

Implantable Cardioverter Defibrillator'lerin Malign Ventrikül Aritmilerinde Sekonder Korunmada Kullanımı

Büyük Çalışmalardan Öğrendiklerimiz

Çağrılı Editör

Ventriküler fibrilasyon (VF) ve sustained ventriküler taşikardili (VT) hastalarda olası ölümlerin önlenmesinde implantable cardioverter defibrilatör (ICD) ile medikal tedavinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı, sonuçları itibarı ile birbirlerinden bazı farklılıklar gösteren çeşitli randomize çalışmalar mevcuttur. Bu bölümde malign ventrikül aritmimli hastaların kardiyak arrestin önlenmesinde amiodarone ile otomatik implantable defibrilatörün (ICD) etkinliğinin karşılaştırıldığı büyük çalışmalardan öğrendiklerimizin özetlenmesi hedeflenmiştir. Yazımıza konu olan belli başlı çalışmalar; The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT), Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator (AVID), Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) ve Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), çalışmalarıdır. (*Ana Kar Der, 2001; 1: 43-47.*)

Anahtar kelimeler: implantable cardioverter defibrillator, malign ventrikül aritmileri, sekonder korunma

Semptomatik sustained ventrikül taşikardisi (VT) tespit edilmiş veya hastane dışı kardiyak arrest yaşayan hastalarda bu aritmilerin tekrarlamaya olasılığı ve ölüm riski yüksektir (1). Bu hastaların çeşitli etkin terapötik uygulamalara ihtiyaç duydukları bir gerçektir. Bu maksatla uygulanabilecek non farmakolojik tedavi seçenekleri arasında; ICD uygulamaları, katater ablasyonu, cerrahi ablasyon ve seçilmiş vakalarda kardiyak transplantasyon işlemleri sayılabilir. Etik nedenlerden dolayı plasebo kontrollü çalışmalarla yaşamı uzatmak için uygulanan terapötik stratejilerin etkinliklerini sınamak mümkün olmamıştır. Yapılan çalışmalar daha ziyade farklı iki ajanın ya da tedavi yaklaşımının etkinliğini karşılaştırmaya yöneliktir.

Ciddi ventrikül aritmisi olan hastalarda son yıllarda gündeme gelen en önemli konulardan biri ICD'nin medikal tedaviye üstün olup olmadığıdır. Ventrikül fibrilasyonu ya da VT'si olan hastalarda ani kardiyak ölümlerin (AKÖ) önlenmesinde ICD tedavisinin yararı oldukça büyüktür. Antiaritmik tedavi ile kontrol altına alınamayan ciddi ventrikül aritmileri tespit edilen ve kardiyak arrestten döndürülmüş hastalarda bu cihazlar ile yıllık mortalitede anlamlı düzeyde azalma sağlanmaktadır. Bununla birlikte, yine son yıllarda amiodaron pek çok çalışmada yüz güldürücü sonuçlar verebilen bir antiaritmik ajan olarak karşımıza çıkmıştır. Örneğin diğer ilaçlar ile amiodaronun karşılaştırıldığı bir çalışmada (2), konjestif kalp

yetmezlikli ve miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda, amiodaron en sıklıkla kullanılan bir ilaç olarak yer almış ve amiodaron ile olguların istenmeyen aritmik olaylardan primer korunması konusunda oldukça olumlu sonuçlar alınmıştır (3).

Ciddi ventrikül aritmileri olan olgularda antiaritmik tedavi ile ICD'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

1. MUSTT Çalışması

Bu randomize çalışmada asemptomatik nonsustained VT'li, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 40 ve altında olan ve inducible sustained VT'si olan koroner arter hastaları incelenmiştir (4). İki yıldaki ve beşinci yıldaki birincil sonlanım noktaları (aritmik ölüm, kardiyak arestten dönme) elektrofizyolojik çalışma sonunda uygun antiaritmik tedavi verilenlerde, hiç tedavi verilmeyenlere göre daha az bulunmuştur. Bu hastalarda ikincil sonlanım noktası (total mortalite) da daşük tespit edilmiştir.

Implantable cardioverter defibrilatör takılan hastalarda, elektrofizyolojik çalışma sonunda belirlenen antiaritmik tedavi alan hastalara göre birincil ve ikincil sonlanım noktaları daha az bulunmuştur. Bir antiaritmik tedavi başlanan (elektrofizyolojik çalışmanın yol göstericiliği olmadan) hastalara, antiaritmik tedavi başlanmayan olgular arasında ise sonlanım noktaları arasında fark bulunamamıştır.

2. CASH Çalışması

Almanya'da gerçekleştirilmiş, prospektif randomize bir çalışmadır (5). Araştırmaya 349 hasta dahil edilmiş ve bu olgular; ICD, metropolol, propafenon ya da amiodaron tedavileri uygulanmak üzere randomize edilmişlerdir. İki yıl sonunda yapılan analizlerde AKÖ'ün ICD'li hastalarda amiodaron ya da metropolol tedavisinde olanlara göre daha az olduğu (% 0'a karşılık % 8), ancak total mortalitede ICD, amiodaron ve metropolol uygulamalarında farklılık olmadığı (% 12) dikkat çekmiştir. Buna karşın, total mortalite propafenon alan hastalarda daha yüksek olarak tespit edilmiş (% 20) ve çalışmanın bu bacağı durdurulmuştur.

Ortalama 57 aylık izlem sonunda, amiodaron ve metropolol ile kıyaslandığında ICD'nin total mortalitede % 23 oranında bir azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir (% 36.4'e karşılık % 44.9, P=0.08). Olgularda ICD'den en büyük oranda fayda görmenin indeks olayı takip eden ilk beş yılda olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, amiodaron ve metapolol ayrı ayrı mütalaa edildiğinde, üç grup arasında fark bulunmamıştır. İkincil sonlanım noktalarından AKÖ'nde ICD uygulananlarda ilaç tedavisi alanlara oranla daha az olduğu (% 13'e karşılık % 33, p=0.005) izlenmiştir. Crossover olayı (ilaçtan ICD'ye yada ICD'den ilaca) % 6 olguda meydana gelmiş, çalışmada amiodaron ve metropololün kesilme oranları sırası ile % 9.8 ve % 10.3 olmuştur.

3. CIDS Çalışması

Kanada'da gerçekleştirilmiş olan randomize bir çalışmadır (6). Senkobunun aritmik olduğu düşünülen ya da VT, VF tespit edilen 659 hasta ICD ya da amiodaron tedavilerine randomize edilmişlerdir. Bir yıllık takip sonunda ICD ile mortalite amiodarona göre ciddi oranda azalmamıştır (yıllık 8.3'e karşılık 10.2, p=0.142). Benzer olarak aritmik ölümlerde de farklılık tespit edilmemiştir (yıllık % 3'e karşılık % 4.5, p=0.094). Beşinci yılın sonunda ilk başta amiodaron başlanan hastaların % 85.4'ü hala bu ilaca devam etmekte imiş (ortalama doz 255 mg/gün); ancak, beşinci yılda bu hastaların % 21.4'üne ICD implante edilmiştir. Halbuki başlangıçta ICD yerleştirilen hastaların % 28'inde amiodaron tedavisine geçilmiştir.

Bu çalışmada bir subgrup olarak yüksek riskli hastaların değerlendirilmesi ayrıca yapılmıştır. Risk belirlenmesinde yaş, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, NYHA fonksiyonel sınıflamasından yararlanılmıştır. Yaşı 70'in üzerinde olanlarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 35 ve altında olanlarda ve NYHA fonksiyonel sınıf III ya da IV olanlarda ICD'nin amiodaron'dan daha fazla oranda ölümlerde azalma sağladığı

bulunmuştur (% 14.4'e karşılık % 30). Bununla birlikte, yüksek riskli grupta yer almayan olgularda ICD'nin belirgin bir faydası tespit edilmemiştir.

4. AVID Çalışması

Aritmiye bağlı senkobu olan ya da VT, VF tespit edilmiş olgular çalışmaya dahil edilmiştir (7). Bu araştırma, ICD uygulanan 507 hastada, antiaritmik (d,l sotalol, amiodaron) alan 509 hastaya gör ebelirgin mortalite azalmasının örülmesi üzerine erken sonlandırılmıştır. Unadjusted yaşam için ICD ilaç tedavisi ile karşılaştırıldığında ilk yıl % 89'a karşılık % 82, ikinci yıl % 82'ye karşılık % 75 ve üçüncü yıl da % 75'e karşılık % 65 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte ortalama yaşamda unadjusted iyileşme sadece 2.6 ay (amiodaron ile % 31'e karşılık % 29) olarak izlenmiş> konjestif kalp yetmezliği ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu göz önünde bulundurulduğunda fark % 25'den az olarak tespit edilmiştir. İmplantable cardioerter defibrilatör'ün esas etkisi aritmik ölümleri önleme şeklinde ortaya çıkmıştır (antiaritmik ilaçlarla % 4.7'ye karşılık % 10.8). Non aritmik kardiyak ölümler eşit olarak tespit edilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 35 ve üzerinde olan olgularda ICD ve antiaritmik ilaçların surviye etkileri farklı bulunmamıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 20-%34 olan olgularda survi ICD ile ciddi düzeyde daha iyi iken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 20'nin altında olanlarda ICD istatistiki olarak anlamlı olmayan düzeyde daha iyi olarak saptanmış.

Antiaritmik tedavinin ve ICD'nin maliyetinin karşılaştırılması yapıldığında, ICD ilaç tedavisine göre 27.500 USD daha pahalı bir tedavi olarak tespit edilmiş, her bir yıllık ilave survi için getirdiği ilave masraf 127.000 USD olarak tespit edilmiş. Bununla birlikte, ICD'nin "cost efctiveness"ının seçilen hastanın özellikleri ile (yaş, altta yatan kalp hastalığı, ventrikül fonksiyonları, geliş tablosu ve rekürent iskeminin varlığı) ile yakinen ilişkili olduğu dikkat çekmiştir.

CASH, CIDS ve AVID Çalışmalarının

Meta Analizi:

Bu üç büyük çalışmayı bünyesine dahil eden bir meta analiz geçen yıl yayımlanmıştır (8). Bu analiz, her üç sekonder koruma ICD çalışmasının sonuçlarının genel anlamı ile biriyile uyumlu olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, AVID çalışmasında medikal tedaviye ICD'nin karşılaştırılmasında mortalitede istatistiksel olarak belirgin bir azalma varken diğer iki çalışmada ölüm riskinde istatistiki önemli bir farklılık gösterilememiştir. Ancak üç çalışmanın verileri beraber değerlendirildiğinde, ICD ile mortalitede belirgin

azalma gözlemlenmiştir ve bu sonuçta büyük oranda AVID çalışmasında ICD'den elde edilen yukarıda değindiğimiz belirgin faydanın önemli katkısı vardır ki bu çalışmada ICD ile ilaç tedavisine göre iki kat daha fazla mortalite azalması tespit edilmiştir. Nitekim daha önce de belirttiğimiz gibi, AVID çalışması tahmin edilen yarardan daha fazlasını getirdiğinden erken sonlandırılmıştır. Çalışmanın erken sonlandırılması, diğer iki çalışmayla sonuçları arasındaki farklılıklarını kısmen açıklayabilir. AVID çalışmasının relatif olarak süre açısından kısa olması diğer iki çalışma ile arasındakig en büyük farklılıklarından biri idi. Üç çalışmada meydana gelmiş olan toplam 455 ölümün 202'si AVID çalışmasında gözlenmiştir. Üç çalışma dikkate alındığında, AVID'in sonuçları etkileme oranı yaklaşık olarak % 45 dolaylarındadır.

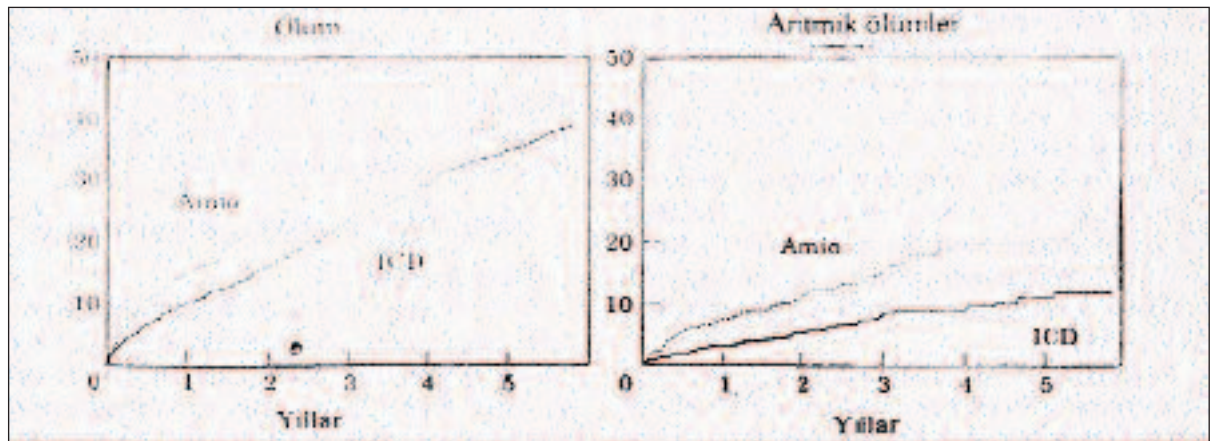
İmplantable cardioerter defibrilatör'ün ventriküler aritmilere bağlı ölümleri önleyerek total mortalitede azalmalar yapması beklenen bir sonuçtur. Bununla birlikte, ICD'nin aritmik ölümleri önlemede çok geniş etkisinin olması yanında aritmik olmayan ölümlerde (amiodaronla karşılaştırılmasında) net etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Amiodaronla karşılaştırıldığında ICD'de aritmik ölümlerde % 50 relatif risk azalması tespit edilmiştir. Bu gerçekten çok önemli bir risk azalmasıdır. İmplantable cardioerter defibrilatör ve amiodaron tedavi kollarını aritmik ölümü gösteren yaşam süresi eğrilerinin sabit olarak birbirinden ayrılmasına karşılık, herhangi bir ksebebe bağlı ölümlerdeki etkiyi anlatan eğrilerin kollarının birbirinden ayrılışının üç seneden sonra kaybolduğu bu mata analizde saptanmıştır. Bu durum ICD'nin uzun süreli

takipte esas olarak aritmik ölümleri azalttığını gösteren önemli bir bulgudur (Şekil 1).

CASH ve CIDS çalışmalarında ICD'nin yararının istatistiki olarak çok anlamlı olmaması ICD'nin amiodarona üstünlüğünün çok net bir bulgu olmadığını düşündürülebilir (12). Ancak bu meta analizde elde edilen sonuçlar ICD'nin amiodarondan daha etkili bir tedavi yaklaşımı olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Bu analiz ölümü önlemede amiodarondan daha fazla ICD'nin yararı olduğunu net bir şekilde göstermiştir (relatif risk azalması % 27). Senelik ölüm oranı % ICD ile 12.3'den % 8.8'e düşmüş olup, senelik mutlak risk azalması % 3.5 bulunmuştur. Altı seneden daha sonraki takiplerde ICD'nin amiodarona olan üstünlüğünün azaldığı tespit edilmiştir. AVID çalışmasında 3 senelik takip esnasında ICD'nin surviyi orta düzeyde artırdığı dikkat çekmiştir.

İmplantable cardioerter defibrilatör'in çeşitli hasta subgruplarındaki yararı farklılıklar göstermektedir. Subgrupların önemli olduğu gibi, ICD'nin implante edilmiş tekniğinin de mortaliteye etkisi olmaktadır. "Epikardiyal dönem"de ICD'lerin implantasyonu için torakotomi gerekmektedir. Perioperatif ölüm riskinin artmış olmasından dolayı ICD'den bu dönemde pek yarar görülemez. Torakotomisiz ICD tekniği ile mortalitede % 30 dolaylarında bir azalmanın görülmesi oldukça önemlidir.

ICD yararı ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu arasında önemli bir ilişki vardır. Daha iyi korunmuş sol ventrikül fonksiyonu olanlarda ICD'den belirgin bir yarar elde edilemezken, orta ile şiddetli sol ventriküler disfonksiyonu olanlarda ICD uygulamasından ciddi bir yarar elde edildiği görülmüştür. Eldeki veri-



Risk altındakilerin sayısı

ICDD: 934 715 467 273 159 104

Amio: 932 664 427 248 128 82

934 715 467 273 159 104

932 664 427 248 128 82

Şekil 1: Amiodaron ve implantable cardioerter defibrilatör (ICD) uygulamalarında kümülatif ölüm ve aritmik ölüm riski (Eur Heart J 2000; 21: 2071-8).

lere göre sustained VT veya VF tespit edilen olguların yaklaşık 1/3'ünde orta derecede sol ventriküler fonksiyon olduğunu tespit edilmiştir. Hem AVID hem de CIDS çalışmaları önceden daha düşük sol ventriküler fonksiyonu olanların ICD tedavisinden daha fazla yarar gördüklerini ortaya koymuştur. Fakat her iki çalışmanın raporlarında bu etkiyle alakalı p değeri istatistiki olarak anlamlı değildir. Meta analizde ise bu etki istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

AVID ve CIDS çalışmalarında beta bloker kullanımını konusunda "post,Randomizeasyon dengesizliği" gözlenmiş olup bu ICD tedavisinin etkisini yorumlamayı zorlaştıran bir durumdur. CIDS ve AVID çalışmalarının aksine, CASH çalışmasında beta bloker kullanım dengesizliği yoktur. Meta analizde ilave beta blokerin kullanımının ICD'nin etkinliği ile ilişkili sonuçları anlamlı düzeyde etkilemediği görülmüştür.

Bu meta analizden elde edilmiş belki en önemli sonuç sustained VT ve VF gözlenen hastalarda ICD tedavisiyle ölümden % 28 relatif azalma gösterilmiştir. Altı senelik takip esnasında ICD ile ortalama dört ay hayat süresi uzamıştır. İmplantable cardioverter defibrilatör'den fayda görebilecek en uygun hastayı belirlemek için sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesi çok önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. İmplantable cardioverter defibrilatör, tedavide özellikle ciddi-orta sol ventriküler disfonksiyonunun bulunduğu olgularda tercih edilirse, antiaritmik tedaviye göre mortalitede daha belirgin azalmalara sebep olmaktadır.

Genel Olarak İlaç Tedavisi veya ICD Kararını Etkileyebilecek Bazı Faktörler

1. Yaş

Yaş, ciddi ventrikül aritmileri olan hastalarda surviyi etkileyebilecek en önemli faktörlerden biridir. Bir çalışmada, 75 yaşın üzerindeki hastalarda, birincil olarak ani olmayan kardiyak ölümlerle ilişkili olarak, survi 75 yaşın altındakilere göre daha kötü bulunmuştur (9). Başka bir çalışmada ise sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun % 20'nin altında olduğu hastalardan uygun ICD şoklamasını takip eden iki yıl içinde 60 yaşın altındaki, 60-69 ve 70 yaşının üzerindeki hastalarda survi sırası ile % 92, % 77 ve % 53 olarak bulunmuştur (10)

2. Kalp Yetmezliği

İmplantable cardioverter defibrilatör'lerin surviyi uzattığı bilirse de, kalp yetmezliği olmayan hastalardaki faydaları çok açık değildir. Bir çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 30 ve altında olan-

larla ICD'nin AKÖ, total ölüm, hızlı VT, VF gelişimini azalttıkları, bu azalmanın konjestif kalp yetmezliği anamnezi olan hastalar için de geçerli olduğu gösterilmiştir (11). CIDS çalışması da bu bulguları destekleyecek tarzdadır.

3. Şoklamanın Mortaliteye Etkisi

İmplantable cardioverter defibrilatör'lü hastalarda fazla sayıda şokların varlığı kötü prognoz bulgularındandır. Bir çalışmada, multiple şoklamaların mevcut olduğu hastalarda dört yıllık mortalite bir kez şoklamanın görüldüğü olgulara göre daha fazla bulunmuştur (% 33'e karşı % 20). Multipl şoklamanın olduğu hastalarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu da düşükse, bu iki durumun görülmeyen olgulara göre mortalite 16 misli fazla olmaktadır (12).

Sonuç

Yapılmış olan randomize çalışmalar göstermektedir ki, ICD sekonder korumada antiaritmik tedaviden özellikle aritmik ölümlerin önlenmesi açısından daha etkilidir. Total mortaliteye etkisi tartışmaya açıktır. İmplantable cardioverter defibrilatör'lerin en faydalı olabileceği hasta grubu sol ventrikül fonksiyonları bozuk olan hasta grubudur. Sol ventrikül fonksiyonları iyi olan hastalarda yararı da tartışmaya açıktır. Yaşlı hastaların daha fazla ve mortal aritmik olaylara maruz kalabilecekleri, özellikle ventrikül fonksiyonları bozuk yaşlı hastalarda ICD'nin ön planda düşünülmesi gereken bir tedavi seçeneği olduğu akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Weaver WD, Cobb LA, Hallstrom Ap, et al. Factors influencing survival after out-of hospital cardiac arrest. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 752-7.
2. CASCADE Investigators. Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus amiodarone drug evaluation (The CASSADE Study). Am J Cardiol 1991;67: 578-84.
3. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. Lancet 1996; 350: 1417-24.
4. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 1882-90.
5. CASH Investigators, Sibels J, Cappato R, Ruppel P, et al. Primary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Am J Cardiol 1993; 72: 109-13.

6. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized trial of the implantable defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.
7. The Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83
8. Connolly SJ, Hallstrom P, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-8.
9. Panotopoulos PT, Axtell K, Anderson AJ, et al. Efficacy of the implantable cardioverter defibrillator in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 556-60.
10. Narasimhan C, Dhala A, Axtell K, et al. Comparison of outcome of implantable cardioverter defibrillator implantation in patients with severe versus moderately severe left ventricular dysfunction secondary to atherosclerotic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1305-8.
11. Bocker D, Bansch D, Heinecke A, et al. Potential benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with and without heart failure. *Circulation* 1998; 98: 1636-43.
12. Pacifico A, Ferlic LL, Cedillo-Salazar Fr, et al. Shocks as predictor of survival in patients with implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 204-10.