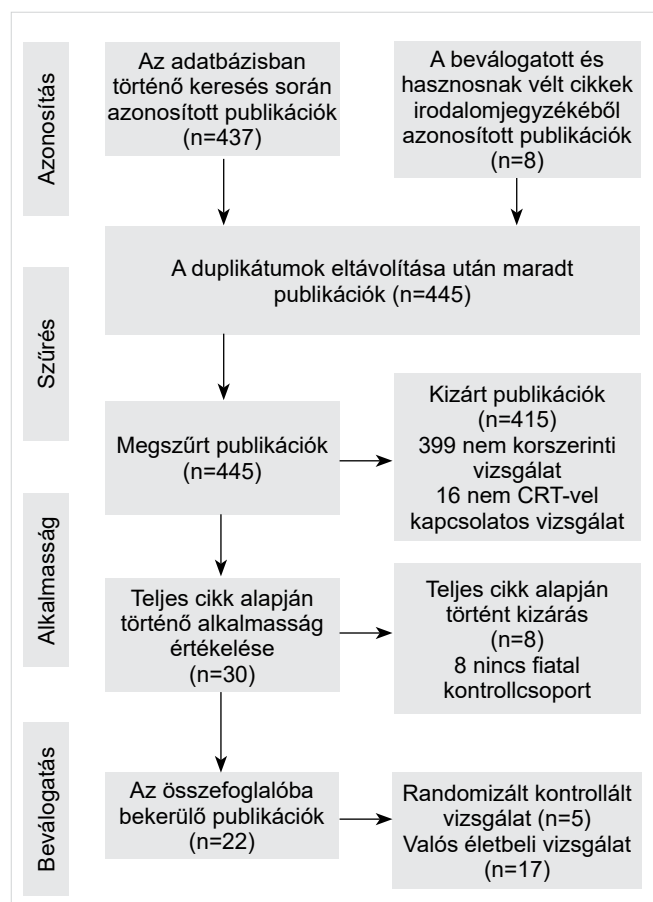
A nagy randomizált, kontrollált vizsgálatok közül a COMPANION, a CARE-HF, a MADIT-CRT, a MIRACLE és a MIRACLE-ICD-vizsgálatban közöltek eredményeket az életkor szerinti alcsoportokban (1. táblázat) (9, 16–18). A CARE-HF-vizsgálatban 66,4 évnél, a COMPANION-vizsgálatban pedig 65 évnél dichotomizálták a betegeket az életkor szerinti alcsoportanalízis során. A MIRACLE, a MIRACLE-ICD és a MADIT-CRT-vizsgálatokban 3 korcsoportba sorolva történt a betegek analízise, amely során a 75 évnél idősebb pácienseket tekintették időseknek.

Kiindulási klinikai paraméterek

Az 5 RCT közül a kiindulási klinikai paramétereket tekintve a MADIT-CRT-alcsoport analízisei írták le a leg részletesebben a kor szerinti különbségeket (18, 19). A MADIT-CRT-vizsgálatban 1820 enyhe tünetekkel bíró, New York Heart Association (NYHA) I/II funkcionális stádiumba tartozó beteg randomizáltak 3:2 arányban reszinkronizációs terápiával kombinált defibrillátor (CRT-D) vagy implantálható kardioverter defibrillátor (ICD) terápiára. Ezen betegpopulációban jellemző volt 60 éves kor felett a hipertónia, a diabetes mellitus, a vesediszfunkció, az iszkémiás szívbetegség, valamint a pitvarfibrilláció gyakoribb előfordulása. Ezzel szemben fiatalabb korban gyakrabban fordult elő a non-iszkémiás etiológia, valamint az aktív dohányzás. A gyógyszeres terápiát illetően, az idősebb betegek ritkábban részesültek béta-blokkoló és angiotenzin-konvertáló-enzim-gátló (ACEI) kezelésben, viszont gyakrabban kaptak angiotenzinreceptor-blokkolót (ARB), illetve statinokat (18, 19).




CRT-re adott klinikai válasz és prognózis

A nagy RCT-k közül a COMPANION és a CARE-HF-vizsgálatok alcsoportanalíziseiben nem találtak különbséget az összhalálozás vagy major kardiovaszkuláris



1. ÁBRA. Prisma Flow Chart

2. ÁBRA. Grafikai absztrakt a tanulmány eredményeiről

Kardiális reszinkronizációs terápia időskorban	
Szisztematikus áttekintő tanulmány	
<p>22 publikáció 5 randomizált, kontrollált vizsgálat 17 valós életbeli vizsgálat</p> 	<p>A CRT hasonló mértékű klinikai választ, bal kamrai reverz remodellinget vált ki és javítja a bal kamrai szisztolés funkciót életkortól függetlenül.</p> <p>A peri- és posztprocedurális komplikációkat tekintve nem találtunk különbséget a különböző korcsoportokban, amely eredmények alapján a CRT-implantáció biztonságos beavatkozásnak tekinthető az idősebb populációban is.</p> 
<p>Klinikai paraméterek időskorban Női nem túlsúlya Iszkémiás etiológia Rosszabb vesefunkció Nagyobb bal kamrai ejekciós frakció Kisebb bal kamrai dimenziók Gyakori multimorbiditás: hipertónia, pitvarfibrilláció, krónikus vesebetegség, diabetes mellitus</p> 	<p>Az összhalálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció kompozit végpontjának, valamint önmagában a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakoriságában nem találtunk életkorfüggő különbséget.</p> <p>Az összhalálozás rizikója szignifikánsan magasabb az idős betegek körében, azonban ennek a különbségnek a hátterében a nem kardiális okok álltak, míg a kardiális halálozás tekintetében nem volt különbség az életkor alapján.</p>

esemény miatti hospitalizáció, illetve az összhalálozás vagy bármilyen ok miatti hospitalizáció gyakoriságának tekintetében, a betegpopuláció átlagéletkoránál (kb. 65 év) történő dichotomizálást követően a különböző korcsoportok között (9, 16). Ezzel szemben a MADIT-CRT középtávú alcsoportanalízisében már találtak életkorfüggő különbséget az összhalálozás vagy szívelégtelenség-esemény miatti hospitalizáció kompozit végpontjának rizikóját vizsgálva (18). Ebben a vizsgálatban a CRT-D-terápia szignifikánsan csökkentette a kompozit végpont

gyakoriságát a 75 évnél idősebbek, illetve a 60–74 évesek körében az ICD-hez képest, 3 évvel az implantációt követően. Ennek a szignifikáns előnynek a hátterében döntően a szívelégtelenség események gyakoriságának csökkenése állt. A 60 évnél fiatalabb betegeknek viszont kisebb mértékű kedvező hatást találtak a CRT-D-implantáció után ICD-hez viszonyítva, amelynek hátterében azt valószínűsítik, hogy ezen korcsoportban alacsonyabb volt a kompozit végpont rizikója az idősebbekhez viszonyítva, ezért nem lett szignifikáns a különbség a CRT-D- és ICD-terápia

1. A TÁBLÁZAT. A beválogatott randomizált, kontrollált vizsgálatok által vizsgált betegcsoportok nagysága, korcsoportjai, a vizsgált végpontok és az eredmények

Vizsgálat és megjelenés éve	Betegszám	Kezelés	Korcsoportok	Vizsgált végpontok	Eredmények
CARE-HF, 2005	813	CRT-P	<66,4 év >66,4 év	Összhalálozás vagy major kardiovaszkuláris esemény miatti hospitalizáció	Nem találtak különbséget a két korcsoportban.
COMPANION, 2004	1520	CRT-P, CRT-D	<65 év >65 év	Összhalálozás vagy bármilyen ok miatti hospitalizáció	Nem találtak különbséget a két korcsoportban.
MIRACLE és MIRACLE-ICD, 2009	839	CRT-P, CRT-D	<65 év 65–5 év >75 év	NYHA funkcionális stádiumbeli javulás, LVEF-javulás, komplikációk	Nem találtak különbséget a három korcsoportban.
MADIT-CRT, 2011	1820	CRT-D	<60 év 60–74 év ≥75 év	Összhalálozás vagy szívelégtelenség-esemény miatti hospitalizáció, reverz remodelling, komplikációk	A CRT-D szignifikánsan csökkentette a kompozit végpont gyakoriságát az ICD-hez képest a 60-74 és ≥75 év korcsoportokban. A reverz remodelling és a komplikációk tekintetében nem találtak különbséget a három korcsoportban.
MADIT-CRT, 2016	1281	CRT-D	<60 év 60–74 év ≥75	Összhalálozás vagy szívelégtelenség-esemény miatti hospitalizáció, összhalálozás, szívelégtelenség-esemény miatti hospitalizáció	A kompozit végpont és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció tekintetében nem találtak különbséget a három korcsoportban. Az összhalálozás gyakoriságát csak a 60-74 éves korcsoportban csökkentette a CRT-D az ICD-hez képest.

1. B TÁBLÁZAT. A beválogatott obszervációs vizsgálatok által vizsgált betegcsoportok nagysága, korcsoportjai, a vizsgált végpontok és az eredmények

Szerző és megjelenés éve	Betegszám	Kezelés	Korcsoportok	Vizsgált végpontok	Eredmények
Strisciuglio et al., 2021	934	CRT-P, CRT-D	<65 év 65–74 év ≥75 év	Pozitív klinikai válasz, echokardiográfias válasz, összehalálozás, szívelégtelenség progressiója miatti hospitalizáció, összmortalitás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció	A pozitív klinikai válasz aránya hasonló volt a 65–74 évesek és a 75 évnél idősebbek között. Az echokardiográfias válasz tekintetében nem találtak különbséget. 1 évvel az implantációt követően az összehalálozás rizikója magasabb volt a 75 évnél idősebbek körében, mint a másik két csoportban, viszont a szívelégtelenség progressiója miatti hospitalizáció aránya hasonló volt a 75 évnél idősebbeknél, mint a 65–74 évesek között. A kompozit végpont gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a 75 évnél idősebbekben a 65 évnél fiatalabbakhoz képest. 2,8 évvel az implantációt követően csak az összehalálozási ráta volt szignifikánsan magasabb a legidősebb korcsoportban, míg a hospitalizáció és a kompozit végpont aránya hasonló volt, mint a 65–74 éves betegekben.
Fumagalli et al., 2011	1787	CRT-P, CRT-D	<65 év 65–74 év ≥75 év	Echokardiográfias reszponderitás, NYHA funkcionális stádiumbeli javulás, szívelégtelenség esemény miatti hospitalizáció, összehalálozás, komplikációk	Az összehalálozás rizikója szignifikánsan magasabb volt a ≥75 év csoportban, mint a <65 év csoportban. A többi végpont tekintetében nem találtak különbséget a három korcsoportban.
Höke et al., 2014	798	CRT-P, CRT-D	<75 év ≥75 év	Klinikai tünetek, reverz remodeling, összehalálozás, összehalálozás vagy szívelégtelenség esemény miatti hospitalizáció, kamrai aritmia miatti appropriate ICD sokkterápia vagy kamrai aritmia miatti halálozás, komplikációk	Az összehalálozás rizikója szignifikánsan magasabb volt a ≥75 év csoportban. A többi végpont tekintetében nem találtak különbséget a két korcsoportban.
Adelstein et al., 2016	1316	CRT-D	<80 év ≥80 év	Összehalálozás, első appropriate sokkig eltelt idő, komplikációk	Az összehalálozás rizikója szignifikánsan magasabb volt a ≥80 év csoportban. Az appropriate sokk rizikója alacsonyabb volt a ≥80 év csoportban. A komplikációk tekintetében nem találtak különbséget a két korcsoportban.
Montenegro et al., 2019	249	CRT-P, CRT-D	<65 év 65–75 év >75 év	Klinikai válasz, kardiovaszkuláris halálozás, összehalálozás, komplikációk	Az összehalálozás rizikója szignifikánsan magasabb volt a >75 év csoportban. A többi végpont tekintetében nem találtak különbséget a három korcsoportban.
Yokoyama et al., 2021	173	CRT-P, CRT-D	<75 év ≥75 év	Echokardiográfias reszponderitás, NYHA funkcionális stádiumbeli javulás, összehalálozás, kardiális halálozás, szívelégtelenség esemény miatti hospitalizáció, komplikációk	Nem találtak különbséget a két korcsoportban.
Verbrugge et al., 2013	220	CRT-P, CRT-D	<70 év 70–79 év ≥80 év	Reverz remodeling, NYHA funkcionális stádiumbeli javulás, összehalálozás vagy szívelégtelenség esemény miatti hospitalizáció	Az összehalálozás rizikója szignifikánsan magasabb volt idősebb korban. A többi végpont tekintetében nem találtak különbséget a három korcsoportban.
Kowalik et al., 2018	223	CRT-P, CRT-D	≤70 év >70 év	Összehalálozás	Nem találtak különbséget a két korcsoportban.
Brambatti et al., 2013	65	CRT-P, CRT-D	<75 év ≥75 év	Echokardiográfiai paraméterek változása, NYHA funkcionális stádiumbeli javulás, Minnesota Living with Heart Failure kérdőív javulása, QRS-szélesség változása, összehalálozás	A LVESD és a QRS szélesség szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent az idősekben. A többi végpont tekintetében nem találtak különbséget a két csoportban.

1. B TÁBLÁZAT. A beválogatott obszervációs vizsgálatok által vizsgált betegcsoportok nagysága, korcsoportjai, a vizsgált végpontok és az eredmények (folytatás)						
Szerző és megjelenés éve	Betegszám	Kezelés	Korcsoportok	Vizsgált végpontok	Eredmények	
António et al., 2010	87	CRT-P, CRT-D	<65 év ≥65 év	echokardiográfiai paraméterek változása, echokardiográfias reszponderitás, klinikai reszponderitás, szívelégtelenség esemény miatti hospitalizáció, ICD sokk gyakorisága	Nem találtak különbséget a két korcsoportban.	
Killu et al., 2013	728	CRT-P, CRT-D	≤80 év >80 év	Echokardiográfiai paraméterek változása, echokardiográfias reszponderitás, NYHA funkcionális stádiumbeli javulás, első appropriiate és inappropriiate sokkig eltelt idő, összhatalózás, komplikációk	Az összhatalózás rizikója szignifikánsan magasabb volt a >80 év csoportban, amely szignifikancia azonban a releváns klinikai paraméterekre való illesztést követően eltűnt. A többi végpont tekintetében nem találtak különbséget a két korcsoportban.	
Guha et al., 2014	177	CRT-P, CRT-D	≤75 év >75 év	Összhatalózás, szívelégtelenség esemény miatti hospitalizáció, összhatalózás vagy szívelégtelenség esemény miatti hospitalizáció, pozitív klinikai válasz, echokardiográfias válasz, kedvező neurohormonális válasz	A kompozit végpont és az összhatalózás rizikója szignifikánsan magasabb volt a >75 év csoportban, amely szignifikancia azonban a releváns klinikai paraméterekre való illesztést követően eltűnt. A többi végpont tekintetében nem találtak különbséget a két korcsoportban.	
Bleeker et al., 2005	170	CRT-P, CRT-D	<70 év ≥70 év	Echokardiográfiai paraméterek változása, NYHA funkcionális stádiumbeli javulás, Minnesota Living with Heart Failure kérdőív javulása, QRS-szélesség változása, összhatalózás	Nem találtak különbséget a két korcsoportban.	
Alturki et al., 2019	3423	CRT-P, CRT-D	<75 év ≥75 év	CRT-D-implantáció gyakorisága	A CRT-D-implantáció gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb idősebb korban.	
Expósito et al., 2016	1174	CRT-D	<75 év ≥75 év	Összhatalózás, nemkívánatos események, appropriiate és inappropriiate ICD-sokkterápia gyakorisága	Az összhatalózás rizikója szignifikánsan magasabb volt idősebb korban. A többi végpont tekintetében nem találtak különbséget a két korcsoportban.	
Foley et al., 2008	330	CRT-P	<80 év ≥80 év	Klinikai reszponderitás, kardiovaszkuláris halálzás vagy szívelégtelenség esemény miatti hospitalizáció, összhatalózás vagy major kardiovaszkuláris esemény miatti hospitalizáció, kardiovaszkuláris halálzás, összhatalózás	Nem találtak különbséget a két korcsoportban.	
Zardkoobi et al., 2007	117	CRT-P, CRT-D	<70 év ≥70 év	Összhatalózás vagy szívelégtelenség esemény miatti hospitalizáció	Nem találtak különbséget a két korcsoportban.	

között. Ezzel ellentétben a MADIT-CRT hosszú távú analizisében, 7 évvel az implantáció után, a halál vagy szívelégtelenség esemény miatti hospitalizáció kompozit végpontjában, valamint a hospitalizációban önmagában nem találtak szignifikáns különbséget a 3 betegcsoportban (19). Az összmortalitás rizikóját csak a 60–74 éves korcsoportban csökkentette a CRT-D-készülék az ICD-hez képest. A 60 évnél fiatalabbak, illetve a 75 évnél idősebbek körében nem találtak különbséget a mortalitásban a CRT-D-csoportban ICD-hez viszonyítva.

Az implantáció utáni választ analizálva, a MIRACLE és MIRACLE-ICD-vizsgálatok alcsoportanalízise, amelyben a legsúlyosabb panaszokkal rendelkező betegeket (NYHA III/IV. funkcionális stádium) vizsgálták, nem találtak életkorfüggő különbséget a NYHA funkcionális stádiumbeli javulást, illetve a LVEF-javulást illetően (17).

CRT-implantációval kapcsolatos szövődmények

A CRT-készülék implantációját követő nemkívánatos eseményeket a MADIT-CRT és MIRACLE-vizsgálatok elemezték életkor szerint (17, 18). Az elektródával, illetve az ingerléssel kapcsolatos vagy az implantációs zsebben kialakult szövődmények arányában, valamint azon életveszélyes események számában, amelyek tartós rokkantságot okoznak, hospitalizációt vagy invazív beavatkozást igényelnek, nem volt szignifikáns különbség a különböző korcsoportok között (17, 18).

Idős betegek a mindennapi klinikai gyakorlatban

Az RCT-k betegpopulációjának karakterisztikáját alapvetően a beválasztási- és kizárási kritériumok határozzák meg, ezáltal a betegcsoport kor szerinti összetétele, valamint a komorbiditások befolyásolhatják a vizsgált hatást, biztonságosságot és kimenetelt. Ezért van jelentősége a reprezentatív, nagy elemszámú, valós életbeli, ún. „real world” adatokat tartalmazó obszervációs vizsgálatoknak, regisztereknek is (1. B táblázat). A beválasztott publikációkban eltérő alcsoportok szerint történt a betegek kor szerinti vizsgálata. Számos publikáció különböző „cut-off” értékek szerint dichotomizálta a betegeket, amely a legtöbb esetben 70, 75, illetve 80 év volt. A vizsgálatok döntő többsége a 75 év feletti betegeket definiálta idős, míg a 80 év felettieket pedig nagyon idős páciensekként.

Kiindulási klinikai paraméterek

A betegek kezdeti klinikai paramétereit tekintve részletesebb információk állnak a rendelkezésünkre a beválasztott obszervációs vizsgálatoknál, mint az RCT-k esetében. A mindennapi klinikai gyakorlatban jellemző volt az idős betegek között a női nem magasabb aránya, valamint gyakrabban fordult elő náluk multimorbiditás, többek között pitvarfibrilláció, hipertónia, diabetes mellitus, és vesebetegség. Időskorban gyakrabban fordult elő az iszkémiás etiológia, az echokardiográfiai para-

métereket tekintve a nagyobb LVEF és kisebb bal kamrai dimenziók. A gyógyszeres kezelést illetően, változó arányban alkalmazták a szívelégtelenség bázisterápiáját képező gyógyszereket az idősebb korosztályban. Ezen felül jellemzően kisebb arányban implantáltak CRT-D-készüléket idős betegek esetében (18–31).

CRT-re adott klinikai válasz és prognózis

Az összhalálozás vagy szívelégtelenség-esemény miatti hospitalizáció kompozit végpontjának gyakoriságát vizsgálva, a legtöbb esetben nem találtak életkorfüggő különbséget az egyes korcsoportok között (20, 28, 32–34). Egy kisebb, 177 beteget analizáló, obszervációs vizsgálatban, a kompozit végpont rizikója szignifikánsan magasabb volt a 75 évnél idősebbek körében, mint a fiatalabbnál, viszont a releváns klinikai paraméterekre való illesztést követően ez a szignifikancia elveszett (31). Szintén magasabb arányt írtak le *Strisciuglio és munkatársai* 1 évvel az implantációt követően a 75 évnél idősebbekben, a 65 évnél fiatalabbakhoz képest (27). Hosszabb távon (2,8 év) viszont ők is hasonló kumulatív gyakoriságot találtak minden korcsoportban. Önmagában a szívelégtelenség-esemény miatti hospitalizáció gyakoriságát analizálva, a beválasztott obszervációs vizsgálatok egybehangzóan nem találtak életkorfüggő különbséget (21, 25, 27, 28, 31).

Ezzel ellentétben az összhalálozással kapcsolatban elmentmondásos eredményeket írtak le a vizsgálatok. Számos nagy betegszámú analízis azt találta, hogy idősebb korban, döntően 75 év felett, szignifikánsan magasabb az összmortalitási rizikó, mint a fiatalabb korcsoportokban (20–22, 27, 30). *Strisciuglio és munkatársai* 1 és 2,8 évvel az implantációt követően is azt az eredményt kapták, hogy a 75 évnél idősebbek túlélési aránya szignifikánsan alacsonyabb, mint a 65–74 éves és a <65 éves betegeké (27). Vizsgálatukban multivariáns Cox regressziós analízissel a 80 évnél idősebb életkor, a krónikus obstruktív tüdőbetegség és a krónikus vesebetegség mutatott összefüggést a halálozással. Hasonló eredményeket írtak le *Montenegro és munkatársai* is, azonban ebben a vizsgálatban a kardiovaszkuláris mortalitást külön is vizsgálva azt találták, hogy annak gyakorisága független az életkortól (22). *Fumagalli és munkatársai* analizisében ezzel ellentétben a 75 évnél idősebbek mortalitási aránya csak a 65 évnél fiatalabbnál volt szignifikánsan magasabb, a 65–74 évesekkel azonban összevethető volt a halálozási rátájuk (21). A halál okát vizsgálva, nem találtak életkorfüggő különbséget a hirtelen és nem hirtelen kardiális halál tekintetében, míg a nem kardiális halál előfordulási aránya a legidősebb korcsoportban volt a legmagasabb. A halál okát illetően *Höke és munkatársai* is azt az eredményt kapták, hogy az idős pácienseknél a nem kardiális eredetű okok voltak túlsúlyban, ez szignifikánsan gyakrabban fordult elő az időseknél, mint fiatalabb társaiknál, viszont a kardiális eredetű halálokokat tekintve már nem volt szignifikáns a különbség a két csoport

között (20). *Guha és munkatársai* azt találták, hogy az összhalálozás rizikója szignifikánsan magasabb volt a 75 évnél idősebb csoportban, amely szignifikancia azonban a releváns klinikai paraméterekre való illesztés után elveszett (31). Szintén nem talált életkorfüggő különbséget a betegek összmortalitásában néhány kisebb obszervációs vizsgálat, aminek a háttérében az alacsony betegszám és rövid követési idő valószínűsíthető (24, 26, 28, 35). *Yokoyama és munkatársai* analizisében az összhalálozás és a kardiális halálozás előfordulási gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a 75 évnél idősebb, illetve fiatalabb betegek között, propensity score matching után sem.

Több kutatás készült a nagyon idős, 80 évnél idősebb betegek kimenetelét vizsgálva, amelyek közül 2 arra az eredményre jutott, hogy a 80 évnél idősebb páciensek összmortalitási rizikója szignifikánsan magasabb a fiatalabb betegekhez viszonyítva (23, 32). A halál okát vizsgálva az egyes korcsoportokban, hasonló eredményeket találtak *Verbrugge és munkatársai*: a leggyakoribb ok a progresszív pumpaelégtelenség volt (50%), amit a komorbiditásokhoz kapcsolódó halálozás követett (41%) (32). *Adelstein és munkatársai* vizsgálatában a 80 évnél idősebbek esetében az iszkémiás szívbetegség, a kacsdiuretikum terápia, valamint az intraventrikuláris vezetési zavar a mortalitás független prediktora volt (23). Ezen eredményekkel szemben *Killu és munkatársai* analizisében az összhalálozás gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a 80 évnél idősebb csoportban, azonban a releváns klinikai paraméterekre történő illesztés után ez a szignifikancia elveszett (36). Ehhez hasonlóan *Foley és munkatársai* sem találtak korfüggő különbséget a 80 év alatti és 80 feletti betegek összmortalitását, illetve kardiiovaszkuláris mortalitását vizsgálva (34). Bár a 80 év feletti páciensek összhalálozása magasabb volt, mint fiatalabb társaiké, a különbség nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket.

A keményvégpontok mellett több vizsgálat foglalkozott a CRT-implantáció utáni reszponderitással is. A pozitív klinikai válasz, a szívelégtelenség tüneteinek enyhülése, valamint a NYHA funkcionális stádiumbeli javulás tekintetében nem találtak életkorfüggő különbséget az obszervációs vizsgálatok során (20–22, 24, 25, 27, 28, 31, 32, 34–36). A klinikai válaszhoz hasonlóan, az echokardiográfiás reszponderitást (az alkalmazott definíciótól függetlenül), a reverz remodellinget, valamint az echokardiográfiás paraméterek változását vizsgálva sem írtak le különbséget az egyes korcsoportok között (20, 21, 24, 25, 27, 28, 31, 32, 35, 36).

CRT-implantációval kapcsolatos szövődmények

A készülék implantációjával kapcsolatos komplikációkat (pl.: elektróda-diszlokáció, zsebinfekció, nervus phrenicus stimuláció) vizsgálva, a bevásárolt publikációkban nem találtak szignifikáns különbséget a különböző korcsoportokban a mindennapi klinikai gyakorlatban sem (20–23, 28).

Megbeszélés

Jelen analizisünkben megvizsgáltuk a rendelkezésre álló nemzetközi irodalmi adatok, a nagy randomizált kontrollált vizsgálatok, valamint real world adatokat tartalmazó regiszterek alapján az idős, CRT-implantáción átesett betegek klinikai karakterisztikáját, a készülékre adott válaszkészségét, továbbá az implantáció során tapasztalható szövődmények gyakoriságát és a betegek kimenetelét.

Az általunk összefoglalt vizsgálatok alapján az idősebb, 70–75 év feletti CRT-implantációra kerülő betegek kezdeti klinikai karakterisztikáját tekintve, a valós életben, valamint az RCT-kben is, jellemző a női nem túlsúlya, az iszkémiás etiológia, a rosszabb vesefunkció, nagyobb LVEF és kisebb bal kamrai dimenziók. Komorbiditások tekintetében az idősebb pácienseknél gyakrabban fordul elő multimorbiditás, köztük hipertónia, pitvarfibrilláció, krónikus vesebetegség és diabetes mellitus (18–31). Ezek az előrehaladott életkorra jellemző komorbiditások befolyásolhatják a szívelégtelenség prognózisát, valamint fontos szerepet játszanak az idősekben megfigyelhető non-kardiiovaszkuláris halálokok gyakoribb előfordulásában (5, 37).

A népesség elöregedésével emelkedik a szívelégtelenség prevalenciája, valamint a fejlődő terápiás lehetőségeknek köszönhetően növekszik a betegek várható élettartama, aminek következtében emelkedik az idős szívelégtelen betegek száma (3, 13). Fontos kérdés tehát, hogy az életkor negatívan befolyásolja-e a CRT-re adott válaszkészséget. A tanulmányozott kutatási eredmények alapján a CRT hasonló mértékű bal kamrai reverz remodellinget vált ki, és javítja a bal kamrai szisztolés funkciót, amely kedvező hatások függetlennek bizonyultak az életkortól. Számos vizsgálat leírta, hogy azonos mértékben javul CRT-implantáció után idősök esetében is a LVEF és bal kamrai dimenziók, mint a fiatalabb betegeknél (17, 18, 20–22, 25, 27, 31, 32, 35, 36). Az echokardiográfiás reszponderitás mellett a klinikai válasz – a NYHA funkcionális stádiumbeli javulás, a klinikai tünetek csökkenése – is hasonló volt kortól függetlenül (17, 21, 25, 28, 31, 32, 35, 36). Ezen eredmények alapján a CRT hatékony terápiás eszköz az idős betegek körében is.

Szintén lényeges szempont implantáció előtt az idős betegek fizikai állapota, fragilitása, amely meghatározó lehet a peri- és posztprocedurális komplikációk előfordulási gyakoriságának tekintetében (11, 12). A CRT idősökben történő alkalmazásának biztonságosságát vizsgálva, számos obszervációs vizsgálat és alcsoport-analízis nem talált statisztikai különbséget a beavatkozással kapcsolatos komplikációkat illetően a különböző korcsoportokban (17, 18, 20–23, 28, 34–36). Idősebb életkorban elsősorban a periprocedurális komplikációk gyakoribb előfordulására van lehetőség, mivel a hosszabb távú pl. elektródatörésre vagy diszfunkció előfordulására a rövidebb követési idő miatt kisebb az esély, így az irodalmi adatok alapján pl. pneumothorax magasabb arányban fordul elő idősebb betegekben (38). Jóllehet, a legtöbb RCT-ben, illet-

ve nagy betegszámú obszervációs vizsgálatban nagy volumenű centrumok vettek részt. Ezen eredmények alapján a CRT-implantáció biztonságos beavatkozásnak tekinthető még az idősebb populációban is.

A CRT-implantáció utáni prognózist tekintve, kiemelő, hogy az idősebb betegekben a halálokok megváltoznak. Amíg a fiatalabb betegekben a kardiovaszkuláris mortalitás, a hirtelen szívhalál rizikója magasabb arányú lehet, addig az összmortalitás jelentősen emelkedik 65 év felett, amit inkább a nonkardiovaszkuláris okok vezetnek (37, 39, 40). Így a vizsgálatokba beválasztott betegek karakterisztikája mellett a megválasztott végpont és az utánkövetési idő is befolyásolja a kimenetelbeli különbségeket.

A hirtelen szívhalál előfordulása nemcsak az évek során alkalmazott fejlődő gyógyszeres kezelés miatt, de az előregedés miatt is jelentősen lecsökkent (41), emellett a megfelelő infarktusellátással kisebb az esélye a hegek kialakulásának (42). A DANISH-vizsgálat életkor szerinti post hoc analízise rávilágított arra, hogy az ICD-terápia és a túlélés közötti szignifikáns összefüggés az életkor emelkedésével lineárisan csökken és 70 év fölött az ICD nem fogja csökkenteni az össz-mortalitásbeli rizikót non-iszkémiás betegekben (43). Az iszkémiás etiológia bár gyakrabban fordul elő, a malignus ritmuszavarok aránya, illetve a relatív rizikócsökkenés a kormobiditások mellett kevésbé teszik indokolttá az ICD implantálását, mivel idős betegekben a hirtelen szívhalál megelőzése csak limitált mértékben befolyásolja az összhalálózást, hiszen azt döntően a kormobiditások miatti nem kardiális okok uralják (43–46). Ezáltal az optimális eszközválasztás a legidősebb betegpopulációban egy releváns kérdés, és bár a tanulmányozott vizsgálatok alapján a CRT-D-készülék nem jelentett fokozott rizikót az idősebb korosztály számára, számos más publikáció leírta, hogy nem járt morbiditási és mortalitási előnnyel sem a CRT-P-hez képest (47–51).

Az általunk bemutatott legnagyobb RCT-k alcsoportanalízisei, valamint az obszervációs vizsgálatok során nem találtak különbséget az összhalálózás vagy bármilyen okból történő hospitalizáció kompozit végpontja tekintetében az idősek, illetve a fiatalok között (9, 16, 20, 27, 28, 31–34). Számos vizsgálat kutatta továbbá az életkor szerepét az implantációt követő hospitalizáció gyakoriságában is, amelyek egybehangzóan azt az eredményt találták, hogy bár időskorban a betegek gyakrabban kerülnek hospitalizációra a szívelégtelenség progressziója miatt, mint a fiatalabb betegek, ez a különbség nem éri el a statisztikailag szignifikáns mértéket (19, 21, 25, 27, 28, 31). Ez is azt bizonyítja, hogy a CRT ugyanolyan mértékben csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizáció rizikóját életkortól függetlenül. Önmagában az összhalálózást vizsgálva a legtöbb kutatás során az idős betegek körében szignifikánsan magasabb összmortalitási rizikót írtak le (20–23, 27, 30, 32), azonban ha vizsgálták a halál okát is, ennek a tapasztalt különbségnek a hátterében nem kardiális eredetű okok álltak, míg a kardiális halálózás tekintetében

nem volt különbség az életkor alapján (20–22). Ezen vizsgálatok alkalmasak voltak a nagyon magas betegszám és a kellően hosszú követési idő miatt az időskorban jellemző kormobiditások független prediktív értékének vizsgálatára. Ezen eredmények kihangsúlyozzák annak jelentőségét, hogy a kimenetel tekintetében nem önmagában az életkort, hanem a kormobiditásokat és az ún. frailty score-t kell figyelembe venni, amely utóbbi paraméter magas lehet akár egy fiatalabb betegben, illetve alacsony egy idősebb beteg esetén is. A korai CRT-re adott válasz, illetve a hosszabb távú keményvégpontokban megmutatkozó relatív rizikócsökkenés ugyanolyan mértékű életkortól függetlenül. Így a betegek kimenetelét fiatalabb és idősebb betegcsoportokban is az etiológia és a kormobiditások határozzák meg.

Következtetések

A rendelkezésre álló adatok alapján tehát elmondható, hogy a kardiális reszinkronizációs terápia implantáción átesett idősebb, azaz a 70–75 év feletti betegek kimenetele a kormobiditások nagyobb arányú előfordulása miatt kevésbé kedvező, összmortalitásuk magasabb döntően a non-kardiovaszkuláris halálózásból eredően. Azonban a kardiális reszinkronizációs terápiára adott válasz mértéke összevethető az idősebb populációban a fiatalabb betegekben megfigyelt reverz remodeling mértékével, valamint az implantációt követően hasonló arányban csökken a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakorisága, életkortól függetlenül. A szövődmények tekintetében a súlyos események előfordulása nem volt gyakoribb ebben a betegkohorszban a fiatalokhoz képest a tapasztalt centrumokban.

Anyagi támogatás

Jelen tanulmány megjelenését a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatta (NKFI; NVKP_16-1-2016-0017 Nemzeti Szívprogram). A kutatást az Innovációs és Technológiai Minisztérium Térmaterületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020) finanszírozta, a Semmelweis Egyetem Terápiás Fejlesztés és Bioimaging térmaterületi programjai keretében. Kosztin Annamáriát támogatta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja.

Érdekeltségek

Merkel Eperke Dóra támogatásban részesült a Novartis vállalatától. Kuthi Luca Katalin támogatásban részesült a Novartis és Richter Gedeon vállalatoktól. Kosztin Annamária támogatásban részesült a Medtronic, Novartis, Bayer, Boehringer-Ingelheim és AstraZeneca vállalatoktól. Merkely Béla támogatásban részesült a Biotronik, Medtronic, Abbott, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim és Novartis vállalatoktól, továbbá a Boston Institutional Grant-ben részesül. A többi szerző kijelenti, hogy anyagi támogatásban nem részesült.

Irodalom

- Alghamdi F, Chan M. Management of heart failure in the elderly. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32(2): 217–223. (In eng) <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000375>.
- Skrzypek A, Mostowik M, Szeliga M, et al. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem. *Folia Med Cracov* 2018; 58(4): 47–56. (In eng)
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016; 37(27): 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Colvin M, Sweitzer NK, Albert NM, et al. Heart Failure in Non-Caucasians, Women, and Older Adults: A White Paper on Special Populations From the Heart Failure Society of America Guideline Committee. *J Card Fail* 2015; 21(8): 674–93. (In eng) <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.05.013>
- Chan M, Tsuyuki R. Heart failure in the elderly. *Current Opinion in Cardiology* 2013; 28(2): 234–241. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32835dd0e9>
- Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev* 2012; 17(4–5): 581–8. (In eng) <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9258-y>
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2002; 346(24): 1845–1853. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013168>
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352(15): 1539–49. (In eng) <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
- Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(1): 111–8. (In eng) [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01932-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01932-0)
- Milner A, Braunstein ED, Umadat G, et al. Utility of the Modified Frailty Index to Predict Cardiac Resynchronization Therapy Outcomes and Response. *Am J Cardiol* 2020; 125(7): 1077–1082. (In eng) <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.049>
- Iynarska A, Mlynarski R, Golba KS. Frailty as a predictor of negative outcomes after cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018; 41(6): 572–577. (In eng) <https://doi.org/10.1111/pace.13329>
- Gedela MaJO. Heart Failure. *South Dakota medicine: the journal of the South Dakota State Medical Association* 2015; 68: 403–5., 407.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396(10244): 121–128. (In eng) [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30748-0)
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj* 2009; 339: b2535. (In eng) <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2140–50. (In eng) <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
- Kron J, Aranda JM, Jr., Miles WM, et al. Benefit of cardiac resynchronization in elderly patients: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25(2): 91–6. (In eng) <https://doi.org/10.1007/s10840-008-9330-2>
- Penn J, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Improved outcome with preventive cardiac resynchronization therapy in the elderly: a MADIT-CRT substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(8): 892–7. (In eng) <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02011.x>
- Thomas S, Moss AJ, Zareba W, et al. Cardiac Resynchronization in Different Age Groups: A MADIT-CRT Long-Term Follow-Up Substudy. *J Card Fail* 2016; 22(2): 143–9. (In eng) <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.09.015>
- Höke U, Putter H, Van Der Velde ET, et al. Left ventricular reverse remodeling, device-related adverse events, and long-term outcome after cardiac resynchronization therapy in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7(3): 437–44. (In eng) <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.113.000821>
- Fumagalli S, Valsecchi S, Boriani G, et al. Comparison of the usefulness of cardiac resynchronization therapy in three age-groups (<65, 65-74 and ≥75 Years) (from the InSync/InSync ICD Italian Registry). *Am J Cardiol* 2011; 107(10): 1510–6. (In eng) <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.031>
- Montenegro Camanho LE, Benchimol Saad E, Slater C, et al. Clinical outcomes and mortality in old and very old patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *PLoS One* 2019; 14(12): e0225612. (In eng) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225612>
- Adelstein EC, Liu J, Jain S, et al. Clinical outcomes in cardiac resynchronization therapy-defibrillator recipients 80 years of age and older. *Europace* 2016; 18(3): 420–7. (In eng) <https://doi.org/10.1093/europace/euv222>
- Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients <70 versus ≥70 years of age. *Am J Cardiol* 2005; 96(3): 420–2. (In eng) <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.091>
- Antônio N, Lourenço C, Teixeira R, et al. Cardiac resynchronization therapy is effective even in elderly patients with comorbidities. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 27(1): 61–8. (In eng) <https://doi.org/10.1007/s10840-009-9449-9>
- Kowalik I, Ciszewski J, Dąbrowski R, et al. Clinical factors affecting long term survival in patients with systolic heart failure and cardiac resynchronization therapy in advanced age. *Pol Merkur Lekarski* 2018; 45(270): 220–225. (In eng)
- Strisciuglio T, Stabile G, Pecora D, et al. Does the Age Affect the Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy in Elderly Patients? *J Clin Med* 2021; 10(7) (In eng) <https://doi.org/10.3390/jcm10071451>
- Yokoyama H, Shishido K, Tobita K, et al. Impact of age on mid-term clinical outcomes and left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Cardiol* 2021; 77(3): 254–262. (In eng) <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.09.004>
- Alturki A, Proietti R, Alturki H, et al. Implantable cardioverter-defibrillator use in elderly patients receiving cardiac resynchronization: A meta-analysis. *Hellenic J Cardiol* 2019; 60(5): 276–281. (In eng) <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.12.003>
- Expósito V, Rodríguez-Mañero M, González-Enríquez S, et al. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator in elderly patients: results of a Spanish multicentre study. *Europace* 2016; 18(8): 1203–10. (In eng) <https://doi.org/10.1093/europace/euv337>
- Guha K, Constantinou D, Mantziari L, et al. The impact of age on clinical outcomes following cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 39(1): 95–102. (In eng) <https://doi.org/10.1007/s10840-013-9844-0>
- Verbrugge FH, Dupont M, De Vusser P, et al. Response to cardiac resynchronization therapy in elderly patients (≥70 years) and octogenarians. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(2): 203–10. (In eng) <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs151>
- Zardkoohi O, Nandigam V, Murray L, et al. The impact of age and gender on cardiac resynchronization therapy outcome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30(11): 1344–8. (In eng) <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00869.x>
- Foley PW, Chaili S, Khadjooi K, et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in octogenarians: a comparative study with a younger population. *Europace* 2008; 10(11): 1302–7. (In eng) <https://doi.org/10.1093/europace/eun263>
- Brambatti M, Guerra F, Matassini MV, et al. Cardiac resynchronization therapy improves ejection fraction and cardiac remodelling regardless of patients' age. *Europace* 2013; 15(5): 704–10. (In eng) <https://doi.org/10.1093/europace/eus376>
- Killu AM, Wu JH, Friedman PA, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in the elderly. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36(6): 664–72. (In eng) <https://doi.org/10.1111/pace.12048>
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal* 2021; 42(35): 3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
- Lee DS, Gona P, Albano I, et al. A systematic assessment of causes of death after heart failure onset in the community: impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011; 4(1): 36–43. (In eng) <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.110.957480>
- Mikhaylov EN, Lebedev DS. Cardiac resynchronization in the elderly is beneficial, but could we implant our devices in old patients safer? *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(3): 277–8. (In eng) <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.014>
- Elming MB, Nielsen JC, Haarlo J, et al. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circulation* 2017; 136(19): 1772–1780. (In eng) <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028829>
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(13): 1221–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
- Brüllmann S, Dichtl W, Paoli U, et al. Comparison of benefit and mortality of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients aged ≥75 years versus those <75 years. *Am J Cardiol* 2012; 109(5): 712–7. (In eng) <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.030>
- Grimm W, Stula A, Sharkova J, et al. Outcomes of elderly recipients of implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30(Suppl 1): S134–8. (In eng) <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00623.x>
- Christie S, Hiebert B, Seifer CM, et al. Clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with and without a defibrillator in elderly patients with heart failure. *J Arrhythm* 2019; 35(1): 61–69. (In eng) <https://doi.org/10.1002/joa3.12131>
- Laişh-Farkash A, Bruoha S, Katz A, et al. Morbidity and mortality with cardiac resynchronization therapy with pacing vs. with defibrillation in octogenarian patients in a real-world setting. *Europace* 2016; 19: euw238. <https://doi.org/10.1093/europace/euw238>
- Long YX, Hu Y, Cui DY, et al. The benefits of defibrillator in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021; 44(2): 225–234. (In eng) <https://doi.org/10.1111/pace.14150>
- Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Incremental benefit of cardiac resynchronization therapy with versus without a defibrillator. *Heart* 2017; 103(24): 1977–1984. (In eng) <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311423>
- Munir MB, Althouse AD, Rijal S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Cardiac Resynchronization Therapy Recipients Using a Pacemaker versus a Defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27(6): 730–4. (In eng) <https://doi.org/10.1111/jce.12951>
- Moliner P, Lupón J, de Antonio M, et al. Trends in modes of death in heart failure over the last two decades: less sudden death but cancer deaths on the rise. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10): 1259–1266. (In eng) <https://doi.org/10.1002/ehfj.1569>
- Ziaeiian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(6): 368–78. (In eng) <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>
- Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(1): 41–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609758>
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2017; 39(2): 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx39>