

Az ICD-terápia indikációjának kérdései

**Clemens Marcell,
Csanádi Zoltán**

Debreceni Egyetem Orvos és
Egészségtudományi Centrum,
Kardiológiai Klinika, Debrecen

Levelezési cím:
dr. Clemens Marcell
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

E-mail:
marcellclemens@gmail.com
Tel.: +36 52 411 600
Fax: +36 52 414 928

Kulcsszavak:
implantálható cardioverter
defibrillátor, indikáció, mortalitás

Keywords:
implantable cardioverter
defibrillator, indication, mortality

A jelenlegi irányelvekben megfogalmazott I. osztályú primer prevenció implantálható cardioverter defibrillátor indikációk óriási betegpopulációt fednek le. Azonban ez a populáció számos, a várható túlélést jelentősen befolyásoló paraméter tekintetében heterogén, emiatt a beültetett defibrillátor egyes alcsoportokban az átlaghoz képest kevésbé (esetleg egyáltalán nem), másokban az átlaghoz képest jobban csökkenti a halálozást. Ezek alapján az implantáció szükségességének elbírálásakor a jelenlegi indikációkon túl egyéb paraméterek figyelembe vétele is mérlegelendő (pl. bal kamrai ejekciós frakció; szívelégtelenség tünetek megléte, vagy hiánya; QRS-szélesség; szívinfarktustól implantációig eltelt idő).

Problems of primary preventive ICD indications. Primary preventive implantable cardioverter defibrillator (ICD) is indicated for a wide range of patients. Considering the heterogeneous baseline patient characteristics significantly influencing mortality certain subgroups of patients derive different magnitude of ICD benefit. Thereby it is reasonable to take other parameters (left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms, QRS width, time from myocardial infarction to device implantation) into consideration beyond current guidelines at the time of establishing the necessity of ICD implantation.

Az implantálható defibrillátor koncepciója az 1960-as években született meg, amelyet a kezdeti állatkísérletek után 1980-ban az első humán beültetés követett (1). Ezt követően bő másfél évtizedet kellett azonban várni az első nagy, prospektív randomizált tanulmányokra, amelyek kezdetben szekunder, majd primer prevenció indikációban bizonyították az implantálható cardioverter defibrillátorok (ICD) mortalitáscsökkentő hatását a konvencionális antiaritmiás kezeléssel szemben. Az 1995–2005 között eltelt évtizedben megjelent vizsgálatok az ICD-terápiát a kezdeti szűk körű indikációt jelentősen kiszélesítve mára a hirtelen szívhalál szempontjából magas kockázatú betegek széles rétegeinek I. osztályú indikációként javasolt (alap) terápiájává emelték (1. táblázat) (2). Ez a szemlélet tükröződik a jelenlegi szakmai irányelvekben, amely úgy fogalmaz, hogy az ICD-terápiát a fent említett klinikai vizsgálatok beválogatási kritériumainak leginkább megfelelő betegeknek kell felajánlani. Azonban az elmúlt években számos utólagos elemzés látott napvilágot, amely a jelenlegi indikációs körön belül egyes betegcsoportokban megkérdőjelezte az ICD-k hatékonyságát (1, 3, 4). Jelen cikkünkben az ICD indikáció-

jával kapcsolatos problémákat szeretnénk bemutatni, illetve, hogy ezek az ellentmondások jelen tudásunk alapján hogyan oldhatók fel.

Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy a továbbiakban felvetett problémák kizárólag primer prevenció indikáció esetén merülhetnek fel, szekunder prevenció indikációban (amennyiben a betegnek kamrai ritmuszavar következtében újraélesztése volt, vagy strukturális szívbetegséghez társulóan jelentkező tartós kamrai tachycardiája) a defibrillátor beültetésének szükségessége továbbra sem kérdőjelezhető meg.

Bal kamrai ejekciós frakció

A nagy primer prevenció ICD-tanulmányokban (MADIT, MADIT-II, MUSTT, SCD-HeFT) a betegek beválogatása egyéb tényezők megléte mellett döntően a bal kamrai ejekciós frakción (EF) alapult (5–8). Mind a négy vizsgálatban meghatároztak egy határértéket, ami alatt a betegek beválogatásra kerültek, azonban az így létrejött vizsgálati populáció átlagos/medián EF-je jelentősen eltért a beválogatási határértéktől. Például a SCD-HeFT vizsgálatban a beválogatási EF

<35% lett meghatározva, azonban a beválasztásra került betegek medián EF-je csak 25% (IQR: 20-30%) volt. A 30% fölötti EF-fel rendelkező betegek alcsoport-analízise azt mutatta, hogy ebben a betegcsoportban az ICD-terápia nem csökkentette a mortalitást az optimális gyógyszeres kezelésben részesülő kontrollcsoporthoz képest. Ugyanezt lehetett kimutatni a MADIT- és MADIT-II-vizsgálatok utólagos elemzése kapcsán: a relatíve jobb EF-jú (30-35%) betegek esetében nem igazolható az ICD mortalitást csökkentő hatása (1). Ezek alapján tehát a vizsgálatok pozitív eredményét egy alacsonyabb átlagos EF-jú betegpopuláción sikerült demonstrálni, azonban a jelenlegi irányelvek a klinikai vizsgálatok beválogatási értékeit tekintették standardnak az indikáció megfogalmazásakor (1. táblázat). Fontos azonban kiemelni, hogy az utólagos alcsoport-analízisek statisztikai ereje lényegesen kisebb, emiatt nem szolgáltatnak egyértelmű bizonyítékot arra

vonatkozóan, hogy megőrzött EF (30-35%) esetén az ICD-nek nincs mortalitáscsökkentő hatása és nem is indokolt a beültetése. Arra viszont felhívják a figyelmet, hogy az ICD-k halálozást csökkentő hatása a kiindulási EF függvényében eltérő lehet.

Az EF-fel kapcsolatban további gyakorlati problémát jelenthet, hogy nincs egységesen alkalmazott módszer a meghatározására és a választott módszertől függően jelentős lehet az interobszerver variabilitás is (1).

Szívélegtelenység tünetek

Az iszkémiás vagy nem-iszkémiás eredetű cardiomyopathiában a balkamra-funkció károsodásának mértékére utaló EF-en túl a szívélegtelenység tünetek megléte vagy hiánya befolyásolhatja a malignus kamrai ritmuszavarok előfordulási gyakoriságát. A MADIT-II-vizsgálatban a szívélegtelenység miatt hospitalizációra szoruló betegek esetében gyakrabban fordult elő indokolt ICD-működés és ezen betegek körében a mortalitás is magasabb volt. Hasonló összefüggést figyeltek meg a MADIT-vizsgálatban is (9).

Ezek alapján tehát a szívélegtelenység tünetek megléte esetén nagyobb az esélye malignus kamrai ritmuszavaroknak, ezáltal ebben a csoportban növekszik is az ICD-k hatékonysága a szívélegtelenység szempontjából panaszmentes betegekhez viszonyítva. Ennek megfelelően a jelenlegi ajánlások alapján 35%-nál alacsonyabb bal kamrai EF esetén NYHA II-III klinikai stádiumban javasolt az ICD-implantáció, NYHA I funkcionális stádiumban csak miokardiális infarktust követően és 30%-nál kisebb EF esetén. A legsúlyosabb állapotú, NYHA IV-es stádiumban lévő betegek esetén a primer prevenció defibrillátor beültetése kontraindikált, amennyiben nincs lehetőség reszinkronizációs kezelésre vagy szívátültetésre (Ajánlás: III, evidenciaszint: C) (2).

QRS-szélesség

A MADIT-II-vizsgálat analízise alapján a kiszélesedett QRS nagyobb kamrai ritmuszavar incidenciával társult, ezáltal növelve az ICD-k hatékonyságát ebben a betegcsoportban. Határérték QRS-szélesség esetén az ICD-k mortalitáscsökkentő hatása marginális volt (10). Ezek alapján határérték indikáció esetén a nyugalmi EKG-n látható széles QRS-komplex az implantáció irányába dönthet, bár vannak közlemények, amelyek ezt az összefüggést vitatják (11). Nem szabad ugyanakkor elfeledkezni arról, hogy széles QRS, csökkent balkamra-funkció esetén az együttes reszinkronizációs kezelés is mérlegelendő, amely potenciálisan befolyásolhatja a malignus kamrai ritmuszavarok előfordulását, ezáltal a defibrillátor-terápia hatékonyságát.

1. táblázat. Az ICD implantációjának I. osztályú indikációi (2)

- 1 Kamrafibrilláció vagy hemodinamikai instabilitással járó tartós kamrai tachycardia kapcsán létrejött szívmegeállást követően, amennyiben a teljesen reverzibilis okok kizárhatóak (Evidenciaszint: A)
- 2 Strukturális szívbetegséghez társuló hemodinamikailag stabil vagy instabil tartós kamrai tachycardia esetén (Evidenciaszint: B)
- 3 Ismeretlen etiológiájú eszméletvesztés és szívelektrofiziológiai vizsgálat során indukált klinikailag releváns tartós kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció esetén (Evidenciaszint: B)
- 4 Posztinfarktusos betegeknek (legalább 40 nappal az akut infarktust követően), amennyiben a bal kamrai ejekciós frakció <35% és a betegek NYHA II-III funkcionális stádiumban vannak (Evidenciaszint: A)
- 5 Nem iszkémiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknek, amennyiben a bal kamrai ejekciós frakció <35% és a betegek NYHA II-III funkcionális stádiumban vannak (Evidenciaszint: B)
- 6 Posztinfarktusos betegeknek (legalább 40 nappal az akut infarktust követően), amennyiben a bal kamrai ejekciós frakció <30% és a betegek NYHA I funkcionális stádiumban vannak (Evidenciaszint: A)
- 7 Posztinfarktusos betegeknek, amennyiben nem tartós kamrai tachycardia dokumentált, a bal kamrai ejekciós frakció <40% és szívelektrofiziológiai vizsgálat során tartós kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció indukálható (Evidenciaszint: B)

Infarktus óta eltelt idő

A DINAMIT- és IRIS-vizsgálatok óta jól ismert, hogy a szívinfarktust követően 40 napon belül történt defibrillátor-implantáció nem csökkenti az össz mortalitást a konvencionális gyógyszeres kezeléssel szemben; ennek oka, hogy az ICD-ágban a hirtelen szívhalál csökkenését a nem hirtelen bekövetkező mortalitás növekedése ellensúlyozza (12, 13). Így a jelenlegi ajánlások alapján ebben a betegcsoportban a beültetés kontra-indikált. Azonban a krónikus posztinfarktusos betegeket beálogató primer prevenció vizsgálatokba randomizált betegek a szívinfarktustól az ICD-implantációig eltelt idő tekintetében is egy heterogén populációt alkotnak. A MADIT-II-vizsgálat alcsoport-elemzése ebben a vonatkozásban igazolta, hogy minél hosszabb idő telik el az infarktus és az ICD-implantáció között annál nagyobb a defibrillátor-terápia várható haszna (14). Emiatt tehát a régi, akár a 10 éven túli, infarktusos betegek esetében sem csökken az aritmiaszély, sőt éppen ez az a populáció, akik többet profitálnak az ICD-terápiából.

A jelenleg rizikóstratifikálásra használt paraméterek (korábbi szívinfarktus, EF, szívégtelenség-tünetek

megléte vagy hiánya stb.) alapján definiált magas kockázatú csoport, akik esetében indokolt az ICD-k beültetése csak a hirtelen szívhalált (HSZH) halt betegek egy töredékét fedik le, a HSZH-esetek döntő többsége az alapvetően alacsony rizikójú csoportokból származik (1). Szükség van tehát egyéb paraméterekre, amelyek a jelenlegiekénél megbízhatóbbak, másrészt a csökkent balkamra-funkciójú betegek mellett egy szélesebb betegpopulációra is kiterjeszthetők.

Következtetések

A jelenlegi primer prevenció indikációk alapján a betegek széles rétegében javasolt a defibrillátor beültetése, azonban ezek a betegek számos olyan kiindulási paraméterben különböznek, amelyek a mortalitást jelentősen befolyásolják, emiatt eltérő lehet az ICD-terápia hatékonysága az egyes alcsoportokban. Fontos azonban kiemelni, hogy az utólagos alcsoport-analízisek ahhoz nem rendelkeznek megfelelő statisztikai erővel, hogy a jelenlegi indikációs körből bizonyos alcsoportokat kizárjanak, esetleg új indikációkat állítsanak fel, azonban határérték-indikáció esetén segíthetik a döntés meghozatalát.

Irodalom

1. Myerburg RJ, Reddy V, Castellanos A. Indications of implantable cardioverter-defibrillators based on evidence and judgment. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 747–63.
2. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation* 2008; 117: 2820–40.
3. Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1111–21.
4. Myerburg RJ. Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2245–53.
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–40.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–83.
7. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882–90.
8. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–37.
9. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the Multicenter Automatic Defibrillation Trial (MADIT-II). *Circulation* 2006; 113: 2810–7.
10. Singh JP, Hall WJ, McNitt S, et al. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1712–20.
11. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA* 2008; 299: 2656–66.
12. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481–8.
13. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 1427–36.
14. Wilber DJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 1082–4.