

# CRT-P vai CRT-D?

KARI YLITALO

HEIKKI HUIKURI

## Tiivistelmä

Sekä biventrikulaarinen vajaatoimintatahdistin-hoito (CRT) että rytmihäiriötahdistin-hoito (ICD) parantavat tiettyjen vajaatoimintapotilaiden ennustetta. Vajaatoimintatahdistin-hoito vähentää oireita ja kuolleisuutta NYHA III-IV oireisilla potilailla, joiden ejektiofraktio on alle 35 % ja joilla EKG:ssä nähdään vasen haarakatkos ja leveä QRS kompleksi (>120 ms). Useiden primaaripreventiotutkimusten mukaan ICD:n implantaatio vähentää kuolleisuutta NYHA II-III oireisilla vajaatoimintapotilailla, joiden ejektiofraktio on alle 30–35 %. Tutkimusten ja suositusten pohjalta ei ole kuitenkaan yksiselitteistä, milloin potilaalle pitäisi asentaa pelkkä vajaatoimintatahdistin (CRT-P) ja milloin vajaatoimintatahdistimessa pitäisi olla yhdistettynä rytmihäiriötahdistin (CRT-D). Uusimpien hoitosuositusten ja tutkimusten pohjalta voidaan suositella CRT-D laitetta nuoremmille, lievempioireisille potilaille, joilla ei ole runsaasti liitännäissairauksia. Laittevalinta on kuitenkin aina tehtävä potilaskohtaisesti.

## Johdanto

Sydämen vajaatoimintaan liittyy huomattava sairastavuus ja kuolleisuus. Viimeisen 10 vuoden aikana on opittu, että osaa näistä potilaista voidaan merkittävästi auttaa biventrikulaarisella tahdistinhoidolla. Vajaatoimintatahdistin-hoidon (CRT-P) hyödyistä on selkeä näyttö potilailla, joilla on NYHA III-IV oireet, ejektiofraktio alle 35 %, vasen haarakatkos ja QRS-kompleksin leveys yli 120 ms. Erityisen hyödylliseltä hoito vaikuttaa, mikäli QRS-kompleksin leveys on yli 150 ms. Näillä potilailla vajaatoimintatahdistin vähentää oireita ja sairaalahoidon tarvetta sekä parantaa potilaiden suorituskykyä, ja ennustetta. Valtaosalla näistä potilasta täytyvät myös profylaktisen rytmihäiriötahdistimen asentamisen aiheet ja länsimaissa yli 70 % asennettavista vajaatoimintatahdistimista ovat myös rytmihäiriötahdistimia (CRT-D). Tämä luonnollisesti nostaa selkeästi vajaatoimintatahdistin-hoidon kustannuksia (1–4).

Vajaatoimintatahdistimen asentamisen aiheista on julkaistu amerikkalainen, eurooppalainen ja kotimainen Käypä hoito -suositus. Eurooppalaista suositusta on äskettäin päivitetty uusien tutkimustulosten perusteella. Eurooppalaisen suosituksen ja Käypä hoito -suosituksen keskeisimmät tahdistimen asentamisen aiheet on tiivistetty taulukkoon 1 (3,4).

## NYHA III/IV potilaat

Vajaatoimintatahdistuksen hyötyä on selvitetty kahdessa suuressa randomoidussa tutkimuksessa, CARE-HF:ssa ja COMPANION:issa. CARE-HF vähensi NYHA III-IV oireisilla potilailla kuoleman riskiä 36 % (absoluuttinen alenema 10 %) hieman yli kahden vuoden seurannassa. Vajaatoiminnasta aiheutuvaa sairaalahoidon tarvetta vajaatoimintatahdistus vähensi 15 %. CARE-HF tutkimuksessa kolmasosa kuolemista oli äkillisiä sydänkuolemia, jolloin rytmihäiriötahdistusominaisuuden lisääminen vajaatoimintatahdistimeen pitäisi ainakin teoriassa edelleen vähentää kuolleisuutta (5).

CRT-P ja CRT-D hoitoa on tutkittu rinnan COMPANION tutkimuksessa. Siinä CRT-D vähensi suhteellis-

## Käypä hoito-suositus

<p>NYHA-luokka III–IV, LVEDD yli 55 mm, LVEF alle 35 %, QRS-heilahdus yli 120 ms, LBBB  Varmimmin hyöty edellisillä potilailla saavutetaan, jos QRS-heilahduksen kesto on  – yli 150 ms ja on vasen haarakatkos tai  – 120–150 ms ja todetaan vasemman kammion mekaaninen epäsynkronia</p>	A, B
<p>NYHA-luokka II ja muut hoidon kriteerit täyttyvät selvällä marginaalilla</p>	C
<p>NYHA-luokka II–IV, LVEF alle 35 % ja hidasyöntisyyden vuoksi aloitetaan kammioiden tahdistus</p>	C
<p>NYHA-luokka III–IV, LVEF alle 35 % ja käytössä on ennestään QRS-heilahdusta leventävä kammioiden tahdistus</p>	C
<p>NYHA-luokka III–IV, LVEDD yli 55 mm, LVEF alle 35 %, QRS-heilahdus yli 120 ms, LBBB  Varmimmin hyöty saavutetaan samoilla lisäehdoilla kuin sinusrytmisissä olevilla potilailla  – Edellytyksenä on, että kammiot ovat lähes kaiken aikaa tahdistettuina  – Tarvittaessa tehdään eteis-kammoliitoksen katkaisu</p>	C
<p><b>Sydäntä synkronoiva rytmihäiriötahdistin</b> Aihe rytmihäiriötahdistinhoitoon ja NYHA-luokka III tai IV ja QRS-heilahdus yli 130 ms ja LVEF alle 35 %</p>	B
<p><b>Profylaktinen sydäntä synkronoiva rytmihäiriötahdistin</b>  QRS-heilahdus yli 130 ms, LVEF alle 35 %, NYHA-luokka III–IV</p>	B

A Vahva tutkimusnäyttö, B Kohtalainen tutkimusnäyttö, C Niukka tutkimusnäyttö, D Ei tutkimusnäyttöä

## ESC:n suositukset

<p>CRT-P/CRT-D NYHA-luokka III–IV, LVEF alle 35 %, QRS-heilahdus yli 120 ms, LBBB, optimaalinen lääkehoito, NYHA IV ambulatorinen</p>	I A
<p>CRT, ensisijaisesti CRT-D, NYHA II, LVEF &lt;35 %, QRS &gt;150 ms, SR, optimaalinen lääkehoito</p>	I A
<p>CRT-P/CRT-D NYHA-luokka III–IV, LVEF alle 35 %, QRS-heilahdus yli 130 ms, LBBB, AV-solmuke katkaistu ablaatiohoidolla</p>	Ila B
<p>CRT-P/CRT-D NYHA-luokka III–IV, LVEF alle 35 %, QRS-heilahdus yli 130 ms, LBBB, hidaskammiovaste ja tahdistettu rytmi</p>	Ila C
<p>CRT-P/CRT-D NYHA-luokka III–IV, LVEF alle 35 %, QRS-heilahdus yli 120 ms ja luokka I tahdistinindikaatio bradykardiatahdistimelle</p>	I B
<p>CRT-P/CRT-D NYHA-luokka III–IV, LVEF alle 35 %, QRS-heilahdus alle 120 ms ja luokka I tahdistinindikaatio bradykardiatahdistimelle</p>	Ila C
<p>CRT-P/CRT-D NYHA-luokka II, LVEF alle 35 %, QRS-heilahdus yli 120 ms ja luokka I tahdistinindikaatio bradykardiatahdistimelle</p>	Ila B C

Taulukko 1.

ta kuolleisuusriskiä 36 % (absoluuttinen alenema 7 %,  $P=0.003$ ) ja CRT-P 24 % (4 %,  $P=0.059$ ). Tutkimusprotokollassa ei ollut näiden ryhmien välistä vertailua, mutta jälkikäteen tehdyn analyysin perustella CRT-D tahdistin ei tuonut lisähyötyä kuolleisuuteen (HR:0.92,  $P=0.33$ ). Molemmat tahdistustavat vähensivät 20 % primaarista yhdistettyä päätetapahtumaa, sairaalahoidon tarvetta ja kuolleisuutta. COMPANION tutkimus lopetettiin ennenaikaisesti, koska primaari päätetapahtumaan saatiin merkittävä ero CRT-D ryhmän ja kontrolliryhmän välille. Kontrolliryhmän potilaita hoidettiin pelkällä läkehoidolla. Tämän takia luotettavaa, pitkäaikaista vertailua ei voitu tehdä CRT-P:n ja CRT-D:n välillä (6).

Näiden kahden suuren tutkimuksen lisäksi ainakin kahdeksan pienempää tutkimusta osoittavat yhdenmukaisesti elämän laadun paranevan, oirekuvan lievenevän 0.5–0.8 NYHA luokkaa ja suorituskyvyn parantuvan 10–20 % kuuden minuutin kävelytestillä tai maksimaalista hapenkulutusta arvioimalla CRT-P hoidon aikana (1).

### Kammioperäisten rytmihäiriöiden primaaripreventio

Vajaatoimintapotilaiden primaaripreventio perustuu sydänperäisten äkkikuolemien suureen osuuteen tässä potilasryhmässä. Eri tutkimuksissa sydänäkkikuoleman syynä on äkillinen sydämen pysähdys n. 25–50 %:lla vajaatoimintapotilaista. Kun vajaatoiminta pahenee, äkkikuolemien osuus vähenee. SCD-HeFT tutkimuksessa arvioitiin ICD:n hyötyä NYHA II-III oireisilla vajaatoimintapotilailla. Näillä potilailla rytmihäiriötahdistin vähensi kuolemanriskiä 23 % (absoluuttinen alenema 7,2 %) viiden vuoden seurannassa. Tämä hyöty rajoittui kuitenkin vain NYHA II oireisiin potilaisiin (7).

### Kustannus-hyöty analyysit

Kustannus-hyöty analyysien perusteella, sekä CRT-P että CRT-D hoidon kustannukset ovat hyväksyttävällä tasolla. CRT-D hoito on kustannuksiltaan 2–3 kertaa kalliimpaa (35 000 – 50 000 € vs 15 000 € / laatu-painotteinen elinvuosi). Joidenkin analyysien mukaan tämä hintaero korostuu iäkkäämmillä potilailla (8).

### Suosituks

Eurooppalainen suositus ei anna yksiselitteistä suositusta CRT-P:n ja CRT-D:n käytön välille, vaan mo-

lempia voidaan ajatella NYHA III oireiselle potilaalle, jolla on QRS kompleksin leveys yli 120 ms ja ejektiof-raktio alle 35 %. CRT-D hoidon lisäkriteerinä pidetään yli vuoden mittaista elinaikaennustetta potilaille, jotka ovat toiminnallisesti aktiivisia. Luonnollisesti, mikäli potilaalla on jo todettu verenkierron romahduttava kammiotakykardia, pitkäkestoinen kammiotakykardia ja LVEF alle 40 %, kammiovärinä ilman parannettavaa syytä tai tajuttomuuskohtauksia ja elektrofysiologisessa tutkimuksessa käynnistynyt kammioarytmia ja samanaikaisesti leventynyt QRS kompleksi EKG:ssa, CRT-D hoito on selkeästi indisoitu. Suomalainen Käypä hoito -suositus suositaa erityisesti CRT-D:n käyttöä mikäli potilaalla on aihe rytmihäiriötahdistinhoitoon, NYHA-luokka III-IV, QRS-heilahdus yli 130 ms ja LVEF alle 35 % (näytönaste B) ja profylaktisesti kun QRS-heilahdus yli 130 ms, LVEF alle 35 % ja NYHA-luokka III-IV (näytönaste B) (3,4).

### Eteisvärinäpotilaat

Valtaosa vajaatoimintatahdistuksen hyödyistä on osoitettu sinusrytmisissä olevilla potilailla. NYHA III-IV vajaatoimintapotilaista kuitenkin jopa 25–50 %:lla on eteisvärinä. Joissakin pienissä tutkimuksissa eteisvärinäpotilailla on vajaatoimintatahdistuksella saavutettu sama hyöty kuin sinusrytmisissä olevilla potilailla. Eteisvärinäpotilailla kumpikin suositus korostaa, että potilaan tulisi olla valtaosin tahdistinrytmisissä joko AV-solmukkeeseen ablaation tai riittävän hidastavan lääkityksen avulla. Eurooppalainen suositus QRS-kompleksin leveyden suhteen on hieman tiukempi eteisvärinäpotilailla, ja heillä suositellaan vajaatoimintatahdistimen implantointia, mikäli QRS on yli 130 ms. Eteisvärinäpotilailla ei ole CRT-P ja CRT-D laitteiden hyödyn välillä käytävissä tutkimustietoa (1,2).

### NYHA IV potilaat

COMPANION tutkimuksesta tehdyn ala-analyysin perusteella NYHA IV oireiset potilaat tai potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, eivät hyödy CRT-D tahdistimesta. Tutkimuksessa NYHA IV potilaiksi oli luokiteltu potilaat, joilla oli ollut suunnittelematon käynti sairaanhoidossa vajaatoiminnan takia edeltävän kuukauden aikana. Rytmihäiriötahdistintutkimuksissa kuolleisuuden pienentämisessä saatu hyöty on pienin iäkkäillä, eteisvärinäpotilailla ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Uusimmassa eurooppalaisessa suosituksessa onkin erikseen mainittu polikliiniset (ambulatory) NYHA



IV potilaat, joilla vajaatoimintatahdistinta suositellaan oirekuvan hoitoon, ei ennusteen parantamiseen (9).

## NYHA I-II potilaat

Lieväoireisilla potilailla vajaatoimintatahdistuksen hyötyä on selvitetty REVERSE ja MADIT-CRT tutkimuksissa. REVERSE tutkimuksessa ei voitu 610 potilaan aineistossa saada vuoden seurannassa eroa päätetapah- tumissa, vaikka vasemman kammion koko pieneni ja ejektiofraktio parani. Eurooppalaisten potilaiden kahden vuoden seurannassa saatiin kuitenkin selkeä hyöty oireiden pahentumiseen ja sairaalahoitoon joutumisessa. MADIT-CRT tutkimuksessa verrattiin CRT-D hoitoa pelkkään rytmihäiriötahdistinhoitoon NYHA I–II oireisilla potilailla, joiden ejektiofraktio oli alle 30 % ja QRS-kompleksi yli 130 ms. Kuolleisuus ei eronnut ryhmien välillä, mutta vajaatoimintaepisodeja oli selkeästi vähemmän (26.2 vs 16.1 %). Vajaatoimintatahdistuksesta hyödyttiin eniten, mikäli QRS-kompleksin leveys oli yli 150 ms, EKG:ssä oli LBBB, vajaatoiminnan aiheuttajana oli dilatoiva kardiomyopatia ja/tai potilaana oli nainen (10,11).

Eurooppalainen suositus suosittaa harkitsemaan lieväoireiselle ensisijaisesti CRT-D laitetta. Perusteluna käytetään sitä, että tutkimusnäyttö näillä potilailla on pääosin CRT-D laitteilla ja että näiden potilaiden odotettavissa oleva elinikä on pidempi ja ainakin teoreettisesti hyöty rytmihäiriötahdistimesta suurempi. Toisaalta voitaisiin ajatella, että osalla näistä potilaista ejektiofraktio kohoaa yli 35 % vajaatoimintatahdistuksella, eivätkä he näin ollen olisi enää primaaripreventio indikaation piirissä (3).

NYHA I oireisia oli MADIT-CRT ja REVERSE tutkimuksessa alle 20 % potilaista ja eurooppalaisissa suosituksissa ei NYHA I -oireiselle suositetakaan vajaatoimintatahdistusta. Lieväoireisella potilaalla voi myös harkita pelkän ICD:n asentamista ja laitteen päivittämistä CRT-D:ksi, mikäli vajaatoimintaoireet pahenevat seurannassa (10, 11).

## Kapea QRS-kompleksi

RethinQ-tutkimuksessa ei kuitenkaan voitu saada vajaatoimintatahdistimella hyötyä suorituskykyyn, mikäli QRS-kompleksi oli alle 120 ms. Pelkkä oikean kammion tahdistaminen huonontaa vasemman kammion supistuvuutta noin 50 %:lla potilaista. Mikäli potilaalla on alentunut ejektiofraktio ja hän tarvitsee tahdistin- hoitoa harvallyöntisyyden takia, kannattaa potilaalle harkita vajaatoimintatahdistimen asentamista (12).

## Yhteenveto

Yksiselitteistä yleispätevää ohjetta, kenelle CRT-P ja kenelle CRT-D, on hankala antaa. Onkin pyrittävä yksilölliseen valintaan huomioiden potilaan oirekuva, liitännäissairaudet ja ikä. Luonnollisesti potilaan omalla mielipiteellä on merkitystä. CRT-D tahdistusta olisi syytä suosia nuoremmilla, lievempioireisilla potilailla, joilla ei ole ennustetta huonontavia liitännäissairauksia, kuten munuaisten vajaatoimintaa. CRT-D tahdistinta on myös syytä harkita potilailla, joilla on aihe (sekundaaripreventio) rytmihäiriötahdistimelle, alentunut ejektiofraktio ja tahdistustarvetta hidasyöntisyyden takia. CRT-D tahdistinhoitoa harkittaessa tulee huomioida myös epätarkoituksenmukaisten hoitojen ja sokkien mahdollisuus, joita saattaa esiintyä jopa 10–15 %:lla potilaista. Tämä mahdollisuus olisi hyvä informoida potilaille etukäteen hoitopäätöksiä tehtäessä.

## Kirjallisuusviitteet

1. Daubert JC, Leclercq C, Mabo P. Cardiac resynchronization therapy in combination with implantable cardioverter-defibrillator. *Europace* 2009;11 Suppl 5:v87–92.
2. Stabile G, Iuliano A, Turco P ym. Cardiac resynchronization therapy: a review of CRT-D versus CRT-P. *Future Cardiol* 2009;5:567–572.
3. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A ym. 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:2677–2687.
4. Tahdistinhoito. Käypä hoito -suositus. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/naytaartikkeli/tunnus/hoi50082>
5. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E ym. 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;352:1539–1549.
6. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J ym. 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;350:2140–2150.

7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB ym. 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;352:225–237.
8. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ ym. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2007;28:42–51.
9. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L ym. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007;115:204–212.
10. Linde C, Abraham WT, Gold MR ym. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS ym. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
12. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF ym. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461–2471. ■

*Dosentti Kari Ylitalo*  
kardiologi, erikoislääkäri  
Oulun Yliopistollinen Sairaala  
Sisätautien klinikka, Kardiologinen osasto

*Professori Heikki Huikuri*  
kardiologi, ylilääkäri  
Oulun Yliopistollinen Sairaala  
Sisätautien klinikka, Kardiologinen osasto

## Kun on tarve rytmihäiriötahdistimeen, niin valitaanko pelkkä ICD vai CRT-D ?

Otsikon kysymystä tahdistinlääkäri joutuu yhtä usein pohtimaan ennen laiteimplantaatiota kuin edellisen artikkelin tilannetta (kun on aihe CRT-P:lle, niin hyötyisikö potilas kuitenkin CRT-D:stä)? Valinta ei ole itsestään selvä tänä päivänä. Äskettäin julkaistu RAFT-tutkimus (1) selvittää profylaktisessa hoidossa resynkronisaation hyötyä rytmihäiriötahdistimen lisänä.

RAFT-tutkimus antoi samansuuntaisen tuloksen sydämen vajaatoiminnan sairaalahoidon vähenemisen osalta kuin MADIT-CRT -tutkimus. Rytmihäiriötahdistimen sydäntä synkronoiva toiminto oli hyödyllistä vain, jos QRS-heilahduksen leveys oli vähintään 0.15 sekuntia ja potilaalla oli vasen haarakatkos (LBBB). Päinvastoin kuin MADIT-CRT -tutkimuksessa RAFT-tutkimuksessa CRT-D:llä verrattuna pelkkään ICD:n saavutettiin 25 % suhteellinen ja 5 % absoluuttinen kuolemien väheneminen 5 vuoden aikana. Todettu ero kuolleisuuden vähenemisessä johtui RAFT-tutkimuksessa ilmeisesti siitä, että siinä oli MADIT-CRT -tutkimusta pidempi seuranta-aika ja potilailla oli jonkin verran vaikeaa-asteisempi, pääasiassa NYHA II -tasoinen sydämen vajaatoiminta. Huomionarvoista oli se, että vasemman kammion johdon dislokaatioita todettiin varsin usein, 6,9 %:lla potilaista. Tosin nykyisin käytettävillä johdoilla ja asennustekniikoilla tämän komplikaation riski lienee merkittävästi vähäisempi.

Siten vajaatoimintapotilailla helpommin ja ilmeisesti vähemmän komplikaatioin asennettava sekä kustannuksiltaan edullisempi pelkkä ICD vaikuttaisi olevan riittävä valinta CRT-D:n sijaan, kun potilaalla ei ole LBBB:tä liiallisesti leventyneellä QRS-heilahduksella. ■

Sami Pakarinen  
Lasse Oikarinen

1) Tang AS, Wells GA, Talajic M ym. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.