

# Primárně profylaktické implantace ICD u dilatované KMP - kontra



Jiří Plášek, Kardiovaskulární oddělení  
FN Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

# Agenda:

- Co nám říkají guidelines?
- Co nám říkají muzejní kousky?
- Rozdíly mezi PP studiiemi
- Vliv CRT na NSS
- NSS u NICM
- Věk a NICM
- Komplikace přístrojové léčby

Považujete tento vůz za moderní a spolehlivý?

A. Ano

B. Ne

C. Nevím

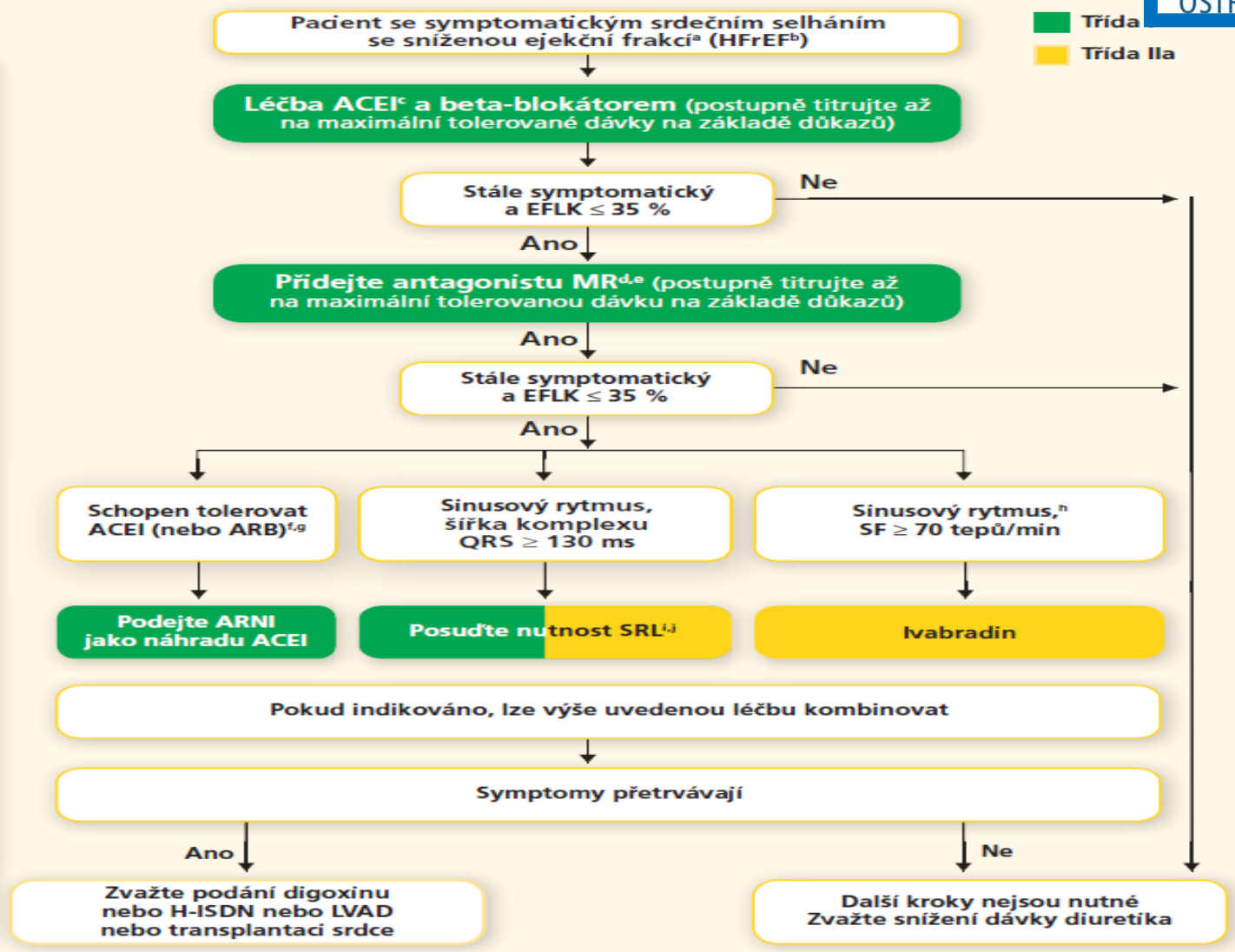


Škoda Favorit LX rok výroby 1995

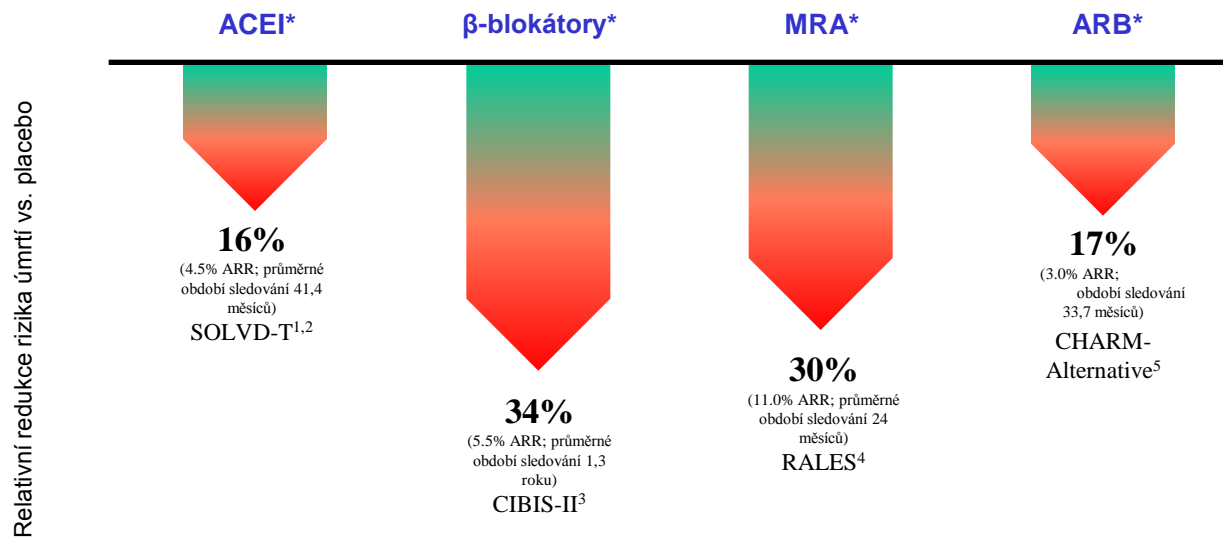
# Algoritmus léčby srdečního selhání

Diuretika ke zmírnění symptomů a známek městnání

Pokud je EFLK  $\leq 35\%$  i přes OMT nebo při anamnéze symptomatických KT/FK, implantujte ICD

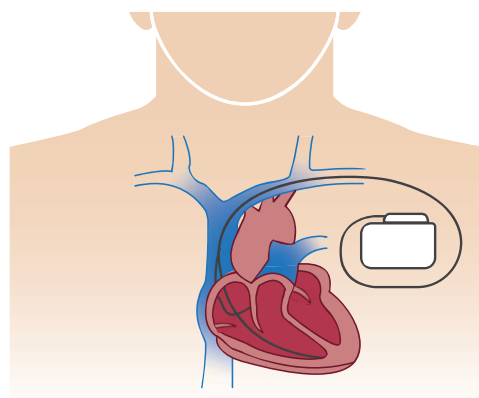


# Redukce mortality



1. McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787–847; 2. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302;
3. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 4. Pitt et al. N Engl J Med 1999;341:709-17;–50;
5. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6; 6. Go et al. Circulation 2014;129:e28-e292;
7. Yancy et al. Circulation 2013;128:e240–327; 8. Levy et al. N Engl J Med 2002;347:1397–402

# sakubitril/valsartan - redukce NSS, nebylo ovlivněn přítomností implantabilních kardioverter-defibrilátorů (ICD)



	Náhlá srdeční úmrtí n (%)	Hazard ratio, sakubitril/valsartan vs enalapril (95% CI)	p-hodnota pro interakci
-ICD	525 (93.6%)	0.82 (0.69–0.98)	0.17
+ICD	36 (6.4%)	0.49 (0.25–0.98)	

Z KV úmrtí (13.3 vs 16.5%) , 44.8% bylo náhlých a 26.5% selhání srdce jako pumpy, obojí typ úmrtí byl redukován S-V (HR 0.80; 95% CI 0.68–0.94;  $p = 0.008$  pro NSS, a HR 0.79; 95% CI 0.64–0.98;  $p = 0.034$  pro SS)

# Co je důležité u metaanalýz?

Study or Subgroup	ICD		no ICD		Weight
	Events	Total	Events	Total	
CAT 2002	13	50	17	54	5.3%
AMIOVIRT 2003	6	51	7	52	1.9%
DEFINITE 2004	28	229	40	229	9.9%
SCD-HeFT (vs Amiodarone) 2005 *	43	199	108	419	20.4%
SCD-HeFT (vs placebo) 2005 *	43	199	110	394	20.7%
Pro-ICD 2015	1	8	5	11	0.5%
DANISH 2016	120	556	131	560	41.4%
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1292</b>		<b>1719</b>	<b>100.0%</b>

Total events

254

418

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ;  $\chi^2 = 2.90$ ,  $df = 6$  ( $P = 0.82$ );  $I^2 = 0\%$

Test for overall effect:  $Z = 2.47$  ( $P = 0.01$ )



# CAT 1991-1997

**TABLE 1. Primary and Secondary End Points**

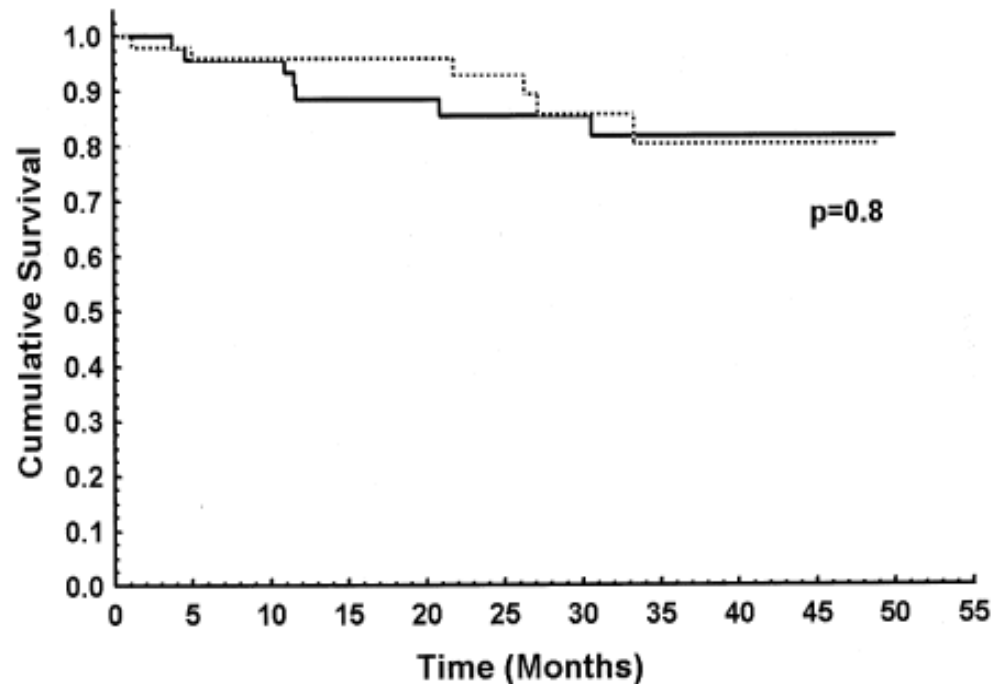
End Point	Incidence at 1 y	Patients	All	ICD Treatment	Control Group	P
Randomized			104	50	54	
Sex, male/female			83/21	43/7	40/14	NS
Follow-up, mo (per protocol)			22.8±4.3	22.7±4.5	22.9±4.2	NS
Follow-up, y (per August 2000)			5.5±2.2	5.7±2.2	5.2±2.1	NS
Age, y			52±11	52±12	52±10	NS
Duration of symptoms, mo (median)			3.0	3.0	2.5	NS
Baseline violators			19	8	11	NS
Class of heart failure						
NYHA II			65.3%	66.7%	64.1%	] NS
NYHA III			34.6%	33.3%	35.8%	
Orthopnoe			3.0%	4.1%	2.0%	NS
Edema			8.9%	8.3%	9.4%	NS
Ejection fraction, %			24±7	24±6	25±8	NS
<b>β-Blocker</b>			<b>3.8%</b>	<b>4.0%</b>	<b>3.7%</b>	<b>NS</b>
Ca antagonist			11.5%	16.0%	7.4%	NS
Digitalis			80.8%	86.0%	75.9%	NS
Diuretics			86.5%	88.0%	85.2%	NS
Nitrates			28.8%	32.0%	25.9%	NS
ACE inhibitor			96.2%	94.0%	98.1%	NS
Warfarin			29.8%	24.0%	35.2%	NS



# AMIOVIRT 1996-2000

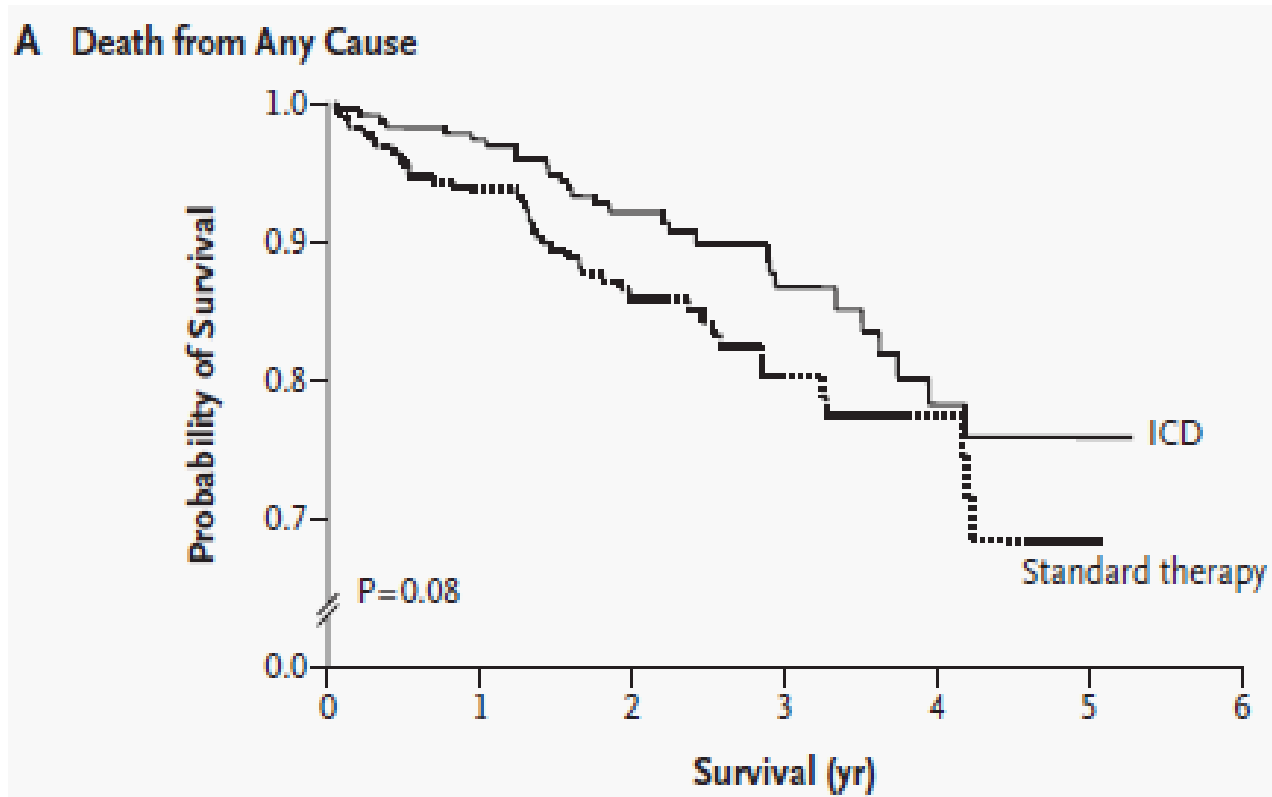
- Mortalita i kvalita života byla srovnatelná v obou skupinách
- Trend k nižšímu výskytu arytmií v amiodaronové větvi

	Amiodarone	ICD	p Value
Beta-blocker (%)	50	53	0.5
ACE inhibitor (%)	81	90	0.4
Digoxin (%)	67	71	0.5
Diuretic (%)	67	71	0.5
Spironolactone (%)	19	20	0.9



# DEFINITE 1998-2003

- Bez průkazu mortalitního benefitu<sup>1</sup>
- Dvojnásobný počet adekvátních výbojů v aktivní větvi než fatálních příhod v kontrolní<sup>2</sup>



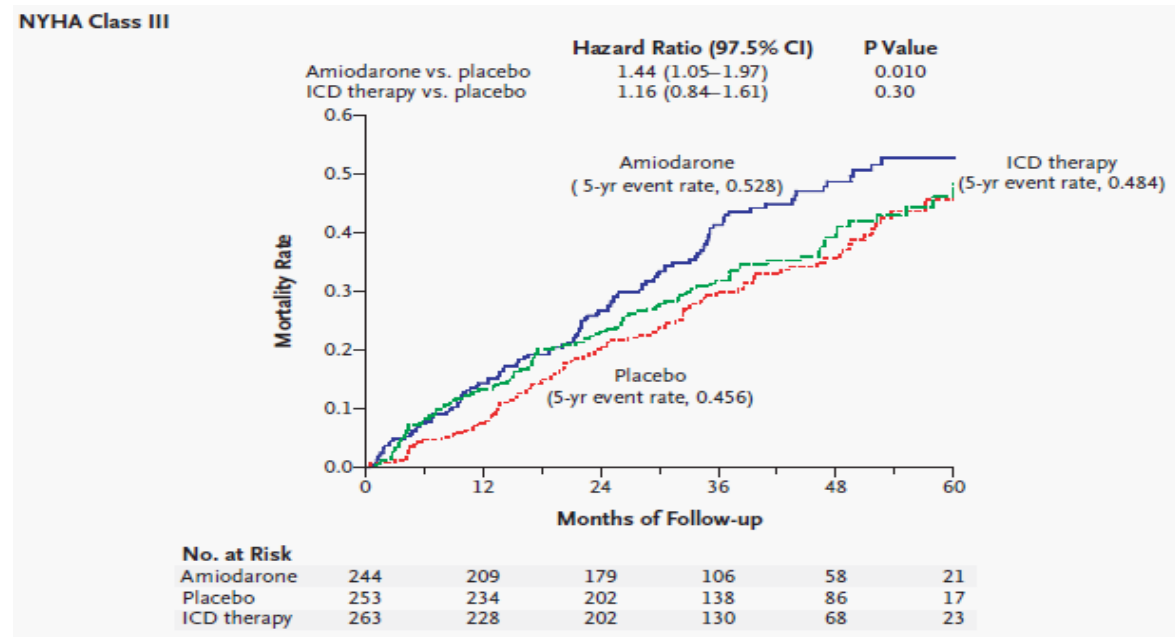
1. Kadish A et al. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2151-8.
2. Ellenbogen KA et al. Circulation 2006;113:776-82

# SCD-HeFT 1997-2003

- Non-compliance 27% - převážně amiodaronová větev
- ICD: 5% perioperační komplikace 9% celkově 11% cross-over z ostatních větví, **jen 48% dKMP, ženy 23%**
- Při krea  $\geq 220$  bez profitu z ICD, NYHA III bez benefitu z ICD terapie
- **Benefit pouze u**

**Pac. < 65 let**

- Cost-efektivní až  
Za 8 let
- 21% adekvátních  
výbojů, ale 7%  
redukce mortality

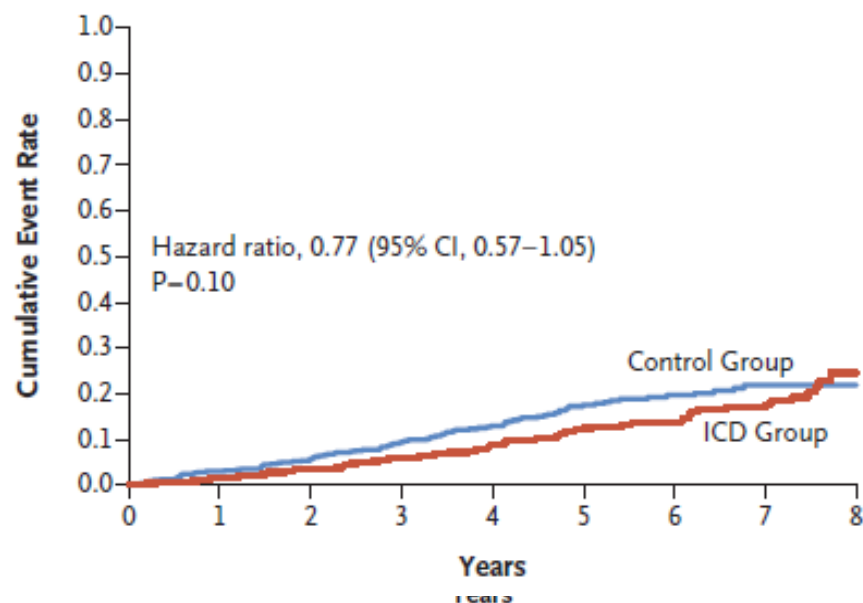


1. Bardy GH et al. N Engl J Med. 2005 Jan 20;352(3):225-37.
2. Mark DB et al. Circulation 2006;114:135–42
3. Neth Heart J. 2009 Mar;17(3):107-10.

# DANISH 2008-2014

- Neodpovídající obecné populaci NICM (incl. maximální medikace, NT-pro-BNP nad 200pg/ml/ excl. FS, HD, ICD rameno má NT-pro-BNP o 48% vyšší)
- Celkově není mortalitní benefit<sup>1</sup>
- pokud chceme nějaký najít musíme provést subanalýzu pacientů mladších 68 let<sup>2</sup>

B Cardiovascular Death



1. Koeber L et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1221–1230.
2. Elming M et al. *Circulation.* 2017;136:1772–1780

# DANISH vs. realita

- Průměrný věk 63 let
- FS excludována
- Ženy 27%
- Hemodialyzovaní excludováni
- EF LK 25%



- Průměrný věk 70 let
- 30-40% FS
- U NICM až 50% ženy
- Renální insuficience 1/3 populace
- EF LK 30%

# Vliv CRT na NSS/arytmie

- Při LBBB dochází u valné většiny pacientů k pozitivní remodelaci, zlepšení EF LK a poklesu incidence kom.arytmií<sup>1,2</sup>
- Po vyřazení pacientů s CRT jsou inkonkluzivní studie: DANISH (58%), COMPANION (79%),

1. Mathias A, Moss AJ, McNitt S, et al.. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 1268-76.

2. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, et al.. Circulation 2014; 130: 2278-86.



# Rozdíly mezi studiemi

- CAT, AMIOVIRT, DEFINITE – ICD vs farmakoterapie
- SCD-HeFT – amiodaron vs ICD vs placebo
- COMPANION – OMT vs OMT+ CRT-P/CRT-D
- AMIOVIRT/DEFINITE/SCD-HeFT – HF > 3 roky, NYHA II-IV
- CAT HF < 9 měs., nízká mortalita v kontrolní skupině (3.7%) – tranzientní dysfunkce???
- COMPANION – NYHA III/IV, mortalita v kontrolní skupině 19%!



# EF LK: vstupní kritéria vs realita

Studie	Vstupní %	Reálná %
MADIT	35	27
MADIT II	30	23
SCD HeFT	35	30
MUSTT	40	30
CABG - patch	35	27
DINAMIT	30	28
CAT	30	24
AMIOVIRT	35	23
DEFINITE	35	20
COMPANION	35	22
<b>Průměr</b>	<b>34</b>	<b>25</b>



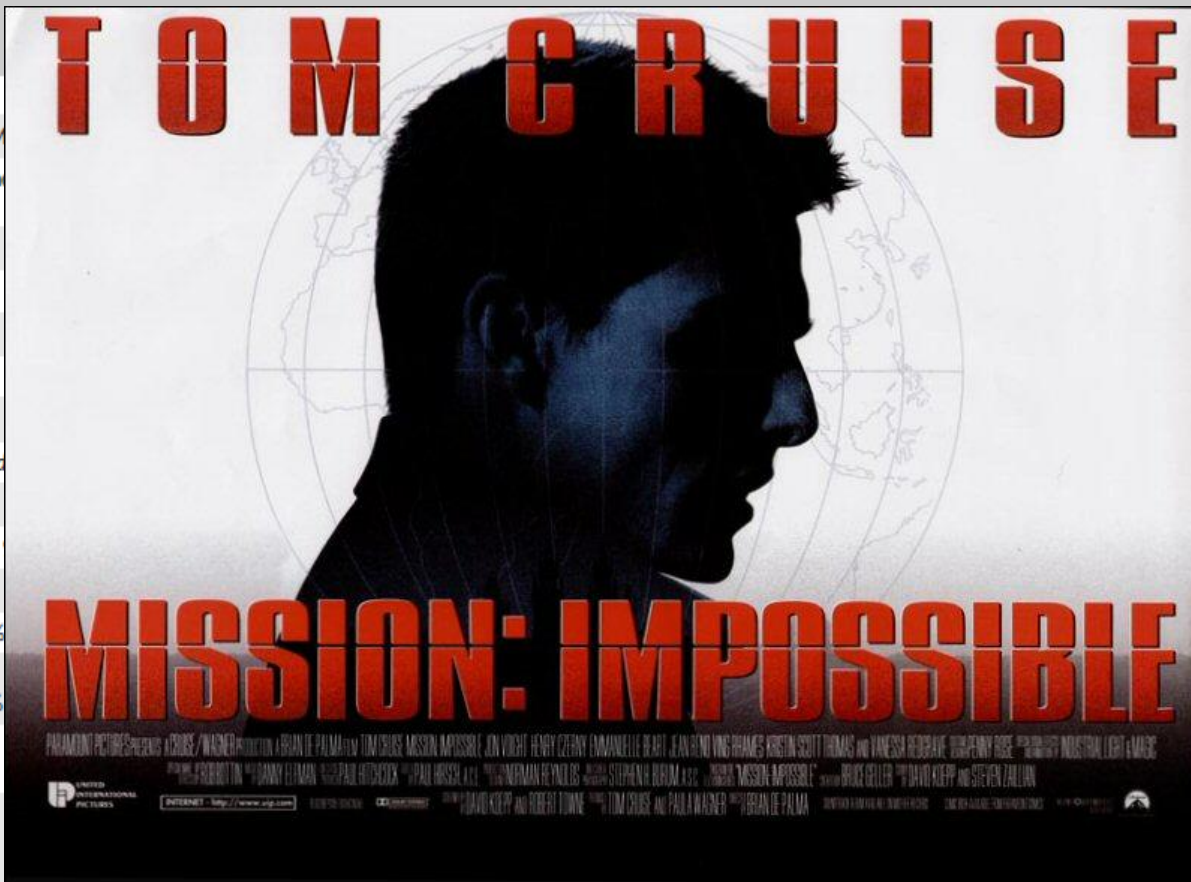
} 23,8



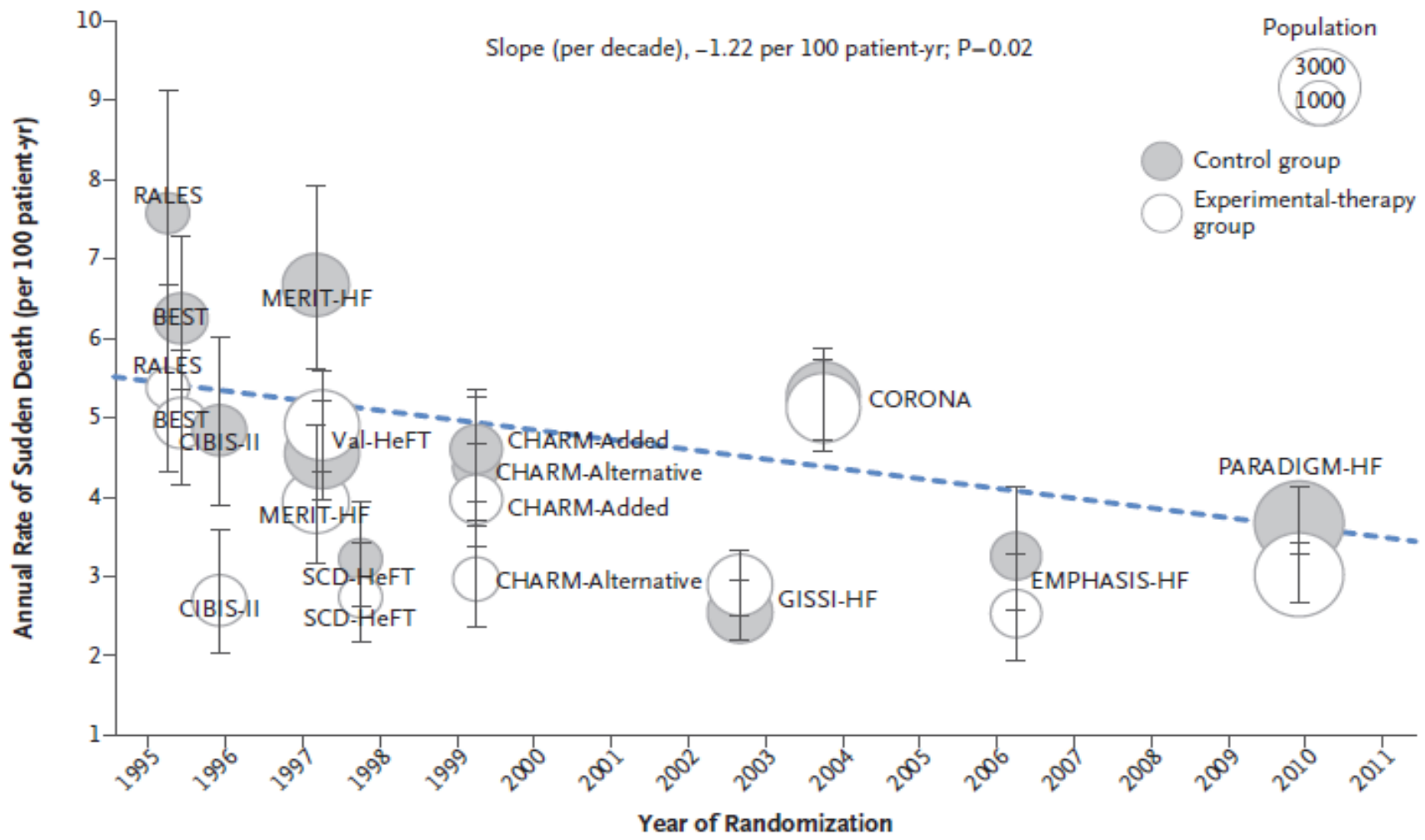


# Srovnání studií s NICM

	CAT	AMIOVIRT	DEFINITE	SCD-HeFT	COMPANION	DANISH
Design						medical
No. randomized						
Proportion with NICM						
Follow-up duration, m ±SD, months						(ian)
<i>Clinical characteristics</i>						
Mean, age, years						
Female gender, %						
NYHA ≥3, %						
LVEF, %						
<i>Medical therapy at rand</i>						
Beta blocker, %						
ACE inhibitor/ARB, %						
<i>Internal validity</i>						
Crossover to ICD, %						
Crossover to pharmacologic, %						
Intention-to-treat analysis						
Control 1-year mortality, % (No./total)						0/560)



# Vývoj NSS v průběhu let

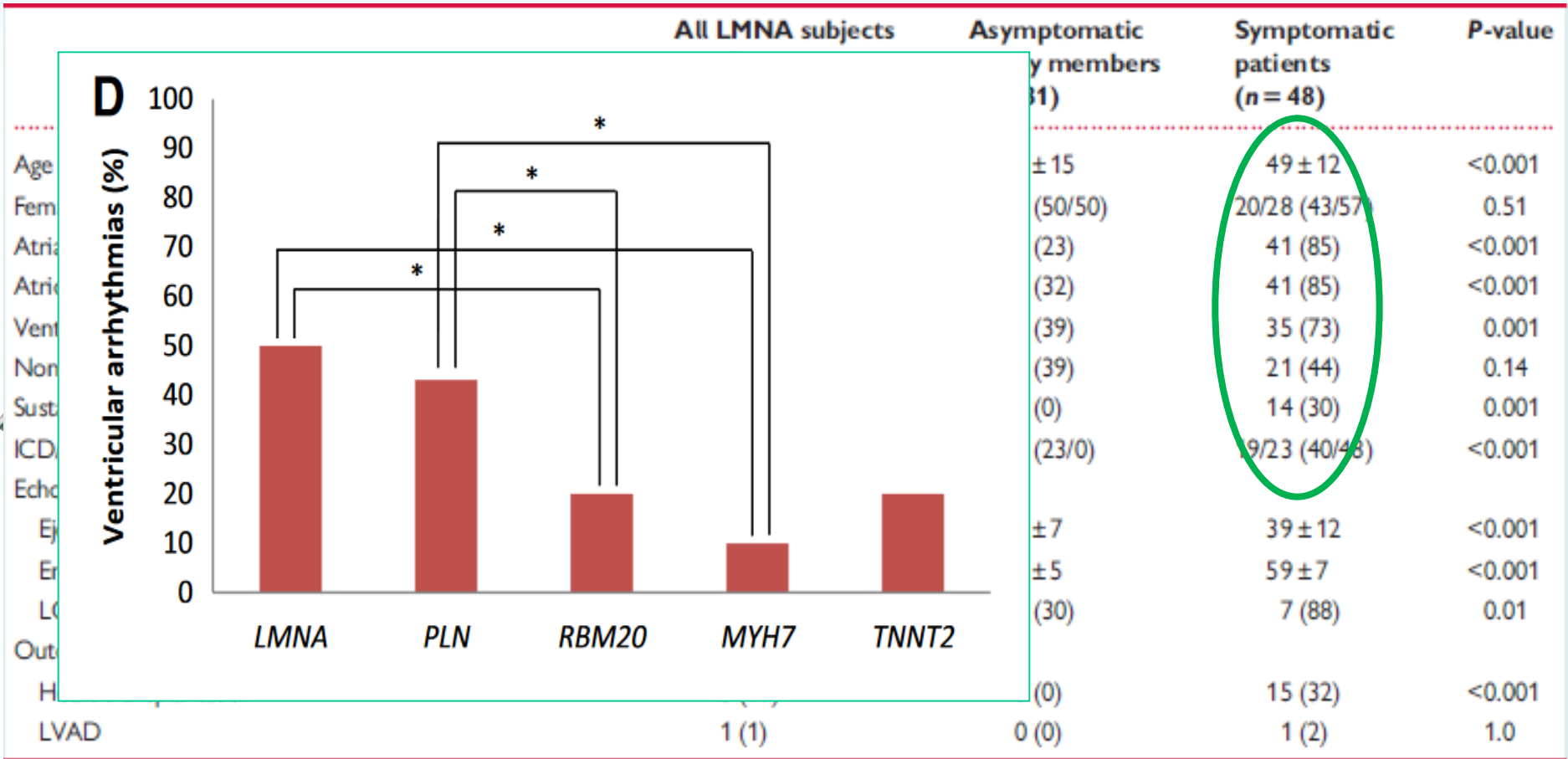


# NSS u dKMP

- 30% pacientů s NICM umírá náhle<sup>1</sup>, ale data pocházejí z dob před standardním užíváním ACEi, BB a MRA!!!
- Výjimkou je 3.7% mortalita v CAT
- Průměrná mortalita v kontrolní skupině z 4 RCT (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, SCD-HeFT) je **7%**, pokud kumulativní RRR je 31%, pak absolutní redukce jsou 2%

# dKMP není uniformní dg!!!

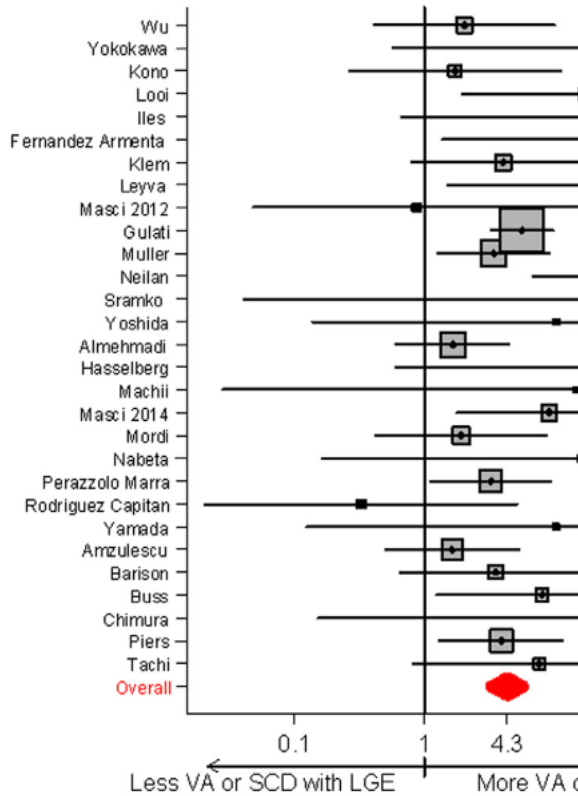
- 5-6% pacientů s dKMP ve vyšším arytmiickém



1. Tesson F et al. *Cardiol J.* 2014;21(4):331-42. doi: 10.5603/CJ.a2014.0037
2. Herschberger RE et al. *Am Heart J.* 2002 Dec;144(6):1081-6.
3. Hasselberg NE. *Eur Heart J.* 2018 Mar 7;39(10):853-860. doi: 10.1093/eurheartj/ehx596.
4. Kayvanpour et al. *Clin Res Cardiol.* 2017 Feb;106(2):127-139. doi: 10.1007/s00392-016-1033-6. Epub 2016 Aug 30.

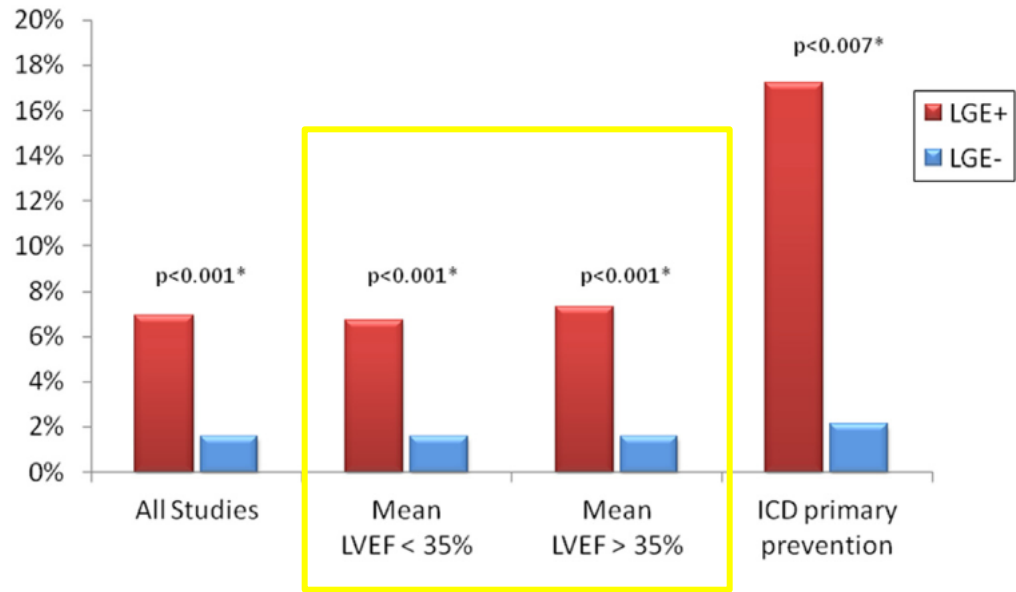
# MRI stratifikace?

**FIGURE 2 Forest Plot of Odds Ratios**



LGE = late gadolinium enhancement; OR = odds ratio; SCD = sudden cardiac death; VA = ventricular arrhythmias.

**FIGURE 3 Annual Rate of the Arrhythmic Endpoint According to Late Gadolinium Enhancement Status**



\*p values for weighted rate difference. ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LGE = late gadolinium enhancement; LVEF = left ventricular ejection fraction.

# Věk a efekt ICD u NICM

- Mortalitní benefit pouze u pacientů pod 68 let<sup>1</sup>
- Střední věk v metaanalýzách NICM 61 let<sup>2</sup>
- Registr 26.887 pacientů s implantabilním přístrojem<sup>3</sup>  
**Střední věk 70 let!!! (17.5% > 80 let)<sup>3</sup>**
- Nemocniční mortalita: 0,7% u pacientů starších 80 vzrostla na 1,2%<sup>3</sup>

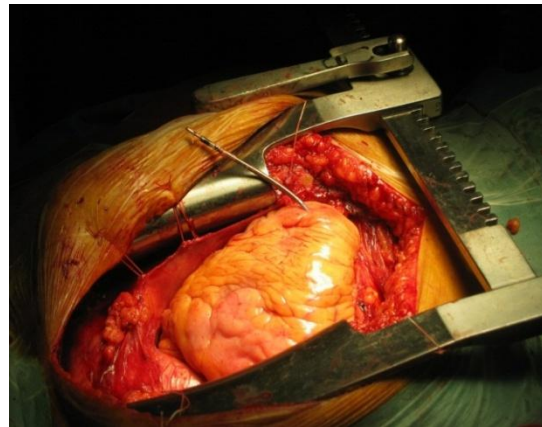
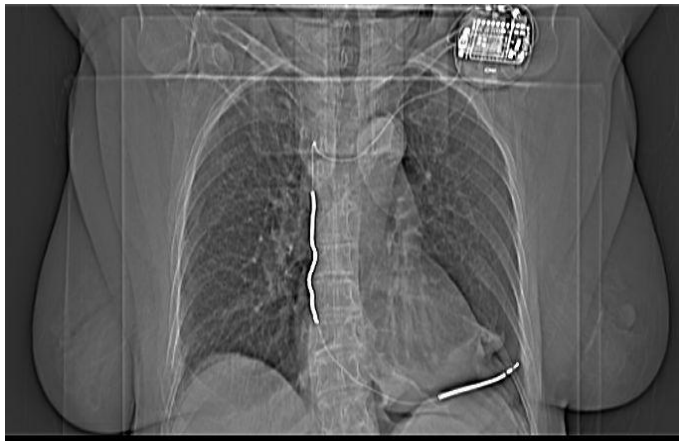
Herbie Hancock, 12.4.1940 Chicago, Illinois



1. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, *et al.* DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in patients with nonischemic systolic Heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–30.
2. Barakat AF *et al.* *BMJ Open*. 2017 Jun 21;7(6):e016352
3. Swindle JP. *Arch Intern Med*. 2010;170(7):631-637

# Komplikace implantací

- **Pacienti > 65 let mají o 15 – 22% vyšší riziko periprocedurálních komplikací než < 65 let**



Hess PL., J Cardiovasc Electrophysiol. 2013 June ; 24(6): 664–671

Křivan L., Kozák M., Semrád B. Cardiol 1999

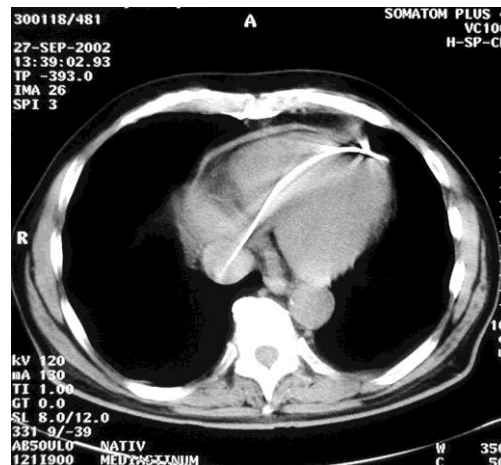
Křivan L., Kozák M., Vlačínová J. et al. PACE 2008

Křivan L., Kozák M., Sepši M., et al. Med Sci Monit, 2005; 11(9): CR426-429

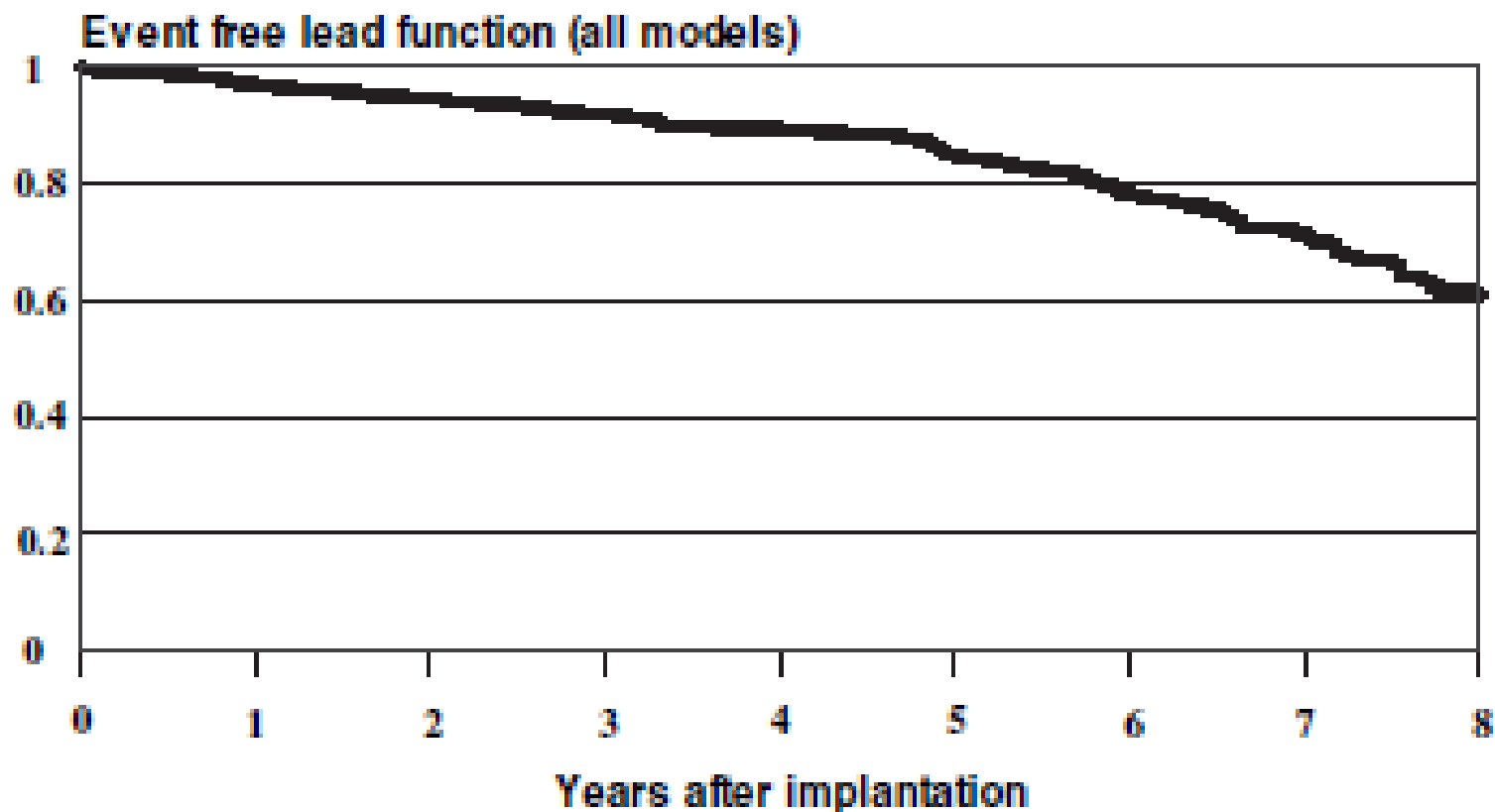
Křivan L., Kozák M., Sepši M., et al.

Čas. Lék. čes., 2004; 143: 521-525

Křivan L., Kozák M., Sepši M., et al. Cardiol 2001; 10(5): 191-195



# Komplikace implantabilních přístrojů



**Figure 1.** Kaplan-Meier curves of event-free lead function of all lead models ( $n=990$ ).

1. Hawkins NM et al. Heart. 2017 Jul 26. pii: heartjnl-2017-311638
2. Kleemann et al. Circulation 2007;115:2474–80



# Nevíme jestli je efekt ICD u dKMP:



1. U starší populace a u žen
2. U pacientů plně léčených dle aktuálních guidelines (včetně sacubitril/valsartanu)
3. U pacientů bez indikace k CRT
4. Někde jinde než v metaanalýze
5. I přes negativní dopad technických a jiných komplikací
6. U pacientů s neadekvátními výboji (anulace benefitu?)
7. U kterých pacientů s dKMP (genetika, MRI)

# Odpověď: Riziková stratifikace

- ? Mladší pacienti ( do 68 let ?) bez přidružených nemocí
- ? Pacienti bez indikace k CRT
- ? Pacient bez pokročilého srdečního selhání ( hodnoceno NP ?)
- ? Pacient s pozdním sycením na MRI srdce
- ? Pacienti s pozitivní RA/+genetikou
- ? Bridge k transplantaci

Reprezentují studijní pacienti naše pacienty s NICM?

A. Ano

B. Ne

C. Nevím

Je možné se validně rozhodnout o impl.ICD z PP u NICM?

A. Ano

B. Ne

C. Nevím