

קווים מנחים להשתלת דפיברילטורים אוטומטיים מושטלים (ICD) בישראל

הנחיות קליניות של

האיגוד הקרדיולוגי בישראל, החוג הישראלי לקיצוב
ואלקטרופיזיולוגיה



21.2.07



ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

107 שמות חברי הועדה
108 מבוא
109 הקדמה
110 רקע מדעי
110 מניעה שניונית של מוות פתאומי
111 מניעה שניונית של מוות פתאומי בחולים עם אירוע של עילפון ללא תיעוד אלקטרוקרדיוגרפי
112 טבלה 1 - התוויות להשתלת ICD למניעה שניונית בהתאם להסתמנות הקלינית
113 מניעה ראשונית של מוות פתאומי – רקע מדעי:
114 מאמרים שפורסמו לאחר פרסום הקווים המנחים משנת 2002-3 להשתלת ICD ומניעת SCD
116 סקירת קווים המנחים בנושא השימוש ב ICD למניעה ראשונית שפורסמו לאחרונה
117 בחירת תת קבוצה של חולים בסיכון גבוה למוות אריתמי להשתלת ICD
118 התוויה להשתלת ICD בחולים המועמדים לטיפול בקיצוב דו חדרי
119 המועד האופטימאלי להשתלת ICD למניעה ראשונית
120 מניעה ראשונית של מוות פתאומי ב Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM)
121 מניעה ראשונית של מוות פתאומי ב- Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)
121 מניעה ראשונית של מוות פתאומי ב Inherited Arrhythmia Syndromes
121 מניעה של מוות פתאומי במבוגרים עם מחלת לב מולדת. Grown Up Congenital Heart Disease (GUCH)
122 סיכום ההמלצות
123 טבלה 3 : סיכום התוויות להשתלת ICD
124 טבלה 4 : התוויות נגד להשתלת ICD
125 טבלה 5 : הנחיות לקביעת התאמת החולה להשתלת ICD בהתוויה של מניעה ראשונית
126 Public Health Implications
128 סיכום
129 ספרות

ד"ר נחום א. פרידברג – יו"ר הועדה

פרופ' מיכאל גליקסון

ד"ר מיכאל גייסט

פרופ' עמוס כץ

תודות: לפרופ' אנדרה קרון, פרופ' דורון זגר וד"ר אריה מיליטאנו על הערותיהם המועילות למסמך הקליני ולד"ר דן גרינברג על הערותיו המועילות בתחום כלכלת בריאות.

מטרת הקווים המנחים לסכם באופן תמציתי ופשוט ככל האפשר את ההתוויות להשתלת דפיברילטור אוטומטי מושתל (ICD) בהסתמך על מחקרים מבוקרים והסכמה של מומחים בנושא, כפי שהם משתקפים בקווים המנחים שפורסמו על ידי האיגודים הקרדיולוגים האמריקאים¹ והאירופאים^{2,3} תוך התאמה למציאות בישראל. הקווים המנחים מתווים את הגישה הטיפולית המקובלת במצבים הקליניים השכיחים ואינם יכולים לבוא במקום שיקול דעת קליני של הרופא המטפל בחולה הספציפי. אנו ממליצים לאמץ את שיטת הדירוג המקובלת להמלצות בנייר עמדה:

איכות העדות המדעית להמלצה (Level of Evidence):

דרגה א: (A) ממצאים הנתמכים בתוצאות של מספר מחקרים קליניים עם קבוצת בקרה שנבחרה באורח אקראי ושכללו מספר רב של נבדקים.

דרגה ב: (B) ממצאים הנתמכים בתוצאות מחקר קליני אחד (או שניים) עם קבוצת בקרה שנבחרה באורח אקראי ושכלל מספר מועט של נבדקים או מתוצאות מחקרים ללא קבוצת בקרה שנבחרה באורח אקראי.

דרגה ג: (C) ממצאים מתצפיות או מדעה מוסכמת של מומחים בתחום.

דרגה ההמלצה המסכמת

דרגה I: מצבים בהם יש עדות ו/או הסכמה כללית שהשתלת ICD מועילה. טיפולים או התערבויות אחרות אינם נאותים באותה מידה.

דרגה II: מצבים בהם יש עדויות סותרות ו/או דעות שונות לגבי השתלת ICD.

דרגה IIa: מרבית העדויות/דעות הם לטובת היעילות של השתלת ICD.

דרגה IIb: היעילות של השתלת ICD מוכחת במידה פחותה.

דרגה III: מצבים בהם יש עדות או הסכמה כללית שהשתלת ICD אינה מועילה ולעיתים אף מזיקה.

מחלות לב הן גורם התמותה המוביל בעולם המערבי. מספר הנפטרים ממחלות לב גבוה יותר מכלל התמותה מכל המחלות הממאירות, שבץ מוח ותסמונת הכשל החיסוני הנרכש (AIDS) גם יחד.⁴ מרבית הנפטרים ממחלת לב, מתים באופן פתאומי מהפרעות קצב ממאירות ("דום לב")⁵ לצערנו, בישראל כיום, סיכויי אדם הלוכה בדום לב להיוותר בחיים קלושים, והניצולים לוקים לעיתים קרובות בפגיעה מוחית קשה. דפibrילטור אוטומטי מושתל (Implantable Cardioverter Defibrillator - ICD) הוא מכשיר המושתל מתחת לעור ומחובר באמצעות אלקטרודות לפני הלב. המכשיר מנטר את הפעילות החשמלית של הלב ומטפל באופן אוטומטי בהפרעות קצב הלב מסכנות חיים (Ventricular Tachycardia or Ventricular Fibrillation) על ידי קיצוב ובמידת הצורך במתן מכת חשמל.

המכשיר נמצא בשימוש קליני בעולם מאז 1985 ובמדינת ישראל מאז 1987. השתלת המכשיר נכללת במסגרת סל הבריאות אולם לא קיימים קווים מנחים של האיגוד הקרדיולוגי הישראלי להשתלת ה-ICD. ההתוויות המקובלות ע"י סל השירותים והמבטחים הרפואיים בארץ מבוססות על ההתוויות של הגופים המקצועיים האמריקאים (ACC - American Collage of Cardiology, AHA- American Heart Association)¹ משנת 2002 אך מתעלמות מההמלצה (דרגה IIA) המופיעה בהנחיות אלו להשתלת ICD באינדיקציית MADIT II (ראה לעיל). בשנים האחרונות פורסמו מספר עבודות חשובות שהרחיבו את ההתוויות להשתלת ICD. לאחרונה, פורסמו קווים מנחים לטיפול בחולים עם אי ספיקת לב על ידי גופים מקצועיים אירופאים⁶ ואמריקאים^{7,8}. המרחיבים את ההתוויות להשתלת ICD מעבר להתוויות משנת 2002. התוויות אלו אומצו גם על-ידי מבטחי בריאות לאומיים כגון:

Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) האמריקאי⁹,

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) הבריטי¹⁰.

בימים אלו פורסמו קווים מנחים לטיפול בחולים עם הפרעות קצב חדריות ולמניעה של מוות פתאומי קרדיאלי מטעם האיגודים הקרדיולוגים האמריקאים והאירופאים הכוללים סקירה רחבה על הגישה האבחנתית והטיפולית הכוללת בחולים אלו¹¹. במבוא לקווים המנחים המחברים מציניים שאין אחידות בין ההמלצות בקווים המנחים שפורסמו עד היום (במיוחד בנוגע לערך המספרי של מקטע הפליטה המצוטט כסף להתערבות טיפולית ב ICD) וזאת מכיוון שמומחים יכולים להגיע למסקנות שונות ותקפות על בסיס אותם מחקרים. לאור מגבלות אלו המחברים בחרו לקבוע טווח של ערכי מקטע פליטה כסף להתערבות טיפולית. אין ספק שגישה זו טובה ונכונה מבחינה מדעית אבל קשה ליישום כהנחיות למדיניות רפואית במערכת הבריאות הציבורית בישראל. המחברים אכן מציניים שהבדלים במערכות הבריאות, וכן גורמים כלכליים, תרבותיים, חברתיים המיוחדים לכל מדינה יביאו לשינוי בישום ההמלצות במדינות שונות.

לאור כל האמור לעיל אנו סבורים שיש מקום לסיכום תמציתי, חד ובהיר ככל האפשר של העדויות לגבי התועלת בהשתלה של ICD בהיבטים קליניים, תוך התחשבות בהיבטים של בריאות הציבור כבסיס לקביעת מדיניות רפואית בישראל.

אנו מאמינים שישום השחלח ICD בישראל במסגרת סל הבריאות צריכה להתבצע בהתאם לקווים

המנחים המפורטים לעיל.

מניעה שניונית של מוות פתאומי:

השתלת ICD בהתוויה של מניעה שניונית מוגדרת כהשתלה בחולים בהם היה אירוע של הפרעת קצב חדרית ממושכת (Ventricular Fibrillation [VF] או Sustained Ventricular Tachycardia [VT]) לפני השתלת המכשיר. האבחנה של הפרעת הקצב יכולה להתבסס על תיעוד ישיר של הפרעת הקצב או בעדות עקיפה על פי קריטריונים שיפורטו בהמשך.

מחקר ¹² Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) שנערך בין השנים 1993-1997 כלל 1016 חולים לאחר אירוע של VF (45%), VT מלווה התעלפות או VT סימפטומטי בנוכחות מקטע פליטה נמוך מ-40%. מאפייני החולים שנכללו במחקר: 79% גברים, בגיל 65 ± 11 מקטע הפליטה הממוצע היה $32\% \pm 13\%$, כאשר אצל 82% מהחולים הייתה אטיולוגיה של מחלת לב כלילית. החולים חולקו באופן אקראי לטיפול בדפיברילטור כנגד טיפול אנטיאריטמי שברוב המכריע של החולים היה באמיודרון (Amiodarone). המחקר הופסק מסיבות אתיות כאשר נצפה יתרון גדול ומובהק לטיפול עם ICD. במעקב ממוצע של 1.5 שנים שיעור התמותה לשנה היה 16.5% בחולים שטופלו באמיודרון לעומת 10% מהחולים שטופלו עם ICD ($p < 0.02$).

במחקר: ¹³ Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), שנערך בין השנים 1990-1997 בקנדה נכללו 659 חולים עם מאפיינים דומים לאלו של AVID במעקב ממוצע של 2.96 שנים, שיעור התמותה השנתי היה 10.2% בחולים שטופלו באמיודרון לעומת 7.7% בחולים שטופלו עם ICD ($p = 0.14$).

במחקר ¹⁴ Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) שנערך בין השנים 1986-1997 בגרמניה נכללו חולים לאחר VF מאפייני החולים שנכללו במחקר: גיל ממוצע 58 ± 11 שנים, 80% גברים. ל-75% מהחולים הייתה מחלה כלילית, 10% קרדיומיופתיה מורחבת לא איסכמית (Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy-NIDCM), 10% ללא מחלת לב ידועה. מקטע פליטה ממוצע $45\% \pm 18\%$. 92 חולים טופלו באמיודרון ו-99 עם ICD. במעקב ממוצע של 4.48 שנים, שיעור תמותה השנתי בחולים שטופלו באמיודרון היה 9.4% לעומת 7.7% מהחולים שטופלו בICD. נמצא הבדל משמעותי בשיעור המוות הפתאומי 5.1% לעומת 1.5% בהתאמה ($p < 0.01$).

באנליזה משותפת של שלושת המחקרים ¹⁵ נמצאה ירידה משמעותית בשיעור הסיכון (Hazard Ratio [HR]) לתמותה כוללת ותמותה מהפרעות קצב בחולים שטופלו עם ICD לעומת אמיודרון (בסוגריים מרווח בר סמך 95%) $0.72 (0.60-0.87)$, $0.50 (0.37-0.67)$ בהתאמה.

השתלת ICD מביאה להורדת שיעור תמותה הכוללת השנתית מ 12.3% ל- 8.8% דהינו הבדל בתמותה הכוללת של 3.5% לשנה. לא נמצא הבדל משמעותי במאפיינים הקליניים בין אוכלוסיות שלושת המחקרים. באנליזה של אינטראקציה לא נמצא ששיעור השימוש הגבוה יותר בחוסמי בתא בחולי ה-ICD לעומת אמיודרון ב AVID & CIDS מסביר את השיפור בהישרדות במחקרים אלו.

בניתוח של תת קבוצות קליניות נמצא ששיעור התמותה בקבוצת ה-ICD ירד ביותר מ-30% לעומת מטופלי אמיודרון. נמצא גם ששיעור התועלת המיטבי מ-ICD היה בחולים עם מקטע פליטה של חדר שמאל שווה ונמוך מערך של 35%. לא נמצא הבדל משמעותי בשיעור התועלת מ-ICD בין חולים לאחר VF או VT, מחלת לב איסכמית ולא איסכמית, דרגה תפקודית 1-2 לעומת 3-4, או בחולים שעברו ריווסקולריזציה (revascularization) לאחר ההשתלה.

לסיכום, נמצא שהשתלת ICD למניעה שניונית בחולים לאחר VT או VF מפחיתה את שיעור התמותה הכוללת בכ-30%. התועלת בהשתלת ICD עולה ככל שהחולים בסיכון גבוה יותר ^{16, 17}. לכן ההמלצה למניעה שניונית הינה

בדרגה I וטיב העדויות הנו A.

לגבי מניעת שניונית בחולים עם קרדיומיופתיות על רקע גנטי ומחלות "חשמליות" של הלב, מדובר בקבוצה הטרוגנית של מחלות עם שונות מרובה גם בין משפחות וגם בתוך המשפחה. לאחר אירוע של VF שלא מגורם חולף והניתן למניעה ולאחר VT ממושך וסימפטומאטי השתלת ICD מומלצת. זו גם ההמלצה בקווים המנחים האירופאים והאמריקאים בדרגה I טיב עדויות C¹⁻³.

מניעה שניונית של מוות פתאומי בחולים עם אירוע של עילפון ללא תיעוד אלקטרוקרדיוגרפי.

במחקרים המבוקרים למניעה שניונית נכללו בדרך כלל חולים בהם היה תיעוד של הפרעת קצב מהירה וסימפטומטית. בפרקטיקה היומיומית יש מקרים רבים בהם החולה מופנה לאחר אירוע של סינקופה ללא תיעוד של הפרעת קצב בעת האירוע. לציין שבמחקר AVID נכללו גם חולים עם אירוע של סינקופה והשריה של VT בבדיקה אלקטרופיזיולוגית. בחולים עם קרדיומיופתיות לא איסכמיות ומחלות חשמליות של הלב הערך של בדיקה אלקטרופיזיולוגית הוא מוגבל. לאור זאת ההחלטה על השתלת ICD למניעה שניונית של אירוע הפרעות קצב החשוד קליני אך לא מתועד קשה ודורשת הערכה פרטנית על ידי קרדיולוג העוסק בנושא על פי הקווים המנחים שפורסמו לאחרונה לגבי הגישה בחולים עם אירועי עילפון^{18,19}.

יש להדגיש שלפני שמחליטים על השתלת ICD יש לשלול באופן אקטיבי גורמים לא אריתמיים לעילפון, ולבחון את מכלול הנתונים הקליניים וגורמי הסיכון בחולה. לדוגמה בחולים עם קרדיומיפתיה היפרטרופית עילפון יכול לנבוע מירידה פתאומית בהחזר הורידי ועליה במפל אפיק המוצא ללא כל אריתמיה. בהחלטה יש לקחת בחשבון את התמונה הקלינית של אירוע העילפון, גיל החולה, סיפור משפחתי של מוות פתאומי, תגובה אבנורמלית של לחץ דם במאמץ, קיום אריתמיות משמעותיות (none-sustained ventricular tachycardia) ועיבוי ניכר (>30mm) במחיצה הבין חדרית. גורמי סיכון אלו תקפים בעיקר בחולים צעירים (מתחת גיל 40). יש לציין שלדעת מרבית המומחים, בדיקה אלקטרופיזיולוגית אינה מועילה לבירור סינקופה בחולים אלו.

בחולים עם קרדיומיופתיה מורחבת האבחנה הקלינית קשה עוד יותר. פרט למקרים של קרדיומיופתיה עם רקע גנטי מובהק (Lamin A/C Mutation or very malignant family history of sudden cardiac death) ההתוויה להשתלת ICD תהיה מבוססת לאחר שלילת גורמים אחרים לעילפון ובעיקר החולים עם אי ספיקת לב עקב ירידה משמעותית בתפקוד הסיסטולי של חדר שמאל.

סיכום ההתוויות המקובלות למניעה שניונית על פי הסתמנות קלינית מובא בטבלה 1.

טבלה 1: התוויות להשתלת ICD למניעה שניונית בהתאם להסתמנות הקלינית

עדות תומכת level of evidence	דרגת ההמלצה Level of Recommendation	הסתמנות קלינית
		דום לב (Cardiac arrest)
A	I	פרפור חדרים (VF) או מאוץ חדרים (Ventricular tachycardia-VT) מתועד שלא עקב גורם חולף או הפיך.
B	I	דום לב ללא הפרעת קצב חדרית מתועדת –אך עם עדות תומכת כגון: החיאה והיפוך קצב חשמלי מוצלח, השרית VF/VT בבדיקה אלקטרופיזיולוגית.
		מאוז חדרי ממושך (VT) מתועד ללא דום לב
A	I	מאוז חדרי ממושך (sustained VT) מלווה קיפוח המודינמי משמעותי (עילפון, תחושת עילפון, אי ספיקת לב, תעוקת חזה, סימני הלם) בחולה עם מחלת לב מבנית.
B	I	מאוז חדרי ממושך ללא קיפוח המודינמי במידה שתפקוד חדר שמאל מופחת במידה משמעותית (LVEF≤40%).
C	IIa	מאוז חדרי ממושך ללא קיפוח המודינמי במידה שתפקוד חדר שמאל שמור או מופחת במידה קלה (LVEF>40%). בנוכחות אוטם ישן או מחלת לב אורגנית אחרת.
C	IIb	מאוז חדרי ממושך ללא מחלת לב מבנית אם טיפול באבלציה אינו אפשרי או אינו מוצלח, במיוחד אם קיימת אי יציבות המודינמית בזמן ה-VT. במקרי VT ממושך ויציב ללא מחלה אורגנית שלא ניתן לדכאו תרופתית או עם אבלציה יש לשקול כל מקרה לגופו, שכן כמעט בכל המקרים הפרוגנוזה טובה.
B	I	מאוז חדרי ממושך בחולה עם קרדיומיופטיה היפרטרופית
B	I	מאוז חדרי ממושך בחולה עם Arrhythmogenic right ventricular dysplasia.
B-C	IIa	מאוז חדרי ממושך בחולים עם מחלות הקשורות בהפרעות קצב חדריות (Brugada syndrome, Long QT syndrome, Short QT syndrome, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Neuromuscular disorders, some GUCH)
		עילפון (Syncope) ללא תיעוד של מניקורדיה חדרית וללא גורם מסביר בכירור קליני בהתאם לקווים המנחים לעילפון 18,19
B	I	השריה של VT או VF בבדיקה אלקטרופיזיולוגית עם קיפוח המודינמי משמעותי (עילפון, תחושת עילפון, אי ספיקת לב, תעוקת חזה, שוק) בחולה עם ירידה משמעותית (LVEF≤40%) בתפקוד סיסטולי של חדר שמאל על רקע מחלה כללית.
C	IIa	השריה של VT בבדיקה אלקטרופיזיולוגית עם קיפוח המודינמי משמעותי (עילפון, תחושת עילפון, אי ספיקת לב, תעוקת חזה, שוק) בחולה עם מחלת לב מבנית ותפקוד חדר שמאל שמור או מופחת במידה קלה (LVEF>40%) במידה שטיפול באבלציה /או תרופתי אינו יעיל, אינו נסבל או לא מועדף. במקרה של גרימת VF בחולה כזה יש להפעיל שיקול דעת פרטני.
C	IIa	עלפון בחולים עם קרדיומיופטיה שלא עקב מחלה כללית (NIDCM) עם ירידה משמעותית (LVEF≤40%) בתפקוד סיסטולי של חדר שמאל כאשר גורמים אחרים לסינקופה נשללו.
C	IIa	עלפון בחולים עם מחלות הקשורות באריתמיות חדריות (Hypertrophic cardiomyopathy, Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, Brugada Syndrome, Long QT syndrome, Short QT syndrome, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Neuromuscular disorders, some GUCH) כאשר גורמים אחרים לסינקופה נשללו ובהתחשב בפרופיל הסיכון למוות פתאומי של החולה.

VT – Ventricular tachycardia; VF – Ventricular fibrillation; LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction;
GUCH – Grown Up Congenital Heart Disease

מחקרים בחולים עם קרדיומיופטיה על רקע מחלת לב כלילית

במחקר Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)²⁰ נכללו 196 חולים החל ממספר שבועות אחרי אוטם שריר הלב בדרגה תפקודית III-I (לפי NYHA) גיל צעיר 80 שנה, עם מקטע פליטה של חדר שמאל שווה או נמוך מ 35%, אירועים אסימפטומטיים של Unsustained ventricular tachycardia והשרייה של VT או VF בבדיקה אלקטרופיזיולוגית (EPS) שלא ניתנת למניעה עם הזלפת Procainamide. החולים עברו רנדומיזציה להשתלת ICD או טיפול רגיל. המאפיינים הקליניים: גיל ממוצע 63±8 שנים 92% גברים, 35% בדרגה תפקודית I, מקטע פליטה 26%±6%. לא היה הבדל משמעותי בנתוני הבסיס בין הקבוצות. במהלך מעקב ממוצע של 27 חודשים נצפתה ירידה משמעותית בשיעור הסיכון לתמותה הכוללת בחולים עם ICD. סיכון יחסי 0.26-0.46. $p < 0.009$ (0.82).

במחקר Multicenter Unsustained Tachycardia Trail (MUSTT)²¹ נכללו 704 חולים החל מארבעה ימים אחרי אוטם שריר הלב בדרגה תפקודית III-I עם מקטע פליטה של חדר שמאל שווה או נמוך מ 40%, אירועים אסימפטומטיים של Unsustained ventricular tachycardia שב - EPS, בהם הושרה Monomorphic VT בגירוי ע"י שלוש פעימות מוקדמות לכל היותר או Polymorphic VT or VF בגירוי ע"י שתי פעימות מוקדמות לכל היותר ועברו רנדומיזציה לטיפול תרופתי מיטבי כנגד טיפול אנטיאריטמי מונחה על פי בדיקות אלקטרופיזיולוגיות חוזרות. בחולים בהם לא נמצאה תרופה המונעת השרית VT בבדיקה אלקטרופיזיולוגית הושתל ICD. 353 חולים נכללו בקבוצת הביקורת. 351 חולים קיבלו טיפול אנטי אריטמי מונחה ב EPS ב 161 (46%) לא נמצאה תרופה אנטיאריטמית יעילה והושתל ICD.

המאפיינים הקליניים: גיל חציוני 67 (50% מהחולים בגיל 58-72 שנים), 90% גברים, 37% בדרגה תפקודית I, מקטע פליטה חציוני (20-38) 29%. זמן המעקב החציוני היה 39 חודשים. שיעור אירועי דום לב ומוות מאריתמיה בחמש שנים היה 25% בחולים עם טיפול מונחה ב EPS לעומת 32% בקבוצת הביקורת - סיכון יחסי 0.73 (-0.53-0.99) המהווה הורדת סיכון של 23%. שיעור התמותה הכוללת לחמש שנים היה 42% לעומת 48% בהתאמה – סיכון יחסי 0.80 (0.064-1.01). באנליזה של החולים שטופלו ב ICD, בהשוואה לשאר החולים, שיעור התמותה הכוללת לחמש שנים היה 24% לעומת 55% ושיעור אירועי דום לב או מוות עקב הפרעות קצב בחמש שנים 9% לעומת 37% בהתאמה ($p < 0.001$). שיעור יחסי 0.24 (0.13-0.45) $p < 0.001$. ההבדל בתמותה הכוללת נותר משמעותי ($p < 0.001$) גם לאחר תיקון במודל Cox למשתנים פרוגנוסטיים. לא היה הבדל משמעותי בתמותה או במוות מהפרעות קצב בין החולים שטופלו בתרופות אנטי אריתמיות וקבוצת הביקורת.

לסיכום: ממחקר MADIT ומחקר MUSTT עולה שבחולים לאחר אוטם שריר הלב עם מקטע פליטה של חדר שמאל השווה או קטן מ-40%, אירועים של VT לא ממושכים אתסמיניים והשריה של VT ממושך בבדיקה אלקטרופיזיולוגית, השתלת ICD מפחיתה את התמותה הכוללת פי שתיים ויותר.

בעדכון משנת 2002 של הקווים המנחים האמריקאים (ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices)¹ ושל הקווים המנחים האירופאים למניעת מוות פתאומי (Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology)² הומלץ על השתלת ICD בחולים אלו בדרגה הגבוהה ביותר (I A). התוויה זאת גם אומצה להשתלת ICD במסגרת סל הבריאות בישראל מתחילת המילניום. שיעור השתלות של ICD בתוויה זו בישראל עמד על כ 5% בשנת 2003.^{22,23}

בשנת 2002 פורסם מחקר MADIT II²⁴ בו נכללו 1232 חולים לאחר חודש או יותר מאוטם שריר הלב, שלושה חודשים לפחות מריוסקולריזציה, בדרגה תפקודית III-I ועם מקטע פליטה של חדר שמאל נמוך או שווה ל 30%

שעברו רנדומיזציה להשתלת ICD או טיפול רגיל. הגיל הממוצע של החולים היה 65 ± 10 שנים, 85% גברים, 36% בדרגה תפקודית I, ב 88% מחולים חלפו יותר מששה חודשים מהאוטם האחרון, 57% עברו ניתוח מעקפים ו-44% עברו טיפול ע"י אנגיופלסטיה לעורקים הכליליים. מקטע פליטה של חדר שמאל $23\% \pm 5\%$, רוחב $QRS > 120$ msec ב-50% מהחולים. 70%, 69%, 66% מהחולים טופלו בחוסמי בטא, חוסמי מערכת אנגיוטנסין וטיפול להפחתת שומני דם בהתאמה. במהלך מעקב ממוצע של 20 חודשים נצפתה ירידה משמעותית של 31% בתמותה הכוללת (19.8% לעומת 14.2% עם ICD). שיעור סיכון יחסי (Hazard ratio) של 0.69 ($p = 0.016$, 0.51-0.93) האפקט של הטיפול בICD היה דומה בתת קבוצות על פי מגדר, גיל, מקטע פליטה, מצב תפקודי ורוחב QRS.

בקווים המנחים להשתלת דפיברילטורים של האיגודים האמריקאים¹ משנת 2002 ובעדכון הקווים המנחים האירופאים² שפורסם בשנת 2003, דרגת ההמלצה להשתלת ICD על פי קריטריוני הכללה של מחקר MADIT II היא IIa עם דרגת עדות רפואית B. בגוף המאמר הומלץ להביא בחשבון טרם ההשתלה את תוחלת החיים ואיכות החיים הצפויה וכן את הפוטנציאל להחמרה באי ספיקת לב.

מאמרים שפורסמו לאחר פרסום הקווים המנחים משנת 2002-3 להשתלת ICD ומניעת SCD.

מחקרים בחולים עם אי ספיקת לב על רקע ירידה בתפקוד סיסטולי של חדר שמאל

במחקר Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)²⁵ נכללו 2521 חולים עם אי ספיקת לב בדרגה תפקודית II-III עם מקטע פליטה של חדר שמאל קטן או שווה ל-35%. שליש מהחולים טופלו בטיפול תרופתי המקובל, שליש טיפול תרופתי בתוספת אמיודרון ושלש עברו השתלת דפיברילטור פרופילקטי. החלוקה לקבוצות הייתה אקראית כאשר הטיפול באמיודרון לעומת אינבו נערך בשיטת כפולת סמויות והטיפול בדפיברילטור היה כמובן גלוי. במאפייני הבסיס: גיל חציוני 60 שנים, 77% גברים, 52% מהחולים סבלו מקרדיומיופטיה על רקע מחלת לב כלילית. משך ממוצע של אי ספיקת הלב 24.5 חודשים מקטע הפליטה החציוני היה 25% דרגה תפקודית II ב-70% ודרגה תפקודית III ב-30% מהחולים. במשך המחקר 77%, 87%, 47% מהחולים טופלו בחוסמי בטא, חוסמי מערכת אנגיוטנסין וסטאטינים בהתאמה. משך המעקב החציוני היה 45.5 חודשים. בקבוצת הטיפול התרופתי וקבוצת האמיודרון נפטרו 29% ו 28% מחולים בהתאמה לעומת 22% מהחולים שעברו השתלת דהפיברילטור – הפחתה של 23% בתמותה- ירידה מוחלטת של 7.2% בתמותה לחמש שנים. ($p = 0.007$) לא היה הבדל בתוצאות לגבי חולים עם מחלת לב איסכמית וחולים עם קרדיומיופטיה מורחבת לא איסכמית. (NIDCM). בתת אנליזה של קבוצות על פי דרגה תפקודית, נמצא שבחולים בדרגה תפקודית II היה יתרון מובהק לטיפול ב ICD בשיעור של 46% - ירידה מוחלטת של 11.9% בתמותה לחמש שנים לעומת טיפול באינבו או באמיודרון. בחולים בדרגה תפקודית III שטופלו באמיודרון הייתה עליה משמעותית בתמותה לעומת פלצבו. לא נמצא יתרון ל ICD לעומת פלצבו בתת קבוצה זו.

מחקר Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION)²⁶ כלל חולים עם אי ספיקת לב בדרגה תפקודית III - IV, שלמרות טיפול תרופתי מיטבי אושפזו בשנה האחרונה עקב אי ספיקת לב ועם המאפיינים הבאים: מקטע פליטה של חדר שמאל קטן או שווה ל-35%, קוטר חדר שמאל בדיאסטולה גדול או שווה ל 60 מילימטר, ובאקג QRS רחב מ 120 מילישניות וקטע PR ארוך מ 150 מילישניות. החולים חולקו באורח אקראי ביחס של 2:1 לטיפול תרופתי, טיפול תרופתי וקיצוב דו חדרי (CRT-P) וטיפול תרופתי עם דפיברילטור עם קיצוב דו חדרי (CRT-D) בהתאמה. נכללו 1520 חולים בגיל ממוצע של 67 שנים, 68% גברים 44% עם NIDCM, מקטע פליטה ממוצע 22% רוחב ממוצע של QRS 160 מילישניות. משך תסמיני אי

ספיקת לב לפני אבחנה 3.5 שנים בממוצע. במעקב של 16.1-14.8 חודשים, נמצאה ירידה של 36% בתמותה הכוללת בחולים שטופלו ICD עם קיצוב דו חדרי (CRT-D) לעומת קבוצת הביקורת ($p=0.003$). יש לציין שלא נמצא הבדל מובהק בתמותה הכוללת בחולים שטופלו בקיצוב דו חדרי עם קוצב בלבד לעומת קבוצת הביקורת. לגבי השפעת הקיצוב הדו חדרי על תמותה כוללת ואשפוזים עקב אי ספיקת לב, נמצאה ירידה משמעותית של 20% לשנה לעומת קבוצת הביקורת.

מחקרים בחולים עם קרדיומיופתיה לא איסכמית (NIDCM) מחקר- Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE)²⁷ כלל 458 חולים עם קרדיומיופתיה לא איסכמית (NIDCM) מקטע פליטה של חדר שמאל נמוך מ- 36% ועם פעימות חדריות מוקדמות מרובות או טכיקרדיה חדרית לא ממושכת. החולים חולקו אקראית לטיפול תרופתי בלבד או טיפול תרופתי והשתלת דפיברילטור פרופילקטי. המשך הממוצע של אי ספיקת לב לפני ההכללה במחקר היה 2.8 שנים מקטע הפליטה הממוצע היה 21% לאחר מעקב ממוצע של 29 חודש התמותה הכוללת בשנתיים הייתה 14.1% בטיפול תרופתי לעומת 7.9% עם דפיברילטור ($p=0.08$), 15 חולים נפטרו באופן פתאומי עם טיפול תרופתי לעומת 3 עם דפיברילטור ($p=0.006$).

מחקר Amiodarone versus implantable cardioverter defibrillator (AMIOVIRT)²⁸ כלל 103 חולים עם NIDCM חולים עם טכיקרדיה חדרית לא ממושכת ומקטע פליטה של חדר שמאל שווה או קטן מ-35%. החולים חולקו אקראית לטיפול באמיודרון או דהפיברילטור פרופילקטי. המשך הממוצע של אי ספיקת הלב לפני הכללה היה 3.2 שנים מקטע פליטה ממוצע של חדר שמאל $23\pm 9\%$ במעקב של 26 ± 4 חודשים נמצא שיעור הסיכון לתמותה בטיפול ICD לעומת אמיודרון של 0.87 ($0.31-2.42$) $p=NS$.

במחקר²⁹ Cardiomyopathy Trial (CAT) הושתל ICD בחולים עם NIDCM שאובחן עד 9 חודשים קודם לכן ועם מקטע פליטה של חדר שמאל קטן או שווה ל-30%. הזמן הממוצע מאבחנה של אי ספיקת לב להכללה במחקר היה 3 חודשים, הגיל הממוצע 59 ± 11 שנים, 72% גברים, מקטע פליטה ממוצע 24 ± 7 . המחקר הופסק לאחר הכללה של 104 חולים במעקב ממוצע של 66 ± 24 חודשים, עקב שיעור גיוס איטי ושיעור תמותה נמוך של 5.6% שלא היה יכול להביא לתוצאה מובהקת במחקר. לציין ששיעור הסיכון לתמותה בטיפול ICD לעומת קבוצת ביקורת 0.83 ($0.45-1.82$) $p=NS$.

מאחר שבמחקרים בהם נבדק שימוש ב ICD בחולי NIDCM הייתה מגמה אחידה שבחלקם לא הגיעה למובהקות סטטיסטית, נערכה אנליזה משותפת (Meta-analysis) שפורסמה בסוף 2004 ב עיתון האיגוד האמריקאי לרפואה JAMA³⁰. באנליזה נכללו 1854 חולים מחמישה מחקרים של מניעה ראשונית על רקע NIDCM. נמצא שהשתלת ICD הביאה לירידה בתמותה הכוללת של 31% - סיכון יחסי של 0.69 ($0.55-0.87$) $p=0.002$. ממצא זה נשאר תקף גם אחרי הוצאת חולים שטופלו בקיצוב דו חדרי.

יש לציין שבקרדיומיופתיה עם רקע גנטי מובהק (Lamin A/C Mutation or very malignant family history of sudden cardiac death) על פי דעת מומחים יש התוויה להשתלת ICD גם כאשר ההסתמנות הקלינית היא של הפרעות הולכה וטכיאריטמיות עלתיות.

סקירת קווים המנחים בנושא השימוש ב ICD למניעה ראשונית שפורסמו לאחרונה:

בהסתמך על מחקרים אלו ואחרים פורסמו לאחרונה על ידי קבוצות שונות, מספר קווים מנחים לטיפול בחולים הלוקים באי ספיקת לב. עיקרי ההמלצות הנוגעות להשתלת ICD ו CRT-D מוצגות בטבלה 2.

טבלה מס' 2: סיכום הקווים המנחים העדכניים להשתלת ICD למניעה ראשונית בחולים עם ירידה בתפקוד סיסטולי של חדר שמאל.

Table :2 Summary of Practice Guideline 2005-2006

FC	Etiology	EF	ESC HF 2005 (ref-6)	ACC/AHA HF 2005 (ref-7)	HFSA 2006 (ref-8)	ACC/AHA/ECS VA&SCD 2006 (ref-11)
I	CAD	≤30%	IIa (B)*	IIa (B)	I (A)	IIa (B)****
I	NIDCM	≤30%	-	IIb (C)	I (A)	IIb (B)****
II-III	CAD	≤30%	I (A)	I (A)	I (A)	I (A)
II-III	NIDCM	≤30%	I (A)	I (B)	I (A)	I (B)
II-III	CAD	30%-35%	I (A)	IIa (B)	IIa (A)	I (A)
II-III	NIDCM	30%-35%	I (A)	IIa (B)	IIa (A)	I (B)
III-IV	All	≤35% QRS≥120msec	CRT-P I (A)*, CRT-D, IIa (B)**	CRT I (A)***	CRT-D I (A)	CRT-D IIa (B), CRT-P IIa (B)

FC – New York Heart Association Functional Class; CAD - Coronary Artery Disease; NIDCM - Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy; EF – Left Ventricular Ejection Fraction; CRT – Cardiac Resynchronization; P – Pacemaker; D – Defibrillator. VA – Ventricular Arrhythmia; SCD – Sudden Cardiac Death; ESC – European Society of Cardiology, ACC/AHA – American Collage of Cardiology, / American Heart Association, HFSA – Heart Failure Society of America.

* For quality of life and hospitalization

** For prevention of sudden death

*** No specific discussion of CRT-P versus CRT-D (see text)

**** 30%-35% or less.

כפי שניתן לראות בטבלה, בכל הקווים המנחים יש דרגת המלצה I עם דרגת עדויות A עד B להשתלת ICD בחולים סימפטומטים עם מקטע פליטה קטן שווה 30%. הקווים המנחים האירופאים לאי ספיקת לב אינם דנים כלל בחולים אסימפטומטיים. אולם בעדכון הקווים המנחים האירופאים למניעת מוות פתאומי מ 2003 דרגת ההמלצה להשתלת ICD על פי קריטריוני הכללה של מחקר MADIT II היא IIa עם דרגת עדות מדעית B.

לגבי השתלת CRT דרגת המלצה לחולים המתאימים היא I דרגת עדויות A. בכל הקווים המנחים. המלצה לשילוב עם ICD נעה בין דרגה I בקווים המנחים האמריקאים של HFSA לדרגה IIa בקווים המנחים האירופאים. בקווים המנחים האמריקאים לאי ספיקת לב של AHA/ACC לא נדון CRT-D מול CRT-P באופן מפורש אבל יש המלצה בדרגה I הן לקיצוב דו חדרי (CRT) והן ל ICD בחולים המתאימים ובמשתמע – CRT-D. בקווים המנחים של ACC/AHA/ESC לטיפול באריתמיות חדריות ומניעת מוות פתאומי מורחבת ההמלצה בדרגה I להשתלת ICD בחולים עם אי ספיקת לב סימפטומטית מכל אטיולוגיה עם מקטע פליטה של חדר שמאל הנמוך או שווה 35%. יש לציין שכל הקווים המנחים שפורסמו בשנתיים האחרונות נכתבו על ידי מספר רב של מומחים בעלי שם ממדינות שונות. בכל הקווים המנחים, המחברים הסתמכו על אותם מחקרים עיקריים שנסקרו לעיל. לאור זאת ההבדלים בין הקווים המנחים השונים אינם נובעים מפרסומים חדשים אלא משקפים את הדעות שונות של מומחים ממדינות שונות והפשרות וההסכמות אליהם הגיעו המחברים.

בחירת תת קבוצה של חולים בסיכון גבוה למוות אריתמי להשתלת ICD.

במחקרים שנדו עד כה נכללו חולים רק על פי מקטע פליטה (ועדות קלינית לאי ספיקת לב ב SCD-HeFT). מציאת מאפיינים לחולים בסיכון גבוה במיוחד למוות עקב הפרעות קצב היה יכול להביא לניצול טוב יותר של משאבים והימנעות מטיפול בחולים בסיכון נמוך. למרבה הצער, הנתונים ממחקרים פרוספקטיביים לגבי רמת הסיכון בתת קבוצות על פי מאפיינים קליניים כגון גיל, מין, אטיולוגיה של אי ספיקת לב, מקטע פליטה, רוחב QRS, סותרים ומבוססים על אנליזה שלאחר מעשה ללא רנדומיזציה (Post hoc sub-group analysis). במרבית המחקרים הגדולים הרב מרכזים שבחנו תמותה כוללת לא נערך איסוף שיטתי של מנבאים אריתמיים כגון בדיקות הולטר, פוטנציאלים מאוחרים באקג, מאפייני ריפולריזציה, שונות של קצב הלב, סמנים אוטונומיים אחרים, (T-Wave Alternance (TWA) ועוד. בכחצית מחולי מחקר MADIT II רוחב ה QRS היה נמוך מ-120 מילישניות. בעקבות פרסום ב-2001 על הערך הפרוגנוסטי לרוחב ה QRS בתת קבוצה קטנה של חולים מאוכלוסיית MADIT II³¹ נקבע בהנחיות ה CMS משנת 2003 ש-ICD יושתל למניעה ראשונית בחולים כאלו רק במידה שרוחב QRS יעלה על 120 מילישניות. (וזאת למרות שבמאמר העיקרי של MADIT II נאמר שרוחב QRS איננו מנבא משמעותי). הנחיה זאת בוטלה לאחרונה עם הצטברות עדויות לערך המנבא הנמוך להגבלה זו³². במרץ 2006 פרסם ה CMS ניתוח מפורט על השימוש במבחן TWA להערכת הסיכון למוות פתאומי³³. מעריכים שבשליש מהחולים מבחן זה הוא שלילי ובקבוצה זאת הסיכון למוות פתאומי הוא נמוך. המחברים מציינים שעדיין לא פורסם מחקר בו השתמשו ב TWA באופן פרוספקטיבי להערכת סיכון אריתמי לצורך בחירת מדיניות טיפולית. המחברים מסכמים שמבחן TWA (בשיטה הספקטרלית בלבד) הוא "מועיל" (a useful risk stratification tool) לזיהוי חולים בסיכון גבוה ונמוך למוות פתאומי ולכן הומלץ להכלילו בכיסוי הביטוחי. אולם המחברים מציינים ש TWA היא לא השיטה היחידה להערכת הסיכון ואין לדרוש מהרופאים לבצע את הבדיקה לצורך השתלת ICD להלן הציתות המקורי של המלצה זו:

"we do not believe that the current evidence is sufficient to require that physicians use the results of TWA testing to select appropriate patients for ICD implantation."

לסיכום: בעבודות רבות קודמות נמצא שמנבאים אריתמיים אלו סובלים בדרך כלל מערך מנבא חיובי נמוך ואינם מאפשרים חיזוי לאירוע אריתמי בחולה הבודד. בקווים המנחים באי ספיקת לב וגם בנייתוח שנערך במזכר ה CMS בשנת 2005⁹ לגבי ההתוויות להשתלת ICD במסגרת Medicare ו-Medicaid מפורטים העדויות לערך המנבא של גורמים פרוגנוסטיים מגוונים כגון גיל, מגדר, אטיולוגיה, מצב תפקודי, מקטע פליטה, רוחב QRS ומנבאים אריתמיים שונים. אולם, בסופו של דבר, לא הומלץ על שימוש במנבאים הללו להגבלת הכללת חולים להשתלת ICD במניעה ראשונית באף לא אחד מהקווים המנחים להשתלת ICD, טיפול בחולי אי ספיקת לב ובהנחיות CMS העדכניות.

התוויה להשתלת ICD בחולים המועמדים לטיפול בקיצוב דו חדרי

(CRT- Cardiac Resynchronization Therapy)

לגבי ההתוויה לקיצוב דו חדרי בחולים עם אי ספיקת לב בדרגה תפקודית NYHA III או מציעים לפעול על פי הקווים המנחים שפורסמו על ידי האיגוד הקרדיולוגי הישראלי. לאור העובדה שהמאפיינים הקליניים של חולים אלו מתאימים גם להשתלה פרופילקטית של ICD עולה השאלה האם יש יתרון להשתלת דפברילטור עם קיצוב דו חדרי (CRT-D) לעומת קוצב דו חדרי (CRT-P). כפי שהוזכר קודם במחקר COMPANION בקבוצה של קיצוב דו חדרי (עם או בלי ICD) הייתה ירידה משמעותית של 20% לשנה בתמותה כוללת ואשפוזים עקב אי ספיקת לב. וירידה לא משמעותית סטטיסטית של 24% בתמותה הכוללת לעומת קבוצת הביקורת. בניגוד לכך, נמצא שהטיפול עם ICD עם קיצוב דו חדרי (CRT-D) הביא לירידה משמעותית סטטיסטית של 36% בתמותה הכוללת לשנה לעומת קבוצת הביקורת. לא נמצא הבדל מובהק בתמותה הכוללת בין החולים שטופלו בקיצוב דו חדרי עם קוצב בלבד לעומת קבוצת הביקורת.

במחקר CARE-HF³⁴ נכללו 813 חולים בדרגה תפקודית NYHA III או מציעים לטיפול מיטבי, עם מקטע פליטה של חדר שמאל קטן שווה 35% קוטר חדר שמאל מתוקן לשטח גוף במטר רבוע, גדול שווה 30 מ"מ, קצב סינוס, ורוחב QRS בתרשים אקג גדול מ 120 מילישניות. (בחולים עם רוחב QRS עד 150 מילישניות נדרשה גם עדות אקורדיוגרפית לדיסיןקרוניזציה של פעילות החדר). החולים עברו רנדומיזציה לטיפול עם קוצב דו חדרי או טיפול תרופתי בלבד. המאפיינים הקליניים: גיל חציוני 66 שנים (מחצית החולים בין 59-73) גברים, 6% בדרגה תפקודית IV, מקטע פליטה חציוני 25% (טווח במחצית החולים 21-29%), רוחב QRS חציוני 160 מילישניות (טווח במחצית החולים 152-180). 38% מהחולים סבלו מקרדיומיופטיה על רקע מחלת לב כלילית. לא היה הבדל משמעותי בנתוני הבסיס בין הקבוצות. במעקב ממוצע של 29.4 חודשים, בקבוצת הקיצוב נפטרו 20% לעומת 30% בקבוצת הביקורת ($p < 0.002$) שיעור האשפוזים הלא מתוכננים (מסיבות קרדיוסקולריות) ותמותה ירד מ 55% ל 39% ($p < 0.001$) נמצא גם שיפור משמעותי במדדים המודינמיים, אקורדיוגרפיים, דרגה תפקודית, ומדדי איכות חיים.

מחקר שפורסם לאחרונה ב JAMA³⁵, ערך עיבוד משותף של תוצאות המחקרים בקיצוב דו חדרי (Meta-analysis) שפורסמו לפני מחקר Companion. נכללו 1634 חולים מארבעה מחקרים מבוקרים. נמצאה ירידה משמעותית סטטיסטית של 51% בתמותה מאי ספיקת לב, ובאשפוזים עקב אי ספיקת לב ב 29%. נמצאה מגמה לירידה בתמותה כוללת ב 23%.

לסיכום: בחולים המועמדים לקיצוב דו חדרי יש בדרך כלל נתונים קליניים המתאימים למניעה ראשונית של מוות באמצעות ICD. לאור זאת יש הגיון קליני לעדיפות הדפברילטור עם קיצוב דו חדרי לעומת קוצב דו חדרי. COMPANION שהוא המחקר היחיד שהשווה CRT-D כנגד CRT-P לא היה מספיק גדול להשוואת תמותה כוללת ביניהם. יש לציין בחולים שטופלו ב CRT-D הפחתה משמעותית בתמותה כוללת מול קבוצת הבקרה כאשר בחולים שטופלו ב CRT-P הירידה בשיעור התמותה לא הגיע למובהקות סטטיסטית. בקווים המנחים האמריקאים לטיפול בחולי אי ספיקת לב ובהנחיות של ה CMS האמריקאי מומלץ השתלת CRT-D בחולים עם התוויה לקיצוב דו חדרי ולמניעה ראשונית של מוות. יש לציין שאין הבדל בהיקף הניתוח ובסיבוכים צפויים והעלות הנוספת של CRT-D לעומת CRT-P קטנה יחסית. לאור זאת עד קבלת נתונים נוספים אנו ממליצים להשתיל בחולים המטופלים אמבולטורית, עם תוחלת חיים איכותית סבירה, המועמדים לקיצוב דו חדרי, מכשיר CRT-D. יש לציין שחולים עם אי ספיקת לב דרגה IV המצריכה טיפול תרופתי תוך ורידי ממושך במסגרת אשפוז וחולים עם פרפור פרודוריס קבוע לא נכללו במחקר Companion ובמחקר CARE-HF. לאור זאת התועלת ב CRT-D בחולים אלו נתונה בספק ויש להשתיל CRT-D בחולים כאלו רק במקרים חריגים.

המועד האופטימאלי להשתלת ICD למניעה ראשונית

חולים עם מחלת לב איסכמית: מזה שנים רבות ידוע ששיעור התמותה הכולל והמוות הפתאומי לאחר אוטם שריר הלב גבוה ביותר בחודשים הראשונים. לאחרונה נמצא שגם בעידן הריוסקולריזציה וטיפול תרופתי בחוסמי בטא חוסמי אנגיוטנסין וסטאטינים אמת מצערת זו תקפה. במחקר Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT)³⁶ נמצא שהסיכון למוות פתאומי (המבוטא כאחוז תמותה לחודש), בחולים לאחר אוטם מלווה באי ספיקת לב ו/או מקטע פליטה של חדר שמאל נמוך מ-40% הוא בשיעור של (1.6%-1.2%) 1.4% בחודש הראשון לאחר האוטם ויורד לשיעור תמותה חודשי של: (0.18%-0.11%) 0.14% לאחר שנתיים. לאור ממצאים אלו ניתן היה לשער שכדאי להשתיל ICD מוקדם ככל האפשר לאחר האוטם. נושא זה נבדק במחקר-

Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter-Defibrillator After Acute-Myocardial Infarction (DINAMIT).

³⁷ בו נבחרו חולים עם מקטע פליטה של חדר שמאל קטן שווה 35% ועדות לדיספונקציה אוטונומית, 6 – 40 יום לאחר אוטם שריר הלב. ב 332 חולים הושלת ICD לעומת קבוצת הביקורת של 342 מטופלים. לא היה הבדל בתמותה הכוללת בין הקבוצות. באנליזה של תת קבוצות, בחולים עם ICD הייתה ירידה משמעותית במוות עקב הפרעות קצב; 12 לעומת 29 ($P<0.009$) ועליה משמעותית במוות שלא עקב הפרעות קצב; 50 לעומת 29 ($p=0.02$) בהתאמה. תוצאות אלו מצביעות על כך שיש סיכון משמעותי למוות מהפרעות קצב 6 - 40 יום לאחר האוטם שניתן לטיפול יעיל בדהפיברילציה. עדיין לא ברור מדוע הייתה עליה משמעותית במוות שלא עקב הפרעות קצב בחולים עם ICD. במחקר CBAG-Patch שפורסם לפני שנים לא נמצא יתרון לשימוש ב ICD עם אלקטרודות אפיקרדיאליות בחולים בהם הוא הושלת במקביל לניתוח מעקפים³⁸. יש לציין שגם במחקר זה הייתה ירידה משמעותית במוות עקב הפרעות קצב ועליה בתמותה שלא מסיבת הפרעות קצב בקבוצת החולים עם ICD במחקר MADIT II ו SCD-HeFT, לא נכללו על פי הפרוטוקול חולים בחודש הראשון לאחר אוטם ובמשך 3 חודשים לאחר ריוסקולריזציה. ועל כן אין תמיכה להשתלה פרופילקטית על פי קריטריוני MADIT II / SCD-HeFT בחודש הראשון שאחרי אוטם.

לעומת זאת בחולים לאחר אוטם שריר הלב (בתנאי שאין התוויה לריוסקולריזציה) עם Non-sustained VT ישנה הצדקה לביצוע EPS החל מהיום הרביעי אחרי האוטם ובחולים ניתן להשרות אריתמיה חדרית משמעותית, גם להשתלת ICD על פי ממצאי מחקר MUSTT.

חולים עם NIDCM

במחקר CAT³⁹ הושלת ICD בחולים עם NIDCM שאובחן עד 9 חודשים קודם לכן ועם מקטע פליטה של חדר שמאל $\geq 30\%$. הזמן הממוצע בין אבחון המחלה והכללה במחקר עמד על 3 חודשים. המחקר הופסק לאחר הכללה של 104 חולים עקב שיעור תמותה נמוך של 5.6% ללא הבדל משמעותי בין החולים שטופלו ב ICD לקבוצת הביקורת. במחקר SCD-HeFT נכללו חולים עם NIDCM במשך 3 חודשים או יותר. בכל המחקרים פרט ל CAT הזמן הממוצע אבחון המחלה והכללה במחקר נע בין 2 – 3.5 שנים. עדיין לא פורסם ניתוח של יעילות הטיפול בICD ביחס לזמן מאבחנת המחלה וההשתלה. לאור זאת ניתן לסכם שיש עדות ליעילות בהשתלת ICD כבר אחרי שלושה חודשים לאבחון NIDCM כל זאת בתנאי שהמחלה מתגלה בשלב הכרוני שלה (כלומר כ3 חודשים מהופעת הסימפטומים הראשונים וללא סימני דלקת חדה), יש להדגיש שגם בחולה הכרוני יש לערוך מעקב של 3 חודשים לפחות בטיפול תרופתי מיטבי, על מנת לוודא שתפקוד חדר שמאל אינו משתפר משמעותית ונותר ירוד ($LVEF<30\%$). בחולים עם מיוקרדיטיס קרוב לודאי שיש להמתין זמן רב יותר – לפחות 6 חודשים.

לסיכום: בחולים לאחר אוטם עם אי ספיקת לב ו/או ירידה בתפקוד חדר שמאל יש סיכון מוגבר למוות פתאומי בחודש הראשון לאחר האוטם הניתן לטיפול יעיל בדהפיברילציה, אולם, נמצא שהשתלת ICD מוקדם לאחר אוטם איננה יעילה ומלווה בתמותה ניכרת. לאור זאת יש להימנע מהשתלת ICD 40 יום לאחר האוטם או במשך 3 חודשים לאחר ריווסקולריזציה.

לגבי חולים עם קרדיומיופתיה לא איסכמית: מאחר שבמרבית המקרים מהלך המחלה לאחר האבחנה איננו ניתן לחיזוי, יש לאפשר מיצוי טיפול תרופתי באי ספיקת הלב לפני הערכה של מקטע פליטה ומצב תפקודי, מומלץ להמתין 3-6 חודשים מהופעת המחלה לפני השתלת ICD.

מניעה ראשונית של מוות פתאומי ב(HCM) Hypertrophic Cardiomyopathy

ספקטרום הביטוי הקליני והסיכון למוות פתאומי בחולי HCM רחב ושונה במחקרים שונים ובאוכלוסיות שונות. לא נערך מחקר פרוספקטיבי מבוקר בנושא הטיפול ב ICD בחולים אלו. בנייר עמדה בנושא HCM שפורסם ב 2003 גובשו מספר קריטריונים להערכת הסיכון למוות פתאומי במחלה זו⁴⁰ והוגדרו כגורמי סיכון עיקריים למוות פתאומי:

Major risk factors for sudden death in HCM

1. Cardiac arrest (ventricular fibrillation)
2. Spontaneous sustained ventricular tachycardia
3. Family history of premature sudden death
4. Unexplained syncope
5. LV thickness greater than or equal to 30 mm
6. Abnormal exercise blood pressure
7. Nonsustained spontaneous ventricular tachycardia

כמו כן הוגדרו גורמי סיכון אפשריים בהערכה פרטנית של החולה:

Possible risk factors in individual patients

1. Atrial fibrillation
2. Myocardial ischemia
3. LV outflow obstruction
4. High-risk mutation
5. Intense competitive physical exertion

בסקירה שפורסמה לאחרונה על ידי Spirito and Autore ב BMJ⁴¹ מודגשת החשיבות של מועד הופעת גורמי הסיכון. והשילוב של מספר גורמי סיכון בהערכת הסיכון. לדוגמה מקובל על פי דעת מומחים, שמוות פתאומי בשני קרובי משפחה (או יותר) מדרגה ראשונה יש לשקול השתלת ICD, מאידך במרבית המקרים, יש סיפור משפחתי רק בקרוב משפחה אחד. במקרים אלו ההחלטה על השתלת ICD קשה ויש להיעזר בקיום גורמי סיכון נוספים. היפרטרופה ניכרת של המחיצה הבין חדרית (>30mm) או הופעת Nonsustained VT משמעותיים יותר בצעירים. חולים אלו לעיתים קרובות הם אסימפטומטיים למשך שנים רבות, אך יש להם סיכון ניכר למוות פתאומי. ירידת לחץ דם במאמץ מצביעה על סיכון מוגבר למוות פתאומי בעיקר בצעירים.

בחולים בהם מושגת ICD לאחר אירוע של VF או VT ממושך, שיעור הטיפול הנאות מ ICD עמד על כ 11% בשנה. בחולים בהם הושגת ICD למניעה ראשונית שיעור הטיפול הנאות מ ICD עמד על כ-5%⁴²

לסיכום, ברוב החולים בסיכון נמוך (80% לערך) עם HCM, מהלך המחלה הוא שפיר. ההחלטה על השתלת ICD למניעה ראשונית, בחולים בהם נראה שיש סיכון גבוה למוות פתאומי היא קשה וצריכה להיעשות באופן פרטני על

ידי רופאים מנוסים בתחום זה, נראה שבחולים צעירים בעיקר, המטופלים באופן מיטבי ועם גורם סיכון עיקרי (Major) אחד או יותר, או מוות פתאומי בקרובים מקרבה ראשונה עם HCM יש לשקול השתלת ICD.^{40,11,43} (דרגת המלצה IIa איכות עדויות C) יש לציין שיש דיווחים על שיעור גבוה יותר של סיבוכים בהשתלת ICD בחולים עם HCM (Keren Andre, personal communication).

מניעה ראשונית של מוות פתאומי ב- Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)

כמו בקרדיומיופתיה היפרטרופית, ספקטרום הביטוי הקליני והסיכון למוות פתאומי בחולי ARVC רחב ושונה במחקרים שונים ובאוכלוסיות שונות (0.08% - 9%) מוות פתאומי בשנה^{46, 45, 44} גם כאן לא נערך מחקר פרוספקטיבי מבוקר בנושא הטיפול ב ICD בחולים אלו. בניגוד ל HCM ביטויי המחלה הראשוניים קשורים בדרך כלל להפרעות קצב. לעיתים, מוות פתאומי הוא הביטוי ראשון למחלה. יש לציין שבחולים אלו דווח על שיעור מוגבר של בעיות מהאלקטרודות של הדפיברילטור, ככל הנראה עקב הפגיעה של המחלה בחדר ימין והופעת המחלה בגיל צעיר. למרות מגבלות אלו, השתלת ICD למניעה שניונית מומלצת. לגבי מניעה ראשונית החלטה על השתלת ICD צריכה להיעשות באופן פרטני לאחר אישור האבחנה על פי הקריטריונים של כוח המשימה הבינלאומי ל ARVD^{48, 47} ועל פי פרופיל הסיכון. פרופיל הסיכון בהיבט של מניעה ראשונית, גבוה יותר בגברים, ככל שסימני המחלה מתקדמים יותר, כאשר יש מעורבות של חדר שמאל, אירוע של סינקופה, סיפור משפחתי, ומחלה הקשורה לגנים מסוימים^{50, 49}.

מניעה ראשונית של מוות פתאומי ב Inherited Arrhythmia Syndromes

מדובר בקבוצה הטרוגנית של מחלות המאופיינות בשינויים בתכונות החשמליות של התעלות היונית בממברנת תא שריר הלב Channelopathies. או שינויים באגירת ושיחרור סידן תוך תאי. דוגמאות למחלות על רקע זה:

Long QT Syndrome

Short QT Syndrome

Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

Brugada Syndrome

Sudden Unexplained Death Syndrome

הביטוי הקליני בחלקם הוא מוות פתאומי עקב הפרעות קצב ו/או הפרעות בהולכה. סקירת מחלות אלו היא מעבר להיקף האפשרי כאן והקורא מופנה למאמרי סקירה בנושא⁵¹ והקווים המנחים האירופאים למניעת מוות פתאומי^{2-3,11}.

בחולים עם אירוע של VF או VT סימפטומטי יש התוויה להשתלת ICD למניעה שניונית. בחולים עם מחלות אלו ההתוויה למניעה ראשונית מורכבת ותלויה בגורמי סיכון ספציפיים כגון סיפור של סינקופה, סיפור משפחתי של מוות פתאומי, מאפיינים באקג ומאפיינים גנטיים⁵².

מניעה של מוות פתאומי במבוגרים עם מחלת לב מולדות. Grown Up Congenital Heart Disease (GUCH)

עם התקדמות הטיפול הניתוחי במומים קרדיאלים מולדים, אוכלוסיית המתבגרים והמבוגרים עם סיכון לסיבוכים מאוחרים של מחלתם גדלה. בחלק מחולים אלו יש סיכון משמעותי למוות פתאומי שנים רבות לאחר

טיפול ניתוחי במחלתם^{54,53}. לאחרונה פורסמו קווים מנחים מטעם האיגוד הקרדיולוגי האירופאי⁵⁵. לגבי המעקב והטיפול בחולים אלו אך ללא הנחיות ספציפיות לגבי השתלת ICD והערכת סיכון. בחולים עם אירוע של VT או VF סימפטומטי יש לשקול השתלת ICD למניעה שניונית. החלטה על השתלת ICD למניעה ראשונית מורכבת וצריכה להיעשות באופן פרטני על ידי רופאים המתמחים בטיפול בחולים אלו.

סיכום ההמלצות

אנו מציעים לאמץ את הקווים המנחים המסוכמים בטבלה 3 - 5 והמבוססים על סקירת הספרות והמלצות כפי שפורסמו על ידי קבוצת עבודה של החוג האירופאי לאריתמיה והחוג האירופאי לקיצוב ב-2001⁵⁶ בשילוב עם הקווים המנחים שפורסמו על ידי כוח המשימה של האיגוד הקרדיולוגי האירופאי בנושא מוות פתאומי בשנת 2001³ ועודכנו בינואר 2003². וכן על הקווים המנחים להשתלת קוצבים ודפיברילטורים שפורסמו על ידי AHA/ACC/NASPE ב-2002¹ בשנה האחרונה פורסמו הנחיות קליניות לטיפול בחולים עם אי ספיקת לב מטעם האיגוד הקרדיולוגי האירופאי⁶ מטעם האיגודים הקרדיולוגיים האמריקאים בשיתוף עם גורמים נוספים⁷ ואיגוד הקרדיולוגי לאי ספיקת לב.⁸ ובימים אלו גם הקווים המנחים של האיגודים הקרדיולוגיים האירופאים והאמריקאים לטיפול בהפרעות קצב חדריות ומניעת מוות פתאומי¹¹. בהמלצות אלו הובאו בחשבון מספר מחקרים חדשים אשר פורסמו לאחרונה כגון DINAMIT, CARE-HF, DEFINITE, SCD-HeFT, מחקרים אלו הרחיבו והביאו לחיזוק נוסף לתוצאות של מחקר MADIT-II ומחקר COMPANION.

הקווים המנחים האירופאים בנושא מוות פתאומי אומצו באופן רשמי על ידי האיגודים הקרדיולוגיים הלאומיים הבאים:

[British Cardiac Society](#) / [Danish Society of Cardiology](#) / [Estonian Cardiac Society](#) / [German Society of Cardiology](#) / [Italian Federation of Cardiology](#) / [Latvian Society of Cardiology](#) / [Lebanese Society of Cardiology](#) / [Polish Cardiac Society](#) / [Portuguese Society of Cardiology](#) / [Slovak Society of Cardiology](#) / [Society of Cardiology of the Russian Federation](#) / [Spanish Society of Cardiology](#) / [Turkish Society of Cardiology](#)

טבלה 3: סיכום התווית להשתלת ICD

דרגה I

1. דום לב עקב פרפור חדרים (VF) או מאוץ חדרים (Ventricular tachycardia-VT) מתועד שלא עקב גורם חולף או בר טיפול.
2. דום לב ללא הפרעת קצב חדרית מתועדת – אך עם עדות תומכת לגורם אריתמי.
3. מאוץ חדרי ממושך (sustained VT) מלווה קיפוח המודינמי משמעותי, בנוכחות מחלת לב מבנית.
4. מאוץ חדרי ממושך ללא קיפוח המודינמי בנוכחות $LVEF \leq 40\%$.
5. השריה של VT או VF בבדיקה אלקטרופיזיולוגית עם קיפוח המודינמי משמעותי (עילפון, תחושת עילפון, אי ספיקת לב, תעוקת חזה, שוק) בחולה לאחר אירוע עילפון (*) ועם ירידה משמעותית ($LVEF \leq 40\%$) בתפקוד סיסטולי של חדר שמאל על רקע מחלה כללית.
6. מאוץ חדרי ממושך בחולה עם קרדיומיופתיה היפרטרופית.
7. מאוץ חדרי ממושך בחולה עם Arrhythmogenic right ventricular dysplasia.
8. חולה 4 ימים או יותר לאחר אוטם שריר הלב ולאחר ריוסקולריזציה נדרשת, עם $LVEF \leq 40\%$ ועם NSVT בבדיקת הולטר והשריה של VT או VF בבדיקה אלקטרופיזיולוגית (MADIT I - MUSTT indication).
9. חולה עם אי ספיקת לב סימפטומטית, בדרגה תפקודית NYHA II-III על רקע מחלת לב איסכמית 40 יום או יותר לאחר אוטם שריר הלב ולפחות שלושה חודשים אחרי ריוסקולריזציה נדרשת, ועם $LVEF \leq 30\%$ (SCD-) (HeFT & MADIT II Studies).
10. בחולים הלוקים בקרדיומיופתיה מורחבת מאטיולוגיה אידיופטית או איסכמית ומועמדים לקיצוב זו חדרי עקב אי ספיקת לב בדרגה תפקודית III או בדרגה IV אמבולטורית, למרות טיפול תרופתי מיטבי, אשפוז בשנה האחרונה עקב אי ספיקת לב, רוחב QRS גדול מ 120 מילישניות בתרשים אקג וירידה בתפקוד סיסטולי של חדר שמאל המאופיינת $LVEF < 35\%$ עם הרחבה של חדר שמאל המתועדת בבדיקת הדמיה מתאימה כגון אקוקרדיוגרפיה (בטכניקה של הרמוניה שניה ומדידה כמותית), מיפוי לב, טומוגרפיה ממוחשבת של הלב, MRI.

דרגה IIa

1. מאוץ חדרי ממושך ללא קיפוח המודינמי במידה שתפקוד חדר שמאל שמור או מופחת במידה קלה ($LVEF > 40\%$). בנוכחות אוטם ישן או מחלת לב אורגנית אחרת.
2. מאוץ חדרי ממושך בחולים עם מחלות הקשורות בהפרעות קצב חדריות (Brugada syndrome, Long QT syndrome, Short QT syndrome, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Neuromuscular disorders, some GUCH).
3. חולה עם קרדיומיופתיה היפרטרופית וסיכון מוגבר למוות פתאומי.
4. אירוע של סינקופה (*) בחולה עם מחלת לב מבנית ותפקוד חדר שמאל שמור או מופחת במידה קלה ($LVEF > 40\%$) על רקע אוטם או GUCH שבבדיקה אלקטרופיזיולוגית הושרה VT עם קיפוח המודינמי משמעותי, במידה שטיפול באבלציה ו/או תרופתי אינו יעיל, אינו נסבל או לא מועדף. במקרה של גרימת VF בחולה כזה יש להפעיל שיקול דעת פרטני.
5. חולה עם קרדיומיופתיה לא איסכמית (NICDM) ועם $LVEF > 40\%$ לאחר אירוע של סינקופה, כאשר גורמים אחרים לסינקופה (*) נשללו.
6. סינקופה בחולים עם מחלות הקשורות באריתמיות חדריות לאחר אירוע של עילפון כאשר גורמים אחרים לסינקופה נשללו (*).

7. חולים עם הלוקים במחלה על רקע תורשתי או מולד עם מאפיינים המצביעים על סיכון גבוה למוות פתאומי מטכיאריטמיה.
8. חולה אסימפטומטי, (דרגה תפקודית I) 40 יום או יותר לאחר אוטם שריר הלב ולפחות שלושה חודשים אחרי רווסקולריזציה עם $LVEF \leq 30\%$ (MADIT II study).
9. חולה עם אי ספיקת לב סימפטומטית, בדרגה תפקודית NYHA II-III על רקע מחלת לב איסכמית 40 יום או יותר לאחר אוטם שריר הלב ולפחות שלושה חודשים אחרי רווסקולריזציה נדרשת, ועם $30\% < LVEF \leq 35\%$ (SCD-HeFT study).
10. חולה עם אי ספיקת לב סימפטומטית, בדרגה תפקודית NYHA II-III שלא על רקע מחלה לב כלילית עם $LVEF \leq 35\%$ (SCD-HeFT study).

דרגה IIb

1. מאוץ חדרי ממושך ללא מחלת לב מבנית אם טיפול באבלציה אינו אפשרי או אינו מוצלח, במיוחד אם קיימת אי יציבות המודינמית בזמן ה-VT. במקרי VT ממושך יציב ללא מחלה אורגנית שלא ניתן לדכאו תרופתית או עם אבלציה יש לשקול כל מקרה לגופו, שכן כמעט בכל המקרים הפרוגנוזה טובה.

(*) בחולים עם הסתמנות קלינית של עילפון יש לערוך בירור בהתאם לקווים מנחים לבירור וטיפול בעילפון^{18,19}

טבלה 4: התווית נגד להשתלת ICD

1. הפרעות קצב חדריות בחולים עם מחלות שתוחלת חיים המשוערת נמוכה משנה.
2. אי ספיקת לב דרגה תפקודית NYHA IV בחולה שלא מועמד להשתלת לב או קוצב דו חדרי.
3. מחלות נפשיות היכולת להחמיר עם השתלת ICD או למנוע מעקב סדיר.
4. פגיעה נירולוגית קשה לאחר דום לב.
5. דום לב המתרחש עקב גורם חולף (כגון 48 שעות ראשונות של אוטם שריר הלב *) או גורם הניתן לטיפול כגון תסמונת WPW.
6. מאוץ חדרי בלתי פוסק (incessant VT).
7. מאוץ חדרי אדיופטי (Idiopathic VT). (פרט למקרים נדירים בהם מלווה בקיפוח המודינמי ולא ניתן לטיפול באבלציה)
8. סינקופה בחולה ללא עדות למחלת לב.
9. חולה עד 40 יום לאחר אוטם שריר הלב (DINAMIT study) בהיעדר אריתמיה חדרית קלינית שאיננה חלק מהאוטם או 4 Non-sustained VT ימים או יותר לאחר אוטם או רווסקולריזציה והשרית אריתמיה חדרית משמעותית ב-EPS.
10. מיוקרדיס חדה.

* עליה קלה באנזימים לאחר החיאה או היפוך קצב חשמלי שכיחה ואינה מהווה הוראת נגד להשתלת ICD. (ראה דיון מפורט לגבי המשמעות של גורמים חולפים כגורם עיקרי להפרעת הקצב בקווים המנחים למניעת לטיפול בהפרעות קצב ומניעת מוות פתאומי¹¹)

טבלה 5: הנחיות לקביעת התאמת החולה להשתלת ICD בהתוויה של מניעה ראשונית:

- a. יש להכליל חולים עם תוחלת חיים באורך ואיכות סבירה (אין להשתמש בטיפול פרופילקטי פולשני ויקר כ- ICD בחולים עם צפי לתוחלת חיים קצרה או לא איכותית).
- b. קביעת מקטע פליטה ודרגה תפקודית להכללת חולים תיערך רק לאחר תקופת ייצוב בטיפול תרופתי מיטבי של חודש לפחות. תקופה זאת יכולה להיות חופפת לתקופת המתנה המינימאלית המומלצת במצבים הבאים:
 - i. 40 יום לאחר אוטם שריר הלב ללא ריוסקולריזציה.
 - ii. 3 חודשים לאחר ריוסקולריזציה (בניתוח או PCI).
 - iii. 3 חודשים מאבחנה של קרדיומיופתיה שלא על רקע מחלה כלילית המתגלה בשלב הכרוני. בחולים עם מיוקרדיטיס חדה יש להמתין 6 חודשים לפחות ממועד האבחנה.
 - iv. אין צורך בתקופת המתנה בחולים עם Non-sustained VT 4 ימים או יותר לאחר אוטם או ריוסקולריזציה והשרית אריתמיה חדרית משמעותית ב EPS.
 - v. אין צורך בתקופת המתנה וייצוב בחולים עם התוויה להשתלת ICD עקב סיכון גבוה למוות פתאומי ממחלות תורשתיות או מולדות.

אומדן יחס עלות – יעילות (Cost-effectiveness) להשתלת ICD

אומדן יחס עלות תועלת ברפואה תלוי בהנחות רבות וקשה להשוואה בין מערכות בריאות שונות.⁵⁷ לגבי החישוב בהשתלת ICD הערכה של יחס עלות תועלת קשה עוד יותר משום שמדובר בהשקעה ראשונית גבוהה ברכישה והשתלת המכשיר עם "החזר" שתלוי באופן קריטי במספר הנחות וגורמים "מתחרים" לדוגמא: ככל שאכלוסית המטופלים תהיה בסיכון גבוה יותר התועלת הקלינית של הדפיברילטור במונחי הפחתה אבסולוטית של תמותה תהיה גבוהה יותר. מאידך משום שההישרדות הממוצעת בחולים אלו נמוכה יותר ההשקעה של השתלת המכשיר תתחלק על מספר שנים נמוך יותר. החישוב תלוי באופן קריטי בהנחות על משך חיי סוללת המכשיר ועל אקסטרפולציות של הישרדות אוכלוסיית החולים למשך 5 עד עשר שנים כאשר המחקרים נערכו לתקופה של שנתיים עד ארבע⁵⁸. רוב חישובי עלות תועלת שפורסמו מתבססים על הערכות ולא על נתונים שנאספו באופן פרוספקטיבי במקביל למחקר הקליני. יש לציין שבאנליזות של התועלת בהשתלת ICD בוצעה הפחתה של איכות חיים בחולים עם סיבוכים בהנחה שאין שיפור באיכות חיים עם ICD.⁵⁹ בניגוד לכך, במחקר שבדק איכות חיים לפני ואחרי השתלת ICD נמצא שיפור משמעותי באיכות החיים לאחר שנה. לא נמצא הבדל באיכות חיים של מושלתי ICD בהתוויה של מניעה ראשונית או משנית⁶⁰. לאור כל המגבלות שציינו לעיל, יש להשתמש בחישובי עלות תועלת בעיקר לשם השוואה בין חלופות ולא ככלי אבסולוטי.

מחקר השוואתי שפורסם לאחרונה בניו אינגלד ג'ורנל⁶¹ בחן יחס עלות תועלת בהשתלת ICD למניעה ראשונית על פי העבודות שפורסמו בנושא ובהסתמך על הערכות של עלות (אך לא על נתוני עלות). המחקר בחן את ההשפעה של שינוי בהנחות החישוב כגון התקופה בה נמשכת ההפחתה בתמותה עקב השתלת ICD, עלות מכשיר ואורך חיי סוללה על העלות המחושבת לשנת חיים מתוקנת. כצפוי, נמצאה רגישות גבוהה של החישוב לכל הפרמטרים הנ"ל. וטווחי העלות המחושבת בשינוי פרמטרים שונים היו ניכרים. בהשוואה בין אוכלוסיות החולים ממחקרים של מניעה ראשונית על פי הנחות יסוד אחידות נמצא שבממוצע, העלות גבוהה ב-50% לשנת חיים מתוקנת באוכלוסיית MADIT II+ COMPANION+DEFINITE בהשוואה לאוכלוסיית MADIT I+MUSTT ועלות גבוהה ב-100% באוכלוסיית SCD-HeFT. יש להדגיש שמרבית המחקרים הצביעו על כך שהעלות לשנת חיים איכותית גם בהתוויות של מניעה ראשונית הוא בתחום המקובל בתחום הטכנולוגיות הרפואיות כ"משתלם". יש לציין עם זאת שמרבית המחקרים מצביעים על כך שכאשר אופק התועלת מוגבל (עקב מחלות נלוות, גיל מופלג וכיוצא באלו) המחיר הופך להיות פחות אטרקטיבי.

היקף השימוש החזוי בטכנולוגיה

חזוי מדויק של היקף השימוש בטכנולוגיה חשוב לאור היקף ההשקעה הראשונית שעשויה להידרש. למרבה הצער אין בנמצא מספרים מדויקים על היקף אוכלוסיית המעומדים למניעה ראשונית בקהילה. על פי סקר ACSIS 2000 (Acute Coronary Syndrome Israel) שנערך בכל המחלקות הקרדיולוגיות וב-82 מתוך 99 מחלקות פנימיות בישראל יש כ-10,000 חולים עם אוטם שריר הלב בישראל בשנה. מתוכם, כ-10% עם מקטע פליטה נמוך מ-30%. כלומר היארעות של כ-1000 חולים בשנה⁶². על פי סקר אי ספיקת לב שנערך במחלקות פנימיות וקרדיולוגיות בישראל בשנת 2003 אושפזו במשך חודשיים 4102 חולים עם אבחנה ראשונית או משנית של אי ספיקת לב. גיל ממוצע 73 ± 11 גיל חציוני 75. 80% מהחולים אטיולוגיה – מחלה כלילית. 70% בדרגה תפקודית NYHA II-III. 20% לערך מקטע פליטה של חדר שמאל נמוך מ-30%. על פי נתונים אלו ניתן להעריך שיש כ-4000 חולים עם אי ספיקת לב בדרגה תפקודית NYHA II-III ומקטע פליטה נמוך מ-30% מאושפזים בשנה בישראל. יש לציין שהתמותה הממוצעת בחצי שנה לאחר אשפוז מגיעה ל-17.3%⁶³.

לפי הערכות בארה"ב יש כחצי מליון מעומדים להשתלת ICD למניעה ראשונית בהתאם לקווים המנחים והחלטות CMS בשנת 2005 בתוכנית Medicare (חולים בגיל <65 שנה) יש לציין שלמרות המספרים "המבהילים" היקף ההשתלות בארה"ב לאחר פרסום MADIT II והכללתו בקווים המנחים הוא כ-25%-20% מאוכלוסיית היעד דאז (100,000 – 150,000 מועמדים) וזאת למרות הכללתו בסל השירותים של MEDICARE והמודעות הגבוהה ברפואה האמריקאית להיבטים רפואיים-משפטיים של מניעת טיפול מומלץ בקווים מנחים ונטיה לאימוץ מהיר של טכנולוגיות.^{64, 65} היקף השתלות באירופה נמוך במחצית ויותר מזה שבארה"ב למרות שמספר התושבים באירופה כפול מזה של ארה"ב ושיעור התחלואה הקרדיוסקולרית דומה לזה של ארה"ב. על פי סקר קוצבים ודפיברילטורים בישראל שנערך בתחילת 2003 שיעור השתלת חדשות של ICD בישראל עומד על כ-80 למיליון תושבים בדומה למקובל באירופה²³. רק כ-5% מכלל השתלות הדפיברילטורים בישראל נערכו בהתוויה של מניעה ראשונית (קריטריון MADIT I MUSTT).

לגבי קביעת מגבלת גיל: בכל המחקרים של מניעה ראשונית הגיל החציוני לא עלה על 67. הגיל החציוני של החולים שנכללו במחקר SCD-HeFT היה 60.1 (מחצית מהחולים בין הגילים 52-68). הגיל הממוצע של החולים ב MADIT II היה 65. יש לציין שמספר החולים מעל גיל 80 במחקרים אלו זעום. מאידך, ראוי לציין שבכל קבוצות הגיל שנבדקו במחקרים אלו (>60, >61, >70) היה יתרון מובהק לטיפול ב ICD. לאור זאת, למרות שאין עדיין נתונים מלאים לגבי התועלת בהשתלת ICD מונעת בקבוצת הגיל המבוגרת, במחקרים בהם הדבר נבדק, הייתה תועלת משמעותית גם בגיל המבוגר. הגיל הממוצע של החולים שנכללו בסקר תסמונת כלילית חדה בישראל היה 65 והגיל הממוצע של החולים שנכללו בסקר אי ספיקת לב בישראל 2003 היה 73. המלצתנו שלא לקבוע באורח שרירותי גיל מכסימלי לטיפול בהשתלת ICD מונעת. ברם, ככל הגיל גבוה יותר יש לשקול באורח פרטני תוחלת חיים צפויה, איכות חיים ותרומת הטכנולוגיה לחולה. יש לקחת בחשבון שאם תוחלת החיים הצפויה למרות השתלת ICD היא קצרה, העלות לשנת חיים איכותית הופך להיות גבוה ולא אטרקטיבי כלכלית **לסיכום היקף השימוש בטכנולוגיה: בבחירת חולים על פי הקווים המנחים גם ללא קביעת חסמים בירוקרטיים נראה שכמות ההשתלות בישראל לא תעלה על 600 – 1000 השתלות נוספות בשנה.**

- ככלל יש לשקול השתלת ICD רק לחולים עם תוחלת חיים באורך ואיכות סבירה . כהנחיה כללית - בחולים עם תוחלת חיים איכותית סבירה בהם יש התוויה מדרגה I יושתל ICD. ובחולים עם התוויה מדרגה III לא יושתל ICD. בחולים עם התוויה בדרגה II השתלת ICD תישקל באופן פרטני.
- לאור ההשלכות לכלכלת הבריאות של המלצות אלו הייה מקום לקביעת קדימות רפואיות לטיפול. למרבה הצער הנתונים ממחקרים פרוספקטיבים לגבי רמת הסיכון לתת קבוצות לקביעת קדימות לטיפול סותרים ומבוססים על אנליזה שלאחר מעשה ללא רנדומיזציה (Post hoc sub-group analysis) ואינם מאפשרים קביעת קדימות לטיפול על בסיס מדעי.
- למעקב על התועלת בהשתלת ICD פרופילקטי יש להקים מערך מעקב פרוספקטיבי לכל החולים המושתלים שיאסוף נתונים מלאים ככל האפשר להערכת סיכון (מאפיינים קליניים, מדדי אי ספיקת לב ,TWA ,HRV, פונקציות אוטונומיות, QT הולטר, ועוד) ברגע השתלת ה ICD וכן במהלך חיי המטופל (מוות, אשפוזים, אירועים אריתמיים, החלפות ICD ואלקטרודות, סיבוכים). יש להגדיר הדבר בחקיקה / הנחיות מנכ"ל ולקבוע את המימון לכך.
- בחולים המועמדים לטיפול בקיצוב דו חדרי (על פי הקריטריונים שפורסמו על ידי האיגוד הקרדיולוגי) ומאפייני מחקר SCD-HeFT (קרדיומיפתיה מורחבת **מאטיולוגיה אדיופטית או איסכמית** באי ספיקת לב למרות טיפול תרופתי מיטבי, מקטע פליטה של חדר שמאל קטן שווה 35%) יושתל ICD עם קיצוב דו חדרי בכל החולים בדרגה תפקודית 3 וייתכן שרצוי גם בחולים אמבולטוריים בדרגה 4.

אנו מציעים להסדיר את תהליך האישור כדלקמן:

יופק טופס אחיד בו יפורטו הנתונים הקליניים, הבירור שהחולה עבר וההתוויה להשתלת הדפיברילטור לפי הקווים המנחים שפורטו להלן.

הטופס יועבר לקרדיולוג אחראי על הנושא מטעם הגורם המבטח לאישור.

מוצע כהנחיה כללית, שבחולים בהם יש התוויה מקבוצה I יושתל ICD, ובחולים מקבוצה III לא יושתל ICD. בחולים מקבוצה II יושתל ICD לאחר שעברו בירור מלא על פי הקווים המנחים, ובהמלצה של קרדיולוג האחראי לתחום האלקטרופיזיולוגיה במוסד בו מטופל החולה.

מומלץ שהנתונים על ההתוויה להשתלה, מאפיינים דמוגרפים וקליניים ופרטים על CDI שהושתל ישמרו במאגר נתונים ארצי של האיגוד הקרדיולוגי. מוצע גם לערוך מעקב לגבי הישרדות החולים ותדירות ההחלפות של ה ICD.

¹ Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation*. 2002;106:2145–2161.

² Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm JA, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP; European Society of Cardiology. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003 Jan;24(1):13-5.

³ Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374–450.

⁴ http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr53/nvsr53_15.pdf

⁵ Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001 Oct 30;104(18):2158-63.

⁶ Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(11):1115-40. Epub 2005 May 18.(Full text document – E publication)

⁷ Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 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 (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). American College of Cardiology Web Site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.pdf>.

⁸ Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, Baker DW, Barnard DH, Baughman KL, Boehmer JP, Deedwania P, Dunbar SB, Elkayam U, Gheorghiu M, Howlett JG, Konstam MA, Kronenberg MW, Massie BM, Mehra MR, Miller AB, Moser DK, Patterson JH, Rodeheffer RJ, Sackner-Bernstein J, Silver MA, Starling RC, Stevenson LW, Waggoner LE. Executive Summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Cardiac Failure* 2006;12: 10–38.

⁹ CENTERS FOR MEDICARE & MEDICAID SERVICES (CMS) Decision Memo for Implantable Defibrillators (CAG-00157R3)

¹⁰ NICE Implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias Technology Appraisal 95 <http://www.nice.org.uk/TA095>

¹¹ Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247– e346.

¹² The Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337:1576–1583

¹³ Stuart J. Connolly, MD, FRCPC; Michael Gent, DSc; Robin S. Roberts, MTech; Paul Dorian, MD, FRCPC; Denis Roy, MD, FRCPC; Robert S. Sheldon, MD, PhD, FRCPC; L. Brent Mitchell, MD, FRCPC; Martin S. Green, MD, FRCPC; George J. Klein, MD, FRCPC; Bernard O'Brien, PhD; for the CIDS Investigators. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. *Circulation*. 2000;101:1297-1302.

¹⁴ Karl-Heinz Kuck, MD; Riccardo Cappato, MD; Jürgen Siebels, MD; Rudolf Rüppel, MD; Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) for the CASH Investigators. *Circulation*. 2000;102:748-754.

- ¹⁵ S. J. Connolly, A. P. Hallstrom, R. Cappato, E. B. Schron, K.-H. Kuck, D. P. Zipes, H. L. Greene, S. Boczor, M. Domanski, D. Follmann, M. Gent, R. S. Roberts, on behalf of the investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *European Heart Journal* (2000) 21, 2071–2078.
- ¹⁶ Sheldon R, Connolly S, Krahn A, et al. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation*. 2000;101:1638–1640.
- ¹⁷ Oseroff Oscar, Retyk Enrique and Bochoeyer Andres. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Current Opinion in Cardiology* 2004, 19:26–30.
- ¹⁸ M. Brignole (Chairperson), P. Alboni, D. Benditt, L. Bergfeldt, J. J. Blanc, P. E. Bloch Thomsen, J. G. van Dijk, A. Fitzpatrick, S. Hohnloser, J. Janousek, W. Kapoor, R. A. Kenny, P. Kulakowski, G. Masotti, A. Moya, A. Raviele, R. Sutton, G. Theodorakis, A. Ungar, W. Wieling. The Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope – Update 2004 Executive Summary. *European Heart Journal* (2004) 25, 2054–2072
- ¹⁹ Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, Epstein AE, Friedman P, Goldberger J, Heidenreich PA, Klein GJ, Knight BP, Morillo CA, Myerburg RJ, Sila CA; American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):473-84
- ²⁰ Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
- ²¹ Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90. [Erratum, *N Engl J Med* 2000;342:1300.]
- ²² Greenberg D, Katz A, Epstein M, Golovchiner G, Ilia R, Caspi A. Implantable cardioverter defibrillators in Israel: utilization and implantation trends. *Int J Cardiol*. 2002 Jan;82(1):17-23.
- ²³ Freedberg NA. for the Israeli Working Group on Pacing and Electrophysiology, The Israeli Survey on Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) Implantation 2002-3 abst. HIS meeting 2003
- ²⁴ Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
- ²⁵ Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; 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 Jan 20;352(3):225-37.
- ²⁶ Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; 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 May 20;350(21):2140-50
- ²⁷ Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2151-8
- ²⁸ Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverterdefibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia (AMIOVIRT). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1707-1712.
- ²⁹ Bansch D, Antz M, Boczor S et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105: 1453–8.
- ³⁰ Desai, Akshay S. MD, MPH; Fang, James C. MD; Maisel, William H. MD, MPH; Baughman, Kenneth L. MD Implantable Defibrillators for the Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 292(23):2874-2879, December 15, 2004.

-
- ³¹ Arthur J. Moss, MD, Yazid Fadl, MD, Wojciech Zareba, MD, PhD, David S. Cannom, MD, and W. Jackson Hall, PhD, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Research Group* Survival Benefit With an Implanted Defibrillator in Relation to Mortality Risk in Chronic Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2001;88:516–520
- ³² Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Parides M, Davidenko J, Kaufman ES, Shinn T, Curtis A, Fontaine J, Holmes D, Russo A, Tang C, Bigger JT Jr.. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1885-9
- ³³ CMS Decision Memo for Microvolt T-wave Alternans (CAG-00293N), <https://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=165>
- ³⁴ Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005 Mar 7; [Epub ahead of print]
- ³⁵ Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: The MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003 May 28; 289(20):2685-94.
- ³⁶ Scott D. Solomon, M.D., Steve Zelenkofske, D.O., John J.V. McMurray, M.D., Peter V. Finn, M.D., Eric Velazquez, M.D., George Ertl, M.D., Adam Harsanyi, M.D., Jean L. Rouleau, M.D., Aldo Maggioni, M.D., Lars Kober, M.D., Harvey White, D.Sc., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D., Karen Pieper, M.S., Robert M. Califf, M.D., and Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators Sudden Death in Patients with Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both. *N Engl J Med* 2005;352:2581-8.
- ³⁷ Hohnloser S. H., Kuck K. H., Dorian P., Roberts R. S., Hampton J. R., Hatala R., Fain E., Gent M., Connolly S. J., the DINAMIT Investigators. Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter–Defibrillator after Acute Myocardial Infarction *N Engl J Med* 2004; 351:2481-2488
- ³⁸ Bigger JT; The Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med*. 1997;337:1569-1575.
- ³⁹ Bansch D, Antz M, Boczor S et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105: 1453–8.
- ⁴⁰ Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED, Vogel RA, Abrams J, Bates ER, Brodie BR, Danias PG, Gregoratos G, Hlatky MA, Hochman JS, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, O'Rourke RA, Pohost GM, Schofield RS, Tracy CM, Winters WL, Klein WW, Priori SG, Alonso-Garcia A, C BL-L, De Backer G, Deckers J, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-1713.
- ⁴¹ Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ*. 2006 May 27;332(7552):1251-5
- ⁴² Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes NA 3rd, Spirito P: Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-373.
- ⁴³ Klein G.J. et al. Primary Prophylaxis of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, and Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 16, pp. S28-S34, Suppl. 1, September 2005
- ⁴⁴ Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1773-1781.
- ⁴⁵ Peters S, Peters H, Thierfelder L: Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999;71:243-250.
- ⁴⁶ Bauce B, Nava A, Rampazzo A, Daliento L, Muriago M, Basso C, Thiene G, Danieli GA: Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. *Am J Cardiol* 2000;85:573-579.

-
- ⁴⁷ Marcus F, Towbin JA, Zareba W, Moss A, Calkins H, Brown M, Gear K. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study: design and protocol. *Circulation*. 2003;107: 2975–2978.
- ⁴⁸ McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994;71:215–218.
- ⁴⁹ Darshan Dalal, MD, MPH; Khurram Nasir, MD, MPH; Chandra Bomma, MD; Kalpana Prakasa, MD; Harikrishna Tandri, MD; Jonathan Piccini, MD; Ariel Roguin, MD; Crystal Tichnell, MGC; Cynthia James, PhD, ScM; Stuart D. Russell, MD; Daniel P. Judge, MD; Theodore Abraham, MD; Philip J. Spevak, MD; David A. Bluemke, MD, PhD; Hugh Calkins, MD Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia A United States Experience *Circulation*. 2005;112:3823-3832.
- ⁵⁰ Hugh Calkins Arrhythmogenic right-ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Current Opinion in Cardiology* 2006, 21:55–63
- ⁵¹ ANDREA SARKOZY, M.D., and PEDRO BRUGADA, M.D., PH.D. Sudden Cardiac Death and Inherited Arrhythmia Syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 16, pp. S8-S20, Suppl. 1, September 2005
- ⁵² Clancy CE, Kass RS: Defective ion channels: From mutations to clinical syndromes. *J Clin Invest* 2002;110:1075-1077.
- ⁵³ Christopher Wren. SUDDEN DEATH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Heart* 2002;88;426-431
- ⁵⁴ John K Triedman. Arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Heart* 2002;87;383-389
- ⁵⁵ Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, Webb G, Kolbel F, Hoffman A, Sorenson K, Kaemmer H, Thilen U, Bink-Boelkens M, Iserin L, Daliento L, Silove E, Redington A, Vouhe P, Priori S, Alonso MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, Klein W, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Hradec J, Mazzotta G, Parkhomenko A, Presbitero P, Torbicki A; Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):1035-84.
- 56 R. N. W. Hauer (chair), E. Aliot, M. Block, A. Capucci, B. Lu` deritz, M. Santini and P. E. Vardas. Study Group on Guidelines on ICDs of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology. Indications for implantable cardioverter defibrillator (ICD) Therapy. *European Heart Journal* (2001) 22, 1074–1081
- 57 Peter J. Neumann, Sc.D., Allison B. Rosen, M.D., Sc.D., and Milton C. Weinstein, Ph.D. Medicare and Cost-Effectiveness Analysis. *N Engl J Med* 2005;353:1516-1522
- ⁵⁸ Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton K, Coats AJ, Piepoli M, Francis DP. Life-Years Gained From Defibrillator Implantation Markedly Nonlinear Increase During 3 Years of Follow-Up and Its Implications. *Circulation*. 2004;109:1848-1853.
- ⁵⁹ Mark MB. Cost effectiveness of ICD Therapy in the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) AHA meeting 2004
- 60 Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K, Abdalla I, DeGroot PJ, Otterness MF, Stark AJ. Appropriate and Inappropriate Ventricular Therapies, Quality of Life, and Mortality Among Primary and Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Patients Results From the Pacing Fast VT REduces Shock ThErapiEs (PainFREE Rx II) Trial. *Circulation*. 2005;111:2898-2905.
- 61 Gillian D. Sanders, Ph.D., Mark A. Hlatky, M.D., and Douglas K. Owens, M.D. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter–Defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471-80
- 62 Behar S, Battler A, Porath A, Leor J, Grossman E, Hasin Y, Mittelman M, Feigenberg Z, Rahima-Maoz C, Green M, Caspi A, Rabinowitz B, Garty M; Israel Heart and Internal Medicine Societies. A prospective national survey of management and clinical outcome of acute myocardial infarction in Israel, 2000 *Isr Med Assoc J*. 2003 Apr;5(4):249-54.
- 63 National survey of hospitalized CHF patients HFSIS 2003 ICDC publication 234 April 2004
- 64 Sandeep Jauhar, M.D., Ph.D., and David J. Slotwiner, M.D. The Economics of ICDs. *Engl J Med* 2005;353:2542-4
- 65 Mark B. McClellan, M.D., Ph.D., and Sean R. Tunis, M.D. Medicare Coverage of ICDs. *Engl J Med* 2005;353:222-4