



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Implantable cardioverter defibrillator treatment : benefits and pitfalls in the currently indicated population

Borleffs, C.J.W.

Citation

Borleffs, C. J. W. (2010, September 30). *Implantable cardioverter defibrillator treatment : benefits and pitfalls in the currently indicated population*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16004>

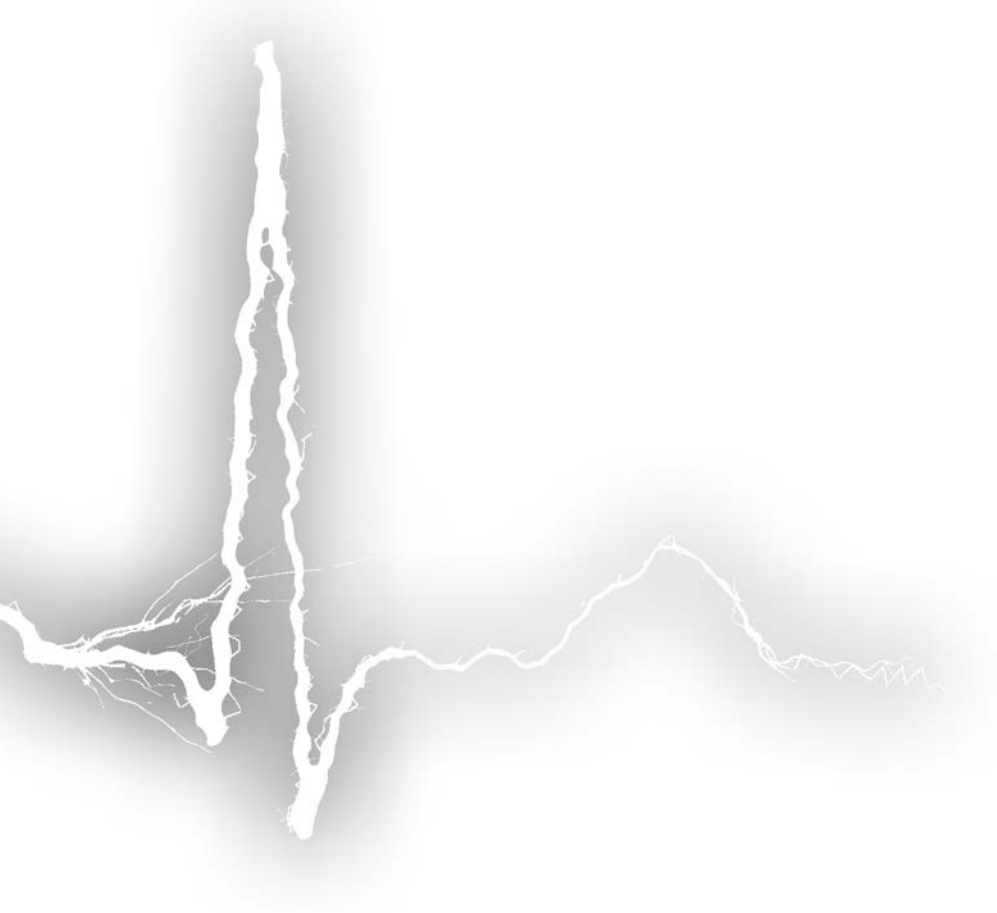
Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/16004>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting, conclusies en toekomstperspectieven



Samenvatting

De algemene introductie van dit proefschrift (**hoofdstuk 1**) beschrijft de betekenis van ventriculaire ritmestoornissen bij het optreden van plotse cardiale dood (SCD, Sudden Cardiac Death), de oorzaken ervan en de behandelopties. Bij laatstgenoemde ligt in dit proefschrift het accent op de Implanteerbare Cardioverter Defibrillator (ICD). Daarom wordt in dit eerste hoofdstuk eerst dieper ingegaan op de geschiedenis en ontwikkeling van ICDs, de grote studies die hebben geleid tot de huidige internationale richtlijnen voor implantatie van ICDs en de belangrijke vragen die nog steeds bestaan omtrent ICDs. Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te krijgen in een aantal belangrijke kwesties met betrekking tot behandeling met ICDs in de dagelijkse klinische praktijk. Hiervoor is een grote patiëntenpopulatie, buiten de setting van gerandomiseerde studies, langdurig gevolgd.

De resultaten van het onderzoek zijn in drie onderdelen van dit proefschrift beschreven. **Deel I** gaat over de mogelijkheden voor baseline risicostratificatie bij patiënten die volgens de huidige richtlijnen een indicatie voor een ICD hebben. **Deel II** beschrijft de resultaten van onderzoek naar de toegevoegde waarde van nieuwe parameters ter verbetering van risicostratificatie binnen die groep patiënten. In **deel III** worden de complicaties van een behandeling met ICD in kaart gebracht.

Deel I: Lange-termijn follow-up en risicostratificatie van ICD patiënten

In **hoofdstuk 2** onderzochten we met behulp van een protocol dat gericht is op de preventie van SCD hoeveel patiënten na een acuut myocardinfarct (MI) voldoen aan de criteria voor de implantatie van een ICD in het kader van de primaire preventie van ventriculaire ritmestoornissen. In totaal werden 676 patiënten met een acuut MI (78% mannen, gemiddelde leeftijd 59 ± 12 jaar) in het onderzoek geïnccludeerd. Drie maanden na het MI was de linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) $54 \pm 10\%$. Retrospectief bleken slechts 39 (6%) patiënten een jaar na MI aan de criteria voor de implantatie van een ICD te voldoen. Deze patiënten werden gekenmerkt door het feit dat zij grotere infarcten hadden, beoordeeld op grond van een hogere troponine piek (gemiddeld $14,5 \pm 8,3 \mu\text{g} / \text{l}$ vs $6,5 \pm 14,7 \mu\text{g} / \text{l}$; $p < 0,001$), en meer 'left anterior descending' coronair arterie gerelateerde infarcten (79% vs 46%; $p < 0,001$). De cumulatieve incidentie van een eerste terechte ICD therapie was 15% (95% CI 4-27%) na 3 jaar follow-up. In de onderzochte populatie kwam geen plotselinge cardiale dood voor. Deze studie toont aan dat met het toepassen van een strikt protocol voor de behandeling en het vervolgen van patiënten met een acuut myocardinfarct, slechts 6% van de patiënten in aanmerking komt voor profylactische ICD-implantatie. Tevens is dit protocol in staat om het optreden van plotse cardiale dood aanzienlijk verminderen.

In **hoofdstuk 3** hebben we bij patiënten met een ICD als secundaire preventie de mortaliteit en het optreden van potentieel levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen tijdens

een lange periode van follow-up in kaart gebracht en een model voor baseline risicostratificatie gemaakt. Hiervoor werden de pre-implantatie karakteristieken van 456 secundaire preventie ICD patiënten met ischemische hartziekte geëvalueerd en werden deze patiënten gedurende 54 ± 35 maanden gevolgd. Tijdens deze follow-up overleden 100 patiënten (22%) en bleken 216 patiënten (47%) terechte ICD therapie te hebben gekregen van wie 138 (30%) patiënten een snelle, potentieel levensbedreigende ventriculaire aritmie doormaakten. Multivariate analyse toonde aan dat een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren of -flutter (AF), ventriculaire tachycardie (VT) als indicatie stellende aritmie, een breed QRS complex en een lage LVEF onafhankelijk voorspelde voor het optreden van levensbedreigende ventriculaire aritmieën. Een voorgeschiedenis van AF was de sterkste voorspeller met een relatief risico van 2.1 (95% CI: 1.3-3.2). Op basis van de beschikbare klinische gegevens was het niet mogelijk om een groep te identificeren die geen risico had op een recidief van potentieel levensbedreigende ventriculaire aritmieën. Deze studie toont aan dat onder patiënten met een ICD als secundaire preventie van ritmestoornissen en mortaliteit het recidiefpercentage van levensbedreigende ritmestoornissen hoog is. Hoewel de factoren die correleren met een verhoogd risico kunnen worden geïdentificeerd, is het niet mogelijk een groep patiënten te identificeren die vrij blijft van recidief. Dit onderstreept het belang van ICDs in deze populatie.

In **hoofdstuk 4** wordt het effect van een voorgeschiedenis van AF (paroxysmaal, persisterend of permanent) geëvalueerd in 913 patiënten met een ICD. Hierbij onderzochten we of de relatie tussen enerzijds AF en anderzijds de mortaliteit en het optreden van terechte of onterechte ICD therapie. Ten tijde van de ICD implantatie had 73% van de patiënten geen voorgeschiedenis van AF. 9% had een voorgeschiedenis van paroxysmaal AF, 7% van persisterend AF en 11% had permanent AF. Gedurende een follow-up van 27 ± 13 maanden overleden 117 patiënten (13%), bleken 228 patiënten (25%) terechte ICD therapie te hebben gekregen en 139 patiënten (15%) onterechte ICD therapie. Patiënten met permanent AF hadden een meer dan dubbel risico op overlijden, ventriculaire aritmieën en onterechte therapie. Patiënten met paroxysmaal of persisterend AF toonden geen significant verhoogd risico op sterfte of terechte therapie, maar wel een bijna drievoudig verhoogd risico op onterechte ICD schokken. Deze studie toont het prognostische belang aan van deze veelvoorkomende ritmestoornis bij patiënten met een ICD behandeling.

Hoofdstuk 5 beschrijft het voorkomen en de karakteristieken van nieuwe episodes van AF bij 223 patiënten met een ICD zonder voorgeschiedenis van AF met symptomatisch hartfalen, waarvoor implantatie van een cardiale resynchronisatie therapie-defibrillator. Een nieuwe episode van AF werd gedefinieerd door een atriale frequentie > 180 bpm gedurende > 10 minuten / dag, zoals gedetecteerd door het geïmplanteerde device. Bij een gemiddelde follow-up van 32 ± 16 maanden kregen 55 patiënten (25%) een nieuwe

episode van AF. In vergelijking met de patiënten met een sinusritme tijdens de follow-up, hadden patiënten met episoden van AF minder LV reverse remodeling (Δ LV eind systolisch volume 37 ± 53 vs. 19 ± 37 ml, $p < 0.05$) en minder verbetering in LV functie (Δ LVEF 6.7 ± 8.9 vs $3.5 \pm 10.3\%$, $p < 0.05$). Tevens was de ontwikkeling van AF gerelateerd aan een verhoogde incidentie van (terechte en onterechte) ICD therapie en frequentere ziekenhuisopnames voor hartfalen. Deze studie toont het effect van nieuwe episoden van AF aan op het ziektebeloop in deze symptomatische populatie. Bovendien laat het de mogelijkheden van device-gebaseerde diagnostiek zien.

Hoofdstuk 6 beschrijft de overleving in 1036 patiënten met een ICD als primaire preventie met niet-ischemische of ischemische hartziekte en een gemakkelijk toepasbare sterfte risicoscore op basis van pre-implantatie parameters. Ondanks het feit dat de overleving in patiënten met non-ischemische en ischemische hartziekte hetzelfde was, bleken de twee groepen van elkaar onderscheiden te kunnen worden door verschillende factoren die van invloed zijn op het risico voor sterfte. Met behulp van een risicoscore, bestaande uit eenvoudige baseline variabelen, konden patiënten gestratificeerd worden in laag, middelhoog en hoog risico op overlijden. Bij niet-ischemische patiënten was de jaarlijkse sterfte 0.4% (95% CI 0.0-2.2%) in laag risico en 9.4% (95% CI 6.6-13.1%) in hoog risico patiënten. Bij ischemische patiënten was de jaarlijkse sterfte 1.0% (95% CI 0.2-3.0%) bij een laag risico en 17.8% (95% CI 13.6-22.9%) bij een hoog risico. Dit hoofdstuk toont dat men met behulp van een gemakkelijk toepasbare pre-implantatie risicoscore een sterfte risicoschatting kan maken, toegespitst op een individuele patiënt. Gebruik van deze risicoscore kan klinici in de dagelijkse praktijk steunen in hun beleid bij deze patiënten.

Hoofdstuk 7 gaat over de identificatie van patiënten die geen baat hebben bij behandeling met een ICD de zogenaamde “non-benefit” groep. Dit zijn patiënten die overlijden, nog voordat zij een terechte ICD therapie hadden gekregen. Op grond van een aantal verschillende standaard vastgelegde baseline variabelen zoals leeftijd, ejectiefractie en comorbiditeit (diabetes mellitus), werd in 900 patiënten met ischemische hartziekte en een ICD als primaire preventie een risicoscore geconstrueerd om vóór implantatie het risico voor non-benefit te kunnen inschatten. Met behulp van deze risicoscore konden patiënten worden verdeeld in categorieën met een laag, gemiddeld of hoog risico, waarbij een hoge leeftijd de sterkste voorspeller was van non-benefit. De vijf-jaars cumulatieve incidentie voor non-benefit varieerde van 12% (95% CI 5-18%) in patiënten met een laag risico tot 49% (95% CI 38-60%) in hoog-risico patiënten. Deze studie toont aan dat het risico van non-benefit voor implantatie kan worden voorspeld, hetgeen belangrijke klinische consequenties kan hebben voor de overweging bij ICD implantatie.

Deel II: Nieuwe parameters voor risicostratificatie

Hoofdstuk 8 beschrijft de voorspellende waarde van met contrast-enhanced magnetische resonantie imaging (MRI) gemeten heterogeniteit van littekenweefsel voor het optreden van door een ICD geregistreeerde ventriculaire hartritmestoornissen. Bij 91 patiënten die een hartinfarct doorgemaakt hadden en vervolgens geselecteerd waren voor ICD implantatie, werd met behulp van MRI de linkerventrikel functie en volume gemeten en werd het litteken gekarakteriseerd ("infarct grey zone" als maat voor infarct heterogeniteit, infarct kern en de totale infarctgrootte). Gedurende een mediane follow-up van 8.5 maanden (25^e – 75^e percentiel 2.1-20.3) werd bij 18 patiënten (20%) een terechte ICD therapie geregistreerd. In een multivariabele Cox proportional hazards analyse bleek dat, in vergelijking met klinische en MRI variabelen zoals totale infarctgrootte en linker ventrikel functie en volumes, de heterogeniteit van het hartinfarct de beste voorspeller was voor het optreden van ventriculaire hartritmestoornissen (relatieve risico 1.49/10g, betrouwbaarheidsinterval 1.01-2.20). Deze studie bevestigt het verband tussen heterogeniteit van het littekenweefsel beoordeeld met een contrast-enhanced MRI en het optreden van ventriculaire aritmieën bij patiënten met een hartinfarct.

In **hoofdstuk 9** wordt onderzoek beschreven naar de voorspellende waarde van cardiale sympathische denervatie, gemeten met 123-jood metaiodobenzylguanidine (123-I MIBG) beeldvorming, voor het optreden van ventriculaire hartritmestoornissen, leidend tot terechte ICD therapie (primaair eindpunt) en een samengesteld eindpunt van terechte ICD therapie of cardiale sterfte (secundair eindpunt). Voorafgaand aan ICD implantatie, ondergingen 116 patiënten 123-I MIBG en myocard perfusie beeldvorming. Vroege en late 123-I MIBG (planaire en SPECT) beeldvorming werden uitgevoerd om de cardiale innervatie (heart-to-mediastinum ratio, cardiac washout rate en 123-I MIBG SPECT defect score) in kaart te brengen. Een stress-rest myocard perfusie scintigrafie werd uitgevoerd om een myocardiale infarctering en perfusie afwijkingen (perfusie defect scores) te beoordelen. Gedurende 23 ± 15 maanden follow-up werden terechte ICD therapie en hartdood gedocumenteerd. Late 123-I MIBG SPECT defect score bleek een onafhankelijke voorspeller voor beide eindpunten te zijn. Patiënten met een hoge late 123-I MIBG SPECT defect (totale score > 26) hadden significant meer cumulatieve terechte ICD therapie (52% vs. 5%, $p < 0.01$) en cumulatieve terechte ICD therapie of hartdood (57% vs. 10%, $p < 0.01$) dan patiënten met een klein defect (samengevat score ≤ 26) na 3-jaar follow-up. De studie onderstreept de sterke potentiële waarde van 123-I MIBG beeldvorming in de stratificatie voor ventriculaire hartritmestoornissen en SCD.

In **hoofdstuk 10** beschrijven we de resultaten van onderzoek naar de voorspellende waarde van de QRS-T-hoek op een ECG voor ICD therapie en mortaliteit bij patiënten met ischemische hartziekte met een ICD als primaire preventie van ventriculaire ritmestoornissen. Hiervoor werden 412 ICD patiënten met een ischemische hartziekte en een linker ventrikel

ejectiefractie $\leq 40\%$ geïncubeerd. Tijdens follow-up werden terechte ICD therapie en mortaliteit geregistreerd. Een survival analyse werd uitgevoerd waarbij patiënten met een kleine ($\leq 90^\circ$) QRS-T hoek ($n = 124$, 30%) voor ICD implantatie werden vergeleken met patiënten met een grote ($>90^\circ$) QRS-T-hoek. Tevens werden patiënten met een ruimtelijke QRS-T-hoek $\leq 100^\circ$ ($n = 56$, 14%) vergeleken met patiënten met een ruimtelijke QRS-T-hoek van $> 100^\circ$. Patiënten met een QRS-T-hoek $> 90^\circ$ hadden een meer dan tweevoudig vergroot risico op het optreden van terechte therapie dan patiënten met een hoek $\leq 90^\circ$ (relatieve risico 2.4 95% CI 1.1-5.2). Een ruimtelijke QRS-T-hoek van $> 100^\circ$ was geassocieerd met een gecorrigeerd relatief risico van 7.3 (95% CI 1.0-53.8). Een ruimtelijke QRS-T-hoek $\leq 100^\circ$ had een positief voorspellende waarde van 98% (95% CI 95-100%) voor een klinisch beloop zonder terechte therapie. Deze studie toont aan dat een eenvoudige van ECG afgeleide parameter een krachtige voorspeller kan zijn van terechte therapie bij patiënten met een ischemische hartziekte en een ICD als primaire preventie van ventriculaire ritmestoornissen. Bovendien kan een ruimtelijke QRS-T-hoek $\leq 100^\circ$ van waarde zijn bij de identificatie van patiënten bij wie, hoewel volgens de richtlijn geïndiceerd, een ICD-behandeling herovertogen dient te worden.

In **hoofdstuk 11** hebben we in 689 primaire preventie ICD patiënten met ischemische hartziekte de prognostische waarde van myocardiële exciteerbaarheid, beoordeeld met rechter ventrikel stimulatie drempel metingen, onderzocht. Bij een cut-off van 1 Volt werd de beste dichotome scheiding bereikt. De cumulatieve incidentie van terechte ICD schoktherapie voor patiënten met een rechter ventrikel drempel $\geq 1V$ ($n = 166$) was 16% na 1 jaar, 24% na 3 jaar en 34% na 5 jaar. Bij patiënten met een rechter ventriculaire drempel $< 1V$ ($n = 523$) waren die percentages respectievelijk 4%, 11% en 17%. Het gecorrigeerde relatieve risico van rechter ventrikel drempel $\geq 1V$ was 1.8 (95% CI 1.3-2.6) voor terechte therapie, 3.3 (95% CI 2.0-5.4) voor terechte ICD schok en 1.6 (95% CI 1.1 tot 2.5) voor sterfte. Deze studie laat zien dat rechter ventriculaire stimulatie drempelwaarde bij ICD implantatie een sterke, onafhankelijke prognostische waarde heeft voor het optreden van ventriculaire aritmieën en mortaliteit.

Deel III: Mechanische aspecten en complicaties van ICD therapie

De incidentie, voorspellende factoren en gevolgen van onterechte ICD schokken werd in 1544 ICD patiënten onderzocht in **hoofdstuk 12**. Tijdens een follow-up van 41 ± 18 maanden, ontving 13% van de patiënten een of meer onterechte schokken. De cumulatieve incidentie nam toe tot 18% na 5 jaar follow-up. Onafhankelijke voorspellers voor het optreden van onterechte schokken waren een voorgeschiedenis van AF (HR 2.0, $p < 0.01$) en een leeftijd jonger dan 70 jaar (HR 1.8, $p < 0.01$). Een onterechte ICD schok resulteerde in een verhoogd risico op mortaliteit (HR 1.6, $p = 0.01$). Tevens was elke volgende onterechte schok gerelateerd aan een verhoogd sterfterisico met een relatief risico van 3.7

na 5 onterechte schokken. Deze studie benadrukt het belang van onterechte schokken in deze populatie. De belangrijkste bevinding is de associatie tussen onterechte schokken en sterfte.

De **hoofdstukken 13** en **14** beschrijven de incidentie en oorzaken van het falen van 568 coronaire sinus leads (hoofdstuk 13) en 2161 defibrillatie leads (hoofdstuk 14). Tijdens follow-up was er in 7% van de patiënten met een coronaire sinus lead noodzaak tot interventie. Oorzaken hiervan waren een verhoogde drempel ($n = 13$), verlies van de capture ($n = 20$), of aanhoudende nervus phrenicus stimulatie ($n = 6$). Bij 15 patiënten (38%) was een ingreep noodzakelijk, nog vóór de eerste geplande follow-up (twee maanden na implantatie). Bij 13 patiënten (33%) was dit het geval meer dan zes maanden na de implantatie. De eerste endovasculaire vervanging was succesvol in 86% (32 van de 37) terwijl een tweede endovasculaire benadering 66% (2 uit 3) niet succesvol was. Bij de defibrillatie leads faalden 82 van de 2161 (3.8%) leads. De cumulatieve incidentie van lead falen was 0.6% na 1 jaar, 6.5% na 5 jaar en 16.4% na 10 jaar. Leads met een kleine diameter hadden een hogere risico op falen. Het gecorrigeerde relatieve risico was 6.4 (95% CI 3.2-12.8) voor de Medtronic 7 Fr lead, vergeleken met alle andere leads.

Deze studies geven inzicht in het optreden van complicaties die samengaan met ICD behandeling.

Aangezien de Medtronic Sprint Fidelis defibrillatie leads een boven gemiddeld percentage uitval vertonen (hoofdstuk 14), kondigde Medtronic twee adviezen, af bestaande uit (1) aanpassingen in de instellingen van de ICD (oktober 2007) en (2) de installatie van een lead integriteit algoritme (mei 2008). Het doel van **hoofdstuk 15** was de evaluatie van het effect van deze adviezen op de veiligheid van de geïmplanteerde leads voor de patiënt. In totaal werden 372 leads onderzocht. Bij de vergelijking van de event-rates werden drie periodes onderscheiden: van lead implantatie tot aan advies 1 (periode A), van advies 1 tot advies 2 (periode B) en van advies 2 tot aan het einde van de follow-up (periode C). De totale cumulatieve incidentie van lead falen in de drie periodes was 3.6% (95% CI 1.6 tot 5.6%) na 21 maanden en steeg tot 11.0% (95% CI 6.1 tot 15.9%) na 42 maanden. Na uitvoering van de adviezen, daalde de incidentie ongewenste schokken als gevolg van lead falen van 1.5 leads (95% CI 0.6 tot 3.0) per 100 lead-jaren in periode A tot 0.8 (95% CI 0.0 tot 4.3) per 100 lead-jaren in periode C. Deze studie toont aan dat, ondanks een steeds groter risico op Sprint Fidelis lead falen, de uitvoering van de adviezen het voorkomen van ongewenste schokken als gevolg van falen heeft doen afnemen.

Hoofdstuk 16 gaat over onderzoek naar de noodzaak tot pocket gerelateerde re-interventies en het effect van ICD vervanging op het optreden van re-interventies bij 3161 ICD implantaties. In totaal werden 145 re-interventies verricht bij 122 (3.9%) patiënten, met een mediane tijd tot de eerste re-interventie van 75 dagen. De cumulatieve incidentie van eerste

re-interventie was 4.7% (95% CI 3.9-5.5%) na 3 jaar en de incidentie van re-interventie was 1.9 (95% CI 1.6-2.2) per 100 ICD-jaren. Vergelijking van event-rates bij vervangen ICDs versus eerst geïmplanteerde ICDs toonde een meer dan verdubbelde incidentie van re-interventies na ICD vervanging (rate ratio 2.2 [95% CI 1.5-3.0]). Verdere onderverdeling op volgorde van ICD vervanging, toonde een stijging van de jaarlijkse noodzaak tot re-interventie, variërend van 1.5% (95% CI 1.2-1.9%) bij de eerst geïmplanteerde ICD tot 8.1% (95% CI 1.7-18.3%) bij de vierde ICD. Dit onderzoek laat zien dat ICD vervanging de kans op de noodzaak tot re-interventie aanzienlijk vergroot.

Conclusies en toekomstperspectieven

In grote gerandomiseerde studies is onbetwist aangetoond dat ICD therapie gunstige effecten heeft in een geselecteerde patiëntenpopulatie. Voor patiënten in de dagelijkse praktijk, buiten de setting van een klinische studie, is er echter nog veel onduidelijk over deze behandeling. In dit proefschrift is een aantal aspecten van ICD behandeling bij deze belangrijke en groeiende groep patiënten nader onderzocht. Ten eerste zijn in verschillende subpopulaties van ICD patiënten tijdens een lange follow-up de incidentie van sterfte, ventriculaire aritmieën met terechte ICD therapie en van complicaties van de ICD zoals onterechte schokken, geëvalueerd. Ten tweede zijn in dit proefschrift de mogelijkheden voor risico-stratificatie onderzocht aan de hand van eenvoudige en routinematig verworven klinische gegevens (leeftijd, geslacht, klinische voorgeschiedenis, bevindingen op het ECG en echocardiografie) zonder gebruik te maken van meer geavanceerde parameters. Hierbij is de belangrijke rol van AF voor implantatie en tijdens follow-up uitgebreid in kaart gebracht. Ten derde is de waarde van nieuwe parameters, verkregen met behulp van aanvullende diagnostische technieken (MRI, MIBG, vector ECG) getest op hun voorspellende waarde op ventriculaire aritmieën met als doel de risicostratificatie te verbeteren. Tevens (en mogelijk nog belangrijker) is onderzocht of deze nieuwe parameters waardevol zijn bij het identificeren van patiënten die, hoewel volgens de huidige richtlijnen geïndiceerd voor een ICD, uiteindelijk tijdens de follow-up een zodanig lage incidentie van ventriculaire aritmieën blijken te hebben, dat de vraag gesteld moet worden of deze patiënten wel een ICD moeten krijgen. Daarnaast zijn klinisch toepasbare risicoscores geconstrueerd om voor de individuele patiënt een inschatting van het sterfterisico te kunnen maken. Ten slotte heeft het proefschrift in kaart gebracht hoe vaak belangrijke nadelen en complicaties van een behandeling met ICDs voorkomen, zoals onterechte schokken en hun prognostische waarde, coronaire sinus lead falen en het succespercentage van endovasculaire vervanging, en defibrillatie lead falen en het effect van lead adviezen op de veiligheid van ICD behandeling voor de patiënt.

Toekomstig onderzoek zal zich vooral richten op de optimale plaats van ICD behandeling ter preventie van overlijden door ventriculaire aritmie. Aan de ene kant zullen patiënten met een hoog risico voor plotse hartdood die een ICD nodig hebben maar volgens de huidige richtlijnen geen indicatie daarvoor hebben, moeten worden geïdentificeerd. Aan de andere kant ontvangt een groot deel van de patiënten een ICD omdat zij daar volgens de richtlijn voor in aanmerking komen zonder dat deze gedurende een lange follow-up therapeutisch is. Deze categorie patiënten moet daarom vóór de implantatie worden herkend zodat het besluit van ICD implantatie kan worden heroverwogen.

Plotselinge hartdood in de algemene bevolking

In een groot populatie onderzoek in de regio Maastricht blijkt dat plotse hartdood in ongeveer 50% van alle gevallen de eerste manifestatie van hart-en vaatziekten is. Van alle gevallen van plotse hartdood bij patiënten die eerder een myocardinfarct en waarvan echocardiografische gegevens beschikbaar waren, had 50% een LVEF hoger dan 30% en 20% een LVEF hoger dan 50%.¹ Onze eigen bevindingen in de Leiden out-of-hospital cardiac arrest study bevestigen dat.^{2, 3} Annemend dat een ICD een overlevingsvoordeel op zal leveren zolang het risico voor aritmie in de geteste bevolking hoog genoeg is (zoals gesteld door Dr Mower, mede-ontwikkelaar van de ICD),⁴ kan men concluderen dat een groot deel van de populatie die baat zou kunnen hebben bij een ICD daar volgens de huidige internationale richtlijnen niet voor in aanmerking komt.⁵ Toekomstig onderzoek zal zich daarom in eerste instantie moeten richten op de identificatie van deze “onbekende” patiënten met een hoog risico op plotse hartdood en op de preventie en vroegtijdig identificatie van het ontstaan van orgaanschade die aritmie kan veroorzaken (bv. preventie van acuut myocardinfarct, de identificatie van gedilateerde cardiomyopathie).

Aangezien eerdere studies een gunstig effect van ICDs als primaire preventie van plotse hartdood hebben aangetoond bij patiënten met een slechte linker ventrikel functie, zou de uitbreiding van het indicatiegebied zich kunnen richten op patiënten met hart-en vaatziekten die nog een normale LVEF hebben, of op patiënten zonder bekende hart-en vaatziekten die echter een hoog risicoprofiel hebben voor het ontstaan van ventriculaire aritmieën (bijv. positieve familie-anamnese voor plotse hartdood) of een provocerende levensstijl hebben (bijv. competitieve sport).

De huidige ICD geïndiceerde populatie

Grote studies hebben het belang van ICDs als de primaire preventie van plotse hartdood duidelijk aangetoond. Deze studies hebben in het algemeen in grote hoog-risico patiëntenpopulaties plaatsgevonden. De relatief lage incidentie van terechte en potentieel levensreddende ICD therapie tijdens lange follow-up trekt de effectiviteit van de huidige indicatiestelling van ICDs echter in twijfel. Hoewel op populatieniveau ICDs een duidelijk overlevingsvoordeel hebben, betekent dit niet dat alle individuele onderzochte patiënten

in gelijke mate profiteren van ICD behandeling. Onder de patiënten met een ICD indicatie volgens de huidige richtlijnen, zijn patiënten waarvan kan worden aangenomen dat zij om verschillende redenen te weinig profiteren van de ICD-behandeling. Deze patiënten hebben (1) een slechte prognose, ongeacht de ICD (bijv. door hartfalen of niet-cardiale dood), (2) geen of weinig potentieel levensreddende terechte ICD therapie gedurende follow-up of (3) een combinatie van beide factoren (sterfte vóór een eerste terechte ICD therapie). Om ICDs efficiënter toe te wijzen, is het nodig om deze categorie patiënten voorafgaand aan implantatie te identificeren. Aangezien veel van de huidige patiënten die een ICD krijgen een relatief hoge leeftijd hebben (50% > 65 jaar, 14% > 75 jaar) en ernstige co-morbiditeit, zal de identificatie van patiënten met weinig baat van implantatie zich in eerste instantie moeten richten op deze patiëntengroepen.

Een goede evaluatie van een restrictiever ICD beleid is lastig omdat dat het interfereert met de huidige richtlijnen. Toch zijn er ook andere factoren die wellicht kunnen bijdragen aan een restrictiever beleid. Onder clinici ontstaat in toenemende mate de zorg dat de richtlijnen voor een primaire preventie ICD te veel gebaseerd zijn op onderzoeksgegevens op populatieniveau waardoor bij de individuele patiënt het gevaar van “overbehandeling” kan ontstaan. Door de grote hoeveelheid patiënten die nu voor primaire preventie ICD behandeling in aanmerking komt dreigt een tekort aan financiële middelen en gekwalificeerd personeel te ontstaan.⁶ In dat geval zullen artsen beter moeten kunnen differentiëren tussen patiënten met een grote kans om te profiteren van ICD behandeling (goede prognose, een hoog risico op ventriculaire aritmie) en patiënt bij wie die kans geringer is en de positieve effecten van implantatie niet opwegen tegen het risico op bijwerkingen. De resultaten van dit proefschrift bieden aanknopingspunten voor de discussie over dit onderwerp en voor aanvullend onderzoek om een nieuw ICD beleid vorm te kunnen geven.

Reference List

1. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-5.
2. Borleffs CJ, van EL, Schotman M et al. Recurrence of ventricular arrhythmias in ischaemic secondary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients: long-term follow-up of the Leiden out-of-hospital cardiac arrest study (LOHCAT). *Eur Heart J* 2009;30:1621-6.
3. van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E et al. Standardized screening and treatment of patients with life-threatening arrhythmias: the Leiden out-of-hospital cardiac arrest evaluation study. *Heart Rhythm* 2004;1:51-7.
4. Nisam S, Mower M. ICD trials: an extraordinary means of determining patient risk? *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1341-6.
5. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Heart Rhythm* 2008;5:e1-62.
6. Hlatky MA, Mark DB. The high cost of implantable defibrillators. *Eur Heart J* 2007;28:388-91.