



”Profylaktisk ICD ved iskæmisk hjertesygdom”

Klaringsrapport godkendt af DCS' bestyrelse efter høring og ændring

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) nedsatte i foråret 2002 en rapportgruppe mhp. en analyse af det mulige indikationsområde for profylaktisk ICD (implanterbar cardioverter defibrillator) hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. Baggrunden var et antal studier, som dokumenterer en mortalitetsreducerende effekt af denne behandling. Gruppen blev sammensat af medlemmer fra DCS' to permanente arbejdsgrupper, arbejdsgruppen for pacemaker og ICD samt arbejdsgruppen for arytmier og elektrofysiologi. Arbejdet blev påbegyndt 17/5-2002 og der har været afholdt fire møder samt et efterfølgende revisionsmøde.

Kommisorium: ”Der ønskes en redegørelse for anvendelse af profylaktisk ICD-implantation hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. Herunder ønskes en litteraturgennemgang med kritisk analyse af cost effectiveness samt et kvantitativt skøn over konsekvensen af rekommandationerne implementeret i den danske befolkning.”

Rapportgruppen har endvidere fundet det relevant at give en kort oversigt over generelle forhold omkring ICD samt de etablerede indikationer.

Medlemmer af rapportgruppen:

- Overlæge *Steen Pehrson*, KAS Gentofte, afd. P (formand)
- Overlæge *Jens Haarbo*, KAS Gentofte, afd. P
- Overlæge *Peter Steen Hansen*, Skejby Sygehus, afd. B
- Overlæge *Lars Køber*, Rigshospitalet, afd. B
- Overlæge *Mogens Møller*, Odense Universitetssygehus, afd. B
- Overlæge *Line Olesen*, Herning Centralsygehus, med. afd.
- Overlæge *Anders Kirstein Pedersen*, Skejby Sygehus, afd. B
- Overlæge *Bjarne Sigurd*, Bispebjerg Hospital, afd. Y
- Overlæge *Jesper Hastrup Svendsen*, Rigshospitalet, afd. B
- Overlæge *Poul Erik Bloch Thomsen*, KAS Gentofte, afd. P

Rapportens indhold:

1. Baggrund og risikostratificering	side 3
2. ICD typer	side 5
3. Etablerede ICD indikationer i Danmark	side 6
4. Afsluttede og igangværende studier	side 7
5. Diskussion	side 12
6. Kvantitative skøn og omkostninger	side 15
7. ICD-register	side 17
8. Konklusion	side 17
9. Referencer	side 18
Appendix	side 18

1. Baggrund og risikostratificering

Iskæmisk hjertesygdom (IHD) er den næsthypigste dødsårsag i Danmark, og man kan estimere at op mod 200.000 danskere har IHD. I 1999 blev der registreret 10.700 indlæggelser for akut myokardieinfarkt (AMI), 25.000 indlæggelser for angina pectoris og knap 11.000 indlæggelser for anden IHD. I 1998 blev det anslået at der var 12.000 patienter med AMI (gennemsnitsalder 67 år), idet ikke alle patienter med AMI indlægges. Risikoen for at udvikle angina pectoris stiger med alderen og der skønnes at være 25.000 nye tilfælde per år. Årligt dør 13.000 pga. IHD eller som følge af pludselig død, sidstnævnte anslås at udgøre ca. 3000 tilfælde årligt.

Hovedproblemet i relation til primær profylaktisk ICD behandling er hvorledes patienter med høj risiko for arytisk død identificeres. Risikofaktorerne for pludselig død ved iskæmisk hjertesygdom er i det væsentlige de samme som for udvikling af sygdommen, dvs. alder, køn, rygning, manglende fysisk aktivitet, usund kost, genetiske faktorer, forhøjet LDL kolesterol, hypertension og diabetes. Genoplivet hjertestop og hæmodynamisk betydende ventrikulær takykardi (VT) er i dag etablerede risikofaktorer for pludselig død og udgør i dag hovedindikationerne for ICD på sekundær profylaktisk indikationen. Herudover er den faktor som betyder mest for dødeligheden ved iskæmisk hjertesygdom venstre ventrikels systoliske funktion (LVEF). Efter AMI vil ca. 30% have moderat til svært nedsat funktion af venstre ventrikel (LVEF på under 35%). Vurdering af LVEF er behæftet med usikkerhed afhængig af hvilke metoder, der anvendes. Ved ekkokardiografi er sikkerhedsintervallet i størrelsesordenen $\pm 0,05-0,10$ (absolutte tal), mens den er lidt mindre ved isotopkardiografi og magnetisk resonans imaging. I klinisk sammenhæng er ekkokardiografi den mest anvendte metode, og klinikere benytter sig ofte kun af 'eye-balling', hvilket øger usikkerheden. Sammenhængen mellem mortalitet og nedsat LVEF er eksponentiel og grænsen der anvendes til at risikostratificere vil være arbitrær samt behæftet med ikke ubetydelig usikkerhed. Hvis formålet er at identificere en høj risiko for død (og dermed også for pludselig død) vil det være hensigtsmæssigt at sætte grænsen lavt. Medianværdien for LVEF efter AMI er ca. 0,40 (formentlig lidt højere efter nye diagnostiske

kriterier er indført), hvorfor en LVEF-grænse langt under 0,40 vil reducere antallet af potentielle patienter betydeligt. Fra dansk undersøgelse vides at, hvis LVEF er i intervallet 0,30-0,40 er der en risiko på næsten 9% for at dø pludseligt indenfor 3 år efter udskrivelsen (undtaget patienter i NYHA klasse 4). Ved LVEF < 0,30 stiger risikoen for pludselig død til 15%. Prognosen vil endvidere forværres ved symptomer på hjerteinsufficiens. I relation til behandling med ICD vil det være meget interessant at vide præcis hvilke faktorer, som predikerer arytisk død. I forskellige studier udgør pludselig død fra 30-50% af total død, men korrelationen mellem pludselig død og arytisk død er varierende. Definitionen af pludselig uventet hjertedød er ofte baseret på en tidsmæssig afgrænsning fra start af nye symptomer til døden indtræffer (ofte med 1 time som grænse). Derved opnår man at hyppigheden af dokumenteret arytisk død bliver væsentlig højere blandt patienter med pludselig død end blandt patienter som ikke dør pludseligt. I forskellige studier varierer hyppigheden af pludselig død, som er arytisk, fra 50-98% afhængig af hvilken patientpopulation der undersøges. Desuden er der blandt patienter med ikke-pludselig død en del som dør en dokumenteret arytisk død. Pludselig død er således ikke ensbetydende med arytisk død, men formentlig et rimeligt udtryk for andelen af arytisk død i den pågældende population. Da patienterne ofte dør hjemme, er det meget svært at dokumentere arytisk død, hvorfor alle undersøgelser finder en lav forekomst af *dokumenteret arytisk død*. I en nylig foretaget metaanalyse af placebo patientpopulationen i EMIAT, CAMIAT, SWORD, TRACE og DIAMOND MI fandtes den årlige *dokumenterede arytiske dødelighed* hos patienter, der havde overlevet et AMI i mindst 45 dage, at være 3,2%, 7,7% og 9,4% for LVEF, henholdsvis 31-40%, 21-30% og < 20%. Imidlertid er den positive prædiktive værdi af LVEF - isoleret set - lav, hvorfor det er foreslået, at man kombinerer LVEF med andre risikofaktorer.

Der foreligger mange undersøgelser, der har vurderet specifikke risikofaktorer efter myokardieinfarkt med ovennævnte formål, men om de fleste gælder det, at de er udført inden trombolytisk behandling og primær PTCA blev indført i klinikken. Da disse behandlinger

markant har ændret prognosen efter AMI, er værdien af sådanne tidlige studier muligvis begrænset.

Risikofaktorer for pludselig død (1-7) omfatter udover strukturel hjertesygdom (LVEF): *elektriske instabilitet* (fx. non-sustained VT) og *autonome modulatorer* (fx. hjertefrekvensvariabilitet). Der henvises til SCD Task Force rapporten for en udførlig gennemgang (1).

Et øget antal *ventrikulære ekstrasystoler (VES)*, registreret ved 24 timers Holtermonitorering efter AMI, har igennem mange år været en kendt uafhængig risikofaktor for pludselig hjertedød, specielt i de første 6 måneder efter infarkt. Dette er bekræftet i trombolysstudier (GISSI-2). Ved forekomst af mere end 10 VES per time fandtes en relativ risiko på 1,62 for total mortalitet og pludselig hjertedød med follow-up 6 måneder efter indeksinfarkt. *Non-sustained VT* (dvs. VT ≥ 3 slag og varende < 30 s) er ikke en uafhængig prædikator for arytmidød og kan derfor ikke alene anvendes som klinisk risikomarkør. Efter indførelse af trombolyse fandt man i GISSI-2 studiet en prævalens af non-sustained VT på kun 6,8% og ingen prædiktiv værdi for pludselig hjertedød efter 6 måneder. Men i kombination med nedsat LVEF $\leq 35\%$ og induktion af VT/ventrikelflimren (VF) ved elektrofysiologisk provokation fandt man i MADIT I og til dels i MUSTT (omtalt kap. 4) at kunne udpege patienter med høj risiko for pludselig død. *QRS varighed ≥ 120 ms* hos patienter med nedsat venstre ventrikelfunktion synes at være en stærk prædikator for pludselig død. I DIAMOND MI studiet havde 30% af patienterne med LVEF $\leq 0,30$ en QRS varighed på ≥ 120 ms. I denne postinfarktpopulation var total mortaliteten 47% over 20 måneder, hvoraf 60% var arytmidød. I MADIT II (kap. 4) studiet observeredes en relativ risikoreduktion på 31% med hensyn til mortalitet i gruppen af patienter, der fik implanteret ICD, sammenlignet med kontrolgruppen. De fleste studier vedrørende *sene potentialer (late potentials, SAECG)* er publiceret, før trombolysbehandling blev indført. I metaanalyser fandtes en negativ prædiktiv værdi på 98% og en positiv prædiktiv værdi på 11%. Sene potentialer var et af inklusionskriterierne i CABG-Patch studiet. Forlængelse af *QT-intervallet* er relateret til øget risiko for pludselig hjertedød efter myokardieinfarkt, men har bl.a. pga. metodologiske problemer ingen etableret værdi som risikomarkør. *T-taks alternans* er et mikrovoltfænomen i T-takken forud for VT/VF, som har

vist sig lovende i et mindre studie. Formålet med *invasiv elektrofysiologisk undersøgelse* i relation til risikostratificering af patienter med iskæmisk hjertesygdom er at inducere monomorf vedvarende VT reproducerbart. Det er omdiskuteret hvilken betydning induceret VF har. Undersøgelsen er i uselektede populationer uden større klinisk værdi, idet induktion af VT ikke har prædikeret død eller arytmiske episoder, og omvendt er manglende inducerbarhed behæftet med en lav negativ prædiktiv værdi. Derimod har elektrofysiologisk provokation vist sig at have værdi hos selektede patienter med IHD, nedsat LVEF $\leq 35\%$ og non-sustained VT, som anført i gennemgangen af MUSTT studiet, kap. 4.

Autonome modulatorer som risikomarkører omfatter øget hjertefrekvens, ændret hjertefrekvensvariabilitet (HRV), forstyrrelser i baroreceptorsensitiviteten samt hjertefrekvensturbulens. *Øget hjertefrekvens* efter akut myokardieinfarkt er en kendt risikofaktor for pludselig død og indgår som et inklusionskriterium i et igangværende ICD-studie (DINAMIT). Nedsat *HRV* (SDNN < 70 ms) og nedsat *baroreceptorsensitivitet* ($< 3,0$ ms mm Hg) medførte i ATRAMI studiet en signifikant øget risiko for hjertedød med en faktor på henholdsvis 3,2 og 2,8. I flere retrospektive undersøgelser har man også vurderet værdien af HRV sammen med LVEF og har fundet, at HRV er uafhængig prædikator for arytmidød. I DINAMIT-studiet vurderes værdien af øget gennemsnitlig hjertefrekvens over 24 timer (HF $> ca. 80$ /min) og nedsat HRV (SDNN < 70 ms) hos patienter med overstået AMI og nedsat LVEF $\leq 35\%$. *Hjertefrekvensturbulens*, dvs. hjertefrekvensvariabilitet i de første 8-10 RR intervaller efter en spontan ekstrasystole, er nylig foreslået som et mål for vagusaktiviteten i hjertet.

Sammenfattende består vanskeligheden ved profylaktisk ICD-implantation bl.a. i, hvorvidt det er muligt at identificere IHD patienter med høj risiko for pludselig død og potentiel gavn af ICD behandling. I denne identifikationsproces er der mange risikomarkører og kombinationsmuligheder, men få er testet prospektivt. Aktuelt synes metoder, som kombinerer strukturel hjertesygdom (nedsat LVEF) med elektrisk instabilitet at være mest anvendelige.

2. ICD typer og funktion

I 1970'erne blev patient-aktiverede implanterbare pacemakere introduceret til behandling af VT vha. overdrive-pacing, men indebar risiko for acceleration af arytmien eller degeneration til VF. Takykardibrydende pacing blev derfor først for alvor taget i brug, da denne modus kunne kombineres med en defibrillator funktion. I 1980 implanteredes den første ICD i USA og i 1989 blev behandlingen taget op i Danmark. De første ICD-systemer kunne ikke programmeres transkutant og elektroderne blev placeret epikardielt gennem en thorakotomi og tunnelleret til abdomen, hvor batteriet måtte placeres, da det var stort og tungt (240g). Den perioperative mortalitet var initialt 2-9%, men er med moderne teknik meget lille, idet elektroden implanteres transvenøst og batteriet placeres subkutant eller subpektoralt svarende til en pacemaker-operation. ICD-enheden består af en generator, defibrilleringselektrode(r) og pace/sense elektrode(r) (8-11). Disse elektroder er i moderne systemer integreret i én fælles-elektrode. Nutidens ICD har et volumen på ca. 40 ml og vejer ca. 75 g og er derfor kun lidt større end en pacemaker. Batterikassen består af titanium og indeholder et lithium-vanadiumoxid batteri, 1 eller 2 højvolts-kapacitor(er) og et elektrisk kredsløb til arytmidetektion og datalagring.

ICD-enheden har flere funktioner:

- defibrillering
- kardiovertering
- anti-takykardi-pacing (ATP)
- bradykardi-pacing.

Behandling med defibrillering/kardiovertering/ATP gives, når frekvensen overstiger en programmeret grænse og når ind i VT- eller VF-zonen. *Defibrillering* af VT og VF sker om muligt synkroniseret og har en meget høj konverteringsrate. Der kan gives fra 4 til maksimalt 7 stød indenfor samme arytmiepisode. *Kardiovertering* er synkroniseret shock-behandling af VT, dvs. shocket gives i QRS komplekset. *ATP* kan programmeres som terapi af VT i 1-2 frekvenszoner og består af korte eller lange tog af paceimpulser med fast impulsafstand (burst-pacing) eller aftagende impulsafstand (ramp-pacing). *ATP* er en elegant behandlingsform, der ofte slet ikke bemærkes af patienten og som afbryder 80 % af monomorf-VT-episoder. *Bradykardi-pacing* (VVI/DDD/rate-respons) sker på almindelig måde eller

som post-shock-bradypacing med en højere impulsenergi.

Når der skal gives et shock, lader batteriet kapacitorerne op til den maksimale spænding på 3-10 s, hvorefter shocket gives med den programmerede energi, som regel 25-30 Joules, men der findes "high-output" enheder, der kan give stød på op til 40 Joules. Den teknologiske udvikling indenfor ICD behandling har medført en reduktion i den energimængde, som er nødvendig for at opnå defibrillering (dvs. defibrilleringstærsklen [DFT] er faldet), og konverteringsraten er øget ved at batteriet indgår i den elektriske shockfront (active can), der gives bifasiske shock med forkortede opladningstider samt anvendes forbedrede elektroder. ICD-ektroden er nu ca. 3 mm (9 Fr) i diameter og fikseres passivt (via kunststof-modhager på spidsen) eller aktivt (vha. en skrue i elektrodespidsen). Se figg. s. 20. Elektroden er opbygget af en tip- og ring-elektrode til bipolar sensing (ved implantationen tilstræbes R-taksamplitude > 7 mV mhp. optimal sensing) og pacing samt 1 eller 2 coil(s), som er af-isolerede dele, hvorigennem shockenergien leveres. Shocket løber mellem coil(s) og batteri. På de fleste centre kræves, at DFT under implantationen skal være mindre end 2/3 af den maksimale energimængde ICD'en kan levere, dog mindst 10 Joules under enhedens maksimale energi. Nye undersøgelser tyder dog på, at en mindre sikkerhedsmargin er forsvarlig. Nutidens ICD'er har en batteri-levetid på typisk 5 år, programmeres transkutant og kan foretage automatisk måling af batterispænding, opladningstid og impedans i pace- og defibrilleringselektroden, fx hver nat. ICD'en kan desuden programmeres til at afgive en lyd på et bestemt tidspunkt hver dag, og derved fortælle patienten om alt er i orden, eller om sygehuset bør kontaktes mhp. ICD-kontrol. I fremtiden vil hjemmemonitorering, transmission af information over internettet og fjernprogrammering af ICD'en blive muligt. ICD-enhedens hukommelse giver oplysninger om, hvilke arytmier patienten har haft siden sidst, hvilke terapier der er afgivet ligesom der kan udskrives intrakardielle elektrogrammer svarende til de relevante hændelser. Korrekt ICD-terapi er afhængig af, at ICD'en kan sense, detektere og klassificere en arytmie. Hjerterytmier som adskiller sig fra sinusrytme genkendes vha. særlige algoritmer (RR-interval, RR-variation, QRS-morfologi,

AV-dissociation). VT diagnosticeres vha. konsekutiv tæller (VT defineres som forekomst af et forudbestemt antal slag i ubrudt rækkefølge med frekvens over en programmeret grænse). VF diagnosticeres vha. probalistsk tæller (VF defineres som en programmeret procentdel af slag med en frekvens over en programmeret grænse). Hvis de programmerede diagnostiske kriterier er opfyldt vil ICD'en afgive terapi. Fejltolkning kan skyldes undersensing (QRS komplekser registreres ikke hvorved en arytmie ikke giver anledning til terapi) eller oversensing (signaler uden relation til QRS komplekser registreres og der afgives terapi). Sensefunktionen i en ICD justeres automatisk for at kunne registrere VF med lav QRS amplitude og for ikke at oversense T-takker o.l.. Myopotentialer kan give anledning til oversensing, men tolkes som støj, når der er > 40 events/sek. Atrieflimren med hurtig ventrikelaktion skelnes fra VT på de varierende RR-intervaller (stabilitets-kriteriet), og sinustakykardi differentieres fra VT ved en gradvis stigning i frekvensen (onset-kriteriet). Utilstet (inappropriate) ICD-terapi pga. fejltolkning af supraventrikulær takykardi som VT ses hos 10-20 % af patienter med VVI-ICD, men hos < 5 % af patienter med DDD-ICD. Derfor vælges det ofte at behandle med DDD-ICD ved forekomst af både supraventrikulær og ventrikulær takyarytmi.

Ved ønske om at afbryde ICD'ens takykardibrydende funktioner, fx ved multiple shock (VT/VF-storm), eller ved utilstet terapi, fx pga. atrieflimren med ventrikelaktion i VF-zonen, anbringes en magnet over batteriet, hvorved detektion og terapi af VT og VF ophører, mens bradykardi-pacing ikke påvirkes. Når magneten fjernes, er ICD'en programmeret som før magnetpålægningen.

3. Etablerede ICD indikationer

De indikationer for ICD implantation, som er almindeligt gældende i Danmark i dag, er beskrevet i en klaringsrapport fra 1999 (12) og hviler fortrinsvis på AVID-undersøgelsen (13). Generelt er ICD indiceret ved VF eller hæmodynamisk betydende VT (spontan eller induceret ved invasiv elektrofysiologisk undersøgelse), hos patienter som har overlevet hjertestop, synkope eller andre alvorlige arytmisymptomer, og hvor årsagen til arytmi ikke er reversibel (proarytmi, intoksikation, elektrolyt-

forstyrrelser), forbigående (AMI i den tidlige fase) eller til at behandle på anden måde (ablation). Det ser ud til, at patienter med svært nedsat venstre ventrikelfunktion har størst gavn af behandling med ICD, hvorimod ingen studier har vist en livsforlængende effekt af ICD behandling hos patienter med hæmodynamisk tolerabel VT og en LVEF over 40 %. Almindeligvis anses følgende tilstande at være kontraindikationer for ICD behandling: 1) terminal sygdom og forventet kort restlevetid, 2) psykiatrisk sygdom incl. stofmisbrug hvor tilstanden kan forværres af implantation af ICD og vanskeliggøre regelmæssig kontrol, 3) svære neurologiske sequelae efter hjertestop, 4) VT, som forventes at medføre meget hyppig shock terapi, 5) svær hjerteinsufficiens (NYHA klasse IV) hos patienter der ikke responderer på medikamentel behandling og ikke er kandidat til hjertetransplantation eller biventrikulær pacemaker. Hvorvidt biventrikulær ICD behandling kan mindske mortaliteten hos de dårligste patienter med hjertesvigt og manglende synkronisering af ventriklernes kontraktion undersøges aktuelt. Implantation på primær profylaktisk indikation ved non-IHD bør overvejes ved hypertrofisk kardiomyopati, dilateret kardiomyopati, langt QT-syndrom, arytmogen højre ventrikel dysplasi, Brugada's syndrom eller anden hereditær tilstand med livstruende takyarytmi kombineret med forekomst af pludselig død i familien. De ovennævnte i Danmark anvendte ICD indikationer er i det væsentlige overensstemmende med internationale guidelines (14,15).

I den relativt nylig publiceret rapport fra European Society of Cardiology om guidelines for ICD behandling har man angivet, dels graden af videnskabelig evidens for en given ICD indikation (rangstillet fra niveau A til C), dels angivet ekspertgruppens (forfatterens) endelige rekommandation (rangstillet fra klasse I til III) (14). Til forskel fra tidligere guidelines fra American Heart Association og American College of Cardiology (15) har man i den aktuelle europæiske rapport tillagt observationelle data mindre vægt.

Rangordning af evidensniveau:

Niveau A: Data fra flere randomiserede kliniske studier med inklusion af et stort antal patienter.
Niveau B: Data fra et eller to randomiserede studier med inklusion af et beskedent antal individer eller data fra ikke randomiserede studier.
Niveau C: Observationelle studier eller konsensus opfattelse blandt eksperter.

Endelig rekommandation vedrørende indikationen:

Klasse I: Tilstande hvor der er evidens og/eller almindelig enighed om at ICD behandling er gavnlig, anvendelig og effektiv. Andre behandlingsformer er mindre egnede.

Klasse II: Tilstande hvor der er modstridende evidens og/eller divergens i holdningen omkring anvendelse af ICD behandling. Ved IIa tales der overvejende for behandlingen, ved IIb er der større usikkerhed

Klasse III: Tilstande hvor der er evidens eller generel enighed om at ICD behandling ikke er egnet/effektiv og i nogle tilfælde ligefrem kan være skadelig.

De *europæiske* guidelines for profylaktisk ICD ved iskæmisk hjertesygdom foreligger i Task Force Rapporten vedrørende Sudden Cardiac Death (1) (de nedenfor nævnte studier vil blive udførligt beskrevet i kap. 4):

MADIT I/MUSTT: Klasse I, evidensniveau B (LVEF% defineres her som LVEF < 0.40).

MADIT II: Klasse IIa, evidensniveau B

De tilsvarende *amerikanske* retningslinier (15) rekommanderer:

MADIT I/MUSTT: Klasse I, evidensniveau A (LVEF% er ikke eksplicit defineret).

MADIT II: Klasse IIa, evidensniveau B

I Guidelines aflæses en vis afventende holdning til MADIT II, da der ønskes en mere detaljeret subgruppeanalyse.

4. Afsluttede og igangværende studier

Rapportgruppen har gennemgået de fire mest betydningsfulde studier vedrørende profylaktisk ICD hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. Det drejer sig om CABG-Patch (16), MADIT I (17), MUSTT (18) og MADIT II (19). Studierne gennemgås enkeltvis med rapportgruppens kommentarer.

CABG-Patch

CABG-Patch (16) undersøgte værdien af profylaktisk *epikardial* ICD hos patienter med LVEF < 0.36 og abnormt signal-averaged ECG (sene potentialer), som gennemgik CABG. ICD blev implanteret i umiddelbar tilslutning til CABG.

Studiet, som blev sponsoreret af ICD firmaet Guidant, var randomiseret og blev gennemført på 37 centre (heraf 35 amerikanske).

Inklusionskriterier var planlagt CABG operation, alder < 80 år, LVEF < 0.36 og abnormt SAECG. Patienter med tidligere VT/VF, dårligt reguleret diabetes mellitus, recidiverende infektioner, tidligere eller aktuel klapkirurgi, aktuel cerebrovaskulær kirurgi, s-kreatinin > 265 mM, akut CABG eller forventet livslængde < 2 år p.g.a. non-kardiovaskulær sygdom blev ekskluderet. Inkluderede patienter blev randomiseret til epikardiel ICD eller kontrolgruppe ved afslutningen af operationen. Kirurgen kunne undlade randomisering, hvis implantation og testning af ICD vurderedes at være for risikabel. Primært endepunkt var total mortalitet.

1422 opfyldte inklusionskriterier. 1055 accepterede studiedeltagelse, heraf måtte 67 ekskluderes og 88 blev ikke randomiseret p.g.a. uacceptabel risiko for ICD implantation: 900 patienter blev randomiseret (i gennemsnit 5 patienter pr. center pr. år), 446 til ICD og 454 til kontrolgruppe. Patienterne var hovedsageligt mænd (84%) med middelalder 64 år, LVEF 27%. Alle blev per inclusionem revaskulariseret, 55% for 3-karsygdom og 36% for 2-karsygdom. 11% havde venstre grenblok, andel med atrieflimren uoplyst. ICD-gruppen og kontrol-gruppen var sammenlignelig, også mht. behandling med beta-blokker, ACE-hæmmer og statiner.

Samlet mortalitet i løbet af opfølgingsperioden (middel 32±16 mdr.) var i ICD-gruppen 23% mod 21% i kontrol-gruppen (ikke signifikant). To års mortalitet var i begge grupper 18%.

57% af patienterne i ICD gruppen fik ét eller flere defibrillatorstød over en to-årig periode, men eventudlæsning var ikke mulig med den daværende anvendte ICD type.

Der var 70 crossovers, heraf 52 ICD til ikke-ICD. Af disse fik 12 patienter aldrig ICD'en implanteret peroperativt og 40 fik den fjernet på et senere tidspunkt, i halvdelen af tilfældene pga. infektion.

Kommentarer

Det faktiske antal screenede patienter nævnes ikke men kan anslås til at være mere end 7000, afhængigt af hvornår SAECG udføres.

Studiet er veludført og var det første større profylaktiske ICD mortalitetsstudium. Da udfaldet var neutralt udgør

CABG-Patch derfor et forklaringsproblem i forhold til de efterfølgende studier, som taler for ICD. For så vidt som der er overensstemmelse mellem CABG-Patch og de tre efterfølgende studier kan der peges på, at patienterne i CABG-Patch netop profiterede prognostisk af revaskularisering og at venstre ventrikel funktionen kunne tænkes at blive forbedret efter kirurgi. Den perioperative mortalitet (første 30 dage) var 5.4% og 4.4% i hhv. ICD-gruppen og kontrolgruppen. Efter denne postoperative periode var mortaliteten hhv 17% og 16.5% (middel follow-up 31 måneder), tydende på at patientgruppen som helhed havde relativ lav risiko sammenlignet med de øvrige studier.

CABG-Patch patienterne repræsenterer derfor en lavrisiko population og er forskellig fra populationerne i MADIT I, MUSTT og MADIT II. Endvidere er værdien af SAECG som risikomarkør usikker pga. den lave positive prædiktive værdi.

ICD'en kunne ikke udlæses i forbindelse med defibrilleringsstød. Det var derfor ikke muligt at udtale sig om andelen af korrekt afgivne stød, type af arytmier mm.

Konklusion

Epikardiel, peroperativt implanteret, ICD er ikke til gavn for CABG patienter, som udvælges på baggrund af EF < 0.36 og abnormt SAECG.

MADIT I

MADIT I studiet (17), som blev publiceret i 1997, undersøgte hvorvidt en subpopulation af patienter med IHD og lav EF havde en bedre overlevelse, hvis der blev implanteret en ICD-enhed sammenlignet med konventionel behandling. Primært endepunkt var totalmortalitet. Studiet blev sponsoreret af ICD firmaet Guidant og var randomiseret og kontrolleret. Det gennemførtes på 32 (hovedsageligt amerikanske) centre. Patienter med tidligere AMI (>3 uger før inklusion), LVEF \leq 0,35 og asymptomatisk non-sustained VT blev vurderet nærmere. Eksklusionskriterier var bl.a. NYHA klasse IV, en allerede etableret indikation for ICD implantation eller snarlig/nylig revaskularisering (PCI < 3 mdr., CABG < 2 mdr.). Hvis der ikke forelå eksklusionskriterier, blev der foretaget invasiv elektrofysiologisk undersøgelse, og såfremt der reproducibart kunne induceres VT eller VF som ikke kunne supprimeres med prokainamid eller

ekivalent anti-arytmikum kunne patienten inkluderes i studiet (n=253). Af disse accepterede 196 at blive randomiseret til konventionel behandling eller til ICD implantation (hvoraf ca. halvdelen blev lagt transtorakalt og den anden halvdel transvenøst). ICD'erne var hovedsageligt monofasiske.

Patienterne var hovedsageligt mænd (92%) med middelalder på ca. 63 år, LVEF omkring 26% hvoraf 45% tidligere havde gennemgået CABG. Seneste AMI var hos 75% mere end 6 måneder gammelt ved indrulleringen.

Studiet blev i henhold til protokollen stoppet, da der fandtes en signifikant overdødelighed i den ikke-ICD behandlede gruppe, (hazard ratio for total død: 0,46 (confidence interval: 0,26-0,82; p=0,009). Denne markante forskel kunne ikke umiddelbart forklares ud fra forskelle i anvendelse af beta-blokkere, amiodaron, andre antiarytmika eller ud fra 11 forskellige forudfastlagte baseline karakteristika. Der var dog en stor forskel i betablokker behandling mellem de 2 grupper. Der var 16 crossovers, 11 fra den konventionelt behandlede gruppe til ICD-behandling. 60% af ICD behandlede patienter fik shock fra ICD-enheden indenfor de første 2 år. Da de anvendte ICD-enheder ikke kunne gemme intrakardielle elektrogrammer er det uvist hvor mange heraf var "appropriate shocks". Tallet er dog så højt, at man må formode at en del ikke var 'appropriate'. Antiarytmisk behandling ved sidste follow-up var i de konventionelt og ICD behandlede grupper (%): amiodaron (45/7), betablokkere (5/27), klasse I antiarytmika (11/11) og sotalol (9/4).

Kommentarer

Studiet er veldesignet og velgennemført. Der blev anvendt et særligt triangulært sekventielt design, som tillader hyppig vurdering af det præliminære resultat, samt afbrydelse af studiet ved signifikant resultat. Designet medfører, at man stopper på et tidspunkt, hvor der er størst forskel mellem behandlingerne, og derved kan effekten overestimeres.

Et af hovedkritik punkterne ved studiet er den mangelfulde redegørelse for screenings-populationen, at der ikke var tale om konsekutive patienter og at der ikke var follow-up af screenede ikke-inkluderede patienter. Det er således svært at vurdere, hvor selekterede de inkluderede patienter egentlig var.

Desuden var betablokkere generelt anvendt i beskedent omfang, specielt i den konventionelt behandlede gruppe.

Konklusion

Om end der kan rejses berettiget kritik af MADIT I studiet, peger denne undersøgelse dog ganske klart på, at der blandt patienter med IHD og lav EF findes en subpopulation af (højrisiko-)patienter, som har gavn af profylaktisk ICD implantation sammenlignet med konventionel medicinsk behandling. Udfra studiet er det ikke muligt at afgøre størrelsen af denne subpopulation.

MUSTT

MUSTT-studiet (18) havde som hovedformål at undersøge hvorvidt patienter med IHD, lav LVEF, asymptomatisk non-sustained VT og inducerbar VT/VF ved elektrofysiologisk undersøgelse, havde gavn af elektrofysiologisk vejledt behandling (antiarytmika eller ICD-enhed) sammenlignet med ingen antiarytmisk behandling mht hjertestop og arytmisk død (primære endepunkt).

Studiet blev støttet økonomisk af en række offentlige og private foretagender (National Heart, Lung and Blood Institute, C.R. Bard, Berlex Laboratories, Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, Guidant, Knoll, Medtronic, Searle, Ventritex-St. Jude Medical og Wyeth-Ayerst Laboratories)

Studiet blev udført på 85 nordamerikanske centre. Inklusionskriterierne var: kendt IHD, $LVEF \leq 40\%$, asymptomatisk, non-sustained VT uden relation til AMI, PCI eller CABG. Patienterne skulle indenfor 6 måneder inden inklusionen have foretaget KAG eller arbejdstest med efterfølgende passende behandling af diagnosticeret iskæmi. Patienter med etableret indikation for ICD blev ekskluderet.

2202 patienter opfyldte ovennævnte kriterier og fik udført invasiv elektrofysiologisk undersøgelse, hvoraf 767 patienter havde inducerbar, reproducerbar sustained (dvs. > 30 s varende) VT eller VF, hvoraf 704 accepterede inklusion i selve studiet og blev randomiseret til enten elektrofysiologisk vejledt behandling ($n = 351$) eller ingen antiarytmisk behandling ($n = 353$) (1435 non-inducerbare patienter blev fulgt i et register). Brug af ACE-inhibitor og betablokker blev kraftigt rekommanderet. De patienter som blev randomiseret til elektrofysiologisk vejledt

terapi gennemgik omfattende seriel randomiseret antiarytmisk testning med FDA godkendte antiarytmika (separeret af 4-5 halveringstider), dog kunne amiodarone vælges hvis 2 antiarytmika havde været ineffektive. ICD implantation kunne initialt foretages hvis 3 eller flere antiarytmika havde været ineffektive. Dette blev dog ændret ca. midtvejs i studiet, således at ICD-enhed i den sidste halvdel af studiet kunne implanteres hvis minimum 1 antiarytmikum var ineffektivt.

Det primære endepunkt var hjertestop + arytmisk død, sekundære endepunkter inkluderede total død, kardiell død og spontan sustained VT. De inkluderede patienter var hovedsageligt mænd, omkring 62 år med tidligere (ikke nyligt) AMI, middel LVEF på 30%, 56% havde tidligere fået foretaget CABG. Grupperne var sammenlignelige, om end betablokker blev hyppigere anvendt i gruppen uden antiarytmisk terapi (51% vs. 29% ved baseline), men denne forskel udlignedes helt eller delvist gennem anvendelse af antiarytmika med betablokkerende effekt hos 23% i den elektrofysiologisk vejledte arm.

Af de 351 patienter som blev randomiseret til elektrofysiologisk vejledt terapi blev 158 udskrevet med antiarytmisk behandling, mens 161 fik ICD (12% af patienterne ændrede behandling fra antiarytmika til ICD under studiet). Det primære endepunkt blev efter 2 og 5 års opfølgning nået hos 18 og 32% i gruppen uden antiarytmisk behandling og hos 12 og 25% blandt de elektrofysiologisk vejledt behandlede patienter (relativ risiko = 0,73 (0,53 – 0,99), $p = 0,04$, 5 års data).

Tilsvarende fandtes for total død 2 og 5 års rater på 28 og 48% i gruppen uden antiarytmisk terapi sammenlignet med 22 og 42% ved vejledt terapi (5 år, relativ risiko 0,8 (0,64 til 1,01), $p = 0,06$). Fordelen ved elektrofysiologisk guidede terapi blev båret af ICD-gruppen, hvor det primære endepunkt bestående af hjertestop og arytmisk død sås hos 9% efter 5 år, mens 37% af patienterne som fik antiarytmisk behandling oplevede det primære endepunkt ($P < 0,001$).

Tilsvarende var 5 års mortaliteten hhv. 24 og 55%.

Disse fund er bekræftet i en nyligt publiceret subgruppeanalyse (20)

Kommentarer

Studiet er ikke oprindeligt designet til at vurdere effekten af ICD, da patienterne ikke blev randomiseret til denne behandling. Der er ikke tale om konsekutive

patienter, ligesom der ikke er redegjort for udvælgelsen af de 2202 indrullerede patienter. Det er derfor vanskeligt at vurdere i hvor høj grad der er tale om en subpopulation og dermed følgende usikkerhed ved ekstrapolation til daglig klinik. Men, undersøgelsen indikerer at der findes en population af IHD-patienter med lav LVEF som har markant gavn af ICD behandling, hvorimod elektrofysiologisk vejledt anvendelse af antiarytmika i den samme population er ineffektiv. Det skal dog understreges at der er tale om en subgruppe analyse. Man kunne postulere, at de ICD behandlede udgjorde en relativ lavrisiko gruppe sammenlignet med de antiarytmika behandlede. Dette støttes i nogen grad af, at de patienter som ikke fik ICD i den elektrofysiologisk vejledt gruppe havde en højere dødelighed end patienterne i kontrolgruppen. Foreliggende data støtter imidlertid ikke, at ICD patienterne som jo havde non-supprimerbar VT/VF skulle udgøre en lavrisikogruppe sammenlignet med suppresserbare patienter, snarere tværtimod.

Konklusion

En subpopulation af IHD-patienter med lav LVEF har betydelig gavn af profylaktisk ICD implantation. Ekstrapolation til daglig klinik er vanskelig ud fra dette studie.

MADIT II

MADIT II (19) undersøgte værdien af profylaktisk, *transvenøs* ICD hos patienter med tidligere myokardieinfarkt og LVEF $\leq 0,30$.

Studiet, som blev sponsoreret af ICD firmaet Guidant, var randomiseret og kontrolleret og gennemførtes på 76 centre (71 amerikanske). Der var ingen konsekutiv screening. Patienterne blev randomiseret til ICD- eller kontrolgruppe i en 3:2 ratio.

Inklusionskriterier var myokardieinfarkt ≥ 1 måned gammelt og LVEF $\leq 0,30$, bestemt indenfor 3 mdr. ved angiografi, MUGA eller ekkokardiografi.

Da undersøgelsen indledtes var Holter-dokumenteret hyppig ventrikulær ekstrasystoli eller non-sustained VT også et inklusionskriterium. Efter de 23 første patienter valgte man at se bort fra dette krav, da "næsten alle" patienterne opfyldte det.

Eksklusionskriterier var anden accepteret indikation for defibrillator, NYHA IV, revaskularisering indenfor 3 mdr. og anden svær sygdom med alvorlig prognose.

I ICD-gruppen inkluderedes 742 patienter og 710 af disse fik ICD. Der var 490 i kontrolgruppen. Patienterne var som i de tidligere studier hovedsageligt mænd (84%), middelalder 64 år, LVEF omkring 23%. 57% var tidl. CABG-behandlet og 44% tidl. PCI-behandlet (overlappning). 88% af patienterne havde haft indexinfarkt > 6 måneder forud for inklusionen. 19% af samtlige havde venstre grenblok.

Ved sidste follow-up besøg var 70% i beta-blokker behandling, 70% i ACEI behandling og 66% i statinbehandling. ICD-armen og kontrolarmen er sammenlignelig.

Studiet blev i henhold til protokollen stoppet, da der ved triangulær sekventiel monitorering (samme som i MADIT I) påvist en betydende - forud specificeret - mortalitetsforskel ved hvilken studiet skulle afbrydes. I kontrolarmen døde 19,8% mod 14,2% i ICD-armen (hazard ratio for total død: 0,69 (confidence interval 0,51-0,93); $p=0,016$). Opfølgningstid middel 20 måneder.

I ICD-gruppen optrådte ledningsproblemer og ICD-infektioner hos hhv. 1,8% og 0,7%. Det var et observandum, at nyopstået eller forværret hjerteinsufficiens noteredes hos 19,9% af ICD patienterne mod 14,9% af kontrolpatienterne (ikke-signifikant), som hypotetisk kan forklares af uhensigtsmæssig ventrikelpacing i ICD-gruppen.

Der er efterfølgende i en FDA rapport gjort nærmere rede for værdien af elektrofysiologisk undersøgelse (ikke del af inklusionskriterierne) og for hyppigheden af ICD terapi (21):

583 af patienterne randomiseret til ICD fik udført elektrofysiologisk undersøgelse med henblik på inducerbarhed af VT eller VF. Undersøgelsen blev udført enten ved en separat undersøgelse eller via ICD'en ved implantationen. Den elektrofysiologiske undersøgelse er hverken mht. metodik eller protokol fyldestgørende beskrevet. De præliminære data er som følger: 373 patienter (63%) var ikke inducerbare, medens 210 (36%) havde inducerbar arythmi.

Inducerbarhed hos denne sub-subgruppe prædikerede øget risiko for senere VT, men overraskende ligeledes lavere risiko for senere VF. Som en samlet vurdering konkluderedes, at inducerbarhed kun var associeret med en let øget risiko for VT/VF hændelser. Da ATP-terapi for VT imidlertid kan forhindre overgang i VF taler ovennævnte ikke væsentligt mod værdien af en

elektrofysiologisk undersøgelse. Kontrolgruppen fik ikke udført elektrofysiologisk undersøgelse og man kan derfor ikke udtale sig nærmere om undersøgelsens prædiktive værdi.

Der var 34% kumuleret sandsynlighed indenfor en 3-årig periode for ICD behandling for VT/VF. 10% af patienterne fik ICD-shock pga. VF over en 4-årig periode.

I en subgruppeanalyse faldt en QRS varighed over 120 ms ud som stærkeste prædiktor for gavn af ICD enhed, idet disse patienter i ICD-armen havde en 63% risikoreduktion for død sammenlignet med kontrolarmen. Disse data er indtil nu kun publiceret i abstract-form maj 2002 (NASPE 2002).

Kommentarer

Patienterne blev overvejende henvist fra ambulante klinikker (Moss A, personlig meddelelse). Der var lang tid mellem index-infarkt og studieinklusion, et forhold der endnu ikke udførligt er redegjort for. Der var i gennemsnit få inkluderede patienter per center. Den manglende screening gør det derfor vanskeligt at ekstrapolere fra studiepopulationen til patienter i den daglige klinik.

MADIT II populationen adskiller sig fra en dansk postinfarkt population med nedsat venstre ventrikelfunktion ved at være yngre (gennemsnit 65 år mod forventeligt 71 år) og på trods heraf at have en høj mortalitet. En samlet vurdering er, at der i MADIT II populationen er "opkoncentreret" risiko i forhold til en dansk population.

Fravalget af et Holter-kriterium i studiets initiale fase er bemærkelsesværdigt. Da det anføres, at næsten alle havde hyppig ventrikulær arythmi, burde patienterne være rubriceret som *potentielle* MADIT I patienter (en etableret indikation i USA) og derved ikke være inkluderet i aktuelle undersøgelser før det var sikret, at disse patienter ikke opfyldte MADIT I inklusionskriterierne. Den reelle betydning af dette forhold er, at en del af patienterne i MADIT II er "MADIT I patienter" på trods af at MADIT I formelt var et eksklusionskriterium.

Subgruppeanalysen af QRS varighed er interessant. I den originale publikation er der i analysen også medtaget patienter med permanente pacemakere med ventrikelpacing og et heraf opstået bredt QRS. Renses

data for pacemakerpatienterne bliver gevinsten ved ICD hos patienter med breddeøget QRS endnu større.

Det må understreges at der er tale om en subgruppe-analyse.

Konklusion

Undersøgelsen viser, at ICD, som tillæg til konventionel farmakologisk behandling med bl.a. beta-blokkere, ACE hæmmere og statinbehandling, nedbringer mortaliteten i en ikke-veldefineret population af patienter med tidligere hjerteinfarkt og betydende nedsat venstre ventrikelfunktion.

Væsentlige igangværende profylaktiske ICD studier **The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-Heft)**

Studiet påbegyndtes 1997 og resultater kan næppe forventes før 2004.

SCD-Heft (22) inkluderer patienter med iskæmisk eller non-iskæmisk hjerteinsufficiens. Formålet er at undersøge om totalmortalitet kan reduceres hos patienter med hjertesvigt NYHA II eller III ved enten amiodaron eller enkeltkammer transvenøs ICD i forhold til kontrolpatienter (3 arme). LVEF skal være under 36% og alle patienter bliver koronararteriograferet og ved behov revaskulariseret. Behandling med ACE hæmmere og betablokkere anbefales kraftigt. Patienter med atrieflimren skal være i AK-behandling. Det er planlagt at inkludere 2500 patienter, ligeligt fordelt på de 3 arme. Primært endepunkt er total mortalitet. Der er 5 sekundære endepunkter, arytisk vs. non-arytmisk død, morbiditet (herunder rehospitalisering for hjertesvigt), livskvalitet, cost-effectiveness og incidens af VT/VF samt symptomatisk bradykardi i ICD-armen. Inklusionsperioden er 2,5 år med minimum follow-up på 2,5 år.

The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT)

Inklusionen er nyligt afsluttet. Resultater kan tidligst forventes i 2003/2004.

DINAMIT (23) inkluderer patienter mellem 18 og 80 år med nyligt overstået myokardieinfarkt (dag 6 – 40), som har LVEF \leq 0,35 og abnorm kardial autonom funktion i form af nedsat hjertefrekvensvariabilitet eller øget gennemsnitlig hjertefrekvens over en 24 timers periode. Patienterne randomiseres til ICD eller kontrolgruppe.

Primært endepunkt er total mortalitet. Det er planlagt at inkludere 525 patienter.

Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronisation: Comparison of medical therapy, pacing, and defibrillator in chronic heart failure trial (COMPANION).

Denne undersøgelse omfatter cirka 1600 patienter fra 130 centre i USA med svær hjerteinsufficiens svarende til NYHA III og IV kombineret med QRS varighed på 120 ms eller mere og en LVEF på 0,35 eller mindre. Patienter blev randomiseret til optimal hjerteinsufficiensbehandling med ACE-hæmmer, betablokker og aldosteronantagonist alene, kombineret med biventrikulær pacing eller kombineret med biventrikulær pacing og ICD. Efter en pressemeddelelse udsendt den 21. november 2002 har studiet vist en 20% reduktion i total mortalitet ved supplerende behandling med biventrikulær pacing og en 40% mortalitetsreduktion ved supplerende behandling med biventrikulær pacing plus ICD.

5. Diskussion

Dødeligheden blandt patienter med overstået myokardieinfarkt og nedsat venstre ventrikelfunktion er høj på trods af optimal medicinsk og revaskulariserende behandling, hvorfor en mortalitetsreducerende behandling er overordentlig ønskværdig. Tre af de fire afsluttede ICD studier vedrørende profylaktisk ICD til patienter med IHD og venstre ventrikel dysfunktion taler afgørende for en gevinst af profylaktisk ICD, medens CABG-Patch undersøgelsen var neutral. Der er i rapportgruppen enighed om, at den mortalitetsreducerende effekt for disse tre studier er meget betydelig og bør få konsekvenser, såfremt man mener at kunne ekstrapolere til den daglige klinik. De metodologiske problemer ved studierne er beskrevet og består i det væsentlige i manglen på konsekutiv inklusion og en sammensætning af studiepopulationerne, som vanskeliggør ekstrapolation til daglig klinik. De fire studiers populationer er i nogen grad overlappende. MUSTT populationen omfatter således MADIT I patienterne og en del af MADIT I og MUSTT patienterne er indbefattet i MADIT II, som beskrevet tidligere.

Rapportgruppen har med udgangspunkt i kommissoriet kunnet pege på følgende *rekommendationsmuligheder*:

- At profylaktisk ICD aktuelt *ikke* vil kunne anbefales, da ingen af studierne har en sådan videnskabelig kvalitet, at en ekstrapolation til den daglige klinik er mulig.

Alternativt:

- at anbefale profylaktisk ICD til patienter, der opfylder MADIT I/MUSTT kriterier og/eller
- at anbefale profylaktisk ICD på MADIT II indikation eller
- at anbefale profylaktisk ICD til en subgruppe af MADIT II patienter, eksempelvis patienter med grenblok (QRS > 120 ms).

Rapportgruppen vurderer, at der på grundlag af de foreliggende studier er grundlag for at anbefale profylaktisk ICD til udvalgte patienter med iskæmisk hjertesygdom på trods af at ét af studierne har været neutralt. Rapportgruppen har bl.a. lagt til grund, at:

- Der skal tungtvejende grunde til at tilsidesætte internationale guidelines. I disse er MADIT I kriteriet en klasse I indikation, hvorimod man indtil videre noterer en vis afventende holdning i forhold til MADIT II.
- I MADIT I, MUSTT og MADIT II er der tale om en betydelig absolut risikoreduktion. Beregnes 'number needed to treat' (NNT) findes for MADIT I: NNT = 4 på 2,7 år og for MADIT II: NNT = 11 på 3 år.
- MUSTT studiet – med dets mangler – bidrager med konfirmatorisk støtte i forhold til MADIT I. Yderligere anses det for sandsynligt, at en del af patienterne i MADIT II i virkeligheden opfylder MADIT I kriterierne. Det kan derfor ikke udelukkes, at gevinsten i MADIT II i nogen grad er båret af en "MADIT I effekt".

Rapportgruppen vil derfor anbefale implantation af profylaktisk ICD til patienter, som opfylder MADIT I kriterierne.

Indvendingen mod at pege på MADIT I ligger overvejende i nødvendigheden af en invasiv elektrofysiologiske undersøgelse.

MUSTT bekræfter imidlertid, at inducerbar VT/VF er en signifikant prædiktør for øget mortalitet.

Rapportgruppen har fundet subgruppeanalyserne i MADIT II interessante. I særlig grad har man hæftet sig ved en meget betydende risikoreduktion for død ved ICD behandling i gruppen af patienter med grenblok. Der er imidlertid tale om en subgruppeanalyse på grundlag af et enkelt studie, hvilket rapportgruppen mener er utilstrækkeligt til at kunne give anledning til en rekommendation. Det er også uafklaret, om denne population med større fordel bør behandles med biventrikulær pacemaker eller ICD, såfremt der er symptomatisk hjerteinsufficiens.

Det kan indvendes, at moderne antiiskæmisk behandling, også med reference til DANAMI II implementeringen i Danmark, vil kunne ændre prognosen gunstigt i infarktpopulationen med nedsat venstre ventrikel funktion. Dette er rapportgruppen opmærksom på og anbefaler derfor samtidigt en nøje opfølgning af patienter med profylaktisk ICD gennem Det Danske Pacemaker/ICD Register for at kunne rapportere i hvilken grad patienterne får gavn af behandling med ICD. Der bør lægges effektparametre ind, eksempelvis at mindst 10% af patienterne skal have modtaget adækvate defibrilleringsstød for VF indenfor 3 år.

Den praktiske implementering af MADIT I kriterierne vanskeliggøres noget af det forhold, at MADIT I indrullerede patienter fra en stor potentiel (tværsnits-)population, hvorimod en praktisk implementering i høj grad vil rettes mod nytilkomne patienter. I den sammenhæng synes CABG-Patch at kollidere med MADIT I i forhold til de revaskulariserede patienter. Risikovurderingerne i CABG-Patch og MADIT I var dog klart forskellige.

Et relevant spørgsmål i forhold til implementering af ICD-implantation på MADIT-I-kriterier er, hvornår i forløbet efter et hjerteinfarkt udredning med elektrofysiologisk undersøgelse og evt. ICD-implantation bør finde sted. I MADIT-I-studiet havde 75% af patienterne et seneste myokardieinfarkt, som var over 6 måneder gammelt, dvs. generelt sent i forhold til det akutte MI.

Flere forhold kan være af betydning for implantations-tidspunktet. For det første spørgsmålet om den mulige ændring af venstre ventrikel funktion over tid, i.e. i hvilket omfang der sker en spontan forbedring eller forværring samt hvilken positiv effekt ACE-inhibitor og/eller betablokkerbehandling i optimale doser har på venstre ventrikelfunktionen. I infarktpopulationer overvejende behandlet med trombolyse ses kun beskedne ændringer af venstre ventrikelfunktionen, men vor viden er for tiden mangelfuld for patientgrupper behandlet med PCI.

Det vil være af betydning for implantations-tidspunktet, at patienten er optitreret i antikongestiv behandling og i en stabil klinisk tilstand. Dette forhold taler for at stillingtagen til ICD-implantation ikke finder sted for tidligt i forhold til myokardieinfarkt.

Et andet forhold af betydning for det mest hensigtsmæssige implantationstidspunkt er en vurdering af risikoen for pludselig – arytisk – død i forløbet efter myokardieinfarkt. I DIAMOND studiet blev patienterne randomiseret nogle få dage efter AMI og overlevelseskurverne omfatter derfor både den sidste del af indlæggelsen og tiden derefter.

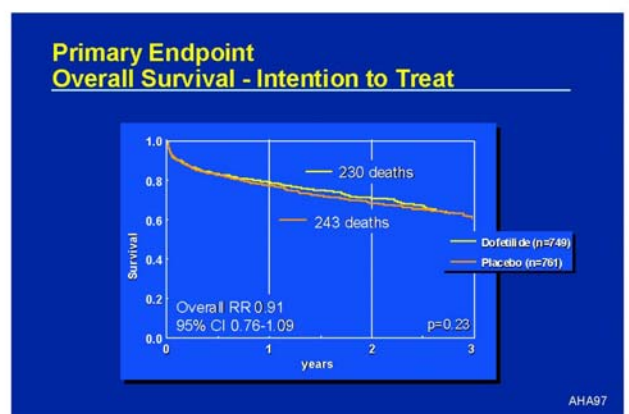


Fig. 1. DIAMOND studiet. Dødelighed efter AMI.

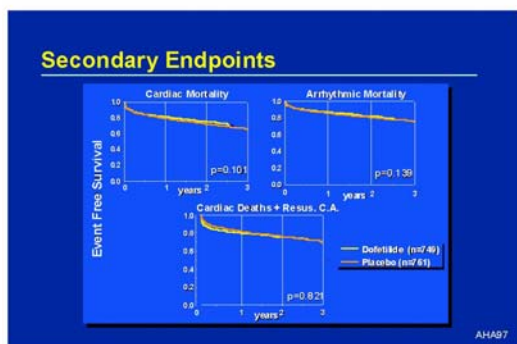


Fig 2. DIAMOND studiet. Kardial og arytisk dødelighed. Hjertedød og genoplivet hjertestop.

Som det ses af fig. 1 og fig. 2 er der en betydelig initial mortalitet, hvilket kan tale for tidlig implantation. Der foreligger tillige data fra TRACE studiet visende et lignende mønster ved pludselig død (fig. 3) (25).

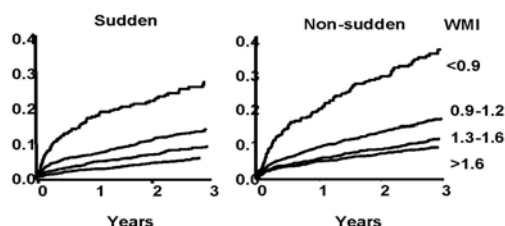


Fig. 3. TRACE studiet. Pludselig og ikke-pludselig død efter AMI relateret til venstre ventrikels systoliske funktion.

Endelig kan anføres hensynet til et rationelt patientforløb, som ikke nødvendigvis er stringent i forhold til de studier som rekommandationen hviler på. Det vil være logisk at screene patienterne i forbindelse med indlæggelsen for det akutte MI, og dermed også orientere dem om at de muligvis er i øget risiko for pludselig arytmidød, hvorfor det vil være vanskeligt at udsætte udredningstidspunktet i lang tid. Rapportgruppen har derfor indtaget den pragmatiske holdning at udredning og eventuel ICD-implantation finder sted ca. 4-6 uger efter AMI +/- revaskularisering. Der er ikke på nuværende tidspunkt grundlag for at anbefale ICD allerede ved udskrivelsestidspunktet efter AMI +/- revaskularisering, men det er muligt at DINAMIT studiet vil kunne ændre indstillingen hertil.

Det må pointeres, at spørgsmålet om udredning mhp. profylaktisk ICD må baseres på en nøje vurdering af patientens tilstand. Denne omfatter hensyn til konkurrerende sygdomme, grad af hjertesvigt, biologisk alder og patientens psyke.

Rapportgruppen anbefaler ikke en systematisk screening af alle potentielle patienter i gruppen af patienter med ældre myokardieinfarkt, men foreslår at man overvejer udredning med henblik på profylaktisk ICD af patienter med kendt nedsat venstre ventrikel funktion trods optimal medicinsk behandling og som er i et stabilt funktionsniveau. Det kan typisk dreje sig om patienter, som er færdigbehandlet i hjerteinsufficiensklinikk og går til regelmæssig kontrol i kardiologisk/medicinsk ambulatorium eller hos speciallæge.

Rapportgruppen anbefaler implantation af ICD (4)-6 uger efter AMI eller +/- revaskularisering (PCI eller CABG), hos patienter med overstået myokardieinfarkt og nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF \leq 0.35), non-sustained VT på 24 timers Holter-EKG og inducerbar VT/VF ved invasiv elektrofysiologisk undersøgelse.

Forslag til praktisk håndtering

AMI +/- revaskularisering
Ved udskrivelse: Ekko, LVEF \leq 35%: Der gøres i stamafdelingen en samlet vurdering af patientens tilstand (konkurrerende sygdomme, grad af evt. hjertesvigt, biologisk alder, psyke) mhp. på om udredning mhp. profylaktisk ICD er relevant

Å

Efter ca. 4 uger: Ny ekko.
Hvis LVEF \leq 35%: Holter 24 timer. Hvis non-sustained VT (\geq 3 slag, frekvens $>$ 120/min) og pt. motiveret for yderligere udredning

Å

Henvielse til elektrofysiologisk center: KAG, hvis koronarstatus ønskes
Invasiv elektrofysiologisk undersøgelse (Appendix)
Hvis inducerbar efter standardiseret stimulations-protokol: ICD indenfor 2-3 uger og registrering i et prospektivt register

Rapportgruppen vil ikke anbefale en systematisk opsporing af alle potentielle patienter i gruppen af patienter med ældre myokardieinfarkt.

6. Kvantitative skøn og omkostninger

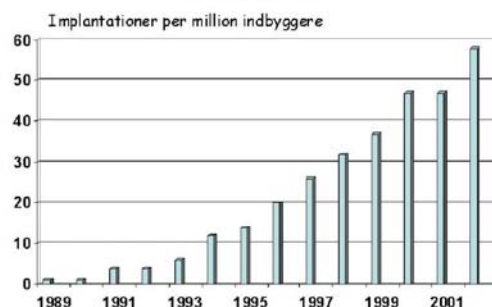
Implantation af ICD-enheder har betydelige økonomiske konsekvenser. Selve ICD-enheden koster i øjeblikket omkring kr. 150.000 afhængig af type og fabrikat og elektroden ca. kr. 30.000, ligeledes afhængig af type og fabrikat. DRG-prisen på en indlæggelse med akut myokardieinfarkt og implantation af en ICD-enhed er kr. 286.000. Typisk ses ICD-patienter 2-3 gange om året i ambulatoriet, hyppigere ved aktivering af enheden, og levetiden for en ICD er typisk 5 år.

I Danmark er ICD-enheder hidtil næsten udelukkende anvendt som sekundær profylakse, det vil sige hos patienter med dokumenterede ventrikulære takyarytmier inklusive ventrikelflimren i forbindelse med hjertestop. Et lille antal har fået implanteret ICD på primær profylaktisk indikation. Det drejer sig for eksempel om patienter med langt QT syndrom og familær ophobning af pludselig uventet hjertedød bl.a. som led i arytrogen højre ventrikel dysplasi.

I følge Dansk Pacemaker/ICD Register blev der i 2001 foretaget 241 førstegangs-implantationer og 72 udskiftninger af ICD enheder. Cirka 5% var kombineret med biventrikulær pacing. Indikationen for ICD implantation var: VT (54 %), VF (37 %) og primær profylaktisk (6 %). Ætiologien var iskæmisk hjertesygdom hos 57 %, kardiomyopati hos 15 % og andre årsager/ukendt hos 28 %. I alle tilfælde blev transvenøse elektroder anvendt og ICD-enheden blev placeret thorakalt.

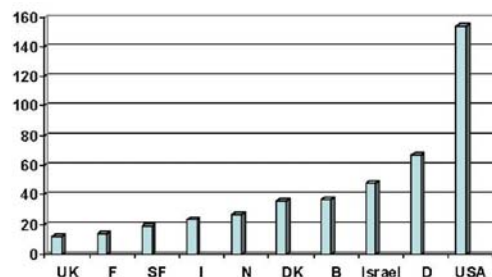
På den sekundærprofylaktiske indikation har implantationsraten i de første 9 måneder af 2002 været 58 per million indbyggere per år (fig. 4) hvilket er relativt højt for Europa, men meget lavere end i USA, som det fremgår af de senest tilgængelige tal (fig. 5). Ved udgangen af 2001 var 1070 patienter i ICD-behandling og 5 års overlevelsen har hidtil været 76%. Indførelse af profylaktisk ICD-behandling i Danmark vil medføre en betragtelig stigning i implantationsraten. Som grundlag for en beregning af implantationsaktiviteten i Danmark ved indførelse af MADIT-I kriterierne er anvendt databasen indsamlet i forbindelse med DIAMOND-MI (26) undersøgelsen, som indebar en konsekutiv screening af patienter indlagt med akut myokardieinfarkt på 37 danske medicinske og

Fig. 4 ICD implantationer i Danmark 1989-2002



kardiologiske afdelinger i perioden 1994-1996. Det må formodes, at de screenede patienter er repræsentative for den danske infarktpopulation på undersøgelsestidspunktet, da de deltagende 37 afdelinger modtog næsten halvdelen af alle infarktpatienter.

Fig. 5 Implantationsraten i forskellige lande i 1999



Siden er de diagnostiske kriterier for AMI udvidet, så patienter med ganske små myokardienekroser nu inkluderes.

Endvidere får flere patienter nu foretaget revaskulariserende behandling.

På baggrund af DIAMOND-MI undersøgelsen, herunder Holter-monitorerings substudiet kan det antages, at

- 29% af infarktpopulationen har en LVEF \leq 35%,
- 7% af infarktpopulationen har en LVEF \leq 35% og løb af \geq 3 ventrikulære ekstrasytoter på en 24-timers Holter monitorering optaget under indlæggelsen,
- 2-3% af infarktpopulationen har en LVEF \leq 35% og løb af \geq 3 ventrikulære ekstrasytoter under Holter monitorering og er inducerbare ved

elektrofysiologisk undersøgelsen, hvis det antages at 1/3 er inducerbare som i MUSTT-undersøgelsen.

Ifølge Hjerteforeningens og DIKEs opgørelse (27) udskrives cirka 8.000 personer årligt med myokardieinfarkt. Af disse vil højst 240 patienter opfylde MADIT-I kriteriet og dermed være kandidater til profylaktisk ICD-behandling. Imidlertid vil en række patienter ikke være egnede til ICD behandling og en række patienter vil ikke ønske denne behandling. Et skøn vil derfor være, at profylaktisk ICD behandling fremadrettet vil medføre cirka 160 nyimplantationer per år, svarende til en implantationsrate på omkring 30 per million indbyggere, hvilket vil bringe den samlede implantationsrate op på cirka 90 per million indbyggere. Identifikationen af de patienter, som bør tilbydes profylaktisk ICD-behandling indebærer udførelse af en række supplerende Holter-monitoreringer, ekkokardiografier og elektrofysiologiske undersøgelser. Omfanget af denne opgave vil - idet det antages at 2/3 af alle infarktpatienter med LVEF \leq 35% i forbindelse med det akutte infarkt er potentielt egnede til ICD-behandling - medføre følgende opgaver på landsplan per år:

- cirka 1600 ekkokardiografier 4-6 uger efter infarkt
- cirka 1600 Holter monitoreringer 4-6 uger efter infarkt
- cirka 400 elektrofysiologiske undersøgelser 4-6 uger efter infarkt
- cirka 160 ICD implantationer 4-8 uger efter infarkt

For en medicinsk/kardiologisk afdeling med et patientunderlag på 250.000 vil der årligt blive behov for at udføre 80 ekkokardiografier og 80 Holter-monitoreringer ekstra. For en invasiv arytmologisk afdeling med et patientunderlag på 1 million vil der årligt blive behov for at udføre 80 elektrofysiologiske undersøgelser og cirka 30 ICD-implantationer. Det skal samtidig understreges, at beregningen kun opfatter nye tilfælde og at der i populationen af tidligere infarktpatienter vil være et antal, som også opfylder kriterierne for behandling med profylaktisk ICD. På baggrund af overlevelseskurverne fra DIAMOND-MI studiet findes cirka 20.000 patienter med tidligere infarkt og EF \leq 35%. Heraf vil cirka 1500 opfylde kriterier

vedrørende ventrikulære ekstrasystoler og inducerbarhed ved elektrofysiologisk undersøgelse. Omkring halvdelen vil være egnede og acceptere et tilbud om ICD-behandling, således at der vil være et muligt behov for yderligere 750 implantationer, såfremt alle disse patienter kommer i kontakt med de kardiologiske afdelinger og gennemgår de relevante undersøgelsesprogrammer.

Man må derfor regne med, at indførelse af profylaktisk ICD behandling på indikationerne angivet i denne rapport vil fordoble implantationsaktiviteten i Danmark sammenlignet med 2001

Den eneste publicerede omkostningsanalyse i forbindelse med profylaktisk ICD-behandling er baseret på MADIT-I undersøgelsen (28), idet de 181 amerikanske patienter indgår i analysen, mens de 15 europæiske er ekskluderet. Beregningerne omfatter en 4-års periode, hvor udgifterne i den ICD-behandlede gruppe blev beregnet til \$97.560 mod \$75.980 i den konventionelt behandlede gruppe. Den gennemsnitlige levetid for ICD-behandlede var 3,60 år ud af de 4 år, og for konventionelt behandlede 2,80 år ud af de 4 år. Den vundne levetidsforlængelse på 3,60-2,80 = 0,80 år for de ICD-behandlede kostede \$21.580, svarende til en omkostning på \$27.000 per vundet leveår. Mange af patienterne fik indopereret ICD-enheden i forbindelse med hjertekirurgi og mange enheder havde en ret kort batterilevetid. Forfatterne har derfor beregnet omkostningerne per vundet leveår ved transvenøs implantation og en batterilevetid på mindst 4 år, kriterier som er opfyldt ved implantationer i Danmark, til \$12.500, svarende til cirka kr. 100.000.

En sammenligning med udgiften til anden form for behandling er vanskelig på grund af forskellige beregningsmetoder og vanskeligheder med at indsamle omkostningsdata, som på meningsfuld måde kan sammenlignes. I en nyligt oversigtartikel er følgende udgifter beregnet (Tabel 1) (29).

Tabel 1. Udgifter (1999-priser) per vundet leveår for udvalgte interventioner.

Intervention	Udgift i US\$
Pacemakerimplantation ved 3. grads A-V blok	1.860
Beta-blokker hos højrisikopatienter efter AMI	3.400
Statin ved IHD hos mand 70 år og S-chol 5.5 mmol/l	6.200
CABG ved hovedstammelæsion	9.200
PCI, 1 kar sygdom, svær angina, lav EF, alder 55	9.200
ACE hæmmer post-MI, EF ≤ 40%, alder 60 år	10.200
Antihypertensiv behandling diastolisk ≥ 105 mm Hg	20.600
Profylaktisk ICD efter MADIT-I kriterierne *	12.500
CABG, 2 kar sygdom, svær angina	42.500
Hjertetransplantation	42.500
PCI, 1 kar sygdom, let angina, normal EF, alder 55 år	109.000

*) Ved anvendelse af tranvenøs implantation og ICD levetid på mindst 4 år.

Det ser således ud til, at profylaktisk ICD behandling ikke er voldsomt dyr sammenlignet med en række andre, etablerede behandlingsformer inden for det kardiovaskulære område. Det økonomiske problem med ICD behandling er først og fremmest, at størstedelen af udgifterne skal afholdes initialt i forbindelse med implantationen og således vil belaste den implanterende afdelings budget ganske betydeligt. Med en implantationsrate i 2001 på 47 ny-implantationer per million indbyggere er de direkte omkostninger til ICD-enheder og elektroder cirka 50 mio. kr. på landsplan. En fordobling vil derfor medføre en merudgift på cirka 50 mio. kr., men det må forventes at prisen på ICD-enheder vil falde i takt med det øgede forbrug ligesom den længere levetid for ICD-enheder reducerer den samlede behandlingspris. Nutidens ICD-enheder er meget avancerede mht diagnostiske muligheder og mht programmering af individuel terapi. Man kan forestille sig, at der vil blive produceret mere simple og dermed også billigere enheder til profylaktisk brug, således at prisen må kunne bringes ned til omkring kr. 100.000.

7. ICD-register

Siden den første ICD-implantation i Danmark er alle ICD-patienter indgået i Det Danske ICD-register, som i øjeblikket indeholder oplysninger om cirka 1600

patienter. Oplysningerne indsamles efter en fælles-europæisk standard og omfatter identifikation, fabrikat og serienummer for elektroder og ICD-enheder, ætiologi, symptomer og arytmi.

I forbindelse med indførelse af profylaktisk ICD-behandling foreslås registreringerne udvidet til også at omfatte en registrering af patienter, som får udført elektrofysiologisk undersøgelse som led i udvælgelsen til profylaktisk ICD-implantation. Der vil for ICD-behandlede supplerende blive foretaget registrering af resultatet af Holter-monitorering, evt. koronararteriografi og revaskulariserende behandling ligesom shock-terapi og komplikationer vil blive nøjere vurderet. For at sikre en ensartet og komplet registrering bør en monitor med passende mellemrum aflægge de implanterende afdelinger besøg.

8. Konklusion

På baggrund af de foreliggende studier har rapportgruppen udarbejdet rekommandationer for profylaktisk ICD behandling ved iskæmisk hjertesygdom.

Rapportgruppen finder, at der i populationen af patienter med IHD og nedsat LVEF er en gruppe patienter, som baseret på epidemiologiske undersøgelser og eksisterende profylaktiske ICD studier har dårlig prognose med stor risiko for arytisk død. Denne patientgruppe vurderes at kunne profitere af profylaktisk ICD.

Det drejer sig om patienter med overstået myokardieinfarkt og nedsat ve. ventrikelfunktion (LVEF < 35%) samt:

- *Non-sustained VT (≥ 3 ventrikulære ekstrasystoler i løb) på 24-timers Holter optaget ≥ 4 uger efter AMI og*
- *Inducerbarhed ved invasiv elektrofysiologisk undersøgelse (i henhold til en elektrofysiologisk standardprotokol).*

For denne patientkategori anbefaler rapportgruppen profylaktisk ICD implantation.

Rapportgruppen anbefaler endvidere, at alle patienter som får implanteret profylaktisk ICD i henhold til ovenstående rekommandationer nøje følges gennem et register efter særlige retningslinier.

Derudover finder rapportgruppen, at andre højrisikopatienter med overstået myokardieinfarkt og LVEF < 30%, herunder patienter med bredt QRS ≥

120ms, i NYHA klasse III, atrieflimren eller diabetes mellitus, formentlig vil kunne profitere af profylaktisk ICD. Rapportgruppen kan dog ikke på det aktuelle foreliggende evidensgrundlag anbefale profylaktisk ICD for disse patientgrupper, men igangværende studier vil afklare indikationen for profylaktisk ICD indenfor få år.

Appendix

Elektrofysiologisk stimulationsprotokol (30):

Ét kateter undersøgelse.

S1:CL 600 og 400 ms. RVapex og RVOT.

Korteste koblingsinterval for ekstrasysole (S2, S3 eller S4): 200 ms. Start i sen diastole, 10 ms decrement.

Under S2S3 og S2S3S4 stimulation er koblingsinterval for S2 hhv. S2S3 refraktærperiode + 10 ms eller nærmeste derover, som giver capture

RVapex	600 ms	S2, derefter	S2S3
RVapex	400 ms	S2, derefter	S2S3
RVOT	600 ms	S2, derefter	S2S3
RVOT	400 ms	S2, derefter	S2S3
RVOT	600 ms	S2S3S4	
RVOT	400 ms	S2S3S4	
RVapex	600 ms	S2S3S4	
RVapex	400 ms	S2S3S4	

Endepunkter:

- Sustained (> 30 s) monomorf VT (uanset induktionsmåde) eller
- Sustained polymorf VT eller VF, hvis induceret med S2 eller S2S3 (induktion med S2S3S4 *kan* anses for uspecifikt)

Der stilles ikke krav om reinduktion eller non-supprimerbarhed med iv antiarytmikum.

Anvendte forkortelser:

AMI	Akut myokardieinfarkt
ATP	Antitakykardipacing (ICD funktion)
CABG	Koronar bypass operation
DDD	Pacemakerkode: dobbeltkammerfunktion: atrium og ventrikel
DFT	Defibrilleringstærskel
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HRT	Hjertefrekvensturbulens
HRV	Hjertefrekvensvariabilitet
ICD	Implanterbar cardioverter defibrillator
IHD	Iskæmisk hjertesygdom
KAG	Koronararteriografi
LVEF	Venstre ventrikels udrykningsfraktion
NNT	Number needed to treat

PCI/PTCA	Perkutan koronar intervention
RVapex	Højre ventrikels apex
RVOT	Højre ventrikels udløbsdel
SAECG	Signal midlet EKG (registrering af 'sene potentialer')
VES	Ventrikulære ekstrasystoler
VF	Ventrikelflimren
VT	Ventrikulær takykardi
VVI	Pacemakerkode: enkeltkammerfunktion i ventrikel

Akronymer for ICD-studier omtalt i rapporten:

AVID	The Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators Trial
CABG-Patch	Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillator in Chronic Heart Failure Trial
DINAMIT	The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial
MADIT (I)	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (I)
MADIT II	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II
MUSTT	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
SCD-Heft	The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

9. Referencer

1. Priori S, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:1374-1450.
2. Maggioni AP, Suanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. Circulation 1993;87:312-22.
3. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Schooperl M, Mauss O. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. J Am Coll Cardiol 1999;33:1895-902.
4. Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. Circulation 1996;94:432-6.

5. La Rovere MT, Bigger JT, Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.
6. Zabel M, Klingenhöben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998;97:2543-50.
7. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:722-30.
8. Soejima K, Stevenson G. Ventricular Tachycardia Associated With Myocardial Infarct Scar. A Spectrum of Therapies for a Single Patient. *Circulation* 2002;106:176-9.
9. Crystal E, Connolly SJ. Evolution of the Implantable Cardioverter Defibrillator. *Lancet* 2002;359:1362-3.
10. Gold MR, Higgins S, Klein R, et al. Efficacy and Temporal Stability of Reduced Safety Margins for Ventricular Defibrillation. Primary Results From the low Energy Safety Study (LESS). *Circulation* 2002;105:2043-8.
11. Winters SL, Packer DL, Marshlinski FE, et al. Consensus Statement on Indications, Guidelines for use, and Recommendations for Follow-up of Implantable Cardioverter Defibrillators. *PACE* 2001;24:262-9.
12. Arbejdsgruppe nedsat af Dansk Cardiologisk Selskab. Behandling med pacemaker og implanterbar defibrillator. Klaringsrapport 1999;3:1-31.
13. The Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
14. Hauer RNW, Aliot E, Block M, et al. Indications for implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy (ESC Guidelines). *Eur Heart J* 2001;22:1074-1081.
15. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for implantation for cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. Summary article. *Circulation* 2002;106:2145-61.
16. Bigger JT, et al. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery (CABG-Patch). *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
17. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia (MADIT I). *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40.
18. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease (MUSTT). *N Engl J Med* 1999; 341:1882-90. (correction: *N Engl J Med* 2000; 342:1300).
19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction (MADIT II). *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
20. Lee KL, Hafley G, Fisher JD, et al. Effect of implantable defibrillators on arrhythmic events and mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002;106:233-8.
21. U.S. Food and Drug Administration. Premarket Approvals. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?ID=6391>. August 5, 2002:1-24.
22. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HeFT and MADIT-II. *Am J Cardiol* 1999;83:91D-97D.
23. Hohnloser SH, Connolly SJ, Kuck KH, et al. The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT): study protocol. *Am Heart J* 2000;140:735-9.
24. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of medical therapy, pacing, and defibrillator in chronic heart failure (COMPANION) trial. *J Card Fail* 2000;6:276-85.
25. Abildstrøm SZ, Rask-Madsen C, Ottesen MM, Torp-Pedersen C, Køber L, on behalf of the TRACE Study Group. Left ventricular systolic dysfunction is equally effective in predicting sudden cardiovascular death as well as non-sudden death following an acute myocardial infarction (abstract). *PACE* 2000;23(4):644.
26. Køber L, Thomsen PEB, Møller M, et al. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised study. *Lancet* 2000;356:2052-8.
27. 1999 Hjertestatistik. Hjerteforeningen og DIKE 2000.
28. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from the MADIT. *Circulation* 1998;97:2129-35.
29. Boriani G, Biffi M, Martignani C, Gallina M, Branzi A. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *Eur Heart J* 2001;22:990-6.
30. MADIT Executive Committee. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT): Design and Clinical Protocol. *PACE* 1991;14:920-7.

Forskellige ICD-enheder og elektrodetyper



	Integrated Bipolar/Two Coils	True Bipolar/One Coil	True Bipolar/Two Coils
Screw-In	<p>6945</p> <p>12 mm</p>	<p>6943</p> <p>9 mm</p>	<p>6947</p> <p>8 mm</p>
Tined	<p>6942</p> <p>12 mm</p>	<p>6932</p> <p>9 mm</p>	<p>6944</p> <p>8 mm</p>