

STAND VAN ZAKEN

De implanteerbare defibrillator

INDICATIES EN COMPLICATIES VAN DE ICD

T.A. (Tim) Simmers en Frank A.L.E. Bracke

Het implanteren van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) is geïndiceerd als secundaire preventie van plotse hartdood bij patiënten die een levensbedreigende kamerritmestoornis hebben overleefd die geen omkeerbare of behandelbare oorzaak had.

Een ICD is geïndiceerd als primaire preventie van plotse hartdood bij patiënten met een linker-ventrikel-ejectiefractie (LVEF) $\leq 35\%$.

Een biventriculaire ICD is geïndiceerd bij patiënten met hartfalen \geq klasse II volgens de 'New York Heart Association'-classificatie, een verbreed QRS-complex en een LVEF $\leq 35\%$.

Richtlijnen maken geen onderscheid tussen man of vrouw of naar leeftijd, maar in de literatuur is er geen bewijs voor sterftereductie door ICD-therapie bij vrouwen en bij patiënten ≥ 70 jaar. Dit is relevant in de discussie over kosteneffectiviteit van de behandeling.

Plotse dood komt het vaakst voor bij patiënten met een LVEF $\geq 35\%$; het effect van ICD's als primaire preventie is bij hen echter niet onderzocht.

De belangrijkste complicaties na ICD-implantatie zijn onterechte ICD-shocks en disfunctioneren van geleiders. Geautomatiseerde thuismonitoring maakt het mogelijk om technische defecten vroegtijdig te signaleren.

Plotse hartdood treft per jaar ongeveer 1 op de 1000 Nederlanders.¹ Een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) heeft als belangrijkste taak om plotse hartdood te voorkomen bij een geselecteerde groep patiënten die daar een verhoogd risico op heeft.

ICD TER PREVENTIE VAN PLOTSE HARTDOOD

Implantatie van een ICD kan als primaire of secundaire preventie van plotse hartdood geïndiceerd zijn. Om te bepalen wie het meest gebaat is bij een ICD moeten risicofactoren voor plotse hartdood bekend zijn. De indicatie voor secundaire preventie werd als eerste omschreven.

SECUNDAIRE PREVENTIE

In 1985 ging de Amerikaanse Food and Drug Administration akkoord met de 1e ICD-indicatie: tweemaal succesvol gereanimeerd zijn. De veronderstelling was dat het eenmaal doormaken van een levensbedreigende kamerritmestoornis een verhoogd risico geeft op een vergelijkbare stoornis in de toekomst. Het implanteren van een ICD bij deze patiënten geldt tegenwoordig als secundaire preventie en leidt tot minder sterfte ten opzichte van een andere, bijvoorbeeld medicamenteuze therapie.

Catharina Ziekenhuis, afd. Cardiologie, Eindhoven.

Dr. T.A. Simmers en dr. F.A.L.E. Bracke, cardiologen.

Contactpersoon: dr. T.A. Simmers

(tim.simmers@catharinaziekenhuis.nl).

Secundaire-preventietrials Pas in 1995 werd de eerste gerandomiseerde studie gepubliceerd die dit effect heeft aangetoond.² Dit Nederlandse onderzoek vergeleek 2 behandelingen, ICD-implantatie en antiaritmische medicatie, bij patiënten met een oud myocardinfarct die gereanimeerd waren vanwege een levensbedreigende kamerritmestoornis. De patiënten ondergingen geprogrammeerde elektrische hartstimulatie. Daarbij worden multi-elektrodekatheters vanuit de lies naar het hart geleid, waarna volgens een vast protocol wordt geprobeerd een ritmestoornis op te wekken door met pacing en extrastimuli extrasystolen na te bootsen. Hoewel de antiaritmische medicatie steeds werd aangepast wanneer kamerritmestoornissen optraden, was er significant meer sterfte in de medicamenteus behandelde groep dan in de ICD-groep. Grotere trials uit de Verenigde Staten (AVID), Duitsland (CASH) en Canada (CIDS) volgden, met als resultaat dat sinds de 2e helft van de jaren 90 het overleven van een enkele levensbedreigende kamerritmestoornis een klasse 1-indicatie is voor een ICD.³⁻⁵ Een belangrijke voorwaarde is dat de patiënt geen ritmestoornis met een omkeerbare of behandelbare oorzaak mag hebben gehad, zoals kamervibrilleren bij een acuut myocardinfarct of een elektrolytstoornis.

PRIMAIRE PREVENTIE

Bij de meeste levensbedreigende hartritmestoornissen wordt niet tot reanimatie overgegaan, omdat de plaats waar iemand een hartstilstand krijgt dit niet toelaat of omdat er geen mensen in de buurt zijn die een reanimatie kunnen uitvoeren. Maar zelfs wanneer iemand een hartstilstand krijgt in bijzijn van andere mensen – en er dus de mogelijkheid is tot reanimatie – overlijdt de meerderheid van patiënten. De grootste uitdaging voor onderzoekers op het gebied van ICD-therapie in de jaren 90 was dan ook om de risicopatiënten te identificeren die nog geen fatale ritmestoornis hadden gehad en baat zouden hebben bij een profylactische ICD-behandeling.

Primaire-preventietrials Klinische kenmerken van de patiënten in de secundaire-preventietrials wijzen al de weg naar deze latere primaire-preventietrials: meer dan 75% had coronairlijden of een eerder myocardinfarct, en de overgrote meerderheid een verminderde tot sterk verminderde linkerkamerfunctie met ejectiefracties van gemiddeld 35% of lager.

De eerste 2 primaire-preventiestudies zijn in 1996 (MADIT) en 1999 (MUSTT) gepubliceerd.^{6,7} De opzet van beide studies was vergelijkbaar. Om te waarborgen dat alleen patiënten met een hoog risico op een hartstilstand werden geïncludeerd, moesten zij aan een aantal criteria voldoen: (a) een myocardinfarct in de voorgeschiedenis; (b) een ejectiefractie van de linker ventrikel (LVEF) $\leq 35\%$; (c) kortdurende kamerritmestoornissen

geobserveerd met holterregistratie; en (d) een opwekbare kamertachycardie of kamervibrilleren tijdens geprogrammeerde elektrische hartstimulatie. Patiënten werden vervolgens gerandomiseerd tussen medicamenteuze behandeling en ICD-implantatie. Beide studies lieten een significante afname van sterfte zien in de ICD-groep; met een 'number needed to treat' (NNT) van < 5 om bij 1 patiënt sterfte te voorkomen. Deze resultaten waren indrukwekkend en hebben ertoe geleid dat de ICD eind jaren 90 ook als primaire preventie van plotse dood werd erkend bij deze hoogrisicopopulatie.

Enkele kritische kanttekeningen zijn echter op hun plaats. Ten eerste werd minder dan 30% van de patiënten in deze studies met een bètablokker behandeld. Een bètablokker geldt tegenwoordig als een van de hoekstenen van de medicamenteuze behandeling van patiënten met ischemische hartziekte en zorgt voor mortaliteitsreductie. Het is mogelijk dat de hogere sterftecijfers in de patiëntengroep die medicamenteus behandeld werd, verklaard worden door de suboptimale medicamenteuze behandeling die zij kregen, namelijk zonder deze bètablokkers. Onderbehandeling kan met andere woorden een 'onterechte' sterftereductie suggereren voor de ICD-behandelde arm. Ten tweede was er een sterke selectiebias door de opzet van de studie: patiënten zonder spontane kamerritmestoornissen, met betere ejectiefracties of zonder ischemische hartziekte waren niet geïncludeerd.

In de periode 2002-2005 zijn er nog 3 grote primaire preventie studies gepubliceerd. Binnen de populatie met ischemische hartziekte (MADIT-II), non-ischemische hartziekte (DEFINITE) of beide (SCD-HeFT) werd alleen de ejectiefractie als inclusiecriteria gebruikt.⁸⁻¹⁰ Vergeleken met de eerdere studies was deze studiepopulatie in theorie minder ziek en kregen patiënten modernere medicamenteuze behandeling met onder andere een bètablokker. Deze 3 studies toonden minder sterfgevallen in de groep patiënten die een ICD kregen, maar de NNT was 4-5 maal hoger dan in eerdere trials. Methodologische kanttekeningen daargelaten is de ICD op basis van deze trials sinds 2006 geïndiceerd voor de primaire preventie van plotse dood, zowel bij patiënten met ischemische als non-ischemische cardiomyopathie met een LVEF $\leq 35\%$. Patiënten met zeldzame aandoeningen, zoals erfelijke elektrische hartziekten – bijvoorbeeld het lange-QT-syndroom – neuromusculaire aandoeningen en zeldzame cardiomyopathieën, kunnen in de praktijk ook voor een ICD in aanmerking komen, maar dit laten wij hier buiten beschouwing.

CARDIALE RESYNCHRONISATIE BIJ HARTFALEN

Dat patiënten met een ICD ook vaak hartfalen hebben, zal niet verbazen. Deze patiënten hebben immers doorgaans een lage ejectiefractie en een structurele hart-

ziekte. Deze patiënten zouden baat kunnen hebben bij cardiale-resynchronisatietherapie (CRT) – ook wel biventriculaire ‘pacing’ genoemd – of bij een biventriculaire ICD (CRT-D). Bij een biventriculaire ICD wordt er in aanvulling op de geleider in de rechter kamer die zo nodig elektrische shocks afgeeft (de ‘shocklead’), via de sinus coronarius ter hoogte van de posterolaterale wand van de linker ventrikel een geleider geplaatst die zoals bij een gewone pacemaker het hart stimuleert en tot contractie brengt (de ‘pacinglead’). De hypothese is dat het niet synchroon verlopen van de kamercontracties (mechanische ‘dyssynchrony’) daardoor minder vaak optreedt en dat de pompfunctie van het hart wordt verbeterd door het hart met de juiste timing continu op 2 plaatsen te pacen. Studies gepubliceerd in de periode 2001-2005 hebben laten zien dat het implanteren van een biventriculaire ICD bij patiënten met een verbreed QRS-complex – meestal door een linker bundeltakblok – en matig tot ernstig hartfalen, bij circa 70% van de patiënten tot een vermindering van de klachten leidt.

Onderzoek naar sterftereductie De onderzoekers van 2 studies van voldoende omvang bekeken de sterftereductie bij patiënten met biventriculaire pacing. COMPANION onderzocht het verschil in sterfte tussen patiënten met optimale medicamenteuze hartfalenterapie en patiënten die CRT of plaatsing van een CRT-D ondergingen.¹¹ CARE-HF vergeleek de uitkomsten van optimale medicamenteuze hartfalenterapie met behandeling met CRT.¹² Beide studies toonden naast vermindering van klachten verbetering van de prognose met een mortaliteitsreductie in de COMPANION-studie van 24% ($p = 0,059$) in de CRT-arm en 36% ($p = 0,003$) in de CRT-D-arm, en in de CARE-HF-studie van 37% ($p < 0,002$) voor de CRT-arm ten opzichte van de medicatie-arm.

Studies in 2008-2010 bij patiënten met een minder gevorderd stadium van hartfalen tonen ook gunstige resultaten. De huidige Europese richtlijn stelt daarom dat implantatie van een biventriculaire ICD geïndiceerd is voor patiënten met hartfalen klasse II of hoger volgens de ‘New York Heart Association’-classificatie, die tevens een verbreed QRS-complex hebben en een LVEF $\leq 35\%$.¹³ De laatste jaren is het aantal ICD-dragers met een biventriculaire ICD dan ook sterk toegenomen, tot meer dan een derde van alle patiënten met een ICD.

KOSTENEFFECTIVITEIT VAN ICD'S

Hoe hoger de NNT van een behandeling is, des te belangrijker wordt de discussie over de kosteneffectiviteit ervan. Dit geldt met name voor een behandeling als ICD-implantatie met betrekkelijk hoge initiële aanschafkosten. Deze discussie is bijzonder actueel – in een tijd waarin stijgende zorgkosten kritische evaluatie van baten noodzakelijk maken –

en zeer complex. Het raakt aan het stellen van prioriteiten door publiek en medici, het vraagt om een kosteneffectiviteitsanalyse in heterogene populaties en het roept de nieuwe vraag op: wat zijn eigenlijk ‘acceptabele kosten’?

Vaak wordt als antwoord hierop een incrementele-kosteneffectiviteitsratio (IKER) van € 40.000 per jaar genoemd. De spreiding van IKER in de literatuur is groot, met bedragen tussen \$ 34.000 en > \$ 200.000. Een Markov-model voor een Europese primaire-preventiepopulatie noemde een IKER-spreiding van € 20.000-60.000 en identificeerde een aantal belangrijke factoren die de IKER bepalen: effectiviteit, gedefinieerd als de mortaliteitsreductie, de tijd tot ICD-vervanging en leeftijd bij implantatie.¹⁴

De kosteneffectiviteit wordt dus positief beïnvloed wanneer patiënten met het hoogste risico op hartdood worden geïdentificeerd, er ICD's met een langere levensduur worden ontwikkeld en wanneer ICD-implantatie plaatsvindt bij patiënten die geen op korte of middellange termijn levensbedreigende comorbiditeit hebben. Ten aanzien van dit laatste punt is het opvallend dat de huidige richtlijnen stellen dat een geschatte levensverwachting van minder dan 1 jaar een contra-indicatie is voor ICD-implantatie, terwijl het geciteerde Markov-model pas bij een levensverwachting van meer dan 7 jaar een acceptabele IKER berekent.

COMPLICATIES BIJ ICD-THERAPIE

Complicaties rondom ICD-implantatie zijn geen belangrijke kostenbepaler in de kosteneffectiviteitsanalyses, maar ze hebben wel grote invloed op de kwaliteit van leven, morbiditeit en mortaliteit van de ICD-drager. Er zijn verschillende complicaties bekend van de ICD en van de geleider (‘lead’) die de ICD met het hart verbindt.

ICD-complicaties De ICD-complicaties kunnen worden onderverdeeld in vroege complicaties, zoals bloedingen en pneumothorax, en late complicaties, zoals een ‘pocket’-infectie, een pocket-hematoom en lead-dislocatie. Pocket-hematomen en lead-dislocaties zijn de meest voorkomende complicaties met een incidentie van elk circa 2%; een pneumothorax wordt bij een kleine 1% van de patiënten met een ICD-implantatie gezien.¹⁵ Pocket-infectie wordt ook bij circa 1% van de patiënten beschreven en komt significant vaker voor na ICD-vervanging dan na een 1e implantatie.^{16,17}

Naast deze mechanische complicaties kan er sprake zijn van een elektrische complicatie: het optreden van onterechte ICD-shocks. Een ICD wordt geprogrammeerd om boven een bepaalde hartfrequentie een shock te geven, waarbij wordt verondersteld dat er in dat geval sprake is van een maligne kamerritmestoornis. De incidentie van onterechte shocks is 5%, met als meest voorkomende oorzaak atriumfibrilleren waarbij de kamerrespons snel

LEERPUNTEN

- **Het implanteren van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) is geïndiceerd als primaire of secundaire preventie van plots hartdood.**
- **Er is geen bewijs voor sterftereductie door ICD-therapie bij vrouwen en bij patiënten ≥ 70 jaar, maar in de richtlijnen wordt daar aan voorbij gegaan.**
- **Plotse dood komt het vaakst voor bij patiënten met een LVEF $\geq 35\%$. Het effect van ICD's als primaire preventie van plots hartdood is bij hen nog niet onderzocht.**
- **De belangrijkste complicaties na ICD-implantatie zijn onterechte ICD-shocks en disfunctioneren van geleiders.**

ler is dan de geprogrammeerde detectiegrens voor kamerfibrilleren.¹⁸ Onterechte shocks zouden minder vaak optreden als er een langere detectietijd en een hogere detectiegrens van de ICD geprogrammeerd zou worden, en als de medicamenteuze behandeling om de hartfrequentie te reguleren ('rate control') beter zou zijn. **Geleiderdefecten** De geleider is de achilleshiel van ICD-therapie. De geleider kan bewegen, waardoor isolatiedefecten en draadbreek kunnen ontstaan. Dit kan leiden tot onterechte ICD-shocks of het uitblijven van shocks die wél nodig zijn. De cumulatieve incidentie van disfunctie van de geleider is ongeveer 20% na 10 jaar. Geen enkel merk of model ICD is immuun voor deze problemen, maar ernstige complicaties door de geleiders van 2 merken ICD's die in Nederland worden gebruikt, hebben de afgelopen periode de berichtgeving gedomineerd. Er werden hoge incidenties van draadbreken en isolatiedefecten gerapporteerd: recent gepubliceerde data van de Nederlandse ICD-firma's beschrijven isolatieproblemen bij 6,9% van de geleiders van een bepaalde fabrikant na 5 jaar, sterk toenemend tot 36,6% na 8 jaar.¹⁹ De isolatiedefecten van de geleider van een andere fabrikant worden geschat op 17% na 5 jaar.²⁰ Extra controles en frequente vervanging van de geleiders gaat gepaard met stijgende kosten, risico's op procedurele complicaties en psychologische belasting van patiënten. Tegenwoordig kunnen de ICD's van alle grote merken uitgerust worden met een apparaatje dat via de telefoonlijn ('transtelefonisch') automatisch de – versleutelde – gegevens van de ICD naar een centrale computerserver stuurt. Daardoor wordt vroege opsporing van dreigende problemen vergemakkelijkt.

DE BEPERKINGEN VAN INDICATIESTELLING

Bij de genoemde studies veronderstelden de onderzoekers op basis van populatiegegevens dat patiënten met een verminderde linkerkamerfunctie een verhoogde kans hebben om plotseling te overlijden. Hoewel dat ontegen-

zeggelijk waar is, kunnen patiënten met een relatief gespaarde linkerkamerfunctie ook een verhoogd risico op plots overlijden hebben. Deze patiënten vallen echter buiten de boot van primaire preventie, omdat ze als groep niet onderzocht worden in studies en er dus geen richtlijnen voor hun behandeling worden opgesteld. Dat het om een aanzienlijk aantal patiënten gaat, blijkt onder andere uit het feit dat minder dan een derde van alle slachtoffers van plotse dood een ejectionfractie had van minder dan 35%.²¹ De ejectionfractie blijkt in studies bovendien weinig specifiek te zijn voor de sterfgetallen en het NNT.

Leeftijd De leeftijd van een patiënt speelt in de huidige richtlijnen geen rol bij de indicatiestelling voor een ICD. Hoewel de gemiddelde leeftijd van de patiënten in de studies minder dan 65 jaar was, worden er in de praktijk frequent ICD's geïmplantéerd bij veel oudere patiënten. Deze oudere groep patiënten is slecht bestudeerd. Er zijn aanwijzingen dat het risico op een plotse dood afneemt met het stijgen der jaren. Zo liet een meta-analyse van zelfs secundaire-preventietrials zien dat er geen sterftereductie was bij patiënten ouder dan 75 jaar die een ICD kregen,²² en in een andere studie bleek plotse dood bij patiënten boven de 80 jaar maar de helft zo vaak voor te komen als bij patiënten jonger dan 50 jaar.²³

Een kritische houding is gerechtigd bij het stellen van de indicatie voor een ICD-implantatie of vervanging bij patiënten boven de 75 jaar.

Geslacht Naast leeftijd geeft ook de man-vrouwverdeling in de studies reden om kritisch naar de richtlijnen te kijken. Aangezien nauwelijks 20% van de patiënten in de ICD-trials vrouw was, dringt zich de vraag op of de sterftereductie ook op hen van toepassing is. Het is in dit verband ook relevant dat vrouwen met ischemische hartziekte minder kans hebben op maligne kamerritmestoornissen dan mannen,²⁴ en dat non-ischemische cardiomyopathie juist vaker bij vrouwen voorkomt dan bij mannen.

Het lijkt hoogst onwaarschijnlijk dat de kostbare, gerandomiseerde multicentertrijs herhaald zullen worden om vragen over leeftijd en geslacht te beantwoorden. Het blijft voorlopig dan ook een dilemma of er in de praktijk bij oudere patiënten, mannen dan wel vrouwen, wel of niet moet worden over gegaan tot ICD-implantatie als primaire preventie van plotse dood.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: een formulier met belangenverklaring is beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A6328; klik op 'Belangenverstrengeling').

Aanvaard op 7 augustus 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6328

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP, et al. The incidence of sudden cardiac death in the general population. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:98-102.
- 2 Wever EFD, Hauer RNW, van Capelle FL, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation.* 1995;91:2195-203.
- 3 The antiarrhythmics 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.
- 4 Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac arrest study hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102:748-54.
- 5 Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable defibrillator against amiodarone. *Circulation.* 2000;101:1297-302.
- 6 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. Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1933-40.
- 7 Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. Randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter unsustained tachycardia trial investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:1882-90.
- 8 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial II investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with a myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-83.
- 9 Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al; Defibrillators in non-ischemic cardiomyopathy treatment evaluation (DEFINITE) investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350:2151-8.
- 10 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT) investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37.
- 11 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-50.
- 12 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E; Cardiac resynchronization-heart failure (CARE-HF) study investigators, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.
- 13 McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-1847.
- 14 Cowie MR, Marshall D, Drummond M, et al. Life-time cost-effectiveness of prophylactic implantation of a cardioverter defibrillator in patients with reduced left ventricular systolic function: results of Markov modeling in a European population. *Europace.* 2009;11:716-26.
- 15 Haines DE, Wang Y, Curtis J. Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications or death after cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation.* 2011;123:2069-76.
- 16 Al-Khatib SM, Luas FL, Jollis JG, et al. The relation between patients' outcomes and volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1536-40.
- 17 Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al. Complication rates associated with pacemaker or cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation.* 2010;122:1553-61.
- 18 Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:1903-11.
- 19 Theuns DA, Elvan A, De Voogt W, et al. Prevalence and presentation of externalized conductors and electrical abnormalities in Riata defibrillator leads after fluoroscopic screening: report from the Netherlands Heart Rhythm Association device advisory committee. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:1059-63.
- 20 Birnie DH, Parkash R, Exner DV, et al. Clinical predictors of Fidelis lead failure: report from the Canadian heart rhythm society device committee. *Circulation.* 2012;125:1217-25.
- 21 Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon sudden unexpected death study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1161-6.
- 22 Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH, et al. Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J.* 2007;28:1746-9.
- 23 Krahn AD, Connolly SJ, Roberts RS, Gent M. Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: implications for prevention of sudden death. *Am Heart J.* 2004;147:837-40.
- 24 Lampert R, McPherson CA, Clancy JE, Caulin-Glaser TL, Rosenfeld LE, Batsford WP. Gender differences in ventricular arrhythmia recurrence in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2293-9.