



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Improvements in implantable cardioverter defibrillator patient stratification

Welsenens, G.H. van

Citation

Welsenens, G. H. van. (2012, February 2). *Improvements in implantable cardioverter defibrillator patient stratification*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18430>

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/1887/18430>

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 hoe de behandeling met een Implanteerbare Cardioverter Defibrillator (ICD) de behandeling van eerste keus werd voor patiënten die een risico hebben op het ontwikkelen van levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen. In dit eerste hoofdstuk wordt dieper ingegaan op de technologische ontwikkelingen die de afgelopen jaren hebben plaatsgevonden. Daarnaast wordt er gekeken naar grote gerandomiseerde studies die een verschuiving teweeg hebben gebracht van secundaire naar primaire preventie en die hebben geleid tot de huidige internationale richtlijnen voor de implantatie van ICD's. worden eventuele toekomstperspectieven, de kosteneffectiviteit van ICD's en de op dit moment gebruikte methodes voor risico stratificatie behandeld.

Het doel van dit proefschrift is om meer inzicht te krijgen in patiënten die een risico hebben op het ontwikkelen van levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen en hiervoor met een ICD worden behandeld. Om deze doelstelling te bereiken is een grote patiëntenpopulatie, buiten de setting van gerandomiseerde studies, langdurig gevolgd. De resultaten van dit onderzoek zijn in twee onderdelen beschreven. Allereerst worden in **deel I** verschillen beschreven tussen patiënten die voor primaire of voor secundaire preventie een ICD hebben gekregen. Tevens wordt in dit deel van het proefschrift onderzocht of een ICD gewisseld moet worden als zich nog geen ritmestoornissen hebben voorgedaan. **Deel II** beschrijft de onderzoeksresultaten van de huidige gebruikte parameters voor risicostratificatie en de toegevoegde waarde van nieuwe parameters.



Deel I: De werkelijke noodzaak om tijdens lange-termijn follow-up een ICD als reserve therapie te hebben

In **Hoofdstuk 2** onderzochten we of er verschil is in de incidentie van sterfte tussen patiënten die een primaire of een secundaire indicatie hadden voor ICD implantatie. Tevens is er gekeken of er verschillen in incidentie van ICD therapie zijn tussen beide groepen. Met uitzondering van patiënten met een congenitale monogenetische hartziekte, werden alle patiënten met een ICD in het onderzoek geïncludeerd. In totaal werden 2134 patiënten met een ICD geïncludeerd. Hiervan hadden 1302 (61%) patiënten een primaire indicatie voor implantatie en 832 (39%) patiënten een secundaire indicatie. Tijdens een gemiddelde follow-up van 3.4 ± 2.8 jaar zijn 423 (20%) patiënten overleden. Voor de primaire preventie ICD patiënten was de 5-jarige cumulatieve incidentie van sterfte 25% (95% CI 21-29%), voor de secundaire preventie ICD patiënten was dit 23% (95% CI 20-26%). Gedurende de eerste 3 jaar van de follow-up werden er groter wordende verschillen gezien in sterfte tussen beide groepen, echter na deze 3 jaar bleven de verschillen gelijk. In vergelijking met primaire preventie ICD patiënten, hebben secundaire preventie ICD patiënten een verhoogd risico van 74% op het krijgen van terechte therapie (HR 1.7, 95% CI 1.5-2.0, $p < 0.001$).

Deze studie laat tijdens langdurige follow-up de verschillen zien tussen primaire preventie en secundaire preventie ICD patiënten.

Het doel van **Hoofdstuk 3** is om klinici beter inzicht te geven indien zij voor het dilemma komen te staan om een ICD te vervangen, nadat patiënten tijdens de levensduur van de eerste ICD geen therapie hebben gekregen. In primaire preventie ICD patiënten kan een relatief lage incidentie van ventriculaire ritmestoornissen, in combinatie met een beperkte levensduur van de batterij van de ICD, resulteren in een grote groep patiënten die geen baat heeft gehad van de eerste ICD implantatie. In het onderzoek werden 187 primaire preventie ICD patiënten geïncludeerd die een

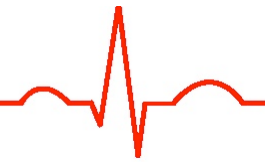


vervanging van hun ICD hebben gehad, omdat de batterij van de ICD leeg was geraakt en zij gedurende deze periode geen terechte ICD therapie hebben gekregen. Tijdens een gemiddelde follow-up van 22 ± 21 maanden na het vervangen van de ICD, hebben 136 (76%) patiënten geen terechte ICD therapie gekregen. Na vervanging was de 3-jarige cumulatieve incidentie van terechte ICD therapie 19% (95% CI 10-29%).

Deze studie laat zien dat het grootste deel van primaire preventie ICD patiënten gedurende de levensduur van de eerste ICD geen ventriculaire ritmestoornis ontwikkelt. Echter, een substantiële hoeveelheid van deze patiënten ontwikkelt toch nog een ventriculaire ritmestoornis nadat de ICD vervangen is. Vervanging van de ICD in patiënten die tijdens de levensduur van de eerste ICD geen terechte therapie hebben gekregen, wordt hierdoor gerechtvaardigd.

Deel II: Verbeteringen in risicostratificatie

In **Hoofdstuk 4** hebben we gekeken naar sterftcijfers in patiënten met een primaire indicatie voor een ICD met ischemische of niet-ischemische hartziekten. Tevens hebben we een risicoscore gemaakt om de sterfte in deze groep in te kunnen schatten. In het onderzoek werden 1036 patiënten geïncludeerd die een gemiddelde follow-up hadden van 29 ± 22 maanden. Tijdens de follow-up zijn 138 (13%) patiënten overleden. Ondanks het feit dat er geen verschillen in het risico op sterfte werden gevonden tussen patiënten met ischemische of niet-ischemische hartziekten, bleken de twee groepen van elkaar onderscheiden te kunnen worden door verschillende factoren die van invloed zijn op het risico op sterfte. Met behulp van een risicoscore, bestaande uit eenvoudige baseline variabelen, konden patiënten gestratificeerd worden in laag, middelhoog en hoog risico op overlijden. Bij de niet-ischemische patiënten was de jaarlijkse sterfte 0.4% (95% CI 0.0-2.2%) bij laag risico en 9.4% (95% CI 6.6-13.1%) bij hoog



risico patiënten. Bij ischemische ziekten 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.

Deze studie laat zien dat met behulp van een gemakkelijk toepasbare pre-implantatie risicoscore een sterfte risicoschatting gemaakt kan worden, toegespitst op een individuele patiënt. Gebruik van deze risicoscore kan klinici in de dagelijkse praktijk ondersteunen in hun beleid bij deze patiënten.

In **Hoofdstuk 5** onderzoeken we in 913 patiënten met een ICD de prevalentie van verschillende soorten atrium fibrilleren (AF) en de prognostische waarde hiervan op sterfte en het voorkomen van terechte of onterechte ICD therapie. Ten tijde van ICD implantatie had 73% van de patiënten geen voorgeschiedenis van AF, 9% had een voorgeschiedenis van paroxysmaal AF, 7% van persistent AF en 11% van permanent AF. Tijdens een gemiddelde follow-up van 27 ± 13 maanden zijn 117 (13%) patiënten overleden, kregen 228 (25%) patiënten terechte ICD therapie en 139 (15%) patiënten onterechte ICD therapie. Patiënten met permanent AF hadden een meer dan dubbel risico op overlijden, ventriculaire aritmieën en onterechte therapie. Patiënten met paroxysmaal of persistent AF toonden geen significant verhoogd risico op sterfte of terechte therapie, echter wel een bijna drievoudig verhoogd risico op onterechte ICD schokken.

Deze studie toont het prognostisch belang aan van deze veelvoorkomende ritmestoornissen bij patiënten die worden behandeld met een ICD.

Hoofdstuk 6 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. In 900 primaire preventie ICD patiënten met een ischemische hartziekte, werd een risicoscore geconstrueerd op grond van een aantal verschillende standaard vastgelegde baseline variabelen zoals leeftijd, ejectionfractie en comorbiditeit (diabetes

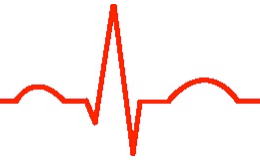


mellitus). De risicoscore werd gebruikt om vóór ICD implantatie de kans op non-benefit in te schatten. Met behulp van deze risicoscore konden patiënten worden verdeeld in categorieën met een laag, gemiddeld of hoog risico, waarbij een hoge leeftijd de sterkste voorspeller was van non-benefit. De 5 jarige 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 op non-benefit voor ICD implantatie kan worden voorspeld, hetgeen belangrijke klinische consequenties kan hebben voor de overweging om een ICD te implanteren.

Het doel van **Hoofdstuk 7** is het evalueren van de voorspellende waarde van de QRS-T hoek op een ECG voor ICD therapie en mortaliteit. Hiervoor werden 412 primaire preventie patiënten met ischemische hartziekte en een linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) van $\leq 40\%$ geïncludeerd. Tijdens follow-up werden terechte ICD therapie en mortaliteit geregistreerd. Een survival analyse werd uitgevoerd waarbij 124 (30%) patiënten met een kleine ($\leq 90^\circ$) QRS-T hoek voor ICD implantatie, werden vergeleken met patiënten met een grote ($> 90^\circ$) QRS-T hoek. Tevens werden 56 (14%) patiënten met een ruimtelijke QRS-T hoek $\leq 100^\circ$ 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 primaire preventie ICD patiënten met een ischemische hartziekte. Bovendien kan een ruimtelijke QRS-T hoek $\leq 100^\circ$ van waarde zijn bij de



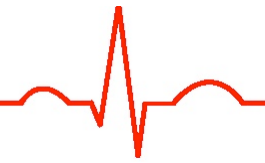
identificatie van patiënten bij wie, hoewel volgens de richtlijn geïndiceerd, een ICD behandeling heroverwogen dient te worden.

In **Hoofdstuk 8** hebben we een update geleverd over de incidentie van lead falen en het voorkomen van perforaties bij de Medtronic's Sprint Fidelis ICD lead en de St. Jude Medical's Riata ICD leads in vergelijking met een groot benchmark cohort. Hiervoor hebben we data van 396 Sprint Fidelis leads (follow-up 3.4 ± 1.5 jaar), 165 8-French (F) Riata leads (follow-up 4.6 ± 2.6 jaar) en 30 7-F Riata leads (follow-up 2.9 ± 1.3 jaar) vergeleken met een benchmark cohort van 1602 transveneus geïmplanteerde ICD leads (follow-up 3.4 ± 2.7 jaar). We hebben gekeken of er verschil zat in de incidentie van perforaties en lead falen tussen de verschillende leads. Tijdens follow-up was de jaarlijkse incidentie van lead falen voor de Sprint Fidelis lead, 7-F Riata lead, 8-F Riata lead en de benchmark cohort respectievelijk 3.54%, 2.28%, 0.78% en 1.14%. In vergelijking met het benchmark cohort, was de aangepaste hazard ratio voor lead falen 3.7 (95%CI 2.4-5.7, $p < 0.001$) voor de Sprint Fidelis lead en 4.2 (95%CI 1.0-18.0, $p < 0.05$) voor de 7-F Riata lead. Er was maar 1 perforatie geobserveerd (0.05%) in de Riata groep en niet een in de Sprint Fidelis leads.

Deze studie laat zien dat in vergelijking met het benchmark cohort het risico op lead falen significant verhoogd was voor de Sprint Fidelis en de 7-F Riata leads. Perforaties kwamen zelden voor.

Conclusies en toekomstperspectieven

Sinds de introductie van de ICD door dr Mirowski in 1980, hebben verschillende gerandomiseerde studies onbetwist aangetoond dat ICD therapie een gunstig effect heeft op patiënten die risico lopen op het krijgen van een levensbedreigende ventriculaire aritmie. Ondanks de resultaten van grote gerandomiseerde studies is er nog steeds veel onduidelijkheid



over de behandeling van patiënten in de dagelijkse praktijk, buiten de setting van een klinische studie. In dit proefschrift is een aantal aspecten van ICD behandeling in een steeds groter wordende groep patiënten nader onderzocht. Ten eerste zijn tijdens een lange follow-up van verschillende subpopulaties van ICD patiënten (primair vs. secundair), verschillen geëvalueerd in de incidentie van sterfte en het optreden van terechte en onterechte therapie. Zoals verwacht hebben patiënten die ICD hebben ontvangen voor secundaire preventie, in vergelijking tot primaire preventie, een verhoogd risico op het krijgen van terechte therapie. Echter, er werden geen verschillen gevonden in de incidentie van sterfte tussen beide groepen. Verder werd aanvullende informatie gegeven over de noodzaak om een ICD te vervangen bij patiënten die een lange periode vanaf implantatie geen ICD therapie hebben gekregen. Ten tweede zijn in dit proefschrift de huidige parameters geëvalueerd die gebruikt worden voor risicostratificatie en daarbij werd ook gekeken naar de toegevoegde waarde van nieuwe parameters. Een baseline risicoscore voor sterfte werd gemaakt op basis van simpele klinische variabelen. Verder is er gekeken naar de invloed van atrium fibrilleren op het krijgen van ICD therapie en het optreden van sterfte. Om op baseline de risicostratificatie te verbeteren, is van een simpel ECG een nieuwe parameter afgeleid en de toegevoegde waarde hiervan op het voorspellen van ventriculaire aritmieën, geëvalueerd.

Toekomstig wetenschappelijk onderzoek zou zich primair moeten richten op manieren om het risico in te schatten op plotselinge hartdood in de primaire preventie groep. Door het verbeteren van de huidige risico stratificatie technieken kan de effectiviteit van ICD therapie gemaximaliseerd worden. Dit kan gedaan worden door de identificatie van 2 verschillende patiënten populaties: 1) patiënten die in aanmerking komen voor ICD implantatie, maar tijdens follow-up geen baat hebben van de behandeling; en 2) vroegtijdige identificatie van patiënten die overlijden aan plotselinge hartdood maar volgens de huidige richtlijnen niet in aanmerking komen voor ICD implantatie.



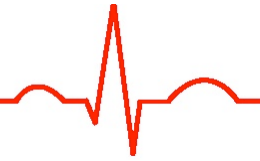
Plotselinge hartdood

Ondanks de vooruitgang in het voorkomen en behandelen van cardiovasculaire ziekte blijft plotselinge hartdood in de Westerse wereld een belangrijk maatschappelijk gezondheidsprobleem. In de Verenigde Staten alleen al sterven elk jaar tussen de 180.000 en 460.000 personen aan plotselinge hartdood, waarvan het overgrote deel buiten het ziekenhuis plaatsvindt.¹ Sinds de introductie van de ICD hebben vele studies het gunstige effect aangetoond voor de primaire preventie van plotselinge hartdood. Het overlevingsvoordeel is bestudeerd in een patiënten populatie die volgens de huidige risicoparameters een verhoogd risico hebben op plotselinge hartdood. De huidige parameters die gebruikt worden om het risico op plotselinge hartdood in te schatten zijn: leeftijd, geslacht, roken, hoog cholesterol, lichamelijke activiteit, hypertensie, QRS lengte, nierfunctie en (LVEF).² Het is daarom ook logisch dat patiënten met positieve risicofactoren voor het ontwikkelen van aritmieën een significant overlevingsvoordeel laten zien. De internationale richtlijnen, met LVEF als belangrijkste risico stratificatie methode, adviseren ICD therapie aan een breed scala van patiënten met hartziekte. Een groot deel van de populatie met een verhoogd risico op plotselinge hartdood heeft daarom een indicatie voor ICD behandeling. Echter, het grootste deel van de gevallen van plotselinge hartdood treedt op in patiënten die niet op de hoogte zijn van hun hartziekte. Omdat dit een heel groot deel is, zal ICD behandeling relatief weinig invloed hebben op de incidentie van plotselinge hartdood in de algehele bevolking. Zonder nieuwe parameters voor de tijdige identificatie van patiënten met een hoog risico op plotselinge hartdood, kan het overlijden van deze patiënten niet worden voorkomen. Om de incidentie van plotselinge hartdood significant te verminderen, zijn dus meer specifieke parameters nodig om deze “onbekende” subgroep in de algehele bevolking tijdig te kunnen identificeren.



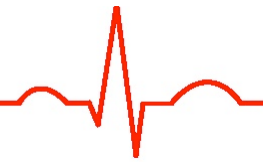
Overlijden voor het krijgen van een eerste terechte ICD therapie

Sinds de toevoeging van primaire preventie in de internationale richtlijnen is het gunstige effect aangetoond dat ICD therapie heeft op patiënten die risico lopen op het krijgen van een levensbedreigende ventriculaire aritmie. In 2008 is het aantal ICD's dat geïmplanteerd werd gestegen naar een geschatte hoeveelheid van 275.000.³ Desondanks gaat het overlevingsvoordeel van de behandeling met een ICD gepaard met ongunstige gebeurtenissen zoals onterechte shocks en pocket gerelateerde infecties.⁴ Zoals eerder al beschreven, bestaat er in de algehele bevolking een onbekende subgroep die voordeel zou kunnen hebben van behandeling met een ICD. Deze subgroep moet echter nog geïdentificeerd worden. Aan de andere kant is de incidentie van terechte therapie binnen de huidige populatie die een indicatie heeft voor ICD behandeling, relatief laag. Een deel overlijdt zelfs voor het krijgen van een eerste terechte therapie. Koller et al. analyseerden de incidentie van terechte ICD therapie en sterfte en definieerde “non-benefit” als overlijden voor het krijgen van een eerste terechte therapie. De studie liet tijdens een follow-up van 7 jaar zien dat 11% overleed vóór het krijgen van een eerste terechte therapie.⁵ In dit proefschrift is in 900 primaire preventie ICD patiënten met ischemische hartziekte het risico op “non-benefit” in kaart gebracht, waaruit bleek dat een groep te identificeren is die een 5-jaars cumulatieve incidentie van non-benefit (overlijden voor een eerste terechte therapie) heeft van 50%. Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat deze patiënten, ondanks dat zij een indicatie hebben voor ICD behandeling, geen baat hebben van de behandeling. Desalniettemin lopen deze patiënten nog wel het risico op het krijgen van onterechte shocks of pocket gerelateerde infecties, wat het belang benadrukt om deze onbekende subgroep tijdig te identificeren. Exclusie van deze patiënten voor ICD behandeling zou de indicatie stelling voor het implanteren van deze dure behandelingsmethode verbeteren en daarbij het algehele voordeel dat patiënten hebben, binnen de populatie die baat heeft van behandeling met een ICD, verhogen. Toekomstig wetenschappelijk onderzoek zal zich vooral moeten focussen op verdere evaluatie van de individuele patiënt die op



dit moment geen indicatie heeft voor ICD behandeling, maar wellicht wel baat hiervan zou kunnen hebben. Deze patiënten zouden heroverwogen moeten worden voor ICD implantatie als ze voor implantatie al geïdentificeerd zouden kunnen worden. De in dit proefschrift ontwikkelde risico scores zouden bij de identificatie van deze patiënten kunnen helpen.

Toen dr Mirowski zijn idee introduceerde over het voorkomen van plotselinge hartdood werd hier direct kritiek op geuit. Dertig jaar later is de kritiek verschoven naar de toepasbaarheid en effectiviteit van ICD therapie. Elke dag groeit de patiënten populatie die in aanmerking komt voor ICD behandeling. Daarom zou onderzoek wat in de toekomst nog gaat plaatsvinden zich moeten richten op de individuele persoon. Dit met als doel de patiënten populatie die geen baat heeft van ICD behandeling te verminderen. Daarnaast moeten nieuwe baseline parameters geïdentificeerd worden om risicostratificatie te verbeteren. Ten slotte moeten technologische ontwikkelingen plaatsvinden om de negatieve aspecten van ICD behandeling terug te dringen. De era van de ICD is begonnen, maar 30 jaar later is de ontwikkeling van de ICD nog steeds verre van afgerond.



Referentie Lijst

1. Lauer MS. Risk stratification for sudden cardiac death: a puzzle beyond p values. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1484-5.
2. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98:2334-51.
3. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:e1-62.
4. Van Erven EL, Schalij MJ. Troubleshooting implantable cardioverter-defibrillator related problems. *Heart* 2008; 94:649-60.
5. Koller MT, Schaer B, Wolbers M et al. Death without prior appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy: a competing risk study. *Circulation* 2008; 117:1918-26.

