

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz

**Nutzen eines ICD-Aggregatwechsels trotz ersten  
Aggregatlebens ohne adäquate Therapieabgaben  
– eine retrospektive Patientenstudie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lara Katharina Münch

aus Düsseldorf

Würzburg, Juli 2017

**Referent:** Priv.-Doz. Dr. Peter Nordbeck

**Korreferent:** Prof. Dr. Peter Kranke

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 17.07.2018

**Die Promovendin ist Ärztin.**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Allgemein .....	1
1.2	Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator .....	3
1.2.1	Definition und Historie .....	3
1.2.2	Aufbau und Typen .....	4
1.2.3	Funktion, Therapiemodalitäten, Diagnostik und Nachsorge .....	5
1.2.4	Implantation, Aggregatwechsel und Komplikationen .....	7
1.3	Indikationen zur ICD-Implantation laut DGK .....	11
1.4	Definition 'Plötzlicher Herztod' .....	15
1.5	Grunderkrankungen bei ICD-Implantation im Patientenkollektiv	16
1.5.1	Ischämische Kardiomyopathie .....	16
1.5.2	Dilatative Kardiomyopathie.....	17
1.5.3	Hypertrophe (nicht-)obstruktive Kardiomyopathie .....	18
1.5.4	Isolierte Non-Compaction-Kardiomyopathie .....	19
1.5.5	Idiopathisches Kammerflimmern .....	19
1.5.6	Idiopathische Kammertachykardien .....	20
1.5.7	Brugada-Syndrom .....	20
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1	Studiendesign und Auswahl des Patientenkollektivs .....	21
2.2	Datenerhebung .....	21
2.2.1	Allgemein .....	21
2.2.2	Holterausdrucke und Elektrogramm (EGM) .....	22
2.2.3	Verwendete Formeln und Kategorien.....	24
2.3	Statistische Datenauswertung.....	25
2.3.1	Statistische Tests .....	25
2.3.2	Diagramme und Tabellen .....	26
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	26
3.2	Beispielhafte adäquate Therapieabgaben des ICD.....	43
3.3	Beispielhafte inadäquate Therapieabgaben des ICD .....	45

3.4	Auftreten adäquater ICD-Therapien.....	47
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>97</b>
4.1	Kernaussagen.....	97
4.2	Aktueller Bezug und Vergleich mit Fremddaten.....	100
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>107</b>
<b>6.</b>	<b>Quellenverzeichnis.....</b>	<b>108</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b>	
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	

## Abbildungsverzeichnis

### Einleitung

Abbildung 1: Beispiel einer ICD-Implantation .....	9
Abbildung 2: Röntgenbild mit linkspectoral liegendem ICD-Aggregat .....	10
Tabelle 1: Indikationen zur sekundärprophylaktischen ICD-Implantation .....	12
Tabelle 2: Indikationen zur primärprophylaktischen ICD-Implantation.....	15

### Patienten und Methoden

Abbildung 3: Holterausdruck einer Follow-up-Untersuchung .....	22-23
Abbildung 4: Elektrogramm .....	24

### Ergebnisse

Abbildung 5: Boxplot: Alter zu den Zeitpunkten „Implantation“ und „erster Wechsel“ .....	27
Abbildung 6: Boxplot: Nachbeobachtungszeitraum nach Implantation und dem ersten Wechsel.....	28
Abbildung 7: Boxplot: Lebensdauer des ersten ICD-Aggregats .....	29
Abbildung 8: Ursachen für den ersten Aggregatwechsel.....	30
Abbildung 9: Vorkommen adäquater ICD-Therapien.....	31
Abbildung 10: Vorkommen inadäquater ICD-Therapien.....	32
Abbildung 11: Ursache der ICD-Implantation .....	33
Abbildung 12: Hauptdiagnosen bei ICD-Implantation.....	34
Abbildung 13: Boxplot: LVEF zu den Zeitpunkten „Implantation“ und „erster Wechsel“ .....	35
Abbildung 14: Boxplot: BMI-Werte zu den Zeitpunkten „Implantation“ und „erster Wechsel“ .....	37
Abbildung 15: Boxplot: GFR zu den Zeitpunkten „Implantation“ und „erster Wechsel“ .....	38
Tabelle 3: Vorkommen der kardiovaskulären Risikofaktoren .....	39
Tabelle 4: Vorkommen der Nebendiagnosen .....	40-41
Tabelle 5: Vorkommen der Medikamente.....	42

Abbildung 16: Holterausdruck: adäquate ICD-Therapie .....	43-44
Abbildung 17: Holterausdruck: inadäquate Schockabgabe .....	45
Abbildung 18: Holterausdruck: inadäquate Schockabgabe .....	46
Abbildung 19: bei am Ende des Beobachtungszeitraums verstorbenen Patienten größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien.....	48
Abbildung 20: kein Unterschied bzgl. des Auftretens adäquater ICD-Therapien bei Patienten mit primär- vs. sekundärprophylaktischer ICD-Implantation .....	48
Abbildung 21: Verteilung der Hauptdiagnosen bei Patienten mit adäquater ICD-Therapie.....	49
Abbildung 22: Auftreten adäquater ICD-Therapien bei den verschiedenen Hauptdiagnosen im Vergleich zu adäquaten ICD-Therapien bei Patienten ohne die jeweilige Hauptdiagnose.....	50
Abbildung 23: Forestplot: keine der Hauptdiagnosen des Kollektivs begünstigt das oder schützt vor dem Auftreten adäquater ICD-Therapien...	51
Abbildung 24: Auftreten adäquater ICD-Therapien bei Vorliegen verschiedener Symptome im Vergleich zu adäquaten ICD-Therapien bei Patienten ohne die jeweiligen Symptome .....	53
Abbildung 25: Forestplot: keines der Symptome des Kollektivs vor ICD-Implantation begünstigt das oder schützt vor dem Auftreten adäquater ICD-Therapien.....	54
Abbildung 26: bei Patienten mit Adipositas <sup>o</sup> II größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten außerhalb dieses Bereichs .....	55
Abbildung 27: bei Patienten mit einem BMI $\geq$ 35 nicht signifikant größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten mit einem BMI $<$ 35 ...	56
Abbildung 28: Boxplot: durchschnittlich nicht signifikant höhere BMI-Werte zum Zeitpunkt der Implantation bei Patienten mit im Verlauf adäquater ICD-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne im Verlauf adäquate Therapie .....	57
Abbildung 29: bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diab. mell. größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne oder mit insulinpflichtigem Diab. mell. ....	58

Abbildung 30: Auftreten adäquater ICD-Therapien bei den verschiedenen Risikofaktoren im Vergleich zu adäquaten ICD-Therapien bei Patienten ohne den jeweiligen Risikofaktor .....	59
Abbildung 31: Forestplot: die Risikofaktoren „insulinpflichtiger Diabetes mellitus“ sowie „Adipositas <sup>o</sup> II“ begünstigen das Auftreten adäquater ICD-Therapien.....	60
Abbildung 32: mit steigender Anzahl von Risikofaktoren bei Patienten steigendes Risiko für adäquate Therapien .....	61
Abbildung 33: Boxplot: durchschnittlich ein Risikofaktor mehr bei Patienten mit als bei Patienten ohne adäquate ICD-Therapie.....	62
Abbildung 34: bei Patienten mit AVB <sup>o</sup> I nicht signifikant größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne/ mit höhergradigem AVB .....	63
Abbildung 35: bei Patienten mit Apoplex größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne Apoplex.....	65
Abbildung 36: bei Patienten mit Radiatio nicht signifikant größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne Radiatio.....	66
Abbildung 37: bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz <sup>o</sup> III größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne oder mit geringgradigerer Niereninsuffizienz .....	67
Abbildung 38: bei Patienten mit Hyperurikämie größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne Hyperurikämie.....	68
Abbildung 39: Auftreten adäquater ICD-Therapien bei den verschiedenen Nebendiagnosen im Vergleich zu adäquaten ICD-Therapien bei Patienten ohne die jeweilige Nebendiagnose.....	69
Abbildung 40: Forestplot: die Nebendiagnosen „Apoplex“, „chronische Niereninsuffizienz <sup>o</sup> III“ sowie „Hyperurikämie“ begünstigen das Auftreten adäquater ICD-Therapien .....	70
Abbildung 41: bei Patienten mit Phenprocoumon-Therapie größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne Phenprocoumon.....	73

Abbildung 42: Auftreten adäquater ICD-Therapien bei den verschiedenen medikamentösen Therapien im Vergleich zu adäquaten ICD-Therapien bei Patienten ohne die jeweilige medikamentöse Therapie.....	74
Abbildung 43: Forestplot: die Einnahme des Medikaments „Phenprocoumon“ begünstigt das Auftreten adäquater ICD-Therapien .....	75
Abbildung 44: bei Patienten mit nicht therapierten Herzrhythmusstörungen nicht signifikant größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne nicht therapierte Rhythmusstörungen.....	76
Abbildung 45: bei Patienten mit nicht therapierten ventrikulären Herzrhythmusstörungen größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne nicht therapierte ventrikuläre Rhythmusstörungen.....	77
Abbildung 46: kein Unterschied bezüglich des Auftretens adäquater ICD-Therapien bei Patienten mit vs. ohne inadäquate ICD-Therapien.....	79
Abbildung 47: Boxplot: durchschnittlich 13 Monate längere Lebensdauer des ersten ICD-Aggregats bei Patienten ohne adäquate ICD-Therapie .....	80
Abbildung 48: Boxplot: durchschnittlich um 7% bessere LVEF zum Zeitpunkt des ersten Aggregatwechsels bei Patienten ohne adäquate ICD-Therapie.....	85
Tabelle 6: Vergleich der Patienten mit bzw. ohne adäquate ICD-Therapieabgaben.....	87-97

## Abkürzungen

A.a.	Arrhythmia absoluta
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ATP	antitachykardes Pacing, antitachykarde Stimulation
AVB	atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
Bpm	Schläge pro Minute
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT-D	Kardiale-Resynchronisationstherapie-Defibrillator
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Diab. mell.	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrogramm
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HDL	High Density Lipoprotein
HNOCM	hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie
HOCM	hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LQTS	Long-QT-Syndrom
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Max.	Maximum
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Min.	Minimum
NCCM	Non-Compaction-Kardiomyopathie
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Infarkt

NYHA	New York Heart Association
PNP	Polyneuropathie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
SD	standard deviation, Standardabweichung
SQTS	Short-QT-Syndrom
STEMI	ST-Hebungs-Infarkt
TIA	transitorische ischämische Attacke
VES	ventrikuläre Extrasystolen
VF	ventrikuläres Flimmern, Kammerflimmern
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
VT	ventrikuläre Tachykardie, Kammertachykardie
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

## **1. Einleitung**

### **1.1 Allgemein**

Allgemein anerkannt ist die Tatsache, dass kardiovaskuläre Erkrankungen die führende Ursache für Todesfälle in den westlichen Industrienationen sind. So veröffentlichte beispielsweise das Statistische Bundesamt für das Jahr 2015 Zahlen, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit 356.616 Fällen (38,5%) als Haupttodesursache in Deutschland angeben<sup>1</sup>.

Einem Teil dieser Todesfälle liegt der plötzliche Herztod zugrunde, der mit einer Inzidenz von 0,1-0,2 % in der Bevölkerung auftritt<sup>2</sup> und für dessen Prävention sich der implantierbare Defibrillator als wichtigstes Instrument bewiesen hat<sup>3</sup>. Die kardiale Grunderkrankung als Ursache des plötzlichen Herztodes und damit die Indikation zur Implantation des ICD stellen bei Patienten über 35 Jahren mit circa 80% die Koronare Herzerkrankung und ihre Auswirkungen dar, gefolgt von nichtischämischen Kardiomyopathien mit 10-15%<sup>2</sup>.

In Deutschland werden hohe Anzahlen an Defibrillatoren implantiert. 2007 waren es über 300 Aggregate pro 1 Millionen Einwohner, womit Deutschland international an der Spitze liegt<sup>4</sup>.

Heutzutage sind mindestens ein Viertel aller ICD-Implantationen Generatorwechsel. In Zahlen bedeutet das, dass beispielsweise in den USA jedes Jahr 30.000 Aggregate ausgetauscht werden<sup>5</sup>.

Unbestreitbar haben seit der Markteinführung viele Patienten vom Einsatz des ICD profitiert und sein Stellenwert in der Behandlung maligner Herzrhythmusstörungen macht ihn unverzichtbar für die heutige Medizin. Dennoch bringt der ICD nicht nur positive, lebensrettende Ereignisse mit sich. Es gibt eine nicht vernachlässigbare Anzahl von Patienten, die psychisch<sup>6</sup> oder physisch an den Folgen der ICD-Therapie leiden oder sogar an begleitenden Komplikationen versterben<sup>7</sup>. Diese Tatsache gründet sich zum einen auf die Risiken, die - wie jeder operative Eingriff - eine Aggregatimplantation sowie folgende Aggregatwechsel mit sich bringen; zum anderen erleiden viele ICD-Träger inadäquate Therapien, die ganz entgegen dem erwünschten Nutzen des Defibrillators die langfristige Mortalität nicht senken, sondern sogar erhöhen. So

erfahren beispielsweise in der MADIT-II-Studie 11,5% der Patienten mindestens einen inadäquaten Schock durch ihren ICD, der genau wie adäquate Schocks eine vierfach erhöhte Mortalität für die folgende Beobachtungszeit nach sich zog<sup>8</sup>.

Wichtig erscheint ebenfalls die Tatsache, dass bei dem Patientenkollektiv, bei dem ein Aggregatwechsell ansteht, andere Risikofaktoren vorliegen als bei dem Kollektiv der primären Implantation. Insbesondere sind die Patienten, die einen Generatorwechsel erfahren, im Schnitt älter und weisen ein höheres Mortalitätsrisiko auf als die Patienten, die erstmalig einen ICD erhalten<sup>5</sup>, wobei schon ein Drittel dieses Patientenkollektivs bereits 70 Jahre alt oder älter ist<sup>9</sup>.

Heutzutage wird ein implantierbarer Defibrillator im Schnitt nach vier bis fünf Jahren aufgrund regelhafter Batterieerschöpfung ausgetauscht<sup>5</sup>. Viele Aggregatwechsel müssen jedoch auch früher aufgrund von Komplikationen oder Defekten stattfinden. Die kurze Haltbarkeit kann als negativer Effekt der ständigen Weiterentwicklung und - in diesem Sinne fraglichen - Verbesserung der implantierbaren Systeme gesehen werden. Die Systeme werden zwar immer kleiner und damit tragbarer, jedoch büßen sie als Folge unter anderem Batterielaufzeit ein<sup>2</sup>.

Es scheint zudem nicht nur ein Problem mit den direkten Komplikationen eines Aggregatwechsels zu geben. Der zum Teil nicht gründlich durchdachte oder zumindest ohne erneutes sorgfältiges Abwägen der Indikationen erfolgte Defibrillator-Aggregataustausch stellt die Ärzteschaft auch vor ethische Probleme: Wann ist es Zeit, einen ICD abzustellen und so dem natürlichen Prozess in Richtung Lebensende den Weg freizumachen? Gut ein Viertel aller ICD-Träger erfahren während ihres letzten Lebensmonats noch Schocks, die aufgrund ihrer finalen Erkrankung nicht mehr indiziert wären und die psychische und physische Belastung der sterbenden Patienten noch verstärken<sup>2</sup>.

Letztlich ist auch die Frage der Finanzierung der kostspieligen Defibrillator-Therapie nicht zu vernachlässigen, wenn bedacht wird, dass ein erheblicher Anteil der Patienten mit ICD niemals von ihrem Aggregat profitiert<sup>2,10</sup>. Zusätzlich bedeuten Ausgaben für Geräte und Behandlungen - das System allein kostet zwischen 8000 und 20000 Euro<sup>2</sup> - sowohl initial als auch bei jedem weiteren

Aggregatwechsel genauso wie die Notwendigkeit zur regelmäßigen Nachsorge hohe Kosten für das Gesundheitssystem.

Aufgrund aller genannten Probleme und Überlegungen beschäftigt sich diese Arbeit mit der Fragestellung, ob und in welchen Fällen der weitere Einsatz eines implantierbaren Defibrillators auch nach fehlendem Nutzen während des ersten Aggregatlebens sinnvoll erscheint. Die Ausführungen sollen möglichst einen Ansatz für größer angelegte prospektive Studien liefern, sofern die Ergebnisse auf vielversprechende Erkenntnisse hindeuten. Eventuell müsste überdacht werden, die Indikationen, die die Fachgesellschaften für Kardiologie in ihren Guidelines formulieren, nicht nur wie bisher für Primärimplantationen festzulegen, sondern sich zusätzlich auch gesondert auf die Aggregatwechsel und ihre medizinische Sinnhaftigkeit zu konzentrieren, für die bisher klare Richtlinien fehlen<sup>5</sup>.

## **1.2 Der implantierbare Cardioverter-Defibrillator**

### **1.2.1 Definition und Historie**

Der implantierbare Cardioverter-Defibrillator ist ein System, das eigenständig lebensbedrohliche ventrikuläre Rhythmusstörungen erkennen und Therapien wie Schocks oder Antitachykardes Pacing abgeben kann.<sup>2</sup>

Erste Erfahrungen mit der externen Defibrillation wurden schon seit 1932 gesammelt. Seit 1956 wird die Praxis der transthorakalen Defibrillation betrieben. Weiterentwickelt wurde diese zu implantierbaren Defibrillatoren, die seit 1985 auf dem medizinischen Markt in den USA zugelassen sind<sup>2</sup>. Als Erfinder des implantierbaren Defibrillators (ICD) werden Michel Mirowski und Morton Mower genannt, durch deren Entwicklungen erstmals im Februar des Jahres 1980 in Baltimore, USA, ein ICD, damals mit einem Gewicht von 225 g, erfolgreich einem Menschen implantiert werden konnte<sup>11,12</sup>. Heutzutage wiegt ein ICD mit 60 bis 90 g deutlich weniger als die Hälfte des Anfängermodells<sup>2</sup>.

### 1.2.2 Aufbau und Typen

Ein implantierbarer Cardioverter-Defibrillator besteht aus einem Generator<sup>13</sup>, umgeben von einem Gehäuse aus Titan oder Edelstahl<sup>2</sup>, und den Elektroden für Defibrillation, Erkennung sowie Stimulation<sup>13</sup>. Der Generator enthält neben einer 3- bis 7-Volt-Batterie Kondensatoren, die auf bis zu 800 Volt aufgeladen werden können. Die entstandene Energie kann hierin gespeichert werden und dann im Bedarfsfall von den ein bis drei vorhandenen Defibrillationselektroden oder auch vom Gehäuse selbst als Therapie abgegeben werden.<sup>13</sup> Während früher nur epikardiale Flächenelektroden eingesetzt wurden, werden heutzutage gewöhnlich transvenöse Defibrillationselektroden eingesetzt, eventuell in Kombination oder mit einer speziellen alleinigen subkutanen (Flächen-) Elektrode<sup>13</sup>. Ein Vorteil der transvenösen Elektrodensysteme ist, dass die rechtsventrikuläre Defibrillationselektrode mit Elektrodenringen an der Spitze ausgestattet ist, die Rhythmuserkennung sowie Stimulation übernehmen und somit separate Erkennungs- und Stimulationselektroden überflüssig machen<sup>13</sup>. Die transvenös eingeführten Elektroden laufen durch die Vena cava superior und enden rechtsventrikulär meist im Bereich der Herzspitze. Eine gegebenenfalls eingesetzte subkutane Elektrode verläuft linksseitig an der Thoraxwand etwa auf Herzhöhe.<sup>13</sup>

Neben den Energie erzeugenden und abgebenden Elementen beinhaltet ein ICD auch verschiedene Speichermedien: Den ROM („read only memory“) für nicht veränderbare Programmierungen bezüglich Funktionen des Aggregats sowie den RAM („random acces memory“), der individuelle Daten speichert und unterschiedlich - je nach den patientenspezifischen Bedürfnissen - programmierbar ist.<sup>2</sup>

Es werden verschiedene Typen des implantierbaren Cardioverter-Defibrillators unterschieden: Die Einkammersysteme, die Zweikammersysteme und die biventrikulären Systeme sowie der subkutane ICD<sup>2</sup>. Der Einkammer-ICD hat nur eine Sonde, die im rechten Ventrikel liegt. Bei einem Zweikammer-Aggregat kommt zu dieser rechtsventrikulären Sonde noch eine Sonde im rechten Vorhof hinzu. Das biventrikuläre System, auch Dreikammer-ICD oder CRT-D genannt, beinhaltet schließlich noch eine dritte, linksventrikuläre Sonde,

die im Koronarsinus liegt und so auch zu einer linksventrikulären Stimulation führen kann<sup>2</sup>. Ein subkutaner ICD beinhaltet hingegen nur eine einzelne subkutane Sonde mit einer Länge von circa 8 cm, deren Schock-Wendel parasternal platziert wird<sup>14</sup>.

### **1.2.3 Funktion, Therapiemodalitäten, Diagnostik und Nachsorge**

Die Wahrnehmung und richtige Einordnung potentiell lebensbedrohlicher ventrikulärer Rhythmusstörungen ist eine der wichtigsten Funktionen des implantierbaren Defibrillators. Bei der Programmierung befindet man sich auf einer Gratwanderung zwischen notwendigerweise hochsensitiver Einstellung zur sicheren Detektion arrhythmogener Episoden auf der einen Seite und einer zu sensitiven Einstellung, die ein Oversensing bei Störsignalen oder nicht therapiebedürftigen Rhythmen mit folgenden inadäquaten Therapien fördert, auf der anderen Seite.<sup>2</sup>

Zum Zweck der optimalen Einstellung können in einem ICD-Gerät je nach Komplexität der bei Patienten zu erwartenden Rhythmusstörungen bis zu drei verschiedene Detektions- und Therapie-Zonen programmiert werden: Die VT(1)-Zone für langsamere ventrikuläre Tachykardien, eine VT(2)-Zone für schnelle Kammertachykardien sowie eine VF-Zone für Kammerflimmern. Für jede Zone können wiederum unterschiedliche Therapieabgaben eingestellt werden, die von antitachykarder Stimulation bis hin zur Defibrillation reichen.<sup>2</sup>

Bei der antitachykarden Stimulation (ATP) werden nach dem Prinzip der Überstimulation schmerzlose Schrittmacherimpulse abgegeben, die eine höhere Frequenz als die zu therapierende Rhythmusstörung besitzen und diese damit beenden können.<sup>15</sup> Versuchsweise kann ein ATP auch einer Schockabgabe vorausgeschaltet sein und beispielsweise während der Kondensatoraufladung abgegeben werden, um eine Schockabgabe überflüssig zu machen<sup>2</sup>. Auf diese Weise ist es möglich, durch antitachykarde Stimulationen die Anzahl notwendiger Schockabgaben signifikant zu senken.<sup>16</sup>

Zur Defibrillationstherapie gibt der ICD heutzutage üblicherweise biphasische Schockimpulse ab<sup>2</sup>. Bei Detektion von Kammerflimmern wird der Kondensator automatisch aufgeladen und nach nochmaliger Prüfung des Rhythmus, der

gegebenenfalls schon spontan oder durch ATP-Einsatz wieder konvertiert sein kann, als Schock wieder entladen.<sup>2</sup>

Es bleibt zu erwähnen, dass bei den derzeit verfügbaren subkutanen ICD-Systemen nur Schockabgaben, nicht jedoch ATP-Therapien möglich sind.<sup>2</sup>

Neben den therapeutischen Funktionen des ICD besitzt jedes Aggregat auch die Fähigkeit, Daten zu speichern und zu übertragen. Hierfür gibt es einen Zähler für stattgefundene Therapien sowie jeweils einen Zähler für detektierte Episoden von Rhythmusstörungen seit der letzten Nachsorge und insgesamt seit der Implantation.<sup>2</sup> Zudem verfügt der ICD über die Möglichkeit, Elektrokardiogramme (EGM) der detektierten Episoden und gegebenenfalls der gefolgten Therapien zu speichern, sodass während der Nachsorgetermine überprüft werden kann, ob das Gerät Episoden richtig klassifiziert und die adäquaten Therapieabgaben gestartet hat beziehungsweise ob Fehlfunktionen vorliegen, die korrigiert werden müssen.<sup>2</sup>

Des Weiteren ist ein ICD-Aggregat oft in der Lage, Signaltöne oder Vibrationen als Warnhinweise für beispielsweise eine Batterieerschöpfung oder Impedanzschwankungen bei Sondendefekten abzugeben und so den Patienten zu animieren, sich außerplanmäßig in dem ihn betreuenden Zentrum vorzustellen, um Komplikationen durch den ICD zu verringern.<sup>2</sup>

Ebenfalls möglich ist heutzutage die Fernabfrage der Geräte von Zuhause aus durch einen Zentralrechner im medizinischen Zentrum.<sup>2</sup> Diese ständige Überwachung der ICD-Funktionen mittels Telemetrie geht nachweislich mit einem signifikanten Überlebensvorteil einher.<sup>17</sup>

Regelmäßige ICD-Kontrollen sind also zwingend notwendig, um Komplikationen zu vermeiden und Fehlfunktionen früh, bestenfalls vor einer Gefährdung des Patienten zu erkennen. Routinemäßig ist eine Vorstellung alle drei bis sechs Monate in einem medizinischen Zentrum empfohlen.<sup>18</sup> Daneben sollten sich Patienten mit Komplikationen oder Therapieabgaben wie beispielsweise Aggregatinfektion, Synkope oder Schock dringend außerplanmäßig vorstellen und zum Beispiel bei gehäuften Schockabgaben innerhalb kürzester Zeit auch zur notfallmäßigen Kontrolle erscheinen. Nur so kann eine adäquate Nachsorge der Patienten gewährleistet werden.<sup>3</sup> Bei den

regelmäßigen Kontrollen werden gespeicherte Episoden via Telemetrie aus dem Gerät ausgelesen und ausgewertet. Zudem sollten Sensing- und Stimulationsschwellen sowie Sondenimpedanzen gemessen und gegebenenfalls korrigiert werden.<sup>13,18</sup> Auch der oben beschriebenen Fernüberwachung wird zunehmend mehr Bedeutung beigemessen. Sie fördert die „Mobilität des Patienten“ und soll durch Ermöglichung einer schnellen Reaktion auf die unterschiedlichsten Ereignisse oder Störungen die Sicherheit des implantierbaren Defibrillators erhöhen.<sup>2</sup>

#### **1.2.4 Implantation, Aggregatwechsel und Komplikationen**

Wenn möglich wird das Defibrillator-Aggregat auf der linken Thoraxseite implantiert, da so bessere Ausgangsvoraussetzungen für eine erfolgreiche ICD-Therapie erreicht werden<sup>2</sup>. Die Implantation beginnt mit einem fünf bis sechs Zentimeter großen Hautschnitt parallel oder senkrecht zum Sulcus deltoideopectoralis, sodass der ICD hindurchpasst (Abbildung 1). Der venöse Zugang, durch den im weiteren Verlauf die Sonden eingebracht werden, folgt dann über die Vena cephalica oder die Vena subclavia.<sup>2</sup>

Unter Durchleuchtung wird zuerst die rechtsventrikuläre Defibrillationselektrode an ihren Platz - die Spitze oder Mitte der rechten Herzkammer - vorgeschoben und fixiert, danach folgen gegebenenfalls die rechtsatriale sowie die linksventrikuläre Sonde.<sup>2</sup> Die darauf folgende intraoperative Messung bestimmt Werte wie beispielsweise die Reizschwelle, die im Ventrikel idealerweise bei etwa 0,5 Volt bei 0,5 ms liegen sollte, die Impedanz, die je nach Elektrodentyp zwischen 300 und 1800 Ohm liegen darf, und die Defibrillationsimpedanz, die etwa zwischen 40 und 80 Ohm betragen sollte, oft ergänzt durch die Defibrillationsschwelle mittels Schocktest, die mindestens 10 Joule unterhalb der maximal verfügbaren Schockenergie liegen sollte.<sup>2</sup> Nachdem so die Richtigkeit des Sondenverlaufs bestätigt wurde, werden die Sonden mittels eines nicht resorbierbaren Fadens fixiert.<sup>2</sup>

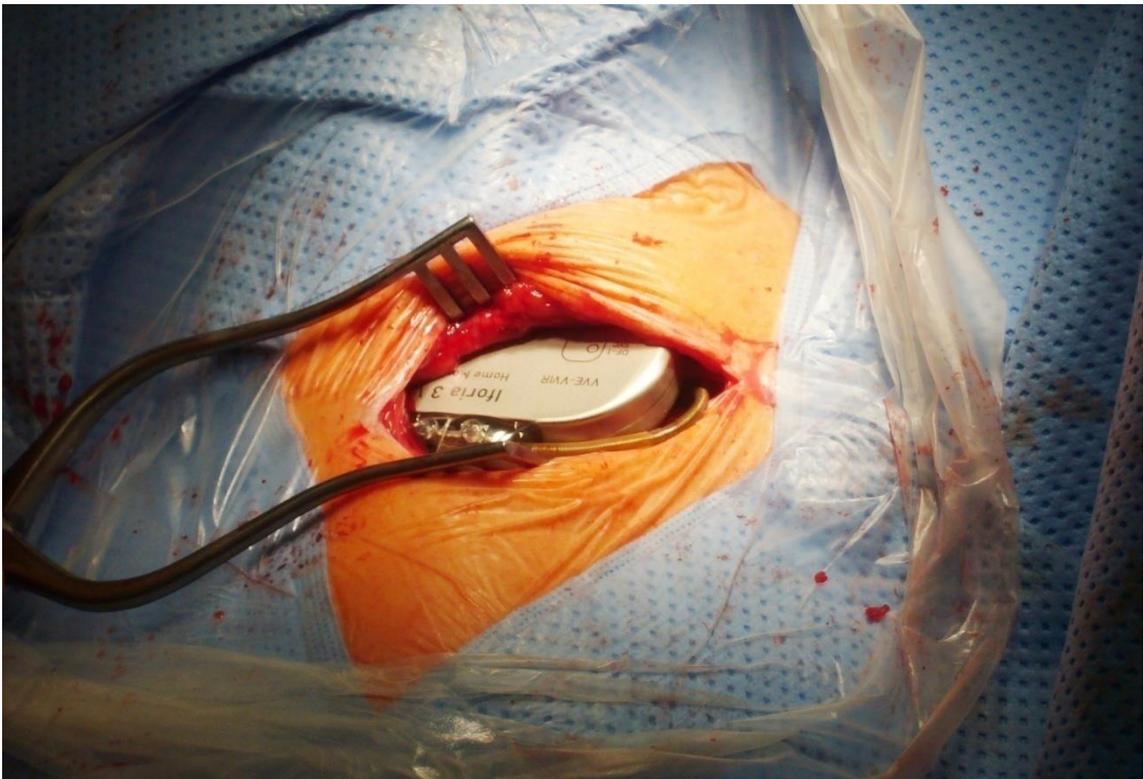
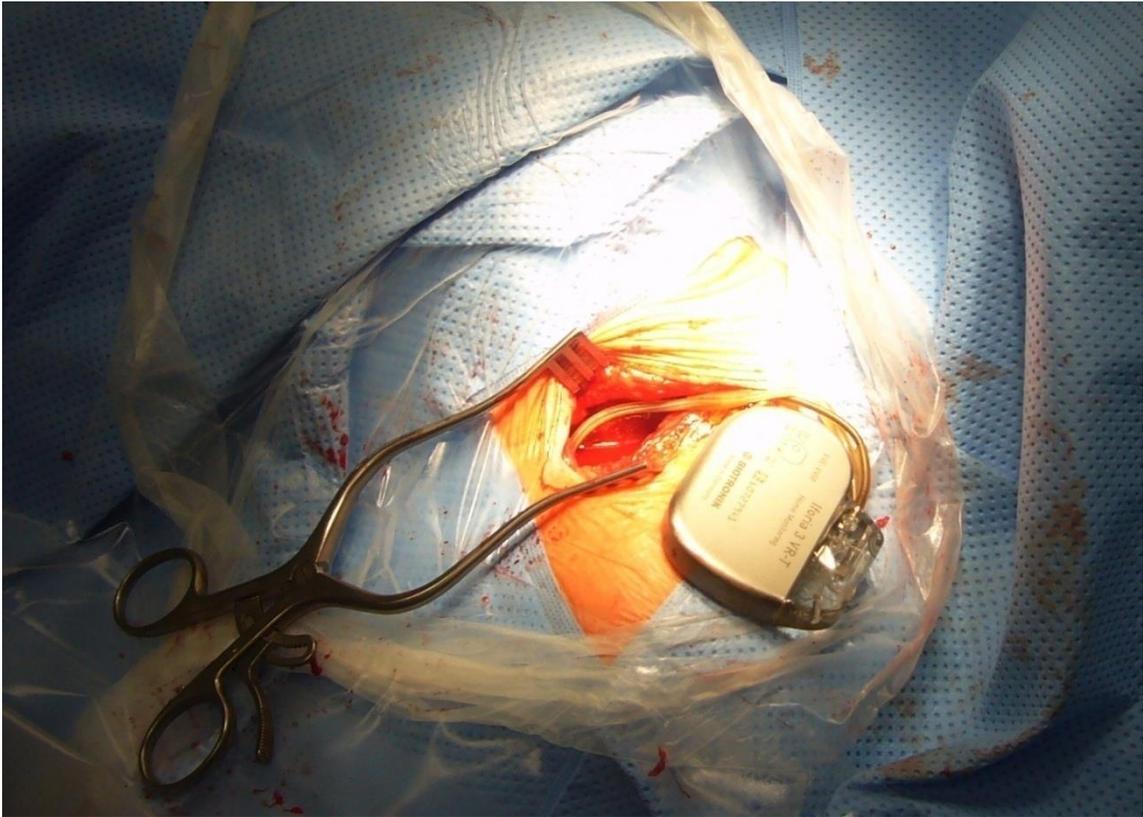
Anschließend wird die Aggregattasche subfaszial durch Abheben der Faszie von ihrem Musculus pectoralis major oder submuskulär durch einen scharfen

Faszienschnitt und anschließende stumpfe Durchtrennung des Muskels bis auf die untere Faszie präpariert.<sup>2</sup>

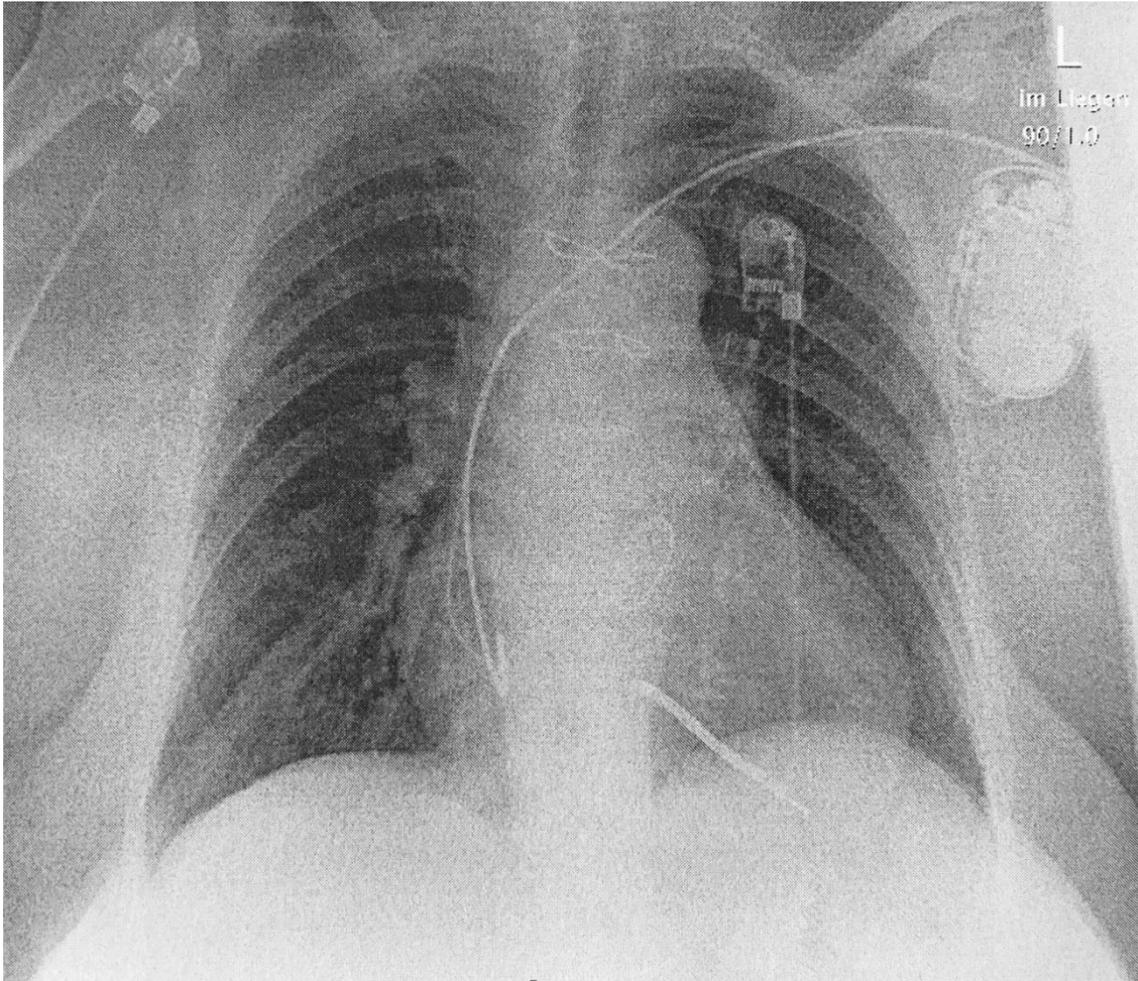
Es folgt die Verbindung der Sonden mit dem ICD-Aggregat und dessen richtige Positionierung in der Tasche. Hierbei sollten die Sonden unter dem Aggregat liegen, um sie bei erneuten operativen Manipulationen zu schützen.<sup>2</sup> Gegebenenfalls wird nun eine intraoperative Schocktestung angeschlossen, bei der ein künstliches Kammerflimmern ausgelöst wird, das bestenfalls durch den soeben implantierten Defibrillator adäquat erkannt und erfolgreich terminiert werden muss.<sup>2,15</sup>

Schließlich wird die Wunde verschlossen und mit einem Kompressionsverband versorgt. Vor der Entlassung des Patienten muss der implantierbare Defibrillator noch kontrolliert und individuell programmiert werden. Zumeist ist auch eine Röntgenkontrolle indiziert, unter anderem zur Kontrolle der Sondenpositionen (Abbildung 2).<sup>2</sup>

Ein Aggregatwechsel kann regelrecht aufgrund erreichter Batterieerschöpfung oder außerplanmäßig aufgrund von Komplikationen notwendig werden. Je nach Ursache können bei einem Wechsel nur der Generator ausgetauscht oder zusätzlich eine oder mehrere Sonden erneuert werden.



**Abbildung 1: Beispiel einer ICD-Implantation am 31.3.2014, Universitätsklinikum Würzburg**



**Abbildung 2:** Röntgenbild mit linkspectoral liegendem ICD-Aggregat; typische Sondenlage im rechten Vorhof und am Boden des rechten Ventrikels

Es gibt eine Reihe von Komplikationen, die mit einer ICD-Implantation einhergehen können: Wie jede Operation birgt auch diese Risiken für akute Komplikationen wie Blutungen, Rhythmusstörungen oder Perforationen.<sup>2</sup>

Ein Pneumothorax entsteht bei bis zu 0,6% der Implantationen als Komplikation der Subclaviapunktion. Auch Taschenhämatome als Folge vermehrter Blutungen oder ungenügender Blutstillung treten in bis zu 0,6 % der Fälle auf. Mit einer Inzidenz von über 1% kommen Infektionen der Aggregattasche vor. Die häufigsten Frühkomplikationen mit bis zu 5% sind schließlich Sondenprobleme wie Dislokationen oder Defekte.<sup>2</sup>

Am häufigsten präsentieren sich Komplikationen demnach als Sondenprobleme oder Infektionen. Je nach Ausmaß können diese eine Sondenreparatur,

Sondenentfernung, einen Sondenwechsel oder gar eine Aggregatentfernung gegebenenfalls mit kontralateraler Neuimplantation notwendig machen.<sup>2</sup>

### **1.3 Indikationen zur ICD-Implantation laut Deutscher Gesellschaft für Kardiologie (DGK)**

Ein ICD wird grundsätzlich nur dann eingesetzt, wenn bei einem Patienten ein (deutlich) erhöhtes Risiko für das Eintreten eines plötzlichen Herztodes aufgrund von ventrikulären Arrhythmien besteht.<sup>3</sup>

Prinzipiell muss zwischen einer primär- und einer sekundärprophylaktischen Implantation des Defibrillators unterschieden werden.

Als Sekundärprophylaxe wird der ICD bei überlebtem plötzlichen Herztod eingesetzt, aber auch bei stattgehabten ventrikulären Tachyarrhythmien, die eine hämodynamische Relevanz - zum Beispiel im Sinne einer Synkope - aufweisen. Für eine primärprophylaktische Implantation muss der begründete Verdacht bestehen, dass der Patient zukünftig ventrikuläre Rhythmusstörungen erleiden wird. Gemeinsam haben sowohl sekundär- als auch primärprophylaktische Indikationen für die Implantation eines ICDs, dass von medizinischer Seite her von einem hohen Risiko für einen plötzlichen Herztod ausgegangen werden muss.<sup>3</sup>

Wie bereits im letzten Abschnitt angedeutet, klassifiziert die DGK hämodynamisch wirksame ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herz-Kreislauf-Stillstände, die durch Defibrillation erfolgreich behandelt werden konnten, sowie Synkopen, die mit hoher, aber nicht gesicherter Wahrscheinlichkeit auf ventrikuläre Rhythmusstörungen zurückzuführen sind, als sekundärprophylaktische Indikationen für die Implantation eines ICDs.<sup>3</sup> Als hämodynamisch wirksame ventrikuläre Tachyarrhythmien gelten dabei solche, die einen Herz-Kreislauf-Stillstand, eine Synkope oder Präsynkope, einen kardiogenen Schock, eine starke Hypotonie, ein Lungenödem oder eine Angina pectoris auslösen. Bei der Diagnostik ist auszuschließen, dass eine Ursache für das Ereignis besteht, die einmalig war oder zu vermeiden ist, beispielsweise durch das Absetzen arrhythmisch wirkender Medikamente. Synkopen werden dann als Indikation angesehen, wenn sie mit einer linksventrikulären

Ejektionsfraktion von weniger als 40% einhergehen, andere Ursachen der Bewusstlosigkeit ausgeschlossen sind und ventrikuläre Tachykardien induziert werden können.<sup>3</sup>

Ebenfalls sekundärprophylaktisch darf der ICD laut Leitlinie bei hämodynamisch stabilen Kammertachykardien eingesetzt werden, wobei der Nutzen hier stark gegenüber anderen Therapiemöglichkeiten wie beispielsweise der Katheterablation abgewogen werden muss.<sup>3</sup>

**Tabelle 1 geändert nach DGK<sup>3</sup>: Indikationen zur sekundärprophylaktischen ICD-Implantation.** Empfehlungsstärke I = Evidenz/ allgemeine Übereinkunft, dass die Therapieform effektiv/ nützlich/ heilsam ist, IIb = Nutzen/ Effektivität der Maßnahme weniger gut durch Evidenz/ Meinungen belegt; Evidenzgrad A = Daten aus mehreren großen, randomisierten Studien/ Metaanalysen, C = Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien/ klinischer Erfahrung

Sekundärprophylaxe bei	Empfehlungsstärke	Evidenzgrad
Herz-Kreislauf-Stillstand durch VT/ VF ohne einmalige/ vermeidbare Ursache	I	A
VT mit hämodynamischer Wirksamkeit ohne einmalige/ vermeidbare Ursache	I	A
Synkope ohne EKG-Dokumentation + LVEF ≤ 40% und induzierbare VT	I	A
Hämodynamisch stabile VT	IIb	C

Bei der Primärprophylaxe müssen deutlich mehr Indikationen unterschieden werden<sup>3</sup>:

Die DGK unterteilt Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Zustand nach Herzinfarkt in eine Gruppe im (sub-)akuten Infarktstadium und in eine im chronischen Infarktstadium. Für Patienten im (sub-)akuten Infarktstadium mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von maximal 35 % wird keine Empfehlung zur ICD-Implantation ausgesprochen.<sup>3</sup> Die DINAMIT-Studie zeigt, dass der ICD in diesen Fällen die Todesursache von einem durch Arrhythmien ausgelösten Tod zu einem Tod anderer Ursache hin verschiebt, die Gesamtmortalität jedoch nicht beeinflusst.<sup>19</sup> Im Gegensatz dazu ergibt die

MADIT-II-Studie an Patienten im chronischen Infarktstadium (mindestens vier Wochen nach dem Myokardinfarkt) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von maximal 30 % einen Überlebensvorteil für Patienten mit der ICD-Therapie.<sup>20</sup> Somit darf bei Patienten mit diesem Risikoprofil die Indikation für einen ICD gestellt werden.<sup>3</sup>

Für die Implantation eines Defibrillators bei nichtischämischer dilatativer Kardiomyopathie spricht die DGK keine eindeutige Empfehlung aus, da in mehreren Studien gezeigt wurde, dass für DCM-Patienten mit ICD kein Überlebensvorteil gegenüber DCM-Patienten ohne ICD-Therapie besteht. Allerdings darf die Entscheidung hier individuell getroffen werden, da sich zumindest ein Trend in Richtung einer geringeren Mortalität bei Patienten mit ICD-Therapie zeigt und bezweifelt wird, ob die Studien ausreichend hohe Patientenzahlen umfassen.<sup>3</sup>

Fortgeschrittene Herzinsuffizienz im Stadium II bis III mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von maximal 35 % stellt ebenfalls eine primärpräventive Indikation zur ICD-Implantation dar.<sup>3</sup> Laut SCD-HeFT-Studie bringt die ICD-Therapie in diesen Fällen eine relative Senkung der Mortalität um 23% sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber dem Antiarrhythmikum Amiodaron<sup>21</sup>. Allerdings muss beachtet werden, dass sich die Überlebenskurven der Vergleichsgruppen erst nach eineinhalb Jahren trennen und Patienten, die für eine ICD-Implantation in Frage kommen, daher eine Mindestlebenserwartung von zwei Jahren haben sollten.<sup>3</sup>

Schließlich gibt es noch eine Reihe hereditärer Erkrankungen, die eine Indikation zur Defibrillator-Implantation darstellen können, immer möglichst in Absprache mit einem rhythmologischen Zentrum, da es aufgrund der niedrigen Fallzahlen in vielen Fällen keine aussagekräftigen Studien zu den Krankheitsbildern gibt und daher im Einzelfall entschieden werden muss.<sup>3</sup> Bei der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) reicht eine Septumdicke von mindestens 30 mm als Indikation zur primärprophylaktischen ICD-Implantation aus. Die Indikation kann außerdem gestellt werden, wenn zwei der anderen Risikofaktoren bei HCM-Patienten für einen plötzlichen Herztod zutreffen, also Synkopen unklarer Ursache, familiär gehäufte plötzliche Todesfälle, ein

Blutdruckanstieg bei Belastung um weniger als 20 mmHg oder ventrikuläre Tachykardien.<sup>3</sup> Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) kann ebenfalls eine prophylaktische Indikation darstellen, insbesondere dann, wenn Risikofaktoren zutreffen. Hier sind eine ausgeprägte rechtsventrikuläre Dysplasie, eine Beteiligung des linksventrikulären Myokards sowie eine Anhäufung plötzlicher Todesfälle in der Familie als Risikofaktoren zu nennen.<sup>3</sup> Patienten mit langem QT-Syndrom (LQTS), die trotz medikamentöser Therapie Torsade-de-pointes-Tachykardien oder Synkopen erfahren, sollten laut DGK ebenfalls einen Defibrillator implantiert bekommen, wobei dies die Betablocker-Therapie keinesfalls ersetzen darf. Primärprophylaktisch kann bei diesen Patienten die Indikation auch bei familiär gehäuften plötzlichen Herztod gestellt werden. Das wenig beschriebene kurze QT-Syndrom (SQTS) kann in einzelnen Fällen ebenfalls eine Indikation darstellen, dies muss aber individuell entschieden werden.<sup>3</sup> Des Weiteren kann die ICD-Implantation eine präventive Maßnahme bei Patienten mit einem Brugada-Syndrom Typ 1 (mit einer Coved-Type ST-Hebung) sein, wenn es mit nicht geklärten Synkopen einhergeht. Diskutiert wird, ob auch asymptomatische Patienten mit diesem EKG-Muster oder mit induzierbaren anhaltenden ventrikulären Tachykardien einen Defibrillator eingesetzt bekommen sollten.<sup>3</sup>

**Tabelle 2 geändert nach DGK<sup>3</sup>: Indikationen zur primärprophylaktischen ICD-Implantation.** Empfehlungsstärke I = Evidenz/ allgemeine Übereinkunft, dass die Therapieform effektiv/ nützlich/ heilsam ist, IIa = Nutzen/ Effektivität der Maßnahme werden durch Evidenzen/ Meinungen favorisiert, IIb = Nutzen/ Effektivität der Maßnahme weniger gut durch Evidenz/ Meinungen belegt; Evidenzgrad A = Daten aus mehreren großen, randomisierten Studien/ Metaanalysen, B = Daten aus einer randomisierten Studie/ mehreren großen nicht randomisierten Studien, C = Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien/ klinischer Erfahrung

Primärprophylaxe bei	Empfehlungsstärke	Evidenzgrad
MI vor $\geq 4$ Wochen + LVEF $\leq 30\%$	I	B
DCM seit $> 9$ Monaten + LVEF $\leq 35\%$	IIb	A
Herzinsuffizienz NYHA II/III + LVEF $\leq 35\%$	I	B
Brugada-Syndrom + unklare Synkope	I	C
asymptomatisches Brugada-Syndrom + Marker für erhöhtes Risiko	IIa	C
asymptomatisches Brugada-Syndrom ohne Marker für erhöhtes Risiko	IIb	C
Kurzes QT-Syndrom	IIa	C
Langes QT-Syndrom + Synkopen unter $\beta$ -Blocker-Therapie	IIa	C
genetische Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für plötzlichen Herztod, v.a. HCM und ARVC + Risikofaktoren	IIa	C

#### 1.4 Definition ‘Plötzlicher Herztod‘

Der plötzliche Herztod ist definiert als unerwartet eintretender Tod kardialer Genese, der maximal eine Stunde vor seinem letalen Ausgang symptomatisch ist.<sup>22</sup>

In Deutschland versterben im Jahr 100000-200000 Menschen an einem plötzlichen Herztod<sup>22</sup>, damit ist er die führende Todesursache in der westlichen Welt<sup>23</sup>.

In 80% der Fälle wird er durch ein Kammerflimmern oder andere Tachyarrhythmien ausgelöst. Die restlichen Ereignisse gehen mit einer Asystolie oder einer pulslosen elektrischen Aktivität einher. Ursachen für einen plötzlichen Herztod sind beispielsweise das akute Koronarsyndrom sowie die ischämische Kardiomyopathie, dilatative oder hypertrophische Kardiomyopathien, die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, Elektrolytstörungen und das WPW-Syndrom.<sup>22</sup>

Der ICD stellt die wichtigste sekundärprophylaktische Maßnahme nach einem überlebten plötzlichen Herztod dar: Gegenüber einer rein medikamentösen Therapie senkte sein Einsatz die Mortalität in der MADIT-II-Studie um 31%.<sup>22</sup>

Auch der primärprophylaktische Einsatz des implantierbaren Defibrillators sollte bei hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod erwogen werden, als wichtigster Prognosefaktor dient hier eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 35 bis 30%.<sup>22</sup>

## **1.5 Grunderkrankungen bei ICD-Implantation im Patientenkollektiv**

### **1.5.1 Ischämische Kardiomyopathie (ICM)**

Die ischämische Kardiomyopathie ist als Folge einer chronischen koronaren Herzkrankheit beziehungsweise als Folge vorausgegangener Myokardinfarkte zu sehen.<sup>22</sup>

Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) kommt es zu einer arteriosklerotisch bedingten Ischämie der Herzmuskelzellen.<sup>22</sup> Bis zum Zeitpunkt der Manifestation können Jahrzehnte asymptomatischer Verengung der Koronararterien vorausgehen, die durch Bildung arteriosklerotischer Plaques und deren Ruptur mit nachfolgender Thrombenbildung entsteht. Der Grund für die Ischämie der Myokardzellen ist ein Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf und dem Sauerstoffangebot, das durch die Verengung der Herzkranzgefäße deutlich reduziert wird.<sup>22</sup>

Eine Myokardischämie kann verschiedene Symptome aufweisen oder auch klinisch vollkommen stumm verlaufen: In 40% aller Fälle präsentiert sich die Erstmanifestation als eine stabile Angina pectoris. In der Hälfte aller Fälle kommt es primär zum akuten Koronarsyndrom, also einer instabilen Angina pectoris, einem Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Infarkt (NSTEMI) oder einem ST-Strecken-Hebungs-Infarkt (STEMI). Schließlich kommt es in 10% aller Fälle zum plötzlichen Herztod als Erstsymptom der Myokardischämie.<sup>23</sup> Herzrhythmusstörungen können sowohl durch akute Ischämien und ihre Reperfusion als auch durch chronische ischämisch bedingte Herzmuskelzellschäden ausgelöst werden.<sup>24</sup>

Die KHK ist die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Alleine in Deutschland sind im Jahr rund 20% der Todesfälle auf die koronare Herzkrankheit zurückzuführen. Dabei sind Männer doppelt so häufig wie Frauen von der Erkrankung betroffen.<sup>23</sup>

Wichtige Risikofaktoren bezüglich der Entstehung sind unter anderem arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, ein erhöhter LDL- und ein erniedrigter HDL-Blutspiegel, Nikotinkonsum, atherogene Ernährung, abdominale Adipositas, männliches Geschlecht, höheres Lebensalter, eine positive Familienanamnese sowie psychosoziale Faktoren.<sup>22,23</sup>

Da die koronare Herzkrankheit potentiell mit einem plötzlichen Herztod einhergeht<sup>22</sup>, kann in der Behandlung neben lebensstilverbessernden Maßnahmen, interventionellen Therapien wie perkutane koronare Intervention und Stenteinsatz, chirurgischer Bypassoperation und medikamentöser symptom- sowie prognoseverbessernder Therapie auch die Implantation eines ICDs indiziert sein mit der Zielsetzung, die Gefahr des plötzlichen Herztodes durch maligne Herzrhythmusstörungen zu minimieren.<sup>22,23</sup>

### **1.5.2 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)**

Die dilatative Kardiomyopathie ist die am häufigsten beobachtete Myopathie des Herzens. Meist sind Männer zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr betroffen.<sup>22</sup> Die Ätiologie der Erkrankung ist vielfältig: Neben meist autosomal dominant vererbten Formen in circa 20 bis 25% der Fälle<sup>22</sup> tritt die DCM häufig

als Folge von Viruserkrankungen unter anderem durch den Mechanismus des molekularen Mimikry auf, bei dem sich die antiviralen Antikörper aufgrund von Strukturähnlichkeiten zwischen Virusantigenen und Herzmuskelproteinen gegen die Letztgenannten richten.<sup>23</sup> Weitere Ursachen können außerdem andere autoimmune Prozesse, endokrinologische Störungen sowie alkoholtoxische oder medikamenteninduzierte Effekte sein.<sup>22</sup> In etwa der Hälfte der Fälle bleibt die Ursache ungeklärt.<sup>23</sup>

Die Hauptkennzeichen der dilatativen Kardiomyopathie sind eine Einschränkung der systolischen Pumpfunktion mit Kardiomegalie und reduzierter Ejektionsfraktion sowie eine diastolische Funktionsstörung. Histologisch geht die DCM mit einer interstitiellen Myokardfibrose und Pathologien der extrazellulären Matrix einher.<sup>23</sup>

Neben dem Versuch einer kausalen Therapie und der stadiengerechten Behandlung der entstandenen Herzinsuffizienz wird bei einer Ejektionsfraktion von weniger als 35% häufig auch die Indikation zur ICD-Implantation aufgrund erhöhter Wahrscheinlichkeit von Kammerflimmern gestellt. Die Prognose der DCM ist mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 10 bis 20% schlecht.<sup>23</sup>

### **1.5.3 Hypertrophe (nicht-)obstruktive Kardiomyopathie (HOCM/ HNOCM)**

Die hypertrophe Kardiomyopathie ist die häufigste vererbte Erkrankung des Herzens<sup>23,25</sup>. Mehr als 50% der Fälle sind familiär, meist einem autosomal-dominanten Erbgang folgend<sup>23</sup>. Es wird eine Inzidenz von 1:500 angenommen. Männer sind wiederum häufiger betroffen als Frauen, wobei der Manifestationsbeginn im jungen Kindesalter bis zum höheren Erwachsenenalter liegen kann<sup>22</sup>. Bei der HCM liegt aufgrund einer Myokardhypertrophie eine gestörte Dehnbarkeit des Herzmuskels während der Diastole vor.<sup>22</sup> Es werden zwei Formen unterschieden: In einem Drittel der Erkrankungsfälle liegt eine hypertrophe nichtobstruktive Kardiomyopathie (HNOCM) vor. Bei den restlichen zwei Dritteln besteht eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM). Hierbei kommt es durch eine Septumhypertrophie oder eine vorverlagerte Mitralklappe in Ruhe oder unter Belastung zu einer endsystolischen Obstruktion

der Ausflussbahn des linken Ventrikels und somit zu einem systolischen Druckgradienten.<sup>23</sup> Langfristig können beide Formen der HCM zu der Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder zum plötzlichen Herztod meist durch ventrikuläre Arrhythmien führen.<sup>22,23</sup> Um Letztgenannten adäquat zu verhindern, sollten Risikopatienten mit einem ICD versorgt werden.<sup>25</sup>

#### **1.5.4 Isolierte Non-Compaction-Kardiomyopathie (NCCM)**

Die Isolierte Non-Compaction-Kardiomyopathie ist eine kongenitale Erkrankung des linksventrikulären Myokards. Typische Kennzeichen des Herzmuskels sind dabei stark ausgeprägte Trabekel mit Recessus bei nur schmal ausgeprägtem kompaktem Myokard.<sup>23</sup> Als pathogenetische Ursache wird ein Verharren in dem „komplexen embryonalen Prozess der endomyokardialen Morphogenese“ angenommen<sup>26</sup>. Mutmaßlich entstehen durch diese strukturellen Pathologien Mikrozirkulationsstörungen, die wiederum zu Kontraktionsstörungen des linken Ventrikels und subendokardialer Fibrose führen können. Zudem kann es zu Relaxations- sowie Füllungsstörungen kommen.<sup>26</sup> Die NCCM tritt in 44% der Fälle familiär gehäuft auf und kann auch mit anderen Erkrankungen des Herzens assoziiert sein. Ihre Inzidenz wird auf 0,05 % bis 0,25 % pro Jahr geschätzt.<sup>26</sup> Ein Auftreten von systolischer sowie diastolischer Herzinsuffizienz, Thromboembolien und ventrikulären Rhythmusstörungen kann vorkommen, weshalb in manchen Fällen die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wird.<sup>23,26</sup>

#### **1.5.5 Idiopathisches Kammerflimmern (VF)**

Definitionsgemäß beginnt der Frequenzbereich im EKG, bei dem von Kammerflimmern gesprochen wird, bei über 320 Schlägen pro Minute. Hierbei kommt es zu einem kompletten Herzkreislaufstillstand aufgrund insuffizienter „Zuckungen“ des Ventrikels.<sup>23</sup> Idiopathische Flimmeraktivitäten scheinen oftmals ihren Ausgangspunkt in ventrikulären Extrasystolen (VES) ausgehend von Purkinje-Fasern oder dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt zu haben. Neben einer versuchsweisen Katheterablation des Ausgangspunktes der VES hat sich seit langem der ICD als präventive Therapie des plötzlichen Herztodes etabliert.<sup>27</sup>

### **1.5.6 Idiopathische Kammertachykardie (VT)**

Ventrikuläre Tachykardien gehen typischerweise mit breiten, schenkelblockartig verformten QRS-Komplexen, die mit einer Frequenz von mehr als 100 bis 200 pro Minute auftreten, einher. Episoden, die mindestens 30 Sekunden andauern, werden als anhaltende VT, jene, die kürzer als 30 Sekunden dauern, mindestens aber fünf Schläge betragen, als nicht-anhaltende VT bezeichnet.<sup>23</sup> Die in der Hälfte aller Fälle vorhandene Dissoziation zwischen Vorhof- und Kammeraktion gilt als beweisend für eine ventrikuläre Tachykardie, ist für ihre Diagnose jedoch nicht zwingend erforderlich.<sup>23</sup>

Idiopathische Kammertachykardien gehen mutmaßlich von einem Fokus mit gesteigerter Eigenaktivität oder getriggelter Aktivität aus, der häufig im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes zu finden ist.<sup>28</sup>

Therapie der Wahl bei symptomatischen ventrikulären Rhythmusstörungen mit hämodynamischen Auswirkungen sowie bei anhaltenden VTs und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (weniger als 40%) ist die Implantation eines ICDs.<sup>22,23</sup>

### **1.5.7 Brugada-Syndrom**

Das Brugada-Syndrom ist eine mit unterschiedlicher Penetranz autosomal dominant vererbte Erkrankung des Herzens<sup>22</sup>, die hauptsächlich bei jüngeren männlichen Patienten zu beobachten ist<sup>23</sup>. Sie tritt mit einer Prävalenz von 1:2000 auf.<sup>29</sup> Pathognomonische Merkmale im EKG sind ST-Streckenhebungen kombiniert mit negativen T-Wellen (coved-type-EKG) in den rechtspräkordialen Ableitungen.<sup>23</sup> Symptome sind durch polymorphe ventrikuläre Tachykardien ausgelöste Synkopen oder der plötzliche Herztod.<sup>22</sup> Der ICD ist hier bei begleitenden Risikofaktoren, besonders nach überlebtem plötzlichen Herztod, die Therapie der Wahl.<sup>22,23</sup>

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Auswahl des Patientenkollektivs**

Die vorliegende retrospektiv durchgeführte Beobachtungsstudie zur Untersuchung der Sinnhaftigkeit einer wiederholten ICD-Implantation, das heißt eines Aggregatwechsels, bei Patienten ohne nachgewiesenen Nutzen durch den implantierbaren Defibrillator während der Zeit des ersten Aggregatlebens umfasst 71 Patienten, die zumindest teilweise am Universitätsklinikum Würzburg betreut und operativ versorgt wurden. Die Auswahl des Patientenkollektivs erfolgte anhand Durchsicht der Operationsberichte der Jahre 2010 bis 2013 sowie Listen anderer hausinterner Studienpatienten und anschließender Prüfung der folgenden zuvor festgelegten Einschlusskriterien: Bei den Patienten muss bereits mindestens ein Aggregatwechsel vorgenommen worden sein und es darf keine adäquate und erfolgreiche Therapie durch den ICD während des ersten Aggregatlebens erfolgt sein. Des Weiteren wird eine Nachbeobachtungszeit nach dem ersten Wechsel von mindestens einem halben Jahr vorausgesetzt, die jedoch von allen eingeschlossenen Patienten überschritten wird.

### **2.2 Datenerhebung**

#### **2.2.1 Allgemein**

Die Datenerhebung erfolgte mittels Durchsicht analoger und digitaler Akten und Untersuchungsergebnisse der zuvor in die Studie eingeschlossenen Patienten, teilweise mussten auch Daten telefonisch bei behandelnden Hausärzten erfragt werden. Insbesondere konzentrierte sich die Datenerhebung auch auf die Holter-Ausdrucke der untersuchten ICD-Aggregate und ihre klinische Interpretation. Die Dokumentation der aufgenommenen Daten wurde primär analog, sekundär digital mit Hilfe der Programme „Microsoft Office Access“ und „Microsoft Office Excel“ sowie „IBM SPSS Statistics“ vorgenommen.

## 2.2.2 Holterausdrucke und Elektrogramm (EGM)

**BIOTRONIK**  
Lumos VR-T  
Parameter: abgefragt 20.03.2007 10:30

**Übersicht**

Parameter	abgefragt	VT-/VF-Therapie	Aktiv
VT-/VF-Detektion	Aktiv	VT-/VF-Therapie	Aktiv

	Intervall	1 ATP	2 ATP	Schock/Bestätigung		3 -n
				1	2	Schock
VT1	350 ms	3*Burst	3*Range	30J/EIN	30J/AUS	6*30J
VT2	300 ms	1*Burst	***	30J/EIN	30J/AUS	6*30J
VF	270 ms			30J/EIN	30J/AUS	6*30J

Progressiver Therapieverlauf AUS ATP-Optimierung ATP-Timeout [min:ss] EIN AUS

Mode	Grundfr. [ppm]	Ventrikel [V @ ms]
VVI	40	7.5 @ 1.5

**Sensing**

Ven. Sensing	R-Amplitude
Empfindlichkeit Standard	Temporärprogramm
Minimale Schwelle 0.8 mV	Mode VVI
	Frequenz 30 ppm

**Detektion**

	VT1	VT2	VF
Intervall	350 ms	300 ms	270 ms
Zähler Detektion	26	12	8 aus 12
Zähler Redetektion	20	10	
Onset	20 /	-/-24 ns	
Stabilität	-/-24 ns	AUS	
Andauernde VT [min:ss]	AUS	AUS	

**VT1**

	Intervall	350 ms
ATPs		
ATP-Typ	1	2
	3*Burst	3*Range
S1-Anzahl	5	5
Ado S1	EIN	EIN
R-S1-Intervall	80 /	80 /
S1-S2-Intervall	10 ms	10 ms
Scan-Dekren	AUS	AUS
Min Intervall	200 ms	200 ms

**VT2**

	Intervall	300 ms
ATPs		
ATP-Typ	1	2
	1*Burst	***
Energie Bestätigung	30J	30J
	EIN	AUS
Polarität	Normal	
Schockform	Biphasig	
S1-Anzahl	8	
Ado S1		
R-S1-Intervall	90 /	
S1-S2-Intervall		
Scan-Dekren		
Min Intervall	200 ms	

**VF**

	Intervall	270 ms
Schocks		
	1	2
Energie Bestätigung	30J	30J
	EIN	AUS
Polarität	Normal	
Schockform	Biphasig	

**Pacing**

Mode	VVI	Impulsamplitude	Afr.	Ven
Grundfr. Tag/Nacht	40/40 ppm	Impulsdauer		7.5 V
				1.5 ms
Frequenzhysterese	AUS			
Post-Schock				
Dauer [min:ss]			00:10	
Mode			VVI	
Grundfrequenz			60 ppm	
Frequenzhysterese			AUS	

**Episodenliste** 20.03.2007 10:30

Nr.	Datum/Zeit	Bemerkung
3	18.03.07 09:18:50	VF
2	18.03.07 09:17:43	VF 1 Schock
	13.02.07	Nachsorge
	16.01.07	Nachsorge (Prg)
1	04.01.07 14:30:10	VF 1 Schock, induziert

**Schocks** 20.03.2007 10:30

Nr.	Datum/Zeit	Energie [J]	Ladezeit [s]	Imped. [Ω]	Bemerkung
/	18.03.2007 09:18	30	2.1	***	Sync.-Abbruch
0	18.03.2007 09:18	30	8.8	64	
5	18.03.2007 09:17	30	4.4	***	Sync.-Abbruch
4	21.02.2007 00:00	30	9.1	***	Automat. Formierung
1	04.01.2007 14:30	17	4.9	70	
1	04.01.2007 14:30	1	0.5	73	Manueller Schock
1	04.01.2007 14:27	1	0.6	75	Manueller Schock

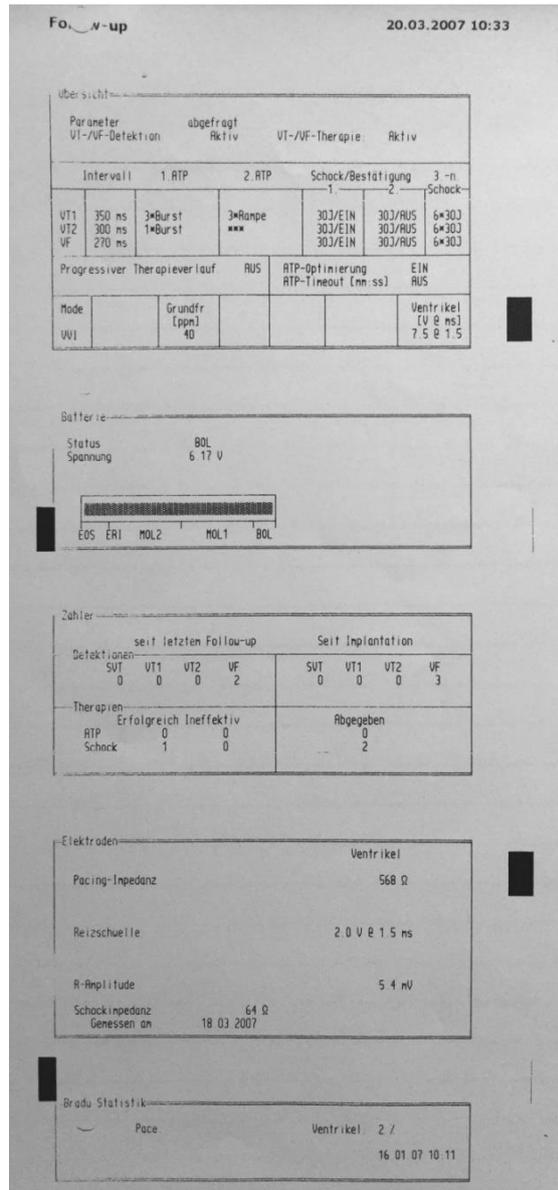
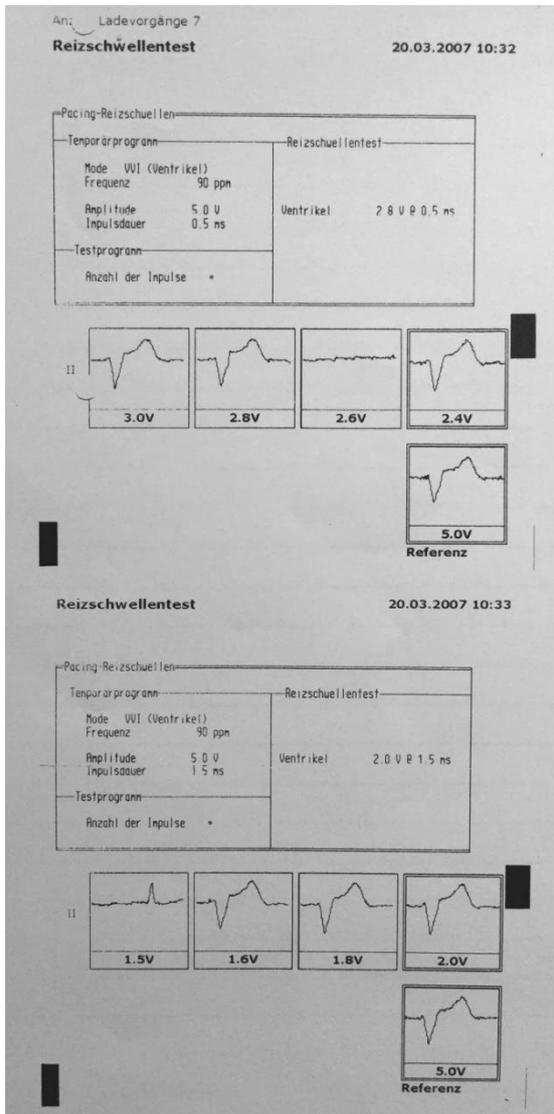
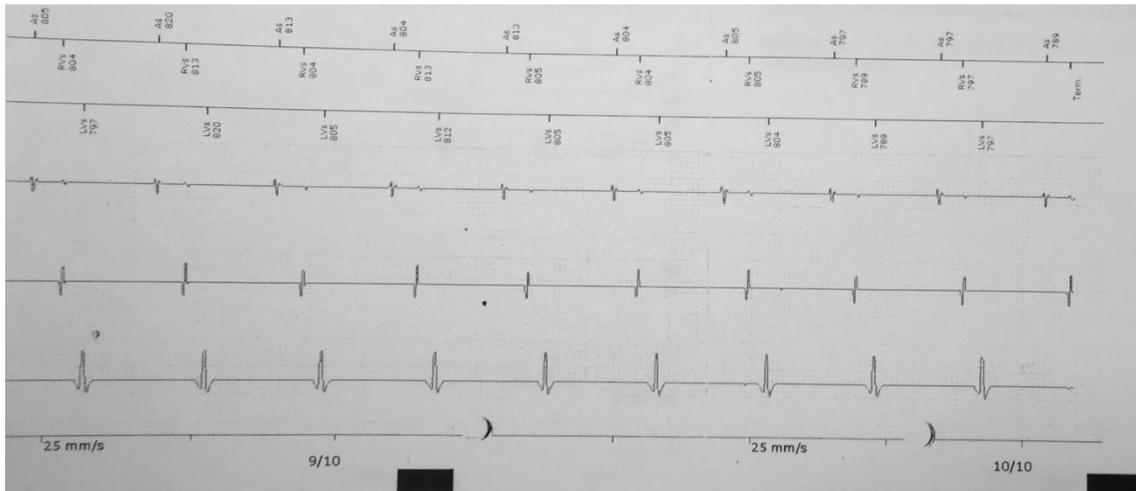


Abbildung 3: Holterausdruck; entstanden bei einer Follow-up-Untersuchung



**Abbildung 4: Elektrogramm;** normofrequenter Sinusrhythmus, aktuell keine Therapieabgabe durch den ICD

### 2.2.3 Verwendete Formeln und Kategorien

- Body-Mass-Index (BMI): Berechnung nach BMI-Formel (Gewicht [kg] / Größe [m]<sup>2</sup>), Einteilung des Gewichtes in Normalgewicht (BMI 19,0-24,9 kg/m<sup>2</sup>), Präadipositas (25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>), Adipositas Grad I (BMI 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>), Adipositas Grad II (BMI 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>), Adipositas Grad III (BMI > 40,0 kg/m<sup>2</sup>)<sup>30</sup>
- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR): Berechnung mittels vereinfachter MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) -Formel<sup>31</sup>, Einteilung der Nierenfunktion in normal (GFR > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), leicht- bis mittelgradig eingeschränkt (GFR 30 - 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), hochgradig eingeschränkt (GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF): Einteilung der systolischen Funktion des Herzens in normal (LVEF≥55%), leicht- bis mittelgradig eingeschränkt (LVEF 30-54%), hochgradig eingeschränkt (LVEF<30%)<sup>23</sup>
- NYHA-Stadium: Einteilung in die Stadien 1 bis 4 nach Vorgaben der New York Heart Association<sup>32</sup>

## 2.3 Statistische Datenauswertung

### 2.3.1 Statistische Tests

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurden verschiedene statistische Methoden herangezogen, die mit Hilfe der Programme „Microsoft Office Excel 2007“ und „IBM SPSS Statistics Version 18“ durchgeführt wurden.

Die Beschreibung des Patientenkollektivs erfolgte mittels einfacher deskriptiver Häufigkeitsabfragen inklusive Bestimmung von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Perzentilen, Minimum und Maximum.

Die statistischen Analysen auf Signifikanz bedienten sich folgender Testverfahren:

- Exakter Test nach Fisher, eingesetzt aufgrund der geringen Stichprobengrößen, für 2x2-Kontingenztafeln
- Freeman-Halton-Test, eine Erweiterung des exakten Tests nach Fisher für größere Kontingenztafeln
- Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben mit gleichen Varianzen
- Median-Test für zwei unabhängige Stichproben mit ungleichen Varianzen
- Welch's-*t*-Test für normalverteilte Daten
- Levene-Test zur Testung auf Varianzgleichheit
- Shapiro-Wilk-Test zur Testung auf Normalverteilung

Als Nullhypothese wurde jeweils kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen angenommen. Die Nullhypothese wurde bei einem p-Wert von  $\leq 0,05$  (zweiseitig) verworfen, sodass ab diesem Wert ein signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen angenommen werden kann.

Zudem wurde zur Erstellung von Forest plots die Odds Ratio berechnet. Diese beschreibt ein Maß, das die Chance für bzw. gegen das Auftreten eines bestimmten Endpunkts beschreibt. Bei einer Odds Ratio von 1 hat der untersuchte Faktor dabei keinen Einfluss auf den Endpunkt. Bei einer Odds Ratio von über 1 begünstigt der untersuchte Faktor das Auftreten des

Endpunkts, wohingegen bei einer Odds Ratio von unter 1 der Faktor das Auftreten des Endpunktes eher verhindert.

### **2.3.2 Diagramme und Tabellen**

Zur Erstellung der Abbildungen wurden die Programme „Microsoft Office Word 2007“, „Microsoft Office Excel 2007“ und „IBM SPSS Statistics Version 18“ verwendet.

In den Boxplot-Diagrammen werden Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung) sowie einzelne Ausreißer (Punkte ober- bzw. unterhalb der Maximum- bzw. Minimum-Markierung) dargestellt.

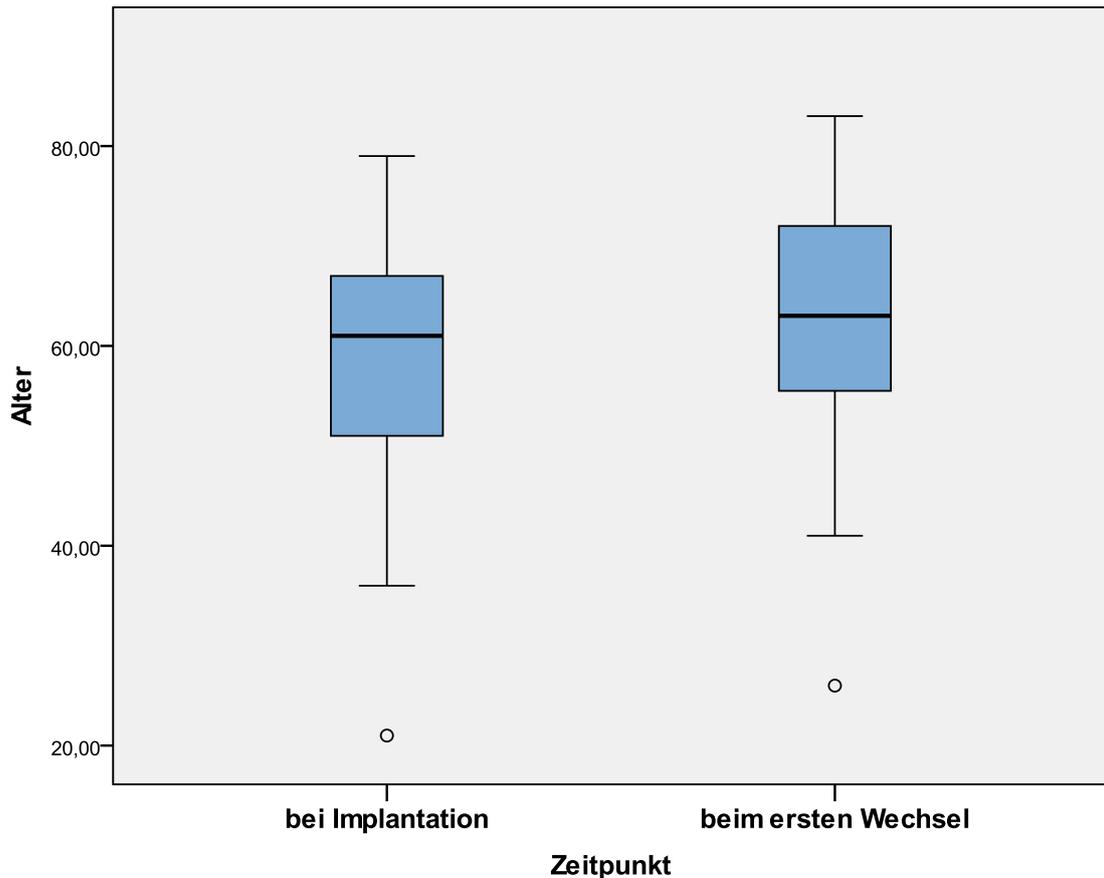
Forest-plots stellen die einzelnen Odds Ratios (Rauten) und die Konfidenzintervalle (horizontale Linien) graphisch dar. Bei signifikanten Ergebnissen schneidet die horizontale Konfidenzintervalllinie nicht die vertikale Linie mit dem Wert 1, die genau die Bereiche markiert, bei denen kein Einfluss zwischen dem untersuchten Faktor und dem untersuchten Endpunkt besteht.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs**

Die untersuchte Population setzt sich aus 12 weiblichen (16,9%) und 59 männlichen (83,1%) Patienten zusammen.

Das durchschnittliche Alter bei Aggregatimplantation lag bei 58,7 Jahren (SD 11,6, Median 61,0, 25%-Perzentil 51,0, 75%-Perzentil 71,0, Min.21, Max.79) und beim ersten Wechsel bei 63,5 Jahren (SD 11,4, Median 63,0, 25%-Perzentil 55,0, 75%-Perzentil 72,0, Min.26, Max.83) (Abbildung 5).



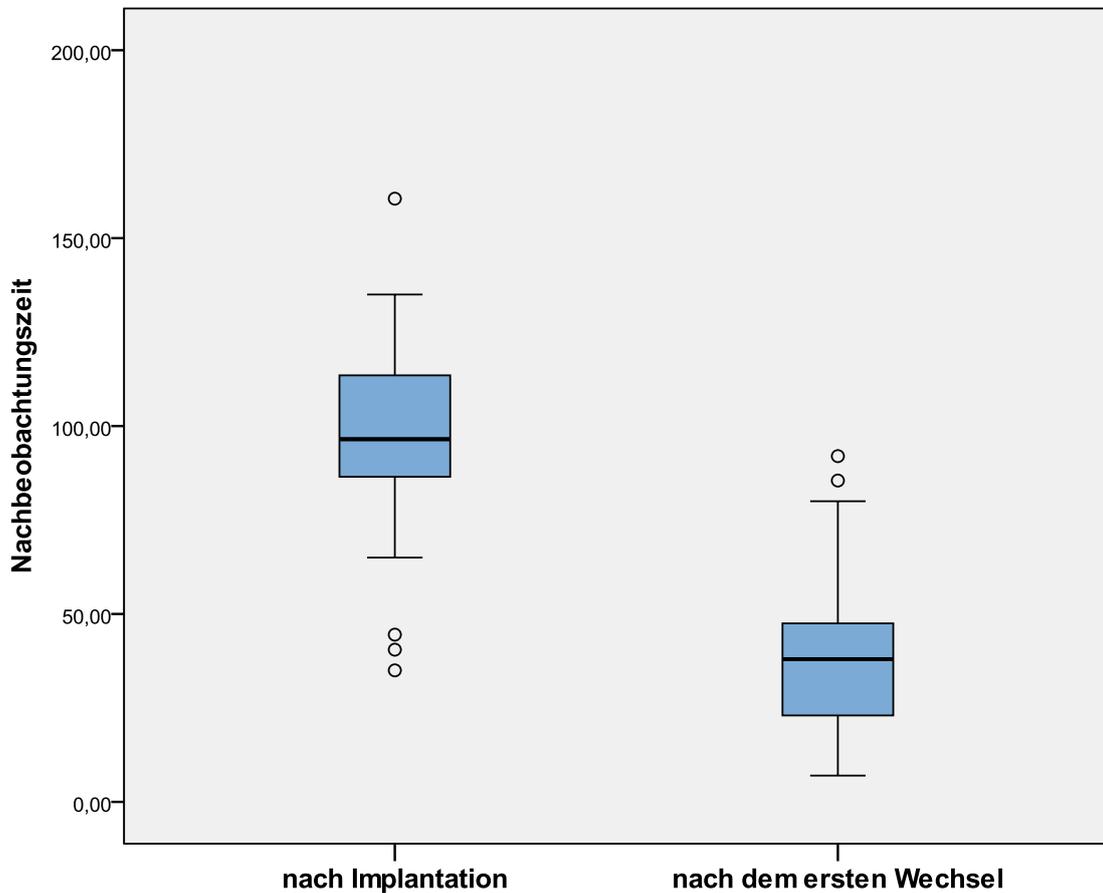
**Abbildung 5: Boxplot: Alter in Jahren zu den Zeitpunkten „Implantation“ und „erster Wechsel“:** Patienten beim ersten Aggregatwechsel im Schnitt knapp 5 Jahre älter als bei Implantation; dargestellt sind Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung)

Am Ende des Untersuchungszeitraums lebten noch 67 Patienten (94,4%). Vier Patienten (5,6%) verstarben während des Untersuchungszeitraumes der Studie.

Im Mittel wurden 1,1 Aggregatwechsel (SD 0,3, Median 1,0, 25%-Perzentil 1,0, 75%-Perzentil 1,0, Min.1,0, Max.3,0) pro Patient durchgeführt. Ein erster Wechsel erfolgte laut Einschlusskriterien bei allen 71 Patienten (100%). Einen zweiten gab es noch bei 8,5% (sechs Personen) und einen dritten Wechsel schließlich nur bei einem Patienten (1,4%).

Die mittlere Beobachtungszeit nach Implantation betrug 8 Jahre und 2 Monate (98,1 Monate, SD 21,4, Median 96,5, 25%-Perzentile 86,0, 75%-Perzentile 114,0, Min.35,0, Max.160,5). Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach dem ersten Aggregatwechsel lag bei 3 Jahren und 2 Monaten (38,4 Monate, SD

19,7, Median 38,0, 25%-Perzentile 23,0, 75%-Perzentile 48,0, Min.7,0, Max.92,0) (Abbildung 6).



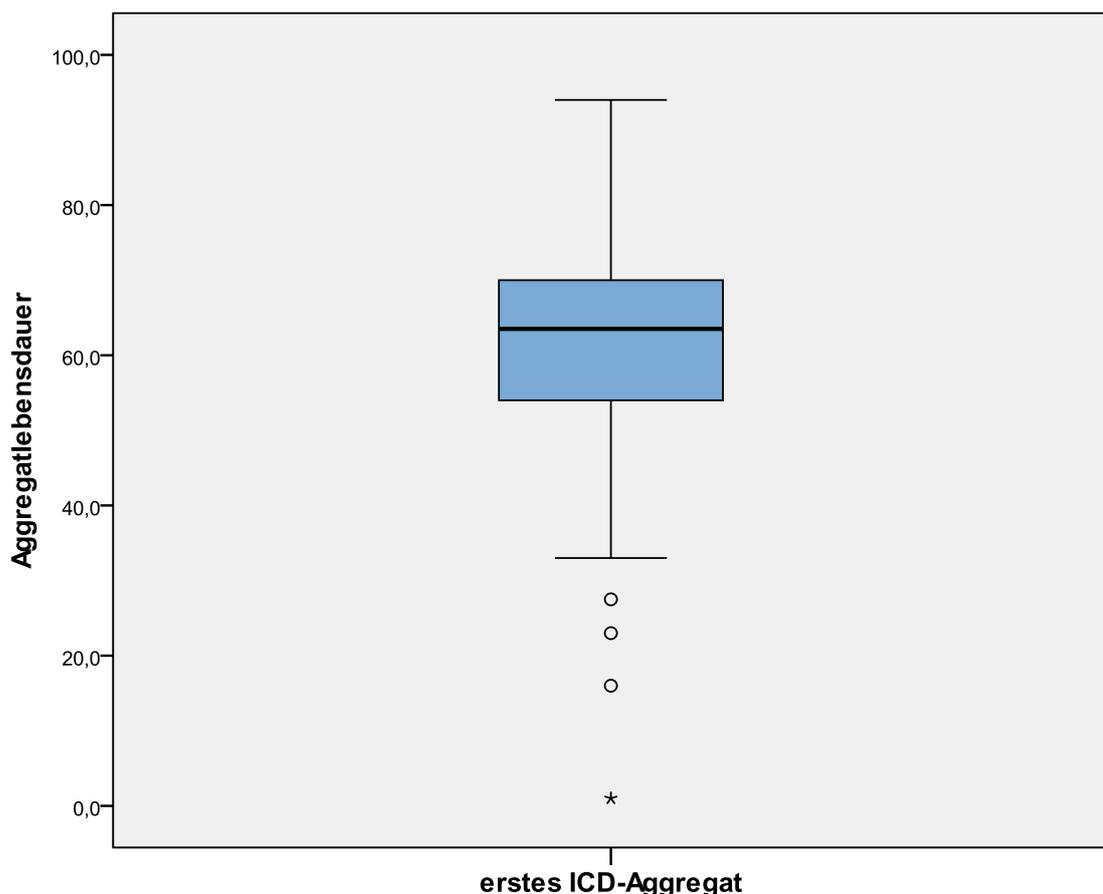
**Abbildung 6: Boxplot: Nachbeobachtungszeitraum in Monaten nach Implantation und dem ersten Wechsel;** dargestellt sind Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung)

Alle implantierbaren Defibrillatoren zusammen genommen wurden bei dem Kollektiv während des Untersuchungszeitraums 149 Geräte implantiert, von denen 90 (60,4%) Ein-Kammer-ICDs, 19 (12,8%) Zwei-Kammer-ICDs und 40 (26,8%) biventrikuläre ICDs waren. Bei Primärimplantation erhielten 63,4% der Patienten (45/71 Patienten) ein Ein-Kammer-Aggregat, während 12,7% (9/71) einen Zwei-Kammer-ICD und 23,9% (17/71) einen biventrikulären ICD implantiert bekamen. Beim ersten Wechsel bekamen noch 59,2% (42/71) ein Ein-Kammer-Gerät. Bei 14,1% (10/71) wurde zu diesem Zeitpunkt ein Zwei-Kammer-Aggregat eingesetzt und 26,8% (19/71) erhielten einen biventrikulären ICD.

Die am meisten eingesetzte Herstellermarke war sowohl bei Implantation als auch beim ersten Aggregatwechsel die Marke Biotronik. Bei Primärimplantation wurden 85,9% (61/71) des Kollektivs mit Geräten dieses Herstellers versorgt, während nur 14,1% (10/71) der Patienten einen ICD der Marke Guidant implantiert bekamen. Beim ersten Wechsel wurden dann sogar allen 71 Patienten (100%) ICD-Aggregate der Firma Biotronik eingesetzt.

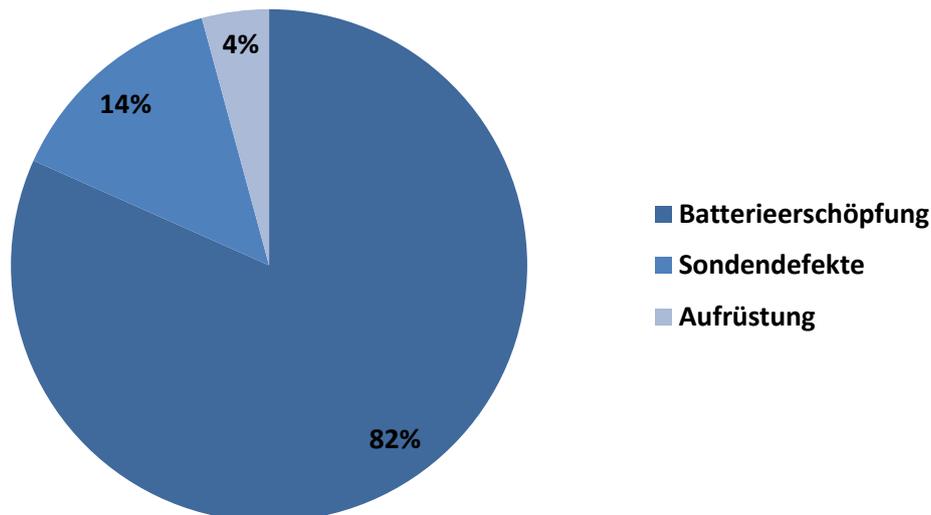
Eine Schocktestung bei Implantation des Defibrillators wurde in 74,6% der Fälle bei Primärimplantation und in 98,6% der Fälle beim ersten Wechsel vorgenommen.

Die Lebensdauer des ersten Aggregats lag bei durchschnittlich 5 Jahren (59,7 Monate, SD 16,3, Median 63,5, 25%-Perzentil 53,0, 75%-Perzentil 70,0, Min.1,0, Max.94,0) (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Boxplot: Lebensdauer des ersten ICD-Aggregats in Monaten;** dargestellt sind Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung)

Die häufigste Ursache für den jeweils ersten Aggregatwechsel war mit 81,7% (58/71) die Batterieerschöpfung des Gerätes. In 14,1% (10/71) der Fälle waren primär Sondendefekte verantwortlich für einen notwendig gewordenen Wechsel. 4,2% (3/71) der primären Geräte wurden zwecks einer Aufrüstung ausgetauscht (Abbildung 8).



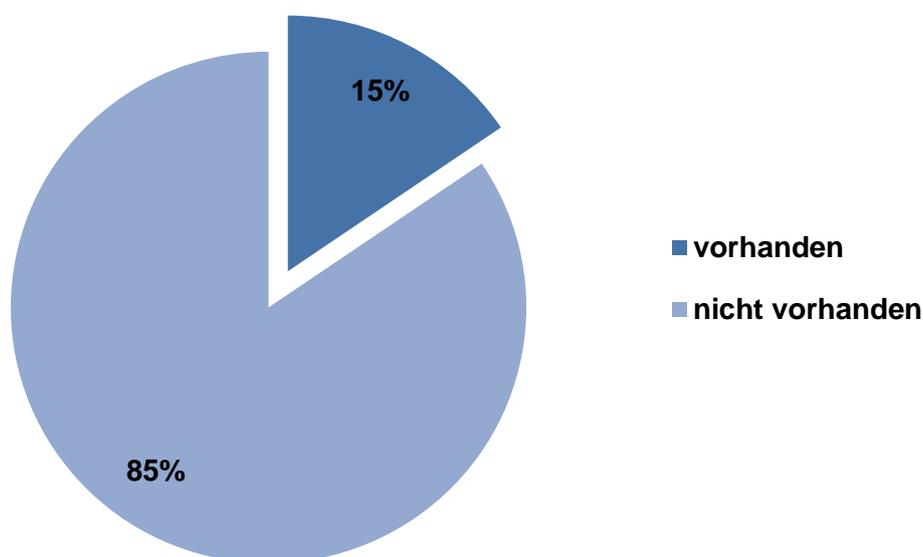
**Abbildung 8: Ursachen für den ersten Aggregatwechsel: Batterieerschöpfung des ICD als führende Ursache**

Bei beziehungsweise kurz nach der Primärimplantation traten bei 33,8% (24/71) der Patienten Komplikationen auf. 23,9% (17/71) aller Patienten hatten Defekte oder Dysfunktionen der ICD-Sonden zu erdulden. Bei 7% (5/71) kam es durch die Implantation zu einem Pneumothorax. 2,8% (2/71) hatten als Folge der Operation mit einer Infektion zu kämpfen und jeweils ein Patient (1,4%) erlitt eine Nervus-axillaris-Läsion, ein Hämatom der Aggregattasche beziehungsweise ein postoperatives Durchgangssyndrom. Beim ersten Aggregatwechsel hatten wiederum 14,1% (10/71) der untersuchten Personen mindestens eine Komplikation. 9,9% (7/71) aller Patienten hatten nun mit Sondendefekten oder -dysfunktionen zu kämpfen. Bei 2,8% (2/71) trat postoperativ ein Taschenhämatom auf. Jeweils ein Patient (1,4%) erlitt nach dem ersten Aggregatwechsel einen Perikarderguss beziehungsweise eine Aggregattascheninfektion.

Aufgrund einiger Komplikationen mussten auch Revisionsoperationen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes durchgeführt werden. Bei 33,8% (24/71) aller Untersuchten wurde mindestens eine Revisionsoperation vorgenommen.

Alle Operationen zusammengenommen, die wegen des ICDs durchgeführt werden mussten - sprich Implantation, (mehrere) Aggregatwechsel und Revisionen -, ergibt sich, dass im Mittel 2,5 Operationen (SD 0,8, Median 2,0, 25%-Perzentil 2,0, 75%-Perzentil 3,0) pro Patient erfolgten. Dabei erstreckt sich die Anzahl von einem Minimum von 2 Operationen bis hin zu einem Maximum von 6 Operationen während des Beobachtungszeitraumes.

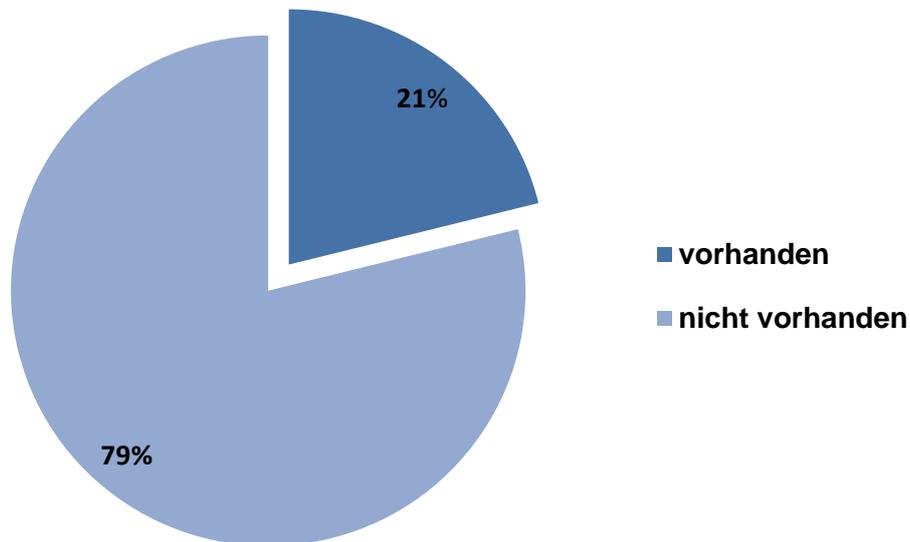
Adäquate Therapien traten bei 15,5% (11/71) der Patienten auf. Dementsprechend blieben 84,5% (60/71) ohne notwendige Therapieabgaben durch den ICD (Abbildung 9). Im Durchschnitt kamen adäquate Therapien 6 Jahre und 2 Monate (73,9 Monate, SD 19,2, Median 73,5, 25%-Perzentil 58,5, 75%-Perzentil 86,0, Min.49,0, Max.116,5) nach Implantation beziehungsweise 2 Jahre und 1 Monat (24,8 Monate, SD 20,9, Median 13,5, 25%-Perzentil 9,5, 75%-Perzentil 38,5, Min.8,0, Max.64,5) nach dem ersten Wechsel vor.



**Abbildung 9: Vorkommen adäquater ICD-Therapien im Patientenkollektiv**

Inadäquate Therapien traten bei 21,1% (15/71) der Patienten auf. Sie wurden durchschnittlich 1 Jahr und 9 Monate (20,6 Monate, SD 28,8, Median 13,5,

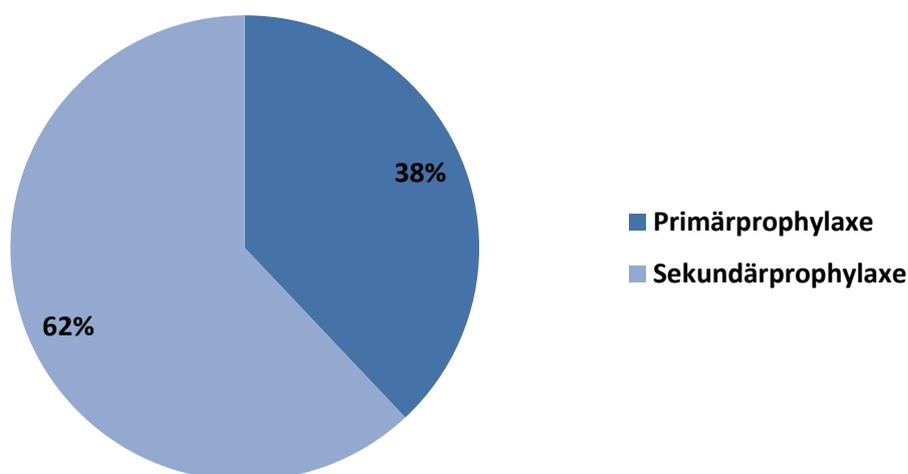
25%-Perzentil 2,5, 75%-Perzentil 27,5, Min.0,0, Max.99,0) nach der Implantation abgegeben. 78,9% (56/71) der Patienten blieben ohne inadäquate Therapieabgaben durch den ICD während des Untersuchungszeitraums (Abbildung 10).



**Abbildung 10: Vorkommen inadäquater ICD-Therapien im Patientenkollektiv**

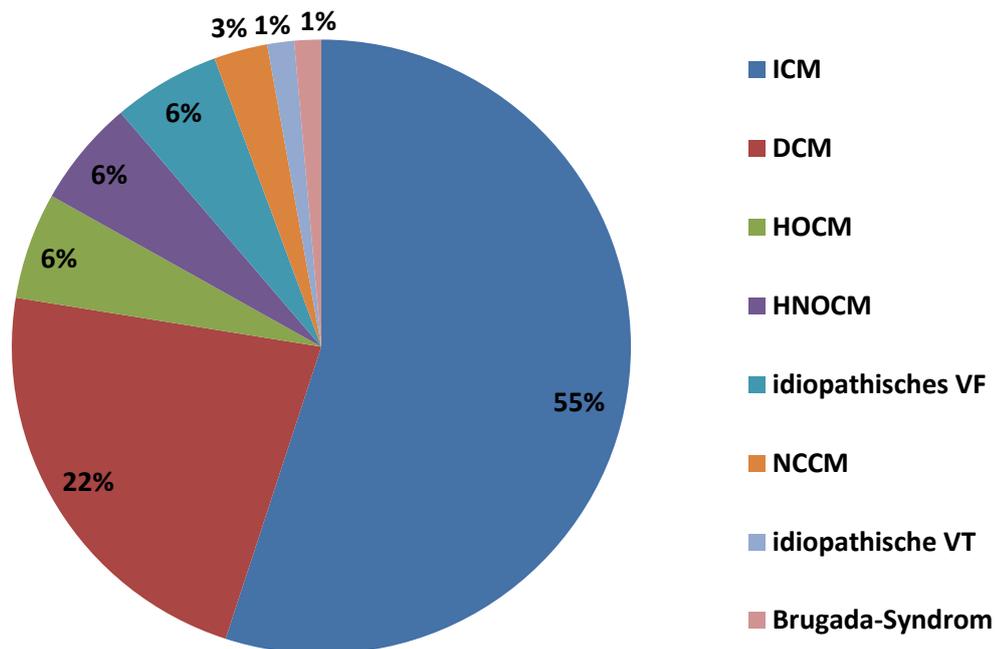
Es wurden auch Rhythmusstörungen durch den ICD oder durch andere Untersuchungen detektiert, die zu keiner Therapie durch den ICD führten. Insgesamt wurden bei 53,5% (38/71) aller Patienten nicht therapierte und zumeist auch nicht therapienotwendige Rhythmusstörungen erkannt. Bei 42,3% (30/71) des gesamten Patientenkollektivs waren dies atriale Rhythmusstörungen, bei 22,5% (16/71) ventrikuläre. Bei 11,3% (8/71) der Untersuchten wurden sowohl ventrikuläre als auch atriale Rhythmusstörungen dokumentiert. Grenzt man den Zeitraum des Auftretens dieser Rhythmusstörungen ein, so lässt sich für den Zeitraum vor dem ersten Aggregatwechsel sagen, dass eben diese Rhythmusstörungen bei 36,6% (26/71) der Patienten vorkamen. Wiederum waren es bei 26,8% (19/71) atriale Rhythmusstörungen, bei 18,3% (13/71) ventrikuläre und bei 7% (5/71) sowohl ventrikuläre als auch atriale Rhythmusstörungen, die nicht therapiert wurden. Betrachtet man nur diejenigen nicht therapierten Rhythmusstörungen, die im Holter des ICDs vor dem ersten Aggregatwechsel gespeichert wurden und nicht

nur durch zusätzliche Untersuchungen erkannt werden konnten, findet man diese bei 31,0% (22/71) des gesamten Kollektivs. Bei 18,3% (13/71) wurden atriale Rhythmusstörungen vom ICD detektiert, bei 16,9% (12/71) ventrikuläre und bei 4,2% (3/71) sowohl atriale als auch ventrikuläre Rhythmusstörungen. 62,0% (44/71) der ICDs wurden aus sekundärprophylaktischen Gründen implantiert. Mit 38,0% (27/71) wurden deutlich weniger Aggregate primärprophylaktisch eingesetzt (Abbildung 11).



**Abbildung 11: Ursache der ICD-Implantation;** die meisten Aggregate werden aus sekundärprophylaktischen Gründen implantiert

Die führende Grunderkrankung bei den ICD-Implantationen im Patientenkollektiv war mit 54,9% (39/71) die ICM bei KHK. 22,5% (16/71) der Patienten hatten eine DCM als Hauptdiagnose bei Primärimplantation. Bei jeweils 5,6% (4/71) waren es die HOCM, die HNOCM und das idiopathische Kammerflimmern. Eine NCCM war bei 2,8% (2/71) der Fälle Grunderkrankung während der operativen Versorgung mit einem ICD. Schließlich waren es jeweils bei einem Patienten (1,4%, 1/71) die idiopathische Kammertachykardie und das Brugada-Syndrom (Abbildung 12).

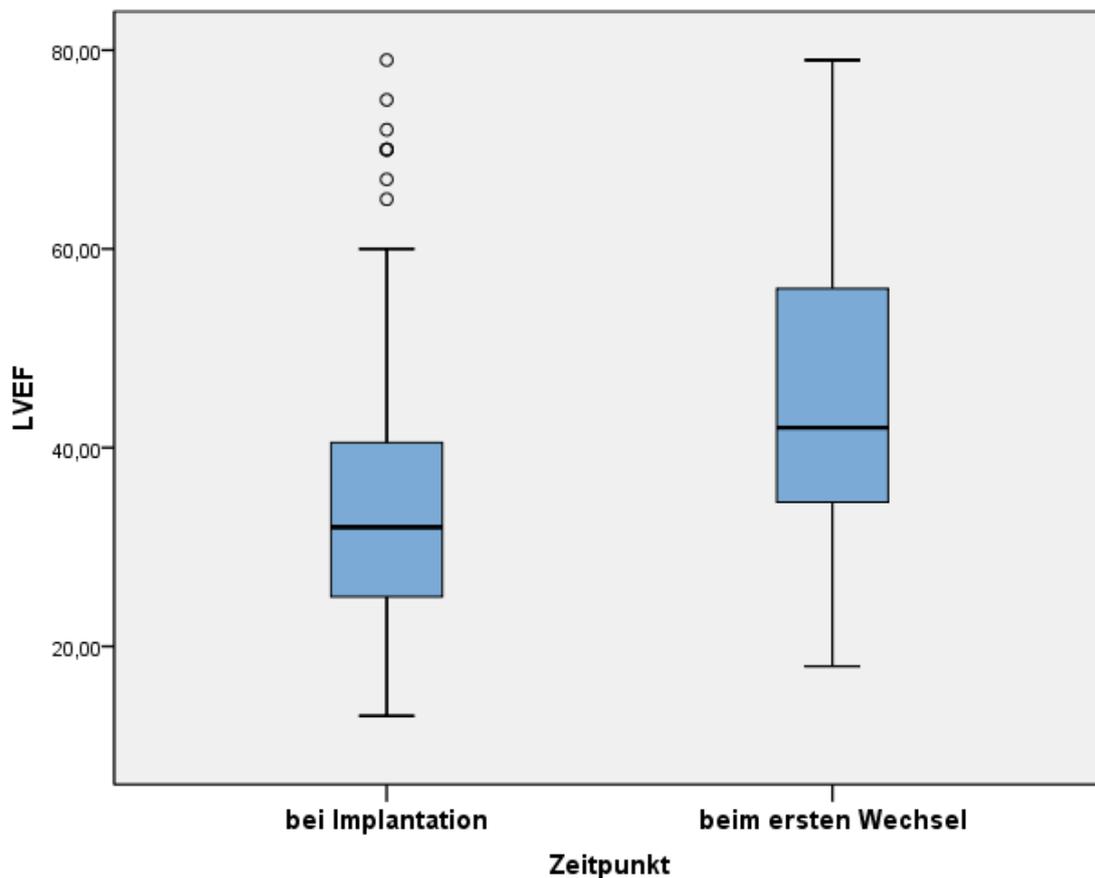


**Abbildung 12: Hauptdiagnosen bei ICD-Implantation;** in über der Hälfte der Fälle ICM bei KHK Hauptdiagnose bei ICD-Implantation

Vor Implantation litten die untersuchten Patienten unter verschiedenen Symptomen: In 36,6% (26/71) der Fälle traten als Zeichen hämodynamischer Probleme Synkopen oder Präsynkopen auf, höhergradige ventrikuläre Extrasystolen oder nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien wiesen 12,7% (9/71) auf. Anhaltende ventrikuläre Tachykardien wurden bei 38,0% (27/71) festgestellt, Kammerflattern oder -flimmern hatten hingegen nur 18,3% (13/71) der Patienten. Reanimationspflichtig waren 22,5% (16/71) der Patienten geworden.

Als Parameter im Hinblick auf den Grad der Herzschädigung wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Studienpatienten betrachtet. Bei Implantation lag diese im Mittel bei 37,3% (SD 15,7, Median 32,0, 25%-Perzentil 25,0, 75%-Perzentil 41,0). Dieser Durchschnittswert beinhaltet Ejektionsfraktionen zwischen 13% und 79%. Nur 16,9% (12/71) der Patienten hatten bei Implantation eine nicht eingeschränkte Pumpfunktion mit Werten von 55% oder mehr. Werte, die mit 30-54% eine leicht- bis mittelgradig-eingeschränkte Pumpfunktion beschreiben, wurden bei 47,9% (34/71) der

Patienten vor Implantation gemessen. Eine hochgradige Einschränkung mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 30% bestand bei 35,2% (25/71). Beim ersten Aggregatwechsel zeigte die Population im Schnitt eine Verbesserung der kardialen Pumpfunktion mit einer mittleren LVEF von 44,6% (+7,3%) (SD 14,1, Median 42,0, 25%-Perzentil 34,0, 75%-Perzentil 56,0) (Abbildung 13). Die Werte rangierten von einem Minimum von 18% LVEF bis zu einem Maximum von wiederum 79%. Zu diesem Zeitpunkt hatten 36,6% (26/71) eine normale, 45,1% (32/71) eine leicht- bis mittelgradig eingeschränkte und nur noch 18,3% (13/71) eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion.

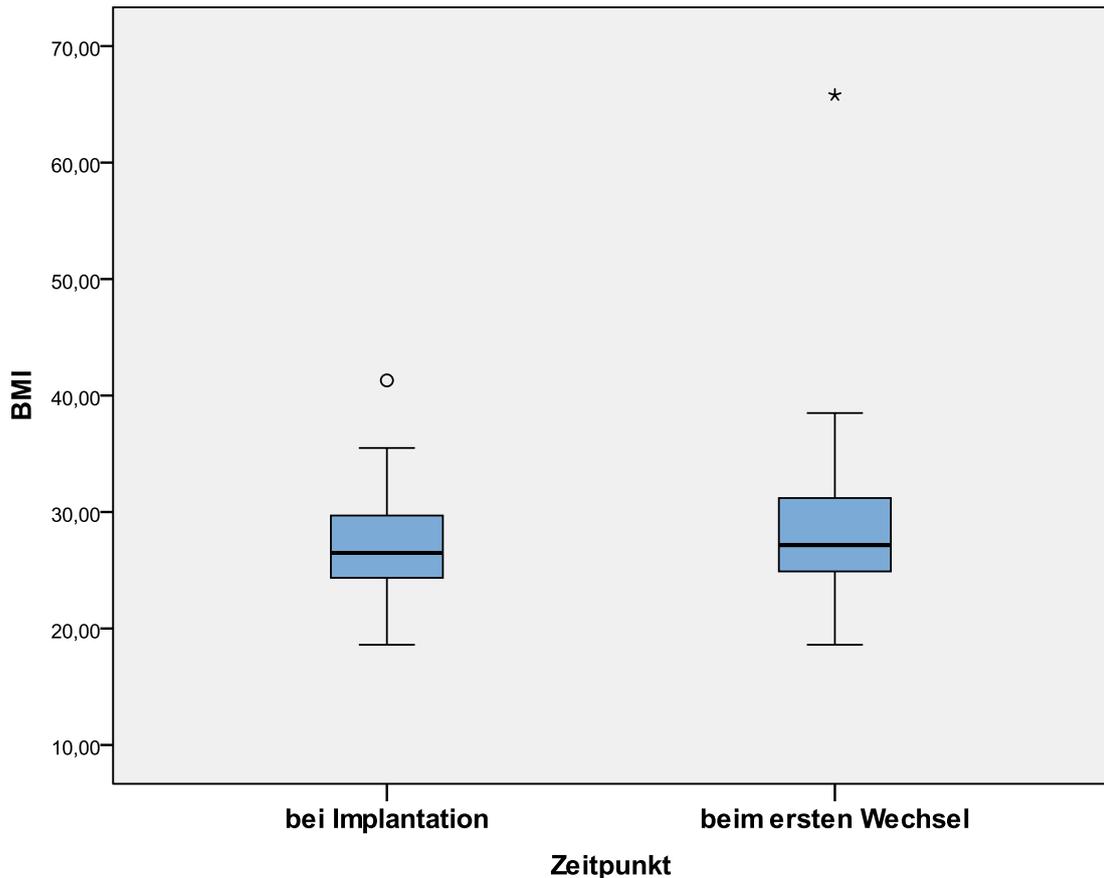


**Abbildung 13: Boxplot: LVEF in % zu den Zeitpunkten „Implantation“ und „erster Wechsel“;** Verbesserung der LVEF um durchschnittlich 7,3% zwischen ICD-Implantation und erstem Aggregatwechsel; dargestellt sind Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung)

Insgesamt war zum Zeitpunkt der Implantation bei 81,7% der Patienten eine chronische Herzinsuffizienz in den verschiedenen Stadien, eingeteilt durch die

New York Heart Association<sup>32</sup>, dokumentiert. Diese Patienten zeigten einen durchschnittlichen NYHA-Grad von 2,2 (SD 0,8, Median 2,0, 25%-Perzentil 2,0, 75%-Perzentil 3,0, Min.1,0, Max.4,0). Der durchschnittliche NYHA-Grad aller Patienten, eingeschlossen derer, die keine Herzinsuffizienz dokumentiert hatten und damit NYHA-Grad 0 in der Abfrage zugeteilt bekamen, betrug 1,8 (SD 1,1, Median 2,0, 25%-Perzentil 1,0, 75%-Perzentil 3,0, Min.0,0, Max.4,0). 18,3% (13/71) wurden bei Beginn der ICD-Therapie dem Stadium I, 31% (22/71) dem Stadium II, ebenfalls 31% (22/71) dem Stadium III und 1,4% (1/71) dem Stadium IV zugeteilt. Bei 18,3% (13/71) war zum Zeitpunkt der Implantation kein Herzinsuffizienzstadium dokumentiert. Im Verlauf betrug bei dem ersten Aggregatwechsel der mittlere NYHA-Wert aller Herzinsuffizienz-Patienten 2,1 (SD 0,8, Median 2,0, 25%-Perzentil 1,0, 75%-Perzentil 3,0, Min.1,0, Max.4,0) bei einer Herzinsuffizienzrate von 83,1% (59/71). Auch die Patienten ohne Herzinsuffizienzstadium eingeschlossen zeigte sich ein mittlerer NYHA-Grad von 1,7 (SD 1,1, Median 2,0, 25%-Perzentil 1,0, 75%-Perzentil 3,0, Min.0,0, Max.4,0) im Kollektiv. Dem NYHA-Stadium I gehörten zu diesem Zeitpunkt 22,5% aller Patienten (16/71) an, Stadium II betraf 32,4% (2/71), Stadium III 26,8% (19/71) und Stadium IV 1,4% (1/71). Bei wiederum 16,9% (12/71) der Patienten war zu diesem Zeitpunkt kein Herzinsuffizienzstadium festgelegt.

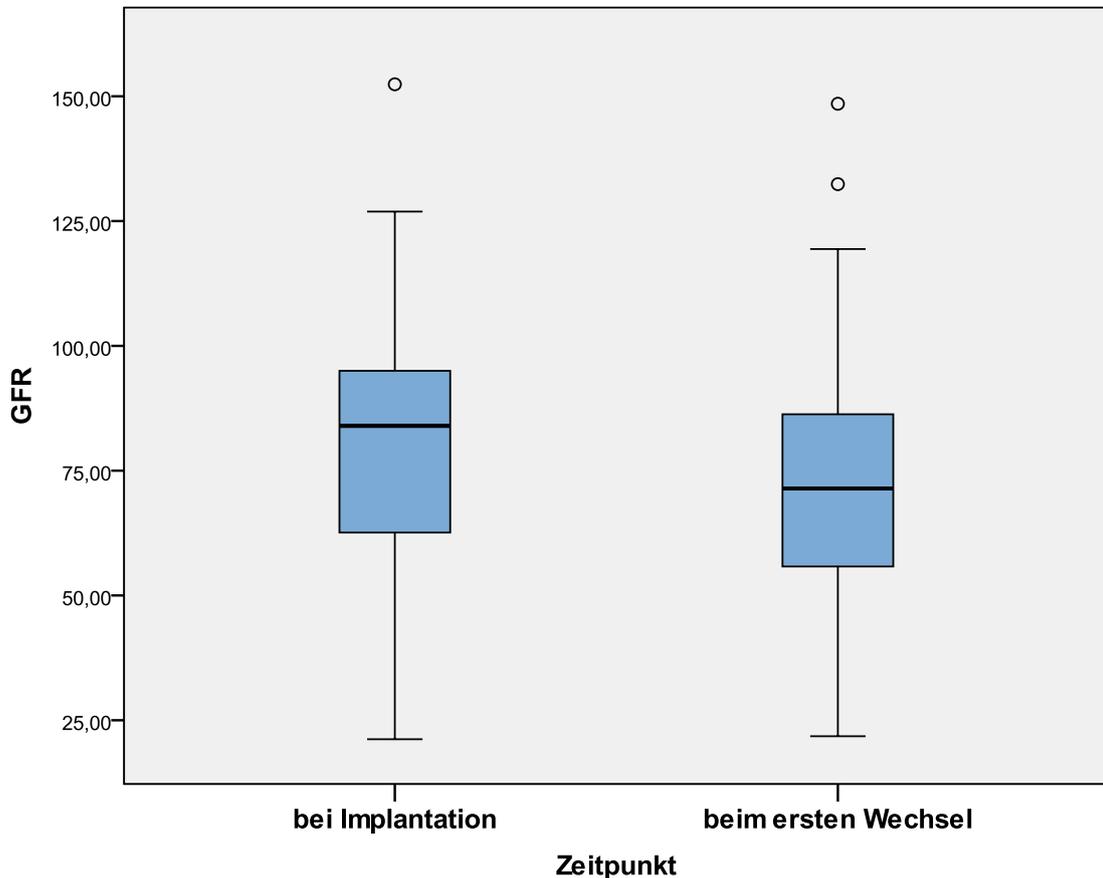
Zum Zeitpunkt der Implantation hatten die Patienten des Kollektivs im Mittel einen BMI-Wert von 27,2 (SD 4,2, Median 26,5, 25%-Perzentile 24,3, 75%-Perzentile 29,7), wobei das Minimum bei einem BMI von 18,6 und das Maximum bei 41,3 lag. 77,5% (55/71) der Patienten rangierten mit ihrem Körpergewicht im Bereich der Normalgewichtigen bis Präadipösen. Bei 22,5% (16/71) der Probanden wurde ein adipöser BMI-Wert errechnet. Im weiteren Verlauf beim ersten Aggregatwechsel waren im Schnitt höhere BMI-Werte im Kollektiv zu erkennen. Nun waren nur noch 63,4% (45/70) in normalen oder präadipösen Gewichtsbereichen einzuordnen, während 35,3% (25/70) laut BMI-Einteilung in den Gewichtsbereich der Adipositas fielen. Dabei lag der Mittelwert aller BMI-Werte bei 28,7 (+1,5 im Vergleich zum Primärimplantationszeitpunkt) (SD 6,2, Median 27,2, 25%-Perzentile 24,9, 75%-Perzentile 31,3) mit einem geringsten BMI wiederum bei 18,6 und einem höchsten Wert bei 65,8 (Abbildung 14).



**Abbildung 14: Boxplot: BMI-Werte zu den Zeitpunkten „Implantation“ und „erster Wechsel“;** geringer Anstieg der BMI-Werte zwischen ICD-Implantation und erstem Aggregatwechsel; dargestellt sind Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung)

Auch die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde sowohl für den Zeitpunkt der Implantation als auch für den Zeitpunkt des ersten Wechsels berechnet und verglichen: Lag diese vor Implantation noch im Mittel bei einem Wert von 81,5 ml/min (SD 25,3, Median 84,0, 25%-Perzentile 62,6, 75%-Perzentile 95,5, Min.21,2, Max.152,4), war sie beim ersten Aggregatwechsel deutlich gesunken auf einen Mittelwert von 71,4 ml/min (-10,1 ml/min im Vergleich zum Primärimplantationszeitpunkt) (SD 25,9, Median 71,4, 25%-Perzentile 55,5, 75%-Perzentile 86,4, Min.21,8, Max.148,5) (Abbildung 15). In Kategorien eingeteilt heißt das, dass bei Implantation 80,3% (57/70) der Patienten eine normwertige GFR, 15,5% (11/70) eine leicht- bis mittelgradig eingeschränkte Filtrationsrate und nur 2,8% (2/70) eine hochgradig eingeschränkte GFR aufwiesen. Beim ersten Aggregatwechsel konnte nur noch bei 67,6% (48/71)

der Patienten eine normwertige GFR bestimmt werden. 26,8% (19/71) hatten eine leicht- bis mittelgradig eingeschränkte und 5,6% (4/71) eine hochgradig eingeschränkte GFR.



**Abbildung 15: Boxplot: GFR zu den Zeitpunkten „Implantation“ und „erster Wechsel“;** deutliche Abnahme der GFR zwischen ICD-Implantation und erstem Aggregatwechsel; dargestellt sind Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung)

In der Studie wurde versucht, jedem Patienten der Population ein möglichst umfangreiches und vergleichbares Risikoprofil und Erkrankungsfeld zuzuordnen. Folgende Größen wurden als Risikofaktoren festgelegt: (Ehemaliger) Nikotinkonsum, arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, nicht-insulinpflichtiger und insulinpflichtiger Diabetes mellitus, positive Familienanamnese, Präadipositas sowie Adipositas Grad I, II und III. Somit war es prinzipiell möglich, als Patient null bis zu maximal sechs Risikofaktoren zugeordnet zu bekommen. Faktisch wiesen alle untersuchten Patienten mindestens einen der genannten Risikofaktoren auf: Lediglich einen

Risikofaktor hatten 5,6% (4/71 Patienten), 18,3% (13/71) wiesen zwei, 15,5% (11/71) drei, 33,8% (24/71) vier, 23,9% (17/71) fünf und 2,8% (2/71) sogar sechs Risikofaktoren auf. Im Mittel ergibt sich daraus eine durchschnittliche Anzahl von 3,6 (SD 1,3, Median 4,0, 25%-Perzentile 3,0, 75%-Perzentile 5,0, Min.1,0, Max.6,0) Risikofaktoren pro Patient.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Vorkommen der kardiovaskulären Risikofaktoren**

CVRF	Anzahl absolut	Prozent (%)
Nikotinabusus	38	53,5
arterielle Hypertonie	56	78,9
Hyperlipoproteinämie	46	64,8
nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus	20	28,2
insulinpflichtiger Diabetes mellitus	12	16,9
positive Familienanamnese	26	36,6
Präadipositas	32	45,1
Adipositas °I	19	26,8
Adipositas °II	5	7,0
Adipositas °III	2	2,8

Auch wichtig erscheinende Nebendiagnosen wurden in die Auswertung des Patientenkollektivs mit aufgenommen. Zu diesen zählen Herz- und Gefäßerkrankungen wie AV-Block Grad I, II und III, Bradykardie, zumindest einmaliges VHF sowie wiederholtes VHF beziehungsweise Arrhythmia absoluta, Vorhofflattern, Ventrikeltrombus, Stent-Implantation, Bypass-Operationen, Klappenersatz-Operationen, kardiale Dekompensation, Myokarditis, Myokardinfarkt, Apoplex, TIA und vorausgegangene Schrittmacher-Implantation, außerdem endokrinologische Störungen und möglicherweise ihre Folgen wie Hyperthyreose, Hypothyreose, diabetische Polyneuropathie, akutes Nierenversagen sowie chronische Niereninsuffizienz Grad II und III, Dialysepflichtigkeit, des Weiteren maligne Erkrankungen,

(Zustand nach) Radiatio sowie Chemotherapie, (ehemaliger) Alkoholabusus und Amphetaminabusus, Depression, Hyperurikämie und COPD.

Wie häufig die einzelnen Nebendiagnosen im untersuchten Patientenkollektiv vorkamen, zeigt Tabelle 4.

**Tabelle 4: Vorkommen der Nebendiagnosen**

Nebendiagnose	Anzahl absolut	Prozent (%)
AVB °I	7	9,9
AVB °II	2	2,8
AVB °III	7	9,9
Bradykardie	5	7,0
mindestens einmaliges VHF	22	31,0
wiederholt Arrhythmia absoluta/VHF	19	26,8
Vorhofflattern	6	8,5
Ventrikelthrombus	3	4,2
Stent-Implantation	16	22,5
Bypass-Operation	15	21,1
Klappenersatz-Operation	5	7,0
kardiale Dekompensation	13	18,3
Myokarditis	2	2,8
Myokardinfarkt	31	43,7
Apoplex	6	8,5
TIA	4	5,6
Schrittmacher-Implantation	6	8,5
Hyperthyreose	4	5,6
Hypothyreose	3	4,2
diabetische PNP	5	7,0
akutes Nierenversagen	5	7,0
chronische Niereninsuffizienz °II	12	16,9
chronische Niereninsuffizienz °III	9	12,7

Nebendiagnose	Anzahl absolut	Prozent (%)
Dialysepflichtigkeit	2	2,8
maligne Erkrankungen	11	15,5
Radiatio	7	9,9
Chemotherapie	2	2,8
Alkoholabusus	3	4,2
Amphetaminabusus	1	1,4
Depression	9	12,7
Hyperurikämie	11	15,5
COPD	7	9,9

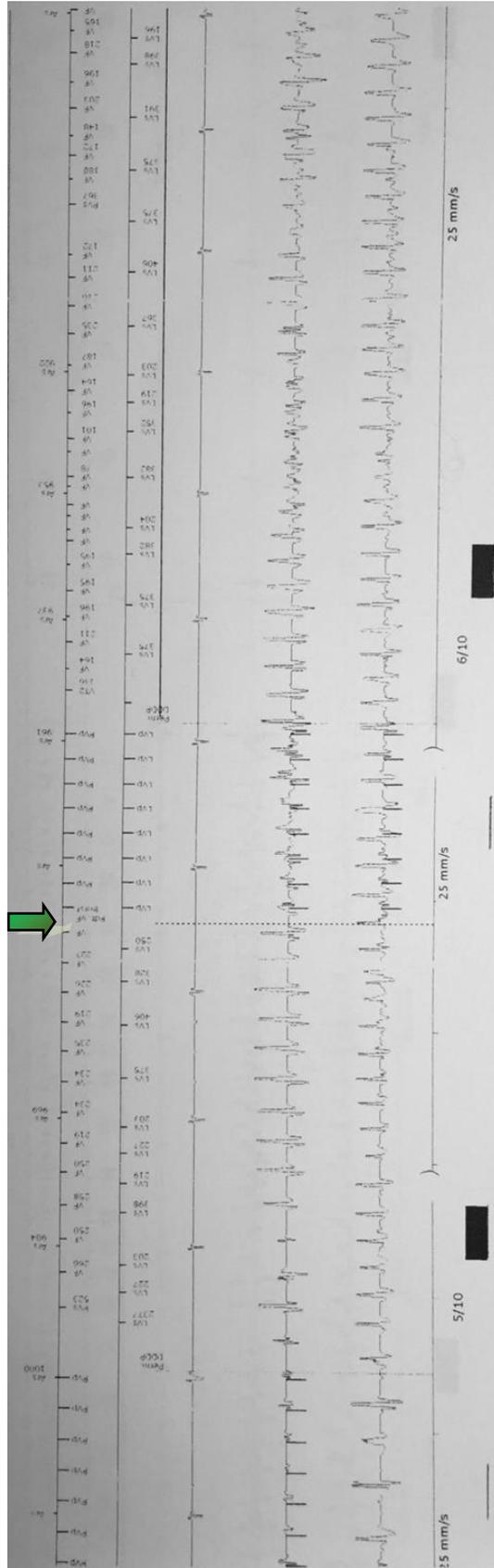
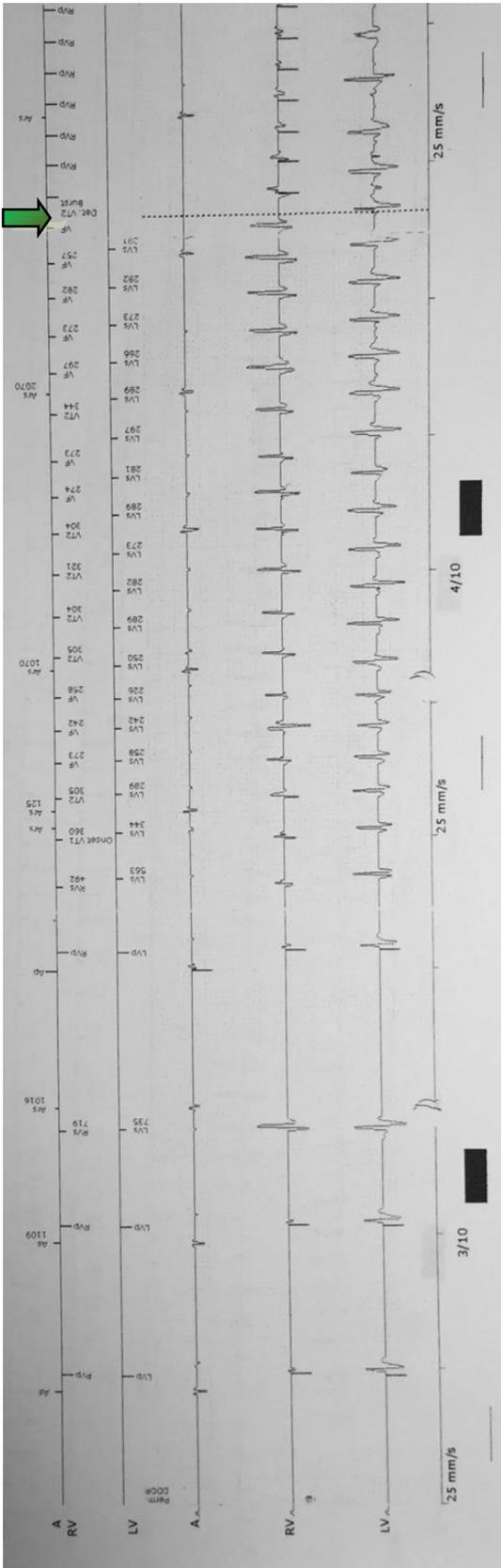
Zudem wurden verschiedene Medikamente des Patientenkollektivs, die während des Beobachtungszeitraums eingenommen wurden, für die Auswertung mit dokumentiert. Die Medikamente, auf die bei der Auswertung Wert gelegt wurde, waren Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten, Kalziumantagonisten und I<sub>f</sub>-Kanal-Hemmer sowie Diuretika, im Speziellen noch Aldosteronantagonisten, das Antiarrhythmikum Amiodaron und Antiarrhythmika der Gruppe 1 (Natriumkanal-Blocker), ASS, Phenprocoumon, Nitrate, Herzglycoside, Statine und schließlich noch Protonenpumpeninhibitoren (PPI).

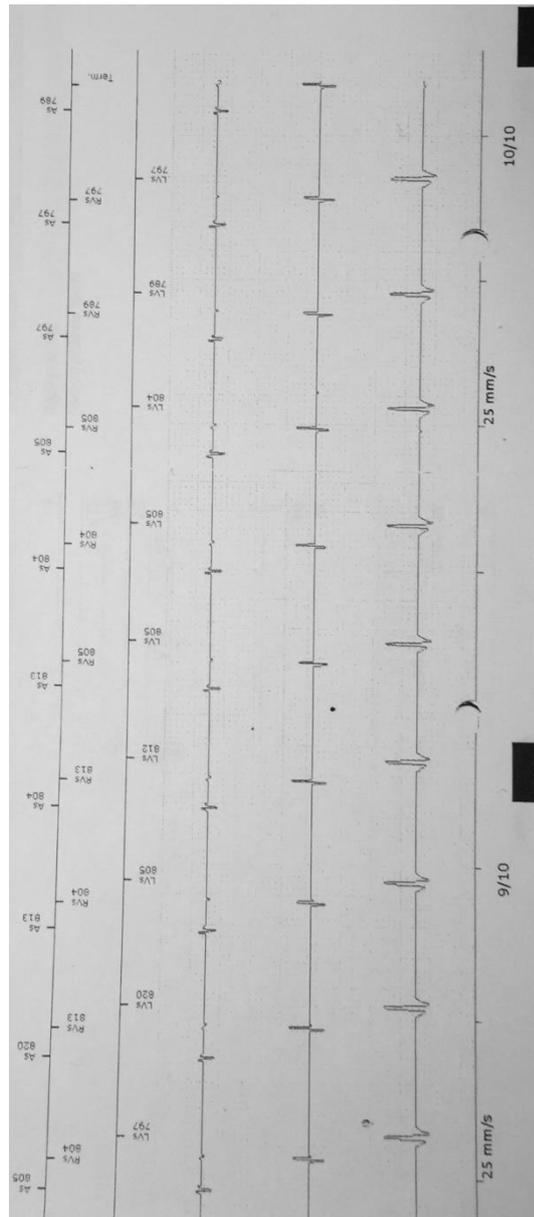
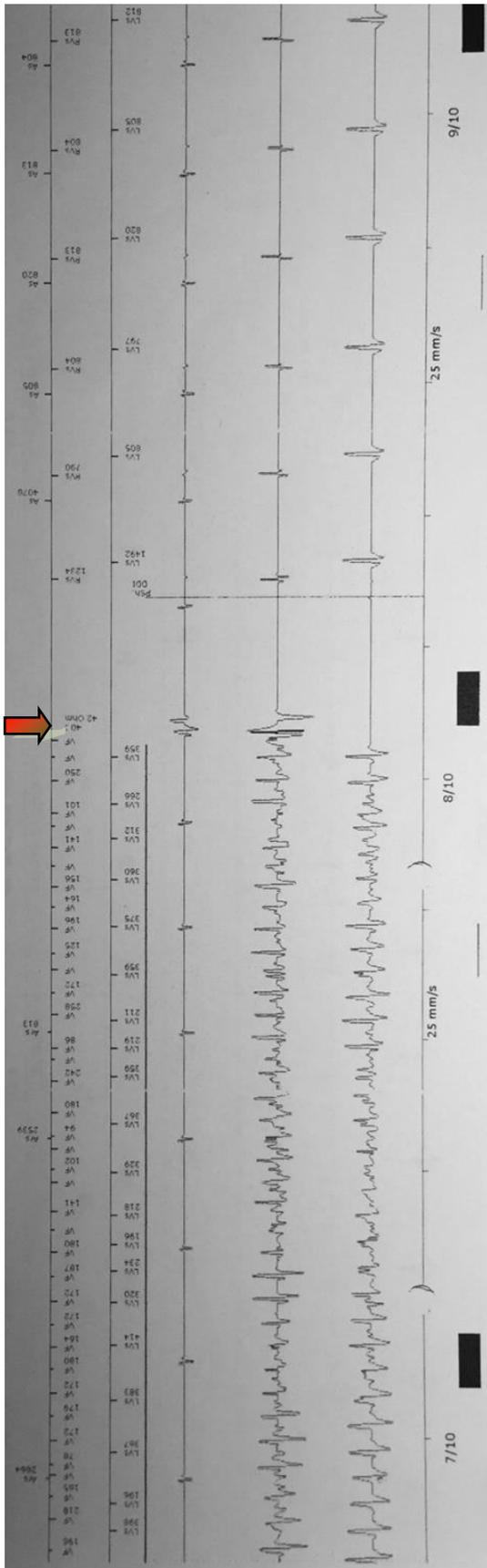
Die Häufigkeit, mit der die einzelnen Medikamente beziehungsweise Medikamentengruppen im Patientenkollektiv eingenommen wurden, zeigt Tabelle 5.

**Tabelle 5: Vorkommen der Medikamente**

<b>Medikament</b>	<b>Anzahl absolut</b>	<b>Prozent (%)</b>
Betablocker	67	94,4
ACE-Hemmer	61	85,9
AT1-Rezeptor-Antagonisten	18	25,4
Kalziumantagonisten	18	25,4
If-Kanal-Hemmer	4	5,6
Diuretika	66	93,0
Aldosteronantagonisten	20	28,2
Amiodaron	16	22,5
Klasse 1-Antiarrhythmika	2	2,8
ASS	51	71,8
Phenprocoumon	29	40,8
Nitrate	11	15,5
Herzglycoside	22	31,0
Statine	58	81,7
PPI	45	63,4

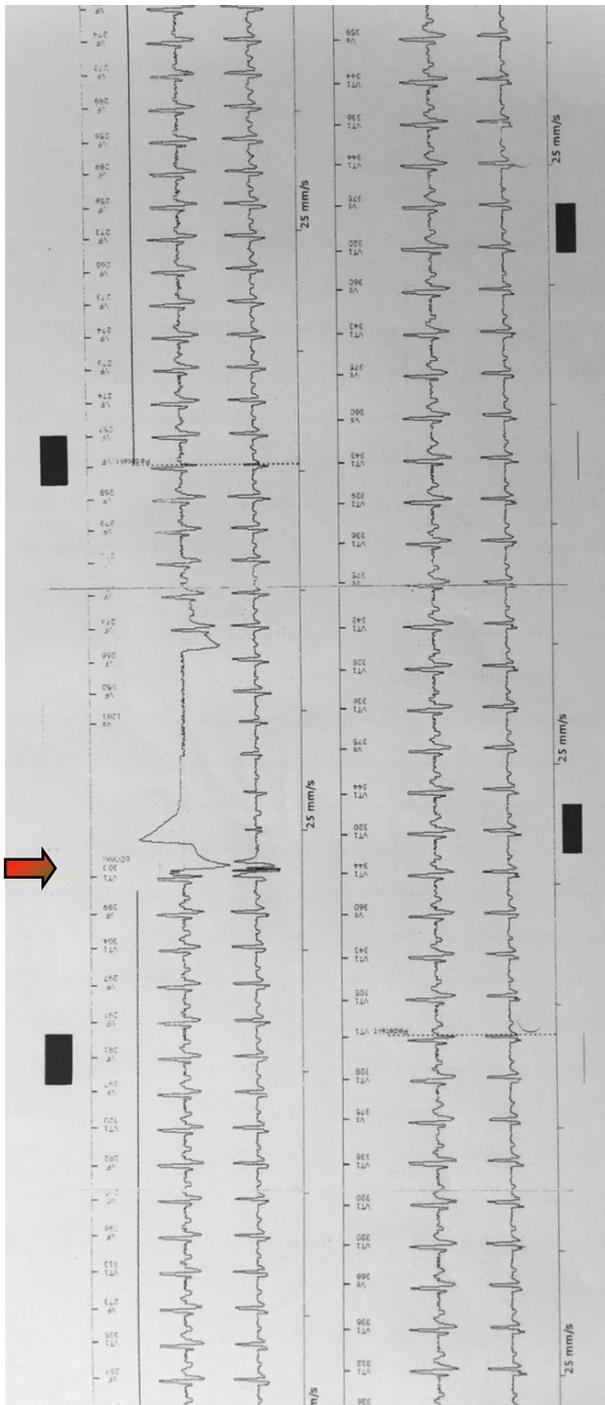
### 3.2 Beispielhafte adäquate Therapieabgabe des ICD im Patientenkollektiv



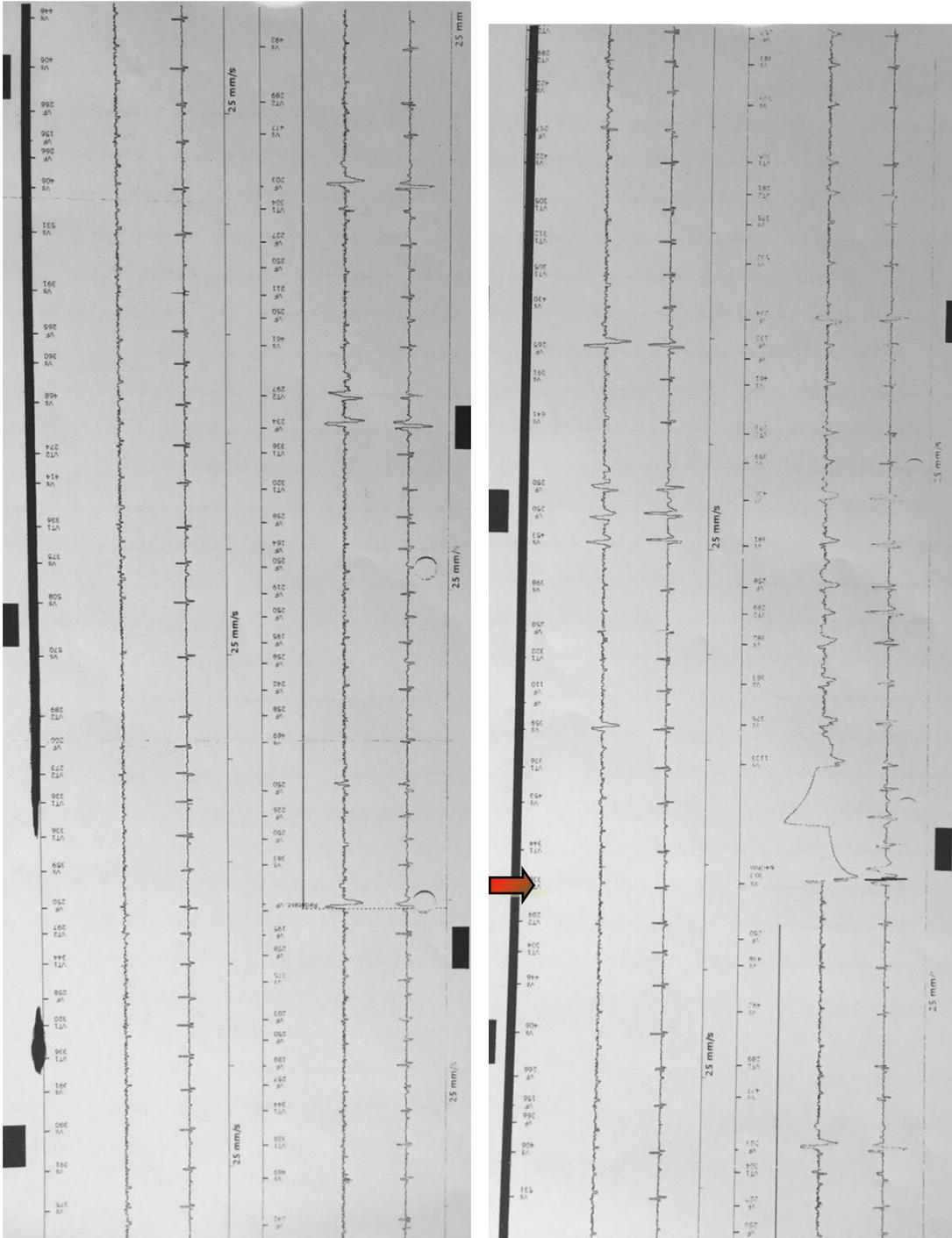


**Abbildung 16: Holterausdruck: adäquate ICD-Therapie bei VT mit Degeneration in VF, erfolgloser Versuch der Terminierung durch zweimaliges ATP (grüne Pfeile), erfolgreiche Terminierung durch einmalige Schockabgabe (roter Pfeil)**

### 3.3 Beispielhafte inadäquate Therapieabgaben des ICD im Patientenkollektiv



**Abbildung 17: Holterausdruck: inadäquate Schockabgabe (roter Pfeil) bei Sinustachykardie von circa 200 bpm**



**Abbildung 18: Holterausdruck: inadäquate Schockabgabe (roter Pfeil) bei Tachyarrhythmie**

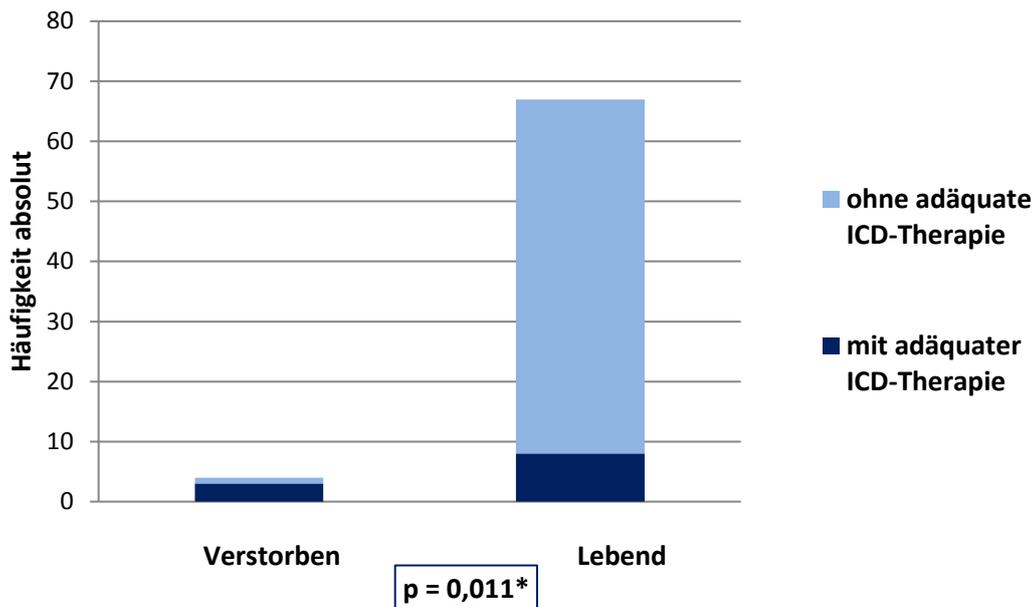
### 3.4 Auftreten adäquater ICD-Therapien

Die Subgruppenanalyse beinhaltet elf Patienten (15,5%), die während der gesamten Lebensdauer des ersten Aggregates keine, jedoch nach einem oder mehreren Aggregatwechseln im weiteren Verlauf noch mindestens eine adäquate Therapie durch den ICD bekamen.

Diese Teilnehmer zeigten im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Patienten, die keine adäquaten Therapien erhielten, im Mittel einen nicht signifikanten Trend für ein höheres Lebensalter sowohl bei Implantation (64,0 vs. 57,7, +6,3 Jahre,  $p=0,065$ ) (SD 9,3 vs. 11,8, Median 67,0 vs. 58,5, Min. 48,0 vs. 21,0, Max. 75,0 vs. 79,0) als auch beim ersten Aggregatwechsel (68,3 vs. 62,7, +5,6 Jahre,  $p=0,125$ ) (SD 10,4 vs. 11,5, Median 71,0 vs. 62,0, Min. 48 vs. 26, Max. 80 vs. 83).

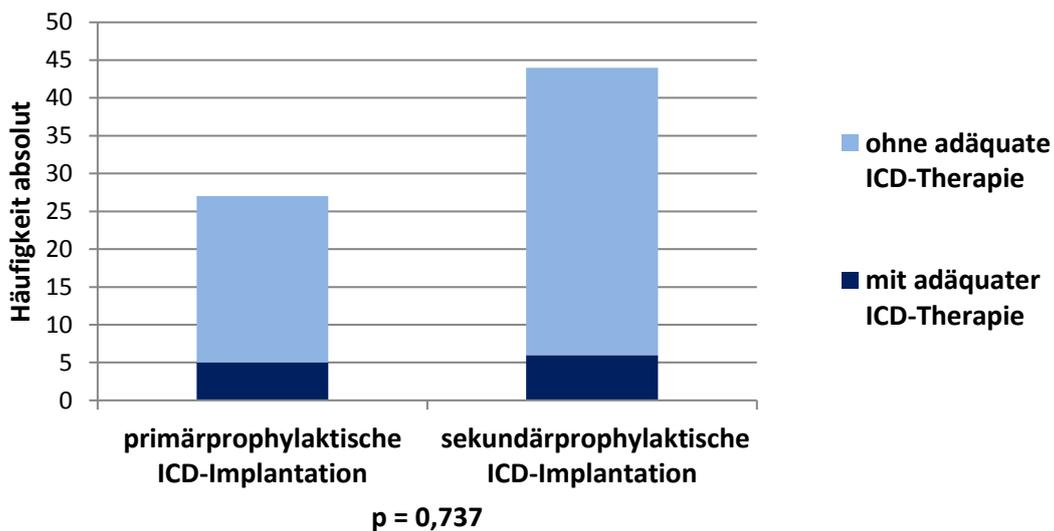
Bei den eingeschlossenen Patienten, die im Verlauf des Untersuchungszeitraums der Studie eine adäquate ICD-Therapie erhielten, handelte es sich ausschließlich um Männer. 18,6% (11/59) aller männlichen Patienten waren hiervon betroffen, hingegen bedurfte es bei keiner Patientin eines therapeutischen Eingreifens seitens des ICDs (0%, 0/12). Damit ergab sich ein Trend zu mehr erforderlichen Therapien beim männlichen Geschlecht als beim weiblichen, der statistisch jedoch nicht signifikant war ( $p=0,191$ ).

Von allen Patienten des Kollektivs, die bis zum Ende des Untersuchungszeitraums verstorben waren, erfuhren 75% (3/4) eine adäquate ICD-Therapie. Dies war ein signifikant höherer Anteil an Patienten als bei den noch Lebenden, die in nur 11,9% der Fälle (8/67) notwendige Therapien erhielten ( $p=0,011$ ) (Abbildung 19).



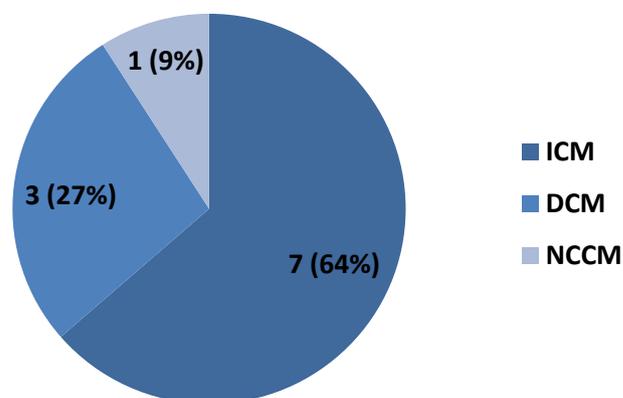
**Abbildung 19:** Bei am Ende des Beobachtungszeitraums verstorbenen Patienten größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei überlebenden Patienten,  $p=0,011$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

Adäquate Therapien traten nicht signifikant ( $p=0,737$ ) häufiger bei Patienten mit primärprophylaktischer Defibrillator-Implantation auf, nämlich bei 18,5% der Personen dieses Kollektivs (5/27), bei Teilnehmern mit sekundärprophylaktischer Indikation kamen sie hingegen nur bei 13,6% (6/44) vor (Abbildung 20).



**Abbildung 20:** kein Unterschied bzgl. des Auftretens adäquater ICD-Therapien bei Patienten mit primär- vs. sekundärprophylaktischer ICD-Implantation,  $p=0,737$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

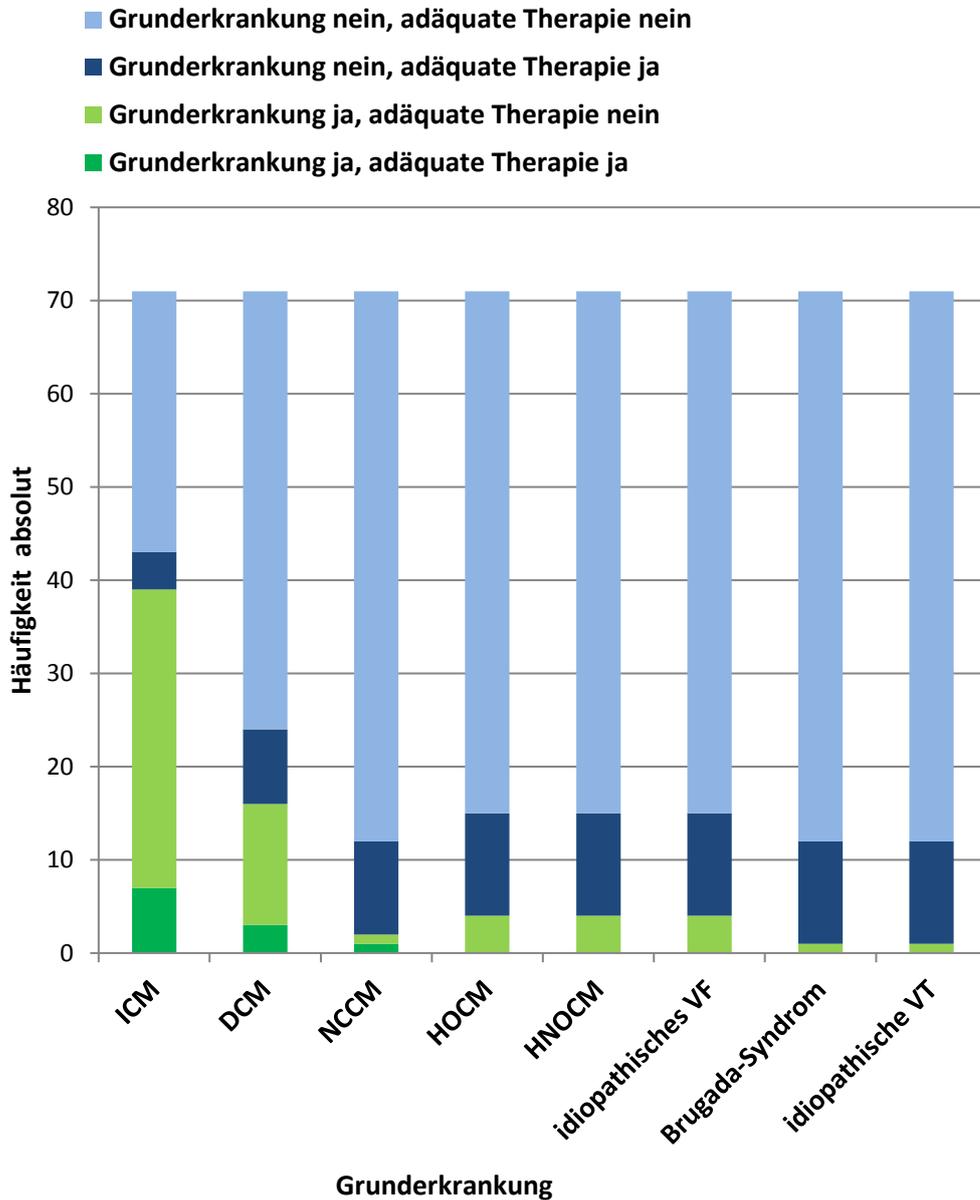
Hinsichtlich der Grunderkrankungen fanden sich bei den elf Patienten mit adäquater ICD-Therapie sowohl Patienten mit ICM, DCM als auch mit NCCM (Abbildung 21).



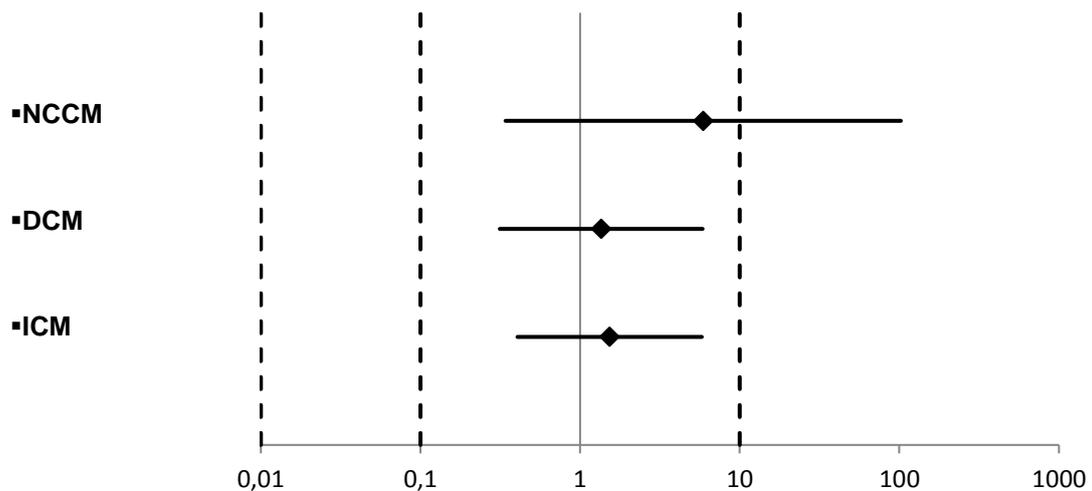
**Abbildung 21: Verteilung der Hauptdiagnosen bei Patienten mit adäquater ICD-Therapie**

Von allen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie erhielten 17,9% (7/39) im Verlauf eine notwendige ICD-Therapie und damit nicht signifikant ( $p=0,743$ ) mehr als die Patienten ohne ischämische Kardiomyopathie, die in 12,5% der Fälle (4/32) eine Therapie benötigten. 18,8% (3/16) der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie brauchten im beobachteten Zeitraum den Defibrillator, bei den Patienten ohne DCM waren es mit 14,5% (8/55) nicht signifikant weniger ( $p=0,702$ ). Von den untersuchten Personen mit Non-Compaction-Kardiomyopathie brauchte eine von zwei Personen (50%) eine adäquate Therapie durch den ICD, die andere kam ohne Eingreifen des Defibrillators aus. Im Vergleich dazu benötigten 14,5% (10/69) der Patienten mit einer anderen Indikation als NCCM eine adäquate Therapie durch ihr implantiertes Aggregat und damit nicht signifikant weniger ( $p=0,288$ ). Die aufgrund der Diagnose Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie eingesetzten Geräte gaben bei keinem der beobachteten Patienten eine adäquate Therapie ab (0%, 0/4), wohingegen mit 16,4% (11/67) ein nicht signifikant größerer Anteil der Patienten ohne HOCM eine notwendige Therapie erhielt ( $p=1,000$ ). Dieselben Ergebnisse ließen sich bei den Indikationen hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie sowie idiopathisches Kammerflimmern feststellen. Der einzelne Patient mit Brugada-Syndrom sowie derjenige mit idiopathischer Kammertachykardie

bekam jeweils keine notwendige Therapie durch den ICD (0%, 0/1), von den restlichen Patienten mit anderen Hauptdiagnosen profitierten jeweils mit 15,7% (11/70) nicht signifikant mehr Personen von adäquaten Behandlungen durch ihr Implantat ( $p=1,000$ ).



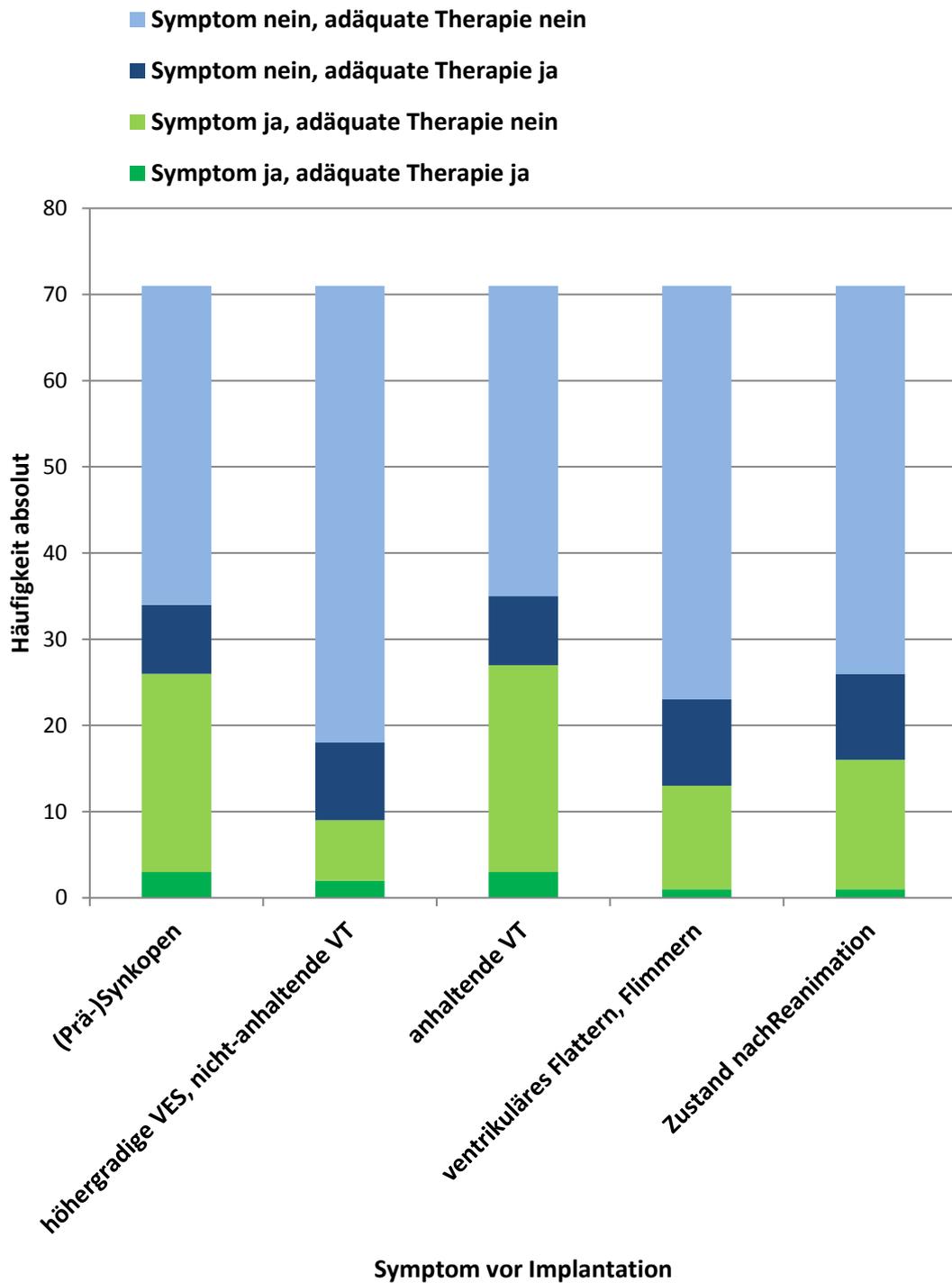
**Abbildung 22:** Auftreten adäquater ICD-Therapien bei den verschiedenen Hauptdiagnosen (dunkelgrün) im Vergleich zu adäquaten ICD-Therapien bei Patienten ohne die jeweilige Hauptdiagnose (dunkelblau)



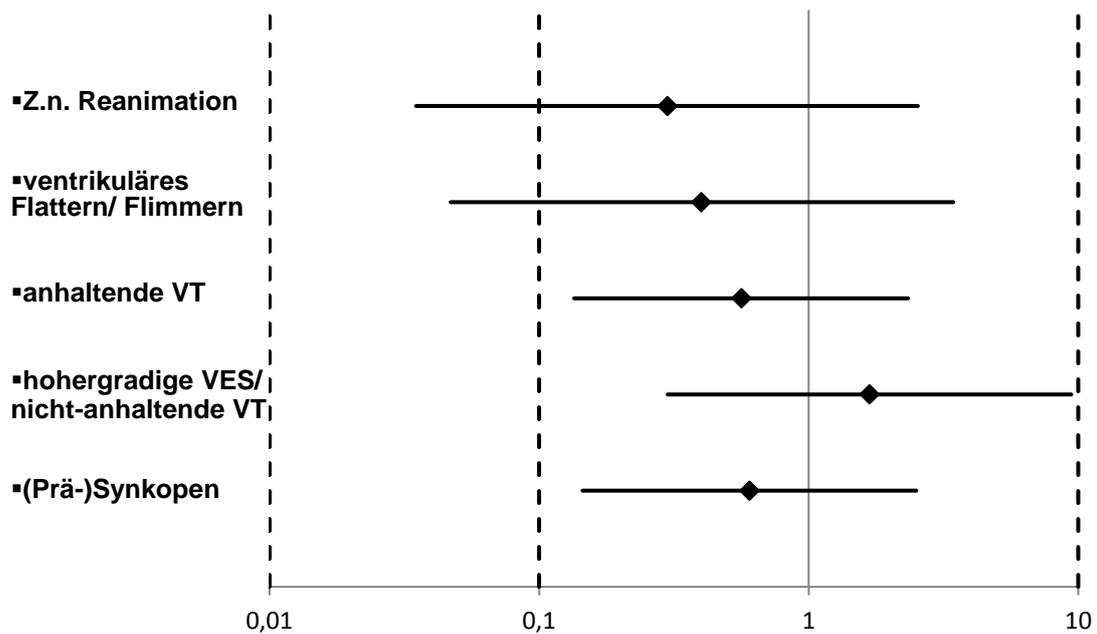
**Abbildung 23: Forestplot: keine der Hauptdiagnosen des Kollektivs begünstigt das oder schützt vor dem Auftreten adäquater ICD-Therapien; dargestellt sind die Quotenverhältnisse; für die Hauptdiagnosen „HOCM“, „HNOCM“, „idiopathisches VF“, „Brugada-Syndrom“, „idiopathische VT“ keine Quotenverhältnisse berechenbar, daher nicht Inhalt dieser Darstellung**

Auch vor der Implantation aufgetretene Symptome wurden im Hinblick auf adäquate Therapieabgaben untersucht: (Prä-)Synkopen gingen nur bei 11,5% (3/26) aller Patienten, die zumindest einmal vor Implantation (beinahe) das Bewusstsein verloren hatten, mit einer im weiteren Verlauf benötigten ICD-Therapie einher. Hingegen profitierten in dem Kollektiv ohne vorausgegangene (prä-)synkopale Zustände 17,8% (8/45) und damit nicht signifikant mehr Patienten von einer späteren Defibrillator-Therapie ( $p=0,735$ ). Zwei der neun Patienten (22,2%) mit höhergradigen ventrikulären Extrasystolen oder nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien profitierten von einer Therapie durch den ICD. Damit ergibt sich in der Patientengruppe mit adäquaten Therapien bei diesen Patienten im Vergleich zu den Patienten ohne höhergradige VES bzw. nicht anhaltende VTs, von denen 14,5% (9/62) eine adäquate Therapie benötigten, kein signifikanter Unterschied ( $p=0,622$ ). In dem Kollektiv mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien vor Implantation hatten hingegen mit 11,1% nicht signifikant weniger Personen (3/27) ein notwendiges Therapieereignis seitens des ICDs als in dem Kollektiv ohne anhaltende VTs mit 18,2% (8/44) der Patienten ( $p=0,515$ ). Auch bei vor der Implantation aufgetretenem Kammerflattern oder -flimmern hatten nicht signifikant ( $p=0,676$ ) weniger Personen (7,7%, 1/13) später eine notwendige Therapie durch den ICD

als jene ohne ventrikuläres Flattern bzw. Flimmern (17,2%, 10/58). Zuvor reanimationspflichtige Patienten hatten ebenfalls im Verlauf mit 6,3% (1/16) ein nicht signifikant geringeres Risiko, eine adäquate Therapie zu benötigen, als die Patienten ohne Reanimation in der Vorgeschichte, die zu 18,2% (10/55) eine notwendige Therapie durch den implantierbaren Defibrillator erhielten ( $p=0,436$ ). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nur 12,5% (6/48) der vor Implantation symptomatischen Patienten, das heißt Patienten mit (nicht) anhaltender VT oder höhergradigen VES, (Prä-)Synkopen, ventrikulärem Flimmern/ Flattern oder bzw. und Zustand nach Reanimation, eine spätere adäquate ICD-Therapie erhielten, wohingegen nicht signifikant mehr ( $p=0,319$ ) der zuvor asymptomatischen Patienten, nämlich 21,7% (5/23), im weiteren Verlauf eine notwendige Therapie bekamen.



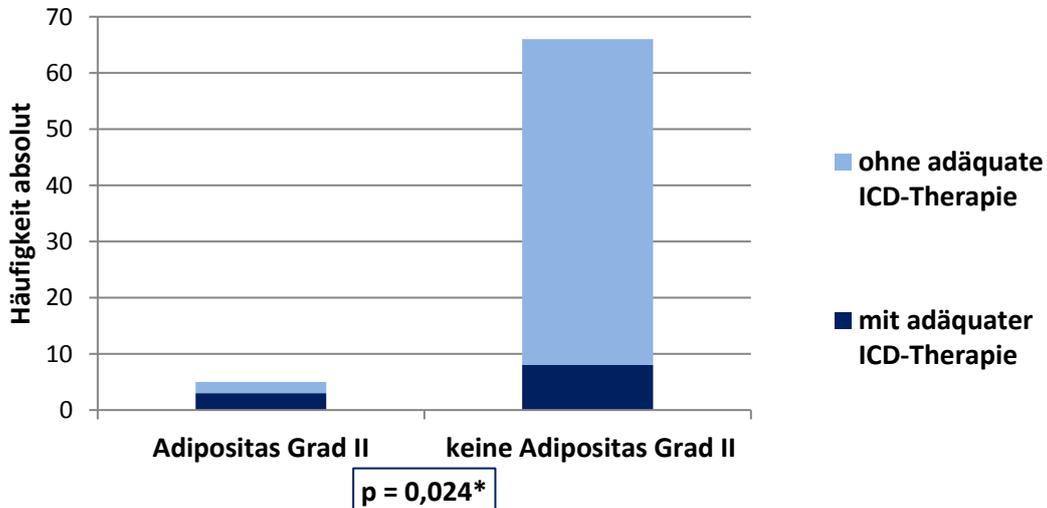
**Abbildung 24:** Auftreten adäquater ICD-Therapien bei Vorliegen verschiedener Symptome (dunkelgrün) im Vergleich zu adäquaten ICD-Therapien bei Patienten ohne die jeweiligen Symptome (dunkelblau)



**Abbildung 25: Forestplot: keines der Symptome des Kollektivs vor ICD-Implantation begünstigt das oder schützt vor dem Auftreten adäquater ICD-Therapien; dargestellt sind die Quotenverhältnisse**

Bei der Untersuchung des Vorliegens der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert mit dem späteren Auftreten adäquater Therapien zeigen sich die folgenden Ergebnisse: Patienten mit aktuellem oder vergangennem Nikotinabusus hatten ein nicht signifikant ( $p=0,527$ ) erhöhtes Risiko für das Auftreten notwendiger ICD-Therapien. Im Kollektiv der (ehemaligen) Raucher waren 18,4% (7/38) betroffen, die Nichtraucher erfuhren nur zu 12,1% (4/33) adäquate Therapien. Bei einem arteriellen Hypertonus war das Risiko für das Auftreten adäquater Therapien mit 16,1% (9/56) ebenfalls nicht signifikant ( $p=1,000$ ) gegenüber dem Risiko der Patienten ohne Hypertonie mit 13,3% (2/15) erhöht. Auch Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie hatten mit 17,4% (8/46) ein nicht signifikant ( $p=0,736$ ) erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit adäquater Therapien gegenüber der Patientengruppe ohne Hyperlipoproteinämie, die in 12% (3/25) ICD-Therapien benötigte. Das Kollektiv mit einer positiven Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen ging in 15,4% (4/26) mit adäquaten ICD-Therapien einher, wobei sich kein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit negativer Familienanamnese zeigte, die in 15,6% (7/45) der Fälle eine

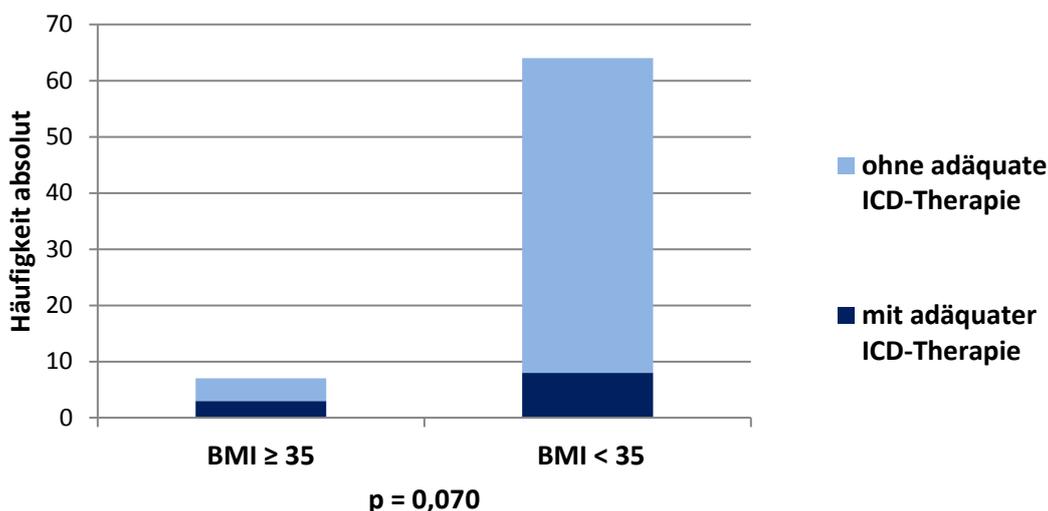
notwendige Therapie erhielten ( $p=1,000$ ). Bei der Untersuchung auf die Risikofaktoren Adipositas und Diabetes mellitus zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse: Präadipöse Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 29,9 hatten gegenüber Patienten außerhalb dieses Bereichs mit 18,8% (6/32) gegenüber 12,8% (5/39) ein nicht signifikant ( $p=0,527$ ) erhöhtes Risiko für adäquate Therapien. Patienten mit Adipositas Grad I im BMI-Bereich von 30 bis 34,9 hatten hingegen mit 10,5% (2/19) ein nicht signifikant ( $p=0,715$ ) vermindertes Risiko im Vergleich zu Teilnehmern mit anderen BMI-Werten und einem Risiko von 17,3% (9/52) für adäquate ICD-Therapien. Im Gegensatz zu diesen nicht signifikanten Ergebnissen zeigte sich eine Adipositas-Grad II mit einem BMI zwischen 35 und 39,9 als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten notwendiger Therapien seitens des implantierbaren Defibrillators. Während Patienten im Bereich dieser BMI-Werte zu 60% (3/5) adäquate Therapien erfuhren, waren es bei den Patienten anderer BMI-Bereiche nur 12,1% (8/66) ( $p=0,024$ ) (Abbildung 26).



**Abbildung 26:** bei Patienten mit Adipositas °II größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten mit BMI-Werten außerhalb dieses Bereichs;  $p=0,024$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

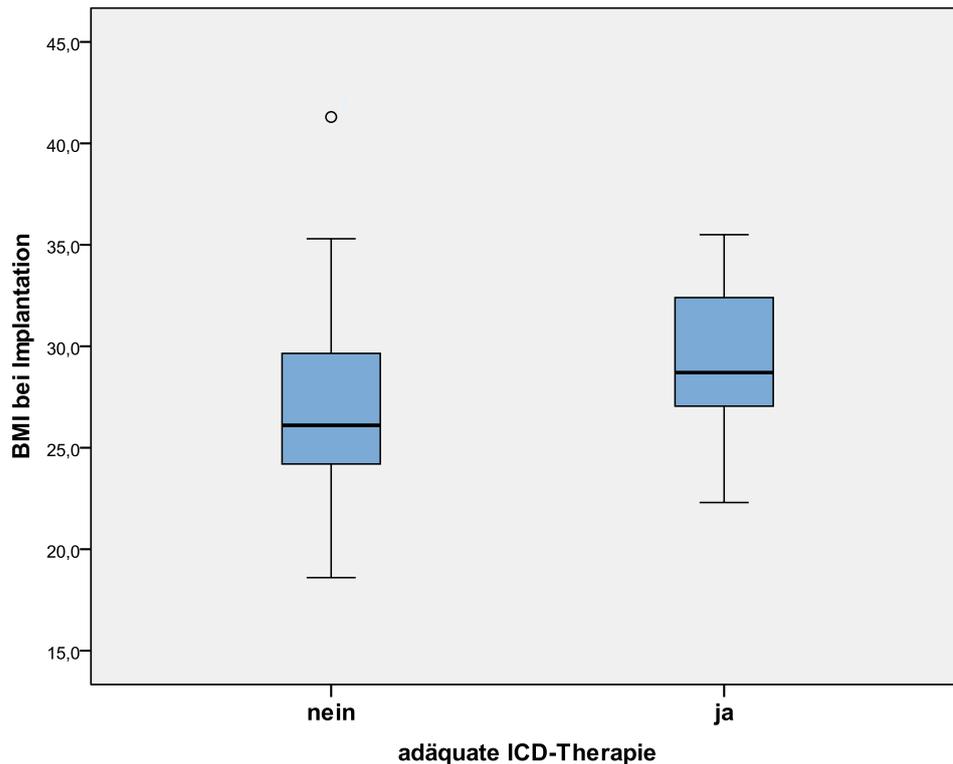
Die beiden Patienten mit einer Adipositas Grad III, das heißt einem BMI von mindesten 40, brauchten in der gesamten Beobachtungszeit keine Therapien durch ihren ICD (0%). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu den

Untersuchten mit geringeren BMI-Werten, die zu 15,9% (11/69) adäquate Therapien erfuhren ( $p=1,000$ ). Zusammengefasst heißt das, dass Patienten mit einem BMI von 25 bis 34,9 ein mit 15,7% (8/51) kaum erhöhtes Risiko ( $p=1,000$ ) für notwendige ICD-Therapien gegenüber den restlichen Patienten mit insgesamt 15,0% (3/20) adäquaten Therapien hatten. Im Gegensatz dazu zeigten Personen mit einem BMI von mindestens 35 mit 42,9% (3/7) einen deutlichen Trend für erhöhte adäquate Therapieraten im Vergleich zu allen Patienten mit geringerem BMI, bei denen zusammengenommen in 12,5% (8/64) der Fälle notwendige Therapien auftraten; dieser Trend verfehlte jedoch das Signifikanzniveau ( $p=0,070$ ) (Abbildung 27).



**Abbildung 27:** bei Patienten mit einem BMI $\geq$ 35 nicht signifikant größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten mit einem BMI<35;  $p=0,070$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

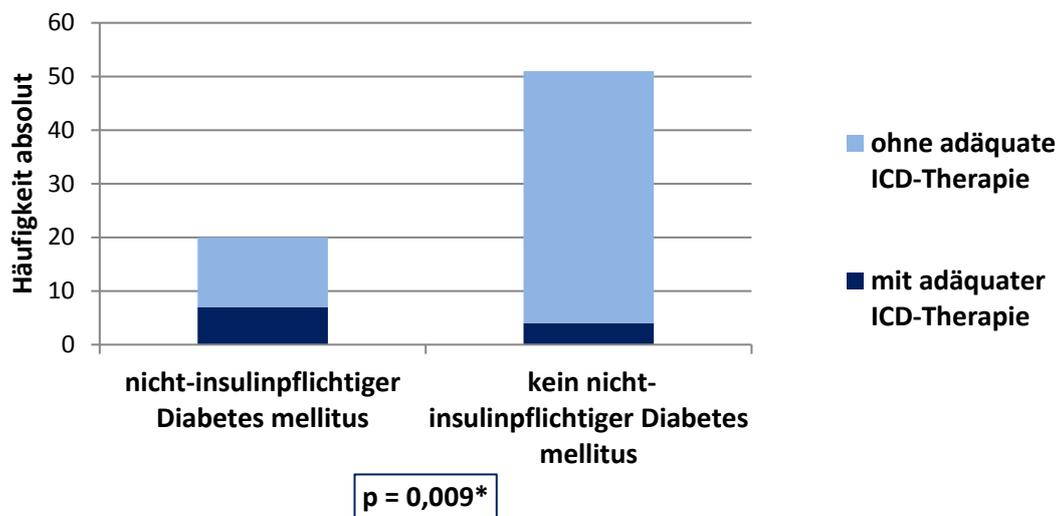
Den BMI-Wert in absoluten Zahlen genommen, zeigten sich bei Patienten mit adäquaten Therapien im Verlauf deutlich, aber nicht signifikant höhere BMI-Werte bei Implantation mit einem mittleren BMI von 29,2 (SD 3,9, Median 28,7, Min. 22,3, Max. 35,5) als bei Patienten ohne notwendige ICD-Therapie mit einem Durchschnitts-BMI von nur 26,9 bei Implantation (SD 4,1, Median 26,1, Min. 18,6, Max. 41,3) ( $p=0,096$ ) (Abbildung 28).



**Abbildung 28: Boxplot:** durchschnittlich nicht signifikant höhere BMI-Werte zum Zeitpunkt der Implantation bei Patienten mit adäquater ICD-Therapie gegenüber Patienten ohne adäquate Therapie,  $p=0,096$ , Bestimmung mittels Welch's-t-Test; dargestellt sind Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung)

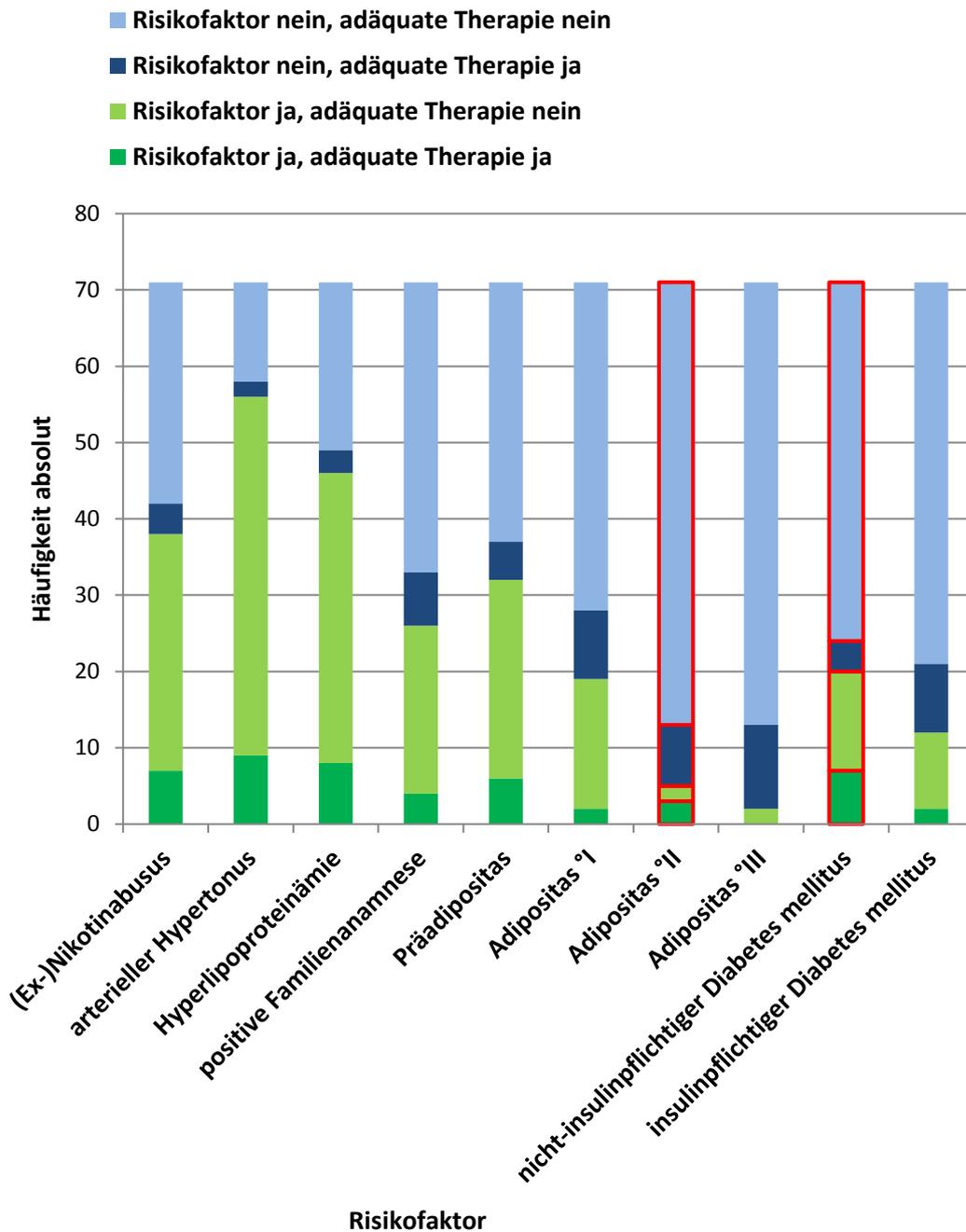
Auch zum Zeitpunkt des ersten Wechsels ließen sich nicht signifikant höhere BMI-Werte mit im Mittel 30,1 (SD 4,2, Median 27,6, Min. 26,4, Max. 36,1) bei Untersuchten mit im Verlauf adäquaten Therapieabgaben erkennen als bei Patienten ohne notwendige ICD-Therapien, die einen durchschnittlichen BMI von 28,5 (SD 6,5, Median 26,9, Min. 18,6, Max. 65,8) dokumentiert hatten ( $p=0,107$ ).

Für Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich mit 28,1% (9/32) insgesamt ein signifikant ( $p=0,018$ ) höheres Risiko für die Notwendigkeit adäquater Therapien als für Patienten ohne Diabetes, die nur in 5,1% (2/39) der Fälle eine Therapie benötigten. Näher untersucht betraf dieses Risiko besonders nicht-insulinpflichtige Diabetes-Patienten, die mit 35% (7/20) signifikant mehr ( $p=0,009$ ) adäquate Therapien benötigten als Personen ohne Diabetes oder mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus, die in 7,8% (4/51) adäquat behandelt werden mussten (Abbildung 29).

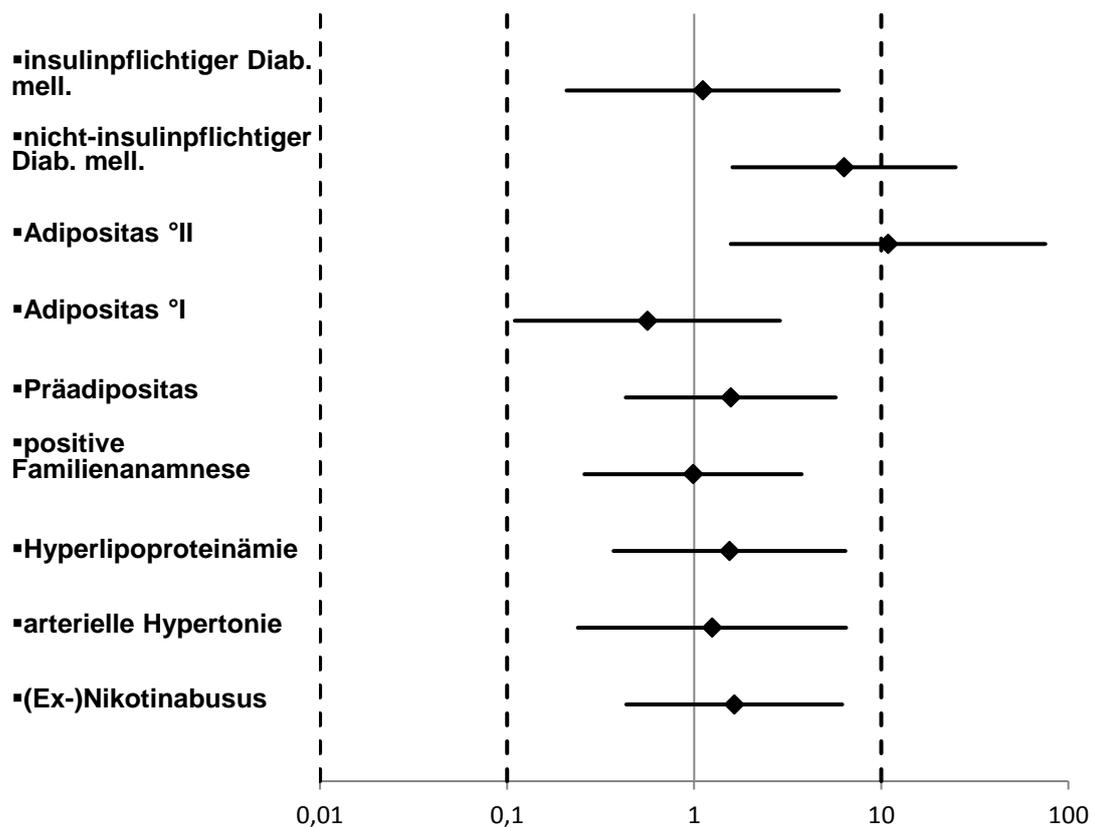


**Abbildung 29:** bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diab. mell. größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne oder mit insulinpflichtigem Diab. mell.;  $p=0,009$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

Die eingeschlossenen Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes hatten mit 16,7% (2/12) gegenüber 15,3% (9/59) im Kollektiv ohne insulinpflichtigem Diabetes mellitus kein signifikant erhöhtes Risiko für adäquate ICD-Therapien ( $p=1,000$ ).



**Abbildung 30: Auftreten adäquater ICD-Therapien bei den verschiedenen Risikofaktoren (dunkelgrün) im Vergleich zu adäquaten ICD-Therapien bei Patienten ohne den jeweiligen Risikofaktor (dunkelblau); rote Markierung bei signifikanten Unterschieden**

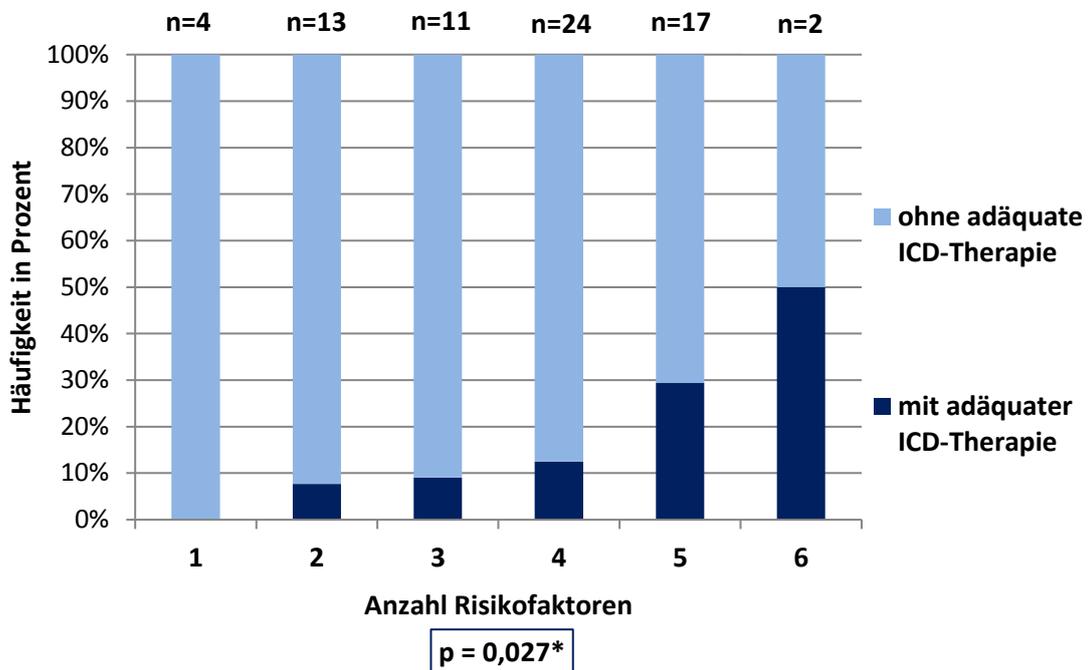


**Abbildung 31: Forestplot: die Risikofaktoren „insulinpflichtiger Diabetes mellitus“ sowie „Adipositas °II“ begünstigen das Auftreten adäquater ICD-Therapien; dargestellt sind die Quotenverhältnisse; für den Risikofaktor „Adipositas °III“ kein Quotenverhältnis berechenbar, daher nicht Inhalt dieser Darstellung**

Alle genannten kardiovaskulären Risikofaktoren zusammengenommen zeigten Patienten mit mehr als drei vorhandenen Risikofaktoren mit 20,9% (9/43) einen Trend für ein erhöhtes Risiko von adäquaten ICD-Therapien, der jedoch nicht signifikant war ( $p=0,181$ ) gegenüber den Patienten mit maximal drei der Risikofaktoren, die in ihrem Kollektiv im Vergleich nur ein 7,1%iges Risiko (2/28) für die Notwendigkeit einer Defibrillator-Therapie hatten.

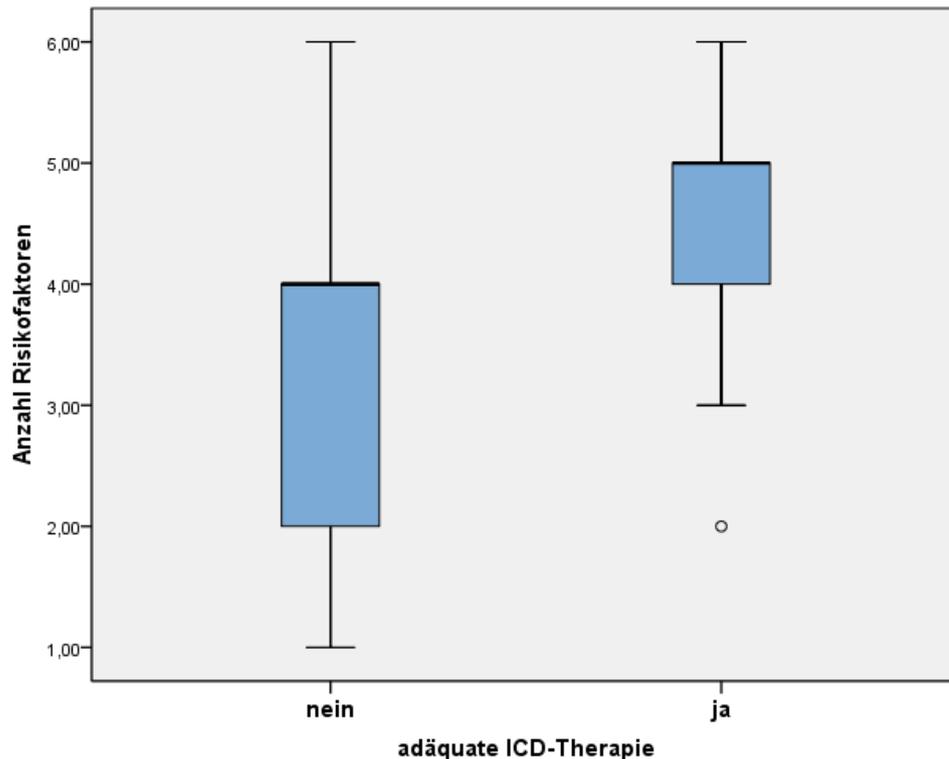
Das Risiko für eine adäquate Therapie steigerte sich von 0% (0/4) bei Patienten mit nur einem Risikofaktor über 7,7% (1/13) bei jenen mit zwei, 9,1% (1/11) bei Personen mit drei, 12,5% (3/24) mit vier, 29,4% (5/17) bei Probanden mit fünf bis hin zu 50% (1/2) bei Patienten mit insgesamt sechs kardiovaskulären Risikofaktoren. Somit war insgesamt eine signifikante Zunahme der adäquaten

Therapieabgaben durch den ICD mit ansteigender Risikofaktorenanzahl zu erkennen ( $p=0,027$ ) (Abbildung 32).



**Abbildung 32: mit steigender Anzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten steigendes Risiko für adäquate Therapien;  $p=0,027$ , Bestimmung mittels Mann-Whitney-U-Test; als Risikofaktoren definiert waren (ehemaliger) Nikotinkonsum, arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse sowie (Prä-)Adipositas**

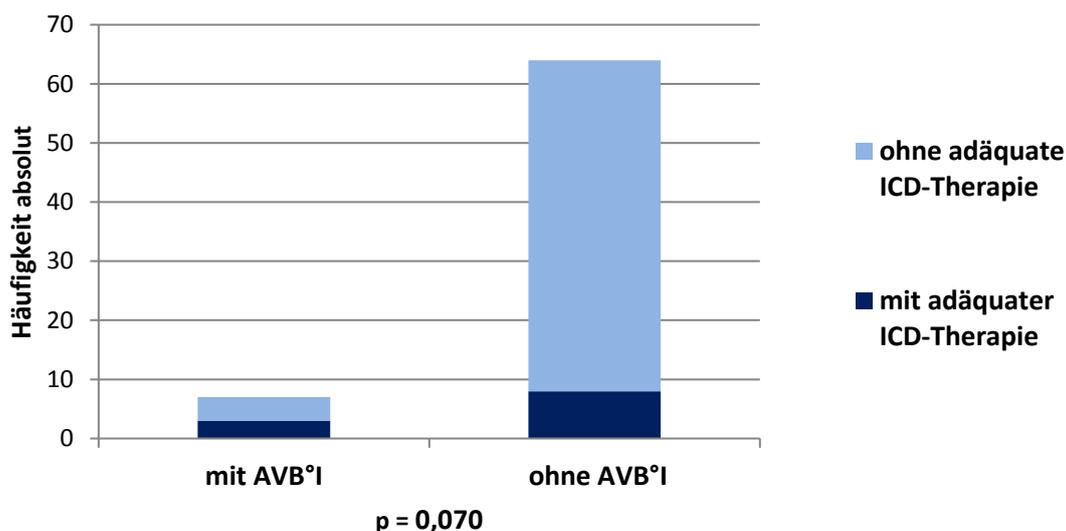
Patienten mit notwendiger ICD-Therapie hatten dabei im Mittel knapp einen Risikofaktor mehr dokumentiert als das Kollektiv ohne adäquate Therapieabgaben (4,4 vs. 3,5 Risikofaktoren) (SD 1,1 vs. 1,3, Median 5,0 vs. 4,0, Min. 2,0 vs. 1,0, Max. 6,0 vs. 6,0) (Abbildung 33).



**Abbildung 33: Boxplot:** durchschnittlich ein Risikofaktor mehr bei Patienten mit als bei Patienten ohne adäquate ICD-Therapie; dargestellt sind Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung)

Auch die dokumentierten Nebendiagnosen des Patientenkollektivs wurden auf relevante Prädiktoren für adäquate Therapien im weiteren Verlauf nach dem ersten Aggregatwechsel untersucht: So ging unter anderem ein stattgehabter Myokardinfarkt mit einem nicht signifikant erhöhten Risiko für spätere notwendige Therapien einher. Während Patienten mit Zustand nach Infarkt diese Therapien in 19,4% (6/31) der Fälle bekamen, waren es nur 12,5% (5/40) der Nicht-Infarkt-Patienten ( $p=0,516$ ). Vorausgegangene invasive Koronarinterventionen beziehungsweise Stentimplantationen gingen hingegen mit einer nicht-signifikanten ( $p=0,436$ ) Verringerung des Risikos einher. Brauchten in der Gruppe mit vorheriger Stentimplantation 6,3% (1/16) der Patienten eine adäquate Therapie, so waren es 18,2% (10/55) der Patienten ohne Stent. Auch Patienten mit Bypass-Operationen hatten mit 13,3% (2/15) ein nicht signifikant niedrigeres Risiko für notwendige ICD-Therapien als jene ohne Bypässe mit einem 16,1%igen Risiko (9/56) ( $p=1,000$ ). Eine Klappenersatz-Operation oder Klappenrekonstruktion wies keine signifikante

Risikoerhöhung für adäquate ICD-Therapien auf. Während keine der Personen mit Klappenoperation (0,0%, 0/5) eine adäquate Therapie bekam, waren es bei der Patientengruppe ohne Klappenoperation 16,7% (11/66) ( $p=1,000$ ). Sechs Patienten war bereits vor der ICD-Implantation ein Herzschrittmacher eingesetzt worden. Von diesen Patienten benötigte keiner eine notwendige ICD-Therapie (0%). Nicht signifikant häufiger mit 16,9% (11/65) brauchten Patienten ohne vorherige Herzschrittmacherversorgung eine adäquate Therapie ( $p=0,581$ ). Patienten mit einem AV-Block waren insgesamt mit 20% (3/15) nicht signifikant ( $p=0,689$ ) häufiger therapiepflichtig als Patienten ohne AV-Block mit 14,3% (8/56). Besonders der AV-Block ersten Grades wies eine stärkere, aber nicht signifikante ( $p=0,070$ ) Risikoerhöhung für eine adäquate Therapie auf: Bei Patienten mit AV-Block ersten Grades bekamen 42,9% (3/7) eine adäquate Therapie durch den ICD, bei Patienten ohne AV-Block oder mit höhergradigem Blockbild waren es hingegen nur 12,5% (8/64) (Abbildung 34).

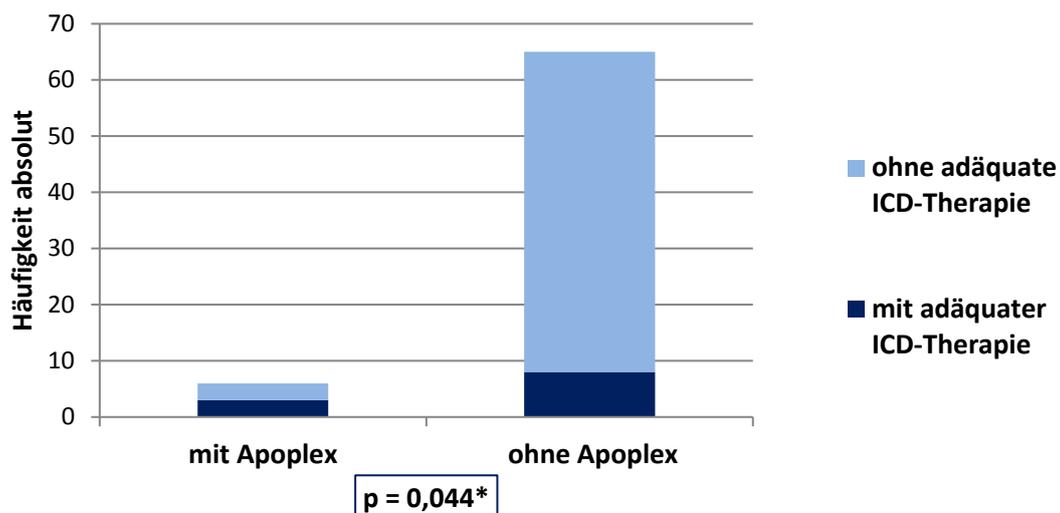


**Abbildung 34:** bei Patienten mit AVB <sup>°I</sup> nicht signifikant größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne oder mit höhergradigem AVB;  $p=0,070$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

Von den Patienten mit AV-Block Grad zwei oder drei benötigte hingegen keiner eine Therapie. Somit war das Risiko bei Patienten mit AV-Block Grad zwei 0% (0/2) und damit nicht signifikant ( $p=1,000$ ) geringer als bei Patienten ohne AV-Block zweiten Grades mit 15,9% (11/69) sowie bei Patienten mit AV-

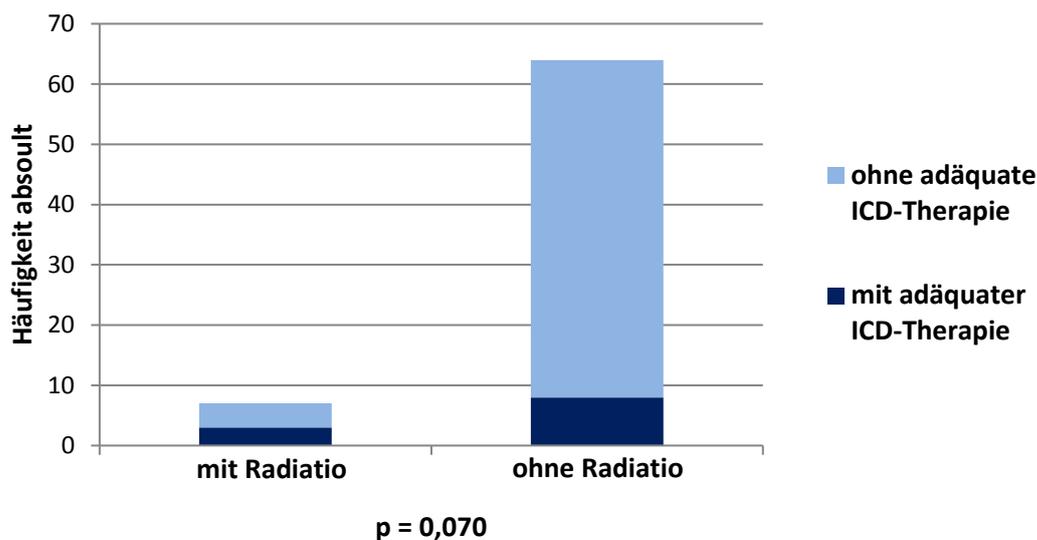
Block Grad drei 0% (0/7) und auch hier nicht signifikant niedriger ( $p=0,586$ ) als bei Patienten ohne AV-Block dritten Grades mit 17,2% (11/64).

Eine Bradykardie ging bei keiner der Personen mit dieser Rhythmusstörung (0%, 0/5) mit einer adäquaten ICD-Therapie einher. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zu der Gruppe ohne die Diagnose Bradykardie, in der 16,7% (11/66) eine erforderliche ICD-Therapie bekamen ( $p=1,000$ ). Die Subgruppe mit zumindest einmalig dokumentierter Arrhythmia absoluta bei VHF zeigte mit 18,2% (4/22) einen nicht signifikanten Trend zu häufigerem Auftreten adäquater ICD-Therapien im Vergleich zu den Patienten ohne Arrhythmia absoluta oder VHF, die eine notwendige ICD-Therapie in 14,3% (7/49) der Fälle bekamen ( $p=0,729$ ). Auch Patienten, bei denen chronisch oder wiederholt VHF auftrat, erfuhren mit 21,1% (4/19) nicht signifikant häufiger adäquate ICD-Therapien als die Patienten ohne wiederholtes VHF mit 13,5% (7/52) ( $p=0,470$ ). Das Auftreten von Vorhofflattern ging nicht mit einer signifikanten Risikoerhöhung für adäquate Therapien einher. Im Gegenteil waren es in der Gruppe mit dokumentiertem Vorhofflattern 0% (0/6), die eine notwendige ICD-Therapie bekamen, während es in der Gruppe ohne Vorhofflattern 16,9% (11/65) und damit nicht signifikant mehr Patienten waren ( $p=0,581$ ). Keiner der drei Patienten (0,0%, 0/3) mit Ventrikelthrombus benötigte im Verlauf eine adäquate ICD-Therapie, sodass sich kein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne Ventrikelthrombus zeigt, die in 16,2% (11/68) eine solche Therapie bekamen ( $p=1,000$ ). Auch keine der zwei Personen (0,0%, 0/2) mit vorausgegangener Myokarditis-Erkrankung bekam eine adäquate Therapie durch ihren Defibrillator, so ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne Myokarditis in der Vorgeschichte mit in 15,9% (11/69) adäquaten Therapien ( $p=1,000$ ). In der Patientengruppe mit (vorausgegangenem) Apoplex brauchten mit 50% (3/6) signifikant mehr Personen eine ICD-Therapie als in der Gruppe der Patienten ohne Apoplex, die in 12,3% (8/65) der Fälle notwendige ICD-Ereignisse erfuhren ( $p=0,044$ ) (Abbildung 35).



**Abbildung 35:** bei Patienten mit Apoplex größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne Apoplex;  $p=0,044$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

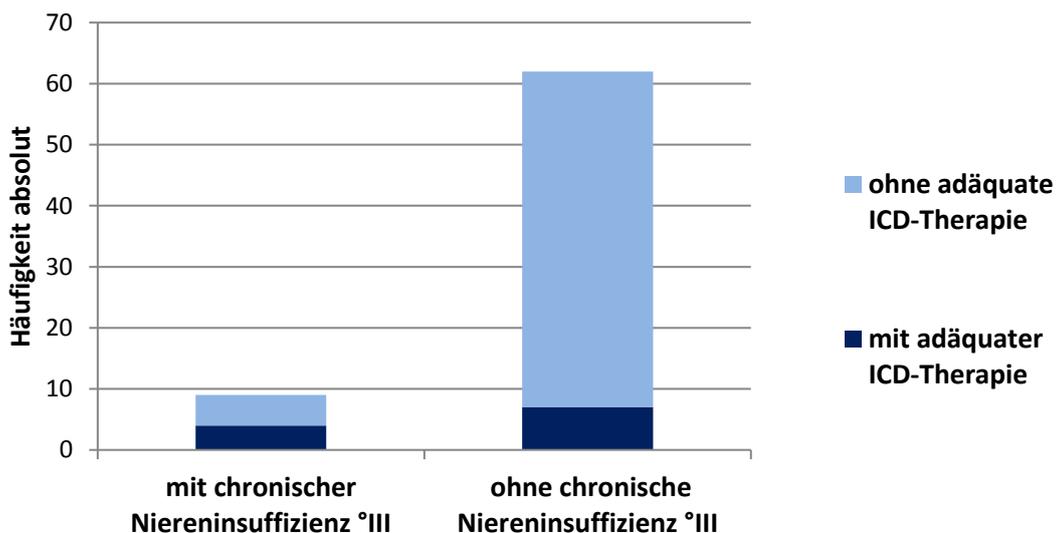
Die Personen des Kollektivs mit einer durchgemachten transitorischen ischämischen Attacke (TIA) bekamen mit 25,0% (1/4) nicht signifikant häufiger eine adäquate ICD-Therapie als jene Personen ohne TIA mit 14,9% (10/67) ( $p=0,498$ ). Bei den Patienten mit einem begleitend zur ICD-Versorgung auftretenden malignen Geschehen oder vorausgegangener maligner Erkrankung war eine ICD-Therapie mit 27,3% (3/11) nicht signifikant häufiger notwendig als in der Patientengruppe ohne maligne Erkrankung, die in 13,3% (8/60) eine adäquate Therapie bekam ( $p=0,359$ ). Die zwei Personen der Studien mit begleitender Chemotherapie erhielten in beiden Fällen keine adäquate ICD-Therapie (0%, 0/2), bei den Patienten ohne chemotherapeutische Behandlung waren es 15,9% (11/69) ( $p=1,000$ ). Patienten mit Radiotherapie erhielten hingegen mit 42,9% (3/7) deutlich mehr adäquate Therapien als die Patienten ohne Radiotherapie mit 12,5% (8/64). Damit zeigte sich ein Trend zu vermehrt notwendigen Therapien bei Radiatio, der das Signifikanzniveau jedoch verfehlte ( $p=0,070$ ) (Abbildung 36).



**Abbildung 36:** bei Patienten mit Radiatio nicht signifikant größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne Radiatio;  $p=0,070$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

Bei der Patientengruppe (ehemaliger) Alkoholabhängiger zeigte sich mit 33,3% (1/3) im Vergleich zu den Personen ohne (frühere) Alkoholabhängigkeit mit 14,7% (10/68) ein Trend zu vermehrter Therapienotwendigkeit durch den ICD, der jedoch nicht signifikant war ( $p=0,401$ ). Der einzelne Patient mit Amphetaminabusus in der Vorgeschichte bekam im Verlauf keine adäquate ICD-Therapie (0,0%). Zu der Patientengruppe ohne Amphetaminabusus, die in 15,7% (11/70) notwendige Therapien hatte, ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ( $p=1,000$ ). Eine nachgewiesene Depression ging bei zwei Patienten (22,2%, 2/9) mit einer adäquaten ICD-Therapie einher, in der Gruppe ohne dokumentierte Depression waren es mit 14,5% (9/62) nicht signifikant weniger Personen mit Therapienotwendigkeit durch den ICD ( $p=0,622$ ). Keiner der Patienten mit COPD (0%, 0/7) erhielt eine adäquate ICD-Therapie, während mit 17,2% (11/64) nicht signifikant mehr Patienten ohne COPD von einer notwendigen ICD-Therapie profitierten ( $p=0,586$ ). Auch die Nierenfunktion wurde in den Nebendiagnosen miterfasst. Patienten mit während der Zeit der Defibrillator-Versorgung aufgetretenem akutem Nierenversagen hatten mit 20% (1/5) ein nicht signifikant höheres Risiko für adäquate ICD-Therapien als die Personen ohne akute Niereninsuffizienz mit einem 15,2%igen Risiko (10/66,  $p=0,581$ ). Personen mit einem höhergradigen (Grad II bis III)

chronischen Nierenversagen hingegen zeigten einen signifikanten Trend zu vermehrtem notwendigem Eingreifen durch den Defibrillator. Während diese Patienten zu 33,3% (7/21) eine adäquate ICD-Therapie bekamen, waren es in der Gruppe ohne höhergradige chronische Niereninsuffizienz nur 8,0% (4/50) (p=0,012). Aufgeteilt in Personen mit chronischer Niereninsuffizienz Grad II und Grad III zeigte die Patientengruppe mit einer Grad-II-Insuffizienz mit 25,0% (3/12) noch keine signifikante Risikoerhöhung gegenüber den restlichen Patienten, die in 13,6% (8/59) adäquate ICD-Therapien erhielten (p=0,382). Die Gruppe mit chronischer Niereninsuffizienz Grad III ließ hingegen mit 44,4% (4/9) gegenüber 11,3% (7/62) der Patienten ohne Grad-III-Insuffizienz einen signifikanten Trend zu vermehrt auftretenden adäquaten Therapien erkennen (p=0,027) (Abbildung 37).

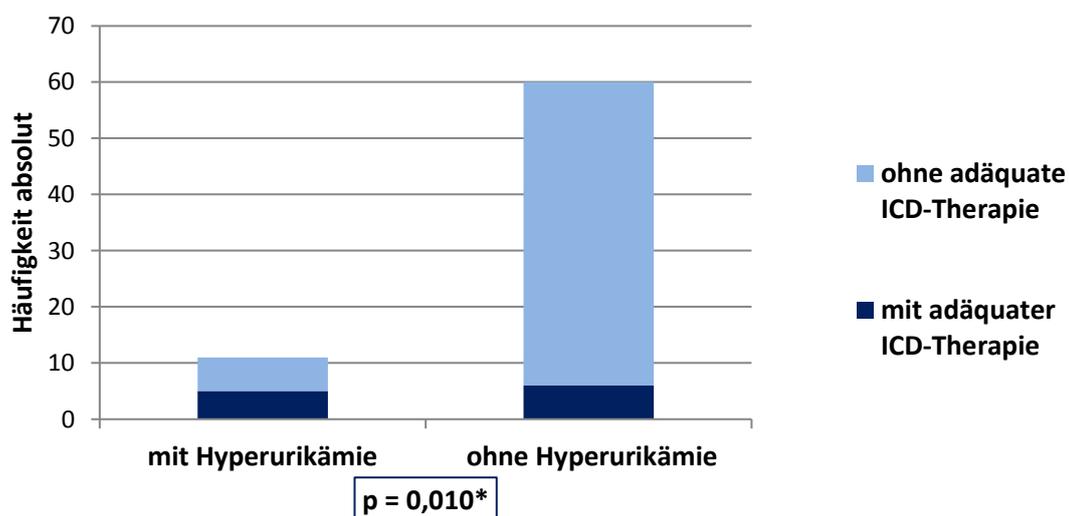


**p = 0,027\***

**Abbildung 37:** bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz °III größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne oder mit geringgradigerer Niereninsuffizienz; p=0,027, Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

Von den beiden dialysepflichtigen Patienten des untersuchten Kollektivs bekam im Verlauf einer (50,0%) eine adäquate ICD-Therapie. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu der Gruppe nicht dialysepflichtiger Patienten, die in 14,5% (10/69) adäquate Therapien erhielten (p=0,288). Patienten mit kardialer Dekompensation im Krankheitsverlauf hatten mit 23,1% (3/13) ein nicht

signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten adäquater ICD-Therapien gegenüber Patienten ohne kardiale Dekompensation, bei denen nur in 13,8% (8/58) der Fälle notwendige Therapien auftraten ( $p=0,411$ ). Sowohl Patienten mit einer Hyper- als auch jene mit einer Hypothyreose zeigten keinen signifikanten Unterschied beim Auftreten adäquater ICD-Therapien gegenüber dem Kollektiv ohne die jeweilige Schilddrüsenerkrankung. Keine der Personen mit Hyperthyreose bekam eine notwendige Therapie (0,0%, 0/4), bei den Personen ohne Schilddrüsenüberfunktion waren es hingegen 16,4% (11/67) ( $p=1,000$ ). Ebenso bekam keiner der Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion eine adäquate ICD-Therapie (0%, 0/3), während Patienten ohne Hypothyreose in 16,2% (11/68) der Fälle eine notwendige Therapie erhielten ( $p=1,000$ ). Die Subgruppe mit der Diagnose einer diabetischen Polyneuropathie hatte mit 20% (1/5) eine nicht signifikant größere Wahrscheinlichkeit für das adäquate Auftreten einer ICD-Therapie als ihre Vergleichsgruppe ohne diabetische PNP mit 15,2% (10/66) ( $p=0,581$ ). Schließlich zeigte sich bei der Patientengruppe mit einer Hyperurikämie ein signifikanter Trend zu vermehrtem Auftreten adäquater ICD-Therapien. Waren es bei den Patienten mit Hyperurikämie 45,5% (5/11), zeigten sich adäquate Therapien in der Vergleichsgruppe mit Patienten ohne Hyperurikämie nur bei 10,0% (6/60) ( $p=0,010$ ) (Abbildung 38).



**Abbildung 38:** bei Patienten mit Hyperurikämie größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne Hyperurikämie;  $p=0,010$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

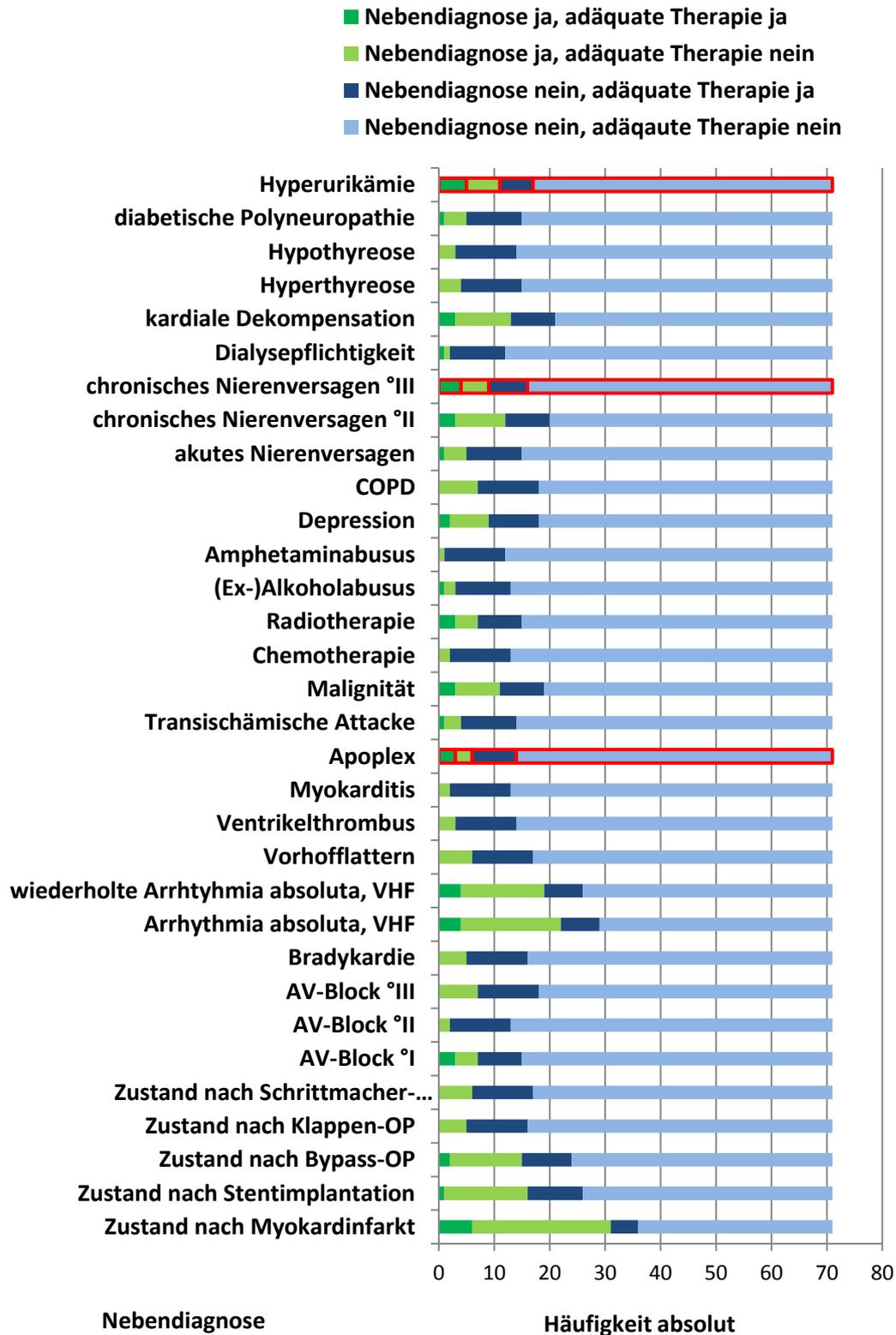
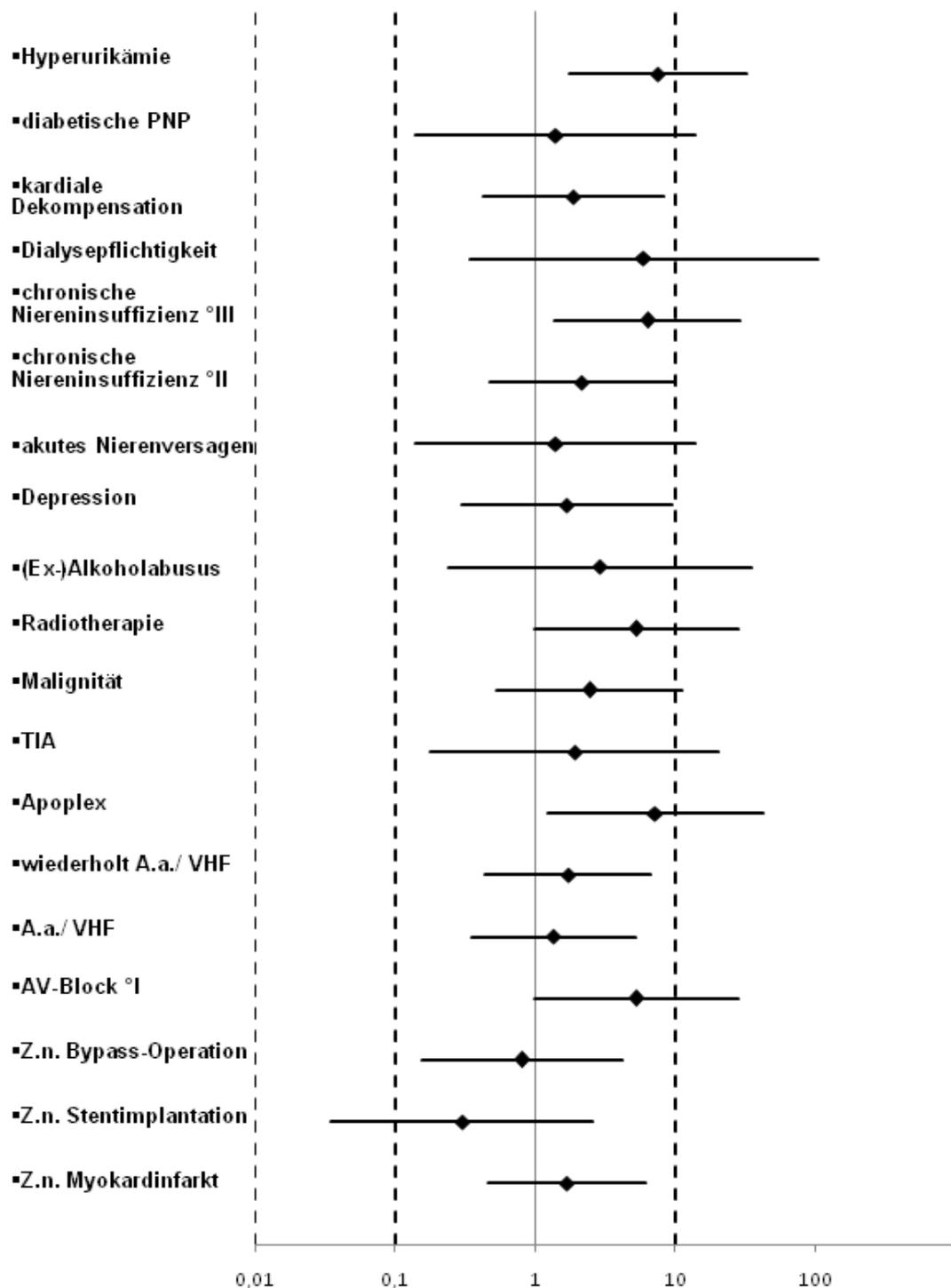


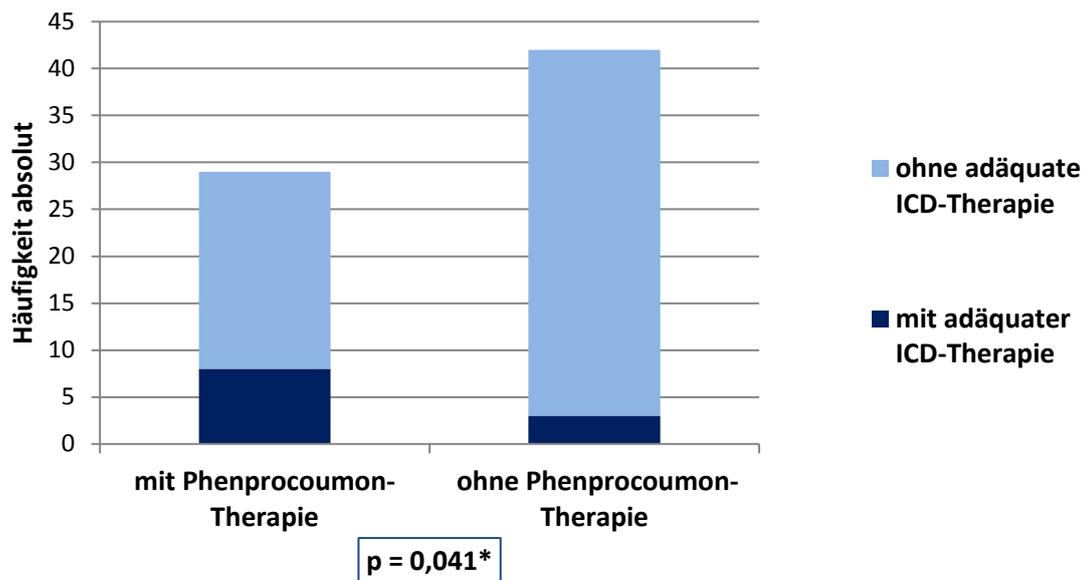
Abbildung 39: Auftreten adäquater ICD-Therapien bei den verschiedenen Nebendiagnosen (dunkelgrün) im Vergleich zu adäquaten ICD-Therapien bei Patienten ohne die jeweilige Nebendiagnose (dunkelblau); rote Markierung bei signifikanten Unterschieden



**Abbildung 40: Forestplot: die Nebendiagnosen „Apoplex“, „chronische Niereninsuffizienz °III“ sowie „Hyperurikämie“ begünstigen das Auftreten adäquater ICD-Therapien; dargestellt sind die Quotenverhältnisse; für die Nebendiagnosen „Hypothyreose“, „Hyperthyreose“, „COPD“, „Amphetaminabusus“, „Chemotherapie“, „Myokarditis“, „Ventrikeltrombus“, „Vorhofflattern“, „Bradykardie“, „AV-Block °II“, „AV-Block °III“, „Z.n. Schrittmacher-Implantation“, „Z.n. Klappen-OP“ keine Quotenverhältnisse berechenbar, daher nicht Inhalt dieser Darstellung**

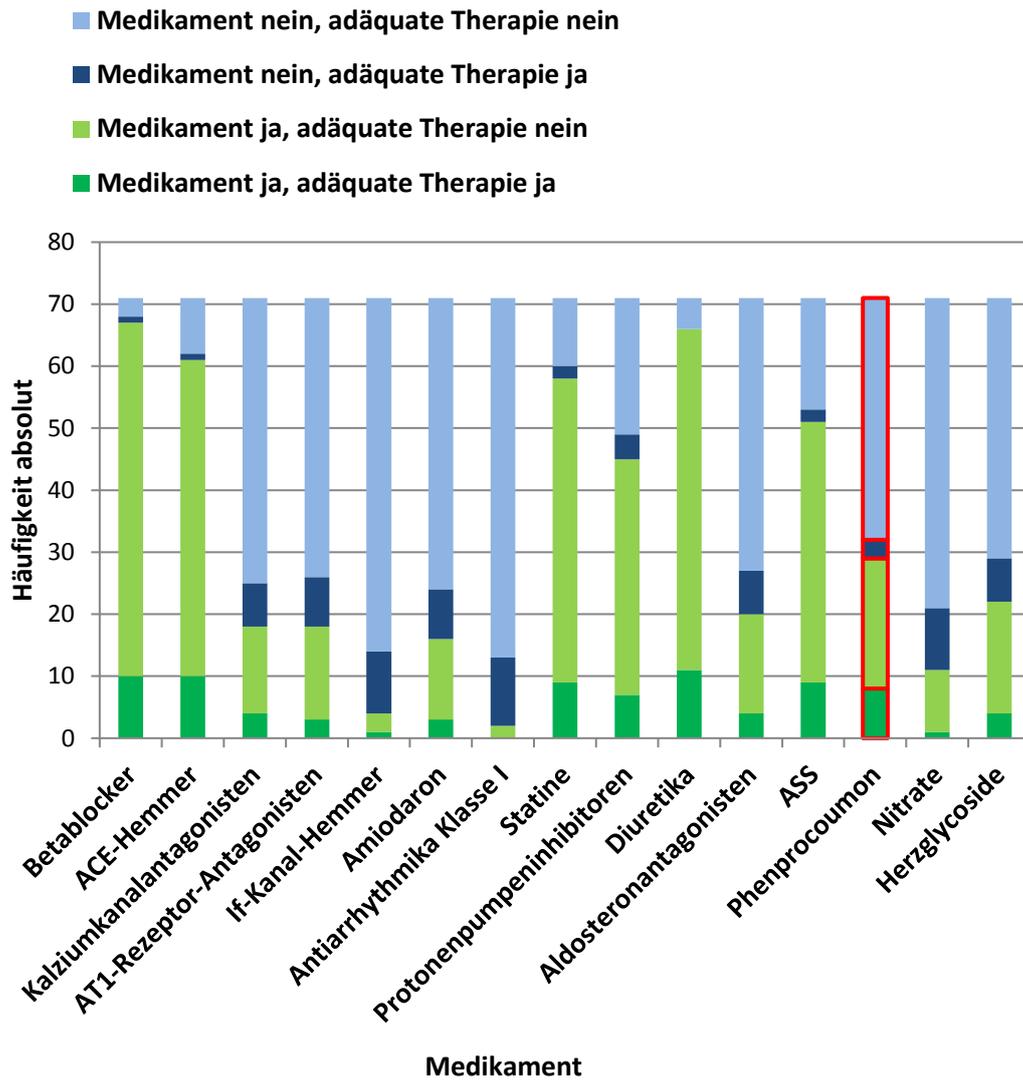
Bezüglich während des Beobachtungszeitraums der Studie verabreichter Medikamente zeigten sich die folgenden Ergebnisse im Hinblick auf die Notwendigkeit adäquater ICD-Therapien: Personen mit der Einnahme von Betarezeptorenblockern zeigten mit 14,9% (10/67) einen nicht signifikanten Trend zu weniger häufigen adäquaten Therapien als jene ohne Betablockertherapie mit 25%iger (1/4) notwendiger Therapieabgabe durch den Defibrillator ( $p=0,498$ ). Im Hinblick auf eine medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens adäquater ICD-Therapien aufzeigen. Personen mit Einnahme eines Präparats dieser Medikamentengruppe erhielten in 16,4% (10/61) der Fälle eine notwendige Therapie, bei Patienten ohne ACE-Hemmer-Versorgung waren es 10% (1/10) ( $p=1,000$ ). Die Einnahme von Kalziumkanalblockern ging mit einem nicht signifikanten Trend zu vermehrt auftretenden adäquaten ICD-Therapien einher. Patienten mit Kalziumantagonisten bekamen in 22,2% (4/18), Patienten ohne in 13,2% (7/53) der Fälle solche notwendigen Therapieabgaben ( $p=0,453$ ). Keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten notwendiger Defibrillator-Therapien wies eine Einnahme von AT1-Rezeptor-Antagonisten auf. Patienten, die mit AT1-Rezeptor-Antagonisten therapiert wurden, hatten in 16,7% (3/18) der Fälle adäquate ICD-Therapien, Patienten ohne AT1-Rezeptor-Antagonisten-Einnahme in 15,1% (8/53) der Fälle ( $p=1,000$ ). Von den vier Patienten mit medikamentöser I<sub>r</sub>-Kanal-Hemmer-Therapie erhielt einer (25,0%) eine adäquate ICD-Therapie. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu weniger notwendigen Therapieabgaben in der Patientengruppe ohne I<sub>r</sub>-Kanal-Hemmer-Versorgung, die in 14,9% (10/67) der Fälle ein adäquates Therapieereignis erfuhren ( $p=1,000$ ). Personen mit dem Antiarrhythmikum Amiodaron in der Medikamentenliste bekamen mit 18,8% (3/16) nicht signifikant häufiger eine adäquate Therapie durch den ICD als die Patienten ohne Amiodaron mit 14,5% (8/55) ( $p=0,702$ ). Keiner der zwei Patienten mit Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse I (0,0%) erhielt eine notwendige ICD-Therapie. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu der Patientengruppe ohne Klasse-I-Antiarrhythmika-Versorgung, die in 15,9% (11/69) eine solche Therapie bekam ( $p=1,000$ ). Auch bezüglich einer Statineinnahme zeigte sich

kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Patienten mit Statintherapie hatten in 15,5% (9/58) der Fälle adäquate Therapien, Patienten ohne Statineinnahme in 15,4% (2/13) der Fälle ( $p=1,000$ ). Ähnlich verhielt es sich bei Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, die mit 15,6% (7/45) keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit adäquater Therapien zeigten im Vergleich zu dem Kollektiv ohne PPI-Einnahme mit in 15,4% (4/26) der Fälle notwendigen ICD-Therapien ( $p=1,000$ ). Die Personengruppe mit Diuretika-Versorgung erhielt in 16,7% (11/66) die Abgabe einer notwendigen ICD-Therapie und zeigte damit keinen signifikanten Unterschied zu den fünf Patienten ohne Diuretika-Einnahme, die alle ohne eine adäquate ICD-Therapie auskamen (0,0%, 0/5) ( $p=1,000$ ). Bezüglich Aldosteronantagonisten, als gesonderte Gruppe genommen, wiesen Patienten mit ihrer Einnahme zu 20,0% (4/20) notwendige ICD-Therapieabgaben auf, während Patienten ohne Aldosteronantagonisten-Therapie in nur 13,7% (7/51) der Fälle adäquate Therapien erhielten ( $p=0,491$ ). Das Patientenkollektiv mit ASS-Einnahme zeigte mit 17,6% (9/51) einen nicht signifikant höheren Anteil an adäquaten Defibrillator-Therapien als das Kollektiv ohne ASS-Versorgung mit 10,0% (2/20) ( $p=0,717$ ). Personen mit Phenprocoumon-Therapie wiesen hingegen einen signifikanten Trend zu vermehrten adäquaten ICD-Therapien auf. Patienten dieser Gruppe hatten in 27,6% (8/29) notwendige Therapien, Patienten ohne Phenprocoumon-Einnahme nur in 7,1% (3/42) der Fälle ( $p=0,041$ ) (Abbildung 41).

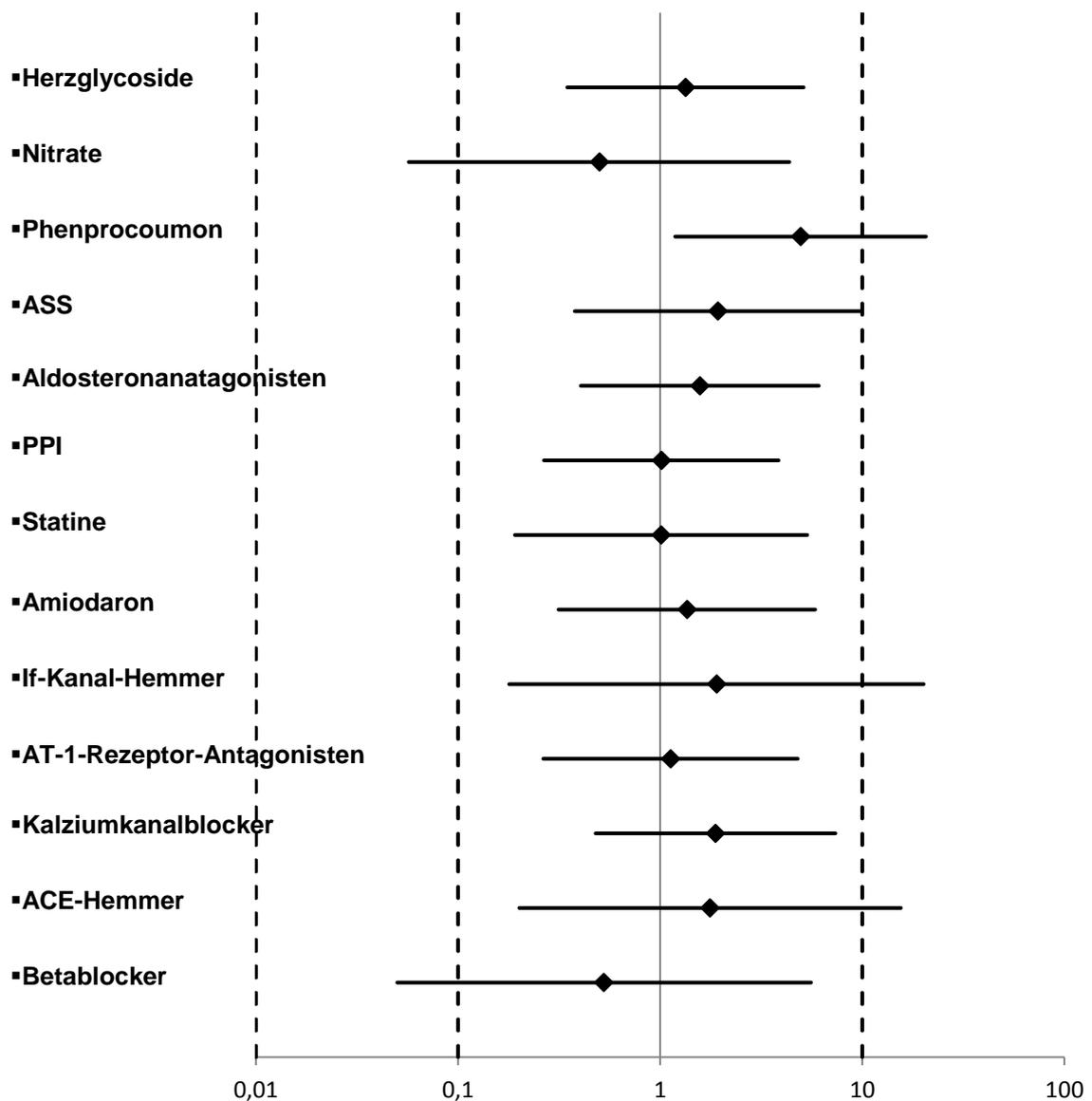


**Abbildung 41:** bei Patienten mit Phenprocoumon-Therapie größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne Phenprocoumon-Therapie;  $p=0,041$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

Nur einer der elf Patienten (9,1%) mit einem Nitrat in der medikamentösen Versorgung bekam im Verlauf eine adäquate Therapie durch den ICD, während 16,7% (10/60) der Personen ohne Nitrat-Einnahme eine solche ICD-Therapie erhielten. Somit zeigte sich im Vergleich dieser beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens adäquater Defibrillator-Ereignisse ( $p=1,000$ ). Im Kollektiv der Patienten mit Herzglykosid-Therapie traten mit 18,2% (4/22) adäquate ICD-Therapien nicht signifikant häufiger auf als bei der Patientengruppe ohne Herzglykosid-Versorgung mit 14,3% (7/49) ( $p=0,729$ ).



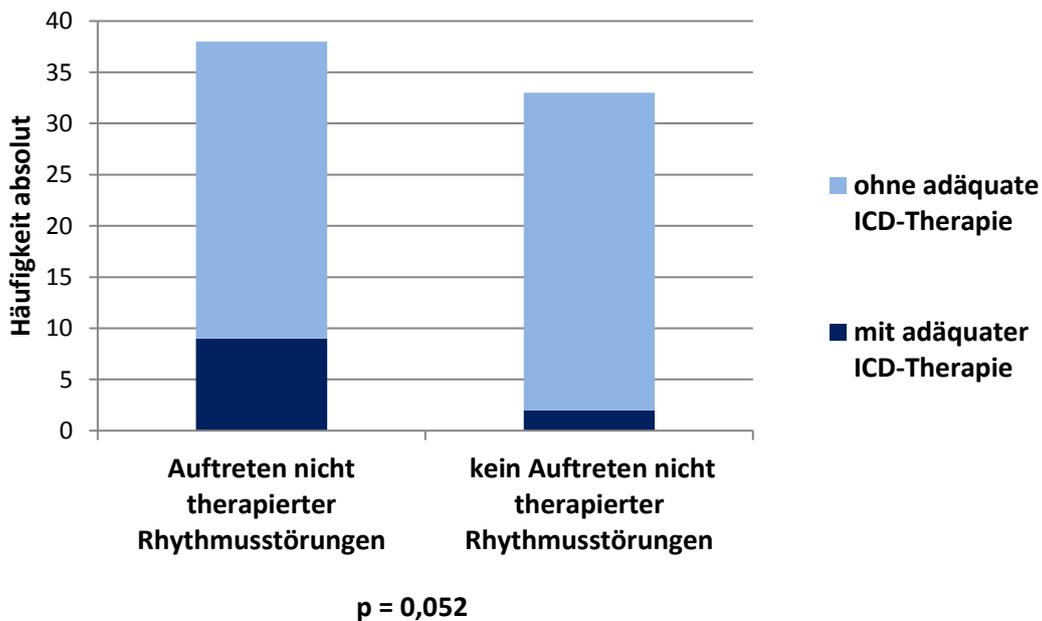
**Abbildung 42:** Auftreten adäquater ICD-Therapien bei den verschiedenen medikamentösen Therapien (dunkelgrün) im Vergleich zu adäquaten ICD-Therapien bei Patienten ohne die jeweiligen medikamentöse Therapie (dunkelblau); rote Markierung bei signifikanten Unterschieden



**Abbildung 43: Forestplot: die Einnahme des Medikaments „Phenprocoumon“ begünstigt das Auftreten adäquater ICD-Therapien; dargestellt sind die Quotenverhältnisse; für die Medikamentengruppen „Antiarrhythmika der Klasse 1“ sowie „Diuretika“ keine Quotenverhältnisse berechenbar, daher nicht Inhalt dieser Darstellung**

Auch das Auftreten von dokumentierten Rhythmusstörungen ohne Therapieabgaben durch den ICD wurde im Hinblick auf das Vorkommen adäquater Therapieabgaben untersucht. Es zeigte sich ein deutlicher, jedoch grenzwertig nicht signifikanter Trend zu vermehrten adäquaten Therapieabgaben bei Patienten mit dem Auftreten nicht therapierter

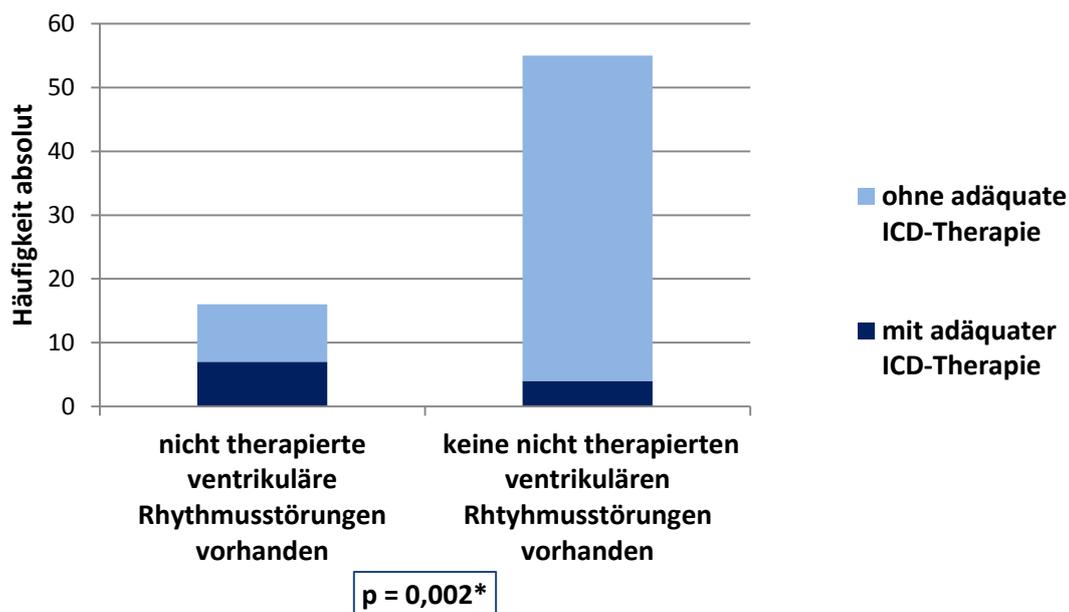
Rhythmusstörungen während des Zeitraums der ICD-Versorgung, die in 23,7% (9/38) eine notwendige ICD-Therapie bekamen, im Vergleich zu der Personengruppe ohne das Auftreten von nicht therapierten Rhythmusstörungen, in der nur bei zwei Patienten (6,1%, 2/33) eine adäquate Therapie vorkam ( $p=0,052$ ) (Abbildung 44).



**Abbildung 44:** bei Patienten mit nicht therapierten Herzrhythmusstörungen nicht signifikant größerer Anteil mit adäquaten ICD-Therapien als bei Patienten ohne nicht therapierte Rhythmusstörungen;  $p=0,052$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

Aufgeteilt in Subgruppen zeigte sich bei den Patienten mit nicht therapierten atrialen Rhythmusstörungen mit 13,3% (4/30) eine Tendenz zu weniger adäquaten Therapien als bei ihrer Vergleichsgruppe ohne diese Art von Herzrhythmusstörungen mit 17,1% (7/41,  $p=0,750$ ).

Patienten mit nicht therapierten ventrikulären Herzrhythmusstörungen erfuhren hingegen mit 43,8% (7/16) signifikant häufiger adäquate ICD-Therapien als Patienten ohne nicht therapierte ventrikuläre Rhythmusstörungen mit 7,3% (4/55,  $p=0,002$ ) (Abbildung 45).



**Abbildung 45:** Patienten mit nicht therapierten ventrikulären Herzrhythmusstörungen erfuhren signifikant häufiger adäquate ICD-Therapien nach dem ersten Aggregatwechsel;  $p=0,002$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

Zudem erhielt die Patientengruppe, bei der sowohl nicht therapierte atriale als auch ventrikuläre Rhythmusstörungen dokumentiert wurden, mit 25,0% (2/8) nicht signifikant mehr notwendige Therapien durch den ICD als die Vergleichsgruppe ohne beziehungsweise mit nur atrialen oder nur ventrikulären Rhythmusstörungen, die in 14,3% (9/63) eine adäquate ICD-Therapie erfuhren ( $p=0,601$ ).

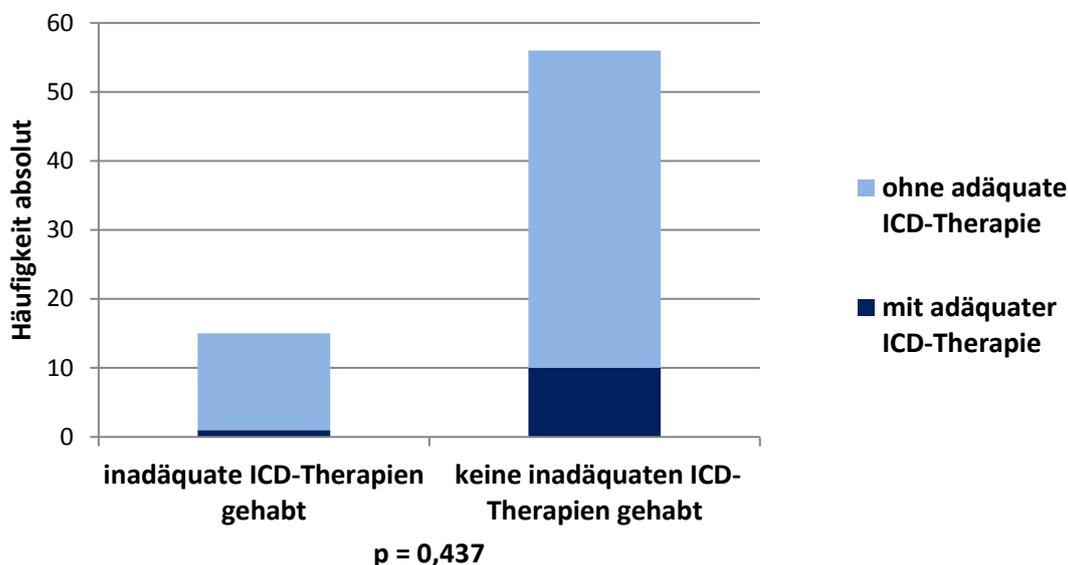
Näher untersucht bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens der nicht therapierten Herzrhythmusstörungen wurden folgende Erkenntnisse gewonnen: Rhythmusstörungen, die vor dem ersten Wechsel dokumentiert wurden, gingen mit 19,2% (5/26) gegenüber 13,3% (6/45) bei jenem Kollektiv ohne oder mit später im Verlauf dokumentierten Rhythmusstörungen mit einem nicht signifikanten Trend für vermehrte adäquate Therapien seitens des ICD einher ( $p=0,516$ ). Bei atrialen Rhythmusstörungen, die während des ersten Aggregatlebens auftraten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des späteren Auftretens mit 15,8% (3/19) oder Nichtauftretens mit 15,4% (8/52,  $p=1,000$ ) adäquater Therapien. Hingegen ließ sich beim Auftreten der ventrikulären Rhythmusstörungen während des ersten Aggregatlebens ein nicht signifikanter Trend für vermehrt notwendige Therapien erkennen: Die

Patientengruppe mit ventrikulären Rhythmusstörungen erhielt in 30,8% (4/13) der Fälle im Verlauf eine adäquate Therapie, während es in der Gruppe ohne ventrikuläre Rhythmusstörungen nur 12,1% (7/58,  $p=0,108$ ) waren. Patienten mit sowohl atrialen als auch ventrikulären Herzrhythmusstörungen im ersten Aggregatleben erfuhren zu 20% (1/5) adäquate ICD-Therapien, was nicht signifikant mehr war als bei der Gruppe ohne oder mit nur einer der Rhythmusstörungenarten, die im Verlauf in 15,2% (10/66,  $p=0,581$ ) notwendige Therapien erhielten.

Schließlich wurde noch weiter eingrenzend daraufhin untersucht, ob die aufgetretenen Rhythmusstörungen im Holter des ICD dokumentiert waren: Kein signifikanter Unterschied zeigte sich bezüglich des Auftretens adäquater Therapien bei Patienten mit (13,6%, 3/22) beziehungsweise ohne (16,3%, 8/49) während des ersten Aggregatlebens im Holter dokumentierten Rhythmusstörungen jeglicher Art ( $p=1,000$ ). Wiederum aufgeteilt ließ sich bezüglich der Holter-Dokumentation atrialer Rhythmusstörungen während des ersten Aggregatlebens ein nicht signifikanter Trend bezüglich des Auftretens späterer adäquater ICD-Therapien erkennen: Keiner der Patienten (0%, 0/13) mit diesen so dokumentierten Rhythmusstörungen erfuhr eine notwendige Therapie, wohingegen 19% (11/58) der Patienten ohne im Holter dokumentierte atriale Rhythmusstörungen eine adäquate Therapie bekamen ( $p=0,197$ ). Das Kollektiv mit vor dem ersten Wechsel im Holter dokumentierten ventrikulären Rhythmusstörungen erfuhr zu einem Viertel adäquate Therapien im Verlauf (25%, 3/12) und somit nicht signifikant häufiger als das Kollektiv ohne ventrikuläre Rhythmusstörungen im Holter des ersten Aggregats, das in 13,6% (8/59) der Fälle notwendige Therapien erhielt ( $p=0,382$ ). Patienten mit sowohl ventrikulären als auch atrialen Herzrhythmusstörungen im Holter des ersten Aggregats zeigten mit 0% (0/3) Auftreten adäquater ICD-Therapien keinen signifikanten Unterschied zu Patienten ohne beide Rhythmusstörungenarten im Holter, die zu 16,2% (11/68) notwendige Therapien erhielten ( $p=1,000$ ).

Im Hinblick auf Fehlfunktionen des Defibrillators zeigten Patienten mit inadäquaten ICD-Therapien im Verlauf des Beobachtungszeitraumes mit 6,7% (1/15) einen nicht signifikanten Trend zu weniger adäquaten Therapieabgaben

durch den ICD als Patienten ohne inadäquate Therapien durch den Defibrillator, die in 17,9% (10/56) der Fälle notwendige Therapien bekamen ( $p=0,437$ ) (Abbildung 46).



**Abbildung 46:** kein Unterschied bezüglich des Auftretens adäquater ICD-Therapien bei Patienten mit vs. ohne inadäquate ICD-Therapien;  $p=0,437$ , Bestimmung mittels Exakter Test nach Fisher

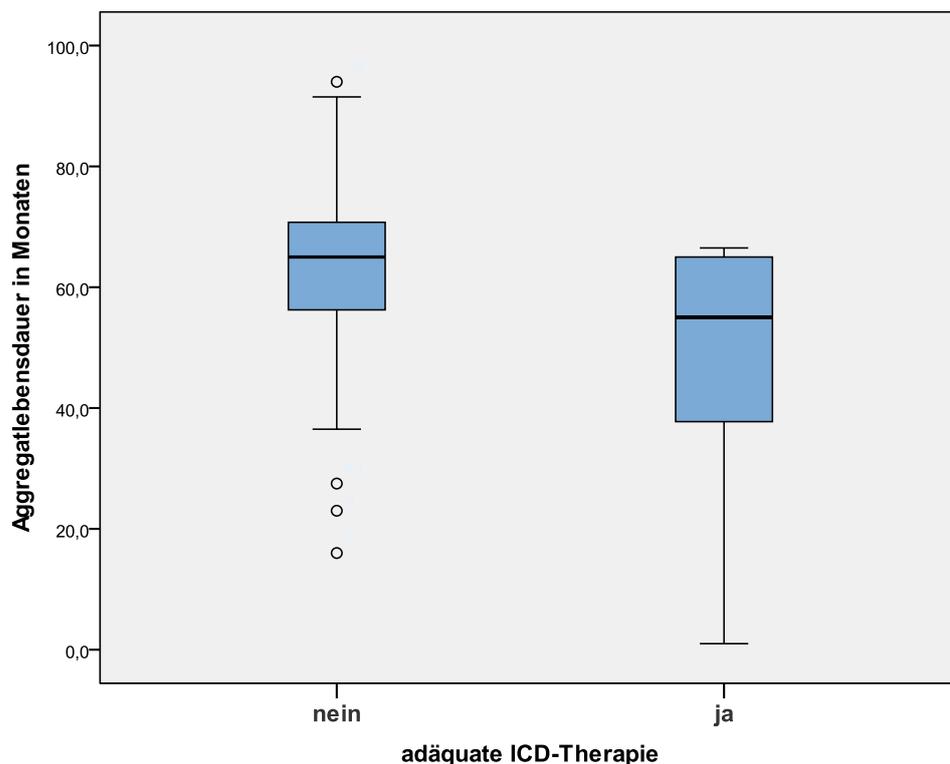
In der Patientengruppe, in der mindestens eine Revisions-Operation am Defibrillator durchgeführt wurde, traten mit 12,5% (3/24) nicht signifikant seltener adäquate Therapieabgaben durch den ICD auf als in der Gruppe der Patienten ohne operative Revisionen mit notwendigen ICD-Therapien bei 17,0% (8/47) ( $p=0,739$ ).

Bei Patienten mit im Verlauf adäquater ICD-Therapie wurden im Schnitt 1,3 Aggregatwechsel durchgeführt, während es bei Patienten ohne adäquate Therapie im Verlauf 1,1 Wechsel waren (SD 0,6 vs. 0,3, Median 1,0 vs. 1,0, Min. 1,0 vs. 1,0, Max. 3,0 vs. 2,0). Insgesamt war zu erkennen, dass mit ansteigender Aggregatwechsel-Anzahl nicht signifikant mehr Patienten eine adäquate ICD-Therapie erhielten ( $p=0,501$ ). Während von allen Personen mit nur einem Wechsel 13,8% (9/65) eine adäquate ICD-Therapie bekamen, waren es von allen Personen mit zwei Wechseln 20% (1/5) und von allen Patienten mit 3 Wechseln 100% (1/1).

Erweitert auf alle durchgeführten Eingriffe, die durch die Therapie mit dem ICD notwendig waren - sprich Implantation, Wechsel sowie Revisionen -, ergab sich,

dass Patienten mit im Verlauf notwendigen Therapieabgaben mit 2,6 Eingriffen im Schnitt eine höhere Anzahl an diesen Operationen aufwiesen als jene Patienten ohne adäquate Therapien im Verlauf, bei denen im Mittel 2,5 dieser Eingriffe durchgeführt wurden (SD 1,2 vs. 0,7, Median 2,0 vs. 2,0, Min. 2,0 vs. 2,0, Max. 6,0 vs. 5,0) ( $p=0,963$ ).

Es zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Lebensdauer des jeweils ersten ICD-Aggregats im Kollektiv. Es war ersichtlich, dass Patienten, die im Verlauf eine adäquate Therapie durch den ICD erhielten, eine mit im Mittel 4 Jahren und einem Monat (48,7 Monate, SD 20,2, Median 55,0, Min. 1,0, Max. 66,5) signifikant kürzere Lebensdauer des ersten Aggregats zu verzeichnen hatten als jene Patienten ohne notwendige ICD-Therapie im Verlauf, bei denen das erste Aggregat im Schnitt 5 Jahre und 2 Monate (61,7 Monate, SD 14,8, Median 65,0, Min. 16,0, Max. 94,0) und damit durchschnittlich ein Jahr und einen Monat länger hielt ( $p=0,018$ ) (Abbildung 47).



**Abbildung 47:** durchschnittlich 13 Monate längere Lebensdauer des ersten ICD-Aggregats bei Patienten ohne gegenüber Patienten mit adäquater ICD-Therapie im Verlauf ( $p = 0,018$ ); Bestimmung mittels Mann-Whitney-U-Test; dargestellt sind Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung)

Gründe, die zum ersten Aggregatwechsel bei Patienten des Kollektivs führten, waren Batterieerschöpfung, Aufrüstung oder Sondendefekte des ICD. Hinsichtlich des Auftretens adäquater Therapien im Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen: Von allen Untersuchten, die ihren ICD aufgrund von Batterieerschöpfung ausgetauscht bekamen, erhielten 14,8% (9/61) notwendige Therapien im Verlauf. Damit waren es hier nicht signifikant weniger Patienten mit adäquaten Therapien als in jener Gruppe mit anderen Gründen für den ersten Aggregatwechsel, die eben solche Therapien in 20,0% (2/10) der Fälle erfuhren ( $p=0,648$ ). Patienten, die den ersten Wechsel für eine Aufrüstung des Aggregats erhielten, erfuhren in keinem Fall notwendige ICD-Therapien (0,0%, 0/3), während die übrigen Patienten in 16,2% (11/68) der Fälle solche Therapien bekamen ( $p=1,000$ ). Schließlich erfuhren Untersuchte, bei denen der erste Wechsel aufgrund eines Sondendefektes durchgeführt wurde, zu 20,0% (2/10) adäquate Therapien. Dies waren nicht signifikant mehr Patienten mit notwendigen Therapien als in der Gruppe der Patienten, die aus anderen Gründen ihren ersten Aggregatwechsel erhielten und eben diese Therapien in nur 14,8% (9/61) der Fälle bekamen ( $p=0,648$ ).

Betrachtet man den Zustand der Patienten sowie Abläufe und Geräte bei Implantation beziehungsweise erstem Wechsel im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von adäquaten Therapien, lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

Bezüglich der Aggregatart zeigte sich, dass Patienten mit bei Erstimplantation eingesetztem Einkammer-Gerät mit 17,8% (8/45) am häufigsten notwendige ICD-Therapieereignisse hatten, jene mit biventrikulärem Defibrillator ähnlich häufig mit 17,6% (3/17) und Personen mit Zweikammer-ICD gar keine adäquate Therapie bekamen (0,0%, 0/9) ( $p=0,556$ ). Patienten, die beim ersten Aggregatwechsel ein neues Einkammer-System eingesetzt bekamen, hatten wiederum in 16,7% (7/42) der Fälle notwendige ICD-Therapien im Verlauf, Patienten mit biventrikulärem System in 21,1% (4/19) und jene mit Zweikammer-System erneut in keinem Fall (0,0%, 0/10) ( $p=0,425$ ). Somit

ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Aggregatart und im Verlauf notwendiger Therapieabgaben durch den ICD.

Im Hinblick auf die Aggregatmarke ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Bei Erstimplantation im Studienkollektiv wurden sowohl Geräte der Firma Biotronik als auch der Firma Guidant eingesetzt. Patienten mit Biotronik-ICD erfuhren in 18% der Fälle (11/61) adäquate Therapien, während bei Patienten mit Guidant-Defibrillator keiner eine notwendige Therapie erhielt (0%, 0/10) ( $p=0,343$ ). Beim ersten Wechsel wurden im Patientenkollektiv schließlich bei allen 71 Patienten Biotronik-Aggregate eingesetzt.

Ob Komplikationen bei Implantation beziehungsweise erstem Wechsel auftraten, stellte keinen signifikanten Trend im Hinblick auf das Auftreten adäquater ICD-Therapien dar. Patienten ohne Komplikationen bei Erstimplantation erhielten zu 17,0% (8/47) notwendige Therapieereignisse, Patienten, die unter Problemen durch die Erstimplantation litten, hingegen nur zu 12,5% (3/24) ( $p=0,739$ ). Die im Einzelnen aufgetretenen Komplikationen bei Implantation betrachtend zeigt sich, dass Patienten mit Sondendefekt oder -dysfunktion in 17,6% (3/17) der Fälle und damit nicht signifikant häufiger adäquate ICD-Therapien bekamen als Patienten ohne diese Komplikation bei Primärimplantation, die in 14,8% (8/54) notwendige Therapien erhielten ( $p=0,718$ ). Untersuchte Personen mit postoperativem Pneumothorax bekamen in keinem Fall im Verlauf adäquate ICD-Therapien (0,0%, 0/5), während es 16,7% (11/66) ohne Pneumothorax als Komplikation waren ( $p=1,000$ ). Auch unter den Untersuchten mit einer postoperativen Infektion nach Primärimplantation erhielt keiner eine notwendige Therapie im Verlauf (0,0%, 0/2). Patienten ohne diese Komplikationsart erhielten in 15,9% (11/69) der Fälle adäquate ICD-Therapien ( $p=1,000$ ). Ähnlich verhielt es sich bei dem Patienten mit Nervus axillaris-Läsion durch die Implantation, der keine notwendige ICD-Therapie erfuhr (0,0%, 0/1), während die restlichen Untersuchten in 15,7% (11/70), adäquate Therapien bekamen ( $p=1,000$ ). Auch der Patient mit Tachenhämatom nach Primärimplantation bekam im Verlauf keine adäquate ICD-Therapie (0,0%, 0/1), wohingegen wiederum 15,7% (11/70) der übrigen Patienten solch eine Therapie erhielten. Schließlich verhielt es sich bei dem

einzelnen Patienten mit postoperativem Durchgangssyndrom nach Primärimplantation genauso. Er hatte im Verlauf keine notwendigen Therapien zu verzeichnen (0,0%,0/1), im Gegensatz zum Rest des Kollektivs, das in 15,7% (11/70) der Fälle adäquate ICD-Therapien erhielt ( $p=1,000$ ).

Beim ersten Aggregatwechsel waren es insgesamt 18,0% (11/61) der Patienten ohne (post-) operative Komplikationen, die im weiteren Verlauf eine adäquate ICD-Therapie bekamen, jedoch keiner (0,0%, 0/10) der Patienten mit Komplikationen bei oder nach dem ersten Aggregatwechsel ( $p=0,343$ ). Patienten mit zu diesem Zeitpunkt aufgetretenen Sondendefekten oder -dysfunktionen erhielten in keinem Fall (0,0%, 0/7) eine notwendige Therapie durch den ICD im Verlauf. Mit 17,2% (11/64) erfuhren nicht signifikant mehr Patienten ohne diese Komplikationsart beim ersten Aggregatwechsel im Verlauf adäquate Therapien ( $p=0,586$ ). Beide Untersuchten mit postoperativem Taschenhämatom bekamen keine notwendigen ICD-Therapien (0,0%, 0/2), wohingegen 15,9% (11/69) der Patienten ohne diese Komplikation zum Zeitpunkt des ersten Aggregatwechsels eine solche Therapie erfuhren ( $p=1,000$ ). Die jeweils einzelnen Patienten mit postoperativem Perikarderguss beziehungsweise postoperativer Aggregattascheninfektion erhielten keine notwendigen ICD-Therapien (je 0,0%, 0/1). Hingegen erfuhr der jeweilige Rest des Kollektivs in 15,7% (11/70) der Fälle adäquate Therapien ( $p=1,000$ ).

Patienten, die bei Implantation des ersten Aggregates einen Induktionsschock im Zuge einer Schocktestung bekamen, zeigten im Verlauf mit 13,2% (7/53) ein nicht signifikant geringeres Risiko für adäquate ICD-Therapien als Patienten ohne Induktionsschock mit 23,5% (4/17) ( $p=0,443$ ). Beim ersten Wechsel zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Patienten ohne Induktionsschock erhielten im Verlauf in 15,7% (11/70) der Fälle adäquate Therapien, der einzelne Patient mit Induktionsschock erfuhr keine notwendige ICD-Therapie (0,0%, 0/1) ( $p=1,000$ ).

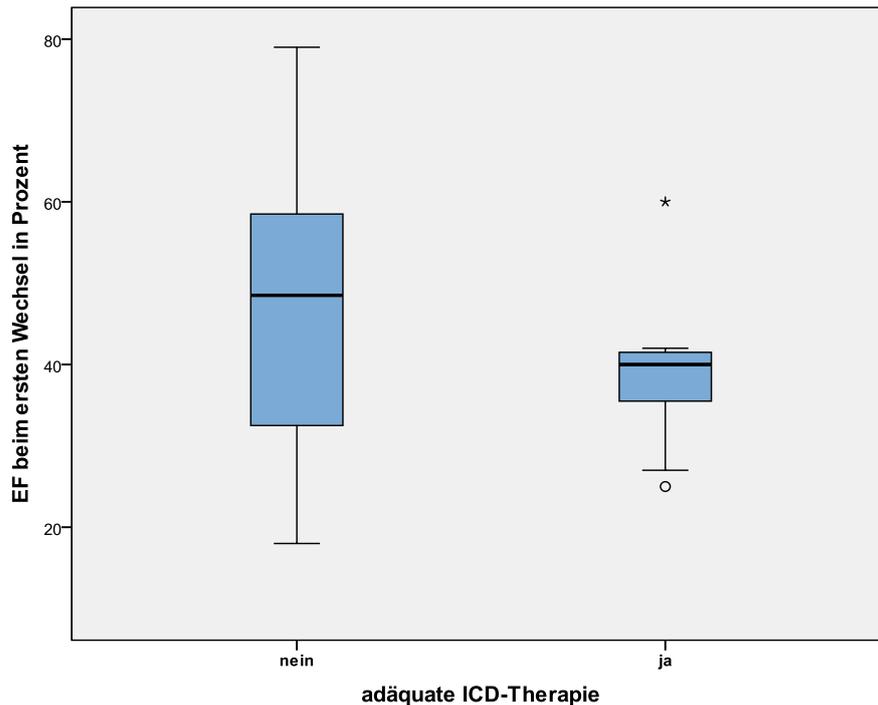
Die Pumpfunktion des Herzens gemessen an der linksventrikulären Ejektionsfraktion ließ einen Trend zu vermehrter adäquater Therapieabgabe bei verminderter LVEF bei Implantation beziehungsweise beim ersten Wechsel aufzeigen. War die LVEF bei Implantation im Normbereich ( $\geq 55\%$ ), bekam

keiner der Patienten (0,0%, 0/12) im weiteren Verlauf eine adäquate ICD-Therapie. Von Personen mit einer leicht- bis mittelgradig eingeschränkten LVEF (30-54%) bei Implantation erhielten 17,6% (6/34) ein notwendiges Therapieereignis und bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF (<30%) waren es sogar 20,0% (5/25) ( $p=0,339$ ).

Die LVEF in absoluten Zahlen genommen zeigte sich, dass Patienten mit adäquater ICD-Therapie im Verlauf bei Implantation im Schnitt eine nicht signifikant geringere LVEF mit im Mittel nur 30% (SD 6,1, Median 30,0, Min. 21,0, Max. 40,0) aufwiesen als das Kollektiv ohne notwendige Therapieabgaben, dessen LVEF im Schnitt bei knapp 39% (SD 16,6, Median 35,0, Min. 13,0, Max. 79,0) lag ( $p=0,207$ ).

Eine LVEF, die beim ersten Wechsel im Normbereich war, ging bei einer Person (3,8%, 1/26) im Verlauf mit einer adäquaten ICD-Therapie einher, eine leicht- bis mittelgradig eingeschränkte LVEF bei 25,0% (8/32) und eine hochgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion bei 15,4% (2/13) ( $p=0,064$ ).

Hier zeigte sich hinsichtlich der LVEF in absoluten Zahlen, dass Patienten ohne später notwendige Therapie mit einer LVEF von im Mittel 46% (SD 14,6, Median 48,5, Min. 18,0, Max. 79,0) eine signifikant bessere Ejektionsfraktion bei dem ersten Aggregatwechsel aufwiesen als Patienten mit im Verlauf adäquater ICD-Therapie, deren LVEF im Mittel bei 39% (SD 9,2, Median 40,0, Min. 25,0, Max. 60,0) lag ( $p=0,010$ ) (Abbildung 48).



**Abbildung 48:** durchschnittlich um 7% bessere LVEF zum Zeitpunkt des ersten Aggregatwechsels bei Patienten ohne adäquate ICD-Therapie im Verlauf ( $p=0,010$ ); Bestimmung mittels Median-Test; dargestellt sind Median (Markierung innerhalb der Box), oberes und unteres Quartil (oberes und unteres Ende der Box), Maximum und Minimum (oberes und unteres Ende der Markierung)

Bezüglich des Grades der Herzinsuffizienz, dokumentiert nach der Stadieneinteilung der New York Heart Association (NYHA)<sup>32</sup>, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Auftreten adäquater ICD-Therapien im Verlauf:

Patienten mit bei Implantation nicht dokumentiertem NYHA-Stadium beziehungsweise nicht dokumentierter Herzinsuffizienz erfuhr in 7,7% (1/13) der Fälle adäquate Therapien, jene mit NYHA-Stadium 1 in 15,4% (2/13), Personen mit NYHA 2 in 31,8% (7/22) und Patienten mit NYHA 3 in 4,5% (1/22) der Fälle; der Patient mit NYHA-Stadium 4 bei Implantation blieb ohne notwendige Therapieabgabe durch den ICD (0%, 0/1) ( $p=0,141$ ).

Ähnlich waren die Ergebnisse bezüglich der NYHA-Stadien beim ersten Aggregatwechsel. Patienten ohne (dokumentiertes) NYHA-Stadium erhielten in 8,3% (1/12) der Fälle adäquate Therapieabgaben, Patienten mit NYHA 1 in 12,5% (2/16), jene mit NYHA 2 in 26,1% (6/23), die mit NYHA 3 in 10,5% der

Fälle (2/19) und der einzelne Patient mit NYHA 4 Stadium erhielt wiederum keine adäquate ICD-Therapie (0%, 0/1) ( $p=0,597$ ).

Die Personengruppe mit einer gemessen an der Glomerulären Filtrationsrate normalen Nierenfunktion ( $GFR > 60$ ) bei Implantation und mit in 12,3% (7/57) der Fälle notwendigen ICD-Therapien hatte ein nicht signifikant geringeres Risiko für adäquate Therapien im weiteren Verlauf als Patienten mit einer leicht- bis mittelgradig eingeschränkten Nierenfunktion bei Implantation ( $GFR 30-60$ ), die in 36,4% (4/11) der Fälle eine notwendige ICD-Therapie bekamen. Die beiden Personen mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 30$ ) erfuhren hingegen keine adäquaten Defibrillator-Therapien (0,0%) ( $p=0,165$ ).

Beim Vergleich der absoluten GFR-Werte zeigten sich bei den Patienten mit notwendiger ICD-Therapie im Untersuchungszeitraum nicht signifikant geringere GFR-Werte mit einer durchschnittlichen GFR von 75,0 (SD 25,6, Median 71,4, Min. 38,3, Max. 116,2) als bei Patienten ohne adäquate ICD-Therapie, die im Mittel eine GFR von 82,7 (SD 25,2, Median 84,7, Min. 21,2, Max. 152,4) dokumentiert hatten. ( $p=0,373$ ).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf die Nierenfunktion beim ersten Wechsel. Die Personengruppe mit normaler Nierenfunktion bekam in 12,5% (6/48) der Fälle adäquate Therapien, jene mit leicht- bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion in 26,3% (5/19) der Fälle und die beiden Personen mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion wiederum in keinem Fall (0,0%) ( $p=0,347$ ).

Auch hier zeigte sich im Hinblick auf die absoluten GFR-Werte, dass Patienten mit adäquaten Therapieabgaben im Verlauf mit einer Durchschnitts-GFR von 61,3 (SD 21,0, Median 63,3, Min. 31,3, Max. 98,6) nicht signifikant schlechtere Werte hatten als Patienten ohne adäquate Therapie im Verlauf und einer mittleren GFR von 73,2 (SD 26,5, Median 72,6, Min. 21,8, Max. 148,5) ( $p=0,116$ ).

Die kompletten Ergebnisse dieses Abschnittes sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6: Vergleich der Patienten mit bzw. ohne adäquate ICD-Therapieabgaben; bei kategorischen Vergleichen, z.B. ja/nein, bezieht sich der statistische Vergleich auf Unterschiede dieser Kategorien in der prozentualen Verteilung zwischen Patienten mit und ohne adäquaten Therapieabgaben; statistisch signifikante Ergebnisse mit Sternchen(\*) markiert; verwendete statistische Tests in Klammern hinter den jeweiligen p-Werten angegeben**

	Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe	Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe
<b>Alter bei Implantation (Jahre), p = 0,065 (Welch's-t-Test)</b>		
Mittelwert, SD	64,0 +/- 9,3	57,7 +/- 11,8
Median	67,0	58,5
Minimum	48,0	21,0
Maximum	75,0	79,0
<b>Alter beim ersten Wechsel (Jahre), p = 0,125 (Welch's-t-Test)</b>		
Mittelwert, SD	68,3 +/- 10,4	62,7 +/- 11,5
Median	71,0	62,0
Minimum	48,0	26,0
Maximum	80,0	83,0
<b>Geschlecht, p = 0,191 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Männlich	18,6%	81,4%
Weiblich	0%	100%
<b>Überleben, p = 0,011* (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Verstorben	75%	25%
Lebendig	11,9%	88,1%
<b>Primär- vs. Sekundärprophylaxe, p = 0,737 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Primärprophylaxe	18,5%	81,5%
Sekundärprophylaxe	13,6%	86,4%
<b>ICM, p = 0,743 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	17,9%	82,1%
Nein	12,5%	87,5%
<b>DCM, p = 0,702 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	18,8%	81,2%
Nein	14,5%	85,5%
<b>NCCM, p = 0,288 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	50%	50%
Nein	14,5%	85,5%
<b>HOCM, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,4%	83,6%
<b>HNOCM, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,4%	83,6%
<b>Idiopathisches VF, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,4%	83,6%
<b>Brugada-Syndrom, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,7%	84,3%

	Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe	Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe
<b>Idiopathische VT, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,7%	84,3%
<b>(Prä-)Synkopen, p = 0,735 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	11,5%	88,5%
Nein	17,8%	82,2%
<b>Höhergradige VES/ nicht anhaltende VT, p = 0,622 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	22,2%	77,8%
Nein	14,5%	85,5%
<b>Anhaltende VT, p = 0,515 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	11,1%	88,9%
Nein	18,2%	81,8%
<b>Ventrikuläres Flattern/ Flimmern, p = 0,676 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	7,7%	92,3%
Nein	17,2%	82,8%
<b>Z.n. Reanimation, p = 0,436 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	6,3%	93,7%
Nein	18,2%	81,8%
<b>(Ex-)Nikotinabusus, p = 0,527 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	18,4%	81,6%
Nein	12,1%	87,9%
<b>Diabetes mellitus gesamt p = 0,018* (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	28,1%	71,9%
Nein	5,1%	94,9%
<b>Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	16,7%	83,3%
Nein	15,3%	84,7%
<b>Nicht-insulin-pflichtiger Diabetes mellitus p = 0,009* (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	35%	65%
Nein	7,8%	92,2%
<b>Arterielle Hypertonie, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	16,1%	83,9%
Nein	13,3%	86,7%
<b>Hyperlipoproteinämie, p = 0,736 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	17,4%	82,6%
Nein	12%	88%
<b>Positive Familienanamnese, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	15,4%	84,6%
Nein	15,6%	84,4%

	Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe	Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe
<b>Prädisposition, p = 0,527 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	18,8%	81,2%
Nein	12,8%	87,2%
<b>Adipositas °I, p = 0,715 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	10,5%	89,5%
Nein	17,3%	82,7%
<b>Adipositas °II, p = 0,024* (Exakter Test nach Fisher)</b>		
Ja	60%	40%
Nein	12,1%	87,9%
<b>Adipositas °III, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,9%	84,1%
<b>BMI 25,0 - 34,9, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	15,7%	84,3%
Nein	15%	85%
<b>BMI ≥ 35,0, p = 0,070 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	42,9%	57,1%
Nein	12,5%	87,5%
<b>BMI bei Erstimplantation absolut (kg/m<sup>2</sup>), p = 0,096 (Welch's-t-Test)</b>		
Mittelwert, SD	29,2 +/- 3,9	26,9 +/- 4,1
Median	28,7	26,1
Minimum	22,3	18,6
Maximum	35,5	41,3
<b>BMI beim 1. Wechsel absolut (kg/m<sup>2</sup>), p = 0,107 (Mann-Whitney-U-Test)</b>		
Mittelwert, SD	30,1 +/- 4,2	28,5 +/- 6,5
Median	27,6	26,9
Minimum	26,4	18,6
Maximum	36,1	65,8
<b>Anzahl an Risikofaktoren, p = 0,027* (Mann-Whitney-U-Test)</b>		
Mittelwert, SD	4,4 +/- 1,1	3,5 +/- 1,3
Median	5,0	4,0
Minimum	2,0	1,0
Maximum	6,0	6,0
<b>Z.n. Myokardinfarkt, p = 0,516 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	19,4%	80,6%
Nein	12,5%	87,5%
<b>Z.n. Koronarinterventionen/ Stent-Implantation, p = 0,436 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	6,3%	93,7%
Nein	18,2%	81,8%
<b>Z.n. Bypass-Operation, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	13,3%	86,7%
Nein	16,1%	83,9%
<b>Z.n. Klappen-Operation, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,7%	83,3%

	Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe	Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe
<b>Z.n. Schrittmacher-Implantation, p = 0,581 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,9%	83,1%
<b>AV-Block, p = 0,689 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	20%	80%
Nein	14,3%	85,7%
<b>AV-Block °I, p = 0,070 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	42,9%	57,1%
Nein	12,5%	87,5%
<b>AV-Block °II, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,9%	84,1%
<b>AV-Block °III, p = 0,586 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	17,2%	82,8%
<b>Bradykardie, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,7%	83,3%
<b>Mindestens einmalig A.a./ VHF, p = 0,729 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	18,2%	81,8%
Nein	14,3%	85,7%
<b>Wiederholt A.a./ VHF, p = 0,470 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	21,1%	78,9%
Nein	13,5%	86,5%
<b>Vorhofflattern, p = 0,581 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,9%	83,1%
<b>Ventrikeltrombus, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,2%	83,8%
<b>Z.n. Myokarditis, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,9%	84,1%
<b>Apoplex, p = 0,044* (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	50%	50%
Nein	12,3%	87,7%
<b>Z.n. TIA, p = 0,498 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	25%	75%
Nein	14,9%	85,1%
<b>Malignität, p = 0,359 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	27,3%	72,7%
Nein	13,3%	86,7%
<b>Chemotherapie, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,9%	84,1%

	Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe	Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe
<b>Radiotherapie, p = 0,070 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	42,9%	57,1%
Nein	12,5%	87,5%
<b>(Ex-)Alkoholabusus, p = 0,401 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	33,3%	66,7%
Nein	14,7%	85,3%
<b>Amphetaminabusus, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,7%	84,3%
<b>Depression, p = 0,622 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	22,2%	77,8%
Nein	14,5%	85,5%
<b>COPD, p = 0,586 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	17,2%	82,8%
<b>Akutes Nierenversagen, p = 0,581 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	20%	80%
Nein	15,2%	84,8%
<b>Chronische Niereninsuffizienz °II, p = 0,382 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	25%	75%
Nein	13,6%	86,4%
<b>Chronische Niereninsuffizienz °III, p = 0,027* (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	44,4%	55,6%
Nein	11,3%	88,7%
<b>Dialysepflichtigkeit, p = 0,288 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	50%	50%
Nein	14,5%	85,5%
<b>Kardiale Dekompensation, p = 0,411 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	23,1%	76,9%
Nein	13,8%	86,2%
<b>Hyperthyreose, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,4%	83,6%
<b>Hypothyreose, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,2%	83,8%
<b>Diabetische PNP, p = 0,581 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	20%	80%
Nein	15,2%	84,8%
<b>Hyperurikämie, p = 0,010* (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	45,5%	54,5%
Nein	10%	90%
<b>Betablocker, p = 0,498 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	14,9%	85,1%
Nein	25%	75%

	Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe	Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe
<b>ACE-Hemmer, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	16,4%	83,6%
Nein	10%	90%
<b>Kalziumkanalantagonisten, p = 0,453 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	22,2%	77,8%
Nein	13,2%	86,8%
<b>AT1-Rezeptor-Antagonisten, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	16,7%	83,3%
Nein	15,1%	84,9%
<b>If-Kanal-Hemmer, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	25%	75%
Nein	14,9%	85,1%
<b>Amiodaron, p = 0,702 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	18,8%	81,2%
Nein	14,5%	85,5%
<b>Antiarrhythmika Klasse 1, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,9%	84,1%
<b>Statine, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	15,5%	84,5%
Nein	15,4%	84,6%
<b>PPI, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	15,6%	84,4%
Nein	15,4%	84,6%
<b>Diuretika, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	16,7%	83,3%
Nein	0%	100%
<b>Aldosteronantagonisten, p = 0,491 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	20%	80%
Nein	13,7%	86,3%
<b>ASS, p = 0,717 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	17,6%	82,4%
Nein	10%	90%
<b>Phenprocoumon, p = 0,041* (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	27,6%	72,4%
Nein	7,1%	92,9%
<b>Nitrate, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	9,1%	90,9%
Nein	16,7%	83,3%
<b>Herzglycoside, p = 0,729 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	18,2%	81,8%
Nein	14,3%	85,7%
<b>Nicht-therapierte Rhythmusstörungen, p = 0,052 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	23,7%	76,3%
Nein	6,1%	93,9%

	<b>Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe</b>	<b>Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe</b>
<b>Nicht-therapierte atriale Rhythmusstörungen, p = 0,750 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	13,3%	86,7%
Nein	17,1%	82,9%
<b>Nicht-therapierte ventrikuläre Rhythmusstörungen, p = 0,002* (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	43,8%	56,2%
Nein	7,3%	92,7%
<b>Nicht-therapierte atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen, p = 0,601 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	25%	75%
Nein	14,3%	85,7%
<b>Nicht-therapierte Rhythmusstörungen vor Wechsel 1, p = 0,516 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	19,2%	80,8%
Nein	13,3%	86,7%
<b>Nicht-therapierte atriale Rhythmusstörungen vor Wechsel 1, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	15,8%	84,2%
Nein	15,4%	84,6%
<b>Nicht-therapierte ventrikuläre Rhythmusstörungen vor Wechsel 1, p = 0,108 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	30,8%	69,2%
Nein	12,1%	87,9%
<b>Nicht-therapierte atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen vor Wechsel 1, p = 0,581 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	20%	80%
Nein	15,2%	84,8%
<b>Nicht-therapierte RS im Holter vor Wechsel 1, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	13,3%	86,7%
Nein	16,3%	83,7%
<b>Nicht-therapierte atriale RS im Holter vor Wechsel 1, p = 0,197 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	19%	81%
<b>Nicht-therapierte ventrikuläre RS im Holter vor Wechsel 1, p = 0,382 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	25%	75%
Nein	13,6%	86,4%
<b>Nicht-therapierte atriale und ventrikuläre RS im Holter vor Wechsel 1, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,2%	83,8%
<b>Inadäquate Therapien, p = 0,437 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	6,7%	93,3%
Nein	17,9%	82,1%

	Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe	Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe
<b>Revisions-OP, p = 0,739 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	12,5%	87,5%
Nein	17%	83%
<b>Anzahl Aggregatwechsel, p = 0,501 (Median-Test)</b>		
Mittelwert, SD	1,1 +/- 0,6	1,3 +/- 0,3
Median	1,0	1,0
Minimum	1,0	1,0
Maximum	3,0	2,0
<b>Anzahl Eingriffe wegen des ICD, p = 0,963 (Mann-Whitney-U-Test)</b>		
Mittelwert, SD	2,6 +/- 1,2	2,5 +/- 0,7
Median	2,0	2,0
Minimum	2,0	2,0
Maximum	6,0	5,0
<b>Lebensdauer 1. ICD-Aggregat (Monate), p = 0,018* (Mann-Whitney-U-Test)</b>		
Mittelwert, SD	48,7 +/- 20,2	61,7 +/- 14,8
Median	55,0	65,0
Minimum	1,0	16,0
Maximum	66,5	94,0
<b>1. Wechsel wegen Batterieerschöpfung, p = 0,648 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	14,8%	85,2%
Nein	20%	80%
<b>1. Wechsel wegen Aufrüstung, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,2%	83,8%
<b>1. Wechsel wegen Sodendefekt, p = 0,648 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	20%	80%
Nein	14,8%	85,2%
<b>Aggregatart 1. Aggregat, p = 0,556 (Freeman-Halton Test)</b>		
Ein-Kammer-ICD	17,8%	82,2%
Zwei-Kammer-ICD	0%	100%
Biventrikulärer ICD	17,6%	82,4%
<b>Aggregatart 2. Aggregat, p = 0,425 (Freeman-Halton Test)</b>		
Ein-Kammer-ICD	16,7%	83,3%
Zwei-Kammer-ICD	0%	100%
Biventrikulärer ICD	21,1%	78,9%
<b>Aggregatmarke 1. Aggregat, p = 0,343 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Biotronik	18%	82%
Guidant	0%	100%
<b>Komplikationen bei Erstimplantation, p = 0,739 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	12,5%	87,5%
Nein	17%	83%

	Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe	Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe
<b>Sondendefekt/ -dysfunktion bei Erstimplantation, p = 0,718 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	17,6%	82,4%
Nein	14,8%	85,2%
<b>Postoperativer Pneumothorax bei Erstimplantation, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	16,7%	83,3%
<b>Postoperative Infektion bei Erstimplantation, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,9%	84,1%
<b>N. axillaris-Läsion bei Erstimplantation, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,7%	84,3%
<b>Postoperatives Taschenhämatom bei Erstimplantation, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,7%	84,3%
<b>Postoperatives Durchgangssyndrom bei Erstimplantation, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,7%	84,3%
<b>Komplikationen beim 1. Wechsel, p = 0,343 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	18%	82%
<b>Sondendefekt/ -dysfunktion beim 1. Wechsel, p = 0,586 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	17,2%	82,8%
<b>Postoperatives Taschenhämatom beim 1. Wechsel, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,9%	84,1%
<b>Postoperativer Perikarderguss beim 1. Wechsel, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,7%	84,3%
<b>Postoperative Aggregattascheninfektion beim 1. Wechsel, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,7%	84,3%
<b>Schocktestung bei Erstimplantation, p = 0,443 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	13,2%	86,8%
Nein	23,5%	76,5%

	Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe	Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe
<b>Schocktestung beim 1. Wechsel, p = 1,000 (Exakter Test n. Fisher)</b>		
Ja	0%	100%
Nein	15,7%	84,3%
<b>LVEF bei Erstimplantation, p = 0,339 (Freeman-Halton Test)</b>		
Normal ( $\geq 55\%$ )	0%	100%
Leicht-/ mittelgradig eingeschränkt (30-54%)	17,6%	82,4%
Hochgradig eingeschränkt ( $< 30\%$ )	20%	80%
<b>LVEF bei Erstimplantation absolut (%), p = 0,207 (Median-Test)</b>		
Mittelwert, SD	30,0 +/- 6,1	39,0 +/- 16,6
Median	30,0	35,0
Minimum	21,0	13,0
Maximum	40,0	79,0
<b>LVEF beim 1. Wechsel, p = 0,064 (Freeman-Halton Test)</b>		
Normal ( $\geq 55\%$ )	3,8%	96,2%
Leicht-/ mittelgradig eingeschränkt (30-54%)	25%	75%
Hochgradig eingeschränkt ( $< 30\%$ )	15,4%	84,6%
<b>LVEF beim 1. Wechsel absolut (%), p = 0,010* (Median-Test)</b>		
Mittelwert, SD	39,0 +/- 9,2	46,0 +/- 14,6
Median	40,0	48,5
Minimum	25,0	18,0
Maximum	60,0	79,0
<b>NYHA-Stadium bei Erstimplantation, p = 0,141 (Freeman-Halton Test)</b>		
nicht dokumentiert/ keine Herzinsuffizienz	7,7%	92,3%
1	15,4%	84,6%
2	31,8%	68,2%
3	4,5%	95,5%
4	0%	100%
<b>NYHA-Stadium beim 1. Wechsel, p = 0,597 (Freeman-Halton Test)</b>		
nicht dokumentiert/ keine Herzinsuffizienz	8,3%	91,7%
1	12,5%	87,5%
2	26,1%	73,9%
3	10,5%	89,5%
4	0%	100%
<b>GFR bei Erstimplantation, p = 0,165 (Freeman-Halton Test)</b>		
Normal ( $> 60$ ml/min)	12,3%	87,7%
Leicht-/ mittelgradig eingeschränkt (30-60 ml/min)	36,4%	63,6%
Hochgradig eingeschränkt ( $< 30$ ml/min)	0%	100%
<b>GFR bei Erstimplantation absolut (ml/min), p = 0,373 (Welch's-t-Test)</b>		
Mittelwert, SD	75,0 +/- 25,6	82,7 +/- 25,2
Median	71,4	84,7
Minimum	38,3	21,2
Maximum	116,2	152,4

	Patienten mit adäquater ICD-Therapieabgabe	Patienten ohne adäquate ICD-Therapieabgabe
<b>GFR beim 1. Wechsel, p = 0,347 (Freeman-Halton Test)</b>		
Normal (>60 ml/min)	12,5%	87,5%
Leicht-/ mittelgradig eingeschränkt (30-60 ml/min)	26,3%	73,7%
Hochgradig eingeschränkt (<30 ml/min)	0%	100%
<b>GFR beim 1. Wechsel absolut (ml/min), p = 0,116 (Welch's-t-Test)</b>		
Mittelwert, SD	61,3 +/- 21,0	73,2 +/- 26,5
Median	63,3	72,6
Minimum	31,3	21,8
Maximum	98,6	148,5

## 4. Diskussion

### 4.1 Kernaussagen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Nutzen einer wiederholten ICD-Implantation - im Sinne eines Aggregatwechsels - trotz Mangel an adäquaten Therapieabgaben während des ersten Aggregatlebens zu überprüfen. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Begleiterkrankungen, medizinische Größen, Risikofaktoren und andere mögliche Einflussfaktoren jeweils im Hinblick darauf untersucht, ob ihr Vorhandensein mit einem vermehrten Nutzen des ICD im Verlauf des Beobachtungszeitraums einherging.

Ein erheblicher Anteil der untersuchten Patienten erfuhr auch während des zweiten Aggregatzyklus keine adäquate ICD-Therapie. Bei der Risikoanalyse zeigten sich jedoch mehrere Merkmale, die mit einer signifikant erhöhten Rate an adäquaten ICD-Therapien korrelierten:

So zeigte sich bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus eine signifikant höhere Rate an Personen mit adäquaten ICD-Therapien als bei jenen Patienten mit insulinpflichtigem oder ohne Diabetes. Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus kann damit als Hinweis für eine im weiteren Verlauf notwendige ICD-Therapie gewertet werden.

Auch Patienten mit einem BMI-Wert zwischen 35,0 und 39,9 kg/m<sup>2</sup> wiesen signifikant häufiger adäquate Therapieabgaben auf als Patienten mit höheren

oder geringeren BMI-Werten. Das Vorliegen einer Adipositas Grad II deutet also auf ein vermehrtes Auftreten notwendiger Therapien durch den ICD hin.

Eine höhere Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren kann ebenfalls als Prädiktor für im Verlauf häufiger notwendige ICD-Therapieabgaben gesehen werden, da Patienten mit adäquaten Therapien signifikant mehr der untersuchten Risikofaktoren - Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese, (Prä-) Adipositas - aufwiesen als Patienten ohne adäquate Therapien während des Untersuchungszeitraums.

Bei den untersuchten Nebendiagnosen des Kollektivs zeigte sich, dass ein aufgetretener Apoplex vor oder während des Untersuchungszeitraums mit einer signifikant höheren Rate an Patienten mit adäquaten Therapien durch den ICD einherging und sich somit als möglicher Marker für eine Notwendigkeit des ICDs im Verlauf der Therapie erweist. Auch eine chronische Niereninsuffizienz  $\geq$  III als Begleiterkrankung korrelierte signifikant mit vermehrt notwendigen ICD-Therapien im Patientenkollektiv, sodass auch diese Nebendiagnose als Hinweis für das Auftreten adäquater ICD-Therapien im Verlauf gewertet werden kann. Des Weiteren erwies sich eine Hyperurikämie als signifikanter Prädiktor für das Auftreten adäquater Defibrillator-Einsätze im Untersuchungszeitraum.

Unter allen in die Analyse aufgenommenen Medikamenten erwies sich allein die Einnahme von Phenprocoumon als signifikanter Marker für eine höhere Rate an Patienten mit notwendigen ICD-Therapien, wobei darauf hingewiesen werden sollte, dass die häufigste Indikation für eine medikamentöse Therapie mit Phenprocoumon, das Vorliegen von Vorhofflimmern, in dieser Studie keine signifikant erhöhte Rate an adäquat durch den ICD therapierten Patienten aufwies und somit die Bedeutung weiterer Begleiterkrankungen, die mit der Indikation zur Marcumarisierung einhergehen, oder ein direkter Effekt des Phenprocoumon zu erwägen ist.

Eine starke Signifikanz bezüglich des vermehrten notwendigen Eingreifens seitens des ICDs zeigte sich bei Patienten mit während des Untersuchungszeitraums detektierten, jedoch nicht durch den ICD therapierten ventrikulären Rhythmusstörungen. Zu betonen ist, dass diese Signifikanz

ausschließlich ventrikuläre, nicht aber supraventrikuläre Rhythmusstörungen betrifft. Allerdings war die Signifikanz nur bei allen ventrikulären Rhythmusstörungen zusammengefasst festzustellen, die auf unterschiedlichen Wegen - durch den ICD, während EKG-Kontrollen oder bei anderen Untersuchungen des Patienten - aufgefallen waren und vor oder während des gesamten Untersuchungszeitraums aufgetreten sein konnten. Ausschließlich vor dem ersten Aggregatwechsel aufgetretene und gegebenenfalls zusätzlich ausschließlich durch den ICD detektierte ventrikuläre Arrhythmien zeigten keine signifikante Risikoerhöhung in ihrem Patientenkollektiv für adäquate ICD-Therapien im Verlauf.

Bemerkenswert im Hinblick auf die Entscheidung, ob ein erneuter Aggregatereinsatz förderlich ist, könnte das Ergebnis der Studie sein, dass Patienten mit einem kürzeren ersten Aggregatleben signifikant häufiger adäquate Therapien im Verlauf erfuhren als jene mit einer längeren ersten Aggregathaltbarkeit. Die eigentliche Ursache hierfür wird aus den Daten der vorliegenden Arbeit nicht ganz klar ersichtlich.

Als ebenfalls bedeutsamer Prädiktor kann die Bestimmung und Bewertung der LVEF gewertet werden: Patienten mit im Verlauf adäquaten ICD-Therapien zeigten vor Implantation keinen signifikanten Unterschied in ihrer LVEF im Vergleich zu Patienten ohne im Verlauf der Beobachtungszeit notwendige Ereignisse durch den ICD. Betrachtet man jedoch die LVEF zum Zeitpunkt des ersten Wechsels, zeigten Patienten mit adäquaten ICD-Therapien im Verlauf signifikant geringere Ejektionsfraktionen als Patienten ohne notwendige Therapien. Es sollte daher geprüft werden, ob bei Patienten mit guter LVEF zum Zeitpunkt des ersten Aggregatwechsels gegebenenfalls die Indikation für einen implantierbaren Defibrillator weniger streng beziehungsweise seltener gestellt werden sollte. Insbesondere sollte geprüft werden, ob mit den zum Zeitpunkt des Wechsels bestehenden Parametern die Indikation zur ICD-Therapie überhaupt noch besteht.

Schließlich bleibt zu erwähnen, dass ein signifikant größerer Anteil der Patienten, die während des Untersuchungszeitraums verstarben, eine adäquate ICD-Therapie erhielt als der Anteil der Patienten, die am Ende des

Beobachtungsintervalls noch lebten. Dieses Studienergebnis ist ein interessanter Aspekt, der andere Fragestellungen und Überlegungen - wie beispielsweise eine mögliche Erhöhung der Mortalität durch adäquate Therapien oder eine etwaige Verschiebung der Mortalität hin zu anderen Ursachen - aufwirft, in der Analyse des aktuellen Patientenkollektivs jedoch nicht näher untersucht werden konnte.

#### **4.2 Aktueller Bezug und Vergleich mit Fremddaten**

Während zu Beginn der Datenerhebung dieser Studie noch keine Ergebnisse anderer Studien, die eine ähnliche Fragestellung aufweisen, in wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu finden waren, haben sich in jüngster Zeit mehrere Wissenschaftler mit der Frage beschäftigt, ob und unter welchen Bedingungen ein ICD-Aggregatwechsel sinnvoll erscheint. Grund dafür scheint vor allem die drängende Forderung der Experten zu sein, eine ICD-Therapie nicht mehr wie bisher als notwendigerweise lebenslange Therapie einzustufen<sup>33</sup>, sondern die Indikation zum Aggregatwechsel ebenso streng zu prüfen und zu stellen wie zuvor die Indikation zur primären Implantation.

Kramer et al. beklagen hierbei ganz konkret ein Fehlen von Indikationen für einen Aggregatwechsel in den Guidelines<sup>5</sup>. Dies ist ein Ausdruck der Unsicherheit vieler praktisch arbeitender Kliniker, die sich nicht in der Lage sehen, Patienten zu identifizieren, die keinen Aggregatwechsel mehr benötigen, da ihnen zu diesem Zweck aussagekräftige Studien fehlen<sup>33</sup>. Hierbei spielt auch die Furcht vor etwaigen strafrechtlichen Konsequenzen eine Rolle, wenn sich gegen einen erneuten ICD-Einsatz entschieden wird und Patienten dann im weiteren Verlauf an einem ansonsten gegebenenfalls vermeidbaren kardialen Tod versterben sollten<sup>33</sup>.

In der vorliegenden retrospektiven Studie bezüglich des Nutzens eines ICDs trotz ersten Aggregatlebens ohne adäquate Therapieabgaben zeigt sich, dass die große Mehrzahl der Patienten ohne adäquate Therapien während des ersten Aggregatlebens auch im weiteren Verlauf keine notwendigen Eingriffe seitens des ICDs erfuhr. Faktisch profitierten in dieser Studie nur 15,5% der Patienten (11/71) von ihrer Versorgung mit einem ICD. Ähnliche Werte zeigen

sich auch in anderen Studien: Van Welsenes et al beschreiben eine 3-Jahres-Rate an adäquaten ICD-Therapien nach Generatorwechsel ohne vorherige adäquate Therapieabgaben von 14%<sup>34</sup>. Eine mit 16,7% ähnliche 3-Jahres-Rate beschreiben auch Merchant et al.<sup>35</sup>. Die INSURE-Studie ergab Raten an adäquaten Therapien - ebenfalls nach einem ersten Aggregatwechsel ohne zuvor notwendige ICD-Therapieabgaben - von 10,6% nach einem Jahr, 17,6% nach zwei und 21,4% nach drei Jahren<sup>36</sup>.

Zudem wird in der Literatur deutlich, dass zwei Drittel aller Patienten, die mit einem implantierbaren Defibrillator versorgt werden, während des ersten Aggregatlebens keine adäquaten ICD-Therapien erfahren<sup>35</sup>. Für diese große Anzahl an Patienten lohnt es sich demnach, nach Möglichkeiten zu suchen, unnötige Fortsetzungen der ICD-Therapie zu umgehen, zumal Schockabgaben während des ersten Aggregatlebens als wichtiger Prädiktor für die auch im weiteren Verlauf vorhandene Abgabe notwendiger ICD-Therapien gelten<sup>35</sup>.

Diese Forderung unterstützend gibt es die Beobachtungen vieler Studien, dass Aggregatwechsel mit einer hohen Rate an Komplikationen, einer Erhöhung der Morbidität und sogar der Mortalität einhergehen. Das REPLACE-Register führt Daten an, die die Rate an Major-Komplikationen - wie beispielsweise akutes Koronarsyndrom, Pneumothorax, Schlaganfall, Revisionsoperationen, Tod - für ICD- oder Schrittmacher-Aggregatwechsel mit 4 bis 15,3% angeben<sup>37</sup>. Laut der „Ontario ICD“-Datenbank traten bei 4,5% der untersuchten Patienten innerhalb von 45 Tagen nach dem ICD-Aggregatwechsel Komplikationen auf. Bei 2,6% der Patienten waren diese sogar Major-Komplikationen, die - wie Krahn et al. beschrieben - mit einer Erhöhung der Mortalität einhergingen<sup>38</sup>. Zudem wird die Sterblichkeit dadurch erhöht, dass vorhandene Komorbiditäten wie beispielsweise eine Herzinsuffizienz auch durch vermeintlich kleine chirurgische Eingriffe wie einen Aggregatwechsel verschlechtert werden können<sup>38</sup>. Insgesamt werden Aggregatwechsel im Vergleich zu primären ICD-Implantationen als risikoreicher eingestuft<sup>38</sup> und sicherlich auch nicht zuletzt aufgrund der im Schnitt älteren Patientengruppe mit einer höheren Anzahl an Komorbiditäten sowie einer geringeren Lebenserwartung stellt sich die Frage,

ob bei der Risiko-Nutzen-Abwägung einer ICD-Therapie der Nutzen auch zum Zeitpunkt des Aggregatwechsels noch überwiegt<sup>35</sup>.

Auch die vorliegende Studie bestätigt, dass ein nicht zu vernachlässigender Anteil an Patienten mit Komplikationen während des Aggregatwechsels oder als dessen Folge zu kämpfen hat. Dies war mit 14,1% aller Patienten (10/71) in dieser Studie jedoch eine geringere Gruppe als die Gruppe der Patienten, die nach der ICD-Primärimplantation unter Komplikationen zu leiden hatte (33,8% der Patienten (24/71)).

Es sollten auch nicht nur die direkten Komplikationen eines Aggregatwechsels als operativer Eingriff bedacht werden. Auch die ICD-Therapie selbst geht mit Risiken für ihre Patienten einher, die beispielsweise in der Abgabe inadäquater Schocks liegen und Mortalität sowie Morbidität erhöhen und psychisches Wohlergehen beeinträchtigen können<sup>8,39</sup>. Van Rees et al. dokumentierten inadäquate Schocks bei 18% der Patienten ihrer Studie. Zugleich gingen diese unnötigen ICD-Therapien mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko einher<sup>40</sup>. Auch die vorliegende Studie zeigt, dass mit 21,1% (15/71) ein großer Anteil der Patienten inadäquate ICD-Therapien zu erdulden hatte. Faktisch erfuhren sogar fast 5% mehr Patienten inadäquate ICD-Therapien als adäquate. Mit dem Wissen über die negativen Konsequenzen, die inadäquate Defibrillator-Schocks mit sich führen, sollte gegebenenfalls vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko für inadäquate Therapien aufweisen, ein ICD-Aggregatwechsel besonders zurückhaltend vorgenommen werden.

Umso wichtiger wird also die Frage nach neuen Entscheidungshilfen bezüglich der Durchführung eines Generatorenwechsels nach einem ersten Aggregatleben ohne adäquate Therapieabgaben durch den ICD. In unserer Studie zeigt sich, dass die LVEF zum Zeitpunkt des ersten Aggregatwechsels bei Patienten mit adäquaten ICD-Therapien im weiteren Verlauf signifikant geringer war als bei jenen ohne notwendige ICD-Therapien. Zum Zeitpunkt der Primärimplantation ließ sich hier kein signifikanter Unterschied erkennen. Somit ist die LVEF ein sehr wichtiger möglicher Marker, um zum Zeitpunkt des Wechsels die Notwendigkeit der ICD-Versorgung neu zu überprüfen. Diese Überlegung bestätigen Kini et al., die bei der Untersuchung von Patienten mit

aufgrund geringer LVEF-Werte primärprophylaktisch implantierter ICDs erkannten, dass jene Patienten, die zum Zeitpunkt des Aggregatwechsels diese primärprophylaktischen Indikationen nicht mehr erfüllten, auch signifikant seltener adäquate ICD-Therapien im Verlauf erfuhren<sup>41</sup>.

In der Literatur zeichnet sich zudem ein protektiver Effekt einer Betablocker-Therapie ab, die signifikant häufiger bei Patienten ohne adäquate ICD-Therapien im Verlauf verabreicht wurde. Diese Beobachtung konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen. Stattdessen zeigte sich ein gegenteiliger Effekt einer Phenprocoumon-Therapie, unter der die Patienten signifikant häufiger adäquate ICD-Therapien erfuhren als Patienten ohne diese medikamentöse Therapie. Eine Erklärung für diesen negativen Effekt auf das kardiovaskuläre System lässt sich in der Literatur bisher nicht finden. Auch die zum aktuellen Zeitpunkt beschriebenen Nebenwirkungen des Präparats<sup>42</sup> lassen keinen Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten therapiebedürftiger Herzrhythmusstörungen erkennen.

Merchant et al. beschreiben als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten adäquater ICD-Therapien im Verlauf - neben Schockabgaben während des ersten Aggregatlebens - männliches Geschlecht, junges Alter sowie eine fehlende Schocktestung bei Implantation<sup>35</sup>. Keiner dieser drei zuletzt genannten Faktoren konnte in unserer Studie als Prädiktor für die Abgabe notwendiger ICD-Therapien bestätigt werden.

Stattdessen beobachteten wir, dass Patienten mit einer dokumentierten Hyperurikämie signifikant häufiger adäquate ICD-Therapien erfuhren als Patienten ohne erhöhten Blutharnsäurespiegel. Dieses Ergebnis deckt sich mit Erkenntnissen anderer Studien, die eine Hyperurikämie mit einer Erhöhung der totalen sowie der kardiovaskulären Mortalität zusammenbringen<sup>43-45</sup>. Dabei wird diskutiert, wie der schädliche Effekt der Harnsäure auf das kardiovaskuläre System ausgeübt wird. Einerseits zeigen Studien einen Zusammenhang zwischen erhöhter Blutharnsäure und der Entstehung arterieller Hypertonie<sup>46,47</sup> sowie der Versteifung insbesondere zentraler arterieller Gefäße<sup>48</sup>, wodurch eher ein indirekter negativer Einfluss auf das Herzkreislaufsystem angenommen werden könnte. Andererseits wird auch ein direkter schädigender Effekt der

Harnsäureentstehung auf die Herzfunktion unterstellt, da die Reaktion der bei Herzinsuffizienz übermäßig vorkommenden Xanthinoxidase, durch die Harnsäure gebildet wird, mit der Entstehung der vaskulären Dysfunktion sowie der mechanoenergetischen Entkopplung bei Herzinsuffizienz in Zusammenhang gebracht wird<sup>49,50</sup>. Ein erhöhter Blutharnsäurespiegel kann demnach gegebenenfalls als Prädiktor für eine weiterhin notwendige ICD-Therapie gesehen werden.

Obwohl in dieser Studie nicht alle der einzelnen untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem höheren Risiko für adäquate ICD-Therapien einhergingen, zeigte sich, dass mit ansteigender Anzahl an den Risikofaktoren auch signifikant mehr Patienten notwendige Therapien durch den Defibrillator erfuhren. Diese Beobachtung lässt sich mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft erklären, nach dem sich beim Zusammenkommen mehrerer Risikofaktoren das kardiovaskuläre Risiko zu potenzieren scheint.<sup>51,52</sup> Demnach sollte erwogen werden, bei Patienten mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil die Indikation zu einem ICD-Aggregatwechsel großzügiger zu stellen als bei Patienten mit nur einzelnen Risikofaktoren.

Die Risikofaktoren im Einzelnen betrachtet ergab diese Studie ein erhöhtes Risiko für adäquate ICD-Therapien bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus im Vergleich zu jenen Patienten ohne Diabetes mellitus oder mit insulinpflichtiger Erkrankung. Dass Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie die KHK ist, ist keine Neuigkeit<sup>53</sup>. Daher scheint es auch nicht verwunderlich, dass Diabetes-Patienten signifikant häufiger einen Nutzen durch ihr ICD-Aggregat erfahren. Warum allerdings nur für Patienten ohne Insulin-Therapie dieser vermehrte Nutzen des ICD nachgewiesen werden konnte, bleibt ungeklärt. Gegebenenfalls ist dieses Ergebnis auf eine mit insgesamt 11 Personen zu kleine Patientengruppe mit insulinpflichtigem Diabetes zurückzuführen. Möglicherweise spielen hier aber auch Effekte des metabolischen Syndroms eine Rolle, welche bei Typ-I-Diabetikern nicht zum Tragen kommen.

Ähnlich verhält es sich mit dem Risikofaktor „Adipositas“. Patienten unserer Studie mit Adipositas Grad II zeigten signifikant häufiger adäquate Therapien

durch den ICD als Patienten anderer Gewichtsbereiche. Einerseits könnte es auch hier dem zu geringen Patientenkollektiv mit Adipositas Grad III zuzuschreiben sein, dass dieses kein erhöhtes Risiko für notwendige ICD-Therapien aufwies. Andererseits wird der Risikofaktor „Adipositas“ in der Literatur seit Jahren auch kontrovers betrachtet: In Fachartikeln wird dabei der Begriff „obesity paradox“<sup>54,55</sup> verwendet. So scheint es einen Unterschied zu geben zwischen dem negativen Einfluss einer Adipositas auf das kardiovaskuläre System auf der einen Seite, der zur Entwicklung verschiedenster kardiovaskulärer Erkrankungen - unter anderem auch dem plötzlichen Herztod - führen kann und auf der anderen Seite einem positiven Effekt einer Fettleibigkeit bei bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, der mit einer verbesserten Prognose für diese Patienten im Vergleich zu nicht adipösen Patienten einhergeht.

Das signifikant höhere Risiko von Patienten mit Apoplex, eine adäquate ICD-Therapie im Verlauf zu erfahren, als von jenen Patienten ohne Apoplex lässt sich vermutlich am ehesten durch den Schlaganfall als Ausdruck einer generalisierten Erkrankung der Gefäße erklären, was somit als Hinweis auf eine fortgeschrittene Schädigung des gesamten Gefäßsystems dienen kann und damit als zusätzlicher Marker für eine weiterhin notwendige ICD-Therapie diskutiert werden sollte.

Ebenfalls nicht überraschend scheint die Beobachtung, dass Patienten mit hochgradiger chronischer Niereninsuffizienz (Grad III) ein erhöhtes Risiko für adäquate ICD-Therapien aufwiesen. Einerseits könnte das vermehrte Auftreten von durch den ICD therapierten Herzrhythmusstörungen natürlich an Störungen im Elektrolythaushalt - beispielsweise an einer Hyperkaliämie -, wie sie bei chronischer Niereninsuffizienz vorkommen können, liegen. Auch könnte es sich um einen Ausdruck der gleichen Grundkrankheit beispielsweise im Sinne einer generalisierten Atherosklerose handeln, die sowohl Nieren- als auch Herzkranzgefäße befällt. Hierbei wäre die Niereninsuffizienz nicht Auslöser der Herzproblematik, sondern würde - ähnlich wie ein Apoplex - eher einen Hinweis auf möglicherweise bestehende Herz(-gefäß-)schäden geben. In der Literatur ist zudem ein enger Zusammenhang zwischen kardiovaskulären

Erkrankungen und Nierenerkrankungen, die sich gegenseitig begründen und verschlechtern können, beschrieben<sup>56</sup>. Dabei werden nicht-traditionelle Risikofaktoren genannt wie beispielsweise Anämie, Volumenbelastung, Proteinurie, Mangelernährung, oxidativer Stress, Entzündungsreaktionen sowie Störungen im Elektrolythaushalt, die bei einer chronischen Nierenerkrankung auftreten können und gegebenenfalls eine Erklärung für eine damit einhergehende kardiovaskuläre Erkrankung bieten<sup>57</sup>. Die Schädigung des kardiovaskulären Systems erfolgt hier mittels Gefäßwandverdickung und -kalzifikation<sup>56</sup>. Somit kann also auch die fortgeschrittene Niereninsuffizienz als prognostischer Marker für die Notwendigkeit von ICD-Aggregatwechseln dienen.

Die Tatsache, dass Patienten mit einer kürzeren ersten Aggregatlebensdauer auch signifikant häufiger adäquate Therapien durch den ICD benötigen, ist interessant, legt sie doch die Vermutung nahe, dass Komplikationen, die einen frühen ersten Aggregatwechsel mit sich brachten, weitere Komplikationen nach sich gezogen haben und zu eben solchen strukturellen Herzschäden geführt haben könnten, die im weiteren Verlauf Rhythmusstörungen mit der Notwendigkeit einer ICD-Therapie förderten. Inadäquate Therapieabgaben beispielsweise, die unter anderem als Folge von Aggregat- oder Sondendefekten auftreten können, gingen in Studien nachgewiesenermaßen mit einer Erhöhung der Mortalität einher<sup>8,40</sup>. Zudem könnte diese Beobachtung untermauern, dass sich während des ersten Aggregatlebens die medizinischen Parameter und die Krankheitssituation der Patienten so verändern, dass eine Reevaluation der Indikation für eine ICD-Therapie dringend notwendig ist. Diese Veränderungen bezüglich der Indikation würden unserer Theorie nach insbesondere dann vorliegen, wenn die Zeitspanne zwischen Primärimplantation und Aggregatwechsel nicht zu gering ist.

Abschließend bleibt noch zu erwähnen, dass Patienten mit zuvor dokumentierten, aber nicht therapierten ventrikulären Rhythmusstörungen signifikant häufiger durch ihren ICD therapiert wurden. Da diese Rhythmusstörungen in vielen Fällen jedoch nicht durch das ICD-Aggregat dokumentiert wurden, sondern nur bei planmäßigen oder auch

außerplanmäßigen Untersuchungen detektiert werden konnten, sollte sich für die medizinische Nachsorge von ICD-Patienten konsequenterweise die Überlegung ergeben, ob beispielsweise engmaschigere EKG-Kontrollen notwendig sind, um ventrikuläre Rhythmusstörungen als mögliche Marker für im Verlauf notwendige ICD-Therapien aufzuzeichnen.

## **5. Zusammenfassung**

Der implantierbare Defibrillator hat sich als wichtigstes Instrument bei der Prävention des plötzlichen Herztodes auf dem Boden maligner Arrhythmien erwiesen<sup>3</sup>. Dennoch gibt es Patienten, die niemals eine lebensrettende Therapie durch ihr ICD-Aggregat erfahren.

Ziel der vorliegenden retrospektiven, monozentrischen Studie war es, den Nutzen eines ICD-Aggregatwechsels trotz ersten Aggregatlebens ohne adäquate Therapieabgaben zu eruieren. Mit dieser Zielsetzung wurde untersucht, welche Patienten von einem Aggregatwechsel profitieren und welche nicht. Eingeschlossen wurden 71 Patienten, die mindestens einen ICD-Aggregatwechsel durchlaufen und keine adäquate Therapie durch ihr erstes Aggregat erfahren hatten.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten ergab mehrere signifikante Prädiktoren für die Notwendigkeit einer ICD-Therapie nach dem ersten Aggregatwechsel trotz ersten Aggregatlebens ohne adäquate Therapieabgaben:

Hauptprädiktoren waren eine hohe Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren, nicht therapierte, aber doch dokumentierte ventrikuläre Rhythmusstörungen, eine geringe linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zum Zeitpunkt des ersten Aggregatwechsels sowie eine kurze Lebensdauer des ersten ICD-Aggregats.

Weitere signifikante Prädiktoren waren Adipositas Grad II, Niereninsuffizienz Grad III, nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Apoplex, Hyperurikämie sowie Phenprocoumon-Therapie.

Aktuell fehlen Daten und klare Leitlinien, die sich nicht nur wie bisher auf die Indikationsstellung bei Primärimplantation beziehen, sondern die

Entscheidungshilfen geben, ob ein Aggregatwechsel durchgeführt werden sollte oder nicht. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen diese Forderung nach neuen Leitlinien. Die herausgearbeiteten Prädiktoren sollten in prospektiv angelegten Studien mit größerer Fallzahl reevaluiert werden, um valide Marker für im Verlauf adäquate ICD-Therapieabgaben zu erhalten.

## 6. Quellenverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.). (2018). Gestorben nach ausgewählten Todesursachen. Zugriff am 11.03.2018. Verfügbar unter: <http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html>
2. Fröhlig, G., Carlsson, J., Jung, J., Koglek, W., Lemke, B., Markewitz, A. & Neuzner, J. (Hrsg.). (2013). Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie. Indikation-Programmierung-Nachsorge (2. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
3. Jung, W. et al. (2006). Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol*, 95(12). 696–708.
4. John Camm, A., Nisam, S. (2010). European utilization of the implantable defibrillator: has 10 years changed the 'enigma'?. *Europace*, 12(8).1063-1069.
5. Kramer, D.B., Kennedy, K.F., Noseworthy, P.A., et al. (2013). Characteristics and outcomes of patients receiving new and replacement implantable cardioverter-defibrillators: results from the NCDR. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 6(4). 488-497.
6. Kamphuis, H.C., de Leeuw, J.R., Derksen, R., Hauer, R.N., Winnubst, J.A. (2003). Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace*, 5(4). 381-389.
7. Proietti, R., Labos, C., Davis, M. et al. (2015). A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks and Long-term Mortality. *Can J Cardiol*, 31(3). 270-277.

8. Daubert, J.P., Zareba, W., Cannom, D.S. et al. (2008). Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol*, 51(14). 1357-1365.
9. Carlsson, J., Paul, N.W., Dann, M., Neuzner, J., Pfeiffer, D. (2012). The deactivation of implantable cardioverter-defibrillators: medical, ethical, practical, and legal considerations. *Dtsch Arztebl Int*, 109(33-34). 535-541.
10. Bhakta, D., Foreman, L.D. (2015). Progress in implantable cardioverter-defibrillator therapy: Advancement beyond technology alone. *Trends Cardiovasc Med*, 25(7). 612-613.
11. Deyell, M. W., Tung, S., Ignaszewski, A. (2010). The implantable cardioverter-defibrillator: From Mirowski to its current use. *BC Medical Journal*, 52(5). 248-253.
12. Cakulev, I., Efimov, I.R., Waldo, A.L. (2009). Cardioversion: past, present, and future. *Circulation*, 120(16). 1623-1632.
13. Bob, A., Bob, K (Hrsg.). (2001). *Duale Reihe. Innere Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
14. Bardy, G.H., Smith, W.M., Hood, M.A. et al. (2010). An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med*, 363(1). 36-44.
15. Bauer, K., Ennker, J. (2005) *Herzschrittmacher und Defibrillatoren. Ein Patientenratgeber*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
16. Mitra, R.L., Hsia, H.H., Hook, B.G. et al. (1995). Efficacy of antitachycardia pacing in patients presenting with cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol*, 18(11). 2035-2040.
17. Saxon, L.A., Hayes, D.L., Gilliam, F.R. et al. (2010). Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation*, 122(23). 2359-2367.
18. Wilkoff, B.L., Auricchio, A., Brugada, J. et al. (2008). HRS/EHRA Expert Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations: developed in partnership with the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Failure Association of ESC (HFA), and the Heart Failure Society of America (HFSA). Endorsed by the Heart Rhythm Society, the European Heart Rhythm Association (a registered branch of the ESC), the American College of Cardiology, the American Heart Association. *Europace*, 10(6). 707-725.

19. Dorian, P., Hohnloser, S.H., Thorpe, K.E. et al. (2010). Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patients with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT). *Circulation*, 122(25). 2645-2652.
20. Wilber, D.J., Zareba, W., Hall, W.J. et al. (2004). Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation*, 109(9). 1082-1084.
21. Bardy, G.H., Lee, K.L., Mark, D.B. et al. (2005). Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 352(3). 225-237.
22. Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., Böhm, M., Hallek, M., & Schmiegel, W. (Hrsg.) (2009). *Innere Medizin*. München: Urban & Fischer Verlag.
23. Herold G. (Hrsg.) (2012) *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold Verlag
24. Dietz, R., Rauch, B. (2003). Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol*, 92(6). 501-521.
25. Prinz, C., Farr, M., Hering, D., Horstkotte, D., Faber, L. (2011). Diagnostik und Therapie bei hypertropher Kardiomyopathie. *Dtsch Arztebl Int*, 108(13). 209-215.
26. Engberding, R., Stöllenberger, C., Ong, P., Yelbuz, T. M., Gerecke, B. J., Breithardt, G. (2010). Isolierte Noncompaction-Kardiomyopathie. *Dtsch Arztebl Int*, 107(12). 206-213.
27. Tilz, R. R., Fedele, L., Satomi, K., Kuck, K. H., Antz, M. (2007). Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Herz*, 32(3). 233-239.
28. Siaplaouras, S., Jung, J., Buob, A. et al. (2000). Morphologische Veränderungen im Zusammenhang mit sogenannten idiopathischen Kammertachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt. *Z Kardiol*, 89(4). 295-300.
29. Beckmann, B.-M., Pfeufer, A., Kääb, S. (2011). Erbliche Herzrhythmusstörungen - Diagnostik, Therapie und Prävention. *Dtsch Arztebl Int*, 108(37). 623-34.
30. Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V. (Hrsg.) (2012). Definition. Zugriff am 28.03.2016. Verfügbar unter: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39>.

31. Labor Dr. Limbach & Kollegen (Hrsg.) (2014). Berechnung der glomerulären Filtrationsrate nach der vereinfachten Formel der MDRD-Studie. Zugriff am: 28.03.2016. Verfügbar unter: [http://www.labor-limbach.de/Vereinfachte-MDRD-Fo.220.0.html?&no\\_cache=1](http://www.labor-limbach.de/Vereinfachte-MDRD-Fo.220.0.html?&no_cache=1).
32. Hoppe, U. C. et al. (2005). Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie*, 94(8). 488–509.
33. Kramer, D.B., Buxton, A.E., Zimetbaum, P.J. (2012). Time for a change - a new approach to ICD replacement. *N Engl J Med*, 366(4). 291-293.
34. Van Welsenes, G.H., Van Rees, J.B., Thijssen, J. et al. (2011). Primary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients: the need for defibrillator back-up after an event-free first battery service-life. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 22(12). 1346-1350.
35. Merchant, F.M., Jones, P., Wehrenberg, S., Lloyd, M.S., Saxon, L.A. (2014). Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc*, 3(6). 1-7.
36. Erkapic, D., Sperzel, J., Stiller, S. et al. (2013). Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the INcidence free SURvival after ICD REplacement (INSURE) trial - a prospective multicentre study. *Eur Heart J*, 34(2). 130-137.
37. Poole, J.E., Gleva, M.J., Mela, T. et al. (2010). Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*, 122(16). 1553-1561.
38. Krahn, A.D., Lee, D.S., Birnie, D. et al. (2011). Predictors of short-term complications after implantable cardioverter-defibrillator replacement: results from the Ontario ICD Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4(2). 136-142.
39. Tung, R., Zimetbaum, P., Josephson, M.E. (2008). A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 52(14). 1111-1121.
40. van Rees, J.B., Borleffs, C.J., de Bie, M.K. et al. (2011). Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J Am Coll Cardiol*, 57(5). 556-562.
41. Kini, V., Soufi, M.K., Deo, R. et al. (2014). Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol*, 63(22). 2388-2394.
42. MEDA Pharma GmbH&Co. KG (Hrsg.) (2015). Fachinformation Marcumar.

43. Stack, A.G., Hanley, A., Casserly, L.F. et al. (2013). Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*, 106(7). 647-658.
44. Lin, G.M., Li, Y.H., Zheng, N.C. et al. (2013). Serum uric acid as an independent predictor of mortality in high-risk patients with obstructive coronary artery disease: a prospective observational cohort study from the ET-CHD registry, 1997-2003. *J Cardiol*, 61(2). 122-127.
45. Anker, S.D., Doehner, W., Rauchhaus, M. et al. (2003). Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*, 107(15). 1991-1997.
46. Feig, D.I. (2012). The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 14(6). 346-352.
47. Loeffler, L.F., Navas-Acien, A., Brady, T.M., Miller, E. R. 3rd, Fadrowski, J. J. (2012). Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension*, 59(4). 811-817.
48. Liang, J., Li, Y., Zhou, N. et al. (2012). Synergistic effects of serum uric acid and cardiometabolic risk factors on early stage atherosclerosis: the cardiometabolic risk in Chinese study. *PLoS One*, 7(12). 1-6.
49. Sato, Y., Fujiwara, H., Takatsu, Y. (2012). Biochemical markers in heart failure. *J Cardiol*, 59(1). 1-7.
50. Hare, J.M., Johnson, R.J. (2003). Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation*, 107(15). 1951-1953.
51. Rosenkranz, S., Schneider, C. A., Erdmann, E. (Hrsg.) (2006). *Prävention atherosklerotischer Erkrankungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
52. Stimpel M. (2001). *Arterielle Hypertonie. Differentialdiagnose und -therapie (2. Auflage)*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
53. Grundy, S.M., Benjamin, I.J., Burke, G.L. et al. (1999). Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100(10). 1134-1146.
54. De Schutter, A., Lavie, C.J., Milani, R.V. (2014). The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease - the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis*, 56(4). 401-408.
55. Lavie, C.J., Milani, R.V., Ventura, H.O. (2009). Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*, 53(21). 1925-1932.

56. Liu, M., Li, X.C., Lu, L. et al. (2014). Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18(19). 2918-2926.

57. Segall, L., Nistor, I., Covic, A. (2014). Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int*, 2014:937398. 1-21.

## 7. Danksagung

Vielen Dank an alle, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater, der immer ein offenes Ohr hatte und mir mit Rat und Tat zur Verfügung stand. Herzlichen Dank auch an die Mitarbeiterinnen der Kardiologischen Ambulanz, die mir bei der Sammlung der Akten zur Datenerhebung behilflich waren. Danke an meine Familie und Frank für das stetige Unterstützen.

## 8. Lebenslauf

### Lara Katharina Münch

geboren am 31.10.1988 in Münster

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulbildung

1995 - 1999	Paul-Schneider-Schule, Grundschule   Münster
1999 - 2008	Geschwister-Scholl-Gymnasium, Gymnasium   Münster
06/2008	Abitur, Note 1,1

### Hochschulbildung

10/2009 - 12/2015 Studium der Humanmedizin | Julius-Maximilians-Universität Würzburg

08/2011 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Gesamtnote „gut“

10/2014 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note „gut“

11/2015 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note „gut“

04 - 07/2009 Pflegepraktikum Innere Medizin/ Unfallchirurgie | Raphaelsklinik Münster

Famulaturen:

02/2012 Anästhesiologie | Universitätsklinikum Münster

07 - 08/2012 Kinder- und Jugendpsychiatrie | Universitätsklinikum Münster  
09/2012 Psychiatrie | Universitätsklinikum Würzburg  
03 - 04/2013 Interonkologisches Tagestherapiezentrum | Universitätsklinikum  
Würzburg  
02 - 03/2014 Gynäkologie | Evangelisches Krankenhaus Münster,  
Gemeinschaftspraxis Dr. Hofmann/ Dr. Leyh-Bannurah Münster

11/2014 – 10/2015 Praktisches Jahr

1. Terial: Innere Medizin | Universitätsspital Basel
2. Terial: Gynäkologie und Geburtshilfe | Universitätsklinikum  
Würzburg
3. Terial: Chirurgie | Universitätsklinikum Würzburg

#### Promotion

Abteilung Kardiologie des Universitätsklinikums Würzburg

04/2017 Posterpräsentation eines Abstracts mit dem Titel „Usefulness of generator change for persistent ICD therapy in patients not receiving appropriate therapy during the initial battery lifespan“ auf der 83. Jahrestagung der DGK e.V. in Mannheim mit Erhalt eines Reisekostenstipendiums

#### Beruflicher Werdegang

Seit 03/2016 Assistenzärztin in der Weiterbildung in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf

#### Besondere Kenntnisse

Englisch | fließend, „Medical English“-Sprachkurs (WS 2011/2012)

Französisch | Grundkenntnisse

Italienisch | Grundkenntnisse

Latein | Latinum

EDV: Microsoft Office Word, Excel, Access | gute Kenntnisse

SPSS | gute Kenntnisse

Sonstiges

09/2008 - 01/2009 Freiwilligendienst | Nkwatia, Ghana

02 - 04/2009 freie journalistische Mitarbeiterin Münstersche Zeitung |  
Münster

Düsseldorf, 07.07.2017

Lara Münch