



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinical aspects and socio-economic implications of implantable cardioverter defibrillator treatment

Thijssen, J.

Citation

Thijssen, J. (2014, October 29). *Clinical aspects and socio-economic implications of implantable cardioverter defibrillator treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/29358>

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/1887/29358>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29358> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Thijssen, Joep

Title: Clinical aspects and socio-economic implications of implantable cardioverter defibrillator treatment

Issue Date: 2014-10-29

11

Chapter 11

**Samenvatting, Conclusies en
Toekomstperspectief**





SAMENVATTING

De algemene introductie van dit proefschrift (**hoofdstuk 1**) geeft een overzicht van de epidemiologie en de gevolgen van plotse hartdood (SCD, Sudden Cardiac Death) en beschrijft de belangrijkste risicofactoren hiervan. Het hoofdstuk richt zich onder meer op de ontwikkeling van de Implanterbare Cardioverter Defibrillator (ICD) en specificeert de belangrijke studies die hebben bijgedragen aan het vaststellen van het gunstige effect van ICD-therapie als primaire en secundaire preventie voor SCD. Daarnaast wordt de combinatie van een ICD met cardiale re-synchronisatie therapie (CRT-D) als een frequente behandeling bij patiënten met hartfalen toegelicht en zullen kort de mogelijke complicaties en sociaaleconomische effecten van ICD therapie worden aangestipt. Ondanks het feit dat de gunstige effecten van ICD therapie en CRT uitvoerig zijn bewezen in klinische studies, bestaan er nog veel onduidelijkheden over de optimale allocatie van deze therapieën in de dagelijkse klinische praktijk. Dientengevolge, is het doel van dit proefschrift om een aantal belangrijke en onopgeloste kwesties met betrekking tot ICD en CRT-behandeling in de klinische praktijk te beantwoorden door middel van het onderzoeken van een groot cohort van ICD en CRT-D patiënten buiten de setting van een klinische studie. Het eerste deel (**deel I**) van dit proefschrift is gericht op de klinische kenmerken en uitkomsten van patiënten die behandeld worden met een ICD. In het tweede deel (**deel II**), worden de sociale en economische gevolgen van de brede toepassing van ICD en CRT-D therapie onderzocht.

Deel I: Klinische aspecten van implanterbare defibrillator behandeling

In **hoofdstuk 2** werd de doodsoorzaak van 2859 patiënten met een ICD of CRT-D in de klinische setting geanalyseerd. Bij de patiënten die gedurende de follow-up overleden, werd de doodsoorzaak via het betreffende ziekenhuis of via de huisarts achterhaald en gecategoriseerd aan de hand van de vooraf bepaalde indeling: hartfalen dood, andere hartdood, plotse dood, niet-cardiale dood, en onbekende dood. Gedurende een mediane follow-up van 3,4 jaar, overleden 107 (14%) primaire preventie ICD patiënten, 253 (28%) secundaire preventie ICD patiënten, en 302 (25%) CRT-D patiënten. De 8-jaar cumulatieve incidentie van de totale mortaliteit was 39.9%. Hartfalen dood en niet-cardiale dood waren de meest voorkomende doodsoorzaken voor alle groepen. Plotse hartdood was goed voor ongeveer 7-8% van alle sterfgevallen.

Deze studie toonde aan dat hartfalen dood en niet-cardiale dood de meest voorkomende vormen van overlijden zijn in ICD en CRT-D patiënten en dat het aandeel van de patiënten die plotseling overlijdt relatief laag was en vergelijkbaar is voor alle groepen.

In **hoofdstuk 3** werd de noodzaak tot pocket gerelateerde chirurgische re-interventie na ICD implantatie (n=3161) geëvalueerd en werd onderzocht of er sprake is van een relatie tussen het aantal ICD implantaties per patiënt en de frequentie van chirurgische re-interventie. In totaal werden er 145 chirurgische re-interventies verricht in 122 (3.9%) patiënten, met een mediane tijd tot de eerste re-interventie van 75 dagen. De cumulatieve incidentie drie jaar na de eerste re-interventie was 4.7% en de incidentie van re-interventie was 1.9 per

100 ICD-jaren. Vergelijking tussen de event rates van chirurgische re-interventie in initieel geïmplanteerde ICD's versus vervangen ICD's toonde een meer dan verdubbelding in de noodzaak tot re-interventies aan in vervangen ICD's (rate ratio 2.2). Verdere onderverdeling op basis van het volgnummer van de geïmplanteerde ICD per patiënt, toont een toename van de jaarlijkse noodzaak tot chirurgische re-interventie, variërend van 1,5% in de eerste geïmplanteerde ICD, tot 8,1% in het vierde geïmplanteerde ICD.

In deze studie werd het effect van ICD vervanging op de noodzaak tot pocket gerelateerde chirurgische re-interventies onderzocht.

In **hoofdstuk 4** hebben we, bij 115 patiënten met hartfalen, de impact van het upgraden van een ICD systeem naar een CRT-D systeem op het optreden van ventriculaire aritmieën en terechte ICD therapie onderzocht. Episodes van ventriculaire aritmieën die resulteerde in therapie (anti-tachycardia pacing en/of defibrillatie) voor en na het upgraden van de geïmplanteerde cardioverter defibrillator werden in de gehele populatie geregistreerd. Daarnaast werden deze resultaten vergeleken tussen CRT responders en non-responders in de follow-up periode nadat er was vastgesteld of er sprake was van een CRT respons welke werd gedefinieerd als een linker ventrikel eind-systolische volume vermindering van $\geq 15\%$. Het bleek dat in CRT responders ($n=70$), de frequentie van ventriculaire aritmieën die resulteerde in terechte therapie, een dalende trend van $0,51 \pm 0,79$ naar $0,30 \pm 0,59$ therapieën per patiënt per jaar liet zien na CRT-D upgrade ($p = 0.052$). In CRT non-responders ($n=45$), was de frequentie van ventriculaire aritmieën die resulteerde in terechte therapie aanzienlijk toegenomen, van $0,40 \pm 0,69$ tot $1,21 \pm 2,53$ per patiënt per jaar na CRT-D upgrade ($p = 0.014$).

Dit onderzoek heeft duidelijk aangetoond dat er, na de upgrade van ICD naar CRT-D, in non-responders een significante toename van het aantal ventriculaire aritmieën is die resulteerde in terechte therapie.

In **hoofdstuk 5** werd onderzocht welk deel van 1742 transveneus geïmplanteerde ICD patiënten geschikt zou zijn geweest voor implantatie van een subcutane ICD (S-ICD) en welke patiënten karakteristieken deze groep kenmerkte. Patiënten zonder pre-existente indicatie voor pacing werden geschikt geacht voor een S-ICD indien er: geen atriale en/of rechterventrikel pacing nodig was, bij een ventriculaire aritmie succesvolle anti-tachycardia pacing zonder defibrillatie plaatsvond en er geen upgrade naar een CRT-D geschiedde. Gedurende een mediane follow-up van 3,3 jaar bereikte 627 (36%) patiënten een van bovenstaande eindpunten. De cumulatieve incidentie van ICD patiënten, geschikt voor S-ICD implantatie was 60% na 5 jaar. Significante voorspellers voor de ongeschiktheid van een S-ICD betroffen de volgende patiënten karakteristieken: hogere leeftijd, secundaire preventie, ernstig hartfalen, atriumfibrilleren, en een breed QRS complex.

Deze analyse toont aan dat, na 5 jaar follow-up, meer dan de helft van de huidige ICD patiënten geschikt zou zijn geweest voor S-ICD implantatie en dat verschillende patiënten karakteristieken nuttig zouden kunnen zijn bij de selectie van deze groep patiënten.



Deel II: Socio-economische gevolgen van een implanteerbare defibrillator behandeling

Het doel van hoofdstuk 6 was om de kosteneffectiviteit van profylactische ICD implantatie in de klinische praktijk te beoordelen. Met behulp van een Markov-model werden de levensduurkosten, gewonnen levensjaren, en behaalde kwaliteits-gewonnen levensjaren (QALY's) voor ICD patiënten en een controle groep geschat. Gebaseerd op gegevens uit ons eigen centrum, voegt profylactische ICD implantatie naar schatting een gemiddelde van 2,07 LYs en 1,73 QALY's per patiënt toe. De levensduurkosten voor een een-kamersysteem en twee-kamersysteem ICD werden geschat op respectievelijk €60.788 en €64.216. Dit resulteerde in een geschatte kosteneffectiviteit van €35.154 per gewonnen QALY voor een-kamersysteem ICD en van €37.111 per gewonnen QALY voor een twee-kamersysteem ICD.

Deze studie toonde aan dat, op basis van data en gedetailleerde kosten verkregen uit de klinische praktijk, blijkt dat ICD therapie bij geselecteerde patiënten met een verminderde LVEF kosteneffectief is.

In hoofdstuk 7 werd de levensduur van een ICD aan de hand van een cohort van 3194 patiënten berekend en werden de oorzaken voor ICD vervanging beoordeeld en gecategoriseerd naar batterij gerelateerd en niet batterij gerelateerd. Gedurende de follow-up, werden er 4673 ICD's geïmplantéerd waarvan er uiteindelijk 1479 (33%) werden vervangen. De gemiddelde levensduur van de ICD was $5,0 \pm 0,1$ jaar. Een totaal van 1.072 (72%) ICD's werden vervangen als gevolg van uitputting van de ICD batterij. De gemiddelde batterijlevensduur kwam uit op $5,5 \pm 0,1$ jaren. Onderverdeling op basis van de verschillende ICD's resulteerde in een gemiddelde levensduur van $5,5 \pm 0,2$ jaren voor een een-kamersysteem, $5,8 \pm 0,1$ jaren voor een twee-kamersysteem en $4,7 \pm 0,1$ jaren voor een biventriculaire ICD (CRT-D) ($p < 0,001$). Er was sprake van een significant betere levensduur van ICD's welke na 2002 zijn geïmplantéerd ten opzichte van ICD's die voor 2002 zijn geïmplantéerd ($5,6 \pm 0,1$ versus $4,9 \pm 0,2$, $p < 0,001$). Verder werden er grote verschillen in de batterijlevensduur van de ICD van verschillende fabrikanten opgemerkt (algemeen log rank test $p < 0,001$).

Dit onderzoek toonde aan dat de meerderheid van ICD's werd vervangen als gevolg van batterij uitputting en dat er sprake is van significante verschillen in de levensduur van het apparaat tussen de verschillende ICD systemen, generaties en fabrikanten.

Hoofdstuk 8 is een analyse waarin het wel of niet toepassen van rijrestricties voor primaire en secundaire ICD patiënten met particulier of professioneel rijgedrag aan de hand van incidenties van terechte en onterechte ICD defibrillatie in de klinische praktijk werd berekend. Een totaal van 2786 ICD patiënten werden geïncludeerd en het optreden van ICD defibrillatie werd gedurende een mediane follow-up van 996 dagen genoteerd. In zowel primaire als secundaire preventie ICD patiënten met particulier rijgedrag bleken rijrestricties zowel direct na de implantatie als na een onterechte defibrillatie niet gerechtvaardigd. Echter, na een terechte defibrillatie, is er sprake van een verhoogd risico op het toebrengen van schade aan andere weggebruikers waardoor respectievelijk een rijrestrictie van 2 en 4 maanden zou moeten gelden. Verder is er, gedurende de volledige follow-up, na zowel

ICD implantatie als terechte defibrillatie, bij alle ICD patiënten met professioneel rijgedrag sprake van een aanzienlijk verhoogd risico op het toebrengen van schade aan andere weggebruikers waardoor een permanente rijrestrictie voor deze groep dient te gelden.

Deze analyse geeft een klinisch toepasbaar wetenschappelijk onderbouwd model wat kan dienen als hulpmiddel voor een richtlijnencommissie bij het vaststellen van rijrestricties in ICD patiënten.

Hoofdstuk 9 is een editorial welke de uitdaging beschrijft om criteria voor een betere identificatie van patiënten met hoog risico op plotse hartdood te ontwikkelen en te implementeren en het aantal implantaties bij patiënten die niet zullen profiteren van primaire preventie ICD therapie te beperken. Dit is niet alleen van belang vanuit een kostenooipunt, maar ook omdat ICD therapie nadelig kan zijn voor patiënten. Met andere woorden, ongewenste schokken, infecties, en apparaat of lead malfuncties zijn ernstige problemen en goed gedefinieerde criteria zijn nodig om te rechtvaardigen dat het overlevingsvoordeel van primaire preventie ICD therapie opweegt tegen de nadelen van de complicaties en kosten.



CONCLUSIES

Hoewel zowel ICD als CRT in grote gerandomiseerde studie hebben bewezen een effectieve behandelingsstrategie te zijn voor geselecteerde patiënten, blijven er onduidelijkheden bestaan over de effecten van defibrillator behandeling in de dagelijkse klinische praktijk. In het huidige proefschrift worden een aantal van deze onopgeloste vragen, met behulp van gegevens van een groot cohort van ICD en CRT-D patiënten met een lange follow-up in de klinische praktijk, opgehelderd.

Het eerste deel van het proefschrift richt zich op de klinische aspecten van de patiënten met een implanteerbare defibrillator. Ondanks het feit dat in gerandomiseerde controle studies de oorzaak van overlijden van patiënten met een ICD of CRT-D uitgebreid is gerapporteerd, ontbreken dergelijke rapportages buiten de setting van een gerandomiseerde trial. Met behulp van een groot aantal patiënten uit de klinische praktijk werd de doodsoorzaak van ICD en CRT-D patiënten onderzocht en bleken de meest voorkomende oorzaken van overlijden, hartfalen en niet cardiale dood te betreffen in zowel primaire preventie ICD, secundaire preventie ICD en CRT-D patiënten. Verder werd aangetoond dat er, bij patiënten die een defibrillator vervanging ondergingen, sprake is van een dubbel risico op het ondergaan van pocket gerelateerde chirurgische re-interventie na defibrillator vervanging en dat iedere volgende defibrillator vervanging het risico van re-interventie verhoogd. Daarnaast werd in een subpopulatie, die een upgrade van ICD naar CRT-D onderging vanwege progressie van hartfalen, de incidentie van ventriculaire aritmieën geanalyseerd. Het meest opvallende was het verschil in de incidentie van ventriculaire aritmieën na een upgrade in zowel CRT-responders (afname van het aantal ventriculaire aritmieën) en CRT non-responders (toename van het aantal ventriculaire aritmieën). In het laatste fragment van het eerste deel, werd de toepasbaarheid voor de recent ontwikkelde subcutane ICD in ons cohort bestudeerd en werd aangetoond dat meer dan de helft van de huidige ICD patiënten hiervoor in aanmerking zou kunnen komen waardoor er mogelijk minder defibrillatorsysteem geassocieerde complicaties zouden hoeven optreden.

Het tweede deel van het proefschrift bestaat uit de gevolgen van het op grote schaal toepassen van implanteerbare defibrillator behandeling voor zowel patiënten als voor de maatschappij. Allereerst werd de kosteneffectiviteit van primaire preventie ICD implantatie in de praktijk onderzocht. Hoewel ICD therapie bij deze geselecteerde patiënten kosteneffectief lijkt te zijn, zouden verbetering van de levensduur en een vermindering van de kosten van de ICD een gunstig effect op de werkelijke kosteneffectiviteit kunnen hebben. Echter, in een latere analyse bleek dat modernere ICD generaties slechts een geringe verbetering van de levensduur toonden, waardoor het duidelijk is dat er meer inspanningen nodig zijn om met name de levensduur van de ICD batterij te verlengen. Belangrijk is dat dit uiteindelijk kan resulteren in een daling van het aantal pocket gerelateerde complicaties, de mortaliteit en een verbeterde kosteneffectiviteitsratio. Een ander belangrijk aspect voor zowel ICD patiënten als wel voor de maatschappij zijn de rijrestricties die direct na ICD implantatie en na therapie van toepassing zijn. Ondanks het beperkte bewijs hiervoor, gelden er in veel landen rijrestricties na implantatie van een defibrillator welke als gevolg hebben dat bijvoorbeeld ernstig hartfalen patiënten in hun bewegingsvrijheid worden beperkt. In het laatste fragment van het tweede deel worden verschillende strategieën voor de identificatie van primaire preventie patiënten met het grootste voordeel van ICD therapie besproken.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Na het toevoegen van primaire preventie defibrillatorbehandeling in de internationale richtlijnen van de cardiologie, vond een enorme toename van het aantal geïmplanteerde defibrillatorsystemen plaats in het laatste decennium. Dientengevolge veranderde de geïmplanteerde patiëntenpopulatie van voornamelijk overlevenden van ventriculaire aritmieën naar patiënten met een verminderde LVEF met of zonder symptomatisch hartfalen. Opmerkelijk is dat een aanzienlijk deel van deze patiënten met een geïmplanteerde defibrillator geen potentieel levensreddende therapie ontvangen gedurende de follow-up en daarmee dus geen voordeel hebben van defibrillator implantatie. Anderzijds, is het juist weer noodzakelijk om patiënten met een hoog risico op plotse hartdood, zonder volgens de huidige richtlijnen in aanmerking te komen voor een behandeling met een geïmplanteerde defibrillator, te identificeren. Gezien de ernstige nadelen, zoals onterechte shocks, leadproblemen, en defibrillatorsysteeminfecties die geassocieerd zijn met deze therapie, is een betere selectie van patiënten voorafgaand aan de defibrillator implantatie vereist. Bovendien is de populatie die in aanmerking komt voor primaire preventie defibrillator implantatie van een dusdanige omvang dat behandeling van ieder patiënt zowel de beschikbare financiële middelen als ook het hiervoor opgeleide personeel zal uitputten. Dit benadrukt des te meer de noodzaak voor optimale allocatie voor de behandeling met implanteerbare defibrillatorsystemen. Dientengevolge zal toekomstig onderzoek voor implanteerbare defibrillatorsystemen in de klinische praktijk zich moeten focussen op zowel het verminderen van de nadelige gevolgen van deze behandeling; door het verlengen van de levensduur, het verbeteren van antitachycardie pacing algoritmes, en het verminderen van leadproblemen, alsook op de ontwikkeling en implementatie van criteria die het mogelijk maken hoog risico patiënten goed te identificeren en het aantal implantaties van defibrillatorsystemen bij patiënten die niet zullen profiteren te beperken.

