

2010 FOCUSED UPDATE OF ESC GUIDELINES ON DEVICE THERAPY IN HEART FAILURE

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/device-therapy-heart-failure.aspx>
European Heart Journal 2010;31:2677-87

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra:

1. Professor Svein Færestrand, Hjerteravdelingen og Institutt for Indremedisin, Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen
2. Overlege Marit Aarønæs, Medisinsk avdeling, Vestre Viken HF, Drammen sykehus

Færestrand skriver (betydelig forkortet og tilpasset av KU):

Generelle betraktninger

Til forskjell fra tidligere retningslinjer ... benyttes resultater fra subgruppeanalyser i studiene for å avgrense anbefalingene til å gjelde kun subgrupper som har effekt på primære endepunkt Dermed ble QRS > 150 ms anbefalt som indikasjon for CRT hos pasienter i funksjonsklasse II.... Implantasjon av CRT er forbundet med risiko for pasienten, og engangskostnaden er ikke ubetydelige, så det er rimelig at det anbefales å implantere kun på subgrupper som studiene har vist effekt hos... Bruk av subgruppeanalyser ... kan føre til at pasienter som helt sikkert kunne ha effekt av behandlingen, ikke får den... Imidlertid må en kanskje akseptere å fordele de begrensede økonomiske og fagpersonellmessige ressursene vi har til ... pasienter som i subgruppeanalyser har vist god effekt av behandlingen.

Anbefalinger hos hjertesviktpasienter i NYHA funksjonsklasse III/IV

CRT-P/CRT-D anbefales for å redusere morbiditet og mortalitet hos pasienter på optimal medikamentell hjertesviktbehandling i funksjonsklasse III og IV med LVEF < 35 %, QRS >120 ms og med sinusrytme. I forhold til retningslinjene av 2007 er krav om dilatert venstre ventrikel tatt bort. For pasienter i klasse IV er det tilkommet et krav om at de skal være ambulatoriske, definert som at de ikke skal ha ligget i sykehus for hjertesvikt den siste måneden og ha rimelig sjanse til å overleve mer enn 6 måneder. Det er angitt samme evidensnivå for CRT-P og CRT-D. For at CRT-D skal være indisert som primærprofylaktisk ICD, må pasienten ha en forventet overlevelse med bra funksjon i minimum 1 år. ... Det er særdeles viktig å vurdere komorbiditet ... når en skal avgjøre om pasienten bør få CRT-P eller CRT-D. ... CRT-D-implantasjoner har hyppigere implantat-relaterte komplikasjoner (dislokasjon, infeksjon, uhensiktsmessige sjokk etc.) enn CRT-P... Retningslinjene legger opp til at klinikeren kan velge mellom CRT-P og CRT-D, noe som krever erfaring med denne behandlingen, og ikke velge CRT-D hos alle ...

Anbefalinger hos hjertesviktpasienter i NYHA funksjonsklasse II

De to studiene REVERSE og MADIT-CRT inkluderte pasienter i NYHA-funksjonsklasse II og I ... Basert på subgruppeanalyser konkluderes det i retningslinjene med at optimalt medikamentelt behandlede hjertesviktpasienter i NYHA-funksjonsklasse II med QRS > 150 ms, LVEF <35 % og sinusrytme har en klasse I-indikasjon fortrinnsvis for CRT-D... Pasienter i NYHA-funksjonsklasse I utgjorde bare henholdsvis 18 % og

15 % i MADIT-CRT-studien og REVERSE-studien, og datagrunnlaget for å anbefale CRT til disse ble derfor oppfattet som for svakt... Basert på at få pasienter fikk CRT-P i studiene anbefales CRT-D fremfor CRT-P hos pasienter i NYHA-funksjonsklasse II.

RAFT-studien, som ble publisert etter de nye retningslinjene, inkluderte pasienter i NYHA-funksjonsklasse II og III etter optimal medikamentell hjertesviktbehandling, QRS > 120 ms eller pacet QRS > 200 ms... Pasientene fikk ICD eller CRT-D. RAFT-studien har lenger oppfølgingstid på 5 år og viser ... for første gang at CRT-D bedrer overlevelsen utover det ICD yter hos pasienter i NYHA-klasse II som allerede har indikasjon for primærprofylaktisk ICD. Det er tvilsomt om det blir gjort sammenlignende studier av CRT-P versus CRT-D i denne pasientpopulasjonen, som jo oftest allerede har en indikasjon for primærprofylaktisk ICD... Ut fra de tunge og entydige dataene i tre store randomiserte studier, bør en støtte at de nye retningslinjene anbefaler CRT, og da CRT-D fremfor CRT-P, hos pasientene i NYHA funksjonsklasse II tross optimal medisinsk behandling og med QRS > 150 ms, LVEF < 35 % og sinusrytme.

Anbefalinger hos hjertesviktpasienter med permanent atrieflimmer

Randomiserte studier av effekten av CRT er så å si bare utført hos hjertesviktpasienter med sinusrytme, på tross av at 20 % av pasientene som får CRT i Europa har atrieflimmer...

Fleire studier og meta-analyser viser at CRT også har effekt hos hjertesviktpasienter med AF der en oppnår > 93 % pacet ventrikkelrytme. Det er dekning for å gi hjertesviktpasienter i NYHA-klasse III/IV ... en klasse IIa-indikasjon ved pacemaker-avhengighet induert av AV-knute-ablasjon eller ved så langsom ventrikkelrytme at pasientene har ventrikkelpacing > 95 % av slagene. For å velge CRT-D fremfor CRT-P anbefaler retningslinjene en rimelig forventet overlevelse > 1 år ved primærprofylaktisk ICD-indikasjon... Pasientene med kronisk atrieflimmer er ofte eldre enn dem som har inngått i randomiserte studier av effekten av CRT... Det er derfor særdeles viktig å

vurdere komorbiditet når en skal avgjøre om pasienten bør få CRT-P eller CRT-D.

Anbefalinger hos hjertesviktpasienter med samtidig klasse I-pacemaker-indikasjon

Pasienter i NYHA-funksjonsklasse III/IV, LVEF < 35 %, QRS > 120 ms som har en klasse I-indikasjon for konvensjonell pacemaker, har fått klasse I-indikasjon også for CRT. Hvis QRS < 120 ms, er det gitt en klasse IIa-indikasjon for CRT. Langvarig ren høyre ventrikkelpacing har i flere studier vist forverret prognose og klinisk status, mens oppgradering til CRT har hatt meget god klinisk effekt uavhengig av QRS-bredden.

Pasienter med klasse I-indikasjon for konvensjonell pacemaker i NYHA-funksjonsklasse II, med LVEF < 35 %, QRS < 120 ms har fått klasse IIb-indikasjon for CRT. ... Den rapporterte gevinsten av CRT støtter også indikasjonen for CRT hos pasienter med konvensjonell pacemakerindikasjon i NYHA-funksjonsklasse II med venstre ventrikkeldysfunksjon og smalt QRS som klasse IIb-anbefaling... Pasienter med konvensjonell pacemakerindikasjon er generelt eldre ... enn de pasientene som har inngått i randomiserte studier av effekten av CRT-D. Det er derfor særdeles viktig å vurdere komorbiditet..

Aarønæs skriver (forkortet og tilpasset av KU):

Retningslinjene er utarbeidet og publisert relativt kort tid etter de forrige som kom i 2008. De er laget som et samarbeid mellom ESC, Heart Failure Association (HFA) og European Heart Rhythm Association (EHRA) ... Her ønsker de å bruke en mer realistisk tilnærming tilpasset hverdagens klinisk praksis.

Retningslinjene er igjen grundige, logisk oppbygget og bygger på relevante referanser.

Det er 5 anbefalinger:

1. Kardial resynkroniseringsterapi (CRT-D/P) til pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse III/IV, venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (LVEF) \leq 35 %, QRS-bredde \geq 120ms og sinus rytme gis anbefaling klasse 1, evidensnivå A.

2. CRT-D/P til pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse II, LVEF \leq 35 % og SR gis anbefaling klasse I, evidensnivå A, men det understrekes at QRS- bredden må være \geq 150 ms.
3. CRT-D/P til pasienter med hjertesvikt og permanent atrieflimmer, LVEF \leq 35 %, QRS \geq 130 ms, gis anbefaling klasse IIa evidensnivå B hos pasienter som har fått utført AV- knute-ablasjon, ellers evidensnivå C ved hos pasienter som er \geq 95 % pacet.
4. CRT-D/P til pasienter med hjertesvikt og konvensjonell pacemakerindikasjon får anbefaling I, evidensnivå B hos pasienter i NYHA- klasse III/IV, LVEF \leq 35 % og QRS- bredde \geq 120 ms. De som har NYHA- klasse III/IV, LVEF \leq 35 % og QRS -bredde $<$ 120ms gis anbefaling klasse IIa, bevisnivå C, og pasienter i NYHA -klasse II, LVEF \leq 35 % og QRS- bredde $<$ 120ms gis anbefaling klasse IIb, evidensnivå C.
5. "Left ventricular assist device (LVAD)" som målterapi for pasienter med alvorlig hjertesvikt uegnet for hjertetransplantasjon (Tx) gis anbefaling klasse IIb, evidensnivå B.

... Fagmiljøet hadde ventet anbefalinger med utvidede indikasjoner for CRT til pasienter med mildere symptomatisk hjertesvikt etter at resultatene fra REVERSE- og MADIT-CRT-studiene ble offentliggjort. Det er klinisk betydningsfullt å unngå kronisk RV-pacing ved en svekket venstre ventrikel. I en del tilfeller bør det vurderes å henvise pasienter med elektrisk asynkroni, hjertesvikt og vanskelig frekvensregulerbar atrieflimmer til AV-knuteablasjon for å sikre adekvat biventrikulær pacing.

... Det er viktig å minne om at effekten av CRT er bedre innen visse subgrupper. Det er nå publisert subgruppeanalyser med hensyn til etiologi for pasientene i MADIT-CRT (Barsheshet et al.). Pasientene med dilatert kardiomyopati (DCM) fikk signifikant større volumreduksjon (endesystolisk volum, LVESV) enn pasientene med iskemisk (ICM) etiologi vurdert ekkokardiografisk etter 1 år. Innen gruppen med ICM hadde pasientene med QRS \geq 150 ms, systolisk blodtrykk $<$ 115mmHg og rent venstre grenblokk (LBBB) best klinisk respons, mens

innen DCM-gruppen var klinisk respons best hos kvinner, dem som hadde diabetes mellitus og igjen dem med rent LBBB. Det er også publisert data fra Mayo-klinikken (McLeod et al.) der 506 pasienter med CRT (90 % CRT-D) der overlevelsen etter 4 år var 55 % i ICM-gruppen og 77 % i DCM-gruppen, ($p < 0,001$). Også her ble det påvisert større volumreduksjon hos pasientene med DCM. I RAFT-studien hadde pasienter med ICM og DCM tilnærmet lik effekt av CRT-D.

... Det understrekes i retningslinjene at mortalitetsdata ikke foreligger ennå, som det gjør for NYHA III og IV. RAFT-studien publisert i november 2010 gir oss imidlertid mortalitetstall. Studien inkluderte 1798 pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse II og III randomisert til CRT-D eller ICD, og det er signifikant reduksjon i død og innleggelse for hjertesvikt mellom gruppene (33,2 % i CRT-D gruppen mot 40,3 % i ICD gruppe, (hasard ratio 0,75, $p < 0,001$).

... De europeiske retningslinjene gir indikasjon ut fra QRS- bredde \geq 150 ms målt på overflate-EKG. MADIT- CRT viste en reduksjon i risiko for død og hjertesvikt på 57 % sammenlignet med gruppen med kun ICD. 70 % av pasientene hadde venstre grenblokk. *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) konkluderte annerledes enn ESC, og gav indikasjon for CRT-D hos pasienter med mild hjertesvikt og LBBB. RAFT- studien viser at det ikke er noen effekt hos gruppen med høyre grenblokkemønster eller uspesifikk intraventrikulær ledningsforstyrrelse. Diskusjonen om hvorvidt retningslinjene egentlig skulle gi indikasjon for CRT hos pasienter med QRS-bredde \geq 150ms, bare ved LBBB eller LBBB pluss QRS \geq 150 ms, er ennå ikke avsluttet.

I "Focused Update" er det gitt samme anbefaling og evidensnivå for CRT med og uten defibrillator hos pasienter med LVEF \leq 35 %, NYHA- klasse III/IV og QRS- bredde \geq 120ms. Hos mindre symptomatiske pasienter understrekes det at det må være en klar oppmerksomhet rundt kostnad-/nyttevurdering av implantasjon av utstyr med defibrilleringmulighet, og at man er bevisst risiko for infeksjoner, ikke-korrekte innslag av ICD, implantasjonskomplikasjoner samt langtidseffektene av

en elektrode implantert i sinus coronarius og de tilførende vener.

Det er for tiden stor diskusjon rundt retningslinjer for ICD (primær- og sekundærprofylakse) og indikasjoner for resynkroniseringsbehandling. I Norge bør man få til en konferanse som munner ut i et konsensusdokument for behandling med ICD og CRT.

Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 17.02.2010):

Norge har en lav implantasjonsrate for CRT per million innbyggere, og det er grunn til å anta at det er et betydelig underforbruk av denne behandlingen i store deler av landet. De innhentede ekspertuttalelsene gir stort sett tilslutning til anbefalingene både når det gjelder uttalt hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV) og mild hjertesvikt (NYHA-klasse II).

Det må likevel påpekes at den positive effekten av resynkronisering i både MADIT-CRT og REVERSE har vært på relativt "bløte" endepunkt som redusert antall innleggelser for hjertesvikt og bedring av ekkokardiografiske parametre. Det var ingen forskjell i symptomer eller prestasjonsevne hos disse moderat symptomatiske pasientene. RAFT viser reduksjon av mortalitet, men man må behandle 14 pasienter i 5 år for å unngå 1 dødsfall når sammenligningsgrunnlaget er behandling med ren ICD. På den "negative" siden viser alle tre studiene økt antall komplikasjoner og behov for reoperasjoner knyttet til venstre ventrikklelektroden; i RAFT-studien var hospitalisering pga. implantat-relaterte problemer dobbelt så hyppig som i ICD-gruppen i løpet av observasjonstiden. I REVERSE-studien må man behandle 20 pasienter for å unngå én hospitalisering for hjertesvikt, men blant 20 behandlede pasienter må man også

forvente 1 "serious adverse event (SAE)" i perioden 1-12 mnd (6 % SAE-rate), hvorav majoriteten dreier seg om dislokasjon av VV-ledningen. SAE-rate i perioden 0-30 dager var i samme studie 30 %.

De nye studiene av mild hjertesvikt har en begrenset observasjonstid (gjennomsnittlig 30 mnd. i MADIT- CRT, 24 mnd. i europeisk del av REVERSE og 40 mnd i RAFT) i forhold til forventet varighet av den iverksatte behandling. Studiene vil derfor i liten grad fange opp eventuelle komplikasjoner i forbindelse med generatorbytter eller andre følger av langvarig behandling med implantert generator. Vi har fått dokumentert at CRT gir gevinst på de endepunktene som er nevnt ovenfor, i løpet av den tiden studiene varte. Men vi vet ennå ikke hvordan regnestykket blir i et 10-15 års perspektiv med kanskje 3-4 generatorbytter for pasienter med CRT-D. Retningslinjer kan ikke besvare dette. Vi kan håpe på ytterligere studier, men inntil videre er det rom for en stor grad av klinisk skjønn, særlig når man skal avgjøre om CRT-behandling bør iverksettes hos pasienter med moderat hjertesvikt.

Med disse presiseringer anbefaler vi at NCS gir sin tilslutning til retningslinjene.

Kvalitetsutvalget presiserer:

Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.

Oslo, 17. februar 2011

Ole-Gunnar Anfinsen
leder
(sign)

Tone Nerdrum
(sign)

Vernon Bonarjee
(sign)

NCS har i styremøte den 28.03.2011 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjoner.