

MODERNE PROGRAMMERING AV ICD

Torkel Steen, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Artikkelen bygger på innlegg på Cardiologisk Selskaps høstmøte, men er litt utvidet, etter ønske fra *Hjerteforum*. Like etter møtet kom *MADIT-RIT*-studien (12), som tilsa vesentlige endringer. Artikkelen skiller seg derfor fra innlegget på Høstmøtet på viktige punkter.

Studiene som har vist overlevelsesgevinst av ICD (implanterbar cardioverter defibrillator), brukte stort sett én eller to takykardisoner, med lave grenser og mest DC-støt. Dette ga høy andel uberettigede støt (i størrelsesorden 30-50 % av alle støt) og ca. 6 ganger flere støt i behandlingsgruppen enn det var plutselig hjertedød i kontrollgruppen, dvs. «unødvendige støt» (1). Utviklingen har derfor gått i retning av flere soner, høyere sonegrenser og mer ATP (anti-takykardi-pacing, dvs. serier med ca. 8 pulser med sykluslengde litt kortere enn takykardien, for å bryte den). Standardisert programmering har vist seg å være like god eller bedre enn «skreddersydd» programmering for hver pasient (2). Standardisering bidrar trolig til kvalitetssikring ved mindre rom for tilfeldigheter. Programmet skal ivareta sikkerheten for at livstruende episoder får effektiv behandling i tide, men samtidig minimalisere antallet terapier. DC-støt er smertefullt, reduserer livskvalitet og er assosiert med økt mortalitet og morbiditet. Det er usikkert om støtene er markør for alvorligere sykdom eller om de i seg selv er sykdomsforverrende, slik noen mener (3).

Forskjell på primær- og sekundærprofylakse?

Primærprofylaktisk ICD er implantert pga. høy risiko for dødelig ventrikulær arytmi, oftest pga. nedsatt ventrikkelfunksjon, med EF < 35 %. Sekundærprofylaktisk ICD er implantert pga. overlevd hjertestans eller ventrikulær arytmi med alvorlig påvirkning. Internasjonalt legges det nå mer primærprofylaktisk enn sekundærprofylaktiske ICD,

mens vi i Norge fortsatt har flest sekundærprofylaktiske. Tidlige studier av programmering er gjort på blanding av primær- og sekundærprofylakse. De senere, større studiene er gjort på primærprofylakse. Evidensgrunnlaget er derfor dårligere for programmering av sekundærprofylaktiske ICD. Med høye sonegrenser og lange deteksjonstider som beskrevet nedenfor, kan intermitterende undersensing tenkes å føre til at terapi ikke blir gitt, eller at pasienten synkoperer eller utvikler «sjokkresistent» VF mens ICD venter på å gi terapi. Det er etter min oppfatning ikke gode grunner til å anta at dette er annerledes ved sekundær- enn ved primærprofylakse. Etter *MADIT-RIT* (12) syns jeg det er vanskelig å legge til grunn at den påviste overlevelsesgevinsten ved «moderne» programmering bare gjelder primærprofylakse. Jeg har derfor ekstrapolert kunnskapen om programmering fra primærprofylakse til sekundærprofylakse. Dette kan selvsagt diskuteres.

Sonegrenser

En ICD klassifiserer takyarytmier i soner, som man velger. Nederst legges én eller to VT-soner (soner for ventrikkeltakykardi, VT). Siden VT kan behandles med ATP, programmeres det som regel ATP i disse sonene. Over VT-sonen(e) legges VF-sonen. Ventrikkelflimmer (VF) kan ikke behandles med ATP, men en svært rask VT kan. Derfor er det ingen eller bare én ATP i VF-sonen, før sjokkene. Jo høyere nedre sonegrense, jo mindre risiko for uberettiget terapi for SVT (supraventrikulær takykardi, som ikke skal behandles av ICD). På den annen side vil man kunne gå glipp av ønsket terapi for VT. Ved kjent VT må man som regel legge nedre sonegrense under frekvensen for VT. Disse pasientene får etter mitt programmeringsforslag tre soner. Hos de øvrige gjøres nederste sone til monitorsoner (ICD lagrer episodene, men behandler dem ikke), slik at de får to aktive soner. Neste

sonegrense må basere seg på studier. *PainFREE Rx II* (4) brukte 188. *RELEVANT* (5) og *PREPARE* (6) brukte 182. *EMPIRIC* (2) brukte 200 som grense for rask VT-sonen. I *MADIT-RIT* (12, 12b) ga nedre grense på 200 mindre uberettiget terapi og bedre overlevelse enn i kontrollgruppen, med grense på 170. Mange supraventrikulære arytmier, både AVNRT (AV-nodal reentryta-kykardi) og rask atrieflimmer, har ventrikkel-frekvens i området 150-170/min.

En større studie fikk svært gode kliniske resultater av en enkelt sone fra 220, bare med sjokk, ved primærprofylakse ved koronar- og ikke-koronar hjertesvikt (7). En god oversiktsartikkel (8) anbefaler samme grense for den øvre VT-sonen ved primær- og sekundærprofylakse.

VF-grense på 250 er godt undersøkt for Medtronic-ICD, ved *PainFREE Rx II*, *PainFREE Rx I* (9), *PREPARE*, *EMPIRIC* og *RELEVANT*. For andre merker, som ikke har FVT-sone «inne i» VF-sonen, var evidens inntil nylig mer begrenset. Clementy et al (7) fikk gode resultater med 220, i blandede merker. I *MADIT-RIT* (12), som brukte Boston-*devices*, hadde studiearm «C» gode resultater med VF-grense på 250, men resultatene var kanskje enda bedre i studiearm «B», med 200. Det er etter min oppfatning grunnlag i litteraturen for valg av VF-grense et sted i området 200-250 for MDT og BSC-*devices*. Selv om de andre merkene har litt andre deteksjonstellere, som beskrevet nedenfor, vil også disse være relativt robuste for en og annen undersensing ved høye frekvenser. Der man ikke kan forvente at ATP kan ha effekt (lang QT-tid-syndrom, Brugada-syndrom og hypertrofisk kardiomyopati (HCM) uten kjent arytmi), bør man bruke énsone-programmering med VF-grense 220, støttet av studien til Clementy (7).

Deteksjonsmåter og -tider

Arytmien må ha en viss varighet før ICD tar hensyn til den. Varigheten regnes ofte i antall korte intervaller etter hverandre (konsekutiv teller). Dersom ett intervall er for langt, resettes telleren til null i Medtronics konsekutive teller. Biotronics teller er inkremental og dekremental. Korte intervaller teller opp 1, lange teller ned 1. Først etter fem konsekutive lange intervaller vil telleren

resettes til null. Et mye brukt alternativ er «probabilistisk» teller, «X av Y»: Antall korte intervaller (X) i et rullende vindu (Y). Dette egner seg for VF eller rask VT, der ett og annet signal kan være for lite til å bli senset. På den annen side vil også en uregelmessig arytmi som rask atrieflimmer lett kunne fylle kriteriene for episode, når man bruker «X av Y». Medtronic bruker konsekutiv teller i lavere soner og probabilistisk (X av Y) i den øverste VT-sonen (FVT via VF) og VF-sonen. Antallet intervaller er programmerbart. Biotronik bruker inkremental/dekremental teller i begge VT-sonene og X av Y i VF-sonen, med programmerbart antall intervaller. Guidant/Boston bruker probabilistisk i alle sonene: En 8/10-teller definerer inngang til episoden. Så starter et tidsvindu som er åpent så lenge 6/10 intervaller er kortere enn sonegrensen. Det er lengden på tidsvinduet som er programmerbart, ikke antallet intervaller. St. Jude Medical har en teller der hvert intervall klassifiseres og telles («binning») ut fra intervallets egen lengde og snittet av intervallet og de tre foregående. Dette likner «X av Y» ved at intermitterende undersensing ikke fører til non-deteksjon. Alle telesystemene som er aktuelle i rask VT-sone er dermed ganske robuste mot intermitterende undersensing.

Mange intervaller eller et langt tidsvindu før episodestart defineres, gjør ICD-en «treg på avtrekkeren». Dette gir mindre uberettiget terapi, mindre unødvendig terapi og bedre kliniske utfall (5, 6), fordi hjertet får bedre tid til selvterminering av *non-sustained* VT (NSVT) og ICD-en blir mindre sårbar for å bli «lurt» av atrieflimmer. Disse studiene er gjort med probabilistisk teller satt til 30/40. *MADIT-RIT* (12) utvidet dette vesentlig: I studie-arm «C» satte man deteksjonstiden til 60 s i sonen < 200/min, 12 s i sonen 200-250/min, og 2,5 s i sonen > 250/min. I studie-arm «B» valgte man 2,5 s fra 200/min og oppover, med minst like gode resultater, og mye bedre resultater enn i kontrollgruppen («A»), som hadde de tradisjonelle 2,5 s < 200/min og 1 s > 200/min. Ved frekvens 220 tilsvarer 12 s forsinkelse ca. 52 intervaller. Ved 250 tilsvarer 2,5 s forsinkelse ca. 18 intervaller. Det kan være en pekepinn for valg av antall intervaller for de andre merkene. Ved LQTS, der korte løp med torsade des pointes ikke

nødvendigvis bør behandles, kan man gå til 5 s også i VF-sonen.

Terapier

PainFREE Rx I (9) viste at gjentatt ATP kan virke, selv om første ikke gjør det. Man brukte (minst) 2 *burst* i FVT-sonen helt opp til 250/min med god effekt (omslag i ca. 75 %). I *PainFREE Rx II* (4) var det ingen forskjell i median episodevarighet mellom «ATP først-armen» og «sjokk straks-armen». Det er ingen nye, gode studier som gir sikkert svar på optimal ATP (1). Eldre studier, gjort på induserte VT-er, har begrenset relevans for spontan VT. I begge *PainFREE*-studiene brukte man *burst* på 8 sykkluser på 88 % av arytmiens sykluslengde, og 10 ms *scan decrement* (hver serie med pulser gjøres litt raskere) mellom *burstene*. *RELEVANT* og *PROVE* brukte også *burst* 8/88 %. Terapien er ikke spesifisert i *EMPIRIC* og *PREPARE* ut over at det var ett *burst*. *PROVE* (10) brukte 2 *burst* i VT-sonen helt opp til 222. 8,5 % av pasientene (primærprofylakse uten tidligere VT) fikk terapi for VT. Ved primærprofylakse må man anta at det er særlig viktig å unngå sjokk. Jeg mener vi bør velge to ATP 8/88 % i FVT-sonen (som i *PainFREE I* og *PROVE*) og 2 *burst* og 2 *ramp* i VT-sonen, både ved primær- og sekundærprofylakse. Det er en utbredt oppfatning at det skal brukes fullenergisykk fra første terapi (6, 8). Det bidrar trolig til færre mislykkede støt og det gir en viss forsinkelse i første terapi, som anses ønskelig, jf. gode resultater ved lange deteksjonstider. At man nå ofte ikke induserer VF og tester sjokkfunksjonen ved implantasjon, taler for å bruke fullenergisykk. Jeg har ikke gått inn i litteraturen omkring sjokkform og -polaritet denne gangen, og har derfor ikke grunnlag for å anbefale annet enn leverandørens standardinnstilling. At sjokkvirkningen på arytmi er en probabilistisk funksjon, taler for å alternere sjokkpolariteten, men det er ingen innsikt om dette.

Diskriminatorer

Diskriminatorer er algoritmer som skal skille SVT fra VT, og brukes bare i VT-sonene. Klassiske diskriminatorer er «Stability»,

som skiller ut atrieflimmer ved at intervallvariasjonen overstiger en viss grense, og «Onset», som skiller ut sinustakykardi ved at den ikke starter brått. En klassisk og ganske pålitelig diskriminator sammenlikner frekvensen i atrium (A) og ventrikkel (V). Er $V > A$, er det VT. Problemer med atriesensing kan lure denne diskriminatorene. Takykardier der $A = V$ kan enten være atrial takykardi med 1:1-ledning til ventrikler, eller VT med 1:1 retrograd ledning, evt. AVNRT eller AVRT. For å skille disse ser noen diskriminatorer på den relative *timing* mellom atrie- og ventrikkelsignalene. Flere av merkene har også morfologidiskriminator, dvs. at ICD vurderer ventrikkelsignalet form. Det vil oftest være forskjellig ved VT og når aktiveringen går i ledningssystemet, som ved SVT. Men de fleste morfologidiskriminatorer har svakheter. Diskriminatorene kombineres i ulike «pakker», som samlet skal gi høy sensitivitet og spesifisitet. Litteraturen om diskriminatorer er uoversiktlig, da det er utallige variasjoner/kombinasjoner, store forskjeller mellom merkene og svært viktig hvilke pasientgrupper undersøkelsene gjøres på. Produsentene har ofte imponerende tall for sensitivitet og spesifisitet, men de kan noen ganger være vanskelig å få til å harmonere med klinisk inntrykk. I *EMPIRIC* brukte man alt som fantes i Medtronic-modellen, unntatt «Stability» (pasienter med atrieflimmer i anamnesen var ekskludert), og mente det reduserte forekomsten av uberettigede støt. I Medtronic bør man bruke «PR-logic» (en «pakke» som ser på atrie- og ventrikkelsignaler og *timing* mellom dem) i tokammermodellene, «Wavelet» (morfologi) i alle modeller og «Onset» og «Stability» i én-kammermodellene. I Guidant/Boston bør man bruke «Rhythm ID» (en «pakke» med morfologi som viktig bestanddel). Biotronics tokammermodeller har en «pakke» kalt «SMART», som kan sies å være integrert i deteksjonen. Den inneholder ingen morfologidiskriminator og vurderer ikke den relative *timing* mellom A og V i $A = V$ -takykardier. Dens svakhet er derfor arietakykardier, men ellers fungerer den godt og er enkel i bruk: Skru den på. Énkammermodellene har bare «Onset» og «Stability». St. Jude Medical har et kompleks system med utallige variasjonsmuligheter. Mansour & Khairy (8) drøfter fordeler

Forslag til standardprogrammering

(Se under for ICD ved kanalopatier og HCM)

VT-sone - Deteksjonsantall/-tid	Hvis pas. har hatt VT med kjent frekvens: 10 bpm < denne. Hvis pas. ikke har hatt VT: 170/min, men uten terapi (monitorsoner) 100 (MDT, SJM) (= maks. tilgjengelig) 60 (BIO) (= maks. tilgjengelig) 60 sek. (GDT/BSC)
VT 2 (FVT)-sone - Deteksjonsantall/-tid	200/min 30/40 (MDT via VF) 30 (BIO) 30 (SJM, return to SR 5) 10 sek. (GDT, BSC)
VF-sone - Deteksjon	250/min 30/40 (MDT) BIO: Maks tilgjengelig i modellen 20 (SJM) 2,5 sek. (GDT, BSC)
Diskriminatorer	Felles: Timeout OFF. Øvre grense 200/min
MDT	Enkammer: Wavelet, Onset, Stability Tokammer: PR-logic og Wavelet (Flere finnes i noen modeller, bl.a. T-Wave suppression - bruk dem)
BSC/GDT	Rhythm ID
SJM	Morphology: Passive, 45 %, 5/8 Sudden onset: On 20 % Interval stability: On, delta 40 ms AVA (tokammer): On, delta 80 ms VT therapy timeout: Off (kan gi DC støt selv om ikke all ATP er brukt opp) MTF (eldre modeller): Off (kan gi uønsket DC-støt i lav sone)
BIO	SMART
VT1 terapier	- 2 burst 8/88 %, 10 ms scan, readaptiv - 2 ramp 8/start 88 %, 10 ms readaptiv MDT: Smart mode OFF BIO: ATP optimization OFF - DC max energy, alternerende
VT2-terapier	- 1 burst 8/88 % - 1 ramp 8/start 88 % Forøvrig som i VT1-sonen
VF-terapi	- ATP før eller under lading - DC maks. energi, alternerende
Brady*	VVI 35, eller i henhold til klinisk paceindikasjon
Postsjokk brady	DDD 70, evt. VVI 70 om ikke annet er mulig

*Tilpasninger for spesielle grupper

og ulemper ved ulike diskriminatorer, spesielt St. Jude Medicals. Våre erfaringer med St. Jude Medicals morfologidiskriminator er blandede, og jeg foreslår at den settes passiv, og først gjøres aktiv når man ser at den diskriminerer korrekt. De nye modellene (fra høsten 2012, fra og med «Ellipse»), har en ny morfologidiskriminator, som det er knyttet store forventninger til.

Hvor langt opp i sonene skal diskriminatorer brukes? I PainFree II var det ikke diskriminatorer i FVT-sonen. MADIT-RIT «B» hadde ikke diskriminator over 200, mens studiearm «C» hadde diskriminator helt til 250/min. I de øvrige studiene nevnt over er det ikke spesifisert hva som var øvre grense for diskriminatorene, men trolig har grensen for dette ligget noe under 200, i tråd med Medtronics standardinnstilling. Ved høye sonegrenser og lange deteksjonstider, vil diskriminatorer øke risikoen for underbehandling av VT, samtidig som faren for feildeteksjon av SVT er redusert fordi disse sjelden når opp i sonen. Studiene gjort på Medtronic med høye grenser og/eller lange deteksjonstider har ikke spesifisert at diskriminatorer var i bruk ved høye frekvenser. For de andre merkene mangler studier ang. dette. Mitt forslag i standardprogram er å la diskriminatorene virke opp til 200/min, men ikke lengre. Pasienter som faktisk har SVT med frekvenser over 200, må selvsagt ha diskriminatorer lengre opp. Det er vanlig å ikke sette noen tidsgrense for diskriminatorene.

Bradyprogrammering

En ICD er også en pacemaker, og det er fristende å bruke den som det. DAVID-studien viste at tokammer pacing hos pasienter uten pacemakerindikasjon, gir dårlige resultater. Høyre ventrikkelpacing kan disponere for svikt og atrieflimmer. *Blanking*-perioder i tokammerprogrammet gir en viss fare for proarytmi og undersensing og begrenser programmeringsmulighetene for takyprogrammet (11, s 361-367). Standard bør være VVI 35 dersom det ikke er ordinær pacemakerindikasjon eller andre, klare grunner til å pace. Se tabell.

Forslag til standardprogrammering

Generelt: Standardprogrammet er et utgangspunkt, og skal fravikes ved behov, f.eks. ved problemer som følge av standardprogrammeringen, hvis pasienten har arytmier som tilsier spesiell programmering eller har så lett for å besvime at ICD må gjøres «raskere på avtrekkeren».

CRT-D: Bradyprogram velges for optimal CRT-funksjon. Høy MTR. 2:1-block rate så høy som mulig (korte PVARP og AVD). Vurder nødvendigheten av PMT-algoritmer. Skru av diskriminatorer dersom AV-blokk gjør SVT usannsynlig.

LQTS: Singel VF-sone fra 220. Deteksjon 30/40 (MDT), 30 (SJM), 5 s (BSC). Brady: Vurder DDD 70 eller DDDR dersom betablokker gir kronotrop inkompetanse. Bruk fortrinnsvis BSC ICD til denne pasientgruppen, pga. svært lav risiko for TWOS (T-wave oversens), som de ellers er ekstra utsatt for (11, side 279).

HCM uten kjent VT: Monitorsoner fra 170. VF-sone fra 220. Tokammer: Vurder DDD med kort AV-tid.

HCM med kjent VT: Som sekundærprofylakse.

ARVC: Individualiseres. VF-grense 250 for å tillate ATP også ved svært raske VT. Vurder flere ATP også i høy sone. Dersom nedre sonegrense settes < 200, vurder ekstra lang deteksjonstid for å unngå uberettigede støt.

Referanser

1. Wathen M. Implantable cardioverter defibrillator shock reduction using new anti-tachycardia pacing therapies. *Am Heart J* 2007;153:S44-S52
2. Wilkoff BL et al. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators. (EMPIRIC) *J Am Coll Cardiol* 2006;48:330-9
3. Sweeney MO et al. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm* 2010;7:353-360
4. Wathen MS et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical anti-tachycardia pacing versus shocks for spontaneous

- rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004;110:2591-2596
5. Gasparini M et al. A simplified biventricular defibrillator with fixed long detection intervals reduces implantable cardioverter defibrillator (ICD) interventions and heart failure hospitalizations in patients with non-ischaemic cardiomyopathy implanted for primary prevention: the RELEVANT [Role of long dEtection window programming in patients with LEft VentriculAr dysfunction, Non-ischemic eTiology in primary prevention treated with a biventricular ICD] study. *Eur H J* 2009;30:2758-2767
 6. Wilkoff BL et al. Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients. (PREPARE). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:541-500
 7. Clementy et al. Long-term follow-up on high-rate cut-of programming for implantable cardioverter defibrillators in primary prevention patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace* 2012;14:968-74.8. Mansour F, Khairy P: Programming ICDs in the modern era beyond out-of-the box settings. *PACE* 2011;34:506-20
 9. Wathen MS et al. Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease (PainFREE Rx I). *Circulation* 2001;104:796-801
 10. Saeed M et al. Programming antitachycardia pacing for primary prevention in patients with implantable cardioverter defibrillators: Results from the PROVE-trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1349-54
 11. Al-Ahmad A, Ellenbogen KA, Natale A and Wang PJ: Pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. An experts manual. Cardiotext Publishing, Minneapolis, USA, 2010
 12. Moss AJ et al: Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming (MADIT-RIT). *NEJM* 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1211107
 - 12b. Schuger C et al: Multicenter automatic defibrillator implantation trial: MADIT-RIT: Background, rationale and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17(3):176-185