

Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes mittels Defibrillatortherapie

Zusammenfassung der wichtigsten Studien und aktuellen Leitlinien



Klaus-D. Heib
Medizinische Klinik I (Kardiologie/Angiologie): HerzZentrum Völklingen

1. Einleitung

Der plötzliche Herztod (PHT) gehört zu den häufigsten Todesursachen industrialisierter Länder, in der Bundesrepublik Deutschland versterben jährlich ca. 100.000 Menschen, im Saarland ca. 1000. Neben konservativen Präventionsmaßnahmen und -behandlungen hat sich der seit den 80ziger Jahren zur Verfügung stehende implantierbare Defibrillator (ICD) als überlegene Sekundär-Prophylaxe für Patienten nach erfolgreicher Reanimation wegen anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmien (VT) bzw. Kammerflimmern (VF), durchgesetzt. Drei prospektive randomisierte Studien, die zwischen 1994 und 2000 publiziert wurden, untermauern die Verbesserung der Sekundärprophylaxe mittels ICD im Vergleich zur medikamentösen Therapie und fanden Eingang in deutsche wie auch die europäischen und amerikanischen Leitlinien (Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillator Trial (AVID)).

Seither wurde in mehreren großen Studien der primärprophylaktische Nutzen der ICD-Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie bei Hochrisikopatienten mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion und koronarer Herzkrankheit (KHK) oder nichtischämischer Kardiomyopathie (NIDCM) bzw. Herzinsuffizienz untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien fanden mittlerweile ebenfalls – wenn auch unterschiedlich – Eingang in nationale und internationale Leitlinien.

2. Studien zur Primärprophylaxe

2.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die Auswirkungen der ICD-Implantation bei Post-Infarkt Patienten mit eingeschränkter systolischer LV-Funktion wurden in vier randomisierten Studien untersucht:

Kürzel	Titel	Jahr	Pat. N	Einschlusskriterien	Primärer Endpunkt
CABG-Patch	Coronary Artery Bypass Graft Trial	1997	900	KHK + LVEF \leq 35% + path. SAEG	Mortalität
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Trial	1996	196	PostMI + LVEF \leq 35% + VTns + EPU: PES pos.	Mortalität
MADIT II	Multicenter Automatic Defibrillator Trial II	2002	1.232	PostMI + LVEF \leq 30%	Mortalität
DINAMIT	Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial	2004	676	AMI > 6 < 40 Tage + LVEF \leq 35% + HRVpathol.	Mortalität

Legende: LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PostMI: Nach Myokardinfarkt, VTns: Nicht anhaltende spontane ventrikuläre Tachykardie, SAEG: Signalgemittelter EKG, PES: programmierte Elektrostimulation, HRV: Herzfrequenzvariabilität

Die Ergebnisse der CABG-Patch Studie zeigten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,7 Jahren keine Überlegenheit der kombinierten epikardialen Defibrillatorimplantation im Vergleich zur ausschließlichen Revaskularisation bei KHK-Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion (Mortalität ACB+ICD 22,7% vs ACB 21%).

In der MADIT-Studie erforderte das Einschlusskriterium spontane nicht anhaltende Tachykardien sowie eine elektrophysiologische Untersuchung mit Auslösbarkeit von anhaltenden oder instabilen Kammerarrhythmien. Im MADIT Kollektiv wurde nach einer Beobachtungszeit von 2,3 Jahren eine signifikante Reduktion der Mortalität der mit ICD behandelten Patienten im Vergleich zur antiarrhythmischen Therapie, konstatiert.

Die in der Folge publizierte MADIT II Studie verglich eine ICD Behandlung gegenüber einer medikamentösen Therapie, überwiegend durch Betablocker und ACE-Hemmer, für Postinfarktpatienten mit eingeschränkter LV-Funktion. Die Ergebnisse zeigten bei diesen Patienten mit einer mittleren EF von 23% nach im Mittel nur 1,7 Jahren eine signifikante Reduktion der Mortalität von 20% auf 14% sowie des PHT von 10% auf 4%.

Die daraus abgeleitete These des Nutzens einer frühen ICD-Implantation nach Myokardinfarkt und hochgradig eingeschränkter EF erfüllten sich jedoch nicht: in der Ende 2004 publizierten DINAMIT Studie war ein Überlebensvorteil der Patienten mit ICD-Therapie gegenüber einer optimierten medikamentösen Therapie nach im Mittel 2,5 Jahren nicht nachweisbar (Mortalität ICD 7,5% vs 6,9% in der medikamentös behandelten Gruppe).

Aktueller Stand der Leitlinien zur Primärprophylaxe mittels ICD-Therapie für Patienten mit KHK:

Bedingung	Empfehlung	Quelle
PostMI + EF < 35-40% + VTns + EPU: PES pos.	Indikation zu ICD etabliert	DGK: Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren IB (2000) Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology IB (2001) ACC/AHA/NASPE Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemaker and Antiarrhythmia Devices IA (2002)
PostMIc + EF \leq 30%	Überwiegend positive Empfehlung	ACC/AHA/NASPE Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemaker and Antiarrhythmia Devices IIa (2002) Update of the guidelines on sudden cardiac death of the ESC IIa (2003)
PostMIc + EF \leq 35% + geplante ACB-OP	Keine Indikation	DGK: Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren IIIA (2000) Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology IIIB (2001) ACC/AHA/NASPE Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemaker and Antiarrhythmia Devices IIIB (2002)

Legende: PostMI: nach Myokardinfarkt, PostMIc: chronische Phase nach Myokardinfarkt, EF: Ejektionsfraktion, ACB-OP: Aortokoronare Bypassoperation

Insgesamt ergibt sich bzgl. des chronischen Stadiums der KHK ein homogenes Bild auch in den Leitlinien mit einer eindeutigen Indikation zur ICD-Implantation für Patienten in der chronischen Infarktphase und hochgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion und Indikatarrhythmusstörungen sowie auslösbarer Kammerarrhythmien während der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU), darüber hinaus eine überwiegende Evidenz für diese Patienten, auch wenn keine Indikatarrhythmusstörungen nachgewiesen oder eine EPU durchgeführt wurde. Keine Indikation ergibt sich für diese Patientengruppe, wenn eine Revaskularisationsmaßnahme durchgeführt wird.

2.2 Dilatative Kardiomyopathie

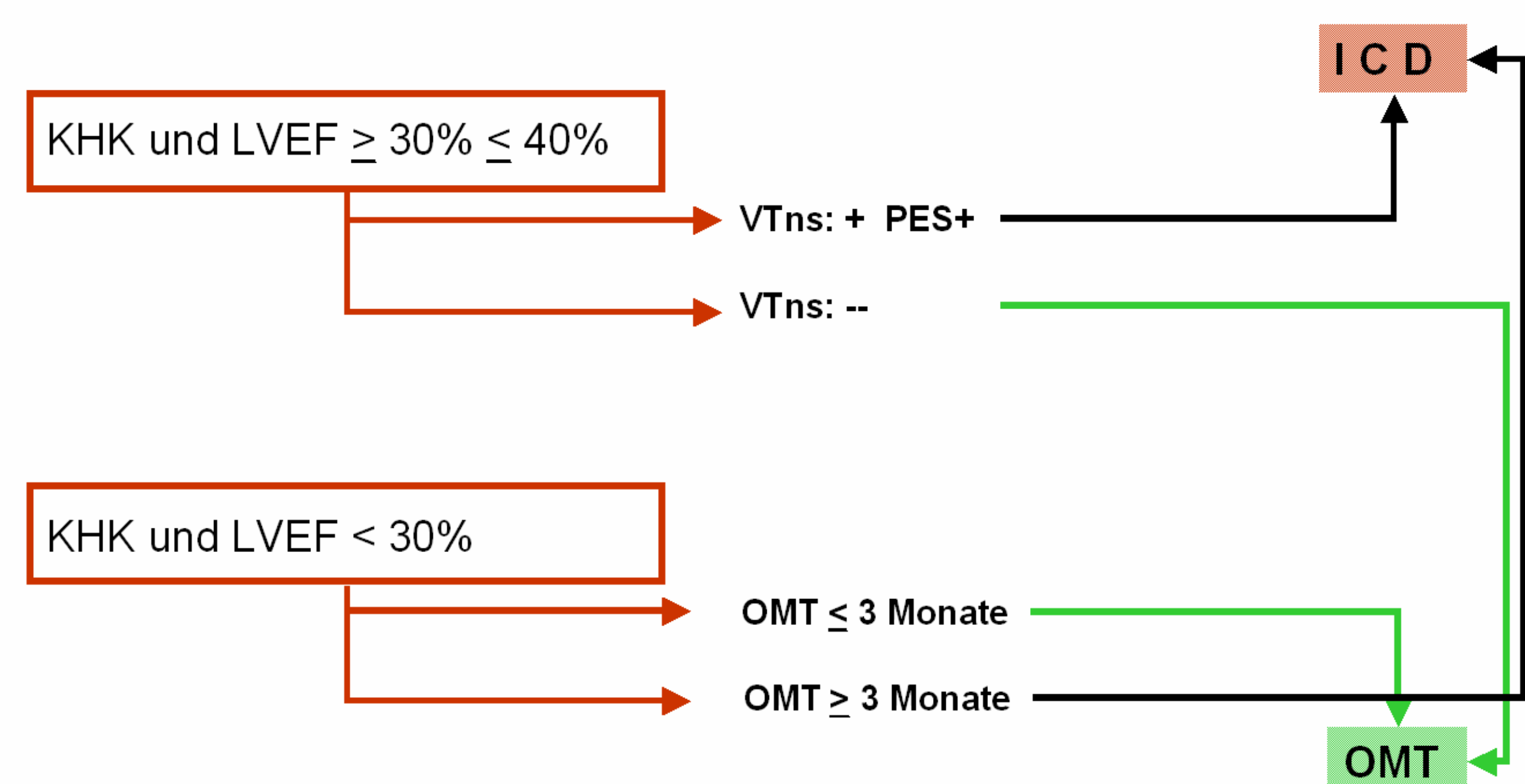
Im Vergleich zur KHK liegen zur nicht-ischämischen dilatativen Kardiomyopathie (NIDCM) lediglich drei randomisierte Studien vor, zwei dieser Studien wurden zudem vorzeitig abgebrochen und sind somit nur sehr eingeschränkt beurteilbar:

Kürzel	Titel	Jahr	Pat. N	Einschlusskriterien	Primärer Endpunkt
CAT*	Cardiomyopathy Trial	2002	104	DCM + EF < 30% + NYHA II-III	Mortalität
AMIOVIRT*	Amiodarone vs Impl. Defibrillator Trial	2003	103	DCM + EF \leq 35% VTns + NYHA I-III	Mortalität
DEFINITE	Defibrillators in Non-ischemic CM Treatment Evaluation	2004	458	DCM + EF \leq 35 + VTns/VES	Mortalität

Legende: *vorzeitig beendet, DCM: dilatative Kardiomyopathie, EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VTns: nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie

KHK: ICD-gestützte PHT-Primärprophylaxe 2005

(Patienten < 75 Jahre, kein NYHA IV, keine schwere Ko-Morbidität (bes. Neuro))



Legende: LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VTns: nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie, PES+: positive d.h. anhaltende VT in programmierter Elektrostimulation, OMT: optimierte medikamentöse Therapie (mind. Betablocker und ACE/AT-Antagonisten in adäquater Dosierung), ICD: implantierbarer Cardioverter Defibrillator.

Literatur:

(1) Hohnloser SH, Andresen D, Block M et al. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. Zeitschrift für Kardiologie (2000) 89:126-135 (2) Priori SG, Alotti E, Blomstrom-Lundquist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2001) 22: 1374-1450 (3) Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. www.acc.org/clinical/guidelines/pacemaker/pacemaker.pdf (4) Priori SG, Alotti E, Blomstrom-Lundquist C et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2003) 24: 13-15 (5) Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie (2005) 94: 488-509 (6) Krum H. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2005) 22. Epub2005Oct 4 (7) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. www.acc.org/clinical/guidelines/heartfailure/index.pdf

Wegen der eingeschränkten Beurteilbarkeit von CAT und AMIOVIRT wird im folgenden nur auf DEFINITE eingegangen: hier zeigte sich bei im Mittel 2,4 Beobachtungsjahren eine signifikante Reduktion der Häufigkeit des plötzlichen Herztodes von 6,1% auf 1,3% zugunsten der mit einem ICD behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (medikamentöse Behandlung mit Betablocker und ACE-Hemmeranteil \geq 85%), die Gesamt mortalität zeigte einen Trend zugunsten der ICD-Behandlung (17,5% vs 12,2%). In diesem Zusammenhang muß auch auf die mit einer wesentlich höheren Fallzahl durchgeführte SCD-HeFT Studie verwiesen werden, die unter dem Punkt Herzinsuffizienz dargestellt wird, in der > 1200 Patienten mit NIDCM untersucht wurden. Entsprechende Metaanalysen konnten zeigen, daß Patienten mit NIDCM von einer ICD Therapie nicht weniger profitieren als Patienten mit KHK, der absolute Nutzen ist jedoch aufgrund der besseren Prognose dieser Patientengruppe insgesamt geringer.

Aktueller Stand der Leitlinien zur Primärprophylaxe mittels ICD-Therapie für Patienten mit NIDCM:

Bedingung	Empfehlung	Quelle
NIDCM + EF < 45% + Synkope, nicht klassifiziert bzw. anderweitig (einschl. EPU) nicht klärbar	Mögliche Indikation	DGK: Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren (nicht klassifiziert) (2000) Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (nicht klassifiziert) (2001) ACC/AHA/NASPE Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemaker and Antiarrhythmia Devices IIB (2002)
NIDCM + EF \leq 30%	Keine Indikation (1) Mögliche Indikation (2)	(1) DGK: Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren IIB (2000) (2) Update of the guidelines on sudden cardiac death of the ESC IIB (2003)

Legende: NIDCM: Nicht-ischämische Kardiomyopathie, EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bezüglich der Primärprävention der NIDCM zielen die aktuellen Leitlinien auf im wesentlichen zwei Risikostratifkatoren, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das Auftreten von anderweitig nicht erklärbaren Synkopen. Dennoch bleiben die Leitlinien uneinheitlich bzgl. der Primärprävention bei fehlenden Synkopen und hochgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion, die Ergebnisse neuerer Studien wie DEFINITE und SCDHeFT sind aufgrund der Publikationszeitpunkte unberücksichtigt, finden jedoch in den jüngeren Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz Eingang (s.u.).

2.3 Chronische Herzinsuffizienz

Zur Wirksamkeit der ICD-Therapie in der Prophylaxe des plötzlichen Herztodes bei systolischer Herzinsuffizienz liegen die Ergebnisse von 2 Studien vor:

Kürzel	Titel	Jahr	Pat. N	Einschlusskriterien	Primärer Endpunkt
COMPAGNON	Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure	2004	1.520	EF \leq 35% + NYHA III/IV + QRS>120ms + PQ > 150ms	Mortalität + Rehospital.
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial	2005	2.521	EF \leq 35% + NYHA II-III	Mortalität

Legende: EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

In der COMPAGNON-Studie wurden Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und einer mittleren LVEF von 21%, etwa zur Hälfte ischämischer Genese (54%) und nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie (46%), im Hinblick auf drei verschiedene Therapievarianten untersucht: optimierte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie, kardiale schrittmacher-gestützte Resynchronisationstherapie (CRT) mit und ohne Defibrillatortherapie. Nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr zeigte sich bezüglich der Gesamt mortalität eine signifikante Reduktion von 19,0% auf 12,1% zugunsten der kombinierten CRT mit Defibrillator im Vergleich zur medikamentös behandelten Gruppe, die Mortalität der mit CRT ohne Defibrillator behandelten Gruppe zeigte einen Trend zugunsten dieser Gruppe im Vergleich zur medikamentösen Therapie (19,0% und 14,5%).

Die ebenfalls dreiarmlige SCD-HeFT-Studie verglich den Effekt einer optimierten medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie (OMT) gegenüber OMT plus Amiodarone und OMT plus ICD-Implantation. Auch in dieser Studie war die Genese der systolischen Herzinsuffizienz zur Hälfte (52%) ischämisch und zur anderen eine NIDCM. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten der zusätzlichen ICD-Therapie (Relative Risikoreduktion 23%).

Aktueller Stand der Leitlinien zur Primärprophylaxe mittels ICD-Therapie für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz:

Bedingung	Empfehlung	Quelle
PostMIc + EF < 30%	Etablierte Indikation	DGK: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz IB (2005)
PostMIc + OMT + EF < 30-35%	Etablierte Indikation*	ESC: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure IA (2005)
PostMIc + OMT + EF \leq 30% + NYHA II/III	Etablierte Indikation*	ACC/AHA Guidelines Update for the Diagnosis and Management of chronic Heart Failure in Adult IA (2005)
NIDCM + EF < 30-35%	Keine Indikation	DGK: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz III (2005)
NIDCM + OMT + EF < 30-35%	Etablierte Indikation*	ESC: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure IA (2005)
NIDCM + OMT + EF < 30% + NYHA II/III	Etablierte Indikation*	ACC/AHA Guidelines Update for the Diagnosis and Management of chronic Heart Failure in Adult IB (2005)
NYHA II/III + OMT + EF 30-35%	Überwiegend positive Empfehlung	ACC/AHA Guidelines Update for the Diagnosis and Management of chronic Heart Failure in Adult IIaB (2005)

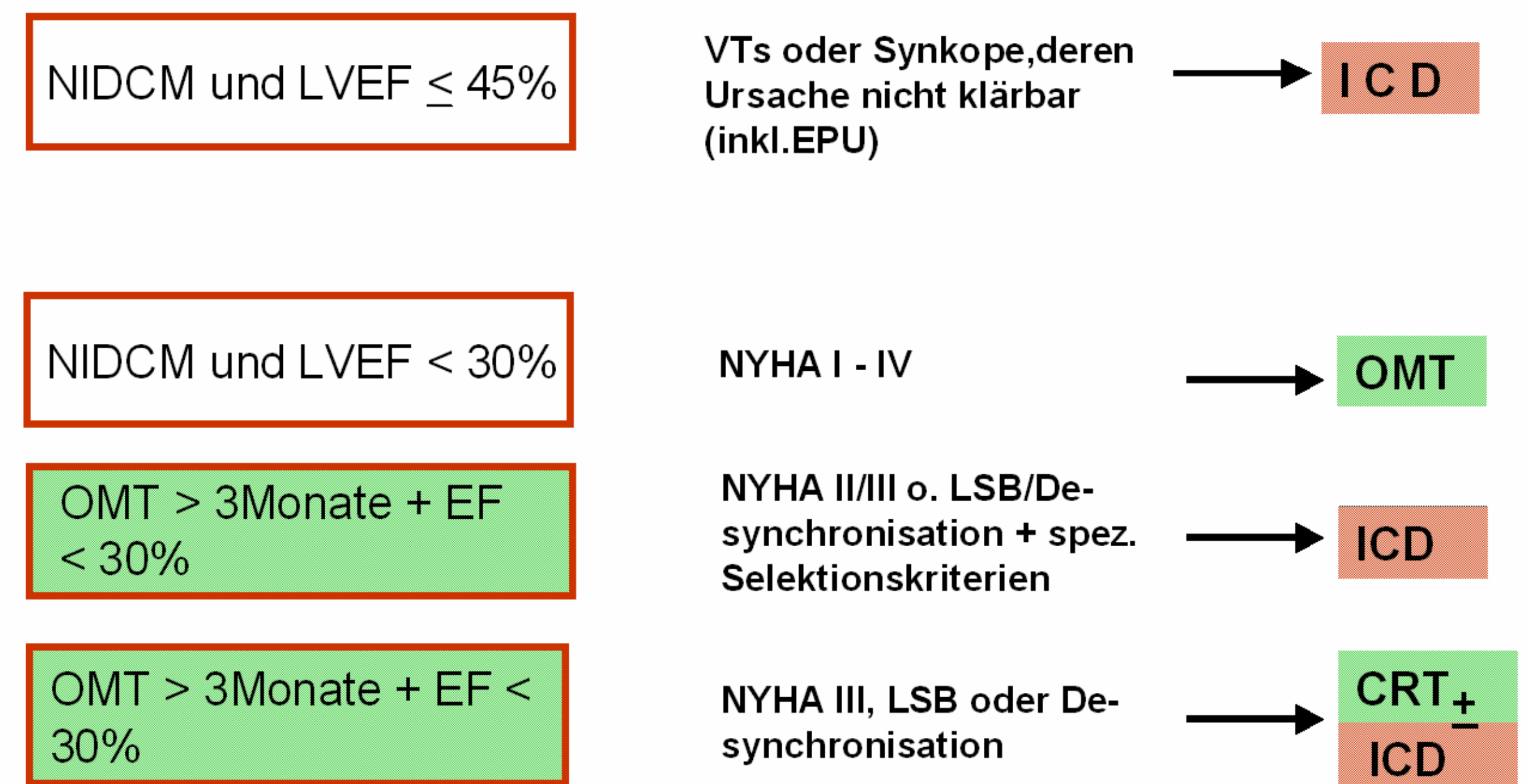
Legende: * bei ausgewählten Patienten, PostMIc: chronisches Postinfarktstadium, OMT: optimierte medikamentöse Therapie, EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Weitgehende Übereinstimmung besteht bzgl. der Leitlinien zur ICD-Implantation der chronischen Postinfarktphase mit hochgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion: hier ist in den NYHA Stadien II und III aufgrund der o.a. neueren Studiendaten eine etablierte Indikation für ausgewählte Patienten (Komorbidität, Prognose) gegeben. Übereinstimmung besteht ebenfalls dahingehend, daß eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV keine Indikation zur ICD-Therapie darstellt.

Erhebliche Differenzen ergeben sich jedoch in der Gruppe der Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und hochgradiger systolischer Funktions-einschränkung: diese stellen nach den deutschen Leitlinien keine Indikation zur ICD Therapie dar, aufgrund der europäischen und amerikanischen Leitlinien bei EF unter 30% hingegen eine Klasse I Indikation, also etablierte Indikation, dar. Offenbar wurden in den deutschen Leitlinien die Ergebnisse der SCD-HeFT und DEFINITE Studie sowie der Ergebnisse von Metaanalysen nicht oder anders bewertet. Möglicherweise ergibt sich für diese Leitlinien auch bald ein Update.

NIDCM: ICD-gestützte PHT-Primärprophylaxe 2005

(Patienten < 75 Jahre, kein NYHA IV, keine schwere Ko-Morbidität (bes. Neuro))



Legende: NIDCM: nicht ischämische dilatative Kardiomyopathie, EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VTs: anhaltende ventrikuläre Tachykardien, EPU: elektrophysiologische Untersuchung, LSB: Linksschenkelblock, NYHA: New York Heart Association classification