

*XXV. výroční sjezd České kardiologické společnosti
Brno, 7. – 10. května 2017*

ICD SKORO (VŮBEC) NE?

aneb

máme dost důkazů?

Radek Pudil

*1.interní kardioangiologická klinika
Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice
Hradec Králové*



Doporučení pro implantaci ICD v doporučeních

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Sekundární prevence Implantace ICD se doporučuje ke snížení rizika náhlé smrti a celkové mortality u pacientů, kteří se zotavili z epizody komorové arytmie vyvolávající hemodynamickou nestabilitu a u nichž se předpokládá přežití delší než jeden rok v dobrém funkčním stavu.	I	A
Primární prevence Implantace ICD se doporučuje ke snížení rizika náhlé smrti a celkové mortality u pacientů se symptomatickým srdečním selháním (třída II–III podle NYHA) a s EFLK ≤ 35 % i přes ≥ 3 měsíce trvající OMT, při předpokladu podstatně delšího přežití než jeden rok v dobrém funkčním stavu a za předpokladu, že mají:		
• ICHS (pokud neprodělali IM v předchozích 40 dnech – viz níže),	I	A
• DKMP.	I	B
ICD se nedoporučuje implantovat v prvních 40 dnech po IM, protože implantace v uvedené době nezlepšuje prognózu.	III	A
Implantace ICD se nedoporučuje u pacientů ve třídě IV podle NYHA s těžkými symptomy nereagujícími na farmakoterapii, pokud nejsou kandidáty pro SRL, implantaci mechanické podpory funkce komor nebo transplantaci srdce.	III	C

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň znalostí
Implantace ICD je doporučena ke snížení rizika NSS u pacientů, kteří mají EFLK ≤ 35 % a symptomatické srdeční selhání (NYHA II–III) po ≥ 3 měsících optimální farmakoterapie a u kterých se očekává přežití v dobrém funkčním stavu alespoň jeden rok		
- ischemická etiologie (alespoň šest týdnů po infarktu myokardu)	I	A
- neischemická etiologie	I	B

Další metody prevence náhlé smrti:

- medikamentózní terapie (ACEi/ARB, MRA, BB (indikace I A)
- resynchronizační léčba (EF LK ≤ 35%, LBBB, QRS > 150ms - indikace I A, QRS 120-150ms - indikace I B)

Doporučení ESC

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Secondary prevention An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, and who are expected to survive for >1 year with good functional status.	I	A	223–226
Primary prevention An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II–III), and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than one year with good functional status, and they have: <ul style="list-style-type: none"> • IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days – see below). • DCM. 	I	A	149, 156, 227
	I	B	156, 157, 227
ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI as implantation at this time does not improve prognosis.	III	A	158, 228
ICD therapy is not recommended in patients in NYHA Class IV with severe symptoms refractory to pharmacological therapy unless they are candidates for CRT, a ventricular assist device, or cardiac transplantation.	III	C	229–233
Patients should be carefully evaluated by an experienced cardiologist before generator replacement, because management goals and the patient's needs and clinical status may have changed.	IIa	B	234–238
A wearable ICD may be considered for patients with HF who are at risk of sudden cardiac death for a limited period or as a bridge to an implanted device.	IIb	C	239–241

Východiska současných doporučení pro primárně preventivní implantaci ICD u NICMP

Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2004;292:2874–2879:

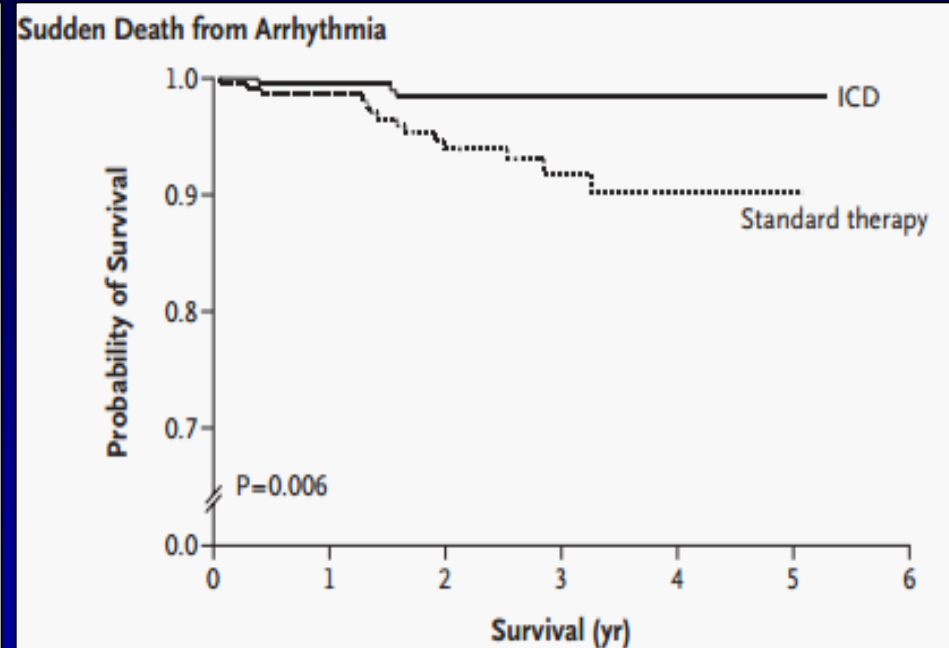
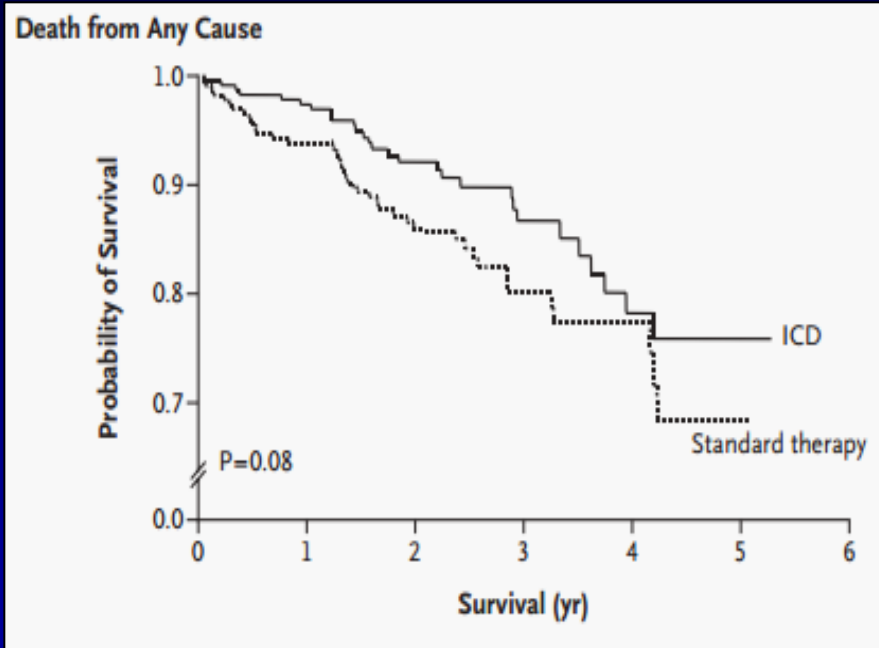
Analýza 5 randomizovaných studií (1854 pac. s NICMP):

- **ICD nebo CRT-D vs. medikace:** ↓ celkové mortality (HR = 0,69; 95% CI: 0,55-0,87; p = 0,002)
- **sekundární prevence:** ↓ celkové mortality (HR = 0,69; 95% CI: 0,39-1,24; p = 0,22!!, n = 256 pac.)
- **celkově:** 31% redukce mortality při ICD terapii (HR = 0,69; 95% CI: 0,56-0,86; p = 0,002).

Východiska současných doporučení pro primárně preventivní implantaci ICD u NICMP

Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH, Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004;350:2151–2158:

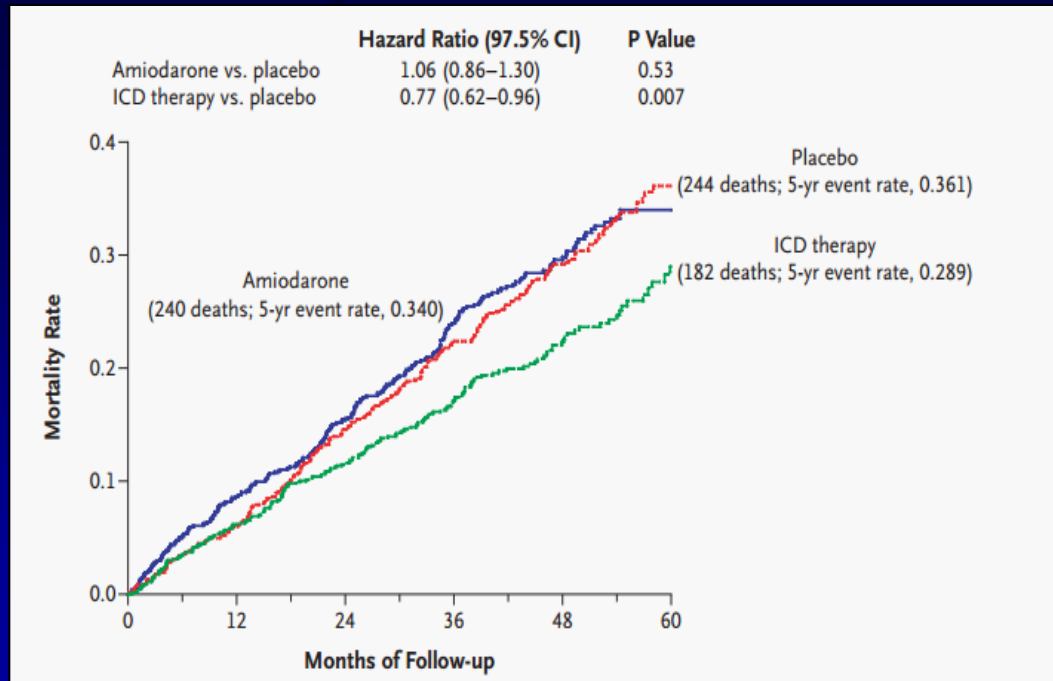
- 458 pac. s NICMP a EF LK pod 36% + předčasné KES/nsKT
- randomizace 1:1 k 1-dutinovému ICD nebo medikaci



Východiska současných doporučení pro primárně preventivní implantaci ICD u NICMP

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.

- 2521 pac. (NYHA II a III, EF LK pod 35%)
- randomizace 1:1:1 k: konvenční terapie + placebo: konvenční terapie + amiodaron: konvenční terapie + ICD



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 29, 2016

VOL. 375 NO. 13

Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure

Lars Køber, M.D., D.M.Sc., Jens J. Thune, M.D., Ph.D., Jens C. Nielsen, M.D., D.M.Sc., Jens Haarbo, M.D., D.M.Sc., Lars Videbæk, M.D., Ph.D., Eva Korup, M.D., Ph.D., Gunnar Jensen, M.D., Ph.D., Per Hildebrandt, M.D., D.M.Sc., Flemming H. Steffensen, M.D., Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc., Hans Eiskjær, M.D., D.M.Sc., Axel Brandes, M.D., Anna M. Thøgersen, M.D., Ph.D., Finn Gustafsson, M.D., D.M.Sc., Kenneth Egstrup, M.D., D.M.Sc., Regitze Videbæk, M.D., Christian Hassager, M.D., D.M.Sc., Jesper H. Svendsen, M.D., D.M.Sc., Dan E. Høfsten, M.D., Ph.D., Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc., and Steen Pehrson, M.D., D.M.Sc., for the DANISH Investigators*

Východiska studie DANISH

- ICD přineslo podstatné snížení mortality výskytu náhlé smrti a celkové mortality i ICHS
- pro indikace implantace ICD u nemocných s neischemickou KMP absentují validní data

COMPANION STUDY (The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure)

- 1520 pac. NYHA III/IV - implantace CRT nebo CRT-D:
- CRT i CRT-D snížily mortalitu (all cause mortality)
- ale: CRT-D nebyl lepší než CRT sama

SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial):

- 2521 pacientů (50% pacientů neischemická etiologie)
- snížení mortality u pacientů s ICD a NYHA II (- žádný neměl CRT)

Další faktor:

- terapie pacientů s neischemickým selháním se významně změnila

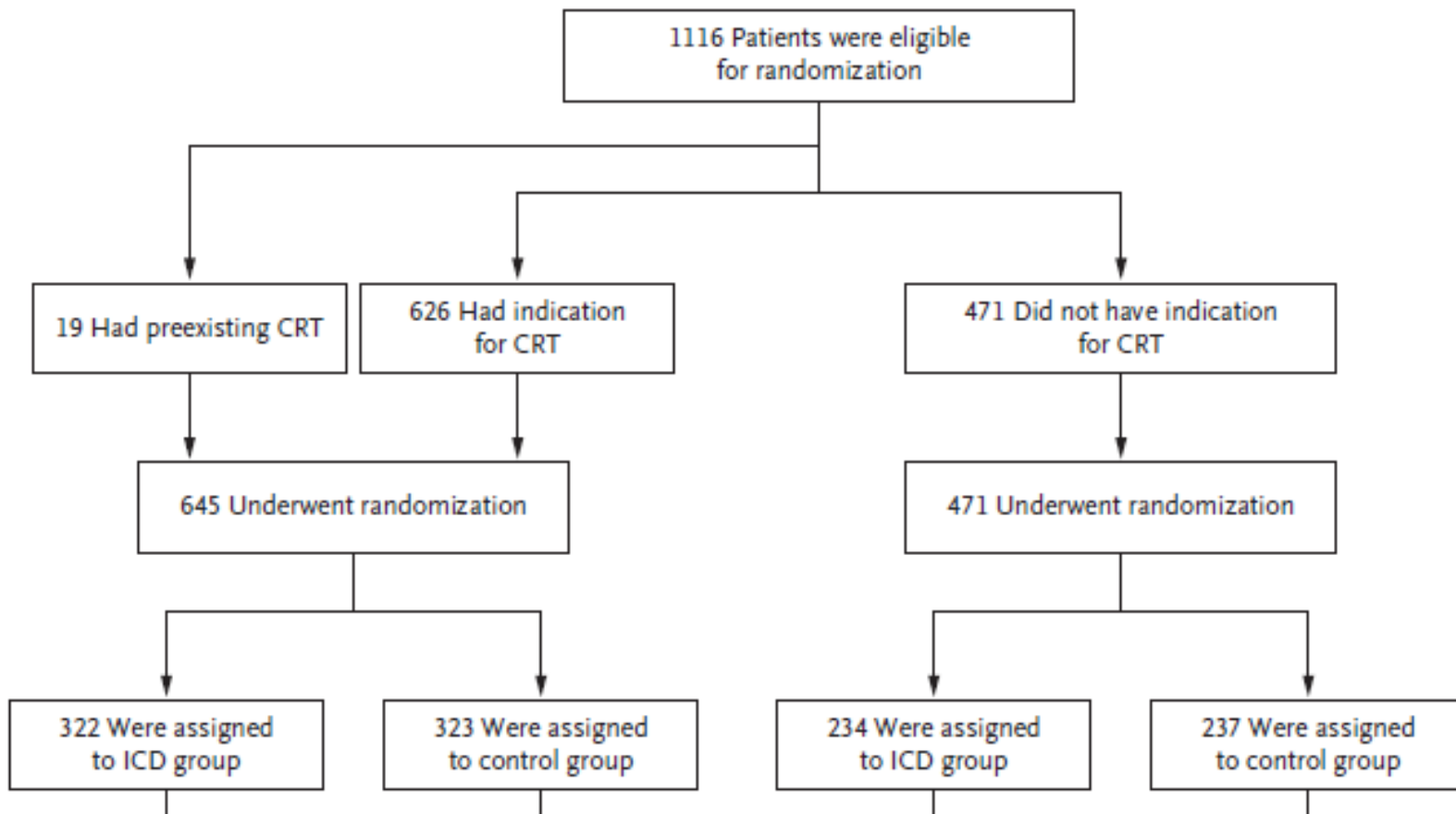
Východiska studie DANISH

rozdíly v terapii pacientů ve studiích

Comparison of trials

	DEFINITE	Scd-HeFT	COMPANION	DANISH
Number	458	2521	1520	1116
Number in ICD arm	229	829	595	556
Age (years)	58	60	66	63
Non-ischemic (%)	100	48	45	100
CRT (%)	-	-	100	100
QRS (ms)	112	NA	160	146
ACEi/ARB (%)	86-97	94	90	97
Beta-blocker (%)	85	69	68	92
MRA (%)	NA	20	55	58
F-U (median; mo)	29	46	16	68

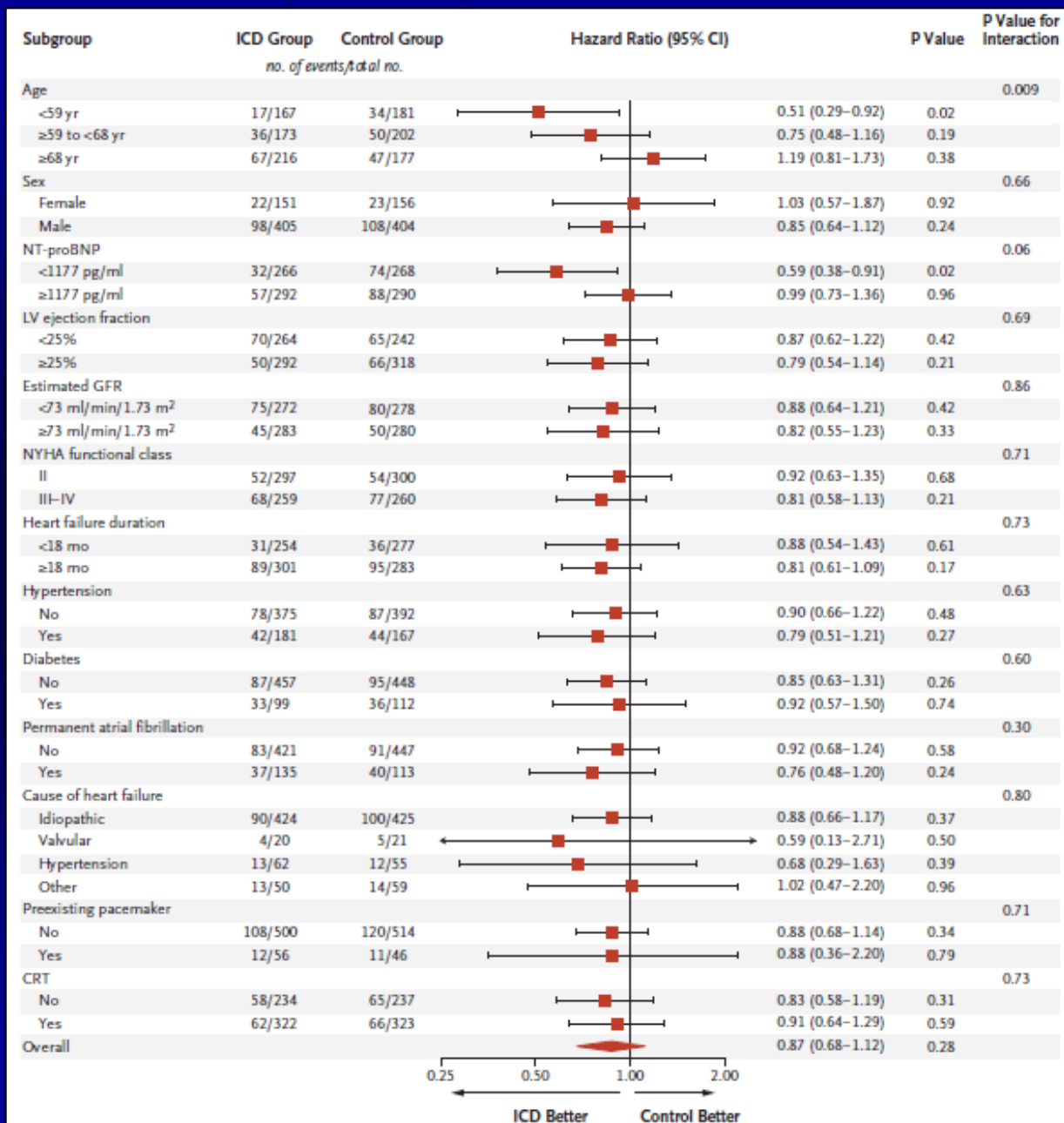
Design studie DANISH



Výsledky studie DANISH

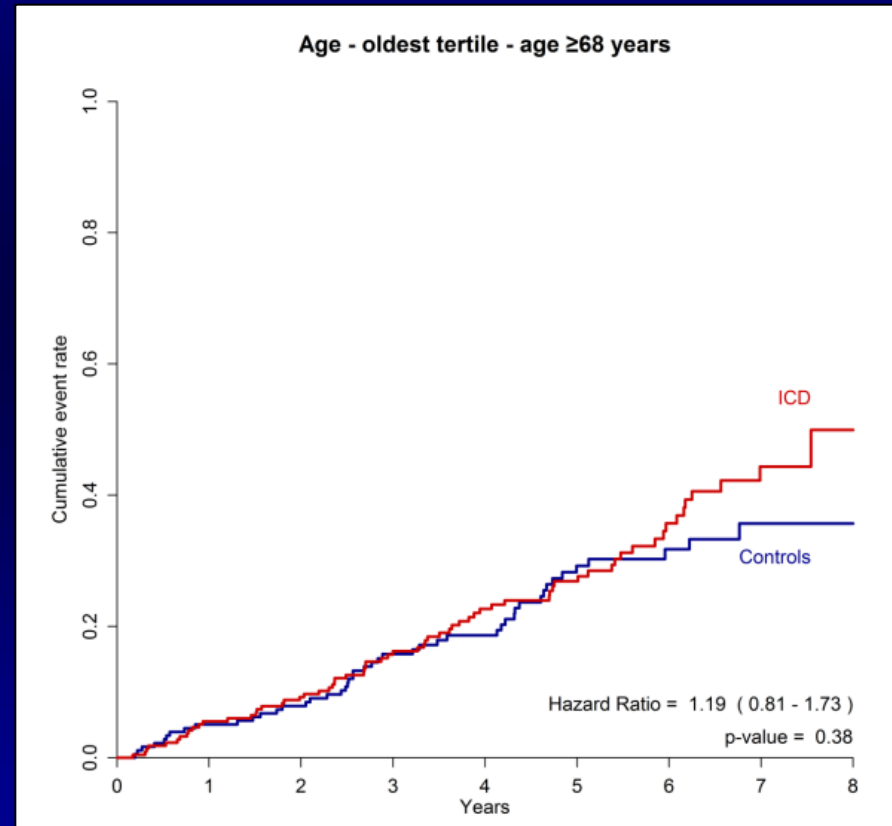
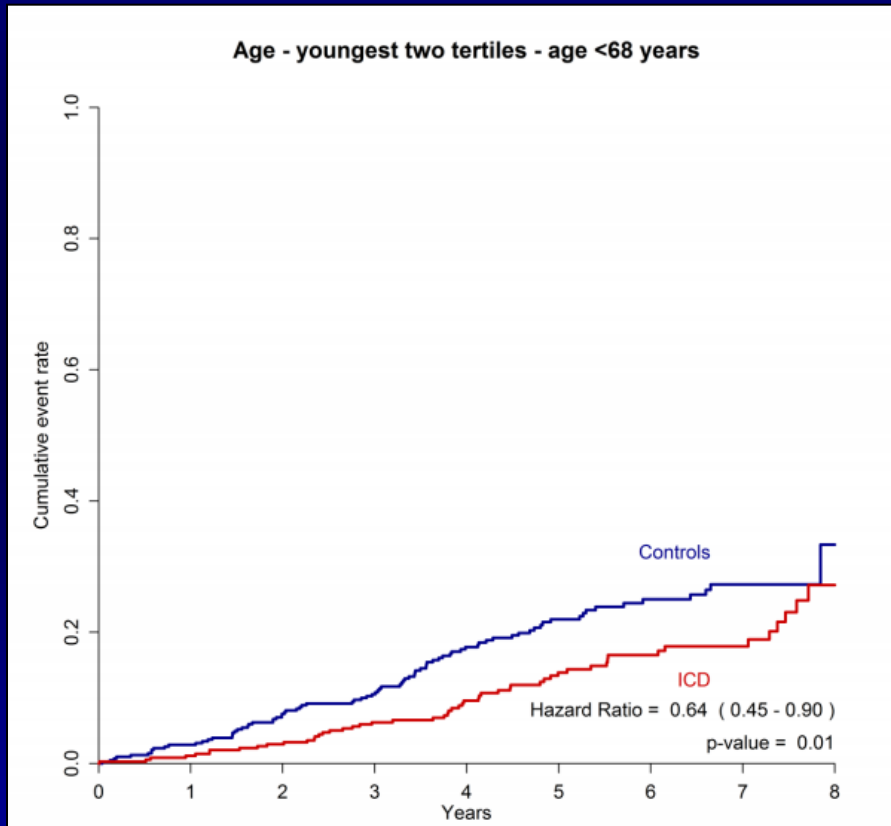
Outcome	ICD Group† (N= 556)	Control Group† (N= 560)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients/total no. (%)</i>			
Death from any cause	120 (21.6)	131 (23.4)	0.87 (0.68–1.12)	0.28
Cardiovascular death	77 (13.8)	95 (17.0)	0.77 (0.57–1.05)	0.10
Sudden cardiac death	24 (4.3)	46 (8.2)	0.50 (0.31–0.82)	0.005
Other cardiovascular death	53 (9.5)	49 (8.8)	1.03 (0.70–1.52)	0.89
Noncardiovascular death	43 (7.7)	36 (6.4)	1.12 (0.72–1.76)	0.60
Resuscitated cardiac arrest or sustained VT	26 (4.7)	25 (4.5)	1.03 (0.59–1.79)	0.91
Cardiac arrest	11 (2.0)	14 (2.5)	0.79 (0.36–1.75)	0.56
Sustained VT requiring medical intervention or electrical conversion	16 (2.9)	14 (2.5)	1.12 (0.54–2.30)	0.76
			Odds Ratio (95% CI)	
Device infection	27 (4.9)	20 (3.6)	1.38 (0.73–2.63)	0.29
CRT‡	15/322 (4.7)	18/323 (5.6)	0.83 (0.38–1.78)	0.60
No CRT‡	12/234 (5.1)	2/237 (0.8)	6.35 (1.38–58.87)	0.006
Serious device infection§	15 (2.7)	13 (2.3)	1.17 (0.51–2.69)	0.69
CRT‡	9/322 (2.8)	11/323 (3.4)	0.82 (0.29–2.20)	0.65
No CRT‡	6/234 (2.6)	2/237 (0.8)	3.09 (0.54–31.56)	0.24
Bleeding requiring intervention	1 (0.2)	0	—	—
Pneumothorax	11 (2.0)	6 (1.1)	1.86 (0.68–5.08)	0.22
Inappropriate shocks	33 (5.9)	0	—	—

Výsledky studie DANISH



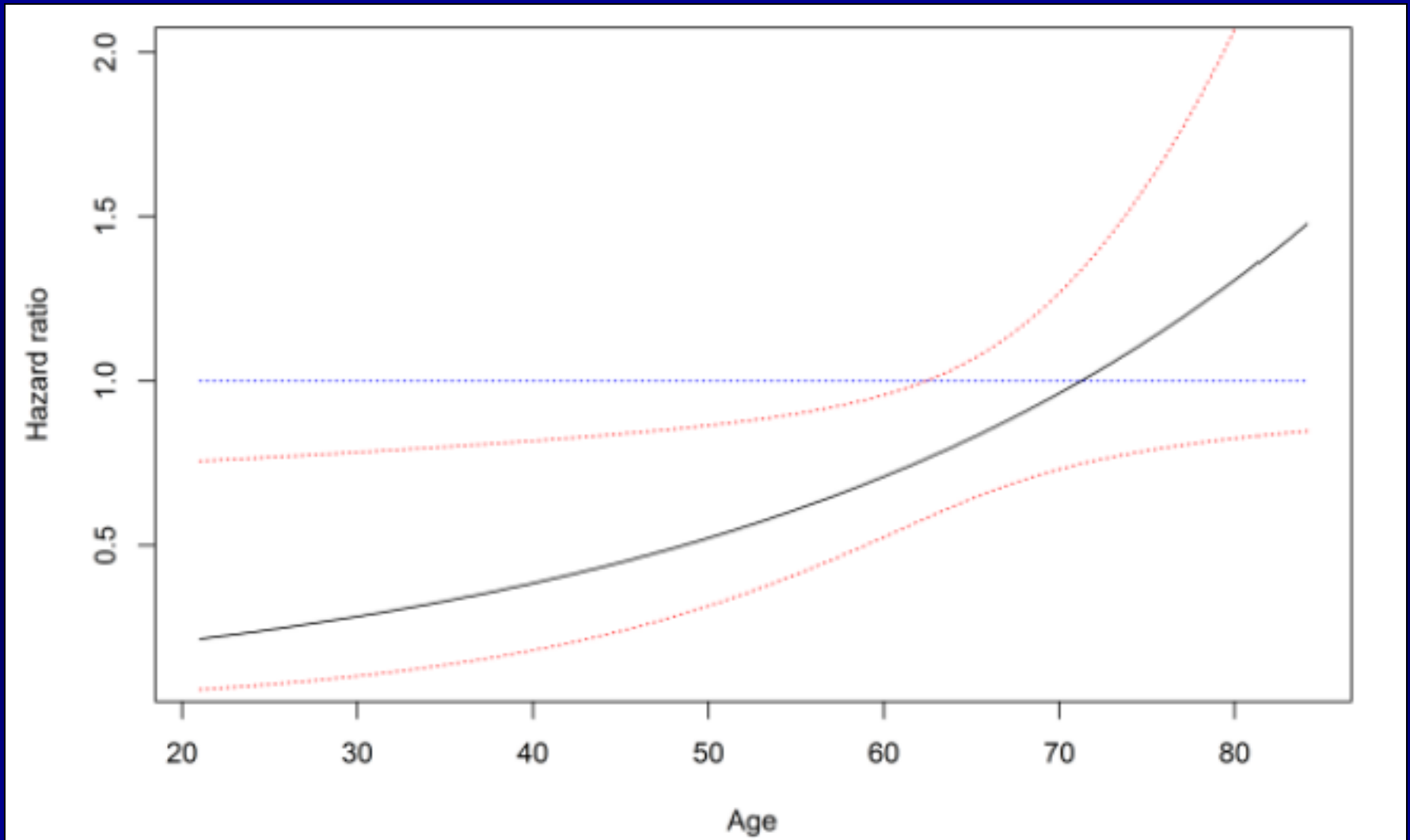
Výsledky studie DANISH

Subgroup	ICD Group <i>no. of events/total no.</i>	Control Group <i>no. of events/total no.</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	P Value for Interaction
Age					0.009
<59 yr	17/167	34/181	0.51 (0.29-0.92)	0.02	
≥59 to <68 yr	36/173	50/202	0.75 (0.48-1.16)	0.19	
≥68 yr	67/216	47/177	1.19 (0.81-1.73)	0.38	



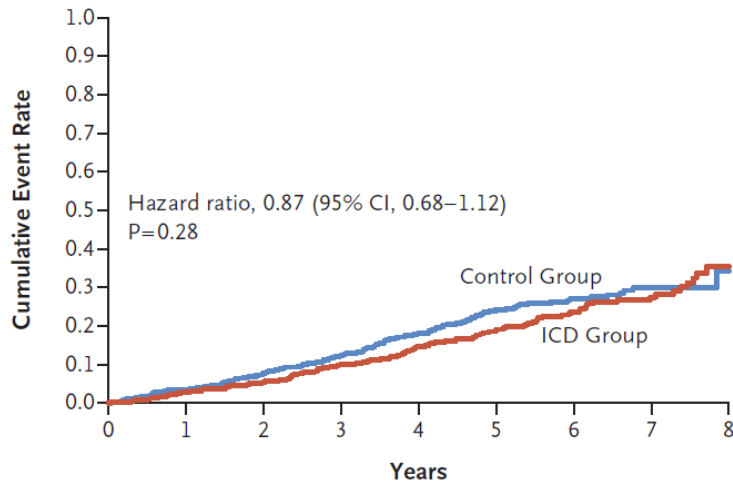
Výsledky studie DANISH

riziko náhlé smrti v závislosti na věku

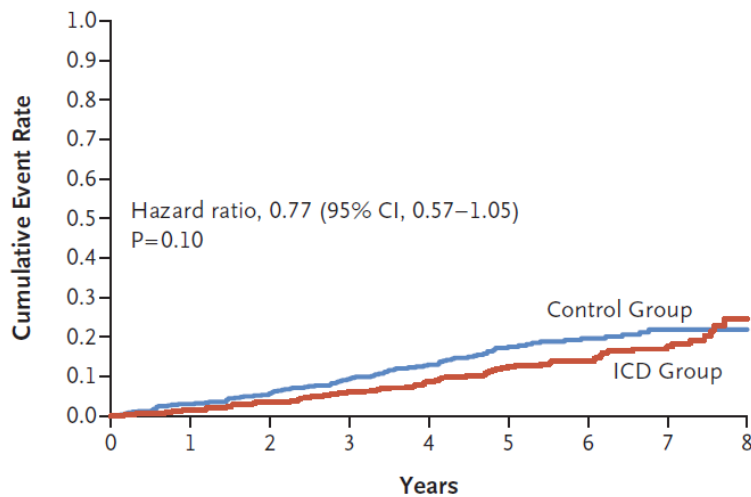


Výsledky studie DANISH

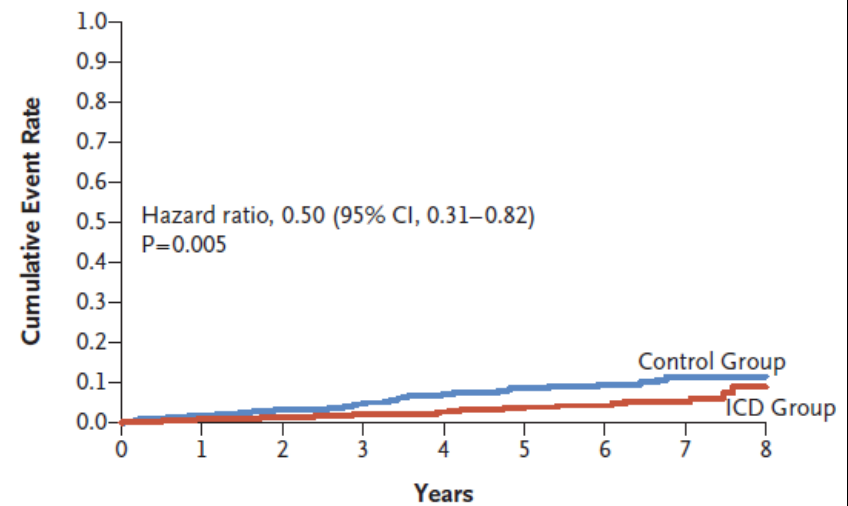
A Death from Any Cause



B Cardiovascular Death



C Sudden Cardiac Death



Závěry studie DANISH

CONCLUSIONS

In this trial, prophylactic ICD implantation in patients with symptomatic systolic heart failure not caused by coronary artery disease was not associated with a significantly lower long-term rate of death from any cause than was usual clinical care. (Funded by Medtronic and others; DANISH ClinicalTrials.gov number, NCT00542945.)

N ENGL J MED 375;13 NEJM.ORG SEPTEMBER 29, 2016

EDITORIAL

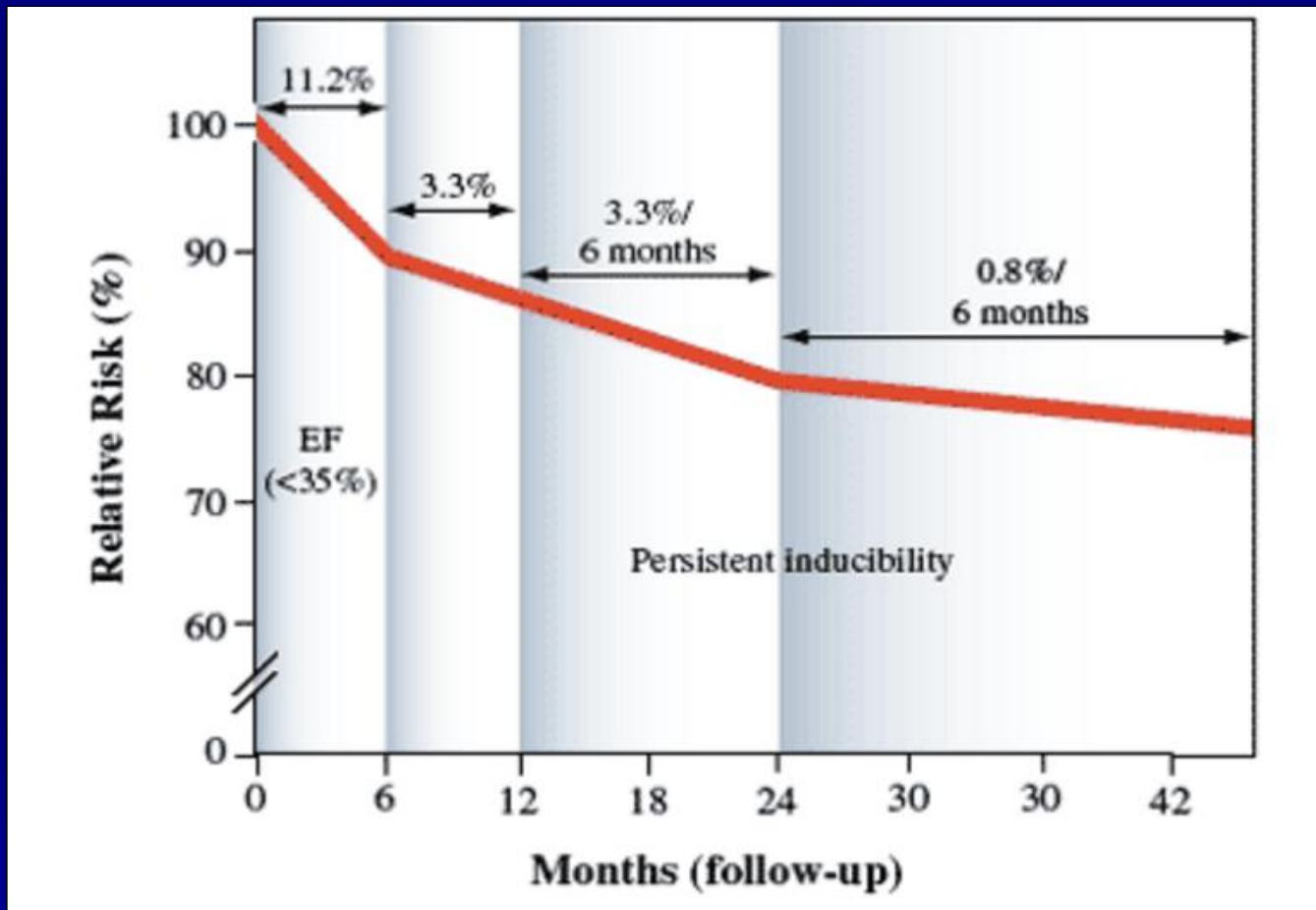
Does Anyone Really Believe the Results of the DANISH Trial?—Implanting an ICD in Nonischemic Cardiomyopathy Patients

J. ROD GIMBEL, M.D.,* and JUDITH MACKALL, M.D.†

From the *Columbia-St. Mary's Hospital, Cardiology, Milwaukee, Wisconsin; and †Division of Cardiology University Hospitals Cleveland Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

Analýza některých dat studie DANISH

- příliš dlouhá doba od stanovení diagnózy HF (18-24 měs., tedy relativně stabilní vs. realita: nutné řešit rychleji!)
- a tedy možná nižší riziko SCD

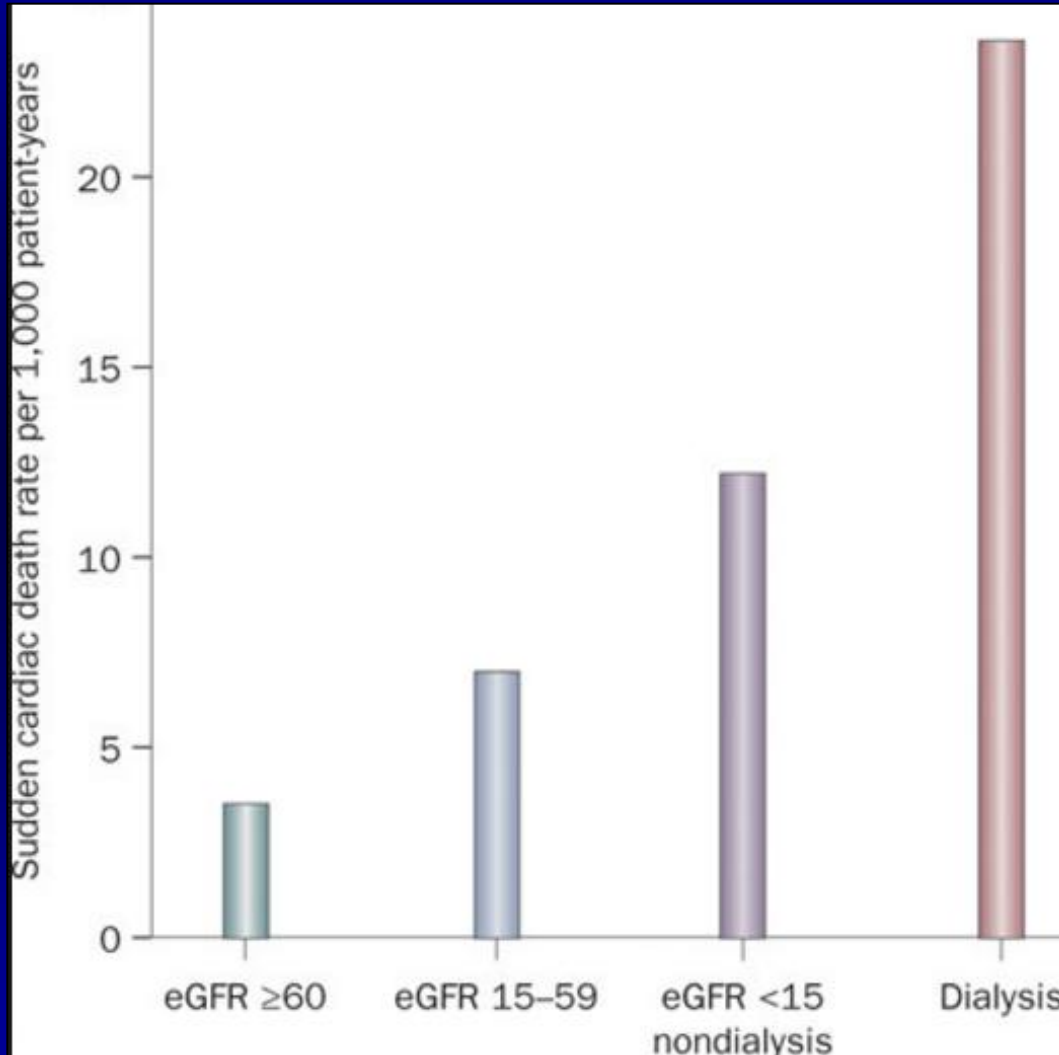


Myerburg RJ et al. Circulation. 1992;85:I2-I10.

Myerburg RJ et al.. Harrison's Principles of Internal Medicine McGraw-Hill; 1998: 228-233.

Analýza některých dat studie DANISH

- absence pacientů s těžkým renálním selháním
- tj. absence velmi rizikové skupiny



První metaanalýzy celkové mortality u NICMP (kvalita analýz?)

- ICD snižuje celkovou mortalitu (HR = 0,78, 95% CI: 0,66-0,92; p = 0,003) i SCD (HR = 0,46, 95% CI: 0,29-0,71; p = 0.0005) více u mladších
- u pacientů s CRT snížení není signifikantní (HR = 0,71, 95% CI: 0,40-1,26)

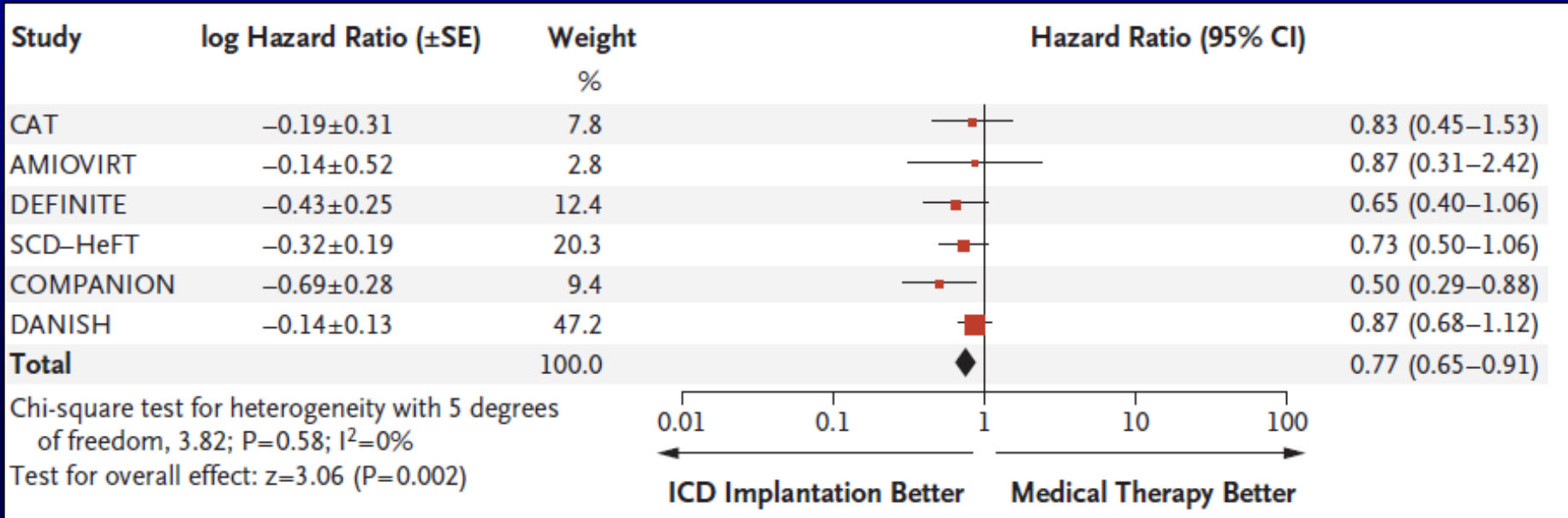
Stavrakis et al. Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiovasc Electrophysiol. 2017 Mar 18. doi: 10.1111/jce.13204

ICD vs. medikamentózní terapie:

- mortalita ze všech příčin: (HR 0.46; 95% CI, 0.30-0.71; P < 0.001)

Akel T, Lafferty J. Implantable Cardioverter Defibrillators for primary prevention in patients with Nonischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovasc Ther. 2017 Jan 27. doi: 10.1111/1755-5922.12253.

Metaanalýza studií zahrnujících neischemickou KMP a ICD



Ačkoliv žádná z výše uvedených (vyjma DANISH) studií nebyla designována k přesnému řešení otázky, ukazuje se, že implantace ICD má spíše pozitivní efekt na celkovou mortalitu.

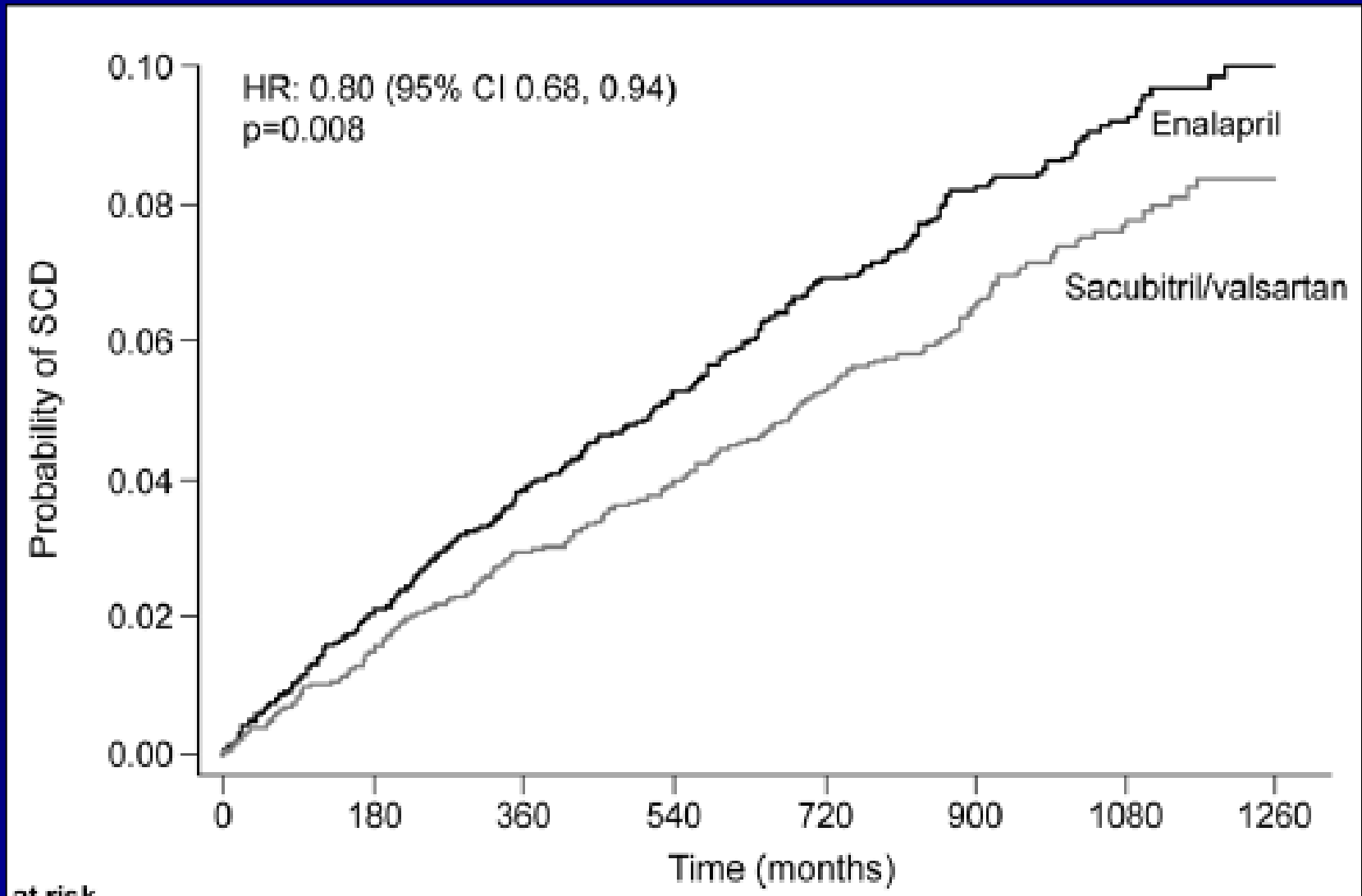
Nové léčebné možnosti (ARNi) a vliv na KV mortalitu

Outcome	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	Hazard Ratio or Difference (95% CI)	P Value
Primary composite outcome — no. (%)				
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure	914 (21.8)	1117 (26.5)	0.80 (0.73–0.87)	<0.001
Death from cardiovascular causes	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001
First hospitalization for worsening heart failure	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71–0.89)	<0.001
Secondary outcomes — no. (%)				
Death from any cause	711 (17.0)	835 (19.8)	0.84 (0.76–0.93)	<0.001
Change in KCCQ clinical summary score at 8 mo†	-2.99±0.36	-4.63±0.36	1.64 (0.63–2.65)	0.001
New-onset atrial fibrillation‡	84 (3.1)	83 (3.1)	0.97 (0.72–1.31)	0.83
Decline in renal function§	94 (2.2)	108 (2.6)	0.86 (0.65–1.13)	0.28

Nové léčebné možnosti (ARNi) a vliv na KV mortalitu

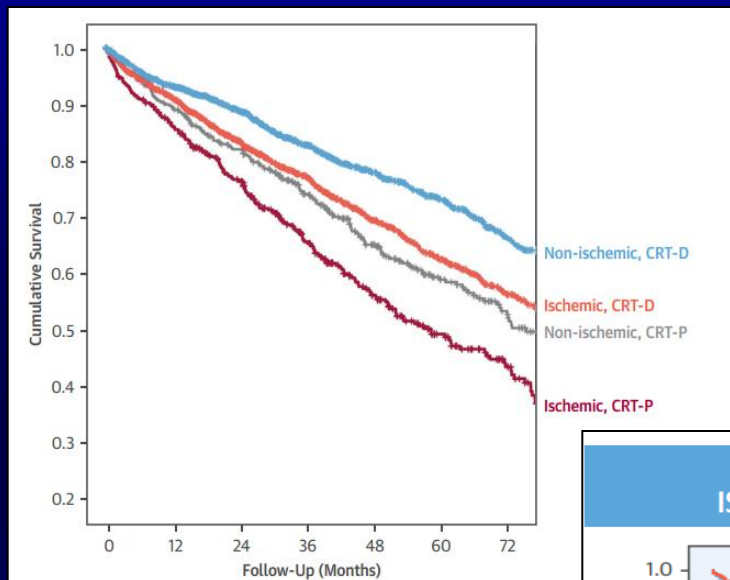
	LCZ			Enalapril			HR (95% CI) P-value LCZ vs. Enalapril
	N	% of patients	% of deaths	N	% of patients	% of deaths	
Total deaths	711	17.0	100	835	19.8	100	0.84 (0.76, 0.93) P = 0.001
Cardiovascular death	558	13.3	78.5	693	16.5	83.0	0.80 (0.72, 0.89) P < 0.001
Sudden death	250	6.0	35.2	311	7.4	37.2	0.80 (0.68, 0.94) P = 0.008
Last contact <1 h	167	4.0	23.5	213	5.1	25.5	0.78 (0.64–0.95) P = 0.015
1–24 h	83	2.0	11.7	98	2.3	11.7	0.84 (0.63–1.13) P = 0.26
Worsening heart failure	147	3.5	20.7	184	4.4	22.0	0.79 (0.64, 0.98) P = 0.034
Other cardiovascular	161	3.8	22.6	198	4.7	23.7	0.81 (0.66–1.00) P = 0.045
Fatal MI	24	0.6	3.4	33	0.8	4.0	0.73 (0.43, 1.23) P = 0.24
Fatal stroke	30	0.7	4.2	34	0.8	4.1	0.88 (0.54, 1.44) P = 0.62
Presumed sudden death	26	0.6	3.7	23	0.5	2.8	1.12 (0.64, 1.96) P = 0.69
Presumed cardiovascular death	67	1.6	9.4	95	2.3	11.4	0.70 (0.51, 0.95) P = 0.024

Nové léčebné možnosti (ARNi) a vliv na KV mortalitu



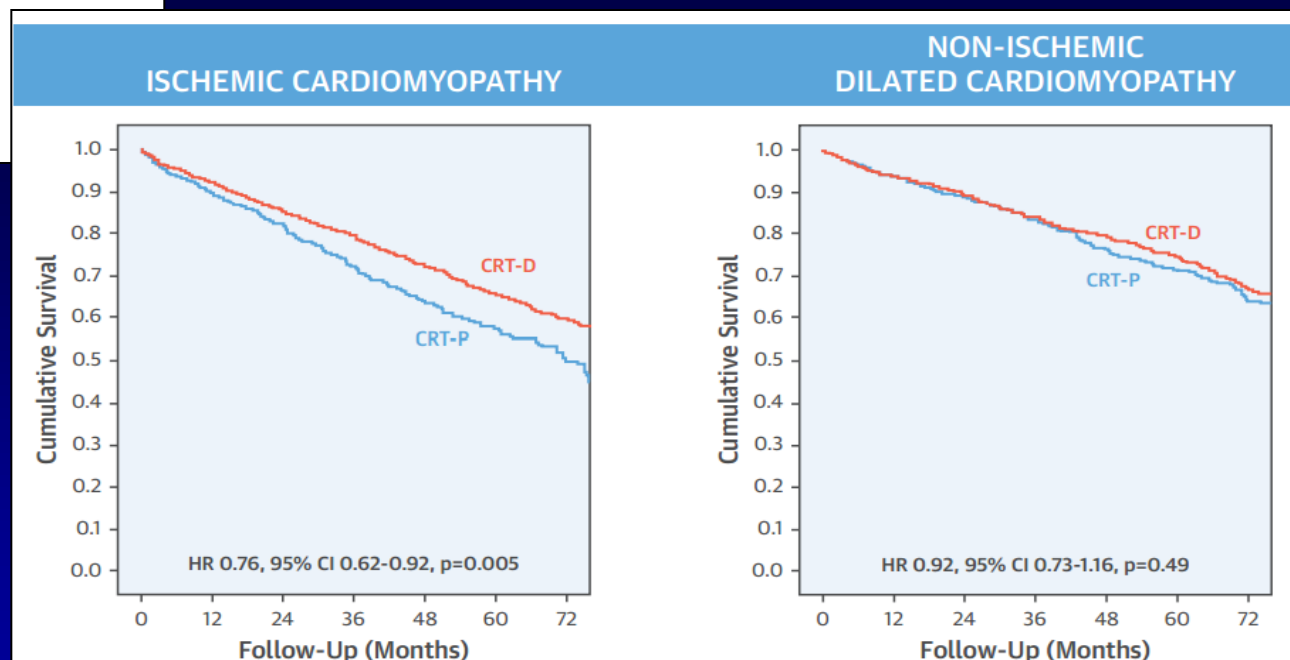
CRT a CRT-D v závislosti na myokardiálním substrátu

- observační studie: 5,307 pacientů s DCM nebo ICM, 4 037 CRT-D a 1270 pac. CRT



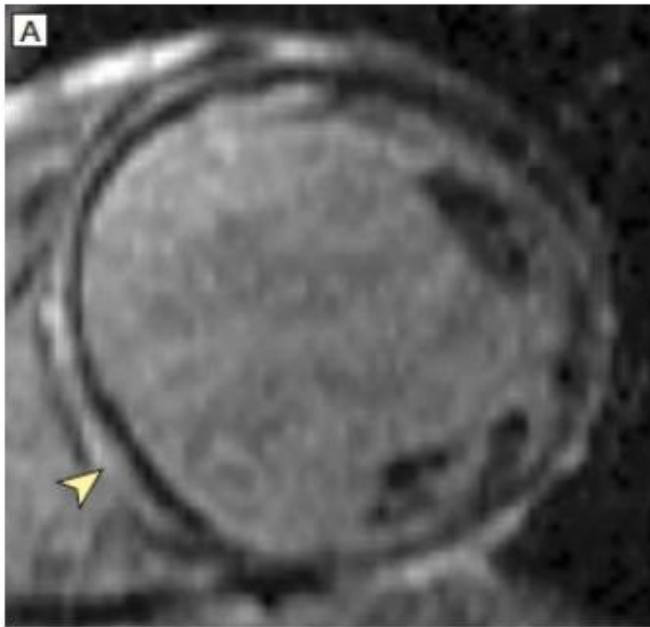
Neadjustované přežití

Adjustované přežití



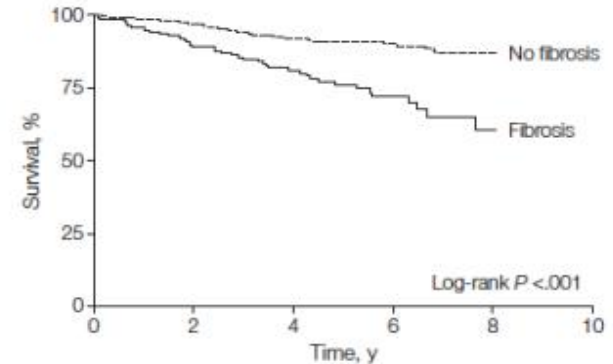
Možnosti zobrazovacích metod?

Can mid-wall fibrosis help?



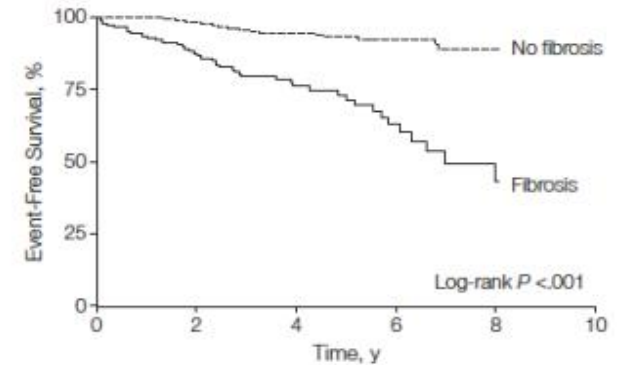
Gulati et al; JAMA 2013; 39: 896-908

A All-cause mortality



No. at risk	0	2	4	6	8	10
No fibrosis	330	318	260	136	51	
Fibrosis	142	122	99	39	13	

C Sudden cardiac death or aborted sudden cardiac death



No. at risk	0	2	4	6	8	10
No fibrosis	330	314	180	92	25	
Fibrosis	142	111	67	24	7	

Take home messages....

- dosavadní doporučení jsou stále platná a odrážejí současné znalosti
- významně se proměnila terapie pacientů se srdečním selháním od doby, kdy byly položeny důkazy pro dnešní indikace (CRT, nová medikace, ablační techniky, „wearable ICD“)
- primárně preventivní implantace:
 - výsledky některých studií ukazují, že možná existuje skupina nemocných, kteří nemusí významně profitovat z hlediska celkové mortality z implantace ICD
 - tyto výsledky nejsou jednoznačné
 - je nutná riziková stratifikace
 - doposud však neznáme principy této stratifikace (nové studie)
- sekundárně preventivní implantace má daná pravidla a v dohledné době se nejspíše nebudou významně měnit



...děkuji za pozornost.