

Implanteerbare defibrillatoren voor de preventie van plotse dood bij niet-ischemisch hartfalen

Referentie

Køber 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029

Duiding

Bert Vandenberk en Rik Willems, Dienst Hart- en Vaatziekten, Universitaire Ziekenhuizen Leuven; Departement Cardiovasculaire Wetenschappen, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect op mortaliteit en plotse hartdood van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) versus optimale farmacologische therapie bij patiënten met niet-ischemisch hartfalen?

Achtergrond

Verschillende richtlijnen bevelen het gebruik aan van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) voor de primaire preventie van plotse hartdood bij patiënten met hartfalen en verminderde systolische linkerventrikelfunctie (1-3). Een daling van plotse hartdood en globale mortaliteit is aangetoond bij patiënten met onderliggend ischemisch hartlijden (4-8). Voor patiënten met niet-ischemisch hartfalen kon tot nu geen enkele studie een daling van globale mortaliteit met ICD aantonen (9-11). In slechts één studie zag men wel een daling van plotse hartdood met ICD (11).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 1 116 patiënten (mediane leeftijd 64 jaar (IQR 56 tot 72)) met symptomatisch (NYHA klasse II, III of IV) niet-ischemisch systolisch hartfalen (ejectiefractie $\leq 35\%$ en NT-proBNP >200 pg/mL), bevestigd met coronarografie, CT-angiografie of myocardperfusie scintigrafie, optimaal behandeld met bèta-blokkers, ACE-inhibitoren en aldosteron-antagonisten (97% gebruikte een ACE-inhibitor en 92% een bèta-blokker)
- exclusiecriteria: permanente voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord, niet-gecorrigeerde congenitale hartziekte, obstructieve cardiomyopathie, actieve myocarditis, constrictieve pericarditis, onbehandelde hypo- of hyperthyroïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, actieve vasculitis, op dringende wachtlijst voor harttransplantatie, voorgeschiedenis van orgaantransplantatie, recente maligniteit met uitzondering van huid-, cervix- en prostaatkanker, nierdialyse, HIV met levensverwachting <5 jaar, alcohol- of drugsafhankelijkheid, elke aandoening die volgens de onderzoeker leidt tot een belangrijk risico voor de deelnemer of de studieresultaten kan beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

- multicenter (5 deelnemende centra in Denemarken) niet-geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen:
 - ICD-groep (n=556): implantatie van een ICD of een cardiale resynchronisatietherapie-defibrillator (CRT-D) binnen 4 weken na randomisatie
 - controlegroep (n=560): eventuele implantatie van een CRT-pacemaker (zonder defibrillator) (CRT-P) binnen 4 weken na randomisatie
- bij 58% van de patiënten in beide groepen was vóór randomisatie een CRT gepland
- follow-up: 2 maanden na implantatie en vervolgens om de 6 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: plotse hartdood, cardiovasculaire mortaliteit, hartreanimatie, persisterende ventrikeltachycardie, verandering in levenskwaliteit, ongewenste effecten
- vooraf geplande subgroepenanalyses voor leeftijd, geslacht, NT-proBNP, linkerventrikel-ejectiefractie, GFR, NYHA-klasse, duur van hartfalen, hypertensie, diabetes, permanente voorkamerfibrillatie, oorzaak van hartfalen (ideopathisch, valvulair, hypertensie), reeds aanwezige pacemaker, CRT
- **intention-to-treat-analyse.**

Resultaten

- mediane follow-up bedroeg 67,6 maanden (IQR 49 tot 85); er was geen studie-uitval
- geen statistisch significant verschil in globale en cardiovasculaire mortaliteit (*zie tabel*)
- wel 50% minder plotse hartdood in de ICD- versus de controlegroep (*zie tabel*)
- geen verschil in hartreanimatie en in persisterende ventrikeltachycardie
- significante daling van globale mortaliteit bij patiënten jonger dan 68 jaar (HR 0,64; 95% BI van 0,45 tot 0,90, $p=0,01$) en bij patiënten met een NT-proBNP <1 177 pg/mL (HR 0,59; 95% BI van 0,38 tot 0,91, $p=0,02$)
- geen verschil in ongewenste effecten.

Tabel. Percentage globale en cardiovasculaire mortaliteit en plotse hartdood in de ICD- versus de controlegroep met hazard ratio en 95% betrouwbaarheidsinterval en p-waarde.

	ICD-groep	Controle groep	HR (95% BI)	p-waarde
Globale mortaliteit	21,6%	23,4%	0,87 (0,68 – 1,12)	0,28
CV mortaliteit	13,8%	17,0%	0,77 (0,57 – 1,05)	0,10
Plotse hartdood	4,3%	8,2%	0,50 (0,31 – 0,82)	0,005

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in vergelijking met gebruikelijke zorg de implantatie van een ICD als primaire preventie bij patiënten met symptomatisch niet-ischemisch systolisch hartfalen op lange termijn niet gepaard ging met een statistisch significante lagere globale mortaliteit.

Financiering van de studie

Medtronic, St. Jude Medical, TrygFonden, Danish Heart Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsors hadden geen invloed in de opzet en de uitvoering van de studie en waren niet betrokken bij de verzameling en de analyse van de gegevens en evenmin bij het schrijven en het publiceren van het artikel; verschillende auteurs kregen onderzoeksgelden van of werden gevraagd als spreker of raadgever voor AstraZeneca, Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Medtronic, Novartis, Pfizer, Sanofi and Servier.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Globaal genomen betreft het een goed opgezette studie. De onderzoekers wilden met 80% **power** een verschil van 25% in globale mortaliteit tussen beide groepen aantonen. De geplande studieduur werd verlengd omdat het aantal geïncludeerde deelnemers en primaire eindpunten lager uitviel dan verwacht. De farmacologische behandeling van patiënten vóór en na randomisatie was conform de huidige richtlijnen (12). Het gebruik van bèta-blokkers, ACE-inhibitoren en sartanen was vergelijkbaar met vroegere studies (9). De randomisatie verliep correct en er waren geen statistisch

significante verschillen tussen beide onderzoeksgroepen. Ook de analyse gebeurde volgens intention to treat en de subgroepanalyses waren vooraf gepland in het studieprotocol.

Interpretatie van de resultaten

De onderzoekers vonden geen verschil in globale en cardiovasculaire mortaliteit tussen de ICD- en de controlegroep. Nochtans was er wel een statistisch significante halvering van het aantal gevallen van plotse hartdood in de ICD-groep. Het ontbreken van effect voor de primaire uitkomstmaat wordt door de auteurs verklaard door een klein aantal overlijdens in de geïncludeerde onderzoekspopulatie. Deze lage mortaliteit was op haar beurt het gevolg van een optimale medicamenteuze behandeling met bèta-blokkers, ACE-inhibitoren en sartanen. Ook het frequente gebruik van CRT verlaagde waarschijnlijk substantieel het risico op cardiovasculaire mortaliteit. Het effect van CRT op de mortaliteit bij patiënten met hartfalen werd eerder aangetoond in de COMPANION- en de CARE-HF-studie (13,14). In de COMPANION-studie randomiseerde men 1 520 patiënten met hartfalen NYHA-klasse III en IV, van wie 678 met een niet-ischemische oorzaak, over een groep met optimale farmacologische behandeling, CRT-P of CRT-D (13). Voor het secundaire eindpunt van globale mortaliteit zag men in de subgroep van patiënten met niet-ischemische cardiomyopathie een statistisch significante daling (HR 0,50 met 95% BI van 0,29 tot 0,88; $p=0,015$) met CRT-D ten opzichte van optimale farmacologische behandeling. De CARE-HF studie randomiseerde 830 patiënten met hartfalen NYHA-klasse III en IV, van wie 370 met een niet-ischemische oorzaak over een groep met optimale farmacologische behandeling of CRT-P (14). Ook hier zag men in de subgroep van patiënten met niet-ischemisch hartfalen een statistisch significant lager risico op het primaire eindpunt van totale mortaliteit plus hospitalisatie door een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis (HR 0,51 met 95% BI van 0,36 tot 0,73) met CRT-P versus alleen farmacologische behandeling. Slechts 31% van de overlijdens in de huidige studie waren het gevolg van cardiovasculair lijden. De statistisch significante halvering van het aantal gevallen van plotse hartdood in de ICD-groep doet de onderzoekers besluiten dat patiënten met een lage kans op niet-cardiovasculaire mortaliteit geschikte kandidaten zijn voor implantatie van een ICD of een CRT-defibrillator. De subgroepanalyse die een statistisch significante winst van ICD in mortaliteit bij jonge patiënten (<59 jaar) aantoonde, ondersteunt deze redenering. Een nieuwe studie bij patiënten jonger dan 59 jaar zal hierover echter uitsluitsel moeten geven.

Andere studies

Noch in de CAT-, noch in de AMIOVIRT-studie zag men een verschil in plotse hartdood en globale mortaliteit tussen een ICD- en een controlegroep bij patiënten met niet-ischemisch hartfalen (9,10). In de DEFINITE-studie werden 458 patiënten met niet-ischemisch hartfalen gerandomiseerd tussen optimale farmacologische behandeling en optimale farmacologische behandeling + ICD (11). Ook hier kon geen winst in totale mortaliteit maar wel een statistisch significante reductie in plotse hartdood met ICD aangetoond worden (HR 0,20 met 95% BI van 0,06 tot 0,71; $p=0,006$). In de SCD-HeFT studie (7,8) werden 2 521 patiënten met hartfalen, waarvan 1 209 met een niet-ischemische oorzaak, gerandomiseerd over een groep met placebo, amiodaron of ICD. Na een follow-up van 4 jaar zag men met ICD versus placebo een statistisch significante reductie van totale mortaliteit optreden (HR 0,77 met 97,5% BI van 0,62 tot 0,96, $p=0,007$). De NNT bedroeg 14. De mortaliteitsreductie was enkel statistisch significant voor NYHA-klasse II en niet voor NYHA-klasse III. Ook in de subgroep met niet-ischemisch hartfalen was de implantatie van een ICD niet geassocieerd met een statistisch significante daling van de mortaliteit versus placebo (HR 0,73 met 97,5% BI van 0,50 tot 1,07; $p=0,06$). Merk op dat het onderscheid tussen ischemisch en niet-ischemisch in deze studie grotendeels gebaseerd was op de voorgeschiedenis van de patiënt. Noch in de DEFINITE-, noch in de SCD-HeFT-studie gebruikte men CRT.

Besluit van Minerva

Op basis van deze methodologisch goed opgezette studie kunnen we besluiten dat het preventieve gebruik van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) bij patiënten met symptomatisch niet-ischemisch hartfalen niet leidt tot een daling van de totale mortaliteit maar wel van plotse hartdood. De

patiënten werden echter optimaal farmacologisch behandeld en kregen cardiale resynchronisatietherapie (CRT) indien nodig, wat het relatieve specifieke effect van de ICD misschien gemaskeerd heeft.

Voor de praktijk

Een profylactische behandeling met ICD wordt door de meeste richtlijnen aanbevolen bij patiënten met ischemisch hartfalen (LVEF \leq 35% en NYHA-klasse II tot III; LVEF \leq 30% en NYHA-klasse I) (1-3). Wat betreft niet-ischemisch hartfalen is er minder eensgezindheid. Duodecim raadt ICD aan bij LVEF \leq 35% en NYHA-klasse II tot III bij gedilateerde cardiomyopathie. De Amerikaanse richtlijn (1) beveelt ICD aan (1A) op basis van de SCD-HeFT-studie. De Europese richtlijn beveelt ICD aan (1B) op basis van de DEFINITE-studie. De hier besproken studie biedt niet meer duidelijkheid. Er zijn wel aanwijzingen dat bij jonge patiënten met niet-ischemisch hartfalen (linkerventrikel-ejectiefractie \leq 35%), met weinig comorbiditeit en bovendien onder optimale farmacologische behandeling, de implantatie van een defibrillator voor primaire preventie van plotse hartdood nuttig kan zijn.

Referenties

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240-327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
2. 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. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
3. Implanterbare cardioverter-defibrillator (ICD). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 13/06/2013. Laatste contextuele review: 13/06/2013.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. 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. DOI: 10.1056/NEJM199612263352601
5. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al; Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90. DOI: 10.1056/NEJM199912163412503
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83. DOI: 10.1056/NEJMoa013474
7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37. DOI: 10.1056/NEJMoa043399
8. Van Cleemput J. Amiodaron of implanterbare cardioverter-defibrillator bij chronisch hartfalen? *Minerva* 2005;4(10):157-9.
9. Bänsch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000012350.99718.AD
10. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-12. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00297-3
11. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8. DOI: 10.1056/NEJMoa033088
12. Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, et al. Chronisch hartfalen. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2011;40:S158-S186.
13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50. DOI: 10.1056/NEJMoa032423
14. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(15):1539-49. DOI: 10.1056/NEJMoa050496