



Dansk Cardiologisk Selskab

www.cardio.dk

Retningslinjer for profylaktisk ICD behandling

DCS vejledning
2006 · Nr. 2

**Retningslinier for profylaktisk
ICD behandling**

DCS vejledning · 2006 · Nr. 2

Copyright © Dansk Cardiologisk Selskab.

Udgivet august 2006 af:
Dansk Cardiologisk Selskab
Hauser Plads 10
1127 København K
dcs@dadlnet.dk

Indholdet af denne DCS vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings, og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af DCS vejledningens data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra Dansk Cardiologisk Selskab.

ISBN: 87-92010-01-6

Grafisk produktion og tryk:
KLS Grafisk Hus A/S

DCS's bestyrelse nedsatte i marts 2005 en rapportgruppe med følgende kommissorium:

Der ønskes en redegørelse for indikationsområdet for primær profylaktisk ICD ved iskæmisk og non-iskæmisk kardiomyopati. Der ønskes endvidere en kort redegørelse for CRT-behandling i forbindelse med profylaktisk ICD. Rapporten kan opbygges som et addendum til Dansk Cardiologisk Selskabs tidligere rapport "Profylaktisk ICD-behandling ved iskæmisk hjertesygdom", august 2003. (1)

Rapportgruppen har haft flg medlemmer:

Overlæge, dr. med Jens Haarbo, KAS Gentofte (formand)

1. reservelæge, ph.d. Finn Gustafsson, Rigshospitalet

Overlæge, dr. med Lars Køber, Rigshospitalet

Overlæge, dr. med Mogens Møller, Odense Universitetshospital

Overlæge, dr. med Anders Kirstein Pedersen, Skejby Sygehus

Overlæge, dr. med Steen Pehrson, Rigshospitalet

Overlæge, ph.d. Lars Videbæk, Odense Universitetshospital

FG og LV er medlemmer i nucleus for hjerteinsufficiensarbejdsgruppen under DCS, LK er netop udtrådt af denne gruppe, mens øvrige er medlemmer af arytmiarbejdsgruppen også under DCS.

Rapportgruppen har afholdt 6 møder og kunne d. 23/3-2006 fremsende sit respons til DCS's bestyrelse, som er opbygget på følgende måde:

Indhold

Anbefaling	4
Væsentlige nye studier, som har ligget til grund for anbefalingerne	4
Internationale guidelines	6
Diskussion	6
Appendix A, B, C og D (behov for supplerende CRT, bestemmelse af LVEF%, definitioner samt ICD register)	8
Forkortelser og referencer	9-11

Rapportgruppens anbefaling:

Profylaktisk ICD anbefales til patienter med iskæmisk hjertesygdom, LVEF \leq 30% og NYHA klasse II eller III trods optimal medicinsk behandling. Der anbefales en latenstid på 90 dage efter AMI og CABG samt en individuel vurdering efter PCI.

De hidtil gældende såkaldte MADIT I kriterier bibeholdes for gruppen med EF mellem 30 og 35% (1). For patienter med non-iskæmisk hjertesygdom og LVEF \leq 30%, NYHA klasse II eller III trods optimal medicinsk behandling samt forventet levetid på mere end 1 år anbefaler vi et afklarende nationalt studie gennemført.

Væsentlige nye studier, som har ligget til grund for anbefalingerne

The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD -HeFT)

undersøgte i et prospektivt, randomiseret design om amiodaron eller enkeltkammer transvenøs ICD (sponsor Medtronic) ville reducere total mortalitet sammenlignet med placebo hos patienter med mild til moderat symptomatisk hjertesvigt (2). Patienter kunne inkluderes ved alder over 18 år værende i NYHA klasse II eller III og EF \leq 35%. I alt 2521 patienter blev randomiseret ligeligt til de 3 behandlingsarme. Patienternes mediane alder var 60 år, 77% var mænd, 70% var i NYHA klasse II, mediane EF 25%. Ætiologi til hjertesvigt var iskæmisk hjertesygdom hos 52%, og non-iskæmisk hjertesvigt hos 48%. Patienterne var medicinsk velbehandlede med 96% af patienterne i behandling med enten ACE-hæmmer eller angiotensin receptor blokker, ligesom 69% var i behandling med β -blokker. Median opfølgning var 46 måneder. I alt 666 patienter døde under opfølgning: 244 (29%) i placebo gruppen, 240 (28%) i amiodaron gruppen og 182 (22%) i ICD gruppen. Sammenlignet med placebo var der ingen mortalitetsforskel ved amiodaronbehandling. I ICD gruppen var der en signifikant relativ reduktion af total mortalitet på 23%, og en absolut reduktion på 7,2% efter 5 år (36,1 vs 28,9%, $p = 0.007$). Præsificeret subgruppeanalyse mht. ætiologi viste efter 46 måneder ('median follow up'), at mortaliteten i de iskæmiske og non-iskæmiske placebo grupper var henholdsvis 34 og 21%, samt at de tilsvarende estimerede absolute risikoreduktioner var ca. 9 og 5%. Der var dog ingen statistisk signifikant interaktion mellem terapiform og årsag til hjerteinsufficiens. En præsificeret subgruppeanalyse viste at mortalitetsreduktionen for patienter i NYHA klasse II var 46%, mens der ikke var en reduktion for patienter i NYHA klasse III. Denne interaktion var signifikant med p -værdi på < 0.01 . Klinisk signifikante komplikationer til implantation af ICD blev registreret hos 5% umiddelbart, og steg til 9% i løbet af studiet. Under studiet blev der i alt afgivet shock til 31% af de implantede patienter, og 68% af de afgivne shock vurderedes at være korrekt afgivet pga VT/VF ('appropriate'). Forfatterne konkluderer, at implantation af enkeltkammer ICD hos patienter i NYHA klasse II eller III og EF \leq 35% reducerer total mortalitet, og at amiodaron ikke har effekt på overlevelse. Endvidere konkluderer de, at behandlingsgevinsten er uafklaret for patienter i NYHA klasse 3, men at man, baseret på andre studier ikke skal forholde disse patienter ICD behandling.

Kommentarer

SCD-HeFT fremtræder veldesignet og velgennemført, om end studiet blev forlænget med 1 år uden angivelse af årsag. Grundet den manglende screening kan det være usikkert, om det er muligt at overføre resultaterne til en bred gruppe af patienter med hjertesvigt, der opfylder inklusionskriterierne. Det samlede antal screenede patienter er ikke opgivet, men må formodes at have været betydeligt større end de faktisk inkluderede. Det blev anbefalet, at alle patienter forud for inklusion fik foretaget koronar arteriografi. Det angives dog ikke i hvor

høj grad denne anbefaling blev fulgt, og i hvilket omfang patienterne var revaskulariseret. Der er kun sparsomt gjort rede for anden sygdom hos patienterne, og man må formode, at patienter med anden sygdom er underrepræsenteret i studiepopulationen. Patienter med høj alder var underrepræsenteret i studiet (8% var ældre end 75 år), ligesom størstedelen af patienterne (83%) havde EF \leq 30%. I en præsificeret subgruppeanalyse ser det ud til at en stor del af ICD gevinsten lå hos patienter i NYHA klasse II. Andre ikke præsificerede subgruppeanalyser tyder på, at ICD gevinsten er størst hos yngre patienter, mænd, patienter med EF \leq 30%, patienter uden diabetes og patienter med QRS varighed over 120 ms.

SCD-HeFT viser således, at ICD implantation giver anledning til en betydelig mortalitetsreduktion hos en meget bred population af patienter med hjertesvigt. Amiodaron har ingen mortalitetsreducerende effekt hos denne population.

DEFINITE

DEFINITE var et prospektivt, randomiseret, investigator initieret ICD studie hos patienter med non-iskæmisk kardiomyopati (3). Det primære endpoint var død af enhver årsag med pludselig død som et præsificeret sekundært endepunkt. Data opsamling og bearbejdelse blev varetaget af Northwestern University uafhængigt af sponsor, som var St. Jude Medical. Studiet inkluderede 458 patienter med non-iskæmisk dilateret kardiomyopati, LVEF% \leq 35 og ventrikulær ektopi i form af ns-VT og/eller hyppig ventrikulær ekstrasystoli. 229 patienter randomiseredes til standard medicinsk behandling, mens 229 patienter i tillæg hertil fik indopereret en enkeltkammer ICD. Patienterne var i gennemsnit 58 år, 70% var mænd, middel LVEF% var 21,4, 23% havde diabetes, 24% atrieflimren, 57% var i NYHA klasse II herudover var lige mange i NYHA klasse I og III (ingen i NYHA IV). Der var ingen signifikante baseline forskelle mellem grupperne bortset fra, at standard medicin gruppen havde længere varighed af hjertesvigt end ICD gruppen (3,27 vs 2,39 år, $p=0.04$). ICD'en blev programmeret til VVI 40 samt VF zone ved hjertefrekvens større end eller lig med 180 ('shock only device').

Patienterne blev fulgt i gennemsnit 29,0 mdr, 86% var i ACE-I og 85% i β -blokker behandling. Der var i studieperioden 40 dødsfald i den medicinske behandlingsarm mod 28 i ICD armen, hazard ratio 0,65, $p=0,08$. Mht. pludselig død var de tilsvarende tal 14 og 3, hazard ratio 0,20, $p=0,006$. Der var 11 hjerteinsufficiens dødsfald i den medicinske arm mod 9 i ICD armen (NS). 41 patienter fik 91 'appropriate shocks' fra deres ICD, mens 49 patienter fik 'inappropriate shocks', hovedsageligt pga. sinustakykardi og atrieflimren.

Konklusion og kommentar:

Definite studiet var velgennemført, men ikke konsekutivt inkluderende og med manglende redegørelse for screeningspopulationen. Studiet viste ingen statistisk signifikant reduktion i mortalitet ved ICD hos patienter med dilateret kardiomyopati, men en hazard ratio på 0,65. ICD reducerede signifikant forekomsten af pludselig død (sekundært endepunkt). Mere end 20% af ICD patienterne fik 'inappropriate shocks'.

Studiet, som resultatmæssigt ligger tæt op af SCD-HeFT, indicerer at ICD reducerer mortaliteten ved non-iskæmisk dilateret kardiomyopati og ventrikulær ektopi. Studiet havde for få events til at kunne dokumentere en signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne, så der er risiko for, at den manglende statistiske signifikans skyldes en type II fejl. Hyppigheden af 'inappropriate shocks' var ikke ubetydelig, men kan formentlig reduceres væsentligt ved forbedret programmering af ICD'en.

DINAMIT

DINAMIT undersøgte værdien af profylaktisk enkeltkammer-ICD implanteret tidligt efter AMI hos patienter med LVEF $\leq 0,35$ og nedsat hjertefrekvensvariabilitet (4). Studiet, som blev sponsoreret af ICD firmaet St. Jude Medical, var randomiseret og kontrolleret og gennemførtes på 73 centre i 12 lande (inkluderede patienter hovedsageligt fra Canada og Tyskland). Der var ingen konsekutiv screening. Patienterne blev randomiseret til ICD eller kontrolgruppe i en 1:1 ratio.

Inklusionskriterier var AMI indenfor 6–40 dage, LVEF $\leq 0,35$ og nedsat HRV defineret som SDNN < 70 ms eller gennemsnitlig hjertefrekvens ≥ 80 /min ved en 24-timers Holteroptagelse samt alder 18–80 år. Eksklusionskriterier var sværere grad af hjereteinsufficiens (NYHA IV), forventet kort levetid grundet anden ikke-kardial sygdom, CABG eller 3-kars PCI efter index-infarkt samt vedvarende VT/VF mere end 48 timer efter infarkt.

Der foretoges en standardprogrammering af ICD-enhederne: Bradypacing VVI 40, VT-zone med ATP 175-200 /min, VF-zone med chok terapi.

Styrkeberegningen baseredes bla. på en formodet 3-års mortalitet i kontrolgruppen på 30% samt at 40% af dødsfaldene ville blive rubriceret som arytmibetingede. Da mortaliteten i kontrolgruppen viste sig at være lavere end forventet måtte antallet af inkluderede patienter øges fra 525 til 674.

674 patienter opfyldende inklusionskriterierne randomiseredes til ICD- eller kontrolgruppe. Der var ingen signifikante forskelle mellem grupperne. 3/4 af patienterne havde haft nyligt Q-taks infarkt, hvor akut reperfusionsterapi var givet hos 2/3 (fordelt ligeligt mellem PCI og trombolyse). Ca. 3/4 af patienterne var i NYHA klasse I eller II. LVEF var i middel $0,28 + 0,05$ (SD). Ved baseline var 87% i β -blokkerbehandling og 95% i ACE-hæmmer behandling. Middel follow-up tid var $30 + 13$ måneder (SD).

Der var ingen signifikant forskel i mortalitet mellem de to grupper.

Den årlige mortalitet i kontrolgruppen og ICD-gruppen var hhv. 6,9% og 7,5%. Ganske vist var der signifikant mindre arytmidødelighed i ICD gruppen sammenlignet med kontrolgruppen (1,5% vs 3,5%, $p=0,009$), men dette modvirkedes til dels af en højere mortalitet af non-arytmisk kardial årsag i ICD-gruppen (4,1% i ICD-gruppen vs. 2,4% i kontrolgruppen, $p=0,05$).

Kommentarer

Studiet er velgennemført med de reservationer, som gælder for tilsvarende større multicenter ICD studier: Manglende konsekutiv screening og få inkluderede per center per år. Man bemærker, at halvdelen af dødsfaldene i kontrolgruppen var arytmiske. Selvom patienterne med ICD behandling kunne reddes fra arytmisk død, forelå der samtidigt en relativ høj risiko for død af anden kardial årsag.

COMPANION og CARE-HF

Hypotesen i Companion var, om Cardiac Resynchroniserings Terapi (CRT) eller CRT+ ICD kunne reducere det kombinerede endepunkt hospitalisering og mortalitet i forhold til konventionel medicinsk behandling af NYHA 3-4 hjertesvigt-patienter med QRS > 120 ms af blandet iskæmisk eller non-iskæmisk årsag (5). Total mortalitet var et prædefineret sekundært endepunkt. Efter inklusion af 1520 blev studiet præmaturligt standset pga. signifikant mortalitetsreduktion ved den kombinerede CRT + ICD – behandling. LVEF var 22% og ca. 60% havde iskæmisk hjertesygdom. Det primære endepunkt (hospitalisering eller død) reduceredes med signifikant hazard ratio på 0.81 for CRT og 0.80 for CRT + ICD. Det sekundære endepunkt reduceredes grænsesignifikant med 24% ($P= 0.059$) med CRT og signifikant med

34% ($p=0.003$) for CRT + ICD. Der var ikke signifikant forskel ved sammenligning af de to CRT-grupper.

Kontrolgruppen var medicinsk velbehandlet og alle grupperne var iøvrigt sammenlignelige.

Eftersom studiet var ublindt og delvis overtrådte MADIT-2-rekommandationerne om profylaktisk ICD-indikation hos denne population, observerede man ialt 26% "drop-out" fra placebogruppen (+ henholdsvis 6 og 7% i implantationsgrupperne). Dog forlod kun 13 (placebo gruppen), 2 og 2% studiet før et endepunkt var nået. Ved gentaget "informed consent" kunne de fleste af disse patienter medtages i studiet og blev korrekt analyseret som "intention to treat". Denne procedure afsvækker muligvis den reelle effekt af CRT-ICD behandlingen, da patienterne efter udgang af studiet faktisk fik CRT+ICD.

Forskellen i mortalitet var ved studiets afslutning 77/308 (25%) på medicinsk behandling, 131/617 (21.2%) på CRT-behandling og 105/595 på CRT+ICD (17.6%), hvor overlevelsescurverne på de få patienter, der var observeret udover 2 år, syntes at smelte sammen.

Studiet viser ligeværdig effekt af CRT eller CRT+ICD på hospitalisering hos patienter med NYHA 3-4 hjertesvigt, mens der er signifikant mortalitetsreduktion på ca 1/3 af den kombinerede behandling sammenlignet med en grænsesignifikant effekt på ca 1/4 af CRT alene. Forskellen mellem de 2 CRT grupper synes dog kun på kurverne i de første 2 år.

Hypotesen for CARE HF var, at undersøge virkningen af CRT hos patienter med hjertesvigt NYHA 3-4, QRS-bredde på > 150 ms (eller > 120 ms plus påviselig dyssynkroni ved ekkokardiografi) på morbiditet (uplanlagt hospitalisering for større kardiovaskulær begivenhed + mortalitet) samt mortalitet alene som et sekundært endepunkt (6). 813 patienter randomiseredes og blev fulgt over gennemsnitlig 29 mdr. Patienterne var vel-randomiserede mht. medicinsk behandling og risikofaktorer iøvrigt. EF var 25% og ca 40% havde iskæmisk hjertesygdom. Studiet viste en klar reduktion af det primære endepunkt på 37% (39 vs. 55%). Overraskende blev der også påvist en lige så stor reduktion af total-mortalitet på 36% (30% vs 20%, 120 døde i kontrolgruppen vs. 82 i CRT-gruppen). Efter at dette primære resultat var opnået, men ikke offentliggjort, anbefalede styringskomiteen en forlængelse af observationsperioden for alle på 6 mdr, og dette forstærkede det primære resultat, idet overkrydsning var beskedent. I alt 5% krydsede over før et primært endepunkt, og i den forlængede observationsfase valgte ca. 11% at overkrydse til CRT. Forskellen i total mortalitet øgedes i det forlængede studie til en 40%'s reduktion (38.1% vs 24.7%, 154 vs 101 døde).

Både død pga. hjereteinsufficiens (relativ reduktion 45%, 15.8% til 9.3%, 64 vs 38 døde) og pludselig død (46% reduktion, 13.4% til 7.8%; 54 vs 32 døde) var højsignifikant ($p= 0.003-0.006$).

Studiet viser overraskende, at CRT uden ICD-back-up hos patienter med bredt QRS-kompleks og avanceret hjertesvigt havde kraftig reduktion af totalmortalitet fra 38% til 25%, med ligelig virkning på pludselig død og død af hjertesvigt.

Kommentarer til Companion og Care HF.

Studierne havde kombination af hospitalisering og mortalitet som primært endepunkt. Der er i ublindede implantationsstudier store vanskeligheder med bias, idet tilstedeværelsen af en CRT eller ICD-device utvivlsomt vil påvirke en beslutning om at udløse et endepunkt ved at hospitalisere en patient. Ofte er der mulighed for endog avanceret "ambulant" intravenøs behandling, der ikke udløser et endepunkt (COMPANION). Derfor er mortalitetsdata, selv som sekundært endepunkt, mest interessante.

COMPANION blev præmaturligt termineret pga. signifikans i CRT-

ICD-gruppen på total mortalitet, og dette giver i sig selv negativ bias i forhold til en vurdering af CRT-effekten alene.

Overkrydsning var især et problem i COMPANION. Man har dog (videnskabeligt korrekt) undersøgt størsteparten som "intention to treat", hvilket giver en vis underestimering af den virkelige effekt, da patienterne jo faktisk fik en aktiv behandling.

Samlet set tyder studierne på en markant mortalitetsreduktion med CRT-device ved hjertesvigt og bredt QRS-kompleks. Effekten af at addere en ICD-funktion er ikke dokumenteret sikkert, omend det umiddelbart synes indlysende. MADIT-CRT-studiet er igangsat for at undersøge tillæg af CRT til standard-ICD-behandling hos patienter i NYHA I eller II, mens der nok savnes et studie af ICD som tillæg til CRT-behandling.

Den veldokumenterede virkning af CRT alene på både hjertesvigt-hospitalisering, hjertesvigt-død og pludselig død kan forklares med 2 teorier: den gunstige virkning på hjertesvigt medfører sekundært, pga. forbedret funktion af venstre ventrikel, en gunstig virkning på pludselig død. CRT har en selvstændig virkning på pludselig død, dvs. en virkning på bradyarytmi som primær årsag til pludselig død. Det skal i denne sammenhæng erindres, at bradyarytmi er hyppigt forekommende ved Holter monitoreret pludselig arytmidød samt i data fra Hjertestopregistret. Det bør også erindres, at ICD-behandling indbefatter ikke blot takybehandling men også pace-funktion; muligvis er en del af effekten af ICD-behandling i Companion alene bradykardi-forebyggelse.

GUIDELINES

European Society of Cardiology (ESC) og American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) har begge publiceret opdaterede guidelines for diagnostik og behandling af hjerteinsufficiens i 2005 (7,8). I såvel ESC som ACC/AHA guidelines er profylaktisk ICD implantation ved hjerteinsufficiens omtalt. De enkelte anbefalinger vægtes i begge publikationer ud fra den almindeligt anvendte anbefalingsklasse (Klasse I: bevis for eller generel konsensus om at en behandling er gavnlig, anvendelig og effektiv; Klasse IIa: hovedparten af evidensgrundlaget taler for at en behandling er brugbar og effektiv; Klasse IIb: brugbarhed/effekt af en behandling er mindre etableret i forhold til evidens og den generelle holdning; Klasse III: evidens for eller enighed om at en behandling er uden effekt eller eventuel skadelig) og evidensniveau (A: data fra flere randomiserede studier eller metaanalyser, B: data fra et randomiseret eller flere mindre ikke-randomiserede undersøgelser, C: enighed mellem eksperter, data fra små eller retrospektive studier eller registre).

ESC guidelines

- ICD implantation findes velbegrunder hos udvalgte patienter med symptomatisk hjertesvigt og LVEF < 0.30-0.35, som ikke har haft myokardieinfarkt inden for de sidste 40 dage og som er i optimal medicinsk hjertesvigtsbehandling med ACE-hæmmer, β -blokker og aldosteron antagonist (anbefalingsklasse I, evidensniveau A).
- Implantation af en ICD enhed i kombination med en biventrikulær pacemaker kan overvejes hos patienter med LVEF \leq 0,35 og QRS varighed \geq 120 ms, og som har vedvarende hjerteinsufficiens symptomer svarende til NYHA klasse III-IV (anbefalingsklasse IIa, evidensniveau B).

Der lægges vægt på, at alder og komorbiditet tages med i overvejelserne om profylaktisk ICD implantation hos den enkelte patient. Det understreges, at ICD implantation hos NYHA klasse IV patienter ikke er vel-dokumenteret med mindre det sker i forbindelse med anlæggelse af en

biventrikulær pacemaker. Endvidere fremhæves, at hvor den relative risiko reduktion ved ICD behandling af hjertesvigtspatienter med henholdsvis iskæmisk og ikke-iskæmisk hjertesvigt er ens, er den absolutte risikoreduktion størst hos gruppen patienter med iskæmisk hjertesygdom.

ACC/AHA guidelines

- ICD implantation anbefales til patienter med iskæmisk hjertesygdom, som har symptomatisk hjertesvigt i NYHA klasse II-III og LVEF \leq 0.30, og som ikke har haft myokardieinfarkt inden for de sidste 40 dage. Patienterne skal være i optimal medicinsk hjertesvigtsbehandling og skal med rimelighed forventes at overleve mindst et år med et godt funktionsniveau (anbefalingsklasse I, evidensniveau A).
- ICD implantation anbefales til patienter med non-iskæmisk kardiomyopati i NYHA klasse II-III og LVEF \leq 0.30. Patienterne skal være i optimal medicinsk hjertesvigtsbehandling og skal med rimelighed forventes at overleve mindst et år med et godt funktionsniveau (anbefalingsklasse I, evidensniveau B).
- ICD implantation findes rimelig hos patienter med hjertesvigt på iskæmisk og non-iskæmisk baggrund som har LVEF mellem 0,30 og 0,35, og som er i NYHA klasse II-III. Patienterne skal være i optimal medicinsk hjertesvigtsbehandling og skal med rimelighed forventes at overleve mindst et år med et godt funktionsniveau (anbefalingsklasse IIa, evidensniveau B).
- ICD implantation findes rimelig hos patienter med iskæmisk hjertesygdom som har LVEF < 0.30-0.35 uden symptomer på hjerteinsufficiens (NYHA klasse I), som ikke har haft myokardieinfarkt inden for de sidste 40 dage. Patienterne skal være i optimal medicinsk hjertesvigtsbehandling og skal med rimelighed forventes at overleve mindst et år med et godt funktionsniveau (anbefalingsklasse IIa, evidensniveau B).
- ICD implantation kan eventuelt overvejes hos patienter med non-iskæmisk kardiomyopati, som har LVEF \leq 0,30 men ikke har symptomer på hjerteinsufficiens (NYHA klasse I). Patienterne skal være i optimal medicinsk hjertesvigtsbehandling og skal med rimelighed forventes at overleve mindst et år med et godt funktionsniveau (anbefalingsklasse IIb, evidensniveau C).

Diskussion:

Rapportgruppen finder, at den pålagte opgave er relevant og påkrævet, idet spørgsmålet om indikation for profylaktisk ICD er en hyppigt forekommende klinisk problemstilling, som har store implikationer for både patient og implanterende afdeling.

Rapportgruppen har set det som sin opgave at fremkomme med den for patienterne bedste mulige anbefaling og har derfor i særlig grad lagt vægt på den foreliggende videnskabelige dokumentation samt de europæiske og amerikanske guidelines, mens de økonomiske konsekvenser og den praktiske implementering har spillet en mindre fremtrædende rolle. Det er rapportgruppens opfattelse, at profylaktisk ICD udgør et godt og effektivt behandlingstilbud til udvalgte (høj-) risiko patienter, hvor der er en rimelig ratio mellem effekt og risici. Rapportgruppen er opmærksom på, at igangværende og fremtidige studier af non-invasive markører muligvis vil forbedre vor nuværende risikostratificering.

Nyere livskvalitetsstudier tyder på, at livskvaliteten hos patienter, som har ICD på sekundær profylaktisk indikation, er uændret eller måske forbedret i forhold til medicinsk behandlede patienter (9). Det er dog tvivlsomt, hvorvidt dette direkte kan overføres til patienter, som har ICD på primær profylaktisk indikation. Det specielle er her, at patienterne indledningsvist skal informeres om en risiko for pludselig død, som de oftest ikke er bekendt med. Desuden skal patient-

terne informeres om, at ICD behandling kan være et supplement til den medicinske behandling. Endvidere at der vil være en gruppe af patienter, som ikke får gavn af ICD behandlingen, men har risiko for de potentielle bivirkninger forbundet med denne terapiform. ICD indikationen hviler på en nøje afvejning af potentielle fordele og ulemper for patienterne. Arbejdsgruppens opgave kan derfor reduceres til en afgrænsning af den patientgruppe, hvor der på den foreliggende evidens vurderes at være et gunstigt forhold mellem effekt og risici.

Rapportgruppen har diskuteret flere mulige rekommandationer for profylaktisk ICD, herunder en uændret anbefaling i forhold til DCS rapporten af 2003 med henvisning til mangel på tilstrækkelig evidens for udvidelse af indikationen for profylaktisk ICD, en udvidelse af indikationen for profylaktisk ICD svarende til inklusionskriterierne i MADIT II (10) eller udvalgte undergrupper fra MADIT II og SCD-HeFT studierne (f.eks. bredt QRS kompleks, mænd etc.) eller udvidelse svarende til inklusionskriterierne i SCD-HeFT og MADIT II.

I de seneste europæiske guidelines for hjersteinsufficiens anbefales profylaktisk ICD til udvalgte patienter med symptomatisk hjersteinsufficiens. Der skelnes ikke mellem iskæmisk og non-iskæmisk ætiologi, men det fremhæves at den absolutte risikoreduktion er størst hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. I de amerikanske guidelines anbefales profylaktisk ICD (klasse I) som tidligere anført til symptomatiske patienter med iskæmisk hjertesygdom (evidensniveau A), mens tilsvarende patienter med non-iskæmisk hjersteinsufficiens anbefales profylaktisk ICD, evidensniveauet B. Det bemærkes i retningslinierne, at ekspertkomiteen fandt det vanskeligt at komme med anbefalinger omhandlende profylaktisk ICD implantation hos patienter uden symptomatisk hjersteinsufficiens, da behandlingsgevinsten er beskednen. Man lægger vægt på, at ældre patienter skal vurderes nøje, da de ikke har været velrepræsenterede i de randomiserede kliniske undersøgelser, som ligger til grund for anbefalingerne. Det fremhæves, at ældre patienter med hjertesvigt ofte har betydende komorbiditet, som kan medføre, at ICD implantation ikke medfører den ventede reduktion i mortalitet, ligesom man også vil forvente flere "inappropriate shocks" på grund af en højere frekvens af ledsagende atriefibrillation og deraf følgende reduktion i livskvaliteten.

Rapportgruppen har i tolkningen af studierne lagt vægt på, at der blandt patienter med iskæmisk hjertesygdom i MADIT II studiet er overbevisende dokumentation for en klinisk betydende risikoreduktion (5,6% absolut risikoreduktion for død over 20 mdr og 9% på 3 år) resulterende i et passende lille 'Number Needed to Treat' (NNT) på 11 over 3 år. Endvidere at MADIT II studiets resultater i høj grad støttes af SCD-HeFT's iskæmiske subgruppe, hvor der fandtes en tilsvarende risiko reduktion. Rapportgruppen finder hos patienter med non-iskæmisk kardiomyopati, lav EF og hjersteinsufficiens, at effekten af profylaktisk ICD er mindre og især mindre veldokumenteret. Da bivirkningsfrekvensen, hovedsageligt 'inappropriate shock' terapi, vurderet ud fra SCD-HeFT ikke er ubetydelig, finder gruppen, at der er behov for yderligere undersøgelser af denne patientgruppe.

Rapportgruppen er med baggrund i den foreliggende videnskabelige dokumentation enig om at anbefale:

Profylaktisk ICD anbefales til patienter med iskæmisk hjertesygdom, LVEF \leq 30% og NYHA klasse II eller III trods optimal medicinsk behandling. Der anbefales en latenstid på 90 dage efter AMI og CABG samt en individuel vurdering efter PCI.

De hidtil gældende såkaldte MADIT I kriterier bibeholdes for gruppen med EF mellem 30 og 35% (1). For patienter med non-iskæmisk hjerste-

sygdom og LVEF \leq 30%, NYHA klasse II eller III trods optimal medicinsk behandling samt forventet levetid på mere end 1 år anbefaler vi et afklarende nationalt studie gennemført.

Ikke alle patienter med iskæmisk kardiomyopati og LVEF under 30% er kandidater til profylaktisk ICD. Der er accepteret kontraindikation mod ICD ved:

- NYHA klasse IV (med mindre der også implanteres en CRT enhed)
- fortsat levetid under 1 år
- manglende evne til at forstå eller samarbejde om terapien etc.
- nylig revaskularisering, se nedenfor.

Rapportgruppen finder, at profylaktisk ICD behandling indtager en særstilling i forhold til megen farmakologisk behandling og eksempelvis PCI, dels ved at der er tale om en indopereret og ikke umiddelbar explanterbar device, dels ved at den næppe har gavnlig indflydelse på morbiditeten. Rapportgruppen finder således, at der er patientgrupper, hvor der er delvis mangelfuld dokumentation, hvorfor ICD implantation kun bør foretages efter særlig omhyggelig vurdering. Disse undergrupper omfatter: ældre, som kun i begrænset omfang er indgået i studierne, samt patienter med omfattende komorbiditet.

Optimal medicinsk behandling omfatter behandling med ACE-inhibitor og/eller angiotensinreceptor antagonist og β -blokker i høj dosis, samt til relevante patienter aldosteronreceptorblokker. Hvis disse lægemidler er forsøgt givet, men ikke tåles af patienten anses denne for at være i optimal medicinsk behandling.

Dinamit studiet viste, at implantation af ICD i det tidlige post AMI forløb ikke resulterer i forbedret overlevelse. Ud fra dette studie kan ICD implantation de første 40 dage efter infarkt ikke anbefales. I de øvrige ICD studier blev patienterne hovedsageligt rekrutterede fra ambulante klinikker på betydelig afstand (mdr. til år) efter infarkt. Rapportgruppen anbefaler derfor en særlig opmærksomhed overfor tilsvarende patienter. Desuden giver en vis latenstid efter AMI sandsynligvis en mere akkurat bestemmelse af LVEF og mulighed for optimeret medicinsk behandling.

For patienter, som får lavet en revaskulariserende behandling i en kronisk fase (altså ikke ved AMI), er effekten af ICD implantation uafklaret. Rapportgruppen anbefaler derfor, at en evt. effekt af den revaskulariserende behandling vanligvis afventes. Det findes således rimeligt, at gentage bestemmelse af LVEF og NYHA klasse 3 måneder efter en revaskulariserende behandling. Hvis patienten stadig er i NYHA klasse II eller III og LVEF \leq 30% anbefales profylaktisk ICD. Profylaktisk ICD kan dog efter individuel vurdering implanteres mindre end 3 måneder efter PCI, såfremt det vurderes, at PCI behandlingen ikke vil medføre, at patienten efterfølgende ikke opfylder kriterierne for profylaktisk ICD (PCI af mindre kar)

Rapportgruppen er opmærksom på, at der altid vil være en vis usikkerhed mht. om de i studierne rapporterede mortalitetsreduktioner kan reproducere i den kliniske hverdag. Vi anbefaler derfor, at patienter som får implanteret en profylaktisk ICD nøje følges i et nyt web baseret ICD register under Dansk Pacemaker og ICD Register (se appendix D).

Rapportgruppen har ikke set det som sin opgave at foretage en egentlig analyse af omkostnings-effektiviteten, men henviser til ICD rapporten af 2003 (1) samt nylige arbejder i NEJM, som viser, at profylaktisk ICD på den givne anbefaling synes at være omkostnings-effektiv (11-12). Gruppen er opmærksom på, at disse analyser er påvirkelige af behandlingens absolutte risikoreduktion, ændringer i ICD- enhedens pris og funktionstid samt behandlingens evt. påvirkning af livskvalitet (QALY - "kvalitetslevår").

Appendix A

Indikation for supplerende CRT behandling hos patienter, som opfylder kriterierne for profylaktisk ICD implantation

Dokumentationen for den prognostisk gunstige effekt af CRT bygger først og fremmest på CARE-HF undersøgelsen og støttes af resultaterne fra COMPANION. Begge undersøgelser inkluderede kun patienter i sinusrytme, men en hæmodynamisk gunstig effekt er også observeret hos patienter med atrieflimren. Det kan dog forudses, at hos patienter med atrieflimren vil det blive sværere at opnå 100% pacing, hvorfor gavn af behandling kan blive mindre.

A. Patienter med iskæmisk kardiomyopati, som opfylder kriterierne for profylaktisk ICD.

NYHA klasse	Anbefaling vedrørende ICD eller ICD-CRT
I	-
II	ICD
III	ICD. Ved ventrikulær dyssynkroni ICD-CRT
IV	Ved ventrikulær dyssynkroni CRT, evt ICD-CRT

B. Patienter med non-iskæmisk betinget nedsættelse af ventrikelfunktionen (LVEF < 30%).

NYHA klasse	Anbefaling vedrørende ICD eller ICD-CRT
I	-
II	-
III	Ved ventrikulær dyssynkroni CRT
IV	Ved ventrikulær dyssynkroni CRT

Der er ikke i øjeblikket videnskabelig dokumentation for, at CRT kan forebygge udviklingen af hjertesvigt hos patienter med god venstre ventrikelfunktion eller hos patienter med reduceret ventrikelfunktion og beskedne symptomer, men flere randomiserede undersøgelser er i gang.

DAVID undersøgelsen viste, at patienter behandlet med en 2-kammer ICD med pacing ved 70 bpm havde en højere dødelighed og større hyppighed af indlæggelser for hjertesvigt end patienter behandlet med en enkelt kammer ICD og ventrikelpacing ved 40 bpm (13). Denne undersøgelse bekræfter således tidligere observationer af, at hyppig pacing i højre ventrikels apikale del kan øge forekomsten af hjertesvigtssymptomer (og atrieflimren). Det er derfor tilrådeligt så vidt muligt at undgå ventrikelpacing hos patienter med behov for profylaktisk ICD behandling. Patienter med sinusknudedysfunktion og normal atrioventrikulær overledning kan behandles med AAI-pacing og hos patienter med behov for ventrikelpacing er det muligt at anvende programmerings algoritmer, som begrænser ventrikelpacing mest muligt. I den forbindelse skal det understreges, at såfremt der anvendes et biventrikulært system, er det tværtimod ønskeligt at opnå så tæt ved 100% ventrikelpacing som muligt.

Det har været overvejet, om det hæmodynamisk er mere hensigtsmæssigt at pace højre ventrikels udløbsdel eller septale område i stedet for apeks, men resultaterne er ikke entydige og der mangler randomiserede studier med længere opfølgning. I forbindelse med CRT foretrækkes ofte en septal placering af højre ventrikel elektrode, men i forbindelse med ICD-CRT behandling øger en septal placering muligvis risikoen for en høj defibrilleringstærskel.

Appendix B

Bestemmelse af LVEF.

Venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) indtager en central plads i udvælgelsen af patienter til ICD, hvorfor en række forbehold vedrørende udmåling af LVEF skal fremhæves.

LVEF måles vanligvis ved ekkokardiografi, men kan måles mindst lige så præcist ved MR angiografi eller radionuklid angiografi (MUGA), og formentlig også ved gated SPECT scanning. LVEF bedømt ved kontrast ventrikulografi foretaget i forbindelse med koronararteriografi anses ikke for at kunne leve op til krav om reproducerbarhed og nøjagtighed, og bør derfor ikke være eneste grundlag hvorpå LVEF vurderes hos en patient, hvor profylaktisk ICD implantation overvejes. Der er imidlertid også betydelige begrænsninger ved de øvrige modaliteter, såsom LVEF bedømt ved ekkokardiografi (14). Det må derfor understreges, at målinger af LVEF, som skal danne grundlag for beslutning om profylaktisk ICD implantation må udføres med særlig omhu og LVEF bør forsøges kvantiteret ved standardiserede metoder snarere end "eye-balling". Vurdering af LVEF bør om muligt foretages med passende afstand til et eventuelt AMI.

Appendix C

Definitioner.

NYHA klassifikationen er en opdeling af patienter med hjertesygdom i 4 grupper på baggrund af sværhedsgrad af symptomer. NYHA klasse vurderes, når patienten er i en stabil fase. Oprindeligt inkluderer klassifikationen både vurdering af sværhedsgrad af angina samt af hjereteinsufficiens, mens den nu kun bruges til graduering af hjereteinsufficiens.

NYHA klasse 1: Patienter uden begrænsninger i fysisk aktivitet. Almindelig aktivitet fremkalder ikke usædvanlig træthed, dyspnø, hjer-tebanken eller angina.

NYHA klasse 2: Patienter med kun let begrænsning af fysisk aktivitet. Patienterne er velbefindende i hvile. Almindelig aktivitet fremkalder træthed, åndenød, hjer-tebanken eller angina.

NYHA klasse 3: Patienter med moderat begrænsning af fysisk aktivitet. Patienterne er velbefindende i hvile. Ganske let aktivitet fremkalder træthed, åndenød, hjer-tebanken eller angina.

NYHA klasse 4: Patienterne er ikke i stand til at fortage fysisk anstrengelse uden ubehag. Symptomer på hjereteinsufficiens eller angina kan forekomme i hvile.

Non-iskæmisk kardiomyopati: Patienter med hjereteinsufficiens uden tilgældende iskæmisk hjertesygdom. Kun patienter med koronararteriografi uden betydende stenoser indgår i denne gruppe. Patienter, som ikke har fået foretaget denne undersøgelse tidligere, skal have foretaget en diagnostisk koronararteriografi inden diagnosen non-iskæmisk kardiomyopati kan stilles. Koronararteriografien må gerne være flere år gammel, såfremt hjereteinsufficiensen var til stede da undersøgelsen blev foretaget. Ligeledes kan der være en signifikant koronararterie stenose, såfremt det anses for usandsynligt, at myokardiedysfunktionen kan skyldes denne stenose. Ætiologien er multifaktoriel, og inkluderer således alle andre årsager end iskæmisk hjertesygdom.

Iskæmisk kardiomyopati: Patienter med hjereteinsufficiens, hvor der foreligger betydende koronarsygdom, og hvor det er overvejende sandsynligt, at myokardiedysfunktion skyldes koronarsygdommen.

Appendix D

Registrering af behandling med ICD

En separat arbejdsgruppe bestående af Jens Brock Johansen, Skejby Sygehus (formand), Peter Thomas Mortensen, Skejby Sygehus, Regitze Videbæk, Rigshospitalet, Mogens Møller, Odense Universitetshospital og Per Arnsbo, Dansk Pacemaker og ICD Register, har vurderet behovet for og omfanget af registrering af ICD behandling.

Tidligere

Behandling med ICD har siden sin start i Danmark i 1989 været registreret i den kliniske database Dansk Pacemaker og ICD Register (www.pacemaker.dk). Rapportering til dette register er frivillig men har været komplet for alle danske patienter som har fået implanteret ICD og/eller som kontrolleres på danske sygehuse. Data er indsamlet i forbindelse med første implantation og senere udskiftning samt opgradering af systemets hardware. Man anvender en fælles europæisk registrerings-standard, "European Patient Identification Card Implantable Cardioverter/Defibrillator", som er anbefalet af en sammenslutning af den europæiske medico-industri (The European Medical Technology Industry Association, www.eucomed.be). Hidtil har man i Danmark registreret symptom, ekg indikation og ætiologi foruden den anvendte hardware. I forbindelse med udskiftning af hardware og opgradering af systemet samt ophør af behandlingen registreres årsagerne til dette.

Dansk Pacemaker og ICD Register får oplysninger om døde fra Danmarks Statistik kvartalsvis og opdaterer løbende registeret i overensstemmelse hermed.

Aktuelt fungerer registeret godt som en klinisk database til registrering og overvågning af anvendt hardware og monitorering af simple demografiske og kliniske parametre. Registeret producerer en årlig rapport samt ad hoc rapporter til de enkelte centre.

Aktuelt

I klaringsrapport om "Profylaktisk ICD ved iskæmisk hjertesygdom", udarbejdet af udvalg under DCS i august 2003 (www.cardio.dk) er det anbefalet at der sker en udvidet registrering af patienter i forbindelse med indførelse af profylaktisk ICD, hvilket dog ikke er sket.

I USA har det nationalt finansierede sygesikringsvæsen, Medicare (www.medicare.gov), i september 2004 stillet som betingelse for betaling af profylaktisk ICD implantation at man rapporterer kliniske data ved implantation til en fælles database (www.cms.hhs.gov/apps/media/press/release.asp?Counter=1212). Medicare tilbyder et elektronisk registreringssystem men opfordrer også til at der udvikles registrering i eksisterende databasesystemer i det kardiologiske område f.eks. "American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry" (www.accncdr.com).

Et europæisk initiativ, Cardiology Audit and Registration Data Standards (CARDS), startet under det irske EU-formandskab i 2003 og i samarbejde med European Society of Cardiology, foreslog et sæt standarder til registrering indenfor tre områder: akut koronar syndrom, perkutan koronar intervention og klinisk elektrofysiologi herunder ICD behandling. Data standarderne skulle være en støtte for kliniske databaser indenfor disse behandlingsområder. Resultatet er tre fyldige forslag til definitioner af data standarder til databaser (www.escardio.org/knowledge/ehs/registries/CARDS.htm).

Fremtiden

I forbindelse med en udvidelse af indikationen for ICD behandling i Danmark og forventeligt større antal ICD behandlinger vil det være påkrævet at der sker en nøje registrering af patienter som modtager

behandlingen samt en løbende monitorering af behandlingens effektivitet. Endvidere er det nødvendigt at den nuværende høje standard af hardware registrering fortsætter.

Den eksisterende registrering er fundet ufuldstændig til vurdering af patientrelaterede parametre ligesom behandlingen kun registreres i forbindelse med hardware interventioner.

Man vil foreslå at registrering af al behandling med ICD fremover sker med udgangspunkt i de europæiske CARDS data standarder for ICD data standarder.

Data standarderne er gennemgået, og alle del-elementer er vurderet. Nogle er udeladt og andre tilføjet. I bearbejdningen har man især hæftet sig ved at få mere detaljerede data i forbindelse med follow-up af ICD behandlingen herunder relevante terapier af ventrikulær arytmi. Den oprindelige opbygning af data standarderne og sproget (engelsk) er bibeholdt. Et resume af data standarderne kan ses nedenstående punktliste (A short version). Den fulde version kan ses på arytmi-gruppens hjemmeside på www.cardio.dk.

Man vil orientere European Society of Cardiology om den foretagne bearbejdning af CARDS datasættet, og dermed forsøge at påvirke fremtidige revisioner.

Arbejdsgruppen vil anbefale at den fremtidige dataregistrering til en national klinisk database bliver obligatorisk ved alle ICD behandlinger (implantation og follow-up).

Man vil i regi af arytmiarbejdsgruppen under DCS og Dansk Pacemaker og ICD Register arbejde på en elektronisk dataregistrering via internet, som vil lette indrapportering samt hurtig adgang til egne data og landsgennemsnit.

Forkortelser

AAI	Pacemakerkode: enkeltkammerfunktion i atriet
AMI	Akut myokardieinfarkt
ATP	Antitakykardipacing (ICD funktion)
CABG	Koronar bypass operation
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy (biventrikulær pacemaker)
HRV	Hjertefrekvensvariabilitet
ICD	Implanterbar cardioverter defibrillator
LVEF	Venstre ventrikels uddrivningsfraktion
PCI	Perkutan koronar intervention
VF	Ventrikelflimren
VT	Ventrikulær takykardi
VVI	Pacemakerkode: enkeltkammerfunktion i ventrikel

A short version of the modified "Cardiology Audit and Registration Data Standards for Implantable cardioverter defibrillators (ICDs)" (CARDS)

1. Demographics

- Hospital identification number
- Patient identification number
- Patient name

2. Cardiac status

- Previous catheter ablation for ventricular tachycardia
- Previous percutaneous intervention - coronary
- Previous coronary artery bypass graft
- Optimal cardiac revascularization
- Functional class
- Left ventricular (LV) function (Ejection fraction (percent))

3. Indication

Symptom

- Predominant presenting symptom

Underlying heart disease

- Relevant cardiac diagnosis

Arrhythmia

- Arrhythmia indication for ICD implant
 - Ventricular Fibrillation
 - VT - monomorphic Sustained
 - VT - monomorphic Non-sustained
 - VT - polymorphic (with normal QT interval)
 - VT - Polymorphic with long QT interval (Torsades des pointes)
 - Wide complex tachycardia unspecified
 - Syncope with inducible VT or VF
 - Prophylactic (none documented / induced)
- AV conduction status
- QRS duration

4. Implantation

Procedure

- Sedation / anaesthesia
- Antibiotics IV - perioperative
- Implant procedure time
- Duration / amount of X-ray
- Contrast media
- Phrenic nerve stimulation threshold

ICD

Generator pacing mode, therapy mode, manufacturer, model, serial number and site of implantation

Electrodes

Right ventricular defibrillation lead implant

Supplementary defibrillation lead implant

Atrial lead implant

Left ventricular lead implant

- manufacturer, model, serial number, (coil), access and placement

Defibrillation threshold

- Ventricular fibrillation induced
- Lowest successful shock
- Lowest shock tested

5. Re-operation (→ new implantation)

- Reposition / repair / replacement / explant procedure
- ICD Generator reposition / repair/ replacement / explant procedure
- Reason for reposition / repair/ replacement / explant of ICD generator
- Lead reposition / repair/ replacement / explant
- Reason for reposition / repair/ replacement / explant of lead

- Number of inactive leads abandoned in place

- Number of lead adaptors

6. Follow-up

- Date of follow up/death

Complications (→ re-operation)

- Date of first medical attention of complication
- Hardware complication
- Central venous complications
- Deep venous thrombosis
- Pulmonary embolism
- Pneumothorax
- Haemothorax
- Pericardial effusion / tamponade
- Arrhythmic storm
- Stroke or RIND or TIA
- Myocardial infarction
- Wound complications
- Need to remove whole system
- Other complication

Medication

- Amiodarone
- Beta-blockers

Status

- Survival status at follow up

ICD Therapies

- ICD therapies (DC/ATP) since last follow up
- Number of episodes with appropriate (VT/VF) therapy
- Number of appropriate DC shock
- Number of appropriate ATP sequences
- Inappropriate ICD therapies (DC/ATP) since last follow up
- Number of inappropriate DC shock
- Number of inappropriate ATP sequences
- Reason for Inappropriate therapy

File closure

- File closure

Referencer

1. Pehrson S, Haarbo J, Hansen PS et al. Profylaktisk ICD ved iskæmisk hjertesygdom. *Cardiologisk Forum* 2003; 3: suppl.
2. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
3. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
4. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
6. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
7. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 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). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-82.
9. Hsu J, Uratsu C, Truman A et al. Life after a ventricular arrhythmia. *Am Heart J* 2002; 144:404-12.
10. 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.
11. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl Med* 2005;353:1471-80.
12. Goldmann L. Cost-effectiveness in a flat world – can ICDs help the United States get rhythm? *N Engl J Med* 2005;353:1513-5.
13. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
14. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen J et al. An echocardiographic method for selecting high risk patients shortly after acute myocardial infarction, for inclusion in multi-centre studies (as used in the TRACE study). *Eur Heart J* 1994;15:1616-20.

