

Voor wie zijn implanteerbare cardioverter-defibrillatoren voor primaire preventie van plotse hartdood nuttig?

Achtergrond

Plotse hartdood door ventriculaire ritmestoornissen is wereldwijd de tweede belangrijkste doodsoorzaak^{1,2}. Een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) spoort deze potentieel levensbedreigende ritmestoornissen op en beëindigt ze met een krachtige elektrische schok. Verscheidene grote prospectieve studies hebben intussen aangetoond dat ICD's het risico van plotse hartdood verminderen³. Uit subgroepenanalyses is echter gebleken dat ICD's minder doeltreffend zijn bij vrouwen^{4,5} en ouderen⁶.

Samenvatting

Duiding

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

Referentie

Earley A, Persson R, Carlitski AC, et al. Effectiveness of implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in subgroups: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:111-21.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot 3 september 2013).

Geselecteerde studies

- 10 gerandomiseerde, gecontroleerde studies
- 4 niet-gerandomiseerde, longitudinale, vergelijkende studies met minstens 10 patiënten per groep; met vergelijkbare groepen en met een multivariate analyse
- 6 studies uitgevoerd in de V.S. en Canada, 1 in Duitsland en 3 zowel in de V.S. als in Europa
- 1 studie met een ICD en ingebouwde cardiale resynchronisatietherapie (CRT).

Bestudeerde populatie

- 14555 volwassenen (103 tot 4685 per studie) met een gemiddelde leeftijd van 49 tot 82 jaar, waaronder 8 tot 33% vrouwen, die in aanmerking kwamen voor een ICD voor de primaire preventie van plotse hartdood en zijn opgevolgd vanaf de implantatie (n=4808); met ischemisch (N=5) of niet-ischemisch (N=4) hartlijden of allebei (4), een ventrikelejectiefractie ≤ 30 tot ≤ 40 en NYHA-klasse I tot IV.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: verschil in totale mortaliteit en plotse hartdood tussen patiënten met ICD en zonder ICD
- subgroepenanalyses voor: leeftijd, geslacht, ras, NYHA-klasse, linkerventrikelejectiefractie, hartfalen, linker bundeltakblok, QRS-duur, onderliggend hartlijden, tijd sinds eerste myocardinfarct, voorafgaande coronaire revascularisatie en tijd sinds revascularisatie, diabetes mellitus, nierfunctie
- analyse met het random effects model.

Resultaten

- totale mortaliteit (*tabel met gedetailleerde gegevens: zie website*):
 - ~ daling van de totale mortaliteit met 31% (HR 0,69; 95% BI van 0,60 tot 0,79; $p < 0,001$; I^2 0%) (N=14) 3 tot 7 jaar na de implantatie van een ICD
 - ~ geen statistisch significant verschil in daling van totale mortaliteit tussen patiënten jonger versus

Klinische vraag

Is de effectiviteit van implanteerbare cardioverter-defibrillatoren (ICD's) voor primaire preventie van plotse hartdood afhankelijk van het geslacht, de leeftijd of de QRS-duur van het ECC bij patiënten met ischemisch en/of niet-ischemisch hartlijden en gedaalde ventrikelejectiefractie?

ouder dan 65 jaar (N=6), tussen mannen versus vrouwen (N=9), tussen patiënten met QRS kleiner versus groter dan 120 msec (N=4); onvoldoende gegevens beschikbaar voor andere subgroepenanalyses

- plotse hartdood (*tabel met gedetailleerde gegevens: zie website*):
 - ~ daling van het risico van plotse hartdood met 63% (HR 0,37; 95% BI van 0,26 tot 0,52; $p = 0,001$; I^2 0%) (N=9) twee tot zes jaar na de implantatie van een ICD
 - ~ onvoldoende gegevens beschikbaar voor subgroepenanalyses.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat men op basis van zwakke evidentie geen verschil kan aantonen in globale mortaliteit naargelang geslacht, leeftijd en QRS-interval. Op basis van de huidige evidentie kunnen we niets besluiten over globale mortaliteit in de andere subgroepen en over plotse hartdood in alle subgroepen.

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality

Belangenconflicten van de auteurs de instituten van alle auteurs kregen fondsen van het Agency for Healthcare Research and Quality

Methodologische beschouwingen

De zoekstrategie en de selectie van de studies in deze systematische review zijn duidelijk beschreven. Na een eerste computergestuurde screening van titels en abstracts volgde een tweede screening door 7 hiertoe opgeleide onderzoekers. Deze werkten onafhankelijk van elkaar en bij discordantie zochten ze naar een consensus. De extractie van de gegevens gebeurde eveneens door 2 ervaren onderzoekers. Bij het zoeken en selecteren van de studies kunnen we 2 opmerkingen maken: de auteurs zochten niet naar ongepubliceerde gegevens en het is niet duidelijk waarom ze een studie met een cardioverter-defibrillator en bijkomende cardiale resynchronisatietherapie (CRT-D)⁷ includeerden. De invloed van deze studie op de gepoolde globale mortaliteit en plotse dood is niet duidelijk door gebrek aan een sensitiviteitsanalyse. De methodologische kwaliteit van de subgroepenanalyses van de verschillende studies is beoordeeld op basis van slechts 5 criteria⁸, terwijl er momenteel meer worden aanbevolen⁹. Respectievelijk slechts 7 en 5 van de 10 studies met een subgroepenanalyse namen subgroepenanalyses en subgroepcategorieën voor continue uitkomstmaten op in hun protocol. Geen enkele studie voerde een powerberekening uit voor subgroepenanalyses en slechts 4 studies corrigeerden voor basiskarakteristieken. Op één na voerden ze allemaal interactietesten

uit. Waarschijnlijk gaat het dus overwegend om post-hoc analyses waarbij de subgroepen vaak te weinig power hadden voor een correcte statistische besluitvorming.

Interpretatie van de resultaten

Deze analyse bevestigt het statistisch significante en klinisch relevante effect van een ICD voor de preventie van totale mortaliteit en plotse hartdood bij patiënten die in aanmerking komen voor een ICD. Uit de tabel met de basiskarakteristieken van de verschillende studies blijkt echter dat niet alle studies de huidige criteria voor implantatie van een ICD strikt toepasten. In 5 studies liet men ook patiënten toe met een NYHA-klasse I én een ejection fractie <35% of afwezigheid van ventrikeltachycardie. In één studie hadden patiënten (gemiddelde leeftijd 74 jaar) noch ischemisch, noch niet-ischemisch hartlijden, alleen een ventrikelejection fractie <35%. Uit nationale registers zoals het National Cardiovascular Data Registry (NCDR) van de V.S. blijkt bovendien dat patiënten die in de klinische praktijk een ICD krijgen een ander profiel hebben dan deze in gerandomiseerde studies¹⁰⁻¹³. Zo is op bevolkingsniveau het aandeel van patiënten met NYHA-klasse III 10 tot 15% hoger, betreft het frequenter vrouwen en zijn de patiënten doorgaans ouder.

Op basis van de huidige meta-analyse blijkt het effect op de totale mortaliteit niet afhankelijk te zijn van geslacht en leeftijd. Dat resultaat gaat in tegen het besluit van een eerdere meta-analyse van Chanbari et al. die aantoonde dat er bij vrouwen geen significante daling kon worden vastgesteld wanneer men alle puntschattingen bij vrouwen poolde⁴. Dat resultaat kan echter het gevolg zijn van een tekort aan power aangezien de proportie vrouwen slechts 19,7% was, niet representatief voor de proportie binnen een reële populatie. In de hier besproken meta-analyse was de proportie vrouwen daarentegen 29,4%, wat vergelijkbaar is met de 27% uit het NCDR. Een andere verklaring kan zijn dat de hier besproken meta-analyse meer rekening hield met de verschillende subgroepenanalyses binnen de geïnccludeerde studies. Als we trouwens de verschillende studies in de meta-analyse van Chanbari et al. afzonderlijk bekijken, lijkt geen enkele subgroepenanalyse voor geslacht een statistisch significant verschil te kunnen aantonen.

Het probleem van leeftijd en co-morbiditeit is moeilijker. Hoe ouder de patiënten worden, hoe hoger het inherente risico van totale mortaliteit. Dit komt door een risico van mortaliteit door andere ziektes of door hartfalen, dat in competitie staat met het risico van mortaliteit door hartritmestoornissen. Verschillende studies hebben dan ook aangetoond dat de kosteneffectiviteit van een defibrillator leeftijdsafhankelijk is^{14,15}.

De auteurs voerden een subgroepenanalyse uit met een afkapwaarde van 65 jaar om een verschil te onderzoeken voor totale mortaliteit in een oudere populatie. Binnen de totale studiepopulatie was 47% ouder dan 65 jaar, terwijl deze proportie in het NCDR meer dan 60% is. Het lijkt dan ook dat deze afkapwaarde van 65 jaar klinisch niet representatief is. Er zijn verschillende studies waarbij het nut van een defibrillator boven de leeftijd van 75 jaar in vraag gesteld wordt¹⁶⁻¹⁸.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse bevestigt dat de implantatie van een ICD een statistisch significant beschermend effect heeft op zowel totale mortaliteit als op plotse hartdood bij patiënten met uiteenlopende indicaties voor een ICD, die niet altijd de huidige richtlijnen volgen. Het effect op totale mortaliteit lijkt niet afhankelijk te zijn van geslacht en leeftijd jonger versus ouder dan 65 jaar.

Voor de praktijk

Implanteerbare defibrillatoren worden gebruikt voor secundaire preventie na een hartstilstand, veroorzaakt door ventrikeltachycardie of ventrikelfibrillatie zonder reversibele oorzaak (myocardinfarct of ischemie, trauma, myocarditis, elektrolytenstoornis, middelenmisbruik), bij aanhoudende ventrikeltachycardie, bij onverklaarde syncope en aanhoudende ventrikeltachycardie tijdens elektrofysiologisch onderzoek.

Implanteerbare defibrillatoren worden ook gebruikt voor de primaire preventie van plotse hartdood bij patiënten ≥ 40 dagen na een myocardinfarct én met een LVEF $\leq 35\%$ en NYHA klasse II-III symptomen of met een LVEF $\leq 30\%$ en NYHA klasse I symptomen, alsook bij patiënten met kortdurende (of tijdens elektrofysiologisch onderzoek aanhoudende) ventrikeltachycardie na een myocardinfarct én een LVEF $\leq 40\%$ en NYHA klasse I symptomen. Ook patiënten met niet-ischemisch hartfalen, een LVEF $\leq 35\%$ en NYHA klasse II-III symptomen, patiënten met structurele hartziekten (gedilateerde en hypertrofische cardiomyopathie) en erfelijke, potentieel levensbedreigende ion-kanaalafwijkingen (zoals lang QT-syndroom) komen in aanmerking voor een ICD¹⁹.

De huidige meta-analyse wijzigt deze criteria niet, maar voegt hieraan toe dat noch leeftijd, noch geslacht kunnen gebruikt worden als criterium voor indicatie. De implantatie van een ICD, zeker bij ouderen, blijft een geïndividualiseerde beslissing die genomen dient te worden na overleg tussen de patiënt, de cardioloog, de elektrofysioloog en de huisarts, en waarbij men niet alleen kijkt naar de leeftijd, maar ook naar co-morbiditeit en uiteraard de wil van de patiënt. Er werden eenvoudige en complexe risicoscores ontwikkeld die hierbij kunnen helpen^{20,21}.

Referenties: zie website