

Aus den Alb Fils Kliniken  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Kardiologie und Internistische Gefäßmedizin

**Mortalität und Morbidität nach primär- und  
sekundärprophylaktischer Implantation eines Defibrillators:  
Ergebnisse einer systemischen Nachuntersuchung**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Chachoua, Mouslim**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Schröder

2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Borst

Tag der Disputation: 03.06.2022

Meiner Frau Layla  
und unseren Kindern Lamis, Tamim und Iyas  
gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
I. Abkürzungsverzeichnis .....	V
II. Abbildungsverzeichnis .....	VII
III. Tabellenverzeichnis .....	IX
1 Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund.....	2
1.2 Rhythmusstörungen .....	3
1.3 Ätiologie .....	3
1.3.1 Ischämische Kardiomyopathie .....	3
1.3.2 Nicht ischämische Kardiomyopathie.....	3
1.4 Prävalenz .....	4
1.5 Therapiemöglichkeiten .....	4
1.6 ICD-Therapie.....	5
1.7 Fragestellung .....	5
2 Material und Methoden .....	7
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	7
2.2 Gruppenzuteilung .....	8

2.3	Patientenkollektiv und Follow-Up.....	8
2.4	Datenerhebung.....	9
2.5	Definition.....	9
2.6	Methode.....	10
2.7	Statistik.....	10
3	Ergebnisse.....	11
3.1	Datendarstellung.....	11
3.2	Soziodemographische Variablen: .....	12
3.3	Follow-Up.....	16
3.4	Schocktherapie: .....	17
3.4.1	Adäquate und inadäquate Schocktherapie:.....	20
3.4.2	Mortalität bei Patienten mit Schocktherapie: .....	22
3.4.2.1	Gesamte Schockgruppe .....	22
3.5	Häufigkeit einer Schocktherapie bei verstorbenen Patienten.....	27
3.5.1	Gesamtzahl an Schocks in der Mortalität-Gruppe.....	28
3.5.2	Adäquate und inadäquate Schocks in Mortalität Gruppe .....	30
3.6	Überlebensrate ohne ICD-Auslösung.....	31
3.7	Medikation.....	34
3.8	Komplikationen .....	35

3.8.1	Sondenbruch .....	35
3.8.2	Batterie Erschöpfung .....	35
3.8.3	Infektionen.....	35
4	Diskussion .....	36
4.1	Schocktherapie.....	36
4.2	Mortalität .....	38
4.3	Leitlinienempfehlungen.....	40
4.4	Postinfarkt und ischämische Kardiomyopathie Studien.....	41
4.4.1	MADIT (1996) .....	41
4.4.2	MUSTT (1999).....	41
4.4.3	MADIT II (2002).....	42
4.4.4	DINAMIT (2004).....	43
4.4.5	IRIS (2009).....	43
4.5	Nichtischämische Kardiomyopathie Studien .....	44
4.5.1	CAT Studie 2002 .....	45
4.5.2	AMIOVIRT 2003 .....	45
4.5.3	DEFINITE 2004 .....	46
4.5.4	COMPANION 2004.....	46
4.5.5	SCD-HeFT 2005.....	47

4.5.6	DANISH Studie 2016 .....	47
4.6	Beantwortung der Forschungsfragen.....	49
4.7	Schlussfolgerung .....	52
4.8	Dauer .....	52
4.9	Limitationen .....	52
5	Zusammenfassung .....	53
6	Literaturverzeichnis .....	55
7	Erklärungen zum Eigenanteil .....	65
8	Danksagungen .....	66



## I. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AFK	ALB FILS KLINIKEN
AHA	American Heart Association
AICD	Automatischer implantierbarer Cardioverter Defibrillator
ATP	Antitachycardia Pacing
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
dCMP	Dilatative Kardiomyopathie
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
iCMP	Ischämische Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzerkrankung
NiCMP	Nicht ischämische Kardiomyopathie
NNT	number needed to treat
nsVT	non-sustained ventrikuläre Tachykardien
NYHA	New York Heart Association
SCD	Sudden Cardiac Death

CRT-D Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator

CRT-P Cardiac Resynchronization Therapy-Pacemaker

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Gesamtkollektiv der Studie nach ICD-Indikation dargestellt.....	8
Abbildung 2: Die Gesamtkollektiv der Studie nach Grunderkrankung dargestellt.....	11
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der ICD-Patienten .....	12
Abbildung 4: Darstellung der Altersverteilung der Patienten bei der ICD-Implantation	13
Abbildung 5: Histogramm der Altersverteilung der Patienten in der Primärprophylaxe Gruppe bei der ICD-Implantation.....	13
Abbildung 6: Histogramm der Altersverteilung der Patienten in der Sekundärprophylaxe Gruppe bei der ICD-Implantation.....	14
Abbildung 7: Follow Up Histogramm der Primärprophylaxe-Gruppe .....	16
Abbildung 8: Follow Up Histogramm der Sekundärprophylaxe-Gruppe .....	17
Abbildung 9 Darstellung der gesamten Schocktherapien in der Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe. ....	18
Abbildung 10: Darstellung der Schocktherapie in den subgruppen der Primärprophylaxe und in der Schockgruppe .....	19
Abbildung 11: Darstellung der Schocktherapie nach Berechtigung der Schockabgabe in der Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe. ....	20
Abbildung 12: Darstellung der Berechtigung für die Schocktherapie in der Primärprophylaxe Gruppe .....	21
Abbildung 13: Darstellung der Mortalitätshäufigkeit bei Schockerhaltenen Patienten der Primär- und Sekundärprophylaxe.....	22

Abbildung 14: Mortalität bei der Schocktherapie in der Primärprophylaxe, nach Grunderkrankungen aufgeteilt.....	23
Abbildung 15: Mortalitätshäufigkeit bei adäquater Schocktherapie im Gesamtkollektiv .....	23
Abbildung 16: Mortalität bei adäquater Schocktherapie in der Primärprophylaxe-Gruppe .....	24
Abbildung 17: Mortalität bei inadäquaten Schocks .....	24
Abbildung 18: Mortalität bei inadäquaten Schocks in der Primärprophylaxe. ....	25
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für die Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe .....	26
Abbildung 20: Darstellung der Mortalität in der Patientenstudie.....	27
Abbildung 21: Mortalität in der Primärprophylaxe Gruppe.....	28
Abbildung 22: Anteil der Schocktherapie im Kollektiv der verstorbenen Patienten .....	28
Abbildung 23: Darstellung der Schocktherapie bei verstorbenen Patienten in der Primärprophylaxe Gruppe .....	29
Abbildung 24: Adäquate Schocktherapie bei verstorbenen Patienten in der Primärprophylaxe Gruppe .....	30
Abbildung 25: Häufigkeit der ICD-Auslösung im Gesamtkollektiv.....	31
Abbildung 26 Patientenverteilung in Subgruppen ohne ICD-Auslösung .....	32
Abbildung 27: Mortalität von Patienten ohne ICD-Auslösung.....	33
Abbildung 28 Darstellung der Häufigkeit antiarrhythmische Medikationstherapie.....	34

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Charakteristika von den gesamten 358 Patienten.....	15
Tabelle 2: Schockabgaben in den Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe Gruppen .....	18
Tabelle 3: Schocktherapie in der Primärprophylaxe Gruppe, geordnet nach der Grunderkrankung für die ICD-Implantation. ....	19
Tabelle 4: Mortalität in der Primärprophylaxe-Gruppe ohne ICD-Auslösung.....	33

## 1 Einleitung

Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) sind seit 1980 im klinischen Einsatz, mit der ersten Implantation beim Menschen, bei einer 57-jährigen Patientin am 04. Februar 1980 im Johns Hopkins Medical Center, Baltimore (1, 2). Davor waren lebensbedrohliche Rhythmusstörungen nur mit Antiarrhythmika behandelt worden. Die Umstellung der Behandlung von Rhythmusstörungen mit nur medikamentösen Ansätzen auf die Therapie mit ICDs war ein großer Schritt in der Rhythmologie.

In Deutschland wurde im Jahr 1984 der erste ICD beim Menschen eingesetzt (2). In den 90er Jahren waren nur wenigen Zentren in Deutschland für die ICD Implantation verfügbar, inzwischen erfolgt die ICD-Implantation flächendeckend in 767 Krankenhäusern laut des Berichts 2018 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers (3).

Ziel jeder ICD-Implantation ist es, den plötzlichen Herztod (SCD) zu verhindern. Die Häufigkeit des SCDs in Deutschland nimmt tendenziell durch das steigende Lebensalter und zunehmende KHK Risiko weiterhin stieg zu und wird der Zeit auf mindestens 66 000 Fälle pro Jahr geschätzt (4). Dies bedeutet ein zunehmendes Potential für ICD Implantationen.

Die Implantation eines ICD ist technisch anspruchsvoll, die Nachsorge muss engmaschig durch Spezialisten erfolgen.

Dabei wird geprüft, ob lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen aufgetreten sind, ob sie exakt erkannt wurden und erfolgreich mit einem Antitachykardes Pacing (ATP) oder einer Schockabgabe terminiert worden.

Im Praxisalltag wird beobachtet, dass Patienten durch inadäquate Schocktherapien durch den ICD traumatisiert werden. Bei der Patientenaufklärung über mögliche Nebenwirkungen der ICD-Therapie darf dies nicht unerwähnt bleiben.

Eine inadäquate Schocktherapie zählt zu den möglichen Komplikationen, genauso ein Sondenbruch, eine Batterieerschöpfung mit aufwendigem Aggregatwechsel, mögliche

Kabelinfektionen (Endoplastitis) und in deren Folge Herzklappenentzündung (Endokarditis), worüber die Patienten aufgeklärt werden müssen.

In dieser Arbeit soll eine systematische quantitative Analyse der abgegebenen Therapien mit Aufteilung in adäquate und inadäquate Schocks erhoben an dem kollektiv der ICD-Patienten der ALB FILS KLINIKEN Göppingen erfolgen.

## 1.1 Hintergrund

Die Entwicklung des implantierbaren Cardioverten Defibrillators (ICD) hat einen langen Weg hinter sich, von einer zunächst abstrusen Idee, hinzu einer verwirklichten heute selbstverständlichen lebenserhaltenden Therapie. Die Implementierung war einer der Meilensteine der Therapie von Herzrhythmusstörungen.

Die Erste klinische Anwendung des begann um das Jahr 1971/1972 mit dem Einsatz eines internen-externen Defibrillators an 11 Patienten während Bypass Operationen in John Hopkins Krankenhaus (5, 2).

Einige Jahre zuvor hatte Dr. Harry Heller, ein Freund und Lehrer von Michel Mirowski an rezidivierendem Kammerflimmern gelitten und war kurz danach verstorben. Dieses Ereignis hatte Michel Mirowski dazu motiviert, einen implantierbaren Defibrillator als Therapiemöglichkeit gegen den plötzlichen Herztod zu entwickeln (2).

Um diesen „Traum“ zu verwirklichen, war Mirowski klar, dass ein derartiges Projekt finanzielle Unterstützung benötigen würde, weswegen er von Israel, wo er als kardiologischer Chefarzt eines kleinen Krankenhauses in Asaf Harofeh tätig war, in die USA zurückzog und eine halbe Stelle als Direktor der „Coronary care Unit“, damals als neues Konzept des Mount Sinai Hospital - Baltimore mit enger Zusammenarbeit mit der John Hopkins Universitätsklinik antrat (6). Die neue Position gab Mirowski Zeit und Möglichkeit an seinem Werk (ICD) weiter zu arbeiten (2).

Nach mehrjähriger Forschung und Entwicklung eines implantierbaren Gehäusegrößen und einer passenden Gehäuseform gelang es ihm schließlich, die ICD-Implantation in den klinischen Bereich einzuführen (2, 1).

## 1.2 Rhythmusstörungen

Weltweit sterben jährlich etwa 17 Millionen Menschen an Herz- und Kreislauferkrankungen, davon werden ca. 20- 25% (7–11, 4, 12, 13) dem plötzlichen Herztod zugeordnet. In Deutschland wird die Zahl auf mindestens 66 000 pro Jahr geschätzt (4).

Zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen die zum plötzlichen Herztod führen können, zählen Kammerflimmern (VF) und ventrikuläre Tachykardie (VT) wie z.B. die besonders maligne Torsade-de-Pointes Tachykardie.

Die Ursachen von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen sind zu 80% ischämische Kardiomyopathien (iCMP), 10-15% nicht ischämische Kardiomyopathie (NiCMP) wie dilatative Kardiomyopathie (dCMP) und hypertrophe Kardiomyopathien und zu 5-10 % primär elektrische Kardiomyopathien genetischen Ursprungs, sogenannte Ionenkanalerkrankung z.B. Long-QT- oder Brugada-Syndrom (12, 7, 14, 10).

## 1.3 Ätiologie

Rhythmusstörungen sind Folge von verschiedenen Kardiomyopathien. Generell erfolgt die Zuteilung der Herzerkrankungen und Kardiomyopathien nach ihrer Ursache.

### 1.3.1 Ischämische Kardiomyopathie

Ischämische Kardiomyopathie wird als Herzerkrankung mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion aufgrund einer Minderperfusion der Herzkranzgefäße oder einer Narbe nach Herzinfarkt definiert (15, 16).

### 1.3.2 Nicht ischämische Kardiomyopathie

Die nicht-ischämische Kardiomyopathie ist definiert als eingeschränkte linksventrikuläre oder biventrikuläre Ejektionsfraktion ohne Nachweis stenosierten koronaren Herzkranzgefäße (17, 18).



Unter anderem werden folgende Erkrankungen unter dem Oberbegriff nicht-ischämische Kardiomyopathie aufgelistet:

- Kardiomyopathien unklarer Genese
- Kardiomyopathien genetischen Ursprungs
- Zustand nach abgelaufener Myokarditis mit dilatativem Verlauf (18–21).

#### 1.4 Prävalenz

Die Verteilung der Ursachen für den plötzlichen Herztod setzt sich zusammen aus 80% ischämisch bedingten Herzerkrankungen und 20% nicht ischämisch bedingten Herzerkrankungen (12, 7, 14, 10). Die Daten über die Prävalenz weisen darauf hin, dass die primäre Prävention besonders in Europa und in den westlichen Industrienationen zunächst durch eine Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren und damit der Prävention der Koronaren Herzkrankheit erfolgen sollte. Die ICD-Therapie ist lediglich die Therapie-Endpunkt, wenn zuvor alle anderen Möglichkeiten ausgeschöpft sind (22, 23, 12).

#### 1.5 Therapiemöglichkeiten

Zur Therapie stehen verschiedene Möglichkeiten sowohl für die iCMP, als auch für die NiCMP zur Verfügung. Zum einen steht die medikamentöse Therapie gemäß der Leitlinienempfehlung für die beiden Kardiomyopathien an erster Stelle mit einer regelmäßigen Kontrolle der linksventrikulären Ejektionsfraktion als Beurteilungsparameter für die Progression des Krankheitsverlaufs.

Zusätzlich steht die Resynchronisationstherapie mittels kardiale Resynchronisationstherapie zur biventrikulären Stimulation (CRT-Implantation) bei Patienten mit verbreitetem QRS-Komplex  $> 120$  ms und weiterhin reduzierter linksventrikuläre Ejektionsfraktion ( $< 35\%$ ) trotz optimaler medikamentöser Therapie zur Verfügung. Der letzte Therapieschritt ist die Verhinderung eines plötzlichen Herztodes durch Terminierung lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen durch die ICD-Implantation.

## 1.6 ICD-Therapie

Die Indikation für die ICD-Implantation wird in Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe unterteilt.

Zur Gruppe der Primärprophylaxe zählen alle Patienten ohne vorheriges Rhythmusereignis, die trotz maximal optimierter Therapie für mindestens 3 Monate eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ( $<35\%$ ) aufweisen, oder z. B. wegen einer hypertrophen Kardiomyopathie oder einer anderweitigen Erkrankung gefährdet sind.

Laut European Society of Cardiology (ESC) Leitlinie gehören in die Sekundärprophylaxe-Gruppe alle Patienten nach einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie ( $>30$  Sekunden) oder nach einem überlebten plötzlichen Herztod unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (18, 15, 16).

## 1.7 Fragestellung

Die ICD-Therapie soll durch Antitachykardes Pacing (ATP) oder elektrische Schockabgabe die Terminierung von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen erzielen und somit einen plötzlichen Herztod verhindern.

Hierher stellen sich folgende Fragen:

- Wie häufig kommt es in der Primärprophylaxe zu einem Einsatz des ICD (Schock und/ oder ATP) im Vergleich zur sekundären Indikation?
- Wie oft kommt es zu einer berechtigten Defibrillation mit einer erfolgreichen Terminierung der lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung bei primärer Indikation im Vergleich zur sekundären Indikation?

- Wie hoch ist der prozentuale Anteil an Fehlschocks, bzw. wie hoch ist der Anteil der Patienten, die nicht optimal ausreichend mit antiarrhythmischen Medikamenten behandelt wurden?
- Wie verhält sich die Mortalität bei Patienten mit prophylaktischer ICD-Indikation im Vergleich zur Sekundärprophylaxe-Gruppe?
- Bestehen Unterschiede in den zugrundeliegenden Herzerkrankungen hinsichtlich der Mortalität?
- Welche Subgruppe bei primärer Indikation hat den meisten Nutzen vom ICD und somit die höchste signifikante Reduzierung der Sterberate?
- Stimmen die Ergebnisse der DANISH-Studie mit unseren Ergebnissen überein, nämlich dass die Gesamtsterberate bei nicht ischämischem Herzinsuffizienz-Patienten durch die ICD-Implantation nicht verringert wird?

Diese Fragen werden in der vorliegenden Arbeit beleuchtet und untersucht, die Ergebnisse bzw. Zusammenhänge sowie Schlussfolgerungen werden diskutiert.

Ziel der Studie ist somit vor allem eine Quantifizierung der inadäquaten Schocktherapien und die Analyse der Umstände bzw. der Bedingungen, die dazu geführt haben.

## 2 Material und Methoden

Die vorliegende Studie ist deskriptiv und befasst sich retrospektiv mit Patienten, die aufgrund verschiedener Indikationen und Herzerkrankungen einer ICD-Implantation zugeführt worden waren.

Die Studie wurde der Ethik-Kommission unter dem internen Aktenzeichen F-2017-041 vorgelegt und durch sie genehmigt.

### 2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten der ALB FILS KLINIKEN (AFK) eingeschlossen, die in dem Zeitraum zwischen 01.01.2010 bis 31.12.2014 einen ICD als Erstimplantat oder im Rahmen eines Aggregatwechsels implantiert bekamen (287 Patienten). Zusätzlich wurden 71 Patienten nach auswärtiger Implantation in die hiesige Nachsorge übernommen und wurden ebenfalls berücksichtigt. Nicht eingeschlossen wurden 21 Patienten, die die Region verlassen haben oder bei niedergelassenen Kollegen betreut worden. Somit kristallisierte sich eine Patientenpopulation von insgesamt (n=358) ICD Trägern heraus, die in der ICD-Ambulanz der AFK betreut wurden.

Über den Zeitraum von median 60,0 Monaten wurden diese Patienten routinemäßig im Abstand von ca. 6 Monaten bzw. bei Bedarf notfallmäßig, z. B. nach Schockabgabe kontrolliert.

## 2.2 Gruppeneinteilung

Die Patientenpopulation wurde nach der ICD-Indikation in 2 Gruppen eingeteilt: Primärprophylaxe- und Sekundärprophylaxe-Gruppe.

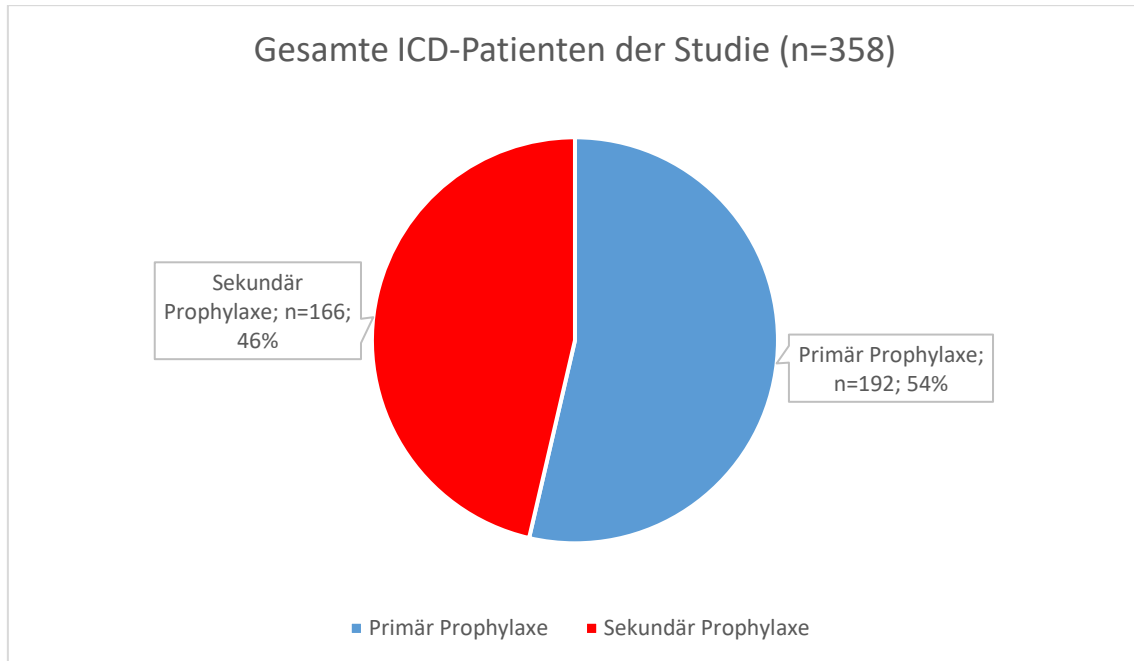


Abbildung 1: Die Gesamtkollektiv der Studie nach ICD-Indikation dargestellt.

Die Indikation zur Implantation einer ICD ist anhand den ESC-Leitlinien definiert (15, 16).

Die Patientenzahl in der Primärprophylaxe-Gruppe war 192 und in der Sekundärprophylaxe-Gruppe 166.

Die Primärprophylaxe-Gruppe stand im Mittelpunkt der Beobachtung in dieser Studie. Die Sekundärprophylaxe-Gruppe in der Studie diente als Vergleichsgruppe in Bezug auf Mortalität und Erfolgsrate der Schocktherapie.

## 2.3 Patientenkollektiv und Follow-Up

Zunächst wurden alle ICD-Patienten, die eine Implantation in der Zeit von 01.01.2010 bis 31.12.2014 erhielten und anschließend die regelmäßige ICD-Verlaufskontrolle in unsere Sprechstunde durchführen ließen eingeschlossen.

Einige Patienten mit Erstimplantation eines ICD vor 2010 hatten in dem Zeitraum zwischen 01.01.2010 und 31.12.2014 Aggregatwechsel. Diese Patienten wurden ebenso eingeschlossen, sofern die Nachsorge hier erfolgte. Bei solchen Patienten ist die Zeit seit der ersten ICD-Implantation berücksichtigt und für das Follow-Up mitgezählt worden. Die Beobachtungszeit endet am 31.12.2020.

## 2.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte direkt aus den Patientenakten der Schrittmacher- und ICD-Ambulanz (Anamnese, Elektrokardiogramm, OP-Protokolle, Entlassbriefe, Intensivstationsbriefe, Notarztprotokolle, sonstige in der Akte enthaltene Korrespondenz).

Folgende Daten wurden dokumentiert und in der Analyse verwendet: Alter, Geschlecht, Datum der Implantation, Indikation zur Implantation, Zeitraum der Nachkontrolle, zusätzliche Medikamente soweit bekannt, vom ICD abgegebene Therapien und ggf. Komplikationen, die im Verlauf aufgetreten sind.

Bei den Nachuntersuchungen wurden die Daten in der Regel vom ein- und demselben erfahrenen Untersucher erhoben.

Die Datenschutzrichtlinien der ALB FILS KLINKEN wurden beachtet. Eine Pseudonymisierung erfolgte durch ein tabellarisches Ersetzen von Patientennamen durch Nummern, um die Daten weiter zu verarbeiten.

## 2.5 Definition

Eine ICD-Therapie wurde in ATP-Einsatz, adäquaten und inadäquaten Schock eingeteilt. Dabei wurde die Indikation für den ICD-Einsatz in der Nachsorge geprüft, und auch ob die Behandlung berechtigt war oder nicht.

Als adäquater Schock wurde jede im ICD hinterlegte und dokumentierte lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung mit Terminierung durch Schockabgabe gewertet. Erfolgt die Terminierung einer Herzrhythmusstörung nur durch ATP, zählt dies als ATP-Einsatz und nicht als Schocktherapie.

Bei einer Schockabgabe aufgrund einer Fehlinterpretation von Artefakten oder Tachykardien wie Vorhofflimmern z.B. oder supraventrikulären Extrasystolen zählt die ICD-Therapie als inadäquater Schock.

## 2.6 Methode

Im Rahmen der routinemäßigen 6-Monats Kontrollen wurden alle Patienten auf Schockabgabe oder ATP-Einsatz untersucht. Patienten mit akuter Aufnahme in die Klinik, bei denen ein Verdacht auf eine ICD-Auslösung bestand, wurden außerplanmäßig untersucht.

Dabei wurden indizierte (adäquate) Schockabgaben von Fehlschocks unterschieden. Weiterhin wurden die Fehlschocks nach der Ursache der Auslösung analysiert (z.B. Sondenbruch, Vorhofflimmern und supraventrikuläre Tachykardien).

Weitere Aspekte waren die Analysen der Mortalität in der Primärprophylaxe-Gruppe, die Erfolgsrate der Therapie, der Einfluss der Subgruppen Rhythmusstörungen etc.

Zusätzlich wurde die medikamentöse Therapie analysiert in Bezug auf Schockabgabe und Mortalität.

## 2.7 Statistik

Die Daten der Patienten wurden tabellarisch mittels „Microsoft Office Excel 2016“ Programm erfasst und bearbeitet. Die Statistik wurde mittels IBM SPSS Statistics 27) durchgeführt. Dabei wurden die Daten auf Häufigkeit, Korrelation sowie auf statistische Signifikanz untersucht und analysiert. Durchgängig wurde dabei ein p-Wert von  $< 0,05$  bei allen Analysen als statistisch signifikant gewertet ( $\alpha=0,05$ ).

Für die Statistik bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Datendarstellung

Der Fokus der Studie lag auf der Primärprophylaxe-Gruppe. Die Sekundärprophylaxe-Gruppe wurden als Referenz und Vergleichskollektiv genutzt.

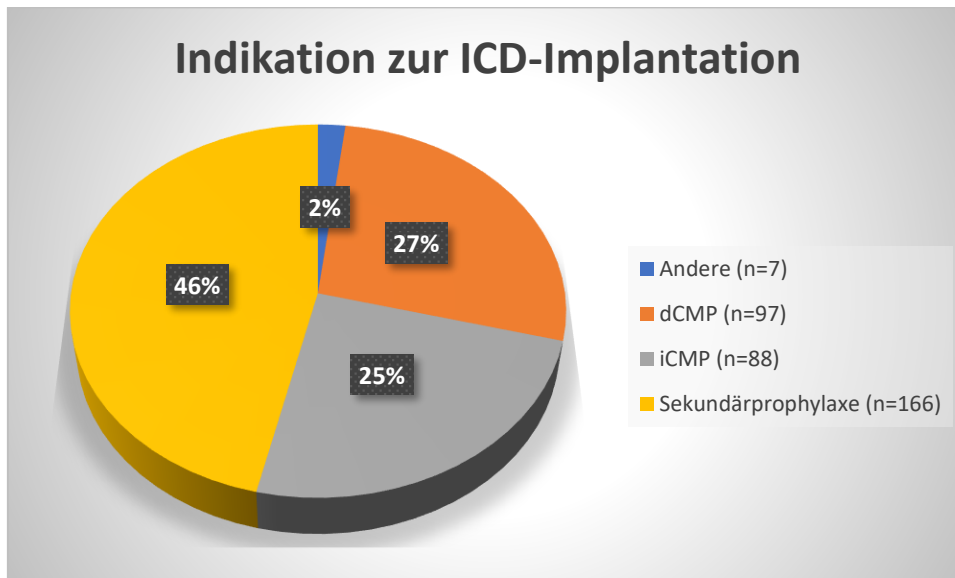


Abbildung 2: Die Gesamtkollektiv der Studie nach Grunderkrankung dargestellt

Die Patienten in der Primärprophylaxe-Gruppe wurden nach der Grunderkrankung in drei Untergruppen eingeteilt:

- 1- Ischämische Kardiomyopathie (iCMP)
- 2- Dilatative Kardiomyopathie (dCMP)
- 3- Andere (Kanalopathie, genetisch bedingte Kardiomyopathie und Hypertensive Kardiomyopathie)

Insgesamt wurden 192 Patienten der Primärprophylaxe-Gruppe zugeordnet. Zugeteilt nach der Grunderkrankung für die ICD-Implantation hatten 97 Patienten eine dCMP (27%), 88 Patienten eine ischämische Kardiomyopathie (25%) und 7 Patienten (2%) andere Grundkrankheiten.

Von den Patienten, die in der Zeit vom 01.01.2010 bis 31.12.2014 eingeschlossen worden, erhielten insgesamt 153 Patienten ICD-Neuimplantationen, 88 Patienten ICD-



Revisionen und 59 Patienten die Aufrüstung auf CRT-Systeme in den AFK. Die restlichen Patienten waren in anderen Kliniken primär versorgt worden.

### 3.2 Soziodemographische Variablen:

Soziodemografisch wurden das Geschlecht und das Alter der Patienten bei der ICD-Implantation erfasst. In der Patientenpopulation waren 143 Männer und 49 Frauen in der Primärprophylaxe Gruppe sowie 130 Männer und 36 Frauen in der Sekundärprophylaxe im Alter zwischen 22 und 84 Jahren.

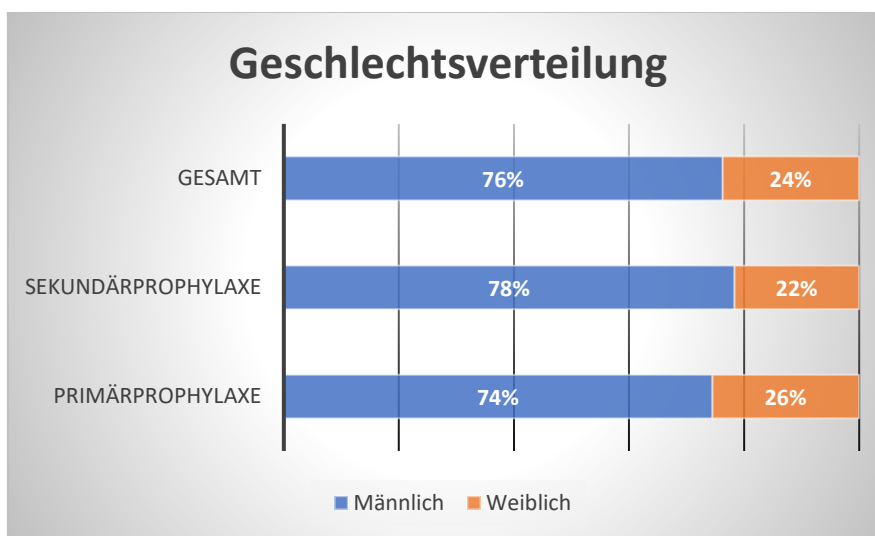


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der ICD-Patienten

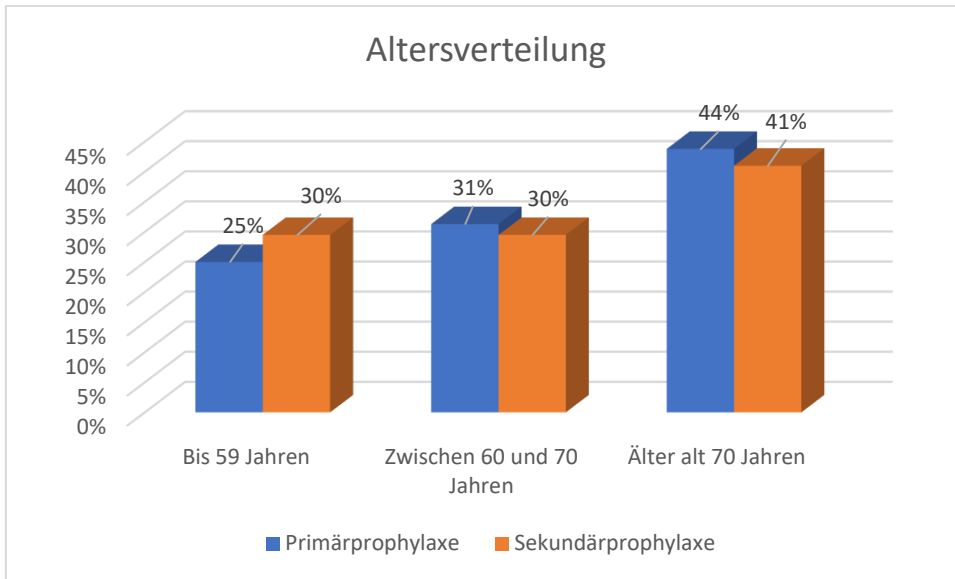


Abbildung 4: Darstellung der Altersverteilung der Patienten bei der ICD-Implantation

Das Durchschnittsalter der gesamten Patienten in der Primärprophylaxe lag bei 65,9 Jahre (sst = 10,9 Jahre), das mediane Implantationsalter war 70 Jahre (minimal 32, maximal 81 Jahre), dabei waren Frauen mit einem mittleren Alter von 68,9 Jahren durchschnittlich 4 Jahre älter als Männer derselben Gruppe.

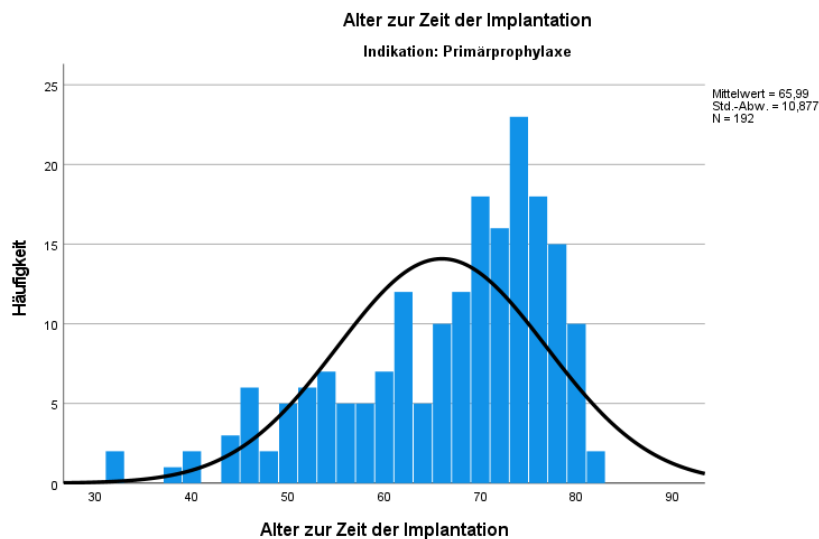


Abbildung 5: Histogramm der Altersverteilung der Patienten in der Primärprophylaxe Gruppe bei der ICD-Implantation.

Im Vergleich dazu lag das Durchschnittsalter des gesamten Kollektivs in der Sekundärprophylaxe bei 64,7 Jahre (sst = 12,4 Jahre), das mediane Implantationsalter war

66 Jahre (minimal 22, maximal 84 Jahre), dabei waren Frauen mit einem mittleren Alter von 63,7 Jahren durchschnittlich 1 Jahr jünger als die Männer derselben Gruppe.

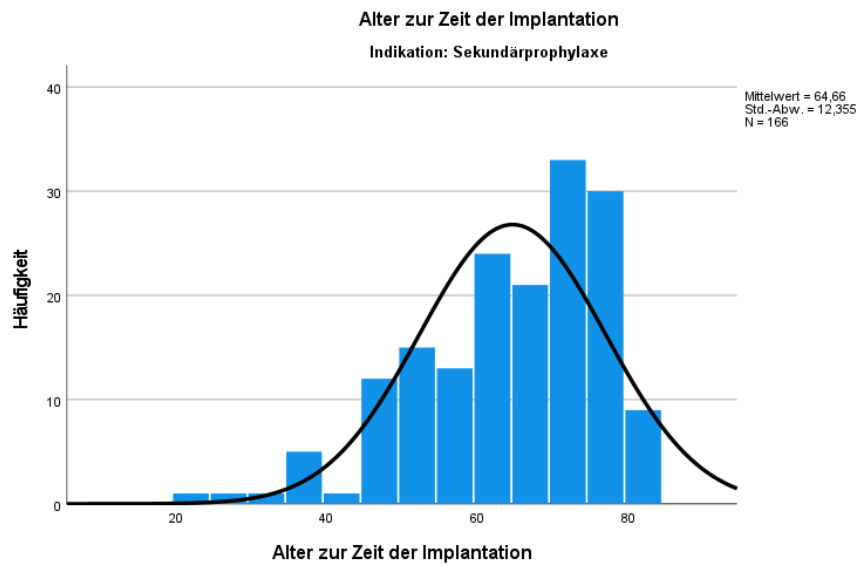


Abbildung 6: Histogramm der Altersverteilung der Patienten in der Sekundärprophylaxe Gruppe bei der ICD-Implantation

Die klinischen Merkmale der 358 Patienten sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika von den gesamten 358 Patienten

	Primärprophylaxe Gruppe (n=192)	Sekundärprophylaxe Gruppe (n=166)
Alter (Jahren)	66 ± 11	65 ± 12
Männlich (%)	75	78
EF bei der Implantation (%)	28 ± 8	37 ± 19
Beobachtungszeit (Monaten)	60 ± 45	77 ± 63
Medikamente bei letztem Kontakt (%)		
Amiodaron	6	10
Beta-Blockers	67	67
Sotalol	4	8
Calcium-Antagonist	1	1
Digitalis	11	4
NYHA (%)		
I	72	83
II	18	8
III	6	7
IV	4	2
Implantationsort (%)		
Göppingen	84	86
ICD Type (%)		
1-Kammer ICD	19	28
2-Kammer ICD	53	69
CRT	28	3

### 3.3 Follow-Up

Als Follow-Up wird die Beobachtungszeit nach der ICD-Implantation bis zum 31.12.2020 oder bis zum Todeszeitpunkt bezeichnet.

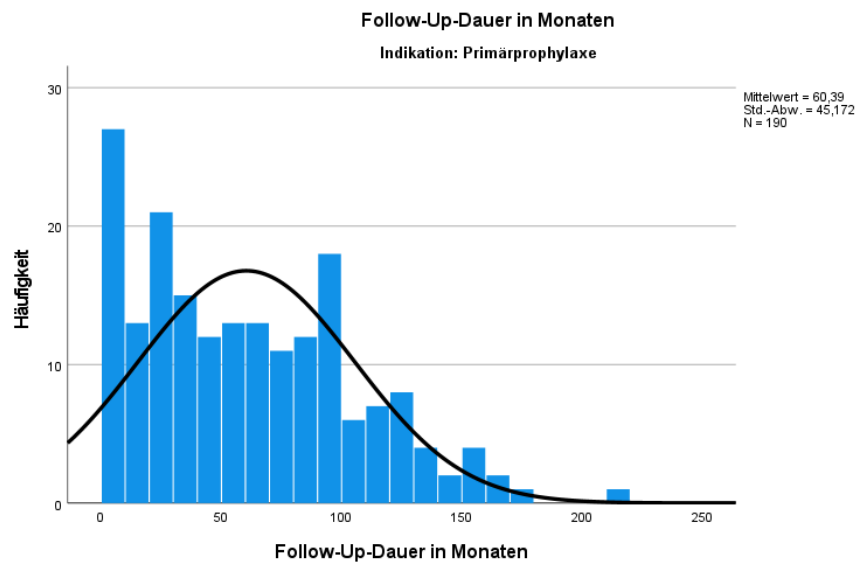


Abbildung 7: Follow Up Histogramm der Primärprophylaxe-Gruppe

Durchschnittlich lag die Beobachtungszeit der gesamten Patienten in der Primärprophylaxe bei 60 Monaten (sst = 45 Monate), die mediane Beobachtungszeit betrug 54 Monate (minimal < 1, maximal 210 Monate).

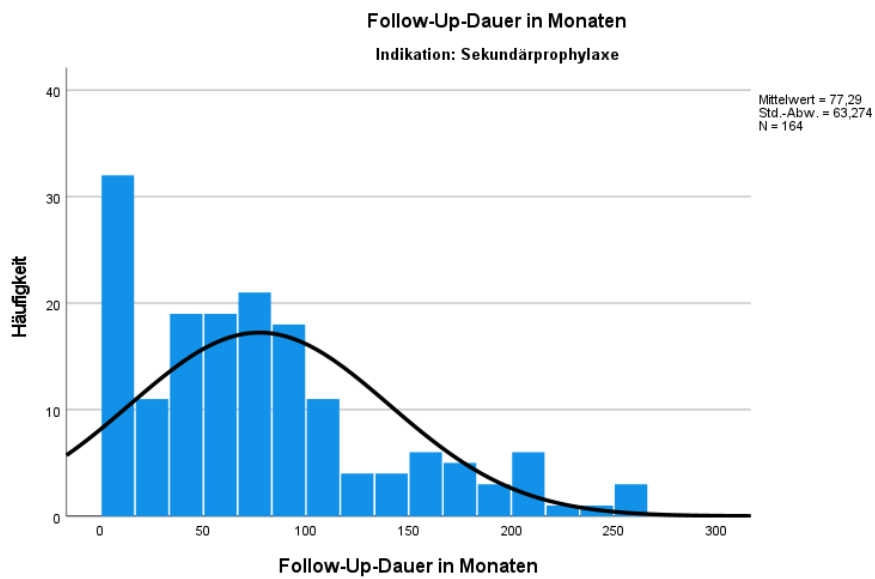


Abbildung 8: Follow Up Histogramm der Sekundärprophylaxe-Gruppe

Im Vergleich dazu lag die Beobachtungszeit aller Patienten in der Sekundärprophylaxe bei 77 Monaten (sst = 63 Monate), die mediane Beobachtungszeit war 67,5 Monate (minimal < 1, maximal 260 Monate).

### 3.4 Schocktherapie:

In der Beobachtungszeit haben insgesamt 47 Patienten in der Primärprophylaxe-Gruppe (25%) einen oder mehrere elektrische Schocks bekommen. Im Vergleich dazu hatten 55 Patienten der Sekundärprophylaxe-Gruppe (33%) einen oder mehrere elektrische Schocks erhalten.

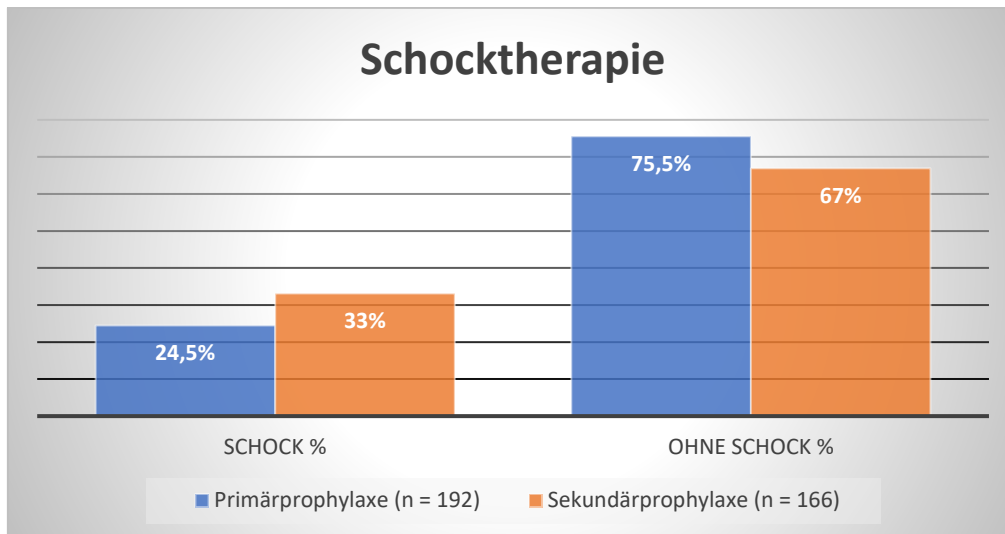


Abbildung 9 Darstellung der gesamten Schocktherapien in der Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe.

Tabelle 2: Schockabgaben in den Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe Gruppen

Indikation		Häufigkeit	Prozent
Primärprophylaxe (n = 192)	Schockabgabe Ja	47	25
	Schockabgabe Ja	55	33
Sekundärprophylaxe (n = 166)			

Gemessen an den Grunderkrankungen verteilte sich die Schocktherapie bei der Primärprophylaxe wie folgt:

Tabelle 3: Schocktherapie in der Primärprophylaxe Gruppe, geordnet nach der Grunderkrankung für die ICD-Implantation.

Indikation	Zahl der Schockpatienten	Eigene Patientengruppe	Gesamte Schockpatienten (n=47)
Sonstige (n=7)	3	43%	7%
dCMP (n=97)	25	26%	53%
iCMP (n=88)	19	22%	40%

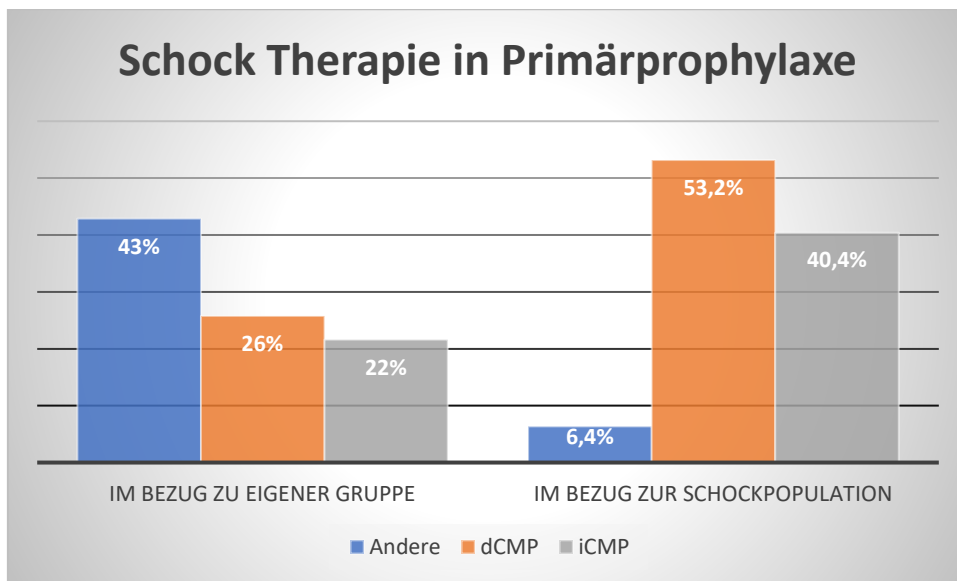


Abbildung 10: Darstellung der Schocktherapie in den subgruppen der Primärprophylaxe und in der Schockgruppe

In der Gruppe „andere Erkrankungen“ hatte 43% Patienten einen Schock gehabt und sind somit die Gruppe mit dem größten Nutzen eine ICD-Implantation (3 von 7 Patienten), was jedoch in Anbetracht der geringen Patientenzahl wenig aussagekräftig ist.



Im Bezug zur gesamten Schockgruppe der Primärprophylaxe (n=47) stellen die dCMP-Patienten mit (53%) die meisten Schockpatienten dar.

#### 3.4.1 Adäquate und inadäquate Schocktherapie:

Alle Schockabgaben wurden nach ihrer Berechtigung (adäquat versus inadäquat) untersucht und kategorisiert.

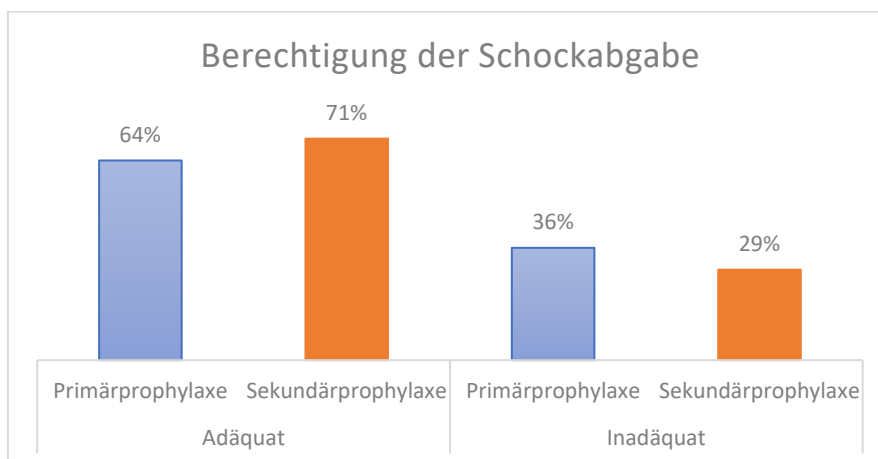


Abbildung 11: Darstellung der Schocktherapie nach Berechtigung der Schockabgabe in der Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe.

Wie aus der Abbildung 11 zu entnehmen waren in der Primärprophylaxe-Gruppe mehr als jede 3 Schockabgabe (36%) unberechtigt, in der Sekundärprophylaxe-Gruppe waren dagegen nur 29%.

Die Analyse der Primärprophylaxe-Subgruppen auf Schocks zeigt bei der dCMP-Gruppe 48% inadäquater Schocks und 52% adäquater Schocks.

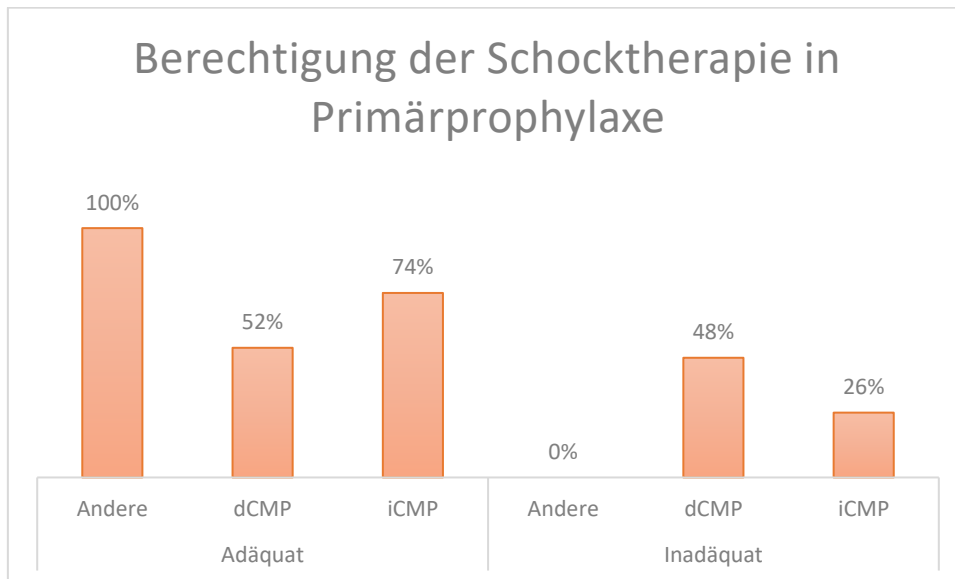


Abbildung 12: Darstellung der Berechtigung für die Schocktherapie in der Primärprophylaxe Gruppe

Die iCMP-Gruppe zeigt 26% inadäquate Schocks und 74% adäquate Schocks. Die sonstige Ursachen-Gruppe zeigt 100% adäquate Schocks.

In der Primärprophylaxe hatten von allen Patienten insgesamt 25% Schocktherapien (16% adäquate Schocks und 9% inadäquate Schocks) erhalten.

Im Vergleich dazu wurden in der Sekundärprophylaxe bei allen Patienten insgesamt 34% Schocks (24% adäquate Schocks und 10% inadäquate Schocks) abgegeben.

Somit lag die Rate inadäquater Schocks in der Primärprophylaxe bei 36% und in der Sekundärprophylaxe bei 29%.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Primär- und Sekundärgruppe in Bezug auf Schocks sowohl für adäquate ( $p=0,073$ ) als auch für inadäquate Therapien ( $p=0,757$ ).

### 3.4.2 Mortalität bei Patienten mit Schocktherapie:

Hier wird die Sterblichkeitsrate unter den Patienten, die mindestens eine Schocktherapie bekommen untersucht und analysiert.

#### 3.4.2.1 Gesamte Schockgruppe

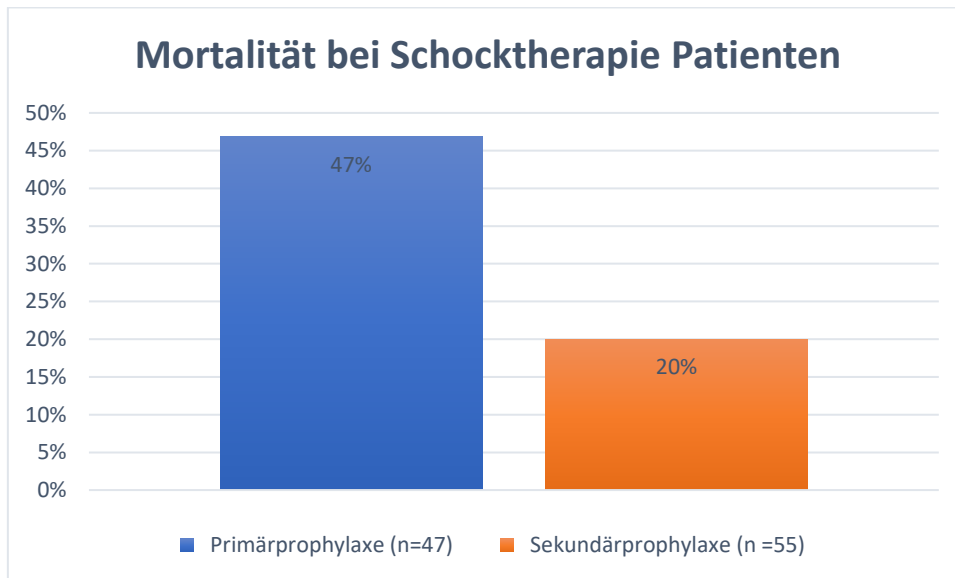


Abbildung 13: Darstellung der Mortalitätshäufigkeit bei Schockerhaltenen Patienten der Primär- und Sekundärprophylaxe

Patienten mit Schocks bei primärprophylaktischer ICD-Indikation hatten eine Mortalität von 46,8% gegenüber nur 20% bei sekundärprophylaktischer ICD-Indikation

Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Schockabgabe und Mortalität in der Primärprophylaxe-Gruppe ( $P=0,014$ ). Patienten der Primärprophylaxe-Gruppe mit einer Schocktherapie haben im Vergleich zu Patienten der sekundärprophylaktischen Gruppe ein um 58,9% (95% KI 0,394 – 0,882) erhöhtes Risiko zu sterben.

Nun wurden die Schocktherapiepatienten in der Primärprophylaxe nach der Grunderkrankung für die ICD-Implantation aufgeschlüsselt und geprüft.

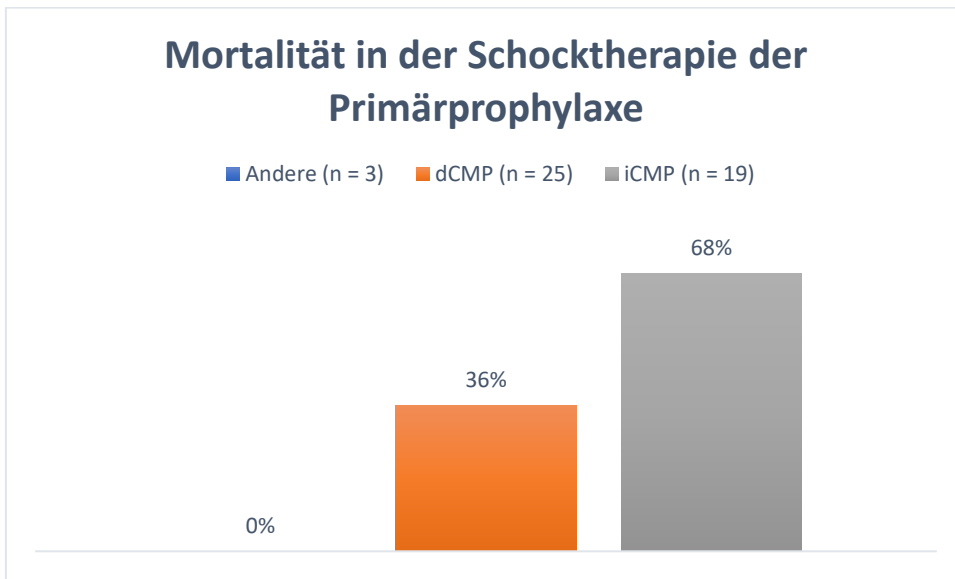


Abbildung 14: Mortalität bei der Schocktherapie in der Primärprophylaxe, nach Grunderkrankungen aufgeteilt

In der Subgruppenanalyse lag die Mortalität in der dilatativen Kardiomyopathie Subgruppe bei 36% und in der ischämischen Kardiomyopathie bei 68% der Schocktherapiepatienten in der Primärprophylaxe (P=0,001).

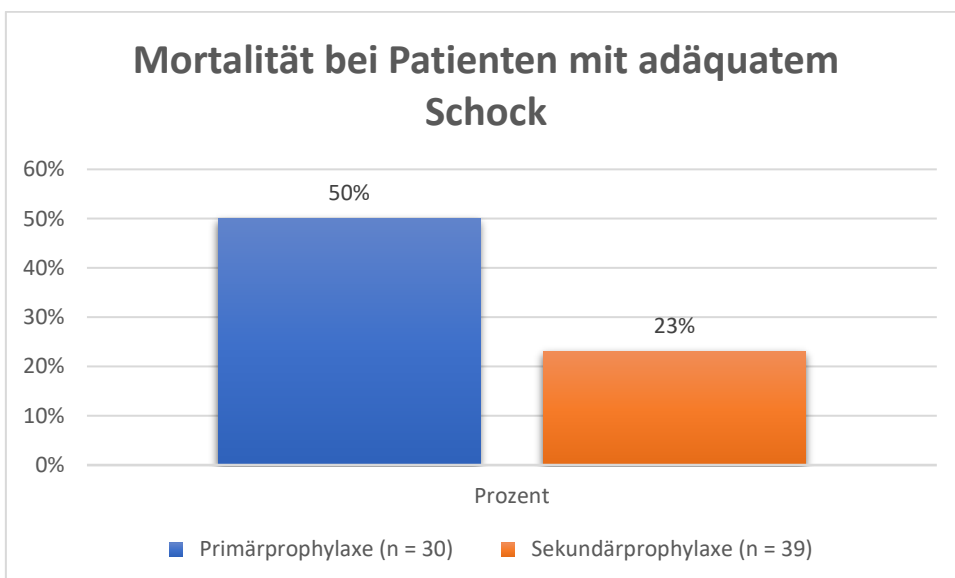


Abbildung 15: Mortalitätshäufigkeit bei adäquater Schocktherapie im Gesamtkollektiv

In der Primärprophylaxe-Gruppe mit adäquatem Schock lag die Mortalität bei 50%, dagegen in der Sekundärprophylaxe-Gruppe nur 23%.

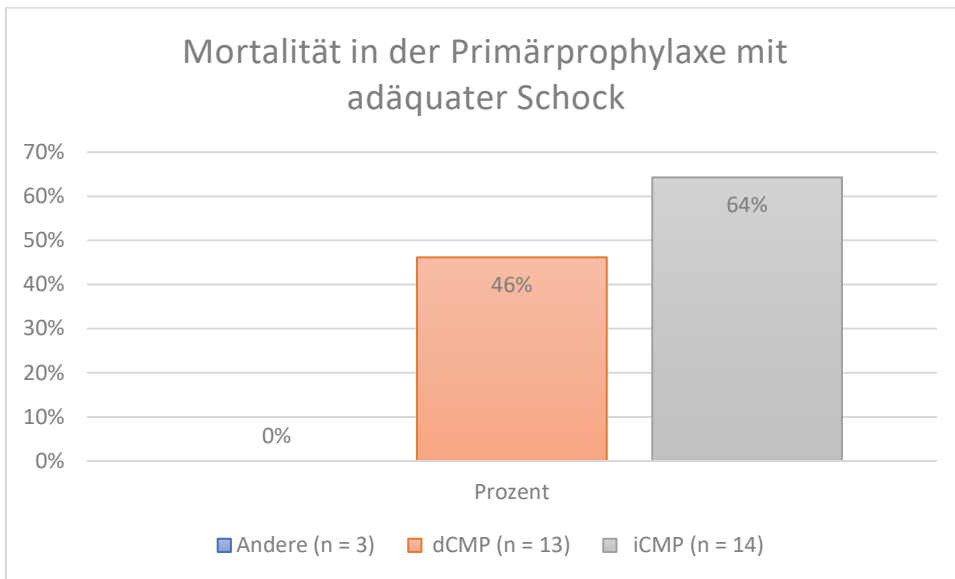


Abbildung 16: Mortalität bei adäquater Schocktherapie in der Primärprophylaxe-Gruppe

In der Subgruppenanalyse mit adäquater Schocktherapie lag die Mortalität bei dilatativer Kardiomyopathie bei 46% und bei ischämischer Kardiomyopathie bei 64%.

In der Gruppe mit inadäquatem Schock bei Primärprophylaxe lag die Mortalität bei 41%, dagegen bei Patienten mit Sekundärprophylaxe bei 13%.

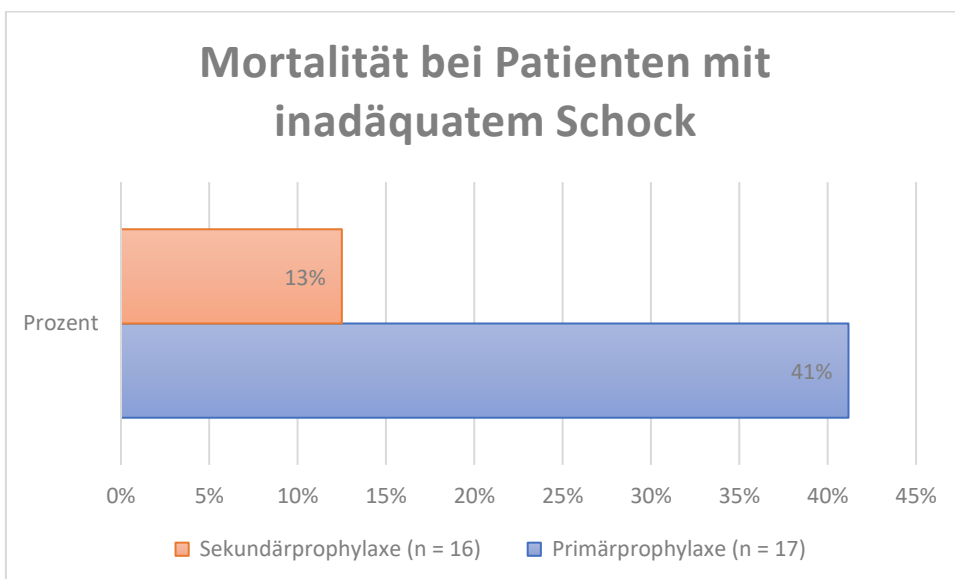


Abbildung 17: Mortalität bei inadäquaten Schocks

In der Subgruppenanalyse mit inadäquater Schocktherapie lag die Mortalität bei dilatativer Kardiomyopathie bei 25% und bei ischämischer Kardiomyopathie bei 80%.

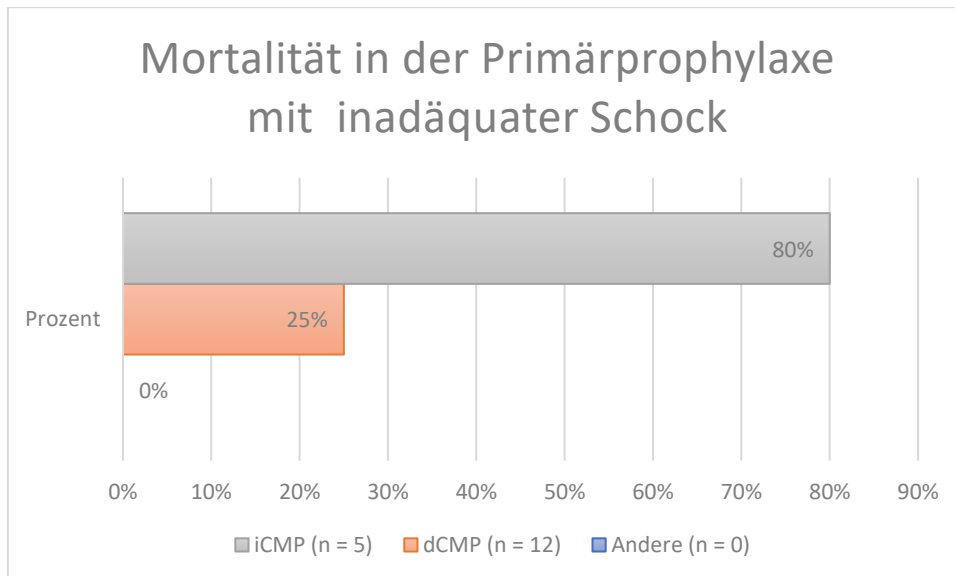


Abbildung 18: Mortalität bei inadäquaten Schocks in der Primärprophylaxe.

Zusammenfassend war die Mortalität bei den Patienten, die eine Schocktherapie hatten immer bei der Primärprophylaxe höher als bei der Sekundärprophylaxe. Dies betraf sowohl die adäquaten als auch für die inadäquaten Schocktherapien.

In der Subgruppenanalyse der Primärprophylaxe war die Mortalität bei den iCMP Patienten höher als bei den dCMP Patienten ( $P=0,001$ ).

In der Kaplan-Meier Kurve zeigt sich eine eindeutige Signifikanz in der Überlebensfunktion zwischen Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe ( $P=0,005$ ).

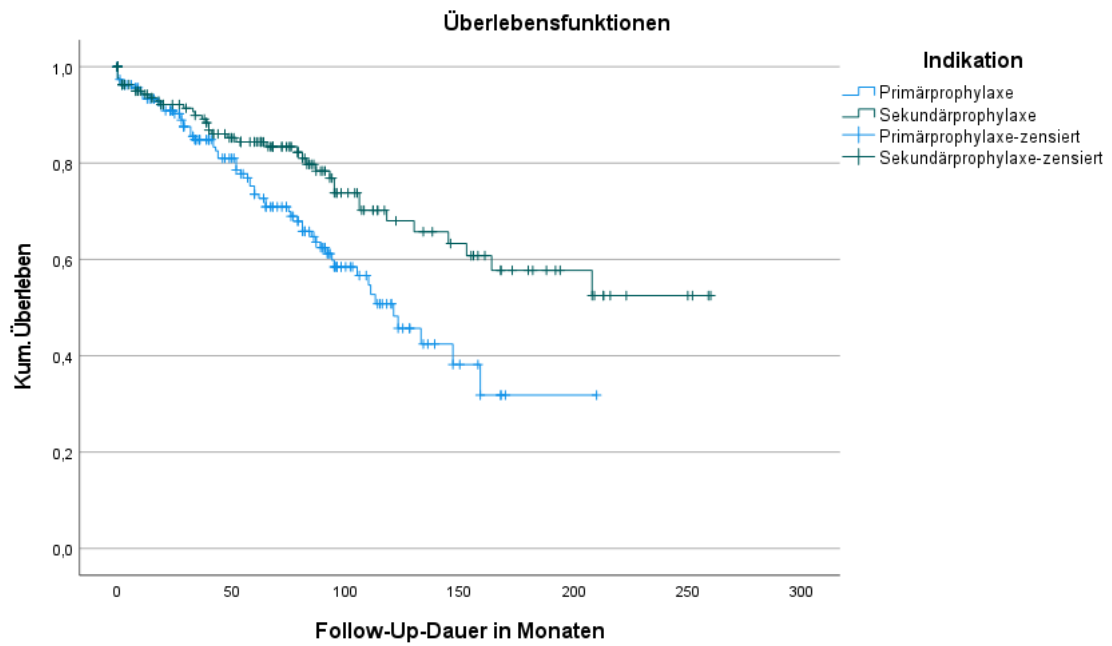


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für die Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe

### 3.5 Häufigkeit einer Schocktherapie bei verstorbenen Patienten

Hier wurde die Häufigkeit einer Schocktherapie bei den verstorbenen Patienten in der Primärprophylaxe- und Sekundärprophylaxe-Gruppe als auch in den Subgruppen betrachtet. Während der Beobachtungszeit sind insgesamt 69 Patienten in der Primärprophylaxe-Gruppe (36%) verstorben. Im Vergleich dazu sind 45 Patienten der Sekundärprophylaxe-Gruppe (27%) verstorben.

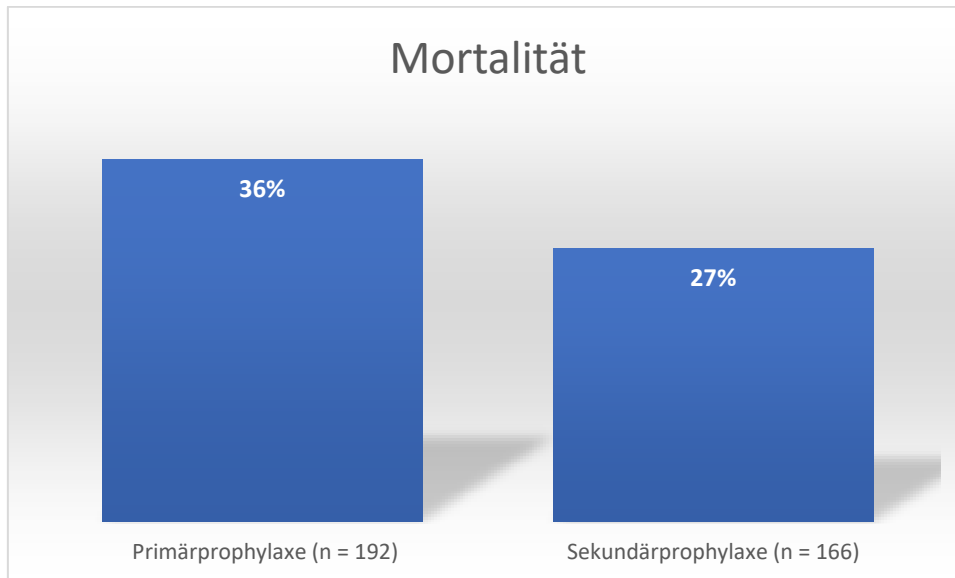


Abbildung 20: Darstellung der Mortalität in der Patientenstudie



In der Subgruppenanalyse der Primärprophylaxe lag die gesamte Mortalität in der Subgruppe dilatative Kardiomyopathie bei 22% und in der Subgruppe ischämische Kardiomyopathie bei 44%.

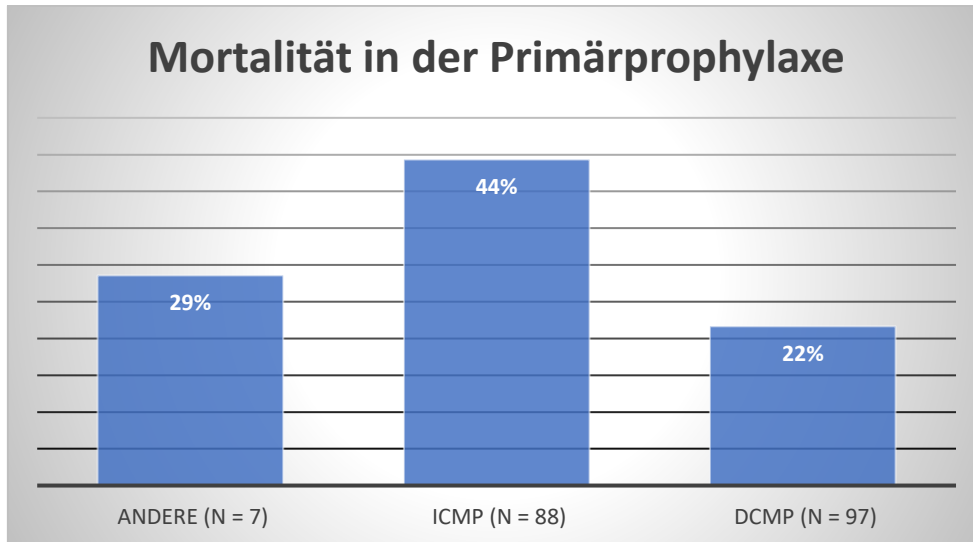


Abbildung 21: Mortalität in der Primärprophylaxe Gruppe

### 3.5.1 Gesamtzahl an Schocks in der Mortalität-Gruppe

In der Primärprophylaxe-Gruppe hatten 22 Patienten der Verstorbenen (35%) Schocks gehabt, während in der Sekundärprophylaxe-Gruppe nur 11 Patienten der Verstorbenen (29%) Schocks hatten.

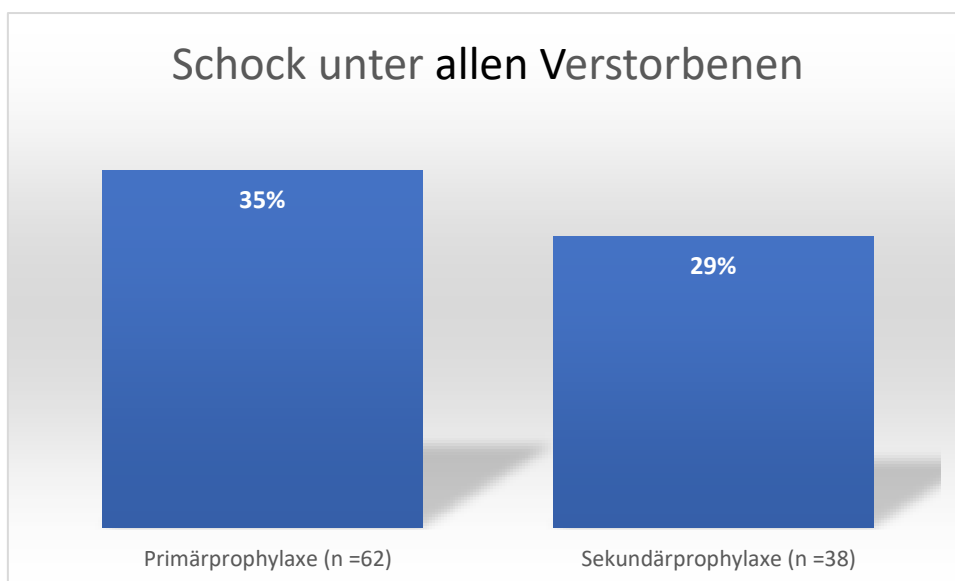


Abbildung 22: Anteil der Schocktherapie im Kollektiv der verstorbenen Patienten

In der Subgruppenanalyse der verstorbenen Patienten erhielten bei dilatativer Kardiomyopathie 9 Patienten (43%) und bei der ischämischen Kardiomyopathie 13 Patienten (33%) Schocks.

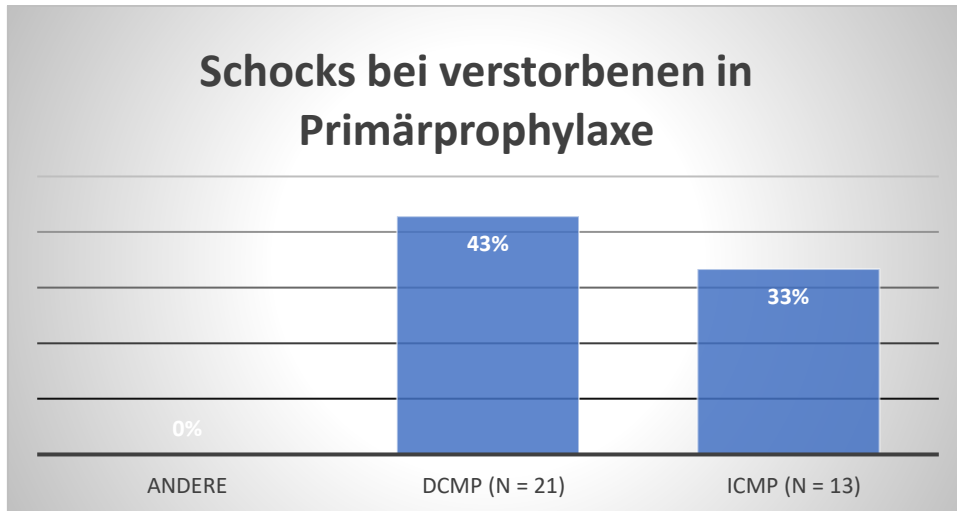


Abbildung 23: Darstellung der Schocktherapie bei verstorbenen Patienten in der Primärprophylaxe Gruppe

### 3.5.2 Adäquate und inadäquate Schocks in Mortalität Gruppe

Bei den verstorbenen Patienten lag die adäquate Schockabgabe sowohl bei der Primärprophylaxe als auch bei der Sekundärprophylaxe bei 24%.

In der Subgruppenanalyse der verstorbenen Patienten lag die Schockabgabe bei dilatativer Kardiomyopathie bei 6 Patienten (29%) und bei der ischämischen Kardiomyopathie bei 9 Patienten (23%).

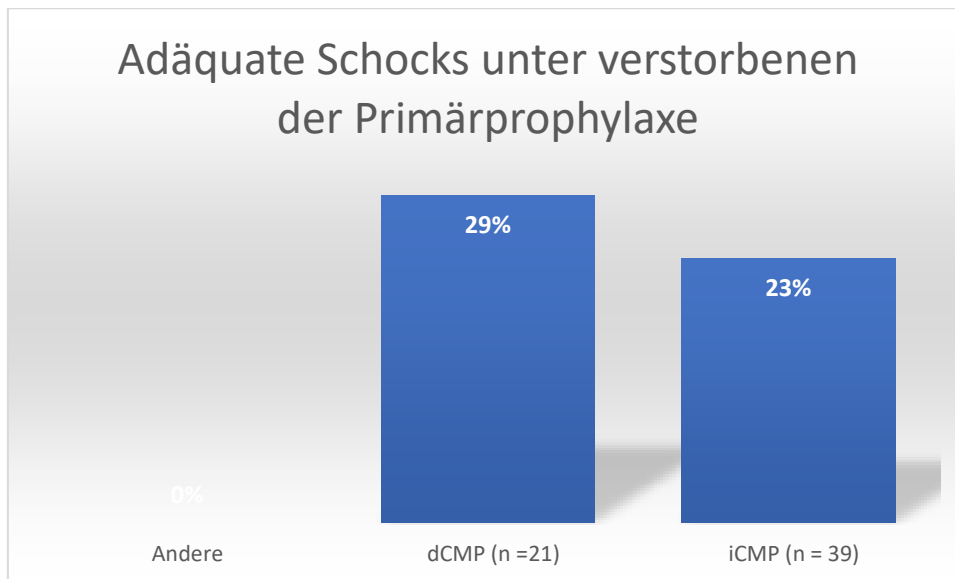


Abbildung 24: Adäquate Schocktherapie bei verstorbenen Patienten in der Primärprophylaxe Gruppe

Auf der anderen Seite kam es in der Primärprophylaxe-Gruppe bei 7 Patienten (11,3%) und bei nur 2 Patienten (5,3%) in der Sekundärprophylaxe-Gruppe zu inadäquaten Schocks.

In der Subgruppenanalyse der verstorbenen Patienten lag die inadäquate Schockabgabe bei dilatativer Kardiomyopathie bei 3 Patienten (14%) und bei der ischämischen Kardiomyopathie bei 4 Patienten (10%).

### 3.6 Überlebensrate ohne ICD-Auslösung

In der gesamten Population haben 238 Patienten (67%) keinen ICD-Einsatz gehabt, dies verteilen sich auf 136 Patienten (71%) der Primärprophylaxe und 102 Patienten (61%) der Sekundärprophylaxe.

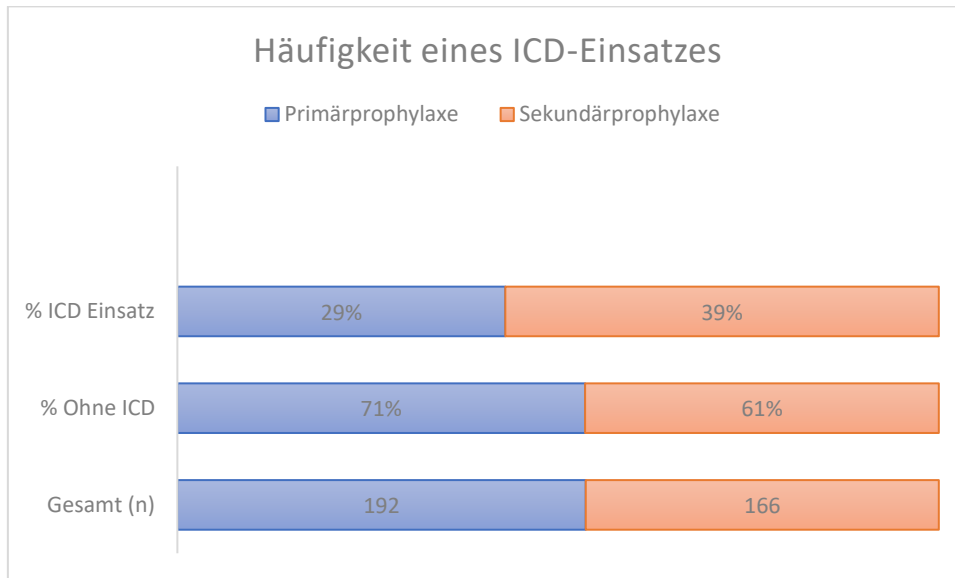


Abbildung 25: Häufigkeit der ICD-Auslösung im Gesamtkollektiv

Somit haben nur 29% der Patienten in der Primärprophylaxe Gruppe eine ICD-Therapie benötigt im Gegensatz zu 39% der Sekundärprophylaxe Gruppe.

Somit ist bei der Primärprophylaxe die NNT = 3 und bei der Sekundärprophylaxe die NNT = 5.

In der Subgruppenanalyse der Primärprophylaxe haben 68 Patienten (70%) aus der dilatativen Kardiomyopathie Gruppe und 64 Patienten (73%) aus der ischämischen Kardiomyopathie Gruppe keinen ICD-Einsatz gehabt (sowohl Schock als auch ATP), und hätten somit keinen ICD gebraucht.

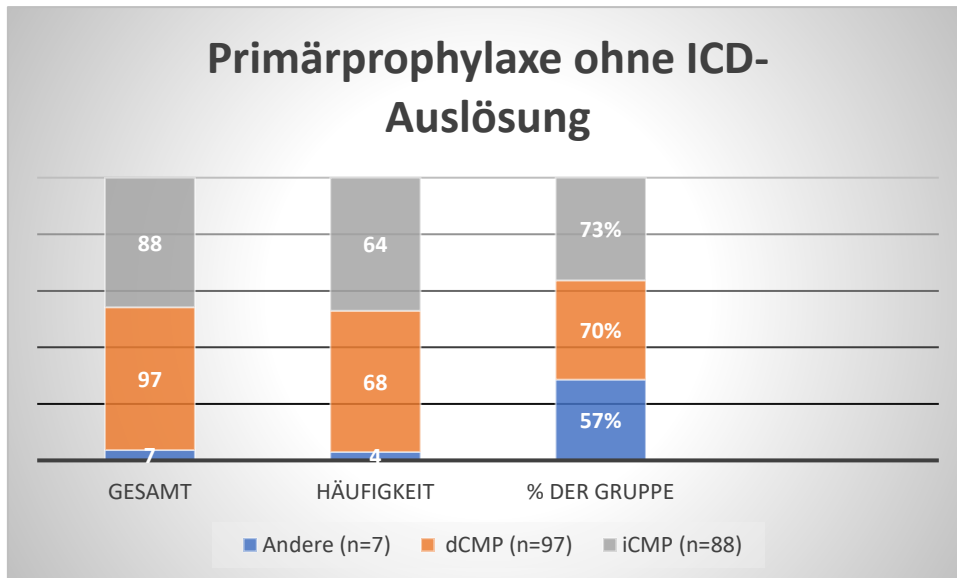


Abbildung 26 Patientenverteilung in Subgruppen ohne ICD-Auslösung

30% aus der dCMP Gruppe und 27% aus der iCMP Gruppe haben den ICD gebraucht.

Somit ist sowohl bei der dilatativen Kardiomyopathie Gruppe als auch bei der iCMP Gruppe die NNT = 3.

In der Primärprophylaxe sind 37 Patienten (27%) und in der Sekundärprophylaxe 25 Patienten (25%) ohne ICD-Auslösung verstorben.

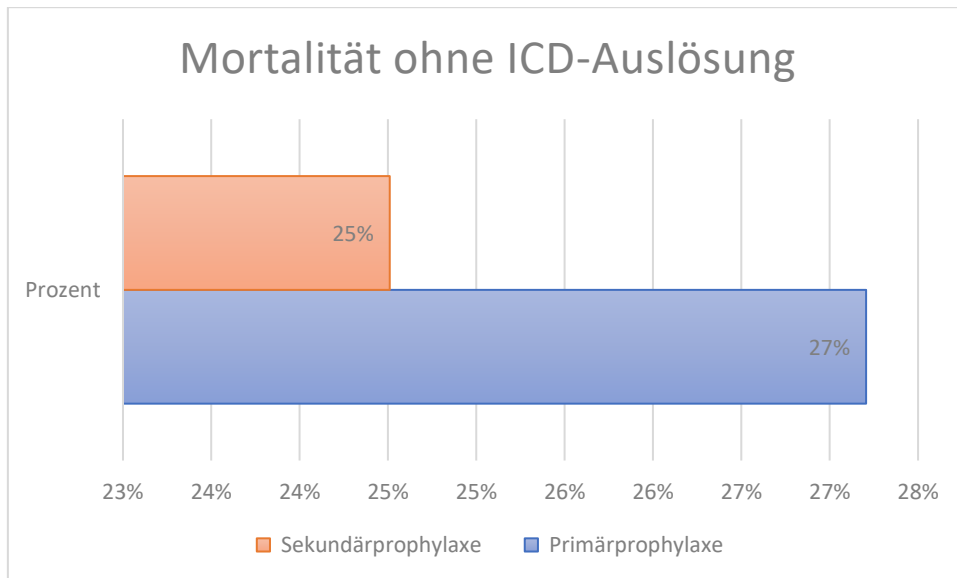


Abbildung 27: Mortalität von Patienten ohne ICD-Auslösung

Tabelle 4: Mortalität in der Primärprophylaxe-Gruppe ohne ICD-Auslösung

Grunderkrankung	Häufigkeit	Prozent
Andere (n=4)	2	50
dCMP (n=68)	11	16
iCMP (n=64)	24	38

In der Subgruppenanalyse der verstorbenen Patienten in der Primärprophylaxe haben 2 Patienten (50%) der sonstigen Erkrankungen, 11 Patienten (16%) der dilatativen Kardiomyopathie und 24 Patienten (38%) der ischämischen Kardiomyopathie keinen ICD-Einsatz gehabt.

### 3.7 Medikation

In der Population wurden die Patienten mit antiarrhythmischen Medikamenten behandelt, je nach Art der Tachykardie (z.B. Vorhofflimmern, AV-Knoten Reentry-Tachykardie, supraventrikuläre Tachykardie, usw.) und Häufigkeit der Schockabgabe.

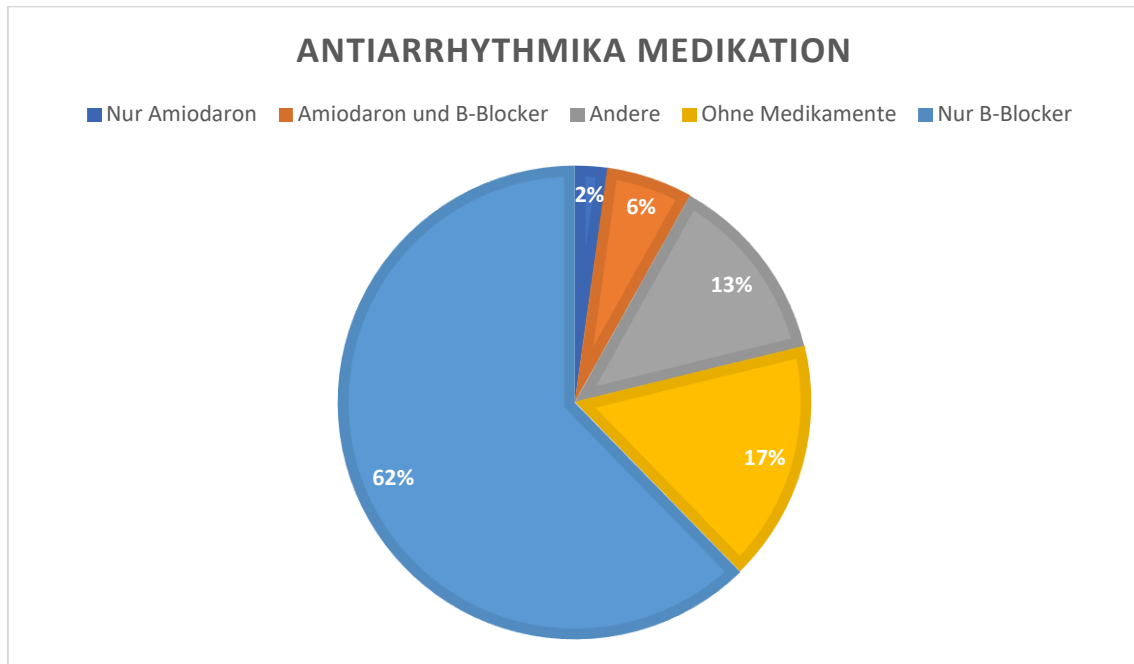


Abbildung 28 Darstellung der Häufigkeit antiarrhythmische Medikationstherapie

62% der Patienten wurden mit einem der folgenden Beta-Blocker-Präparate behandelt: Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol oder Carvedilol. Die  $\beta$ -Blocker-Therapie in Kombination mit Amiodaron erhielten insgesamt 6% der Patienten. Mit ausschließlich Amiodaron wurden nur 2% der Patienten behandelt. Auf anderen Medikamenten wie Sotalol, Digitalis, Diltiazem, Verapamil oder die interventionelle Therapie mit Ablation fallen insgesamt 13 % der Patienten. Auf der anderen Seite haben 17% der Patienten keine Therapie mit antiarrhythmischen Medikamenten erhalten.

Für einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit bestimmten antiarrhythmischen Medikamenten und eine ICD-Therapie mit Schockabgabe war die Arbeit leider nicht statistisch gepowert. Eine Signifikanz zwischen Medikationsgruppen und Schocks oder Mortalität konnte nicht eingetroffen werden.

### 3.8 Komplikationen

Hier werden die aufgetretenen Komplikationen bei den ICD-Patienten während der ICD-Implantation und während der Nachsorge und Kontrolle dargestellt.

#### 3.8.1 Sondenbruch

Bezüglich Sondenkomplikation ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Primär- und Sekundärgruppe ( $p=0,017$ ). Die Sondenkomplikation ist in der Sekundärgruppe mit 19% im Vergleich zur Primärgruppe mit 10% deutlich höher.

#### 3.8.2 Batterie Erschöpfung

Bei der Batterieerschöpfung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Primärprophylaxe- und Sekundärprophylaxe-Gruppe ( $p=0,038$ ). Die Batterieerschöpfung lag in der Sekundärgruppe mit 37% im Vergleich zur Primärgruppe 27% höher. Möglicherweise sind die Stimulationsanteile in der Sekundärprophylaxe-Gruppe höher, diese wurden allerdings nicht im Einzelnen erfasst. Darüber hinaus sind die Gerätelaufzeiten länger, da in der Sekundärprophylaxe-Gruppe die Patienten länger leben.

#### 3.8.3 Infektionen

Die Infektionsrate war relativ niedrig und lag bei 4,6% ( $n=9$ ) in der Primärprophylaxe-Gruppe und bei 1,2 % ( $n=2$ ) in Sekundärprophylaxe-Gruppe.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Primär- und Sekundärprophylaxe-Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit einer Sondeninfektion ( $p= 0,57$ ).



## 4 Diskussion

Die Behandlung des plötzlichen Herztodes mit einer ICD-Implantation hat sich in den letzten 35 Jahren zu einer Standardtherapie entwickelt und ist heute fest etabliert (2, 1, 24, 15, 16). Während früher das Ziel vieler randomisierter Studien die Etablierung der ICD-Therapie in den Leitlinien zur Primär- und Sekundärprophylaxe war, liegt der Fokus in den aktuellen Studien auf der Optimierung der ICD-Therapie mit Evaluation der Therapierate und des Therapieerfolges (Reduktion der Zahl plötzliche Herztode) (25).

In der vorliegenden deskriptiven Studie werden die Erfolgsquote der ICD-Therapie in der Population aller ICD-Patienten der AFK, insbesondere aber der Patienten mit Primärprophylaxe betrachtet zur Frage welche Patienten retrospektiv gesehen den größten Nutzen von der ICD-Implantation bzw. Therapie hatten.

### 4.1 Schocktherapie

Bei der ICD-Therapie besteht nach wie vor eine Herausforderung in der Unterscheidung zwischen Kammertachykardien bzw. Kammerflimmern einerseits und supraventrikulären Tachykardien bzw. Vorhofflimmern und Oversensing (meist durch Funktionsstörung der Sonden) andererseits. Die Diskriminierung zwischen lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern) mit Handlungsbedarf und supraventrikulären Tachykardien oder Artefakten erfordert sowohl eine hohe Sensitivität zur Erkennung und Terminierung der malignen Rhythmusstörung als auch eine hohe Spezifität für die Diskrimination gegenüber nicht behandlungsbedürftigen Tachykardien zur Vermeidung unnötiger Schockabgaben (25).

Eine inadäquate Therapie (unnötige oder unberechtigte Schockabgabe) stellt eine nicht unbeachtliche Nebenwirkung der ICD-Implantation dar. Die inadäquate Therapie ist verbunden mit Schmerzen und infolgedessen mit Angst und möglicher Depression. Dies beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten, erhöht ihre Unzufriedenheit und verschlechtert die Prognose (25–28).

Die Gesamtbeurteilung der ICD-Therapie erfordert nicht nur die Betrachtung der lebensrettenden Aspekte, sondern auch die Berücksichtigung der Nebenwirkungen (in diesem Fall inadäquate Schocks).

In der vorliegenden Arbeit hat jeder vierte Patient (25%) aus der Primärprophylaxe-Gruppe mindestens einmal einen elektrischen Schock bekommen, während in der Sekundärprophylaxe-Gruppe sogar jeder dritte (33%). In der Primärprophylaxe-Gruppe waren mehr als jeder 3. Schock (36%) inadäquat, in der Sekundärprophylaxe-Gruppe immerhin auch 29%.

Am schlechtesten schnitt die dCMP Gruppe mit 48% inadäquater Therapien ab.

In den letzten Jahren wurde der Einfluss von inadäquaten Schocks auf die Mortalität der Patienten diskutiert (29–31, 25). Wie aus den Ergebnissen der MADIT-RIT Studie (2012) zu entnehmen ist, können Optimierungen der ICD-Programmierung zur verminderten Häufigkeit an inadäquater ICD-Therapie führen und somit zu Verbesserungen der Patientenüberleben.

Die MADIT-RIT Studie hat den Zusammenhang zwischen inadäquater ICD-Therapie und Mortalität bestätigt (32). Im Studien-Design wurden 1500 Patienten in 3 Populationen mit unterschiedlicher ICD-Programmierung, „Hohe Detektionsfrequenz (high rate therapy)“, „verzögerte Therapie (delayed therapy)“ oder „konventionelle Therapie“ in einem Verhältnis 1:1:1 eingeteilt.

Die Ergebnisse zeigten Überlegenheit der „Hohe Detektionsfrequenz (high rate therapy)“ Gruppe mit Überstimulation und Schocktherapie ab Arrhythmiefrequenz von 200/min und direkter Schocktherapie ab einer Frequenz von 250/min, eine inadäquate ICD-Therapie und damit auch Mortalität zu reduzieren. Deshalb kommt einer optimalen Programmierung der Geräte ein hoher Stellenwert zu.

Diese Ergebnisse dürfen allerdings nicht dazu führen, dass in der lebensbedrohlichen Situation keine adäquate Therapie abgegeben wird. Eine möglichst effektive schmerzlose Nutzung durch adäquate Therapie ist immer anzustreben (25).

Diese Kenntnis hat sich eindeutig in unserer Population widerspiegelt. Denn in der Primärprophylaxe-Gruppe lag die Mortalität bei 47% (n=22) der geschockten Patienten (n= 47). Bei den inadäquat geschockten Patienten (n=17) war dies 41% (n=7).

Im Vergleich dazu lag die Mortalität in der Primärprophylaxe Gruppe ohne ICD-Einsatz (n=136) nur bei 27% (n=37).

In der Subgruppenanalyse der geschockten Patienten lag die Mortalität in der dCMP Gruppe bei 36%, in der iCMP Gruppe dagegen bei 68%. Da in der Primärprophylaxe Gruppe fast jeder 2. Schock inadäquat war, bedeutet ein inadäquater Schock auch eine schlechte Prognose (28).

Für die Zukunft erhofft man sich von ICD-Geräten mit Sensoren für Hämodynamik, dass Schocks nur bei Kreislaufwirksamkeit einer Arrhythmie und damit auch drohenden Bewusstseinsverlust abgegeben werden können (25).

#### 4.2 Mortalität

Um den Effekt der ICD-Implantation auf die Reduzierung der Mortalität bei der Primärprophylaxe-Gruppe zu diskutieren, ist ein Rückblick in den Anfang der 1980 Jahre erforderlich, als der Effekt der ICD-Therapie in der Sekundärprophylaxe untersucht wurde. Damals wurden die klinischen Kriterien und Faktoren in der Auswahl der ersten 78 ICD Patienten in einer Publikation von Reid et al dargestellt (33). Die Patienten mussten im Schnitt 3,5-mal einen überlebten außerklinischen plötzlichen Herztod aufweisen, bevor sie einen ICD implantiert bekamen. Heutzutage sind die Kriterien anders (12).

Die Vorstellung einer ICD-Implantation nur zur Sekundärprophylaxe nach einem überlebten außerklinischen SCD „mit extrem schlechter Überlebensrate (ca. 5-10%) und schlechter Prognose und eingeschränktem neurologischem Outcome“ wäre heute undenkbar (11, 34, 8).

Es bedarf einer Indikation zur Primärprophylaxe, damit Patienten mit hohem Risiko und relevanter Wahrscheinlichkeit, an einem SCD zu sterben, vorbeugend geschützt werden können.

Basierend auf wissenschaftlicher Evidenz wurde versucht, die Population der Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen plötzlicher Herztod und somit großem Nutzen einer ICD-Implantation in Rahmen der Primärprophylaxe zu definieren. Initial wurden Postinfarkt-Patienten mit reduzierten linksventrikulärer Funktion durch Untersuchungen wie der MADIT-I und II Studie (35, 36), CABG-Patch-Studie (37) und MUSTT Studie

(38) definiert (12). Heutzutage stellt diese Gruppe 75% der gesamten ICD-Patienten der Primärprophylaxe-Gruppe (39).

Ein plötzlicher Herztod ist als Ursache für 20% aller Todesfälle etabliert. Zusätzlich stehen ca. 50% aller Sterbefälle in einem kardiovaskulärem Zusammenhang (7–11).

Die Mehrheit der kardiovaskulären Erkrankungen ist ischämisch bedingt (80%), dazu kommen noch 10-15% nichtischämisch bedingte Herzerkrankungen sowie 5-10% elektrische Herzerkrankungen (7, 14, 10).

Die Koronare Herzerkrankung gilt als wesentliche Ursache für den plötzlichen Herztod, auch wenn sie bis dahin asymptomatisch bleibt und der plötzliche Tod ihre Erstmanifestation ist (22, 23).

Um den plötzlichen Herztod präventiv zu verhüten, sollte eigentlich als primäre Prävention die Häufigkeit der Koronaren Herzerkrankung reduziert werden. Denn auch wenn noch so gut und optimiert die ICD-Implantationen durchgeführt werden, dient dies nur dazu, den plötzlichen Herztod als Folge der Koronaren Herzerkrankung zu verringern und nicht deren Ursache zu beheben.

Sämtliche Literatur der früheren und aktuellen Untersuchungen über den plötzlichen Herztod hat eins gemeinsam: die nach absoluten Zahlen meisten plötzlichen Herztode treten bei der großen Patientenpopulation auf, die ein geringes absolutes Risiko für den plötzlichen Herztod aufweist und bis zum plötzlichen Herztod als gesund galt (7–11).

Denn mehr als 30% der verstorbenen Patienten hatten vorher keine Zeichen einer Herzerkrankung überhaupt, der plötzlicher Herztod ist deren erste Manifestation (12). Diese Patientengruppe ist wegen der geringen relativen Häufigkeit von Ereignissen nicht geeignet für die Primärprophylaxe durch eine ICD-Implantation.

Noch weitere 33 % sind darüber hinaus Patienten mit einer Herzerkrankung, die jedoch keine ausreichend hohes Risiko eines plötzlichen Herztodes haben, als dass eine ICD-Therapie als Primärprophylaxe nach den Leitlinienempfehlungen indiziert wäre.

Bleiben nun ca. 27% restliche Patienten mit (5-10%) nachgewiesener maligner lebensbedrohlicher Rhythmusstörung und (7-15%) relevanten Risikofaktoren (40, 41, 7, 34, 9, 10, 12). Nur für diese relative kleine Gruppe an Patienten mit einer hohen

Wahrscheinlichkeit und einem bedeutender Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben, besteht seit 1998 eine klare Indikation und Empfehlung nach den Leitlinien für ICD-Implantation mit zu erwartendem Nutzen(42–50).

### 4.3 Leitlinienempfehlungen

Die ICD-Therapie als Primärprophylaxe hat den Weg zur Empfehlung erst in den Leitlinien von 1998 und 2000 gefunden (46, 51), als Resonanz auf die MADIT-Studie von 1996 (36).

Die Empfehlungen der heutigen Leitlinien für die Indikation zur ICD-Therapie und Implantation basieren auf den großen ICD-Studien aus den Jahren 1997 bis 2009 (52, 37, 53, 38, 54, 55, 35, 56, 12).

Postinfarktpatienten sind im Vergleich zu den anderen Patientengruppen am besten und häufigsten untersucht. Dies ist auf verschiedene Faktoren wie z.B. Prävalenz der koronaren Herzkrankheit sowie Ein- und Ausschlusskriterien der unterschiedlichen Studien zurückzuführen (12). Somit sind in den Leitlinienempfehlungen nicht alle Patientengruppen gleich gut und stark repräsentiert (43, 44, 57, 49).

Begleiterkrankungen spielen eine große Rolle und nehmen Einfluss auf die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes. In den Studien zwischen 2002 und 2005 wurden Marker kardialer Erkrankung wie linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Zuteilung nach NYHA-Klassifikationen berücksichtigt (52, 53, 35).

Zusätzliche Faktoren für die Risikoabschätzung wie das Auftreten nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien (nsVT) oder die Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen sind erst in späteren Studien berücksichtigt und untersucht worden (37, 38, 58, 54, 55, 59, 56).

## 4.4 Postinfarkt und ischämische Kardiomyopathie Studien

### 4.4.1 MADIT (1996)

MADIT war die erste ICD-Studie zur Primärprophylaxe. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 25 und 80 Jahren mit Myokardinfarkt in einem Zeitraum von 3 Wochen bis zu 6 Monaten vor Randomisierung, reduzierter linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $< 35\%$ , EKG-dokumentierter nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie (zwischen 3 und 30 QRS-Komplexe und Frequenz  $>120/\text{min}$ ). Insgesamt wurden 196 Patienten randomisiert in 2 Arme mit medikamentöser Therapie ( $n=101$ ) vs. ICD-Therapie ( $n=95$ ). Die Beobachtung zeigte ein Überlebensvorteil von 23% in der ICD-Gruppe im Vergleich zur medikamentösen Gruppe (36, 12). Daraufhin wurden die Empfehlungen der Leitlinien im Jahr 1998 und 2000 angepasst und die Primärprophylaxe mit Risikostratifizierung aus der MADIT Studie mit der Klasse IB aufgenommen (12).

### 4.4.2 MUSTT (1999)

In der Studie wurden 704 Patienten mit nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion  $< 40\%$  bei zugrundeliegender koronarer Herzerkrankung in zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Die Studie zeigte ein geringeres Risiko für die Endpunkte Herzstillstand oder Arrhythmie-bedingte Sterblichkeit in der ICD-Therapie Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne ICD-Therapie (relative Risikoreduktion 24%, 95% Konfidenz Intervall 0,13 zu 0,45;  $p<0,001$ ). Die EPU-basierte ICD-Therapie ohne Einsatz antiarrhythmischer Medikamente hat also das Risiko der durch Herzstillstand oder Antiarrhythmie bedingten Sterblichkeit bei den Patienten mit koronarer Herzerkrankung verringert.

Die publizierten MUSTT-Ergebnisse wurden in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im Jahr 2000 aufgenommen und als Klasse IB klassifiziert (38).

#### 4.4.3 MADIT II (2002)

Im Untersuchungszeitraum von 4 Jahren wurden insgesamt 1232 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion  $< 30\%$  und koronarer Herzerkrankung randomisiert im Verhältnisse 3:2 aufgeteilt in die ICD-Gruppe (742 Patienten) und in die Gruppe mit konventioneller medikamentöser Therapie (490 Patienten). Im Beobachtungszeitraum von 20 Monaten zeigte sich in der ICD-Gruppe ein Überlebensvorteil von 5,6% (Sterblichkeit in der ICD-Gruppe 14,2% vs. 19,8% in der konventionellen Gruppe). Dies ergibt eine „number needed to treat“ (NNT) von 18 und bedeutet, dass 18 Patienten für 20 Monate behandelt werden müssen um 1 Leben zu retten (12).

Diese Studienergebnisse haben eine Reihe heftiger Diskussionen ausgelöst, einerseits um die Kosteneffektivität der ICD-Therapie, und andererseits welches Risiko für einen plötzlichen Herztod eine ICD-Implantation rechtfertigt (60–63). Zusätzlich bleibt aus ökonomischer Sicht die Frage des Nutzen-Risiko-Kosten-Verhältnisses offen. Die 8 jährige Langzeitbeobachtung der MADIT-II-Studie hat die NNT von 18 nach 20 Monaten auf 6 nach 8 Jahren Beobachtungszeit reduziert und damit eine ICD-Implantation attraktiver gemacht (64).

Die Kostenübernahme für die ICD-Therapie nach der MADIT-II-Indikation wurden im Jahr 2003 von der CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) in den USA akzeptiert.

In die Leitlinien der ACC/AHA/NASPE aus dem Jahr 2002 wurden die Ergebnisse der MADIT-II Studie als IIa Indikation aufgenommen, allerdings mit dem Kommentar, dass andere Risikofaktoren und die Indikation und Nutzen der ICD-Implantation im Laufe der Zeit präziser und klarer definiert werden sollten.

Die Patientenpopulation für die MADIT-Studien bestanden aus Patienten mit chronischer koronarer Herzerkrankung. Ein großer Anteil der plötzlichen Herztode ereignet sich jedoch in der akuten Postinfarktphase. Die nachfolgenden Studien haben genau diese Patientenpopulation untersucht (12).

#### 4.4.4 DINAMIT (2004)

In dieser Studie wurde der ICD-Effekt auf Patienten in der akuten Myokardinfarkt-Phase geprüft. In diese randomisierte Studie wurden insgesamt 674 Patienten nach einem frischen Myokardinfarkt (6 bis 40 Tage) mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion  $<35\%$  und erhöhter Ruheherzfrequenz ( $\geq 80/\text{min}$ ) oder reduzierter Herzfrequenzvariabilität eingeschlossen. Die Patienten wurden in eine ICD-Therapie Gruppe (332 Patienten) und eine nicht ICD-Therapie Gruppe (342 Patienten) eingeteilt. Die Beobachtungszeit lag bei  $30 \pm 13$  Monate. Es ergab sich kein Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den beiden Behandlungsgruppen (62 Patienten in der ICD-Gruppe vs. 58 Pat. in der Kontroll-Gruppe). Die rhythmogen bedingte Sterblichkeit lag allerdings mit 12 Patienten in der ICD-Gruppe deutlich niedriger als in der Kontroll-Gruppe (29 Patienten). Die Studie hat gezeigt, dass eine ICD-Implantation zu keiner Reduzierung der *Gesamtmortalität* in der Hochrisiko-Patientengruppe bei ICD-Implantation in der akuten Post-Myokardinfarkt-Phase führt. Allerdings reduziert die ICD-Therapie signifikant die rhythmogenbedingte Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe (54).

Nach der Publikation wurden die Daten 2006 in die Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und ACC/AHA/ESC aufgenommen und ergänzt (48, 50).

#### 4.4.5 IRIS (2009)

In dieser Studie wurde ebenfalls die Nutzung einer frühen ICD-Implantation nach einem Herzinfarkt bei Patienten mit erhöhtem Risiko geprüft. Dabei wurden insgesamt 898 Patienten nach einem frischen Herzinfarkt (5 bis 31 Tage) und einen der folgenden Kriterien eingeschlossen: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $< 40\%$  und Herzfrequenzrate  $\geq 90/\text{min}$  im ersten dokumentierten EKG, nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (Herzfrequenz  $\geq 150/\text{min}$ ) während der Monitorüberwachung. Während einer Beobachtungszeit von 37 Monaten ergab sich kein Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität in beiden Gruppen. Es verstarben 116 Patienten in ICD-Gruppe und 117 Patienten in der Kontroll-Gruppe. Allerdings war die Zahl der plötzlichen Herztode in der ICD-Gruppe deutlich geringer als in der Kontroll-Gruppe (27 vs. 60; Hazard Ratio, 0.55; 95% CI, 0.31 to 1.00;  $P=0.049$ ). Dafür war die



Zahl der nicht am plötzlichen Herztod verstorbenen Patienten in der ICD Gruppe höher (68 vs. 39; Hazard Ratio, 1.92; 95% CI, 1.29 to 2.84; P=0.001).

Die IRIS-Studie hat wiederum keinen Vorteil bezüglich Gesamtmortalität durch ICD-Implantation bei Hochrisikopatienten in der akuten Phase nach Herzinfarkt zeigen können (56).

#### 4.5 Nichtischämische Kardiomyopathie Studien

Die Zahl der ICD-Studien aufgrund einer nicht ischämischen Kardiomyopathie ist zwar nicht so groß wie bei iCMP, aber sie sind tendenziell zunehmend auf Grund der zunehmenden Lebenserwartung und der damit verbundenen zunehmenden altersbedingten Herzinsuffizienz.

Per definitionem ist die NiCMP eine Herzmuskelerkrankung mit fehlendem Nachweis von stenosierten Herzkranzgefäßen, also einer koronaren Herzerkrankung, sie geht jedoch mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion oder einer biventrikulären Dysfunktion und Dilatation einher (18, 17). Folgende Krankheitsbilder sind unter dem Begriff erfasst:

- Idiopathische Kardiomyopathien mit unklarer Genese
- Genetisch bedingte Kardiomyopathien
- Post-Myokarditis Kardiomyopathie mit dilatativem Verlauf (19–21)

Die diversen Ursachen für die NiCMP erschweren die Prognose des Krankheitsverlaufs (65). Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion <30% zeigen in 40% der Fälle eine zumindest teilweise Erholung der Pumpfunktion innerhalb 6 Monate (66). Die Mortalität von Patienten mit einer länger als 6 Monate persistierenden reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ist deutlich erhöht (67). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von malignen lebensbedrohlichen anhaltenden ventrikulären Tachykardien bei NiCMP Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ist in der Literatur beschrieben und mit  $\leq 5\%$  angegeben (68, 69). In der SOLVD-Studie wurde ein Zusammenhang zwischen reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und der Häufigkeit von ventrikulären Tachykardien beschrieben (70).

Um einen plötzlichen Herztod zu vermeiden ist die ICD-Implantation als spezifische Therapie im Vergleich zur routinemäßigen Antiarrhythmika Therapie überlegen und vorteilhaft (71, 72).

Im nächsten Abschnitt werden die wichtigsten Studien für die ICD-Indikation bei nicht ischämischer Kardiomyopathie näher dargestellt.

#### 4.5.1 CAT Studie 2002

In dieser Studie wurden insgesamt 104 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (Erstdiagnose innerhalb 9 Monate oder weniger) und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion randomisiert (<30%) in eine ICD-Gruppe und Kontrollgruppe. Der Endpunkt war die Gesamtmortalität nach 1 Jahr. Die Studie wurde abgebrochen, da die erwartete Gesamtmortalität von 30% nach 1 Jahr in der Kontrollgruppe nicht erreicht wurde. Nach 1 Jahr sind insgesamt 6 Patienten verstorben (4 in der ICD-Gruppe und 2 in der Kontrollgruppe). Es gab keinen plötzlichen Herztod in den ersten zwei Jahren der Beobachtungszeit. Nach einer Beobachtungszeit von 5.5 +/- 2.2 Jahren sind insgesamt 30 Patienten verstorben (13 in der ICD-Gruppe und 17 in der Kontrollgruppe).

Die Studie hat keine Evidenz für einen Vorteil einer ICD-Implantation bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und dCMP erbracht (73). Mit insgesamt 104 Patienten war die Studie zu klein angelegt gewesen.

#### 4.5.2 AMIOVIRT 2003

Diese multizentrische Studie hat insgesamt 103 Patienten mit nicht ischämischer Kardiomyopathie, reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ( $\leq 35\%$ ) und symptomlosen nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien in eine ICD-Therapie vs. eine Amiodaron-Therapie erfasst. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität und sekundärer Endpunkte das Arrhythmie-freie Überleben, Lebensqualität und Kosten.

Die Studie hat weder nach einem Jahr noch nach drei Jahren einen Vorteil der ICD-Therapie auf die Gesamtmortalität gezeigt. Es gab sogar eine Tendenz zu Gunsten von

Amiodaron bezüglich arrhythmiefreiem Überleben ( $p=0.1$ ) und Kosten (8.879 US-Dollar vs. 22.039 US-Dollar,  $p = 0,1$ ) (74). Auch hier war die Patientenzahl zu niedrig kalkuliert.

#### 4.5.3 DEFINITE 2004

In diese Studie wurden 458 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ( $\leq 36\%$ ) und NiCMP sowie ventrikulären Extrasystolen oder nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien eingeschlossen und in eine ICD-Gruppe bzw. medikamentös behandelte Kontrollgruppe aufgeteilt. In den ersten 2 Jahren war die Gesamtmortalität in der ICD-Gruppe gesunken (7,9% vs. 14%,  $p=0,08$ ). Eine Signifikanz zeigte sich jedoch beim Auftreten eines plötzlichen Herztodes: Es gab insgesamt 17 plötzliche Herztode: 3 in der ICD-Gruppe und 14 in der Kontrollgruppe,  $P=0,006$ . Diese Studie hat also bewiesen, dass eine ICD-Implantation zu einer Reduktion des plötzlichen Herztodes führt (55).

#### 4.5.4 COMPANION 2004

Die Patientenpopulation der Studie war gemischt aus Patienten mit iCMP und NiCMP. Insgesamt wurden 1520 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz NYHA II-IV, reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion  $< 35\%$  und einer QRS-Breite  $> 120$  ms randomisiert im Verhältnis 1:2:2 in optimale medikamentöse Therapie (OMT), CRT-P und CRT-D eingeteilt. Die beiden CRT Gruppen haben eine signifikante Reduzierung des plötzlichen Herztodes und der Mortalität gezeigt (CRT-P um 24%,  $p=0,06$  und CRT-D um 36%,  $p= 0,003$ ) im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie (75, 12). Der CRT-D Überlebensvorteil wird auch in den Leitlinien als Argument für die ICD-Therapie Empfehlung bei den Patienten mit iCMP angewendet (18).

#### 4.5.5 SCD-HeFT 2005

In diese Studie wurden 2521 Herzinsuffizienzpatienten im Stadium NYHA II-III und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion von 35% oder weniger in 3 Gruppen randomisiert. Verglichen wurden 3 Studienarme, in allen Armen bestand jeweils eine konventionelle optimierte Herzinsuffizienztherapie. Ein Arm war die Placebo-Gruppe, im zweiten Arm erhielten die Patienten Amiodaron und im dritten Arm einen 1-Kammer-ICD. Die Placebo- und Amiodaron-Gruppen wurden doppelblind behandelt.

Das Patientenkollektiv hatte zu 52% eine ischämisch bedingte und zu 48% eine nicht ischämisch bedingte Herzinsuffizienz. Während der Beobachtungszeit von median 45,5 Monate lag die Sterblichkeitsrate der Placebo-Gruppe bei 29% und der Amiodaron-Gruppe bei 28%.

Im Vergleich dazu lag die Sterblichkeitsrate der ICD-Gruppe bei 22% und somit um 7% Prozentpunkte niedriger (0,77; 97,5 percent confidence interval, 0,62 to 0,96; P=0,007). Die Ergebnisse korrelierten nicht mit einer ischämischen oder nicht ischämischen Ursache, jedoch gab einen Zusammenhang zur NYHA Klassifizierung (52, 18). Diese Ergebnisse haben einen positiven Einfluss auf die Leitlinienempfehlung für NICMP Patienten gehabt.

#### 4.5.6 DANISH Studie 2016

Für NiCMP Patienten ist laut Leitlinienempfehlung die ICD-Therapie indiziert bei einer Ejektionsfraktion  $< 35\%$  unter optimierter medikamentöser Therapie. Die Veröffentlichung der DANISH Studie hat diese Indikation in Frage gestellt.

Untersucht wurden 1116 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion  $< 35\%$  bei symptomatischer, nicht ischämischer Kardiomyopathie. In der Studie wurden die Patienten randomisiert in eine ICD Gruppe (n= 556) und eine Kontrollgruppe mit konventioneller Therapie (n=560). In beiden Gruppen hatten 58% der Patienten CRT-Systeme. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität. Der sekundäre Endpunkt war der Tod aus kardiovaskulärer Ursache oder plötzlicher Herztod. Nach 67 Monaten Nachbeobachtung lag in der ICD Gruppe die Mortalität bei 21,6% und in der Kontrollgruppe bei 23,4%. In Bezug auf den sekundären Endpunkt lag der plötzliche

Herztod in der ICD Gruppe bei 4,3%, in der Kontrollgruppe bei 8,2%. Die Komplikation durch Gerätprobleme (z.B. Infektion) lag bei in der ICD Gruppe bei 4,9% und in der Kontrollgruppe bei 3,6% (52, 76).

Daraus resultiert als Fazit, dass durch eine ICD-Implantation bei NiCMP-Patienten keine Signifikanz hinsichtlich einer Senkung der Gesamtmortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe zu erzielen ist (76). Patienten mit konventioneller Therapie hatten einen nicht schlechteren Verlauf. Eine Ausnahme stellten jüngere Patienten (< 60%) dar, die von einer ICD-Therapie profitieren.

#### 4.6 Beantwortung der Forschungsfragen

Auf dem Boden der aufgeführten Literatur und nach Durchführung der Untersuchungen und Statistiken können wir die eigenen am Anfang der Arbeit aufgestellten Fragen gegendermaßen beantworten:

**1. Wie häufig kommt es in der Primärprophylaxe zu einem Einsatz des ICD (Schock und ATP) im Vergleich zur sekundären Indikation?**

In der gesamten Population von 358 Patienten waren 238 (67%) im gesamten Beobachtungszeitraum ohne ICD-Einsatz geblieben, das sind 136 Patienten (71%) der Primärprophylaxe und 102 Patienten (61%) in der Sekundärprophylaxe. Somit nur 29% aus der Primärprophylaxe-Gruppe haben den ICD gebraucht im Gegensatz zu 39% in der Sekundärprophylaxe-Gruppe.

**2. Wie oft kommt es zu einer berechtigten Defibrillation mit einer erfolgreichen Terminierung der lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung bei primärer Indikation im Vergleich zur sekundären Indikation?**

In der Primärprophylaxe-Gruppe hatten von allen Patienten insgesamt 16% adäquate Schocks. Im Vergleich dazu hatten in der Sekundärprophylaxe-Gruppe von allen Patienten insgesamt 24% adäquate Schocks.

**3. Wie hoch ist der prozentuale Anteil an Fehlschocks, bzw. wie hoch ist der Anteil der Patienten, die nicht optimal ausreichend mit antiarrhythmischen Medikamenten behandelt wurden?**

In der Primärprophylaxe-Gruppe waren von allen abgegebenen Schocktherapien 9% inadäquate Schock gewesen, in der Sekundärprophylaxe-Gruppe waren dies 10%.

**4. Wie verhält sich die Mortalität bei Patienten mit prophylaktischer ICD-Indikation im Vergleich zur Sekundärprophylaxe-Gruppe?**

Es gibt also einen signifikanten Unterschied zwischen den primär- und sekundärprophylaktischen Gruppen hinsichtlich der Mortalität. Patienten der Primärprophylaxe-Gruppe haben, im Vergleich zu Patienten der Sekundärprophylaxe-Gruppe, ein um 58,9% (95% KI 0,394 – 0,882) erhöhtes Risiko einer Sterblichkeit. Denn während der Beobachtungszeit sind insgesamt 62 Patienten in der Primärprophylaxe Gruppe (32,3%) verstorben. Im Vergleich dazu sind 38 Patienten der Sekundärprophylaxe Gruppe (22,9%) verstorben.

**5. Bestehen Unterschiede in den zugrunde liegenden Herzerkrankungen hinsichtlich der Mortalität?**

In der Subgruppenanalyse der Primärprophylaxe lag die gesamte Mortalität in der Subgruppe dCMP bei 21,6% und in der Subgruppe iCMP bei 44,3% (P=0,001).

**6. Welche Subgruppe bei primärer Indikation hat den meisten Nutzen vom ICD und somit die höchste signifikante Reduzierung der Sterberate?**

Die Subgruppe der „anderen Erkrankungen“ (Kanalopathie mit primär elektrischer Herzerkrankung, genetisch bedingte Kardiomyopathie und Hypertensive Kardiomyopathie) hat mit 43% Schockabgabe und 100% adäquate Schocktherapie den höchsten Nutzen von der ICD Implantation und somit eine signifikante Reduzierung der Sterberate. Allerdings ist diese Gruppe zahlenmäßig klein.

**7. Stimmen die Ergebnisse der DANISH-Studie mit unseren Ergebnissen überein, nämlich dass die Gesamtsterberate bei nicht ischämischem Herzinsuffizienz-Patienten durch die ICD-Implantation nicht verringert wird?**

Die Subgruppe der dCMP hat im Vergleich zu anderen Subgruppen mit 53% die meisten Schocks in der gesamten Schockpopulation bekommen, sogar mehr als Patienten aus der iCMP Subgruppe (40%).

Jedoch im Vergleich zur gesamten dCMP Patienten mit ICD Implantation haben nur 26% der Patienten eine Schocktherapie erhalten. Davon war jede zweite Schocktherapie inadäquat. Somit ergibt sich eine effektive adäquate Schocktherapie von 13%. Die Ergebnisse der DANISH-Studie und somit die Aussage über die dCMP sind nicht ganz vergleichbar, weil dort die Kontrollgruppe mit dCMP einen Teil mit CRT-P Trägern aufwies (52, 76). Die dCMP Patienten mit CRT-P Behandlung haben wahrscheinlich im Verlauf eine Besserung der Ejektionsfraktion dank des Therapieeffekt durch die CRT-P. Dies führt zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufs und der Prognose, was wiederum zu einer Verringerung der malignen Rhythmusstörungen und Mortalitätsverringering führen mag.



#### 4.7 Schlussfolgerung

Weil es sich um eine retrospektive und deskriptive Studie handelt, können wir nur eingeschränkt den Effekt der ICD-Implantation auf die Gesamtmortalität beurteilen. Jedoch zeigt der Vergleich des positiven ICD-Effektes zwischen der Primärprophylaxe-Gruppe und Sekundärprophylaxe-Gruppe, dass die Indikation für die ICD-Implantation auch in der Primärprophylaxe-Gruppe berechtigt ist und einen Therapieeffekt erzielt.

Dennoch wird der ICD in der Sekundärprophylaxe-Gruppe häufiger benötigt als in der Primärprophylaxe-Gruppe. Die Nebenwirkungen der ICD-Therapie wie Fehlschocks und andere Komplikationen sind nicht selten, scheine aber im Gesamtkontext vertretbar. Um diese zu reduzieren, bedarf es einer optimalen medikamentösen Therapie und einer ebenso engmaschigen wie kompetenten Nachsorge.

Die ICD-Komplikation von der Implantation bis zur Nachsorge und ggf. Revision bei Sondendislokation oder Explantation bei Infektion waren in den beiden Gruppen (sowohl Primärprophylaxe als auch Sekundärprophylaxe) erfreulicherweise gering.

#### 4.8 Dauer

In dieser Arbeit wurden 358 Patienten untersucht, die zwischen 2010-2014 aus Primärer und Sekundärer Indikation einen ICD erhielten. Sie wurden bis 2020 nachbeobachtet. Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei 60 Monaten in der Primärprophylaxe-Gruppe und bei 77 Monaten bei der Sekundärprophylaxe-Gruppe.

#### 4.9 Limitationen

Diese Arbeit war limitiert, weil es sich um eine nicht randomisierte retrospektive und deskriptive Studie handelt, dafür aber real-world Daten darstellen. Aufgrund der Limitation ist der Effekt der ICD-Implantation auf die Gesamtmortalität nur eingeschränkt beurteilen.

## 5 Zusammenfassung

Weltweit sterben jährlich etwa 17 Millionen Menschen an Herz- und Kreislauferkrankungen, davon werden ca. 20- 25% dem plötzlichen Herztod zugeordnet. In Deutschland wird die Zahl auf über 100 000 pro Jahr geschätzt. Die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes in Deutschland nimmt tendenziell durch das steigende Lebensalter und zunehmende KHK Risiko im Vergleich zu den Vorjahren weiterhin zu und wird auf ca. 100 000 Fälle pro Jahr geschätzt.

Ziel jeder ICD-Implantation ist es, den plötzlichen Herztod zu verhindern. Die Entwicklung des implantierbaren Cardioverter-Defibrillators (ICD) hat bis zur selbstverständlichen lebenserhaltenden Therapie im klinischen Alltag einen langen Weg hinter sich.

Die Indikation für die ICD-Implantation wird in die Primärprophylaxe und die Sekundärprophylaxe unterteilt. Zur Gruppe der Primärprophylaxe zählen alle Patienten ohne vorheriges Rhythmusereignis, die trotz maximal optimierter Therapie für mindestens drei Monate eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (<35%) aufweisen und z. B. wegen einer hypertrophen Kardiomyopathie oder anderweitigen Erkrankung gefährdet sind. Zur Gruppe der Sekundärprophylaxe gehören alle Patienten nach einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie (>30 Sekunden) oder nach einem überlebten plötzlichen Herztod unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen werden vom ICD durch ATP oder Schockabgabe therapiert und beendet. Nicht immer werden die Schocktherapien berechtigt abgegeben, wenn z. B. keine lebensbedrohliche Rhythmusstörung vorlag oder Artefakte fehlinterpretiert wurden. Im Praxisalltag wird beobachtet, dass Patienten durch inadäquate Schocktherapien durch den ICD traumatisiert sind.

In dieser Arbeit wurde eine quantitative Analyse der abgegebenen Therapien mit Zuteilung in adäquate und inadäquate Schocks durchgeführt. 358 Patienten, die zwischen 2010 und 2014 eine ICD-Implantation erhielten, wurden in einem Zeitraum von durchschnittlich 77 Monaten untersucht. Dabei war in der Gruppe der Primärprophylaxe mehr als jede dritte Schockabgabe (36%) unberechtigt, in der Gruppe der Sekundärprophylaxe waren es dagegen nur 29%. Allerdings ist kein signifikanter

Unterschied zwischen der Primär- und der Sekundärgruppe in Bezug auf Schocks nachweisbar. Dies gilt sowohl für adäquate ( $p=0,073$ ) als auch für inadäquate Therapien ( $p=0,757$ ).

Zudem weisen Patienten mit Schocks bei primärprophylaktischer ICD-Indikation eine höhere Mortalität von 46,8% auf. Dem stehen 20% bei sekundärprophylaktischer ICD-Indikation gegenüber. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Schockabgabe und Mortalität in der Gruppe der Primärprophylaxe ( $P=0,014$ ). Da hier fast jeder zweite Schock inadäquat war, geht mit einem inadäquaten Schock auch eine schlechte Prognose einher. Patienten der Gruppe der Primärprophylaxe mit Schocktherapie haben im Vergleich zu Patienten der sekundärprophylaktischen Gruppe ein um 58,9% (95% KI 0,394 – 0,882) erhöhtes Risiko zu sterben.

Zusammenfassend war die Mortalität bei den Patienten, die eine Schocktherapie hatten, immer bei der Primärprophylaxe höher als bei der Sekundärprophylaxe. Dies betraf sowohl die adäquaten als auch die inadäquaten Schocktherapien. In der Überlebensfunktion zwischen Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe zeigt sich eine eindeutige Signifikanz in der Kaplan-Mayer-Kurve ( $P=0,005$ ). Denn während der Beobachtungszeit sind insgesamt 62 Patienten aus der Gruppe der Primärprophylaxe (32,3%) verstorben. Im Vergleich dazu sind 38 Patienten aus der Gruppe der Sekundärprophylaxe (22,9%) verstorben. Die Nebenwirkungen einer ICD-Therapie, wie Fehlschocks und andere Komplikationen sind nicht gering, aber im Gesamtkontext vertretbar. Um diese zu reduzieren, bedarf es einer optimalen medikamentösen Therapie und einer ebenso engmaschigen wie kompetenten Nachsorge.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Steinbeck G. Klinische Entwicklung des implantierbaren Kardioverter-Defibrillators über 35 Jahre : Eine Erfolgsgeschichte. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2015; 26(2):70–4.
2. Klein HU, Nisam S. Michel Mirowski and the beginning of a new era of fighting sudden arrhythmic death. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2015; 26(2):61–9.
3. Fachgruppe Herzschrittmacher und Defibrillatoren beim IQTIG – Institut für Qualitätsicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bericht 2018 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers: Teil 2: Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD). Available from: URL: <https://pacemaker-register.de/2018/jahresbericht-2018-des-deutschen-herzschrittmacher-und-defibrillatorregister-teil-2-implantierbare-cardioverter-defibrillatoren-icd/>.
4. Prof. Dr. med. Thomas Meinertz. Ploetzlicher-Herztod-2019 [Bedrohliche Herzrhythmusstörungen 2019] 2019. Available from: URL: <https://www.herzstiftung.de/infos-zu-herzerkrankungen/koronare-herzkrankheit/ploetzlicher-herztod/broschuere-ploetzlicher-herztod>.
5. M. MIROWSKI, MORTON M. MOWER, VINCENT L. GOTT and ROBERT K. BRAWLEY. Feasibility and Effectiveness of Low-Energy Catheter Defibrillation in Man. *Circulation* 1973; 47:79–85.
6. Kastor John A., M. D. Michel Mirowski and the Automatic Implantable Defibrillator. *The American Journal of Cardiology*; 1989(63):1121–6.
7. Huikuri Heikki V., Castellanos Agustin, Myerburg Robert J. Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345(20):1473-1482.
8. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012; 125(8):1043–52.
9. Passman R, Goldberger JJ. Predicting the future: risk stratification for sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2012; 125(24):3031–7.

10. Wellens HJJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014; 35(25):1642–51.
11. Douglas P. Zipes and Hein J. J. Wellens. Sudden Cardiac Death. *Circulation* 1998;; (98):2334–51.
12. Neuzner J, Gradaus R. ICD-Therapie zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes : Risikostratifikation und Patientenselektion. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2015; 26(2):75–81.
13. Neil T Srinivasan and Richard J Schilling. Sudden cardiac Death and arrhythmias: *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2018;111–7. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*; 2018;7(2):111–7.
14. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014; 35(30):2010–20.
15. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36(41):2793–867.
16. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(14):e91-e220.
17. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the

- ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016; 37(23):1850–8.
18. Burgard DM, Schöls W. DANISH-Studie – ICD bei Patienten mit nicht ischämischer Kardiomyopathie? *Kardio up* 2019; 15(04):303–14.
19. Mestroni, L, al e. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999; 20(2):93–102.
20. Richard P, Villard E, Charron P, Isnard R. The Genetic Bases of Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(9):A79-A89.
21. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34(33):2636-48, 2648a-2648d.
22. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(25 Suppl):S1-49.
23. Perk J, Backer G de, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13):1635–701.
24. Israel CW. 35 Jahre ICD-Therapie : Wo kommt sie her und wo geht sie hin? *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2015; 26(2):59–60.
25. Kolb C. Inadäquate ICD-Therapien : Problem gelöst nach MADIT-RIT? *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2015; 26(2):111–5.

26. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(14):1357–65.
27. KARL-HEINZ LADWIG, ISABELLE DEISENHOFER, HEIDI SIMON, CLAUS SCHMITT, JENS J. BAUMERT. Characteristics Associated with Low Treatment Satisfaction in Patients with Implanted Cardioverter Defibrillators: Results from the LICAD Study. *Pacing & Clinical Elektrophysiology* 2005; (28):506–13.
28. sti. Jeder ICD-Schock verschlechtert die Prognose. *CardioVasc* 2017; 17(2):31. Available from: URL: <https://doi.org/10.1007/s15027-017-1107-z>.
29. Borne RT, Varosy PD, Masoudi FA. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. *JAMA Intern Med* 2013; 173(10):859–65.
30. Poole Jeanne E., Johnson George W., Hellkamp Anne S., Anderson Jill, Callans David J., Raitt Merritt H. et al. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 359(10):1009–17.
31. Proietti R, Labos C, Davis M, Thanassoulis G, Santangeli P, Russo V et al. A systematic review and meta-analysis of the association between implantable cardioverter-defibrillator shocks and long-term mortality. *Can J Cardiol* 2015; 31(3):270–7.
32. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012; 367(24):2275–83.
33. PHILIP R. REID, LAWRENCE S.C. GRIFFITH, MORTON M. MOWER et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator: Patient Selection and Implantation Protocol. *Pacing & Clinical Elektrophysiology* 1984; 1984(7):1338–44.
34. ROBERT J. MYERBURG M. D. Sudden Cardiac Death: Exploring the Limits of Our Knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; March 2001(12):369–81.

35. Moss Arthur J., Zareba Wojciech, Hall W. Jackson, Klein Helmut, Wilber David J., Cannom David S. et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2002; 346(12):877–83.
36. Moss Arthur J., Hall W. Jackson, Cannom David S., Daubert James P., Higgins Steven L., Klein Helmut et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335(26):1930–44.
37. Bigger J. Thomas Jr. Prophylactic Use of Implanted Cardiac Defibrillators in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias after Coronary-Artery Bypass Graft Surgery. *N Engl J Med* 1997; 337(22):1569–77.
38. Buxton Alfred E., Lee Kerry L., Fisher John D., Josephson Mark E., Prystowsky Eric N., Hafley Gail. A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1999; 341(25):1882-1890.
39. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X et al. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *The Lancet* 2015; 385(9970):785–91.
40. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(14):1179–99.
41. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(18):1879–89.



42. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34(29):2281–329.

43. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(21):e1-62.

44. Andrew E Epstein 1, John P. DiMarco, Kenneth A Ellenbogen, N A Mark Estes 3. Platz , Roger A Freedman, Leonard S Gettes, A Marc Gillinov, Gabriel Gregoratos, Stephen C. Hammill, David L. Hayes, Mark A Hlatky, L Kristin Newby, Richard L Page, Mark H. Schönfeld, Michael J. Silka, Lynne Warner Stevenson, Michael O Sweeney, American College of Cardiology Stiftung, American Heart Association Task Force zu Praxisrichtlinien, Herzrhythmus-Gesellschaft. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities A Report of the American Colle. *Circulation* 2013; 2013; (127):283–352.

45. Gabriel Gregoratos, MD, FACC, FAHA, Chair, Jonathan Abrams, MD, FACC, FAHA. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices— Summary Article. *J Am Coll Cardiol* 2002; 2002(40):1703–19.

46. GABRIEL GREGORATOS MD, MELVIN D. CHEITLIN MD, ALICIA CONILL MD et al. ACC/AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices. *J Am Coll Cardiol* 1998; 1998(31):1175–209.

47. Hauer RN, Aliot E, Block M, Capucci A, Lüderitz B, Santini M et al. Indications for implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy. Study Group on Guidelines on ICDs of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22(13):1074–81.
48. Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck K-H et al. Leitlinien zur implantation von defibrillatoren. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(12):696–708.
49. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(12):1318–68.
50. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8(9):746–837.
51. S. H. Hohnloser, D. Andresen, M. Block, G. Breithardt, W. Jung, H. Klein, K. H. Kuck, B. Lüderitz, G. Steinbeck. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000; (89):126–35.
52. Bardy Gust H., Lee Kerry L., Mark Daniel B., Poole Jeanne E., Packer Douglas L., Boineau Robin et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352(3):225-237.

53. Bristow Michael R., Saxon Leslie A., Boehmer John, Krueger Steven, Kass David A., De Marco Teresa et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 350(21):2140-2150.
54. Hohnloser Stefan H., Kuck Karl Heinz, Dorian Paul, Roberts Robin S., Hampton John R., Hatala Robert et al. Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter–Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(24):2481-2488.
55. Kadish Alan, Dyer Alan, Daubert James P., Quigg Rebecca, Estes N.A. Mark, Anderson Kelley P. et al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350(21):2151-2158.
56. Steinbeck Gerhard, Andresen Dietrich, Seidl Karlheinz, Brachmann Johannes, Hoffmann Ellen, Wojciechowski Dariusz et al. Defibrillator Implantation Early after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2009; (361):1427–36.
57. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(11):1143–77.
58. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH, Sethuraman B et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(6):471–9.
59. Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, Cappato R, Capucci A, Gaita F et al. Early EPS/ICD strategy in survivors of acute myocardial infarction with severe left ventricular dysfunction on optimal beta-blocker treatment. The BEta-blocker STRategy plus ICD trial. *Europace* 2005; 7(4):327–37.
60. Moss Arthur J., Zareba Wojciech, Hall W. Jackson, Klein Helmut, Wilber David J., Cannom David S. et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with

- Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2002; 346(12):877–83.
61. Epstein AE. Benefits of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(14):1122–7.
62. Reynolds MR, Josephson ME. MADIT II (second Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial) debate: risk stratification, costs, and public policy. *Circulation* 2003; 108(15):1779–83.
63. Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(14):1111–21.
64. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, Hall WJ, Klein H, McNitt S et al. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2010; 122(13):1265–71.
65. Felker G. Michael, Thompson Richard E., Hare Joshua M., Hruban Ralph H., Clemetson Diedre E., Howard David L. et al. Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342(15):1077-1084.
66. Teeter WA, Thibodeau JT, Rao K, Brickner ME, Toto KH, Nelson LL et al. The natural history of new-onset heart failure with a severely depressed left ventricular ejection fraction: implications for timing of implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Am Heart J* 2012; 164(3):358–64.
67. Levy Daniel, Kenchaiah Satish, Larson Martin G., Benjamin Emelia J., Kupka Michelle J., Ho Kalon K.L. et al. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 347(18):1397-1402.
68. Narang R, Clelandt JGF, Erhardt L, Ball SG, Coats AJS, Cowley AJ, Dargie HJ, Hall AS, Hampton JR and Poole-Wilson PA. Mode of Death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; (17):1390-1403.

69. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S. et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000; 2000; (101):40–6.
70. Koilpillai C, Quinones MA, Greenberg B. et al. Relation of ventricular size and function to heart failure status and ventricular dysrhythmia in patients with severe left ventricular dysfunction. *American Journal of Cardiology* 1996;; (77):606–11.
71. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, Al-Khalidi HR, Spyt MJ, Holroyde MJ et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004; 109(8):990–6.
72. Singer I, Al-Khalidi H, Niazi I, Tchou P, Simmons T, Henthorn R et al. Azimilide decreases recurrent ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(1):39–43.
73. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105(12):1453–8.
74. Strickberger S, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10):1707–12.
75. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, Marco T de et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006; 114(25):2766–72.
76. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 375(13):1221–30.

## 7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kardiologie und Internistische Gefäßmedizin am Standort Klinik am Eichert Göppingen der Alb Fils Kliniken unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Stephen Schröder und Betreuung von Herrn Dr. med. Franz Hofgärtner durchgeführt.

Die Studie wurde durch Herrn Prof. Dr. med. Stephen Schröder und Herrn Dr. med. Franz Hofgärtner entworfen und konzipiert und wurde von mir durchgeführt.

Die in unserer Klinik (AFK) stattgefundenen ICD-Implantationen wurden von den Allgemeinchirurgen und Kardiologen der Klinik durchgeführt. Die Daten der Patienten wurden durch „Microsoft Office Excel 2016“ und „Microsoft Office Professional Plus Excel 2019“ erfasst.

Die Patienten wurden von mir und Herrn Dr. med. Franz Hofgärtner in der ICD- und SM-Ambulanz rekrutiert. Die Erhebung und Dokumentation sowie Analyse der Patientendaten erfolgte aus deren hinterlegten Akten in unserem System.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch mich. Die statistische Analyse wurde mithilfe des Programms SPAA (IBM SPSS Statistics 27.0) durchgeführt.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Aalen, den 28.10.2021

Mousslim Chachoua

## 8 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen voran meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stephen Schröder sowie meinem Betreuer Dr. med. Franz Hofgärtner für ihre Hilfsbereitschaft, ihre Geduld und ihren fachlichen Rat danken. Ohne sie wäre das Erstellen dieser Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Ich danke Frau Dr. Feng und Frau Münch für ihre tatkräftige Unterstützung im Rahmen der methodischen Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Ferner danke ich den fleißigen Mitarbeiterinnen der ICD- und SM-Ambulanz der ALB-FILS-KLINIKEN Göppingen Frau Evelyn Heider und Frau Jutta Spiesshofer für ihre Hilfe bei der Aktenvorbereitung.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinen lieben Kollegen Dr. med. Sabine Kuklinski und Dr. med. Michael Kuklinski, die sich die Mühe gemacht haben, die vorliegende Arbeit Korrektur zu lesen.