

Aus den DRK Kliniken Berlin – Zentrum Klinische Forschung –  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Morbidität, Mortalität und klinische Symptomatik nach ICD- und  
CRT-D-Implantation –  
Daten aus der Phase II des Deutschen Device Registers

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Ralf Berthel  
aus Jena

Datum der Promotion: 23.06.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	PLÖTZLICHER HERZTOD	1
1.1.1	<i>Definition</i>	1
1.1.2	<i>Epidemiologie</i>	1
1.1.3	<i>Ätiologie und Pathogenese</i>	1
1.1.4	<i>Kurzer historischer Überblick zur medikamentösen Therapie ventrikulärer Tachyarrhythmien und der Entwicklung des implantierbaren Kardioverters/Defibrillators (ICD)</i>	3
1.1.5	<i>Sekundärpräventionsstudien</i>	5
1.1.6	<i>Primärpräventionsstudien</i>	8
1.2	HERZINSUFFIZIENZ	14
1.2.1	<i>Definition und Terminologie der Herzinsuffizienz</i>	14
1.2.2	<i>Prinzip der kardialen Resynchronisationstherapie</i>	15
1.2.3	<i>Therapie der Herzinsuffizienz</i>	17
<b>2.</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b>	<b>22</b>
<b>3.</b>	<b>METHODIK</b>	<b>24</b>
3.1	STUDIENDESIGN UND REKRUTIERUNGSZENTREN	24
3.2	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	25
3.3	DATENAKQUISE	25
3.4	DATENMANAGEMENT	27
3.5	ETHISCHE ASPEKTE	27
3.6	STATISTISCHE ANALYSE	28
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
4.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA, KLINISCHE SYMPTOMATIK UND MEDIKATION ZUM EINSCHLUßZEITPUNKT	29
4.1.1	<i>Basischarakteristika der ICD- und CRT-D-Patienten zum Einschlusszeitpunkt</i>	29
4.1.2	<i>Kardiale Pharmakotherapie zum Entlassungszeitpunkt</i>	33
4.2	NACHBEOBACHTUNG	36
4.2.1	<i>Mortalität, Rehospitalisierung und klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung</i>	36
4.2.2	<i>Device-spezifische Komplikationen zum Nachbeobachtungszeitpunkt</i>	44
4.2.3	<i>Kardiale Pharmakotherapie zum Nachbeobachtungszeitpunkt</i>	44
4.2.4	<i>Patientenzufriedenheit und Patientensicherheit</i>	48

<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>50</b>
5.1	VERGLEICH MIT DER PHASE I DES DEUTSCHEN DEVICE REGISTERS	51
5.2	VERGLEICH MIT RANDOMISIERTEN STUDIEN	54
5.2.1	<i>Mortalität der Phase II des Deutschen Device Registers im Vergleich mit den randomisierten klinischen Studien</i>	54
5.2.2	<i>Differenzierung der NYHA-Klassen im Hinblick auf die Gesamtmortalität</i>	57
5.2.3	<i>Perioperativ aufgetretene Komplikationen im Vergleich mit randomisierten Studien und anderen Registerdaten</i>	59
<b>6.</b>	<b>LIMITATIONEN DER PHASE II DES DEUTSCHEN DEVICE REGISTERS</b>	<b>61</b>
<b>7.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>73</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Mortalität aller Patienten mit reinem ICD und CRT-D 366 Tage nach Index-Entlassung .....	38
Abbildung 2:	NYHA-Klassen zum Aufnahmezeitpunkt und 366 Tage nach Index-Entlassung .....	39
Abbildung 3:	Mortalität 366 Tage nach Index-Entlassung: NYHA-Klassen I und II.....	40
Abbildung 4:	Mortalität 366 Tage nach Index-Entlassung: NYHA-Klassen III und IV .....	41
Abbildung 5:	Herzinsuffizienztherapie zum Aufnahmezeitpunkt und 366 Tage nach Index-Entlassung .....	45
Abbildung 6:	Elektronischer Erhebungsbogen (CRF) zur Phase II des Deutschen Device Registers.....	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Wichtige ICD-Studien zur Sekundärprävention (nach 46) .....	7
Tabelle 2:	ICD-Studien zur Primärprävention bei koronarer Herzerkrankung (nach 46).....	10
Tabelle 3:	ICD-Studien zur Primärprävention bei nichtischämischer dilatativer Kardiomyopathie (46).....	12
Tabelle 4:	Endpunkte, Design und Hauptergebnisse randomisierter klinischer Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie bei Herzinsuffizienz (nach 25) .....	18
Tabelle 5:	Basischarakteristika der ICD- und CRT-D-Patienten zum Einschlusszeitpunkt ..	31
Tabelle 6:	Perioperative Komplikationen.....	33
Tabelle 7:	Herzinsuffizienz-Medikation zum Entlassungszeitpunkt.....	34
Tabelle 8:	Therapie mit Antiarrhythmika zum Entlassungszeitpunkt.....	34
Tabelle 9:	Antikoagulation und Antiaggregation zum Entlassungszeitpunkt .....	35
Tabelle 10:	Mortalität, Rehospitalisierung und klinische Symptomatik zum Nachbeobachtungszeitpunkt .....	37
Tabelle 11:	Mortalität der Patienten im Sinusrhythmus 366 Tage nach Index-Entlassung ....	42
Tabelle 12:	Mortalität der Patienten mit Vorhofflimmern 366 Tage nach Index-Entlassung..	43
Tabelle 13:	Device-spezifische Komplikationen zum Nachbeobachtungszeitpunkt .....	44
Tabelle 14:	Herzinsuffizienztherapie zum Nachbeobachtungszeitpunkt .....	45
Tabelle 15:	Antiarrhythmika zum Nachbeobachtungszeitpunkt .....	46
Tabelle 16:	Antikoagulation und Antiaggregation zum Nachbeobachtungszeitpunkt.....	47
Tabelle 17:	Patientenzufriedenheit zum Nachbeobachtungszeitpunkt.....	49

Tabelle 18:	Vergleich der Basischarakteristika der Phasen I und II des Deutschen Device Registers .....	52
Tabelle 19:	Studien mit direktem Vergleich der Gesamtmortalität nach Implantation eines ICD-oder CRT-D-Systems im Rahmen der Metaanalyse von Huang et al. (76) ..	54
Tabelle 20:	Perioperative Komplikationen in der RAFT-Studie, im Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry (ICDR) und in den Phasen I und II des Deutschen Device Registers .....	60
Tabelle 21:	Kriterien der New York Heart Association basierend auf der körperlichen Aktivität der Patienten, nach Hasenfuß et al. (44).....	63
Tabelle 22:	Empfehlungsgrade und Evidenzgrade .....	63
Tabelle 23:	Indikationen zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) bei Patienten mit Sinusrhythmus (nach 68) .....	64

## Abstract

**Einleitung:** Der plötzliche Herztod mit den Hauptursachen koronare Herzerkrankung und nichtischämische Kardiomyopathie gehört zu den häufigsten Todesursachen in westlichen Industrienationen.

In großen randomisierten Studien ist die Effektivität der Device-Therapie zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes und bei der Behandlung der schweren Herzinsuffizienz hinsichtlich Morbidität und Mortalität nachgewiesen wurden. Obwohl eine Kombination aus kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) und implantierbarem Kardioverter/Defibrillator (ICD) hinsichtlich der Verbesserung der kardialen Funktion und des antiarrhythmischen Effekts im Sinne einer CRT-D-Versorgung theoretisch sehr attraktiv erscheint, existiert außerhalb der Leitlinien keine eigenständige ICD-Indikation, wenn der zur CRT identifizierte Patient keines der Kriterien für eine ICD-Versorgung erfüllt. Anhand von Daten aus der Phase II des Deutschen Device Registers ist es möglich, dieser wichtigen Fragestellung Informationen hinzuzufügen.

**Methodik und Ergebnisse:** In die Phase II des Deutschen Device Registers wurden im Zeitraum März 2011 und Februar 2014 1255 Patienten eingeschlossen. 1194 Patienten davon erhielten entweder einen reinen ICD (843 Patienten, 70,6 %) oder einen ICD mit zusätzlicher CRT-Funktion (CRT-D, 351 Patienten, 29,4 %). Nur diese Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt. Die Nachbeobachtungsdaten konnten bei 1103 (92,7%) Patienten - 775 ICD- (92,3 %) und 328 CRT-D-Patienten (93,7 %) - dokumentiert werden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 18,7 Monate für die ICD- und 18,5 Monate für die CRT-D-Gruppe. Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergab sich im Vergleich von ICD- (9,9%) und CRT-D-Patienten (9,8%) im Beobachtungsraum von 18,6 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Populationen ( $p=0,93$ ).

In einer Subgruppenanalyse 366 Tage nach Index-Entlassung wiesen die CRT-D-Patienten mit schwerer Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA-Klassen III und IV) im Vergleich mit ICD-Patienten der NYHA-Klassen III und IV einen signifikanten Überlebensvorteil auf (Log-rank Test  $p=0,009$ ). Dieser Vorteil war bei Patienten mit den NYHA Klassen I und II nicht nachweisbar (Log-rank Test  $p=0,35$ ).

**Schlußfolgerung:** Patienten im NYHA-Stadium der Klassen III und IV sollten, wenn die klinischen, elektrokardiographischen und echokardiographischen Voraussetzungen vorliegen, ein CRT-D-System implantiert bekommen. Die Überlegenheit einer CRT-D- gegenüber einer ICD-Therapie bei diesen Patienten sollte durch größere, randomisierte und kontrollierte Studien bestätigt werden.

## Abstract

**Background:** Sudden cardiac death due to the main causes coronary heart disease and non-ischemic cardiomyopathy is one of the most common causes of death in Western industrialized countries.

In large randomized studies, the effectiveness of device therapy to prevent sudden cardiac death and for the treatment of severe heart failure with regard to morbidity and mortality have been demonstrated. Although a combination of cardiac resynchronization therapy (CRT) and implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is conceptually very attractive in terms of improvement of cardiac function and antiarrhythmic effect, there is no independent ICD indication outside the current guidelines if a patient identified for CRT does not fulfill the criteria for ICD therapy. Based on data from Phase II of the German Device Registry it is possible to add further information to this important question.

**Methods and results:** Between March 2011 and February 2014, 1255 patients were included in Phase II of the German Device Registry. 1194 patients received either an ICD (843 patients, 70.6%) or an ICD with additional CRT function (CRT-D, 351 patients, 29.4%).

The follow-up data were documented in 1103 (92.7%) patients - 775 ICD (92.3%) and 328 CRT-D patients (93.7%). The mean follow-up period was 18.7 months for the ICD and 18.5 months for the CRT-D group. In this observation period, mortality rates showed no difference between ICD (9.9%) and CRT-D (9.8%) groups ( $p=0.93$ ).

In a subgroup analysis 366 days after index release, CRT-D patients with severe cardiac insufficiency symptoms (NYHA classes III and IV) showed a survival advantage compared to NYHA class III and IV ICD patients ( $p = 0.009$ ) but not in patients with NYHA classes I and II ( $p = 0.35$ ).

**Conclusion:** Patients with NYHA classes III and IV should receive a CRT-D system if appropriate clinical, electrocardiographic and echocardiographic criteria are present. The superiority of CRT-D versus ICD therapy in these patients should be confirmed by larger, randomized and controlled studies.

# 1. Einleitung

## 1.1 *Plötzlicher Herztod*

### 1.1.1 **Definition**

Der plötzliche Herztod (Sudden Cardiac Death, SCD) gehört zu den häufigsten Todesursachen in westlichen Industrienationen (1). Die European Society of Cardiology (ESC) definiert den plötzlichen Herztod als einen natürlichen Tod kardialer Genese, der durch einen plötzlichen Bewusstseinsverlust maximal eine Stunde nach Symptombeginn gekennzeichnet ist. Eine präexistente kardiale Erkrankung kann bekannt gewesen sein. Aber der Todeszeitpunkt und die Todesart sind unerwartet. Als mögliche Symptome werden Palpitationen, Dyspnoe, Brustschmerz sowie Synkope bzw. Präsynkope benannt (2,3).

### 1.1.2 **Epidemiologie**

Etwa 10-20% aller Todesfälle sind auf den plötzlichen Herztod zurückzuführen (3).

Vor dem 35. Lebensjahr ist der plötzliche Herztod sehr selten (Inzidenz 0,001% pro Jahr) (3).

Ätiologisch sind außer Myokarditis, Sarkoidose und Amyloidose häufig genetische Erkrankungen ursächlich: hypertrophe Kardiomyopathie, Long-QT-Syndrom, Short-QT-Syndrom, familiäre katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie und Brugada-Syndrom.

Bei Erwachsenen über 35 Jahre steigt die Inzidenz des plötzlichen Herztodes auf bis zu 0,2% pro Jahr an. Hier dominiert die koronare Herzkrankheit mit bis zu 80% der Fälle. 10-15% betreffen Patienten mit nichtischämischen Kardiomyopathien, wobei die dilatative Kardiomyopathie dominiert. Die restlichen 5-10% entfallen auf Patienten mit den oben genannten erworbenen und erblichen Erkrankungen (4-8).

### 1.1.3 **Ätiologie und Pathogenese**

US-amerikanische Daten belegen, dass bei > 35-jährigen Patienten 65-70% aller Fälle von plötzlichem Herztod mit der koronaren Herzerkrankung vergesellschaftet sind (9,10). Bei Patienten mit plötzlichem Herztod, welcher unter dem 30. bis 40. Lebensjahr auftrat, ist diese sehr viel seltener anzutreffen (9). 10% der Fälle von plötzlichem Herztod sind mit anderen strukturellen Herzerkrankungen (z.B. kongenitale Anomalien der Koronararterien, Myokarditis,

hypertrophe Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie) assoziiert (9-11), wobei diese bei Patienten unterhalb des 30. Lebensjahres relativ häufig (> 35%) auftreten (9,11).

Bei 5-10% der Patienten liegt dem plötzlichen Herztod eine primär arrhythmogene Ursache ohne Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung - z.B. Long-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie - zu Grunde (12-14).

Bei der überwältigenden Mehrheit der Patienten, welche plötzlich versterben, findet zum Zeitpunkt des Kollapses kein Monitoring der kardialen Aktivität statt. Daher ist der exakte Mechanismus des Kollapses bei einem individuellen Patienten meistens nicht eruierbar.

Es gibt aber viele Fälle, in welchen der Beginn des arrhythmischen Ereignisses aufgezeichnet werden konnte. Dies betrifft Patienten, bei denen im stationären Bereich ein kontinuierliches EKG-Monitoring stattfindet, die mit einem ambulanten 24-Stunden-EKG ausgestattet sind oder denen ein Kardioverter/Defibrillator implantiert wurde.

Bayés de Luna et al. (1989) haben ambulante Langzeit-EKG-Aufzeichnungen ausgewertet, bei denen 157 Patienten während der Aufzeichnung verstarben. In 84% der Fälle ließ sich eine ventrikuläre Tachyarrhythmie - meistens sekundäres Kammerflimmern nach einer Kammertachykardie - und in 16% eine Bradyarrhythmie dokumentieren (15).

Im Jahr 2010 wurden diese älteren Daten durch Gang et al., die die Aufzeichnungen implantierter Event-Rekorder bei einer Population von 26 Postinfarktpatienten mit einer LVEF < 40% auswerten, im Wesentlichen bestätigt. Allerdings zeigte sich hier eine höhere Rate von primärem Kammerflimmern (16).

Bei Patienten mit implantiertem Kardioverter/Defibrillator stellt sich ein anderes Szenario dar.

Mitchell et al. werteten Daten von 320 Patienten mit implantiertem Kardioverter/Defibrillator aus. Häufigste Ursachen des plötzlichen Todes waren hier in 29% eine elektromechanische Entkopplung nach erfolgreichem Schock, gefolgt von 25% durch den ICD nicht korrigierten, ventrikulären Tachyarrhythmien und in 16% durch eine primäre elektromechanische Entkopplung (17).

#### **1.1.4 Kurzer historischer Überblick zur medikamentösen Therapie ventrikulärer Tachyarrhythmien und der Entwicklung des implantierbaren Kardioverters/Defibrillators (ICD)**

##### Therapie mit Antiarrhythmika

Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse der CAST-Studien – CAST I 1991 (18), CAST II 1992 (19) - hatte die Hoffnung, ventrikuläre Arrhythmien nach Myokardinfarkt und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion mit den Klasse-I-Antiarrhythmika Flecainid, Encainid und Moricizin supprimieren zu können, einen erheblichen Rückschlag erhalten. Die Studien wurden bezüglich Flecainid und Encainid (CAST I, 18) und bezüglich Moricizin (CAST II, 19) abgebrochen, weil unter der Behandlung mit diesen Pharmaka im Vergleich zu Placebo vermehrt Todesfälle aufgetreten waren (20).

Nach den enttäuschenden Ergebnissen der CAST-Studien richtete sich das Interesse auf die Klasse-III-Antiarrhythmika Sotalol und Amiodaron. Die SWORD-Studie (1996), bei der 6400 Postinfarktpatienten mit reduzierter Pumpfunktion entweder mit D-Sotalol oder mit Placebo behandelt wurden, musste wegen einer erhöhten Sterblichkeit im Sotalol-Arm vorzeitig beendet werden (21). In zwei weiteren prospektiven Postinfarktstudien, EMIAT und CAMIAT, konnte Amiodaron die Rate des arrhythmiebedingten Todes und die Fälle von Kammerflimmern mit Reanimation signifikant senken. Die EMIAT- und CAMIAT-Studien zeigten zum ersten Mal, daß Amiodaron - im Gegensatz zu den Klasse-Ic-Antiarrhythmika und zu Sotalol - auch bei Patienten mit struktureller Herzkrankheit und reduzierter Pumpfunktion bzw. nichtanhaltenden Kammertachykardien verordnet werden kann (22,23).

##### Implantierbarer Kardioverter / Defibrillator (ICD)

1961 kombinierten Bouvrain und Zacouto eine von ihnen als „Reanimationsblock“ bezeichnete Geräteanordnung, welche aus „Herzüberwacher“, Defibrillator und Schrittmacher bestand.

Je nach Ursache des Kreislaufstillstandes kamen die einzelnen Geräte automatisch zum Einsatz (20).

Das AICD-System (automatischer implantierbarer Kardioverter/Defibrillator) wurde im Wesentlichen von Mieczyslaw Mirowski (1924-1990) entwickelt. Nach der grundsätzlichen Konzeption in den 1960er Jahren und weiteren Experimenten in den 1970er Jahren wurde 1980

im John Hopkins Hospital in Baltimore zum ersten Mal ein ICD implantiert. Mirowski et al. beschrieben im August 1980 im New England Journal of Medicine die technischen Voraussetzungen, den chirurgischen Zugangsweg und drei Fälle von Patienten, denen wegen lebensbedrohlicher Tachyarrhythmien ein AICD implantiert worden war (24). Dieser AICD - entwickelt und hergestellt unter dem Namen AID™ - besaß eine Titanhülle, wog 250g und hatte ein Volumen von 145ml. Die verwendeten Lithiumbatterien sollten Energie für drei Jahre Überwachungszeit oder 100 Schocks bereitstellen. Eine Defibrillationselektrode befand sich an einem intravaskulären Katheter, welcher in der Vena cava superior über die linke Vena jugularis interna in der Nähe des rechten Vorhofs platziert wurde. Die zweite Elektrode wurde nach einer Thorakotomie im 5. Intercostalraum über der Herzspitze auf dem Pericard angebracht. Nach Anschluß der Elektroden an das Gerät wurde dieses in eine subkutane abdominale Tasche eingenäht.

Heute besteht ein ICD-System aus einem wesentlich kleineren Aggregatgehäuse, bevorzugt aus Titan, mit Batterie sowie Mikrocomputer und einer im rechten Ventrikel verankerten venösen Sonde zur permanenten Registrierung der elektrischen Aktivität (Wahrnehmungsfunktion) sowie zur Schockabgabe zwischen Aggregatgehäuse (Anode) und der Schockelektrode (Kathode). Aufgabe eines ICDs ist einerseits die sichere Erkennung lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien (Sensitivität), aber auch die Verhinderung inadäquater Schockabgaben (Spezifität). Hierfür wurden neben den aus der Schrittmachertherapie bekannten Wahrnehmungs- und Therapiefunktionen spezielle Detektionsalgorithmen wie Rate Stability (Frequenzstabilität), Sudden Onset (Akzeleration), QRS-Morphologie und Wavelet-Dynamik bzw. Schockparameter (Schockpfad, Polarität, Schockform, Abgabemodus) implementiert (25). Spätestens seit dem Vorliegen der Ergebnisse der PainFREE-II-Studie (2004), welche die Effektivität und Sicherheit eines empirisch programmierten singulären ATP-Bursts (antitachykardes Pacing mit mehreren über der Tachykardiefrequenz liegenden Impulsen konstanter Zykluslänge) als erste elektrische Therapie für FVT (fast ventricular tachycardia) belegte, ist das Augenmerk bei der individuellen ICD-Programmierung auch auf das Vermeiden von Hochvoltentladungen zugunsten von antitachykarder Stimulation gerichtet (26).

Die erste Patientin, bei der eine AICD-Implantation vorgenommen wurde, war eine damals 57-jährige Frau. Sie hatte acht Jahre zuvor einen inferioren Myokardinfarkt erlitten. In der Folge entwickelte sich eine intractable Angina-pectoris-Symptomatik, welche mit ventrikulären Arrhythmien vergesellschaftet war. Eine aortokoronare Bypassoperation besserte die Angina-pectoris-Symptomatik, aber die Rhythmusstörungen waren auch nach Gabe von Propranolol, Digitalis, Chinidin und Procainamid nicht beherrschbar. Zwei Wochen vor stationärer Aufnahme

kam es außerhalb der Klinik zu Kammerflimmern, was mehrfache Defibrillationen nach sich zog. Es gab keinen Hinweis für einen akuten Myokardinfarkt. Während einer elektrophysiologischen Untersuchung konnten trotz therapeutischer Dosen von Lidocain, Chinidin und Encainid ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern induziert werden. Der AICD wurde am 4. Februar 1980 durch den Herzchirurgen Levi Watkins (1944-2015) implantiert. Zwei Wochen später wurde im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung bei dieser Patientin Kammerflattern ausgelöst, welches durch den implantierten Defibrillator erfolgreich terminiert wurde. Die Patientin konnte in einem befriedigenden Allgemeinzustand entlassen werden. Während einer fünfmonatigen Nachbeobachtungsperiode ergaben sich keine rhythmologischen Auffälligkeiten mehr (20,24).

Die erste ICD-Implantation leitete die Ära der Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes ein. Man unterscheidet eine Primär- und eine Sekundärprävention.

#### Primärprävention:

Implantation bei Patienten, bei denen bisher keine lebensbedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen dokumentiert wurden, die jedoch ein entsprechendes Risikopotential besitzen (1).

#### Sekundärprävention:

Implantation bei Patienten, die bereits einen Kreislaufstillstand, eine hämodynamische Beeinträchtigung oder eine Synkope aufgrund von ventrikulären Tachyarrhythmien überlebt haben (1).

### **1.1.5 Sekundärpräventionsstudien**

Wever et al. publizierten 1995 die erste Studie zur Sekundärprophylaxe (27). 60 Patienten, die einen plötzlichen Herztod überlebt hatten, wurden randomisiert entweder einer ICD-Therapie oder einem medikamentösen Therapiealgorithmus zugeführt. Die Gesamtmortalität wurde durch die ICD-Therapie signifikant gesenkt (HR 0,27; p=0,02).

Mit den deutlich größeren, in Tabelle 1 aufgeführten AVID-, CASH- und CIDS-Studien konnte im weiteren Verlauf gezeigt werden, dass die Defibrillatortherapie medikamentösen Behandlungskonzepten überlegen ist (28-30).

Die „Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators“ (AVID) Studie verglich 1016 Patienten, die anhaltende, symptomatische ventrikuläre Tachyarrhythmien überlebt hatten. Sie war damit die größte randomisierte Studie, die den Effekt des ICD im Vergleich zur medikamentösen

Therapie bei Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod oder hämodynamisch nicht tolerierten ventrikulären Tachyarrhythmien hinsichtlich der Gesamtmortalität untersuchte. Die Patienten wurden zu einer ICD- bzw. medikamentösen (Amiodaron-) Therapie randomisiert. Nachdem die relative Mortalitätsreduktion im ICD-Arm 29% betrug, brach man die Studie vorzeitig ab (28). AVID ist die einzige der 3 hier vorgestellten Studien zur Sekundärprävention, die hinsichtlich der Gesamtmortalität eine statistisch signifikante Evidenz aufwies.

Die „Canadian Implantable Defibrillator Study“ (CIDS) verglich 659 Patienten mit ICD- und Amiodaron-Therapie. Eines der folgenden Kriterien musste erfüllt sein: überlebter plötzlicher Herztod, anhaltende ventrikuläre Tachykardien, Synkope mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion oder induzierbare ventrikuläre Tachykardie. Im Vergleich implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD) versus Amiodaron zeigte sich für die Gesamtmortalität eine 20%ige relative Risikoreduktion durch die ICD-Therapie. Nach Publikation der AVID-Ergebnisse wurde die Studie allerdings vorzeitig abgebrochen. Dadurch erreichte das Ergebnis keine statistische Signifikanz (30).

In die „Cardiac Arrest Study Hamburg“ (CASH) wurden 288 Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod nach dokumentiertem Kammerflimmern eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder einer ICD- oder einer medikamentösen Therapie zugewiesen. Die drei medikamentösen Gruppen wurden mit Amiodaron, Metoprolol oder Propafenon behandelt. Der Propafenon-Arm musste wegen erhöhter Mortalität abgebrochen werden. Mit der ICD-Therapie zeigte sich im Vergleich zur antiarrhythmischen Behandlung eine 23%ige Risikoreduktion hinsichtlich der Gesamtmortalität. Allerdings erreichte auch dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz (29).

Tabelle 1: Wichtige ICD-Studien zur Sekundärprävention (nach 46)

Studie	Einschlusskriterien	Primäre Endpunkte	Kontrollarm	Patientenzahl	Hauptergebnisse
AVID (28)	Plötzlicher Herztod VT mit Synkope Symptomatische VT und LVEF $\leq$ 40%	Gesamt mortalität Mortalitätsursache	Amiodaron oder Sotalol	1016	Relative Mortalitätsreduktion in der ICD-Gruppe 29%, daher vorzeitiger Abbruch [HR=0,62, p<0,02]
CASH (29)	Plötzlicher Herztod	Gesamt mortalität	Amiodaron Metoprolol Propafenon	288	23%ige Risikoreduktion für die Gesamt mortalität mit ICD-Therapie [HR=0,766, n.s.]
CIDS (30)	Plötzlicher Herztod Synkope mit symptomatischer anhaltender VT LVEF $\leq$ 35% oder induzierbare VT und Synkope	Gesamt mortalität	Amiodaron	659	RRR Gesamt mortalität 19,7 , p=0,142 RRR kardiale Mortalität 32,8, p=0,094 (vorzeitiger Abbruch)

AVID: Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators, CASH: Cardiac Arrest Study Hamburg, CIDS: Canadian Implantable Defibrillator

Study, VT: Ventrikuläre Tachykardie, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICD Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator

HR: Hazard Ratio, RRR: Relative Risikoreduktion

### **1.1.6 Primärpräventionsstudien**

Nachdem die vorgenannten Studien den Nutzen des ICDs hinsichtlich der Reduktion der Mortalität für die Sekundärprävention nachweisen konnten, wurden auch für die Primärprävention des plötzlichen Herztodes verschiedene prospektiv randomisierte Studien durchgeführt.

Die ersten Studien in diesem Zusammenhang schlossen Patienten mit chronischer koronarer Herzerkrankung und Zustand nach Myokardinfarkt ein.

#### ICD-Studien zur Primärprävention bei koronarer Herzerkrankung

In den in Tabelle 2 aufgeführten prospektiven Studien wie MADIT-I und MADIT-II wurde nicht nur eine Reduktion der Häufigkeit eines plötzlichen Herztodes, sondern auch eine Verbesserung der Gesamtmortalität durch den Defibrillator nachgewiesen (31,32). Der Gewinn einer präventiven ICD-Therapie war umso größer, je länger er bei Patienten nach Myokardinfarkt implantiert war. Die ICD-Therapie war während einer mittleren Nachbeobachtungszeit (MADIT-II-Studie) von 20 Monaten mit einer signifikant besseren Überlebensrate verbunden (HR= 0,69, p=0,016). Die Gesamtmortalität betrug in der ICD-Gruppe 14,2% und in der Kontrollgruppe 19,8%.

Demgegenüber konnte in der DINAMIT-Studie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Prognoseverbesserung durch ICD-Therapie nachgewiesen werden (33). In die Studie wurden 674 Patienten 6–40 Tage nach akutem Myokardinfarkt und einer linksventrikulären Auswurfraction < 35% eingeschlossen, die in einen ICD-Arm (332 Patienten) und einen Arm mit optimierter medikamentöser Therapie (342 Patienten) randomisiert wurden. Nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 30 Monaten fand sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtsterblichkeit zwischen ICD-Patienten (7,5% pro Jahr) und medikamentös behandelten Patienten (6,9% pro Jahr) (Hazard ratio 1,08, p=0,66). Allerdings war der arrhythmiebedingte Tod in der ICD-Gruppe mit 1,5% pro Jahr im Vergleich zu der medikamentös behandelten Gruppe (3,5% pro Jahr) signifikant geringer (p=0,009).

In der CABG-Patch-Studie (34) wurde ein positives Signalmittlungs-EKG als Arrhythmiekriterium festgelegt. Weiterhin mußte die Indikation zur koronaren Bypassoperation bestehen. Im OP-Saal erfolgte die Randomisierung zur ICD- bzw. konventionellen Therapie.

Über eine Nachbeobachtungszeit von fast drei Jahren war kein signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisbar.

Im Rahmen der MUSTT-Studie (35) wurden 2202 Patienten elektrophysiologisch untersucht und in einem Registers nachverfolgt, wenn ventrikuläre Arrhythmien nicht ausgelöst werden konnten (n=1435). Bei Induzierbarkeit (n=767) wurden die Patienten randomisiert (n=704) und erhielten entweder keine Therapie (n=353) oder eine elektrophysiologisch gesteuerte Behandlung (n=351). Von den Patienten, die zur elektrophysiologisch gesteuerten Behandlung randomisiert waren, erhielten 158 einen ICD und 161 eine EPU-basierte antiarrhythmische Therapie. Die Zuordnung zu den Untergruppen erfolgte aufgrund von klinischen Entscheidungen der betreuenden Ärzte. In der elektrophysiologisch geführten Gruppe fand sich zwischen der ICD- und der antiarrhythmischen Therapie eine hochsignifikante Mortalitätsreduktion im ICD-Arm.

Tabelle 2: ICD-Studien zur Primärprävention bei koronarer Herzerkrankung (nach 46)

Studie	Einschlusskriterien	Primäre Endpunkte	Kontrollarm	Patientenzahl	Hauptergebnisse
MADIT I (31)	Q-Zacken-Infarkt, asymptotische nicht anhaltende VT, LVEF $\leq$ 35%, induzierbare und unter Procainamid nicht supprimierbare VT	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie	196	Signifikante Reduktion der Gesamtmortalität im ICD-Arm (HR 0,46; p=0,009)
MADIT II (32)	Zustand nach Myokardinfarkt, LVEF $\leq$ 30%	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie	1232	Signifikante Reduktion der Gesamtmortalität im ICD-Arm (HR 0,69; p=0,016)
CABG-Patch (34)	Bypass-Chirurgie LVEF $\leq$ 35% Abnormales SAECG	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie	900	Keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität im ICD-Arm (HR 1,07; p=0,64)
MUSTT (35)	Koronare Herzerkrankung, LVEF $\leq$ 40%, nicht-anhaltende VT, induzierbare VT/VF	Plötzlicher arrhythmischer Tod oder spontan anhaltende VT	Konventionelle Therapie	704	$\geq$ 70%ige Reduktion des Risikos eines arrhythmisch bedingten Todes; 20%-ige Reduktion der Gesamtmortalität (p=0,001) im ICD-Arm
DINAMIT (33)	Akuter Myokardinfarkt (6-21 Tage) LVEF 35% Herzfrequenz $\geq$ 80/min	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie	674	Gesamtmortalität HR 1,08, p=0,66 Gesamtmortalität arrhythmogen HR 0,42, p=0,009 Mortalität nicht arrhythmogen HR 1,11, p=0,02

MADIT: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial, CABG-Patch: Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial, MUSTT: Multicenter Unsustained Tachycardia Trial, DINAMIT: Defibrillators in Acute Myocardial Infarction Trial, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICD :Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator, VT: ventrikuläre Tachykardie, VF: Kammerflimmern, SAECG: signal-averaged electrocardiogram (Signalmittlungs-EKG), HR: Hazard Ratio

## ICD-Studien zur Primärprävention bei nichtischämischer Kardiomyopathie

Die zweitgrößte klinische Entität mit einem hohen Risiko, an einem plötzlichen Herztod zu versterben, sind Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie. Zur Primärprophylaxe bei dieser Patientengruppe liegen drei große randomisierte, prospektive Studien mit heterogenen Ergebnissen vor: Cardiomyopathy Trial (CAT, 36), Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator Randomized Trial (AMIOVIRT, 37) und Defibrillators In Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE, 38). Einen Überblick gibt Tabelle 3. In alle drei Studien wurden ausschließlich Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie eingeschlossen und entweder mit einem ICD oder medikamentös behandelt.

In die sehr kleine CAT-Studie (36) wurden 104 Patienten mit kürzlich (< 9 Monate) diagnostizierter dilatativer Kardiomyopathie (LVEF < 30%) eingeschlossen und entweder medikamentös behandelt oder mit einem ICD versorgt. Die Gesamtmortalität war in beiden Gruppen deutlich geringer als angenommen. Nach im Mittel 22,8±4,3 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (p=0,554).

In der AMIOVIRT-Studie (37) wurden 103 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, asymptomatischen, nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien und einer LVEF ≤ 35% eingeschlossen und entweder mit Amiodaron behandelt oder einer ICD-Therapie zugeführt. Die Gesamtmortalität war auch hier sehr gering. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen in der Nachbeobachtungszeit von im Mittel 2 ± 1,3 Jahren (p=0,8).

Die DEFINITE-Studie (38) war die größte Primärpräventionsstudie bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie. Es konnten 458 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, einer LVEF ≤ 35% und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien eingeschlossen werden. Die Patienten erhielten eine optimale medikamentöse Therapie (Betablocker und ACE-Hemmer) oder eine optimale medikamentöse Therapie und einen ICD. Auch in dieser Studie konnte keine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit in der ICD-Gruppe nachgewiesen werden. Es zeigte sich allerdings ein Trend zugunsten der ICD-Therapie (p=0,08). Darüberhinaus konnte in dieser Studie durch den ICD die arrhythmiebedingte Sterblichkeit mit einer Inzidenz von 1,3% in der ICD-Gruppe und 6,1% in der medikamentösen Gruppe signifikant gesenkt werden (p=0,006).

Tabelle 3: ICD-Studien zur Primärprävention bei nichtischämischer dilatativer Kardiomyopathie (46)

Studie	Einschlusskriterien	Primäre Endpunkte	Kontrollarm	Patientenzahl	Hauptergebnisse
CAT (36)	Nichtischämische dilatative Kardiomyopathie	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie	104	Nach 2 und 4 Jahren kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen ICD-Arm und konventionellem Therapiearm (p=0,554)
AMIOVIRT (37)	Nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie, nicht-anhaltende VT, LVEF ≤ 35%	Gesamtmortalität	Amiodaron	103	Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen ICD-Arm und konventionellem Therapiearm (p=0,8)  Trend zu Arrhythmie-freier Überlebensrate durch ICD-Therapie (p=0,1)
DEFINITE (38)	Nichtischämische dilatative Kardiomyopathie, nicht-anhaltende VT, LVEF ≤ 35%	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie	458	Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen ICD-Arm und konventionellem Therapiearm (HR 0,65, p=0,08)  Signifikante Reduktion des plötzlichen arrhythmischen Todes (HR 0,20, p=0,006)

CAT: Cardiomyopathy Trial, AMIOVIRT: Amiodarone Versus Implantable Cardioverter Defibrillator Trial, DEFINITE: Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation, NYHA: New York Heart Association, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICD: Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator, HR: Hazard Ratio

### Die SCD-HeFT-Studie

Die Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT, 39) aus dem Jahr 2005 schloß 2521 Patienten mit ischämischer (52%) und nichtischämischer Kardiomyopathie (48%) ein. Das Einschlusskriterium war also nicht eine bestimmte Ursache der eingeschränkten LVEF, sondern eine Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II oder III auf der Grundlage einer linksventrikulären Dysfunktion ( $LVEF \leq 35\%$ ). Die Mortalität in der ICD-Gruppe betrug 22%, in der Amiodaron-Gruppe 28% und in der Placebo-Gruppe 29%. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 45,5 Monaten ergab sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil durch die ICD-Therapie (RR 0,77; 0,62-0,96,  $p=0,007$ ), während für Amiodaron kein günstiger Effekt in der Überlebensrate nachgewiesen wurde.

Zusammengefaßt konnte in den Sekundärpräventionsstudien - vor allem in der großen AVID-Studie (28) mit Einschluß von 1016 Patienten - nachgewiesen werden, dass die Therapie mit dem ICD unabhängig vom Ausmaß der Reduktion der linksventrikulären Funktion die effektivste Methode zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes ist und antiarrhythmische Substanzen hier keinen Stellenwert mehr haben. Eine Metaanalyse aller 3 Studien von Conolly et al. konnte belegen, dass die ICD-Therapie mit einer 50%igen Reduktion der arrhythmischen Mortalität (95% CI 0,37, 0,67;  $p=0,0001$ ) sowie einer 28%igen Reduktion der Gesamtmortalität (95% CI 0,60, 0,87;  $p=0,006$ ) vergesellschaftet war (40). Diese Erkenntnisse spiegeln sich in der aktuellen ESC-Leitlinie (2015) für das Management von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und der Prävention des plötzlichen Herztodes wider. Es besteht eine Klasse-IA-Empfehlung zur ICD-Therapie für Patienten, bei welchen Kammerflimmern oder hämodynamisch nicht tolerierte ventrikuläre Tachykardien ohne reversibile Ursachen oder innerhalb von 48 Stunden nach einem Myokardinfarkt dokumentiert wurden, eine optimale medikamentöse Therapie vorliegt und deren mutmaßliche Lebenserwartung bei gutem funktionellen Status mehr als ein Jahr beträgt (41).

Mit MADIT-II (32) und SCD-HeFT (39) lieferten zwei große Studien wissenschaftliche Daten zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes durch eine ICD-Therapie. In MADIT-II konnte vor allem für Patienten im chronischen Stadium nach Myokardinfarkt und hochgradig reduzierter LVEF ( $LVEF \leq 35\%$ ) ein signifikanter Überlebensvorteil durch die ICD-Therapie gezeigt werden. In der SCD-HeFT-Studie war die ICD-Therapie mit einer 23%igen Reduktion des Mortalitätsrisikos und einer absoluten Reduktion der Sterblichkeit von 7% nach 5 Jahren vergesellschaftet.

Für Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie konnte in den einzelnen Studien zwar eine signifikante Reduktion der arrhythmiebedingten Sterblichkeit, nicht jedoch der Gesamtmortalität nachgewiesen werden. Möglicherweise war die Anzahl der jeweils eingeschlossenen Patienten für eine statistische Analyse der Gesamtsterblichkeit zu klein. In einer Metaanalyse von Desai et al. (42) aus 5 Primärpräventionsstudien (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, SCD-HeFT und COMPANION), in der 1854 Patienten eingeschlossen wurden, konnte eine 31%-ige Reduktion der Gesamtsterblichkeit durch ICD-Implantation im Vergleich zur medikamentösen Therapie belegt werden (RR: 0,69, 95% CI: 0,55-0,87, p=0,002).

Auf der Grundlage dieser Studienergebnisse wurden die aktuellen ESC-Leitlinien (41) für die Implantation eines ICD bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, einer LVEF  $\leq$  35% nach  $\geq$  3 Monaten optimaler medikamentöser Therapie und einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens 1 Jahr verfaßt: Für Patienten mit ischämischer Ätiologie besteht ein Empfehlungs- respektive Evidenzgrad IA (Referenz: MADIT-II, SCD-HeFT), für Patienten mit nichtischämischer Ätiologie ein Grad IB (Referenz: SCD-HeFT, DEFINITE, Metaanalyse von Desai et al.).

## 1.2 Herzinsuffizienz

### 1.2.1 Definition und Terminologie der Herzinsuffizienz

Nach den neuesten, 2016 publizierten ESC-Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz versteht man unter Herzinsuffizienz ein klinisches Syndrom, welches durch typische Symptome (z.B. Kurzatmigkeit, angeschwollene Fußknöchel, Müdigkeit) und Zeichen wie erhöhter Jugularvenendruck, pulmonale Rasselgeräusche und periphere Ödeme charakterisiert ist und deren Ursache ein strukturelle und/oder funktionelle kardiale Abnormität ist, welche zu einer reduzierten kardialen Auswurfleistung und/oder erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder bei Belastung führt (43).

Die Schwere der Herzinsuffizienz bzw. die symptomatische Einschränkung der Patienten wird anhand der Schweregrade der New York Heart Association (NYHA) eingestuft, die - zusammen mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) - ein entscheidendes Einschlußkriterium für fast alle größeren Herzinsuffizienz-Studien war und ist (44,45).

In den aktuellen Leitlinien der ESC wird neben einer Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, LVEF  $\geq$  50%) und reduzierter LVEF

(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF, LVEF < 40%) eine Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter LVEF (heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF, LVEF 40-49%) unterschieden (43).

Die meisten klinischen Studien zur Therapie der Herzinsuffizienz, welche nach 1990 veröffentlicht wurden, rekrutierten Patienten aufgrund der LVEF. Jedoch nur für Patienten mit einer reduzierten LVEF (HFrEF) konnte gezeigt werden, dass die im Weiteren genannten therapeutischen Maßnahmen Morbidität und Mortalität reduzieren können (43).

Nachdem die Herzinsuffizienz vor 1980 über einen langen Zeitraum mit Bettruhe, Kochsalzrestriktion, Herzglykosiden, Diuretika, Sauerstoffinhalation und Aderlaß therapiert wurde, bereicherten ab diesem Zeitraum Vasodilatoren und Inotropika das therapeutische Spektrum. In den 90er Jahren kamen ACE-Hemmer und Betarezeptorenblocker hinzu. Um die Jahrtausendwende wurden Linksherzunterstützungssysteme sowie die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) entwickelt (47).

### **1.2.2 Prinzip der kardialen Resynchronisationstherapie**

Die Rationale für eine CRT-Therapie basiert auf der Kenntnis einer hohen Prävalenz (30-50%) von intraventrikulären Leitungsstörungen bei herzinsuffizienten Patienten, die eine mangelhafte Koordination von ventrikulärer Kontraktion und Relaxation bewirken. Die negativen hämodynamischen Konsequenzen einer chronischen linksventrikulären Dysfunktion werden damit verstärkt. Klinisch-epidemiologisch zeigte sich, daß das Vorhandensein eines Linksschenkelblockes (LSB) mit einer schlechten Prognose einhergeht (48).

Unter anderem durch echokardiographische Untersuchungen konnte belegt werden, dass das Auftreten eines Linksschenkelblocks im Sinne eines Circulus vitiosus die Herzinsuffizienz weiter verschlechtern kann. Die isovolumetrischen Kontraktions- (ICT) und Relaxationsphasen (IRT) werden durch die Phasenverschiebung zwischen früh- und spätaktiven Myokardarealen auf Kosten der Auswurf- (ET) und Füllzeiten (FT) des linken Ventrikels verlängert. Dies erhöht den relativen Anteil mechanischer Inaktivität an der Gesamtzykluslänge. Mittels Bestimmung des „myocardial performance index“  $(ICT+IRT)/ET$  (49) oder durch den „z“-Quotienten  $(ET+FT)/RR$ -Intervall (50) kann die Gesamtzykluslänge erfasst werden, wobei beide als echokardiografische Kenngrößen für die mechanische (In-) Effektivität des linken Ventrikels angesehen werden können (25, 49, 50).

Basierend auf diesen Erkenntnissen entstand das Konzept, durch Schrittmacherstimulation die Leitungsstörung am insuffizienten Herz zu korrigieren und damit ihre negativen hämodynamischen Auswirkungen zu reduzieren. Zunächst wurden konventionelle Zwei-Kammer-Systeme eingesetzt, bei denen die rechte Herzkammer vorhofgetriggert stimuliert wurde. Der wesentliche hämodynamische Effekt sollte dabei durch eine Optimierung der atrioventrikulären Überleitungszeit erreicht werden. Die Ergebnisse dieser konventionellen Zwei-Kammer-Stimulation waren nach initial positiven Berichten (51) in kontrollierten Studien jedoch enttäuschend (52), wahrscheinlich weil durch die rechtsventrikuläre Stimulation eine verspätete Erregung der linken Kammer induziert wurde, die ähnliche negative hämodynamische Effekte aufweist wie ein spontan aufgetretener LSB (53).

Erst durch die Entwicklung von Sonden zur Stimulation der linken Kammer wurde eine echte Resynchronisation der Kammererregung im Sinne einer biventrikulären Stimulation möglich, heute als kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bezeichnet (Auricchio et al. 1999, 54; Cazeau et al. 2001, 55). Die theoretische Überlegung, dass eine elektrische Korrektur der gestörten Erregungsleitung durch Schrittmacherstimulation zu einer verbesserten Hämodynamik führen könnte, wurde zunächst in Akutstudien mit invasiven hämodynamischen Messungen an kleinen Patientenkollektiven überprüft. In allen Untersuchungen zeigte sich dabei die besondere Bedeutung einer Stimulation unter Beteiligung der linken Herzkammer, in jedem Fall bei Patienten mit einer Leitungsstörung vom LSB-Typ. Dabei führte eine biventrikuläre bzw. linksventrikuläre Stimulation akut zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens, einer Reduktion der V-Welle des pulmonalkapillären Drucks (56), einer Zunahme der systolischen Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel ( $dp/dt$ ), der aortalen Blutdruckamplitude („pulse pressure“) (54) sowie zu einer systolischen Linksverschiebung der linksventrikulären Druck-Volumen-Kurven (57).

### **1.2.3 Therapie der Herzinsuffizienz**

#### Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF, systolische Herzinsuffizienz)

Die Therapie der systolischen Herzinsuffizienz umfaßt die Pharmakotherapie, die Aggregat-Therapie, die chirurgische Therapie und die Herztransplantation.

#### Pharmakotherapie

Nach der aktuellen ESC-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz (43) sollten alle Patienten mit HFrHF (NYHA-Klasse II-IV) einen ACE-Hemmer erhalten (oder einen ARB, wenn der ACE-Hemmer nicht toleriert wird) und einen Betablocker, falls dieser nicht kontraindiziert ist bzw. sofern keine Unverträglichkeit vorliegt. Patienten mit persistierenden Symptomen unter dieser Behandlung sollten zusätzlich einen Aldosteron-Antagonisten erhalten. Bei fortbestehender Symptomatik wird neu ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) - Sacubitril in Kombination mit Valsartan - empfohlen, der seine Wirksamkeit in der 2014 veröffentlichten PARADIGM-HF-Studie unter Beweis stellte (58). Weitere medikamentöse Therapieoptionen bei Patienten mit HFrEF umfassen Diuretika, If-Kanal-Blocker (Ivabradin) sowie Digoxin und andere Digitalisglykoside.

#### Einsatz der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT)

Die klinischen Effekte einer Langzeit-CRT sind in einer großen Zahl randomisierter Multizenter-Studien mit cross-over oder paralleler Behandlungszuordnung untersucht worden, wobei CRT-Schrittmacher (CRT-P) und CRT-Defibrillatoren (CRT-D) eingesetzt worden sind (Tabelle 4).

Tabelle 4: Endpunkte, Design und Hauptergebnisse randomisierter klinischer Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie bei Herzinsuffizienz (nach 25)

Studie	Endpunkte	Design	Hauptergebnisse
MUSTIC-SR (55)	6-Minuten-Gehtest, Lebensqualität, max. Sauerstoffaufnahme, Hospitalisation	Einfachblind, cross-over, 6 Monate	CRT-P verbesserte 6-Minuten-Gehtest (p<0,001), Lebensqualität (p<0,001), max. Sauerstoffaufnahme (p<0,03) und reduzierte Hospitalisation (p<0,05)
MIRACLE (59)	NYHA-Klasse, Lebensqualität, max. Sauerstoffaufnahme	Doppelblind, kontrolliert, 6 Monate	CRT-P verbesserte NYHA-Klasse (p=0,007), max. Sauerstoffaufnahme (p=0,04), Lebensqualität (p=0,02)
MUSTIC AF (60)	6-Minuten-Gehtest, max. Sauerstoffaufnahme, Hospitalisation	Einfachblind, kontrolliert, cross-over, 6 Monate	CRT verbesserte 6-Minuten-Gehtest (p=0,05), Lebensqualität, max. Sauerstoffaufnahme (p=0,04) und reduzierte Hospitalisation (p<0,001)
PATH CHF (54)	6-Minuten-Gehtest, max. Sauerstoffaufnahme	Einfachblind, kontrolliert, cross-over, 12 Monate	CRT-P verbesserte 6-Minuten-Gehtest, max. Sauerstoffaufnahme
MIRACLE ICD (61)	Lebensqualität, NYHA-Klasse, 6-Minuten-Gehtest	Doppelblind, ICD versus CRT-D, 6 Monate	CRT-D verbesserte Lebensqualität (p=0,02), NYHA-Klasse (p=0,007), 6-Minuten-Gehtest nicht (p=0,36)
CONTAK CD (62)	Progression der Herzinsuffizienz (Gesamtmortalität und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, VT/VF mit Deviceintervention), max. Sauerstoffaufnahme, 6-Minuten-Gehtest, NYHA-Klasse,	Doppelblind, ICD versus CRT-D, 6 Monate	Progression der Herzinsuffizienz mit CRT-D um 15% reduziert (p=0,35) CRT-D verbesserte max. Sauerstoffaufnahme (p=0,03), 6-Minuten-Gehtest (p=0,043), LVEF (p=0,02) und reduzierte den LVEDD (p<0,001)

Studie	Endpunkte	Design	Hauptergebnisse
	Lebensqualität, LVEDD, LVEF		
MIRACLE ICD II (63)	Ventilation/Kohlendioxid-Quotient, max. Sauerstoffaufnahme, NYHA-Klasse, Lebensqualität, 6-Minuten-Gehtest, LV-Volumina, LVEF	Doppelblind, CRT-D versus ICD, 6 Monate	CRT-D verbesserte NYHA-Klasse (p=0,05), Ventilation/Kohlendioxid-Quotient (p=0,01), diastolische und systolische LV-Volumina (p=0,04 bzw. p=0,01), LVEF (p=0,02)
COMPANION (64)	Gesamtmortalität oder Hospitalisation	Doppelblind, kontrolliert, optimale medikamentöse Therapie, CRT-D, CRT-P, ca. 15 Monate	CRT-P (HR 0,81, p=0,014) und CRT-D (HR 0,80, p=0,01) reduzierten Gesamtmortalität und Hospitalisation
CARE HF (65)	1. Gesamtmortalität oder kardiovaskuläres Ereignis 2. Gesamtmortalität	Doppelblind, kontrolliert, optimale medikamentöse Therapie, CRT-P, 29 Monate	CRT-P reduzierte Gesamtmortalität und kardiovaskuläres Ereignis kombiniert (HR 0,63; p<0,001) und Gesamtmortalität allein (HR 0,64; p<0,002)
REVERSE (66)	Primär: Klinisches Ansprechen der Herzinsuffizienz-Symptomatik Sekundär: linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz	Doppelblind, kontrolliert, optimale medikamentöse Therapie, CRT-P ± ICD, 12 Monate	Primärer Endpunkt n.s. (p=0,10), CRT-P/CRT-D reduzierte linksventrikulären endsystolischen Volumenindex (p<0,001) und Hospitalisation (p=0,03)
MADIT CRT (67)	Primär: Tod oder Herzinsuffizienz-Ereignis	Kontrolliert, CRT-P, CRT-D, 2,4 Jahre	CRT-D reduzierte den primären Endpunkt (HR 0,66, p=0,001)

MUSTIC: Multisite Stimulation in Cardiomyopathy; MIRACLE: Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation; PATH-CHF: Pacing Therapy in Congestive Heart Failure; CONTAK CD: Cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias; COMPANION: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure; CARE-HF: Cardiac Resynchronization – Heart Failure Study; REVERSE: Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction; MADIT-CRT: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy; CRT= kardiale Resynchronisationstherapie; CRT-D = CRT mit Defibrillatorfunktion, CRT-P = CRT mit Schrittmacherfunktion; ICD = implantierbarer Cardioverter/Defibrillator; LV = linksventrikulär; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association; n.s. = nicht signifikant

Nachdem erste Studien (PATH-CHF [54], MUSTIC-SR [55], MIRACLE [59]) eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und der kardialen Funktion durch CRT nachweisen konnten, untersuchten die später durchgeführten und bislang größten Studien zur CRT (COMPANION [64], CARE-HF [65]), inwieweit die chronische CRT auch zu einem Überlebensvorteil der Patienten führt. Die COMPANION-Studie (64) schloß 1520 Patienten mit ischämischer und nichtischämischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV ein, die entweder eine optimale medikamentöse Therapie allein oder in Kombination mit einem CRT-Schrittmacher (CRT-P) oder einem CRT-Defibrillator (CRT-D) erhielten. Primärer kombinierter Endpunkt war die Gesamtmortalität oder Hospitalisierungsrate jedweder Ursache. Hinsichtlich des primären Endpunkts konnte eine signifikante Risikoreduktion durch CRT-P und CRT-D (19% bzw. 20%) gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie nachgewiesen werden. Das kombinierte Risiko eines Todes durch oder eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz konnte durch CRT-P um 34% ( $p < 0,002$ ) und durch CRT-D um 40% ( $p < 0,001$ ) reduziert werden. Die CARE-HF-Studie (65) untersuchte 814 Patienten im NYHA-Stadium III oder IV hinsichtlich der Effekte einer chronischen CRT auf die Gesamtmortalität im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie. Einen CRT-D-Arm gab es in dieser Studie nicht. Die Studie wies eine signifikante Verbesserung der LVEF und der klinischen Symptomatik, eine geringere Hospitalisierungsrate und vor allem eine deutliche Reduktion der Gesamtmortalität ( $p < 0,002$ ) nach.

Mit diesen Studienergebnissen konnte also nachgewiesen werden, dass die chronische CRT bei ausgewählten Patienten die klinische Symptomatik verbessert und außerdem in der Lage ist, die Hospitalisierungsrate und die Mortalität zu senken.

Diese Erkenntnisse schlagen sich in den aktuellen ESC-Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie nieder (68). Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie publizierte hierzu 2015 einen Kommentar (69). In diesen neuen Leitlinien ist die Indikationsstellung zur CRT aktualisiert und vereinfacht worden. Da der relative Nutzen bei Patienten mit milden Symptomen (NYHA-Klasse II) hinsichtlich Mortalität, Hospitalisation und myokardialer Funktion dem Nutzen bei Patienten mit NYHA-Klasse-III-Symptomatik vergleichbar ist, kam die Task Force überein, einheitliche Empfehlungen für alle Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und hochgradig reduzierter LV-Funktion auszusprechen.

Wichtigster EKG-Parameter für die Indikationsstellung zur CRT ist die Linksschenkelblock (LSB)- Morphologie, da Meta- und Subanalysen der großen CRT-Studien den größten Nutzen für Patienten mit LSB gezeigt haben. Für diese Patienten mit einer QRS-Dauer  $> 150$  ms konnten Subgruppen- und Metaanalysen einen deutlicheren Vorteil der CRT zeigen als für

Patienten mit einer QRS-Dauer zwischen 120 und 150 ms. Für Nicht-Linksschenkelblock-Morphologien erscheint der Nutzen einer CRT derzeit fraglich. Daher wurde dieses Blockbild bei einer QRS-Dauer von  $> 150$  ms respektive von 120-150 ms von einer Klasse-I-Indikation in den älteren Leitlinien (70) zu einer Klasse-IIa- bzw. IIb-Indikation herabgestuft (69). Tabelle 23 im Anhang faßt die Indikationen zur kardialen Resynchronisationstherapie für Patienten im Sinusrhythmus nach den neuesten Leitlinien zusammen. Für Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern sehen die neuesten Leitlinien wegen einer wesentlich schwächeren Datenbasis nur eine Klasse-II-Indikation, sowohl für Patienten mit Schenkelblock und NYHA-Stadium III als auch für gehfähige Patienten im NYHA-Stadium IV. Eine AV-Knoten-Ablation sollte erwogen werden, wenn die biventrikuläre Stimulationsfrequenz wegen schneller Überleitung des Vorhofflimmerns trotz optimierter Medikation deutlich unter 100% liegt (68,69).

Etwa 30-35% der Patienten sprechen auf die CRT-Therapie nicht an und werden als Non-Responder bezeichnet (71). Der Terminus CRT-Responder ist nicht einheitlich definiert, da sowohl Kriterien aus randomisierten Studien mit ereignisbezogenen Endpunkten und weniger gut determinierte Kriterien aus der klinischen Praxis betrachtet werden (72). So werden Charakteristika wie Verbesserung der klinischen Symptomatik, Abnahme der NYHA-Klasse, Zunahme der Sauerstoffaufnahme von mehr als 10% oder Verbesserung der Lebensqualität herangezogen. Die Ursachen für ein Nichtansprechen auf die Therapie sind multifaktoriell und schließen prä-, peri- und postimplantationsbezogene Gründe ein. Hier sind zum Beispiel eine nicht leitliniengerechte Indikationsstellung zur CRT, Geräte-immanente Probleme (Sondenposition, Programmierung), ein Progress der kardialen Grunderkrankung, supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen, eine Zunahme vorbestehender Klappenitien und eine suboptimale medikamentöse Therapie zu nennen. Präventiv stehen entsprechend Maßnahmen wie eine sorgfältige, leitliniengerechte Patientenauswahl, eine möglichst optimale Sondenposition zum Beispiel unter Nutzung multipolarer Stimulationselektroden, eine individualisierte Geräteprogrammierung gegebenenfalls mit Reprogrammierung im Verlauf, Einsatz von Antiarrhythmika, Katheterablation von Vorhofflimmern oder ventrikulärer Extrasystolen, Behandlung von Klappenitien, eine möglichst optimale Pharmakotherapie sowie regelmäßiges aerobes Training ganz im Vordergrund (72,73,43).

## 2. Fragestellung

Wie im einleitenden Kapitel dargelegt, gehören der plötzliche Herztod mit der Hauptursache koronare Herzerkrankung und die Herzinsuffizienz zu den häufigsten Todesursachen in den westliche Industrieländern. In großen randomisierten Studien ist die bedeutende Effektivität der Device-Therapie zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes und bei der Behandlung der schweren Herzinsuffizienz hinsichtlich Morbidität und Mortalität nachgewiesen worden.

2015 wurden die ESC-Leitlinien für das Management von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und der Prävention des plötzlichen Herztodes aktualisiert (siehe Seite 17, 41).

Zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie wurden die ESC-Leitlinien 2013 aktualisiert (siehe Anhang, Tabelle 23). Eine kombinierte Therapie im Sinne einer CRT-D wird auf der Grundlage von 5 großen, randomisierten Studien (61,62,63,67,74) empfohlen, wenn ein ICD leitliniengemäß zur Sekundär- oder Primärprävention des plötzlichen Herztodes indiziert ist sowie eine LVEF < 35%, ein komplettem Linksschenkelblock und eine symptomatische chronische Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie vorliegen (68).

Der Wissenstand über die Wirksamkeit einer ICD/CRT-D-Therapie gründet sich auf Studienergebnisse, die unter kontrollierten Bedingungen an selektionierten Patientenpopulationen erhoben worden sind. Es erscheint daher notwendig, die Umsetzung der in Leitlinien formulierten Empfehlungen hinsichtlich ihrer Erfolge und Komplikationen im mittel- und langfristigen Verlauf unter den Bedingungen des klinischen Alltags zu erfassen. Diese Maßnahmen sind erforderlich, um Resultate über die Qualität dieser Therapieformen vor dem Hintergrund einer stetigen Optimierung unter Alltagsbedingungen zu erhalten.

Zur Erfassung entsprechender Daten für Deutschland wurde das Deutsche Device Register initiiert, welches in einer ersten Phase zwischen 2007 und 2010 konsekutiv 3261 Patienten einschloß. Bei diesen Patienten wurde entweder eine Erstimplantation eines ICD oder eines CRT-Systems vorgenommen oder es war ein Revisionseingriff (Aggregatwechsel wegen Batterieerschöpfung, Gerätedysfunktion) indiziert.

Auf der Grundlage der Daten dieses Registers wurden zwei wichtige Arbeiten zur Device-Therapie im klinischen Alltag in Deutschland veröffentlicht (75,76). Einerseits konnte gezeigt werden, dass sich die klinischen Ergebnisse von ICD- und CRT-Patienten (Mortalität, Häufigkeit von ICD-Schocks und NYHA-Klasse) im Verlauf eines Jahres zwischen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und koronarer Herzerkrankung nicht wesentlich unterscheiden (75).

Eine zweite Arbeit charakterisierte Patienten mit Vorhofflimmern näher und beschäftigte sich insbesondere mit dem Einfluss von Vorhofflimmern auf Frühkomplikationen und Überleben 1 Jahr nach ICD-Implantation. Es konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmer-Patienten höhere perioperative Komplikationen und eine höhere Krankenhausmortalität aufweisen als Patienten im Sinusrhythmus. Die Gesamtmortalität war bei Patienten mit Vorhofflimmern 1 Jahr nach ICD-Implantation signifikant erhöht (76).

Die 2011 begonnene Phase II des Registers sollte sich zusätzlich auf Telemetrie und durchgeführte Elektrotherapien (Schocks, antitachykardes Pacing [ATP]) konzentrieren, um im Vergleich zur Phase I eine Bereicherung an Erkenntnissen über die therapeutische Wertigkeit der Devices im klinischen Alltag zu erreichen. Hierzu liegt eine separate Analyse vor (77).

In der vorliegenden Arbeit sollen in Form einer Subgruppenanalyse alle Patienten, welche in der Phase II des Registers zwischen 2011 und 2014 mit einem ICD- bzw. einem CRT-D-System versorgt wurden, charakterisiert und die eingangs erwähnten Wirkungen dieser beiden Therapieformen hinsichtlich der Gesamtmortalität, der Morbidität, der nicht tödlichen Komplikationen, der klinischen Symptomatik sowie der medikamentösen Therapie zum Einschlusszeitpunkt und ein Jahr nach Implantation des Devices miteinander verglichen werden. Jedes Zentrum, welches in der Bundesrepublik Deutschland ICD- und/oder CRT-Systeme implantiert, wurde um Teilnahme an diesem Register gebeten. Im Unterschied zur Phase I wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen die Erstimplantation eines der genannten Devices geplant war.

## 3. Methodik

### 3.1 Studiendesign und Rekrutierungszentren

In dieses prospektive, multizentrische Register wurden im Zeitraum zwischen dem 01.03.2011 und dem 28.02.2014 konsekutiv 1255 Patienten eingeschlossen, bei denen die Erstimplantation eines ICD oder CRT (CRT-D, CRT-P) oder eines Wireless-ICD durchgeführt wurde.

Die Ziele des prospektiven Device-Registers waren die Dokumentation von:

- Klinische Charakteristika (Status praesens) konsekutiver Patienten mit Erstimplantation im Klinikalltag in Deutschland
- Spezifikation des Devices und der Durchführung der Implantation sowie des Erfolges des Eingriffes
- weiteren Interventionen nach dem Index-Ereignis während des stationären Aufenthaltes
- hospitaler Mortalität und nicht tödlichen Komplikationen
- 1-Jahres Mortalität und nicht-tödlichen 1-Jahres-Komplikationen
- der Abgabe von Schocks innerhalb eines Jahres
- Symptomatik und Zahl an Hospitalisationen
- der medikamentösen Therapie nach 12 Monaten
- Aktivierung von Telemetrie
- Erfassung von Daten im ICD-Speicher (Schock, ATP und Vorhofflimmer-Episoden)

Folgende Kliniken waren an der Patientenrekrutierung beteiligt:

1. Universitätsklinikum Münster, Herzzentrum Münster, Abteilung für Rhythmologie (426 Patienten eingeschlossen)
2. Vivantes Klinikum am Urban, Berlin (347)
3. Schwarzwald-Baar-Klinikum, Villingen-Schwenningen (150)
4. Praxisklinik Herz und Gefäße, Dresden (92)
5. Allgemeines Krankenhaus Celle (74)
6. Städtisches Klinikum München-Neuperlach (Kardiologie), München (49)
7. Klinikum Bielefeld, Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin (35)
8. Klinikum Coburg, II. Medizinische Klinik, Kardiologie (33)

9. Städtisches Klinikum Frankfurt Höchst, Frankfurt am Main (17)
10. St. Marien-Hospital, Lünen (17)
11. Klinikum Ingolstadt, Medizinische Klinik IV (5)
12. Waldkrankenhaus, Erlangen (4)
13. Klinikum Lippe-Detmold, Klinik für Kardiologie (3)
14. Klinikum St. Elisabeth, Straubing (3)
15. St. Vincentius-Kliniken, Karlsruhe (1)

Ein 1-Jahres-Follow-up war zum 31.03.2015 terminiert.

### *3.2 Ein- und Ausschlusskriterien*

In das Device-Register sollten konsekutiv alle Patienten eingeschlossen werden, bei denen die Erstimplantation eines ICD/CRT oder eine Wireless-ICD-Implantation vorgesehen war.

Patienten mit einem fehlendem Einverständnis wurden nicht in das Register eingeschlossen und waren damit auch vom 1-Jahres-Follow-up ausgeschlossen.

### *3.3 Datenakquise*

Die Patientendaten wurden mittels eines elektronischen Erhebungsbogens (CRF) erhoben, welcher vom Kuratorium Klinische Elektrophysiologie der Stiftung Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen entwickelt worden war (Abbildung 6 im Anhang).

Folgende Daten wurden erhoben bzw. im Studienprotokoll festgehalten:

#### *Vorgeschichte und akute kardiale Anamnese*

- kardiale Grunderkrankung
- sonstige Vorgeschichte

#### *Patienten- und Aufnahmedaten sowie Datum der Device-Implantation*

- EKG (Grundrhythmus, Herzfrequenz, QRS-Breite, AV-Leitung, intraventrikuläre Leitungsstörung)

- Aufnahmebefund
- Körpergewicht
- Blutdruck

#### *Präoperative Anamnese und klinische Symptomatik*

- NYHA-Klasse
- lävographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion

#### *Indikation*

- Primärprävention, Sekundärprävention

#### *Implantationsdaten*

- Prozedurdatum
- Hersteller (ICD-System, Vorhofsonde, Ventrikelsonden)
- System (Device, Wireless ICD)
- Funktionstest (ICD-Test, QRS-Breite)

#### *Entlassungsdaten*

- Entlassungsmodus (insbesondere hospitale Mortalität)
- geplantes Telemonitoring: aktiv / nicht aktiv
- medikamentöse Therapie zum Entlassungszeitpunkt

#### *Anschrift*

Die Anschrift und Telefonnummer des Patienten wurden dokumentiert, um die Durchführung des telefonischen Follow-ups zu ermöglichen.

#### *ICD-Kontrollen*

Die teilnehmenden Zentren konnten zusätzlich zu den im Folgenden präsentierten Daten zur ICD-Kontrolle folgende Daten erfassen:

- klinische Ereignisse (Tod, Stroke, Myokardinfarkt, Reanimation)
- Abgabe von Schocks und geräteassoziierte Komplikationen
- Abgabe von antitachykardem Pacing (ATP) und geräteassoziierte Komplikationen
- Vorhofflimmer-Episoden und geräteassoziierte Komplikationen

### *Nachkontrollen*

Die nachbetreuenden Zentren/Ärzte führten ein technisches Follow-up mit Abfrage des ICDs durch. Dieses wurde vom teilnehmenden Zentrum selbst durchgeführt, wenn der Patient dort nachbetreut wurde. Falls der Patient von einem externen Arzt nachbetreut wurde, erhielt der Patient den Nachsorge-Bogen mit der Bitte, diesen bei der Nachsorge vorzulegen.

Zusätzlich wurde eine klinische Nachbeobachtung zentral telefonisch vom Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen durchgeführt. Hierbei wurden u.a. die folgenden Daten erhoben:

- klinische Komplikationen (Tod, Stroke, Myokardinfarkt, Reanimation) - siehe Anhang S. 71
- gesundheitsökonomische Fragen (Anzahl, Dauer und Grund der Hospitalisationen) - siehe Anhang S. 73
- klinische Symptomatik (NYHA-Stadium) - siehe Anhang S. 71
- medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung - siehe Anhang S. 72

### *3.4 Datenmanagement*

Sämtliche Daten wurden von den teilnehmenden Zentren direkt in einen Internet-basierten elektronischen Erhebungsbogen eingegeben. Hierbei erfolgte eine sofortige Plausibilitätsprüfung. Die für die telefonische Nachbeobachtung erforderliche Patientenanschrift wurde getrennt von den medizinischen Patientendaten verwaltet. Zugang zur Patientenanschrift erhielten ausschließlich die Personen, die für die telefonische Nachbeobachtung verantwortlich waren.

Für die statistische Auswertung wurden nur die anonymisierten medizinischen Patientendaten herangezogen. Die Daten wurden unmittelbar nach Schließen der Datenbank anonymisiert und nach Abschluss der wissenschaftlichen Auswertungen gelöscht.

### *3.5 Ethische Aspekte*

Die Ethikkommission der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg vergab ein positives Votum zur Durchführung der Phase II des Deutschen Device Registers. Die schriftliche Einwilligung des aufgeklärten Patienten war Voraussetzung zum Einschluss in das Register.

### 3.6 *Statistische Analyse*

Die Datenanalyse wurde mittels SAS-Software, Version 9.3 (Cary, NC, USA) durchgeführt.

Die Häufigkeiten von kategorialen Merkmalen werden als prozentuale Anteile angegeben. Stetige Variablen sind als Median und Quartile dargestellt., Alter und LVEF als Mittelwert +/- Standardabweichung. Die Verteilungen von kategorialen Variablen wurden zwischen den Patientengruppen durch Chi<sup>2</sup>-Test und die von metrischen oder ordinalen Variablen durch zweiseitigen Wilcoxon-Rang-Summen-Test verglichen. Ein zweiseitiger p-Wert < 0,05 wurde als signifikant angesehen. Das 1-Jahres-Überleben nach der Indexprozedur wurde durch die Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den Patientengruppen durch Log-Rank-Test verglichen. Die kumulative Inzidenz nicht tödlicher Ereignisse wurde in der Gruppe der Follow-up-Überlebenden bewertet.

## 4. Ergebnisse

Zwischen März 2011 und Februar 2014 wurden 1255 Patienten in die Phase II des Deutschen Device Registers eingeschlossen. 1194 Patienten davon erhielten entweder einen reinen ICD (843 Patienten, 70,6%) oder einen ICD mit zusätzlicher CRT-Funktion (CRT-D, 351 Patienten, 29,4%). Nur diese Patienten wurden in der nachfolgenden Analyse berücksichtigt.

### 4.1 *Patientencharakteristika, klinische Symptomatik und Medikation zum Einschlußzeitpunkt*

#### 4.1.1 **Basischarakteristika der ICD- und CRT-D-Patienten zum Einschlusszeitpunkt**

In Tabelle 5 sind die klinischen Basischarakteristika der Patienten aus dem elektronischen Erhebungsbogen (siehe Anhang, Abb. 6) zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Untersuchung zusammengefaßt. Die ICD-Patienten waren mit im Mittel 63,3 Jahren signifikant jünger als jene, welche ein CRT-D-System erhielten (68,6 Jahre,  $p < 0,0001$ ). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der ICD-Patienten war im Mittel um 2 Prozentpunkte höher als in der CRT-D-Gruppe. Die Symptome der Herzinsuffizienz nach NYHA waren in der ICD-Gruppe deutlich geringer. Drei Viertel der Patienten in der reinen ICD-Gruppe hatten leichte Herzinsuffizienz-Symptome (43,1% NYHA I, 30,6% NYHA II), ein Viertel wiesen eine schwere Symptomatik auf (23,8% NYHA III, 2,5% NYHA IV). In der CRT-D-Gruppe präsentierte sich zum Einschlusszeitpunkt eine deutliche Mehrheit der Patienten in einer höheren NYHA-Klasse (74,0% NYHA III, 6,4% NYHA IV).

Vorhofflimmern wiesen in der ICD-Gruppe etwas weniger Patienten als in der CRT-D-Gruppe auf (19,6% vs. 22,8%,  $p = 0,22$ ).

Ein Linksschenkelblock war bei den CRT-D-Patienten mit 84,9% signifikant häufiger als bei den Patienten mit alleiniger ICD-Versorgung (11,6%,  $p < 0,0001$ ).

Hinsichtlich des kardiovakulären Risikoprofils waren relevante Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie ( $p < 0,001$ ), Diabetes mellitus ( $p < 0,05$ ) und Niereninsuffizienz ( $p = 0,009$ ) häufiger bei den CRT-D- als bei den ICD-Patienten erfaßt worden ( $p < 0,001$ ).

Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes war in 37,5% die Indikation zur reinen ICD-Implantation gegenüber 10,0% bei kombinierter CRT-D-Versorgung ( $p < 0,0001$ ). Primärpräventiv wurden in der ICD-Kohorte 62,5% der Patienten versorgt, während dies in der

CRT-D-Kohorte 90,0% der Patienten waren ( $p < 0,0001$ ). Eine koronare Herzerkrankung lag in der ICD-Kohorte in 62,8% gegenüber 53,6% in der CRT-D-Kohorte vor ( $p < 0,01$ ). Eine dilatative Kardiomyopathie bestand bei 29,0% der ICD-Patienten, während dieser Anteil bei den CRT-D-Patienten 65,2% betrug ( $p < 0,0001$ ). Mit 79,8% in der ICD- und 79,5% in der CRT-D-Gruppe war der Anteil männlicher Patienten etwa gleich groß ( $p = 0,89$ ).

Tabelle 5: Basischarakteristika der ICD- und CRT-D-Patienten zum Einschlusszeitpunkt

Parameter	ICD	CRT-D	p-Wert
Patienten, n (%)	70,6% (843)	29,4% (351)	
Männlich, n (%)	79,8% (673/843)	79,5% (279/351)	0,89
Mittleres Alter (Jahre)	63,3 ± 14,7	68,6 ± 10,0	< 0,0001
KHK (n)	62,8% (529/843)	53,6% (188/351)	0,003
DCM (n)	29,0% (244/842)	65,2% (229/351)	< 0,0001
Erworbenes Vitium (n)	14,6% (123/842)	24,5% (86/351)	< 0,001
Kongenitales Vitium (n)	0,6% (5/842)	0,3% (1/351)	0,49
Hypertensive HK (n)	6,9% (58/842)	14,0% (49/351)	< 0,001
Hypertrophe CMP (n)	5,3% (45/842)	0,3% (1/351)	< 0,001
Brugada-Syndrom (n)	0,2% (2/842)	0% (0/351)	0,36
Long-QT-Syndrom (n)	1,2% (10/842)	0% (0/351)	0,04
Short-QT-Syndrom (n)	0% (0/842)	0% (0/351)	
ARVC (n)	0,2% (2/842)	0% (0/351)	0,36
LVEF (%)	30 (25; 40)	28 (21; 31)	< 0,0001
NYHA I (n)	43,1% (333/772)	2,6% (9/342)	
NYHA II (n)	30,6% (236/772)	17,0% (58/342)	
NYHA III (n)	23,8% (184/772)	74,0% (253/342)	
NYHA IV (n)	2,5% (19/772)	6,4% (22/342)	
Vorhofflimmern	19,6% (165/841)	22,8% (80/351)	0,22
Zustand nach Stroke (n)	5,0% (42/843)	4,0%	0,47
Linksschenkelblock (n)	11,6% (97/839)	84,9% (298/351)	< 0,0001
QRS-Breite (ms)	100 (90; 120)	160 (150; 176)	< 0,0001
Primärprävention (n)	62,5% (527/843)	90,0% (316/351)	< 0,0001
Sekundärprävention (n)	37,5% (316/843)	10,0% (35/351)	< 0,0001
Arterielle Hypertonie (n)	57,2% (482/843)	67,7% (237/350)	< 0,001
Diabetes mellitus (n)	26,5% (223/843)	33,1% (116/350)	< 0,05
COPD	7,8% (66/843)	11,1% (39/350)	0,066
Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5 mg/dl in %)	19,0% (160/843)	25,7% (90/350)	0,009
dialysepflichtig	7,5% (12/160)	12,2% (11/90)	0,21

KHK: Koronare Herzkrankheit, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, Hypertensive HK: Hypertensive Herzkrankheit, Hypertrophe CMP: Hypertrophe Kardiomyopathie, ARVC: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Angegeben werden: Prozent und Anzahlen oder Median und Quartile, n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenzahl. Bei 164 Patienten gab es hinsichtlich der Zuordnung KHK/DCM Überschneidungen.

## Perioperative Komplikationen

Die unmittelbare perioperative Komplikationsrate war in beiden Gruppen sehr gering. Interventionspflichtige Komplikationen traten jeweils in < 1% aller Fälle auf. Jeweils 1 Patient in jeder Gruppe musste perioperativ kardiopulmonal reanimiert werden. Bei 2 Patienten in der ICD- und 1 Patient in der CRT-D-Gruppe trat ein Hämatothorax auf. Periprozedurale Perikardergüsse, Pneumothoraces und Sondendysfunktionen wurden nicht angegeben, eine Sondendislokation wurde nur bei 2 Patienten in der CRT-D-Kohorte berichtet.

Tabelle 6: Perioperative Komplikationen

	Gesamt	ICD	CRT-D	p-Wert
Interventionspflichtige Komplikationen (n)	0,8% (10/1192)	0,8% (7/842)	0,9% (3/350)	0,96
Kardiopulmonale Reanimation (n)	0,2% (2/1192)	0,1% (1/842)	0,3% (1/350)	0,52
Kardiogener Schock (n)	0% (0/1192)	0% (0/842)	0% (0/350)	
Hämatothorax (n)	0,3% (3/1192)	0,2% (2/842)	0,3% (1/350)	0,88
Pneumothorax (n)	0% (0/1192)	0% (0/842)	0% (0/350)	
Taschenhämatom (n)	0,3% (3/1192)	0,4% (3/842)	0% (0/350)	0,26
Perikarderguß (n)	0% (0/1192)	0% (0/842)	0% (0/350)	
Sondendysfunktion (n)	0% (0/1192)	0% (0/842)	0% (0/350)	
Sondendislokation (n)	0,2% (2/1192)	0% (0/842)	0,6% (2/350)	0,028

n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenanzahl.

#### 4.1.2 Kardiale Pharmakotherapie zum Entlassungszeitpunkt

##### Herzinsuffizienz-Medikation zum Entlassungszeitpunkt

Die Herzinsuffizienz-Medikation zum Entlassungszeitpunkt ist in Tabelle 7 zusammengefaßt. ACE-Hemmer und Betablocker wurden zu diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen in einem hohen Prozentsatz verordnet. Während es hinsichtlich der Betablockertherapie keine signifikanten Unterschiede gab ( $p=0,53$ ), war die Verschreibung von ACE-Hemmern/AT1-Rezeptor-Antagonisten in der CRT-D-Gruppe häufiger als in der reinen ICD-Gruppe ( $p<0,0001$ ).

Digitalis, Diuretika und Aldosteron-Antagonisten wurden in der CRT-D-Gruppe ebenfalls häufiger verordnet als in der ICD-Gruppe; Aldosteron-Antagonisten allerdings nur bei 40,1% der Fälle, trotz eines Anteils von Patienten der NYHA-Klassen III und IV von 80,4%.

Tabelle 7: Herzinsuffizienz-Medikation zum Entlassungszeitpunkt

Parameter	ICD	CRT-D	p-Wert
ACE-Hemmer/AT1-rezeptor-Antagonisten (n)	82,2% (692/842)	92,8% (324/349)	< 0,0001
Betablocker (n)	91,4% (770/842)	92,6% (323/349)	0,53
Aldosteron-Antagonisten (n)	34,0% (286/842)	40,1% (140/349)	< 0,05
Diuretika (n)	66,6% (561/842)	82,5% (288/349)	< 0,0001
Digitalis (n)	7,7% (65/841)	17,8% (62/349)	< 0,0001

n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenanzahl.

### Antiarrhythmika

In Tabelle 8 ist angegeben, wie häufig in beiden Gruppen spezifische Antiarrhythmika zum Entlassungszeitpunkt verordnet wurden. Die Einteilung der Antiarrhythmika folgt der gebräuchlichen Einteilung nach E.M.Vaughan Williams (78).

Tabelle 8: Therapie mit Antiarrhythmika zum Entlassungszeitpunkt

Parameter	ICD	CRT-D	p-Wert
Klasse-I-Antiarrhythmika (n)	1,0% (8/840)	0,3% (1/349)	0,23
Klasse-III-Antiarrhythmika gesamt (n)	11,7% (98/840)	13,5% (47/349)	0,39
Sotalol (n)	1,0% (1/98)	0% (0/47)	0,49
Amiodaron (n)	99,0% (97/98)	100,0% (47/47)	0,49
Klasse-IV-Antiarrhythmika (n)	3,3% (28/840)	4,3% (15/349)	0,42

n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenanzahl.

In beiden Gruppen wurde mit großem Abstand am häufigsten die Klasse-III-Substanz Amiodaron eingesetzt. Mit Klasse-IV-Antiarrhythmika wie Verapamil und Diltiazem wurden in beiden Gruppen etwa gleich viele Patienten behandelt (p=0,42). Klasse-I-Antiarrhythmika spielten in beiden Gruppen keine nennenswerte Rolle.

## Antikoagulation und Antiaggregation

Mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen wurden mit Thrombozytenaggregationshemmern entlassen, wobei es hinsichtlich der am häufigsten eingesetzten Substanzen Acetylsalicylsäure und Clopidogrel keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gab. Prasugrel und Ticagrelor wurden häufiger in der ICD-Kohorte eingesetzt. Etwa ein Drittel (34,5%) der Patienten erhielt zum Entlassungszeitpunkt eine Antikoagulation. Am häufigsten (19,1%) wurde hierbei Phenprocoumon eingesetzt, mit einem Anteil von 23,5% in der CRT-D-Gruppe gegenüber 17,2% im ICD-Kollektiv ( $p < 0,05$ ). Im Hinblick auf die während des Einschlusszeitraumes erst sukzessive zugelassenen und dadurch noch deutlich weniger verschriebenen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. In Tabelle 9 ist die Medikation zur Antiaggregation und Antikoagulation zum Einschlußzeitpunkt zusammengefaßt.

Tabelle 9: Antikoagulation und Antiaggregation zum Entlassungszeitpunkt

Parameter	ICD	CRT-D	p-Wert
Acetylsalicylsäure	57,4% (482/840)	51,3% (178/347)	0,05
Clopidogrel	21,0% (176/840)	16,1% (56/347)	0,06
Prasugrel	3,0% (25/840)	0,9% (3/347)	< 0,05
Ticagrelor	0,8% (7/840)	0,3% (1/347)	0,30
Cumarin	17,2% (145/842)	23,5% (82/349)	< 0,05
Dabigatran	9,5% (80/842)	10,6% (37/349)	0,56
Rivaroxaban	1,5% (13/842)	2,0% (7/349)	0,57
Apixaban	0,2% (2/842)	0,3% (1/349)	0,88
Enoxaparin	3,7% (31/842)	6,3% (22/349)	< 0,05
Heparin (UFH)	7,7% (65/842)	6,6% (23/349)	0,50

n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenanzahl.

## Statine zum Entlassungszeitpunkt

Mit Statinen wurden zum Entlassungszeitpunkt in beiden Gruppen mehr als die Hälfte der Patienten therapiert: ICD-Kohorte 55,6% (n=468/842), CRT-D-Kohorte 56,2% (n=196/349), p=0,85.

## *4.2 Nachbeobachtung*

Die Nachbeobachtungsdaten konnten bei insgesamt 1103 (92,7%) Patienten erhoben werden: 775 ICD-Patienten (92,3%) und 328 CRT-D-Patienten (93,7%). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 18,7 Monate (Median, Quartile 14,8; 22,3) für die ICD-Gruppe und 18,5 Monate (Median, Quartile 14,4; 22,6) für die CRT-D-Gruppe. Da der Anteil an „lost to follow-up“-Patienten in beiden Kohorten gleich hoch war, erschien es gerechtfertigt, die folgenden Berechnungen und Vergleiche zwischen den Gruppen vorzunehmen.

### **4.2.1 Mortalität, Rehospitalisierung und klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung**

#### Mortalität

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18,7 bzw. 18,5 Monaten lebten in der ICD-Kohorte noch 698 Patienten und in der CRT-D-Gruppe 296 Patienten. Die Gesamtmortalität betrug somit 9,9% bei den ICD- und 9,8% bei den CRT-D-Patienten (p=0,93) und war damit für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum nahezu identisch.

Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 10.

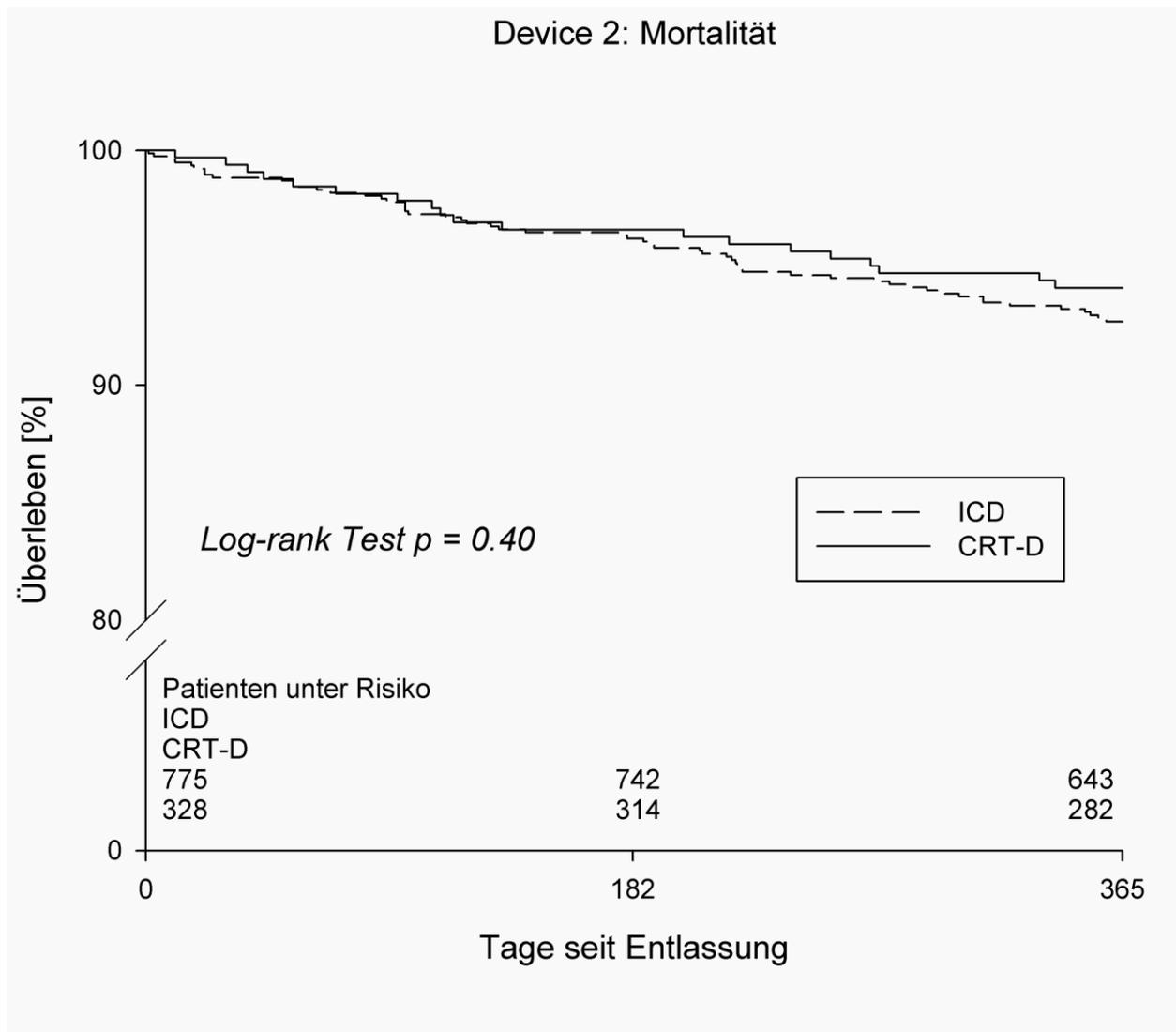
Tabelle 10: Mortalität, Rehospitalisierung und klinische Symptomatik zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Parameter	ICD	CRT-D	p-Wert
Gesamtmortalität (n)	9,9% (77/775)	9,8% (32/328)	0,93
Kardialer Tod (n)	27,3% (21/77)	40,6% (13/32)	
Rehospitalisierung (n)	38,0% (222/584)	40,5% (100/247)	0,50
wegen Device (n)	23,0% (50/217)	24,0% (24/100)	0,85
andere kardiovaskuläre Gründe (n)	41,5% (90/217)	46,0% (46/100)	0,45
NYHA I (n)	38,1% (184/483)	30,6% (59/193)	
NYHA II (n)	35,4% (171/483)	36,8% (71/193)	
NYHA III (n)	21,7% (105/483)	25,9% (50/193)	
NYHA IV (n)	4,8% (23/483)	6,7% (13/193)	
Defibrillator-Schock-Inzidenz (n)	13,3% (73/549)	10,9% (24/221)	0,36

n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenzahl.

Anhand der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier zum Zeitpunkt 366 Tage nach Index-Entlassung ergab sich eine Tendenz zu einer geringeren Mortalität in der CRT-D- (5,9%) im Vergleich zur ICD-Population (7,3%). Die Beobachtung erscheint insbesondere im 2. Halbjahr der Nachbeobachtungszeit evident, weist jedoch keine statistische Signifikanz auf (HR 0,80, p=0,40). Der Zusammenhang ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Mortalität aller Patienten mit reinem ICD und CRT-D 366 Tage nach Index-Entlassung



### Rehospitalisierung

Die CRT-D-Patienten mußten etwas häufiger rehospitalisiert werden als die ICD-Patienten (40,5% versus 38,0%,  $p=0,50$ ). Dies geschah sowohl aus gerätespezifischen Gründen (24,0% versus 23,0%,  $p=0,85$ ) als auch wegen anderer kardiovaskulärer Ursachen wie u.a. kardiale Dekompensation, Herzrhythmusstörungen oder akutes Koronarsyndrom (46,0% versus 41,5%,  $p=0,45$ ). Diese Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant verschieden.

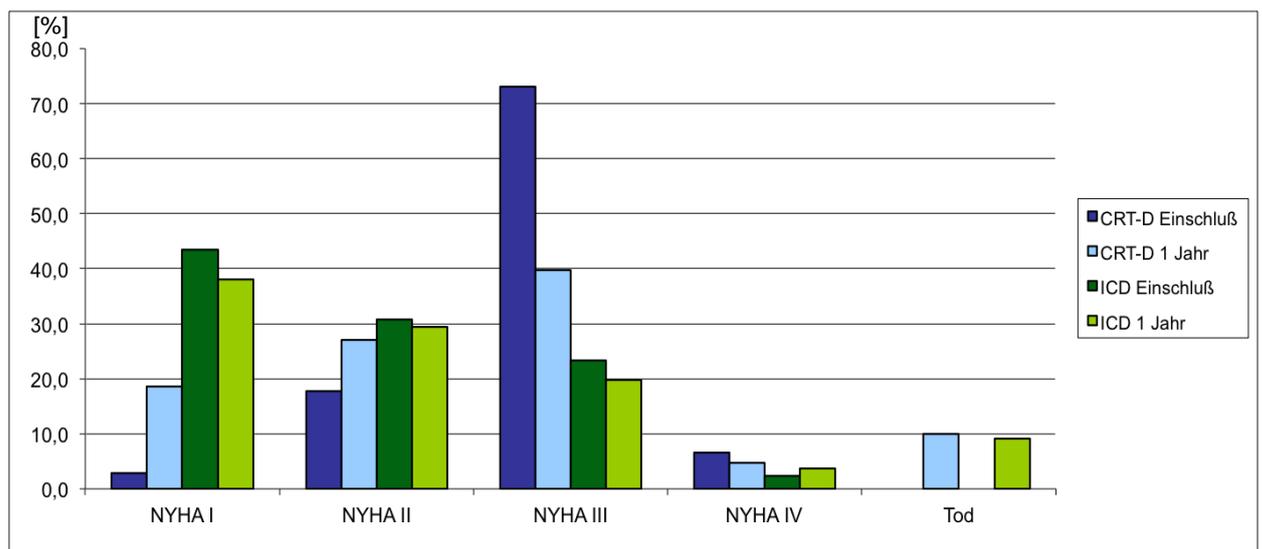
## Klinische Symptomatik

Die Ergebnisse zu Mortalität, Rehospitalisierung und klinischer Symptomatik zum Nachbeobachtungszeitpunkt sind in Tabelle 10 zusammengefaßt (Zeitpunkt des Einschlusses siehe Tabelle 5).

Während sich die prozentuale Verteilung der NYHA-Klassen in der ICD-Gruppe im Nachbeobachtungszeitraum nur unbedeutend veränderte, konnte eine deutliche Besserung des funktionellen Status der CRT-D-Patienten anhand der NYHA-Klassifikation dokumentiert werden. Der geringe Anteil mit dem schlechtesten funktionellen Status (NYHA-Klasse IV) blieb in der CRT-D-Gruppe im Wesentlichen unverändert (6,4% zum Einschlusszeitpunkt versus 6,7% zum Zeitpunkt des Follow-ups). Es verminderte sich aber deutlich die Anzahl symptomatischer Patienten der NYHA-Klasse III (74,0% bei Einschluß versus 25,9% zum Follow-up-Zeitpunkt), während der Anteil von Patienten in der NYHA-Klasse II deutlich zunahm (17,0% versus 36,8%). Ebenfalls deutlich mehr Patienten konnten zum Nachbeobachtungszeitpunkt der NYHA-Klasse I zugeordnet werden (2,1% versus 30,6%).

Zu einem früheren Zeitpunkt, 366 Tage nach Index-Entlassung, ergab sich ein vergleichbares Bild der prozentualen Verteilung der NYHA-Klassen, wie Abbildung 2 visualisiert.

Abbildung 2: NYHA-Klassen zum Aufnahmezeitpunkt und 366 Tage nach Index-Entlassung



NYHA: New York Heart Association

## Mortalität in Abhängigkeit von der NYHA-Klasse zum Einschlußzeitpunkt

Der Einfluß der NYHA-Klasse zum Einschlußzeitpunkt auf das Gesamtüberleben der Patienten zeigte erwartbare Differenzen.

366 Tage nach Einschluß war die Gesamtmortalität bei den Patienten in den NYHA-Klassen I und II deutlich niedriger als die der Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV). Zwischen beiden Kohorten war der Unterschied in den symptomärmeren NYHA-Klassen deutlich weniger ausgeprägt als bei den Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, wobei sich hier im Log-rank Test ein signifikanter Unterschied errechnen ließ ( $p=0,009$ ). Die Abbildungen 3 und 4 veranschaulichen diesen klaren Zusammenhang.

Abbildung 3: Mortalität 366 Tage nach Index-Entlassung: NYHA-Klassen I und II

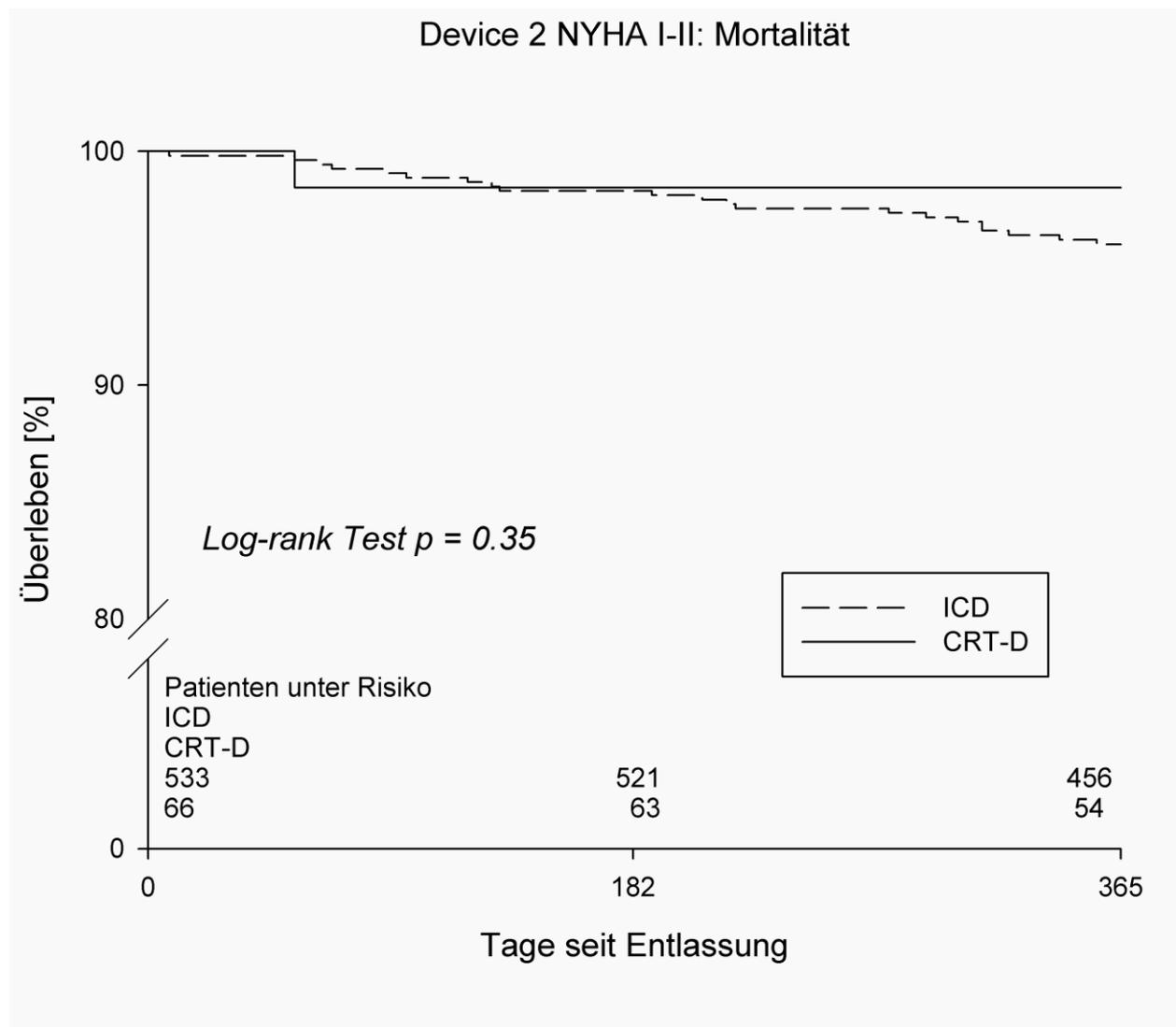
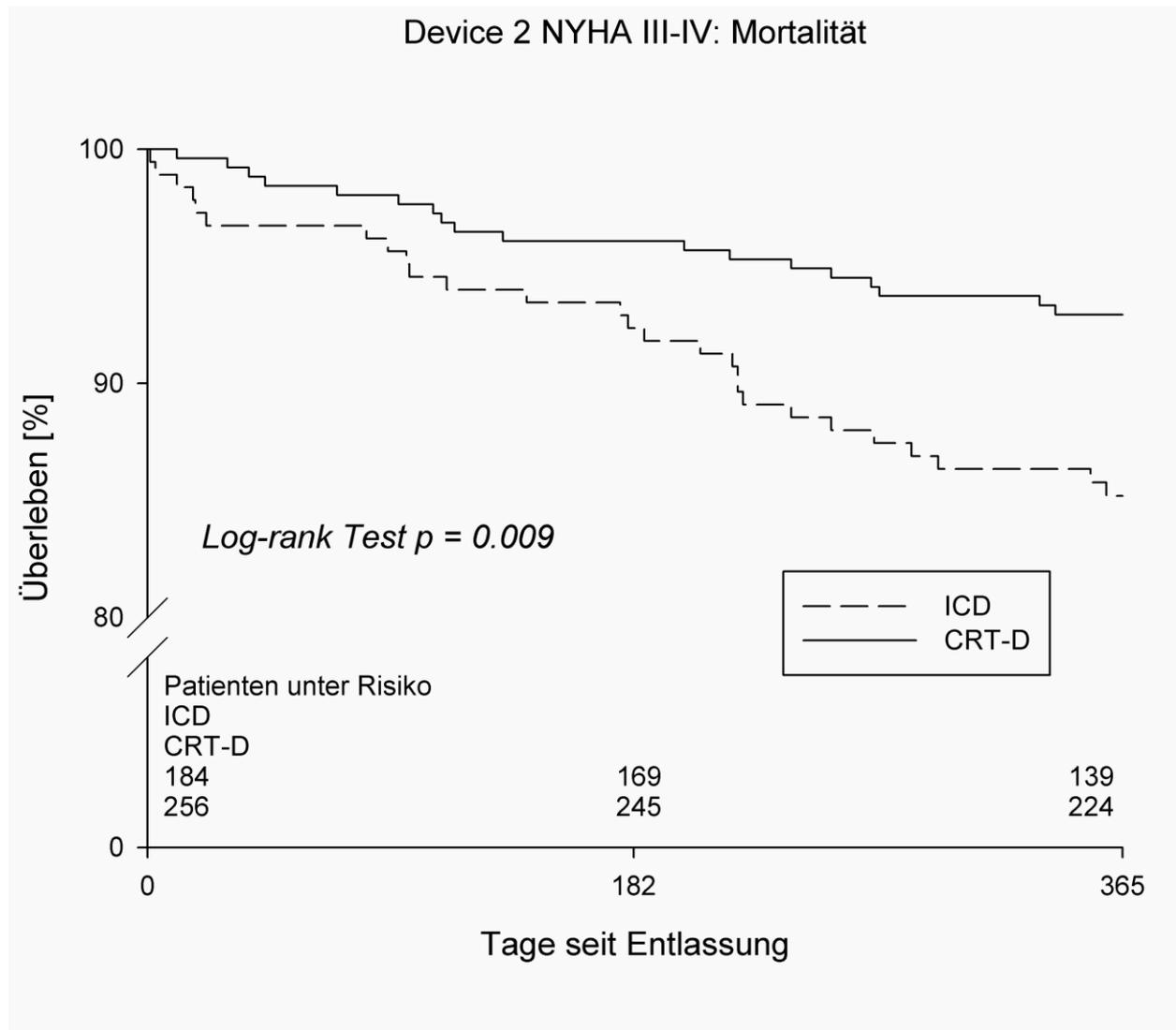


Abbildung 4: Mortalität 366 Tage nach Index-Entlassung: NYHA-Klassen III und IV



### Mortalität der Patienten im Sinusrhythmus

768 Patienten mit Sinusrhythmus wurden nach Einschluß in das Register lebend aus den implantierenden Zentren entlassen: 651 ICD-Patienten (71,6%) und 258 CRT-D-Patienten (28,4%).

91,3% der ICD- und 92,2% der CRT-D-Patienten konnten nachverfolgt werden.

Von den 71 verstorbenen Patienten hatten 51 Patienten (71,8%) einen ICD und 20 Patienten (28,2%) ein CRT-D-System erhalten. Die Mortalität nach dem Kaplan-Meier-Schätzer betrug für die Gesamtheit der Patienten im Sinusrhythmus 366 Tage nach Index-Entlassung 6,0%. Im direkten Vergleich der Patienten im Sinusrhythmus fand sich eine etwas höhere Mortalität bei

den 51 ICD-Patienten (6,2%) als bei den 20 CRT-D-Patienten (5,5%). Diese Berechnungen sind statistisch nicht signifikant ( $p=0,71$ ); in Tabelle 11 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

Tabelle 11: Mortalität der Patienten im Sinusrhythmus 366 Tage nach Index-Entlassung

	Gesamt	ICD	CRT-D	p-Wert	OR/HR (95%-KI)
Lebend entlassene Patienten (n)	909 (100%)	651 (71,6%)	258 (28,4%)		
FU dokumentiert (n)	92,3% (839/909)	92,3% (601/651)	92,2 (238/258)		
Vitalstatus Lebend (n)	768 (100%)	550 (71,6%)	218 (28,4%)		
Beobachtungsdauer (Monate)	18,5 (14,8; 22,4)	18,4 (14,9; 22,3)	18,6 (14,4; 22,8)	0,59	
Verstorben (n)	71 (100%)	51 (71,8%)	20 (28,2%)		
Kaplan-Meier-Schätzer (366 Tage nach Entlassung) Mortalität	6,0% (KM)	6,2% (KM)	5,5% (KM)	0,71 (LO)	0,89 (0,47- 1,67) (HR)

Angegeben werden: Prozent und Anzahlen oder Median und Quartile, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan-Meier-Schätzer, LO: Log-Rank Test, OR: Odds Ratio

### Mortalität der Patienten mit Vorhofflimmern

244 Patienten mit Vorhofflimmern wurden nach dem Einschluß in das Register lebend aus den implantierenden Zentren entlassen: 164 ICD-Patienten (67,2%) und 80 CRT-D-Patienten (32,8%). 90,9% der ICD- und 97,5% der CRT-D-Patienten konnten nachverfolgt werden. Von den 34 verstorbenen Patienten hatten 24 (70,6%) einen ICD und 10 (29,4%) ein CRT-D-Gerät erhalten.

Die Mortalität nach dem Kaplan-Meier-Schätzer war 366 Tage nach Entlassung sowohl bei der Gesamtheit aller Vorhofflimmerpatienten (10,7%) als auch bei den ICD-Patienten (12,1%)

respektive CRT-D-Patienten (8,0%) größer als bei den jeweiligen Patienten im Sinusrhythmus (siehe Tabelle 11). Im direkten Vergleich der Patienten mit Vorhofflimmern fand sich eine höhere Mortalität bei den 24 ICD-Patienten (12,1%) gegenüber den 10 CRT-D-Patienten (8,0%). Auch diese Berechnungen sind statistisch nicht signifikant verschieden (p=0,32); in Tabelle 12 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

Tabelle 12: Mortalität der Patienten mit Vorhofflimmern 366 Tage nach Index-Entlassung

	Gesamt	ICD	CRT-D	p-Wert	OR/HR (95%-KI)
Lebend entlassene Patienten (n)	244 (100%)	164 (67,2%)	80 (32,8%)		
FU dokumentiert (n)	93% (227/244)	90,9% (149/164)	97,5 (78/80)	0,056	
Vitalstatus Lebend (n)	193 (100,0%)	125 (64,8%)	68 (35,2%)		
Beobachtungsdauer (Monate)	18,8 (14,5; 22,5)	19,5 (14,8; 22,5)	18,4 (14,4; 21,8)		
Verstorben (n)	34 (100,0%)	24 (70,6%)	10 (29,4%)		
Kaplan-Meier-Schätzer (366 Tage nach Entlassung) Mortalität	10,7% (KM)	12,1% (KM)	8,0% (KM)	0,32 (LO)	0,63 (0,25- 1,58) (HR)

Angegeben werden: Prozent und Anzahlen oder Median und Quartile, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan-Meier-Schätzer, LO: Log-Rank Test, OR: Odds Ratio

#### 4.2.2 Device-spezifische Komplikationen zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Device-spezifische Komplikationen traten etwas häufiger in der ICD-Population auf (4,6% versus 3,1% in der CRT-D-Population). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,42$ ).

Tabelle 13 faßt die Aggregat- bzw. Sonden-Revisionseingriffe zusammen.

Tabelle 13: Device-spezifische Komplikationen zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Parameter	ICD	CRT-D	p-Wert
Revisionseingriffe gesamt (n)	4,6% (16/345)	3,1% (5/161)	0,42
Davon Aggregat-Reimplantationen (n)	27,3% (3/11)	0%	0,24
Davon Aggregat-Explantation (n)	9,1% (1/11)	50,0% (2/4)	0,08
Davon Sonden-Repositionierungen (n)	20,0% (3/15)	0% (0/4)	0,33
Davon Sonden-Reimplantationen (n)	46,7% (7/15)	25,0% (1/4)	0,44
Davon Sonden-Explantation (n)	6,7% (1/15)	50,0% (2/4)	0,035

n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenzahl. Für den 16. ICD-Revisionsfall sind keine Details dokumentiert worden.

#### 4.2.3 Kardiale Pharmakotherapie zum Nachbeobachtungszeitpunkt

##### Herzinsuffizienztherapie zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Die Herzinsuffizienz-Medikation zum Nachbeobachtungszeitpunkt ist in Tabelle 14 zusammengefaßt (siehe auch Tabelle 7).

Auch zum Nachbeobachtungszeitpunkt fand sich zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Einnahme von Betablockern (ICD-Gruppe 89,2%, CRT-D-Gruppe 91,3%). Nach einem Jahr nahmen etwas mehr Patienten in der CRT-D-Gruppe (81,0%) als in der ICD-Kohorte (75,2%) noch ACE-Hemmer respektive AT1-Rezeptor-Antagonisten ein. Dieser Unterschied ist ebenfalls statistisch nicht signifikant ( $p=0,07$ ).

Im Vergleich zum Einschlusszeitpunkt fanden sich in beiden Gruppen deutlich weniger Patienten, die zum Nachbeobachtungszeitpunkt einen ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptor-Antagonisten eingenommen hatten (ICD-Gruppe 82,2% versus 75,2%, CRT-D-Gruppe 92,8%

versus 81,0%, siehe Tabellen 7 und 14). Bezüglich der anderen herzwirksamen Pharmaknahmen zum Nachbeobachtungszeitpunkt in der CRT-D-Gruppe mehr Patienten Aldosteronantagonisten (51,7% versus 38,7%), Diuretika (77,3% versus 61,7%) und Digitalispräparate (12,4% versus 5,8%) ein als in der ICD-Gruppe. Der Unterschied war jeweils statistisch signifikant.

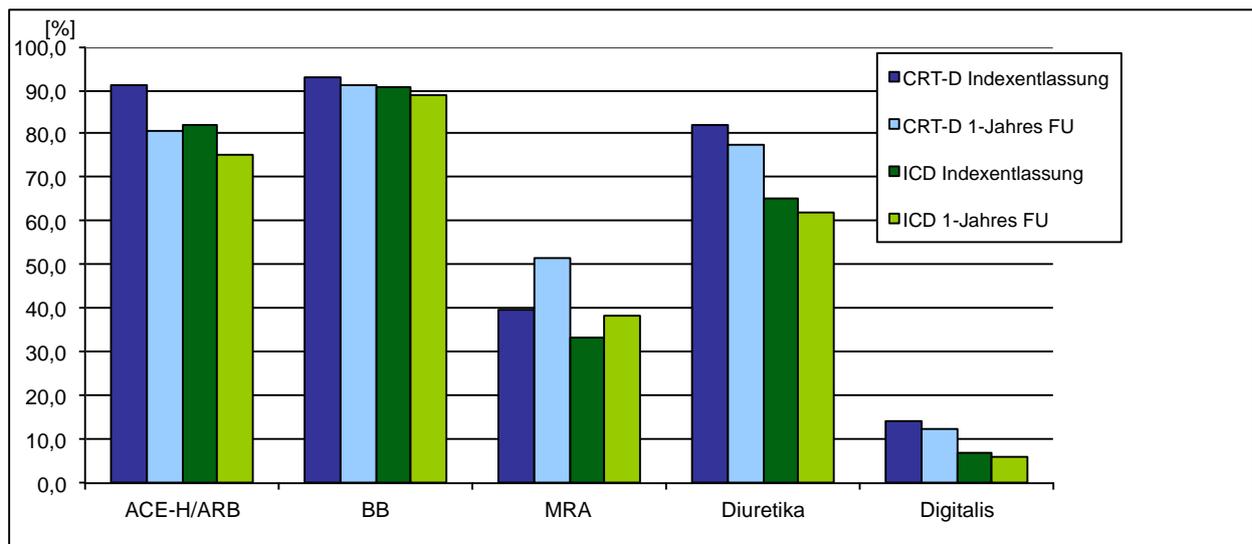
Abbildung 5 visualisiert die Verhältnisse der verschiedenen Medikationen zum Einschlußzeitpunkt und 366 Tage nach Index-Entlassung durch Balkendiagramme.

Tabelle 14: Herzinsuffizienztherapie zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Parameter	ICD	CRT-D	p-Wert
ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten (n)	75,2% (430/572)	81,0% (196/242)	0,07
Betablocker (n)	89,2% (511/573)	91,3% (221/242)	0,36
Aldosteronantagonisten (n)	38,7% (221/571)	51,7% (125/242)	< 0,001
Diuretika (n)	61,7% (355/575)	77,3% (187/242)	< 0,001
Digitalis (n)	5,8% (33/572)	12,4% (30/242)	< 0,01

n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenanzahl.

Abbildung 5: Herzinsuffizienztherapie zum Aufnahmezeitpunkt und 366 Tage nach Index-Entlassung



ACE-H: ACE-Hemmer, ARB: Angiotensin1-Rezeptor-Antagonisten, BB: Betablocker, MRA: Mineralokortikoid-Antagonisten

## Weitere kardiale Medikation zum Nachbeobachtungszeitpunkt

### Antiarrhythmika

Eine Zusammenfassung der spezifischen antiarrhythmischen Therapie zum Nachbeobachtungszeitpunkt ist in Tabelle 15 dokumentiert (siehe auch Tabelle 8).

Auch zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung war das mit Abstand am häufigsten eingesetzte Antiarrhythmikum die Klasse-III-Substanz Amiodaron. Der Unterschied zwischen ICD- und CRT-D-Patienten war statistisch nicht signifikant ( $p=0,64$ ).

Die Klasse-I-Substanzen wie Flecainid oder Propafenon spielten auch nach einem Jahr in beiden Gruppen keine nennenswerte Rolle. Klasse-IV-Substanzen respektive Kalziumkanalblocker wurden nach einem Jahr deutlich weniger eingenommen oder verordnet als zum Einschlusszeitpunkt (ICD-Gruppe 0,7% versus 3,3%, CRT-D-Patienten 1,2% versus 4,3%).

Tabelle 15: Antiarrhythmika zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Parameter	ICD	CRT-D	p-Wert
Klasse-I-Antiarrhythmika (n)	0,7% (4/571)	0,4% (1/242)	0,63
Klasse-III-Antiarrhythmika gesamt (n)	11,9% (68/571)	14,9% (36/242)	0,25
Sotalol (n)	1,5% (1/68)	0% (0/36)	0,46
Amiodaron (n)	98,5% (67/68)	97,2% (35/36)	0,64
Klasse-IV-Antiarrhythmika (n)	0,7% (4/571)	1,2% (3/242)	0,45

n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenzahl.

### Antikoagulation und Antiaggregation zum Nachbeobachtungszeitpunkt

In Tabelle 16 ist die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulationen zum Nachbeobachtungszeitpunkt zusammengefaßt (siehe auch Tabelle 9).

Im Laufe eines Jahres nahmen immer weniger Patienten Thrombozytenaggregationshemmer ein: In der ICD-Gruppe waren es hinsichtlich ASS noch 48,7% der Patienten (57,4% bei Einschluß), in der CRT-D-Gruppe 42,6% versus 51,3%. Auch die Häufigkeit der Einnahme der anderen Thrombozytenaggregationshemmer (P2Y12-Hemmer) zeigt zum Nachbeobachtungszeitpunkt einen ähnlichen Trend: Clopidogrel nahmen nach einem Jahr noch 8,2% der ICD- (21,0% bei Einschluß) und 5,8% (16,1% bei Einschluß) der CRT-D-Patienten ein.

Etwas anders stellt sich die Situation in Bezug auf Antikoagulation dar. Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung nahmen insgesamt etwas mehr Patienten Antikoagulantien ein als zum Einschlußzeitpunkt (38,7% versus 34,5%). Zum Nachbeobachtungszeitpunkt erhielten 45,0% der CRT-D- und 35,2% der ICD-Patienten eine orale Antikoagulation, d.h. in beiden Gruppen häufiger als zum Einschlußzeitpunkt.

Die während der Laufzeit des Registers für die Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern zugelassenen direkten Antikoagulationen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) wurden zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung in einer gleichen Größenordnung verordnet wie zum Einschlußzeitpunkt (für beide Gruppen 24,1% der Verordnungen zum Zeitpunkt des Einschusses und 28,0% zum Nachbeobachtungszeitpunkt).

Heparine spielten zum Nachbeobachtungszeitpunkt praktisch keine Rolle mehr.

Tabelle 16: Antikoagulation und Antiaggregation zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Parameter	ICD	CRT-D	p-Wert
Acetylsalicylsäure (n)	48,7% (279/573)	42,6% (103/242)	0,11
Clopidogrel (n)	8,2% (47/573)	5,8% (14/242)	0,23
Prasugrel (n)	0,7% (4/573)	0% (0/242)	0,19
Ticagrelor (n)	0,7% (3/451)	0% (0/178)	0,28
Cumarin (n)	24,8% (140/565)	27,4% (65/237)	0,43
Dabigatran (n)	4,2% (24/565)	9,7% (23/237)	< 0,01
Rivaroxaban (n)	5,5% (25/452)	7,3% (13/178)	0,40
Apixaban (n)	0,7% (3/452)	0,6% (1/178)	0,88
Enoxaparin (N)	0,7% (4/565)	0,8% (2/237)	0,84
Heparin (UFH) (n)	0,4% (2/565)	0,4% (1/137)	0,89

n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenanzahl.

#### Statine zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Mit Statinen wurden in der ICD-Gruppe nach einem Jahr 57,2% (n= 327/572) und in der CRT-D-Gruppe 50,0% (n=121/242) der Patienten therapiert.

#### **4.2.4 Patientenzufriedenheit und Patientensicherheit**

Die Patienten in beiden Gruppen waren ein Jahr nach Implantation des Gerätes in einem hohen Maße mit der Behandlung zufrieden. Über 90% der Patienten - sowohl in der ICD- als auch in der CRT-D-Population - gaben an, daß die Behandlung aus ihrer Sicht erfolgreich war. Ebenfalls über 90% der Patienten in beiden Gruppen würden sich der durchgeführten Behandlung erneut unterziehen, falls dies zur Diskussion stünde.

Ein gleicher Prozentsatz von Patienten in beiden Gruppen gab an, sich mit dem ICD vor dem plötzlichen Herztod geschützt zu fühlen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten meint, vor einer Schockabgabe des Gerätes keine Angst zu haben. Letztendlich meinte die Majorität der Patienten, bei denen Telemonitoring möglich war, dass diese Untersuchungsmöglichkeit zusätzlich Sicherheit vermitteln würde.

Mit Blick auf die Patientensicherheit zum Zeitpunkt der Index-Hospitalisation gab eine große Mehrheit (96,6%) aller Patienten an, dass sie sich in der behandelnden Klinik sicher gefühlt hätten. In vergleichbarem Umfang (96,7%) bejahten die Patienten die Frage, ob sie sich in der implantierenden Klinik erneut behandeln lassen würden.

Tabelle 17 faßt die Angaben zur Patientenzufriedenheit und Patientensicherheit zusammen.

Tabelle 17: Patientenzufriedenheit zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Patientenzufriedenheit/ Patienteneinschätzung	ICD	CRT-D	p- Wert
<b>Behandlung war erfolgreich (n)</b>	93,8% (525/560)	91,4% (222/243)	0,22
<b>Behandlung war teilweise erfolgreich (n)</b>	5,7% (32/560)	6,6% (16/243)	
<b>Behandlung war nicht erfolgreich (n)</b>	0,5% (3/560)	2,1% (5/243)	
<b>Patient würde Behandlung wieder wählen</b>			0,046
• Ja (n)	81,6% (453/555)	85,8% (205/239)	
• Eher Ja (n)	12,8% (71/555)	7,1% (17/239)	
• Eher Nein (n)	3,8% (21/555)	6,3% (15/239)	
• Nein (n)	1,8% (10/555)	0,8% (2/239)	
<b>ICD bietet Schutz vor dem plötzlichen Herztod</b>			
• Ja (n)	77,4% (425/549)	81,2% (194/239)	
• Eher ja (n)	17,9% (98/549)	13,8% (33/239)	
• Eher nein (n)	2,9% (16/549)	3,3% (8/239)	
• Nein (n)	1,8% (10/549)	1,7% (4/239)	
<b>Angst vor einem Schock</b>			
• Ja (n)	13,4% (74/553)	7,3% (17/232)	
• Eher ja (n)	12,7% (70/553)	9,1% (21/232)	
• Eher nein (n)	23,7% (131/553)	18,5% (43/232)	
• Nein (n)	50,3% (278/553)	65,1% (151/232)	
<b>Telemonitoring gibt Sicherheit</b>			
• Ja (n)	58,4% (45/77)	58,8% (20/34)	
• Eher ja (n)	20,8% (16/77)	11,8% (4/34)	
• Eher nein (n)	5,2% (4/77)	8,8% (3/34)	
• Nein (n)	15,6% (12/77)	20,6% (7/34)	

n: Im Nenner jedes Bruchs ist die Anzahl aller Patienten angegeben, für welche die jeweilige Information dokumentiert wurde, im Zähler die für den jeweiligen Parameter zutreffende Patientenzahl.

## 5. Diskussion

In die Phase II des Deutschen Device Registers wurden zwischen März 2011 und Februar 2014 1255 Patienten aufgenommen. 1194 Patienten davon erhielten einen reinen ICD (843 Patienten, 70,6%) oder einen ICD mit zusätzlicher CRT-Funktion (CRT-D, 351 Patienten, 29,4%). Nur diese Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt und über im Mittel 18,7 Monate (ICD-Gruppe) bzw. 18,5 Monate (CRT-D-Gruppe) klinisch nachverfolgt. Als wesentliche Ergebnisse dieser Nachuntersuchung können folgende Befunde hervorgehoben werden:

1. Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergab sich im Vergleich von ICD- (Gesamtmortalität 9,9%) und CRT-D-Patienten (Gesamtmortalität 9,8%) im Beobachtungszeitraum von 18,6 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Populationen ( $p=0,93$ ).
2. Ein Fünftel der Patienten im Register wies Vorhofflimmern auf. Für diese Patienten wurde sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subgruppenanalyse ICD und CRT-D jeweils eine höhere Mortalität als für die Patienten im Sinusrhythmus nachgewiesen.
3. CRT-D-Patienten mit schwerer Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA-Klassen III und IV) wiesen im Vergleich mit ICD-Patienten der gleichen NYHA-Klasse zum Zeitpunkt 366 Tage nach Index-Entlassung einen signifikanten Überlebensvorteil auf (Log-rank Test  $p=0,009$ ). Dieser Vorteil war bei Patienten mit den NYHA Klassen I und II nicht nachweisbar (Log-rank Test  $p=0,35$ ).
4. Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) verminderte im Vergleich zur alleinigen ICD-Therapie deutlich den Anteil an symptomatischen Patienten der NYHA-Klassen II und III.
5. Klinische Charakteristika, Komorbiditäten und die pharmakologische Therapie bei den registrierten Patienten sind vergleichbar mit denen von kontrollierten und randomisierten Studien. Hinsichtlich der Pharmakotherapie konnte eine leitliniengerechte Therapie der chronischen koronaren Herzerkrankung und der Herzinsuffizienz in Deutschland demonstriert werden.

### *5.1 Vergleich mit der Phase I des Deutschen Device Registers*

Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit, welche die Gesamtmortalität der ICD- und CRT-D-Patienten unabhängig von der kardialen Grunderkrankung verglich, untersuchten Wasmer et al. (75) in der Phase I des Deutschen Device Registers die Unterschiede in der Gesamtmortalität von ICD- und CRT-Patienten in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ätiologie der Herzinsuffizienz (ischämisch, nicht ischämisch). In die Studie wurden zwischen März 2007 und April 2010 alle Patienten mit Neuimplantationen (n=2263) aufgenommen. 1621 Patienten (72%) erhielten einen ICD, 642 Patienten (28%) wurde ein CRT-System implantiert. Die große Mehrheit der CRT-Patienten erhielt einen CRT-Defibrillator (CRT-D). Die Patienten wurden mindestens ein Jahr nachbeobachtet. Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergab sich bei den ICD-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen KHK- und DCM- Patienten (7,0 versus 6,7%,  $p=0,80$ ). In der CRT-Population konnte jedoch ein Trend zu einer geringeren Mortalität von Patienten mit nicht ischämischer Kardiomyopathie (6,4%) verglichen mit Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (9,4%) beobachtet werden ( $p=0,18$ ). Die Herzinsuffizienzsymptomatik der CRT-Patienten besserte sich unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache der Herzinsuffizienz, wobei sich nach einem Jahr jeweils mehr Patienten in den NYHA-Klassen I und II und weniger in der NYHA-Klasse III befanden. Die Anzahl der Patienten in der NYHA-Klasse IV war relativ konstant.

Aufgrund der unterschiedlichen Fragestellung sind die Ergebnisse der beiden Register nur bedingt vergleichbar (Tabelle 18).

Die prozentuale Verteilung ICD- versus CRT(-D)-Patienten im Phase-I-Register entspricht in etwa der Verteilung in der vorliegenden Arbeit. In beiden Phasen waren die ICD-Patienten im Mittel 3-5 Jahre jünger als die CRT-(D)-Patienten. Hinsichtlich der Verteilung der NYHA-Klassen sind jedoch in der Phase II mehr ICD-Patienten in der NYHA-Klasse I und weniger in der NYHA-Klasse II als in der Phase I eingeschlossen wurden. Die Verteilung der NYHA-III- und IV-Patienten war ähnlich. Die ICD-Patienten der vorliegenden Arbeit waren somit deutlich weniger krank bzw. wiesen weniger Herzinsuffizienzsymptome auf als die Patienten im ersten Untersuchungszeitraum des Registers.

Die Verteilung der NYHA-Klassen innerhalb der CRT-D-Patienten wies zwischen den beiden Registern keine nennenswerten Unterschiede auf.

Tabelle 18: Vergleich der Basischarakteristika der Phasen I und II des Deutschen Device Registers

Parameter	Phase I ICD (KHK)	Phase I ICD (DCM)	Phase II ICD	Phase I CRT (KHK)	Phase I CRT (DCM)	Phase II (CRT-D)
Patienten (n)	1202 (74,2%)	419 (25,8%)	843 (70,6%)	335 (52,2%)	307 (47,8%)	351 (29,4%)
Männlich (%)	87,2	81,4	79,8%	52,2	47,8	79,5%
Mittleres Alter (Jahre)	67±11	61±13	63,3±14,7	70±11	65±12	68,6±10,0
LVEF (%)	33±11	28±10	30 (25;40)	27±7	26±7	28 (21;31)
NYHA I (%)	16,3	11,9	43,1	2,1	0,7	2,6
NYHA II (%)	56,5	51,8	30,6	12,2	14,7	17,0
NYHA III (%)	26,0	34,8	23,8	77,9	76,2	74,0
NYHA IV (%)	1,2	1,4	2,5	7,8	8,5	6,4
Arterielle Hypertonie (%)	57,5	41,4	57,2	55,2	42,3	67,7
Diabetes mellitus (%)	30,6	21,0	26,5	37,5	21,3	33,1
Niereninsuffizienz (%)	17,3	13,6	19,0	29,3	19,2	25,7

KHK: Koronare Herzkrankheit, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA: New York Heart Association.

Zum Nachbeobachtungszeitpunkt befanden sich im ersten Register beeindruckend mehr CRT-D-Patienten in den NYHA-Klassen I und II und deutlich weniger Patienten in der NYHA-Klasse III (75). Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Arbeit unabhängig von der kardialen Grunderkrankung in ähnlicher Art und Weise demonstriert werden (Tabellen 5 und 10, Abbildung 2).

Der in den großen randomisierten Studien nachgewiesene klinische Nutzen einer Langzeit-CRT konnte somit auch unter Alltagsbedingungen in zwei Untersuchungszeiträumen zwischen 2007 und 2010 sowie zwischen 2011 und 2014 bestätigt werden.

In der zweiten Arbeit zu Daten des Phase-I-Registers, welche im Unterschied zur vorgenannten Studie auch die Patienten mit geplantem Aggregatwechsel einbezog, untersuchten Köbe et al. (76) den Einfluss von Vorhofflimmern auf implantationsbezogene Komplikationen und die Mortalität über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr. Diese erfolgte vor dem Hintergrund, dass etwa ein Viertel aller ICD-Patienten Vorhofflimmern aufwiesen. Darüberhinaus bestand aufgrund von demographischen Gegebenheiten (älter werdende Bevölkerung) und von zunehmenden ICD-Implantationsraten ein hohes Interesse an neuen Daten zum Einfluß von Vorhofflimmern auf Komplikationen und Mortalität in der ICD-Therapie.

Die Patienten mit Vorhofflimmern im Phase-I-Register waren älter (70,9 Jahre versus 63,9 Jahre,  $p < 0,0001$ ) und wiesen mehr Komorbiditäten (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz jeweils  $p < 0,001$ ) auf als die Patienten im Sinusrhythmus. Bezüglich der Komplikationen gab es zwischen den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,58$ ). Dagegen zeigte die Gesamtmortalität nach ICD-Erstimplantation ein Jahr später einen statistisch signifikanten Unterschied (11,2% versus 4,9%,  $p < 0,0001$ ) zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten im Sinusrhythmus. Für die CRT-D-Patienten konnte ein solcher signifikanter Unterschied nicht berechnet werden. Hier betrug die Gesamtmortalität für Vorhofflimmer-Patienten 10,7% und für Patienten im Sinusrhythmus 6,9% ( $p = 0,16$ ). Vorhofflimmern erwies sich damit nach einer ICD-Implantation als unabhängiger Risikofaktor für eine höhere 1-Jahres-Gesamtmortalität (HR 1,39;  $p = 0,035$ ).

Diese Beobachtung einer unterschiedlichen Mortalität konnte in der vorliegenden Arbeit nachvollzogen werden (siehe Tabelle 11), wobei nur halb so viele Patienten wie in der Phase I (244 versus 412 Patienten) eingeschlossen wurden. Ein Vergleich der Vorhofflimmer-Kohorte mit den Patienten im Sinusrhythmus 366 Tage nach Index-Entlassung ergab sowohl für alle Patienten (10,7% vs. 6,0%) als auch für die Subgruppen ICD (12,1% vs. 6,2%) und CRT-D (8,0% vs. 5,5%) jeweils eine höhere Mortalität.

Aufgrund einer Mortalitätsrate von 10,7% (nach Kaplan-Meier) erscheint allerdings bei insgesamt nur 244 Patienten mit Vorhofflimmern eine weitere Differenzierung zwischen ICD- und CRT-D-Patienten oder zwischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung respektive dilatativer Kardiomyopathie aus statistischen Gründen nicht sinnvoll. Insofern muß ein möglicher Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen diesen Patientengruppen spekulativ bleiben.

## 5.2 Vergleich mit randomisierten Studien

### 5.2.1 Mortalität der Phase II des Deutschen Device Registers im Vergleich mit den randomisierten klinischen Studien

Im Follow-up des Phase-II-Registers war die Gesamtmortalität von CRT-D- und ICD-Patienten in etwa gleich ( $p=0,93$ ). Dies deckt sich mit Daten von Huang et al. aus dem Jahr 2010 (79). Hier wurden im Rahmen einer Metaanalyse 7 randomisierte kontrollierte Studien analysiert, welche CRT-D- mit Nicht-CRT-D-Effekten (ICD alleine, CRT alleine, medikamentöse Therapie) bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion miteinander verglichen. Im Gesamtvergleich ergab sich im Hinblick auf die Gesamtmortalität ein hochsignifikanter Vorteil für die CRT-D-Therapie (OR 0,55,  $p=0,0002$ ) gegenüber Nicht-CRT-D-Effekten. Während sich CRT-D gegenüber CRT alleine und gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie signifikant überlegen zeigte (OR 0,48,  $p=0,001$ , respektive OR 0,64,  $p=0,009$ ), waren die Effekte beim direkten Vergleich von CRT-D mit ICD wie in der vorliegenden Arbeit statistisch nicht signifikant (OR 0,81,  $p=0,42$ ) verschieden. Diese Ergebnisse wurden allerdings aus nur 3 Studien (CONTAK-CD [62], MIRACLE-ICD-I [61], MIRACLE-ICD-II [63]) generiert, welche CRT-D und ICD direkt miteinander verglichen haben (Tabelle 19).

Tabelle 19: Studien mit direktem Vergleich der Gesamtmortalität nach Implantation eines ICD-oder CRT-D-Systems im Rahmen der Metaanalyse von Huang et al. (76)

Studie	Patienten (n)	Follow-up (Monate)	NYHA II (%)	NYHA III (%)	NYHA IV (%)	OR CRT-D vs. ICD
MIRACLE-ICD-I (61)	369 ICD: 182 CRT-D: 187	6	0	ICD: 89,6 CRT-D: 88,2	ICD: 10,4 CRT-D: 11,8	0,9
MIRACLE-ICD-II (63)	186 ICD: 101 CRT-D: 85	6	100	0	0	1,19
CONTAK-CD (62)	490 ICD: 245 CRT-D: 245	4,7	ICD: 33 CRT-D: 32	ICD: 57 CRT-D: 60	ICD: 10 CRT-D: 8	0,67

NYHA: New York Heart Association

Die CONTAK-CD-Studie (62) aus dem Jahr 2003 war die einzige Studie, die in dieser Metaanalyse einen signifikanten Vorteil in der Mortalität der CRT-D-Therapie gegenüber ICD alleine zeigte (OR 0,67).

Es wurden 490 Patienten in den NYHA-Stadien II-IV aufgenommen, wobei sich etwa ein Drittel der CRT-D und ICD-Patienten im NYHA-Stadium II befand. Die Nachbeobachtungszeit dieser Studie war mit 4,7 Monaten allerdings die kürzeste aller analysierten Studien.

Als kleinste der randomisierten klinischen Studien mit direktem Vergleich CRT-D/ICD (186 Patienten) schloss die MIRACLE-ICD-II-Studie (63) nur Patienten der NYHA-Klasse II ein. Hier war ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität erkennbar (OR 1,19). In die MIRACLE-ICD-I-Studie (61) aus dem Jahr 2004 wurden 369 Patienten ausschließlich der NYHA-Klassen III und IV eingeschlossen. Auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil in der Mortalität der CRT-D-Therapie (HR 0,90) gegenüber alleiniger ICD-Implantation. Die Nachbeobachtungszeit dieser beiden Studien war mit jeweils 6 Monaten sehr kurz.

Mit Blick auf die begleitende Pharmakotherapie ist es bemerkenswert, daß trotz des additiven Nutzens der Betablockertherapie - wie für Bisoprolol, Metoprololsuccinat und Carvedilol in den Studien CIBIS II (80), MERIT-HF (81) und COPERNICUS (82) nachgewiesen - selbst unter kontrollierten, randomisierten Bedingungen zumindest im Zeitraum 2003-2004 keine optimale Herzinsuffizienttherapie bestand (Betablockertherapie in MIRACLE-ICD-I 60%, in MIRACLE-ICD-II 63% und in CONTAK-CD nur 47%). Dies deckt sich mit Beobachtungen von Hauptman et. al. aus dem Jahr 2010 (83), die über eine Unterversorgung von Betablockern bei Patienten berichteten, welche sich einer ICD- oder CRT-Prozedur unterziehen mußten.

Im vorliegenden Register hingegen nahmen 91,8% aller Patienten (91,4 in der ICD-Kohorte, 92,6% der CRT-D-Patienten) zum Entlassungszeitpunkt einen Betablocker ein und auch zum Zeitpunkt des Follow-ups gaben immerhin noch 89,8% aller Patienten (89,2% der ICD- und 91,3% der CRT-D-Patienten) an, aktuell einen Betablocker einzunehmen. Der hohe Anteil von Patienten mit einer konstanten Betablockereinnahme blieb also nahezu stabil. Der additive Nutzen aus Device- und Pharmakotherapie in den besprochenen Studien bei optimaler medikamentöser Therapie muß spekulativ bleiben, wobei ein positiver Effekt auf die Gesamtmortalität aufgrund der Ergebnisse von CIBIS II, MERIT-HF und COMPANION vermutet werden darf. ACE-Hemmer bzw. Angiotensin 1-Rezeptor-Antagonisten wurden in den 3 randomisierten Studien (MIRACLE-ICD-I 91%, MIRACLE-ICD-II 96%, CONTAK-CD 88%) wie auch im Phase-II-Register (85,3% gesamt, 82,2% ICD- und 92,8% CRT-D-Patienten) in einem hohen Maße eingesetzt. Ob die eher geringen Unterschiede hinsichtlich der meisten

Basischarakteristika respektive der demographischen Daten und der Komorbiditäten einen Einfluß auf die Gesamtmortalität hatten, muß nicht zuletzt wegen der erheblichen Diskrepanzen im funktionellen Status der randomisierten Studien (MIRACLE ICD-I ausschließlich NYHA III/IV, MIRACLE-ICD-II ausschließlich NYHA II, CONTAK-CD NYHA II-IV) mit den Registerdaten (NYHA I-IV) ebenfalls spekulativ bleiben.

Mit MADIT-CRT (67) und RAFT (74) wurden 2009 bzw. 2010 die bisher letzten randomisierten klinischen Studien mit einem direkten Vergleich von CRT-D und ICD publiziert. In die MADIT-CRT-Studie (67) wurden mit 1800 Patienten deutlich mehr Patienten als bei Huang et al. (79) eingeschlossen, die Nachbeobachtungszeit war mit im Mittel 2,4 Jahren wesentlich länger. Aber auch bei diesen Patienten mit geringer Herzinsuffizienzsymptomatik (ausschließlich NYHA-Klassen I und II) gab es hinsichtlich der Gesamtmortalität keine signifikanten Unterschiede. Sie betrug in der CRT-D-Kohorte 6,8% und in der ICD-Kohorte 7,3%.

In die Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure (RAFT) Studie (74) konnten 1798 Patienten rekrutiert werden, vorwiegend Patienten im NYHA-Stadium II (n=1438), bis 2006 aber auch Patienten im NYHA-Stadium III (n=360). Einschlusskriterien waren eine LVEF  $\leq$  30%, eine QRS-Dauer  $\geq$  120 ms oder ein stimulierter QRS-Komplex  $\geq$  200 ms. Während der vergleichsweise langen mittleren Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten starben 422 (23,5%) der 1798 Patienten. In der CRT-D-Kohorte starben 28,6% der Patienten verglichen mit 34,6% in der ICD-Gruppe. Die Zeit bis zum Tod war in der CRT-D-Gruppe signifikant länger (HR 0,75, 95% CI 0,62-0,91, p=0,003). Diese Studie konnte somit eine signifikante Senkung des sekundären Endpunkts Gesamtmortalität mit CRT-D gegenüber ICD alleine zeigen. Auch eine Subgruppenanalyse zur Beziehung zwischen NYHA-Klasse und dem Outcome konnte - bei einer prolongierten Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren (!) - einen additiven Nutzen der CRT gegenüber alleiniger ICD-Therapie zeigen (Reduktion des Letalitätsrisikos oder Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, Tod jedweder Ursache und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz), und zwar sowohl für die NYHA-Klasse II als auch für die NYHA-Klasse III.

Hinsichtlich der Pharmakotherapie fällt bei diesen beiden Studien aus den Jahren 2009 bzw. 2010 im Vergleich zu den drei zuvor erwähnten Studien eine deutlich bessere Versorgung der Patienten mit Betablockern (MADIT-CRT 93,2% [ICD], 93,3% [CRT-D]; RAFT 89,0% [ICD], 90,4% [CRT-D]) bei gleichbleibend hohem Einsatz von ACE-Hemmern respektive AT1-Rezeptor-Antagonisten (MADIT-CRT 97,2% [ICD], 97,8% [CRT-D]; RAFT 97,1% [ICD], 96,1% [CRT-D]) auf, was auf eine zunehmenden Akzeptanz der Studienergebnisse (80-82) bzw.

der Leitlinien zum Nutzen der Betablockertherapie bei chronischer Herzinsuffizienz (44-46) zurückzuführen sein dürfte.

In den meisten klinischen Studien mit direktem Vergleich von ICD- und CRT-D-Therapie konnten somit entweder nur sehr kurze Nachbeobachtungsperioden oder Patienten mit milder Herzinsuffizienzsymptomatik bzw. heterogenem funktionellen Status analysiert werden. Lediglich die RAFT-Studie (74) zeigte ein eindeutiges Ergebnis.

Im vorliegenden Register war die NYHA-Klasse zum Aufnahmezeitpunkt entscheidend für die Gesamtmortalität. Die Patienten der NYHA-Klassen III und IV profitierten von der kombinierten CRT-D-Versorgung gegenüber ICD alleine deutlicher als die Patienten der NYHA-Klassen I und II (Log-rank Test  $p=0,009$  versus  $p=0,39$ ).

### **5.2.2 Differenzierung der NYHA-Klassen im Hinblick auf die Gesamtmortalität**

Im Hinblick auf die Gesamtmortalität war in der vorliegenden Arbeit zu erkennen, dass besonders Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) neben einer möglichst optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie und einer ICD-Versorgung vom zusätzlichen Effekt der Langzeit-CRT profitierten. Offensichtlich kommt der Differenzierung in Patienten mit milder (NYHA-Klassen I und II) und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) hinsichtlich der Gesamtmortalität eine entscheidende Bedeutung zu.

Welche Gründe sind hierfür verantwortlich zu machen, warum profitieren besonders Patienten im NYHA-Stadium III und IV von einer Langzeit-CRT ?

Die strukturellen und funktionellen Veränderungen des Myokards nach CRT-Implantation werden „reverse remodeling“ bezeichnet. Langzeit-CRT begünstigt bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz das „reverse remodeling“ und führt zu folgenden Veränderungen:

- *Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion*

Unter anderem konnte dies in den MADIT-CRT- (67) und REVERSE- (66) Studien gezeigt werden. In der MADIT-CRT-Studie (67) wurden 1820 Patienten (731 ICD, 1089 CRT-D) durchschnittlich 2,4 Jahre nachverfolgt. Verglichen mit der ICD-Gruppe konnte u.a. gezeigt werden, dass sich die LV-Funktion der CRT-D-Population signifikant besserte.

- *Reduktion der Größe des linken Ventrikels*

Hierzu wurden zum Beispiel echokardiographische Daten von Sutton et al. aus dem Kollektiv der MIRACLE-Studie (84) sowie Chan et al. (85) publiziert.

Chan et al. (85) schlossen 95 konsekutive Patienten mit einer Indikation zur biventrikulären Stimulation ein, von denen 63 Patienten über den kompletten Zeitraum von 3 Monaten nachverfolgt wurden. Nach klinischen Kriterien waren 42 Patienten Responder, 21 Patienten Nicht-Responder. Die Responder zeigten neben einer Verbesserung der LV-Funktion eine Reduktion der diastolischen linksventrikulären Grösse, des interventrikulären mechanischen Delays und der Schwere der Mitralinsuffizienz.

- *Reduktion der Mitralregurgitation*

Ypenburg et al. (86) untersuchten konsekutiv 68 Patienten mit einer LV-Funktion von  $23\pm 8\%$  und mindestens moderater Mitralinsuffizienz. Eine Echokardiografie wurde zum Einschlusszeitpunkt, ein Tag nach Beginn der CRT-Therapie und nach 6 Monaten durchgeführt, wobei das „Speckle tracking radial strain“ zur Evaluation einer Dyssynchronie benutzt wurde. Bei der Mehrzahl der Patienten verringerte sich die Mitralinsuffizienz nach CRT: bei 43% der Patienten sofort nach Beginn und bei 20% der Patienten zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-ups. Es konnte damit gezeigt werden, dass sich die Mitralinsuffizienz bei der beschriebenen Patientenpopulation durch CRT dann bessert, wenn Dyssynchronie zum Behandlungsbeginn echokardiografisch nachgewiesen werden konnte.

- *Keine Erhöhung des ventrikulären oxidativen Metabolismus durch CRT*

Es ist denkbar, dass Therapien, welche die linksventrikuläre Funktion verbessern, als negatives Korrelat einen erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch aufweisen. Hierzu haben Nelson et al. (87) sowie Ukkonen et al. (88) zwei kleine Studien publiziert:

Nelson et al. (87) führten bei 10 Patienten mit dilatativer Cardiomyopathie und Linksschenkelblock (LVEF  $20\pm 3\%$ , QRS-Dauer  $179\pm 3\text{ms}$ ) eine Herzkatheteruntersuchung inklusive Messung des koronaren Blutflusses, der Sauerstoffdifferenz zwischen Aorta und dem Sinus coronarius sowie des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch.

Diese Parameter wurden im Sinusrhythmus und nach links- oder biventrikulärer Stimulation mit gleicher Frequenz gemessen. Sowohl mit links- als auch mit biventrikulärer Stimulation besserte sich die LV-Funktion, während der Energieverbrauch sank.

Ukkonen et al. (88) untersuchten bei 8 Patienten mit dilatativer Cardiomyopathie der NYHA-Klassen III und IV, welche entweder atrial oder atrioventrikulär mit gleicher Frequenz stimuliert wurden, mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) die  $^{11}\text{C}$ -Azetat-Clearance, um den myokardialen oxidativen Metabolismus zu charakterisieren. Es konnte gezeigt werden, dass CRT die linksventrikuläre Funktion verbessert, ohne den linksventrikulären oxidativen Metabolismus zu erhöhen.

### **5.2.3 Perioperativ aufgetretene Komplikationen im Vergleich mit randomisierten Studien und anderen Registerdaten**

Die RAFT-Studie (74) ist mit Einschluß von 1798 Patienten eine der größten und bisher die letzte der randomisierten Studien, die ICD- und CRT-D-Kohorten direkt miteinander verglich. Daher erscheint ein Vergleich hinsichtlich der perioperativen Komplikationen mit dem Device-II-Register gerechtfertigt. In der RAFT-Studie wurden während der ersten 30 Tage nach Device-Implantation 118 geräte- oder implantationsassoziierte Komplikationen der insgesamt 888 CRT-D-Patienten registriert, im Vergleich zu 61 Ereignissen bei den 899 ICD-Patienten ( $p < 0,001$ ). Im Einzelnen sind die Ereignisse in Tabelle 19 aufgeführt und mit anderen Registerdaten verglichen. Es erscheint ganz offensichtlich, dass ein CRT-D-Eingriff wegen seiner Komplexität (z.B. Sondierung des Sinus coronarius) mit mehr Komplikationen verbunden sein kann als ein mit einer einfachen Schrittmacheroperation vergleichbarer ICD-Eingriff.

Praktisch in allen vergleichbaren Komplikationen wurden bei den vorliegenden Register-Patienten weniger Komplikationen als bei RAFT mitgeteilt.

Auch in der Phase I des Registers wurden mehr perioperative Komplikationen erfaßt als in der Phase II: 2,0% nach ICD- und 3,4% nach CRT-D-Implantation (76). Haines et. al. (89) hatten im Rahmen einer Analyse von periprozeduralen Komplikationen nach ICD-Implantation Zugriff auf Daten von insgesamt 268 701 Patienten des Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry (ICDR), die zwischen 2006 und 2008 in den USA einen ICD erhielten. In diesem Register wurden wie im vorliegenden sehr niedrige Komplikationszahlen erfaßt.

Auch wenn man eine stetige Zunahme der Erfahrung der implantierenden Ärzte einrechnen darf, ist der Unterschied zur RAFT- und zur Device-I-Population bemerkenswert. Ein gewisses Underreporting ist in einem Register sicherlich nicht völlig auszuschließen. Möglicherweise wurden Problempatienten gar nicht eingeschlossen oder gaben kein Einverständnis zum Einschluß. Die korrekte Erfassung perioperativer Komplikationen setzt eine Konsekutivität des Einschlusses voraus, welche in Registern oft nicht ausreichend gut kontrolliert werden kann.

Tabelle 20: Perioperative Komplikationen in der RAFT-Studie, im Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry (ICDR) und in den Phasen I und II des Deutschen Device Registers

Studien/ Register	ICD RAFT	ICD Device I	ICD Device II	ICDR	CRT-D RAFT	CRT-D Device I	CRT-D Device II
Hämato- oder Pneumothorax, %	0,9	0,5	0,2	0,49	1,2	1,1	0,3
Taschenhämatom, %	1,2	1,3	0,4	0,93	1,6	2,1	0
Tascheninfektion, %	1,8	< 0,1	n.d.	0,03	2,4	0	n.d.
Sondendislokation, %	2,2	n.d.	0	0,93	6,9	n.d.	0,6
Perikardtemponade (%)	n.d.	0,1	n.d.	0,07	n.d.	0,3	n.d.
Koronarsinus- dissektion, %	-	-	-	-	1,2	n.d.	n.d.

n.d.= nicht dokumentiert

## 6. Limitationen der Phase II des Deutschen Device Registers

Es ist aus verschiedenen Gründen schwierig, Registerdaten mit Daten aus randomisierten Studien zu vergleichen. Die Verlaufskontrolle wichtiger Ereignisse (Mortalität, Morbidität), der klinischen Symptomatik sowie der Medikation zum Zeitpunkt des Follow-ups fand telefonisch statt. Eine Verlaufsbeobachtung der linksventrikulären Funktion war aufgrund fehlender echokardiographischer Daten nicht möglich; allerdings war dies auch nicht intendiert. Zur Adäquatheit der registrierten Schocks liegen keine Daten vor. Die Teilnahme an dem Register war freiwillig. Nach dem Jahresbericht 2014 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters (90), welches Anfang 2017 veröffentlicht wurde, sind in der Bundesrepublik Deutschland in den Jahren 2012 bis 2014 88652 ICD-Neuimplantationen durchgeführt worden (2012: 29574, 2013: 29458, 2014: 29620). Im vorliegenden Register wurden zwischen März 2011 und Februar 2014 1256 Patienten mit ICD-Neuimplantation eingeschlossen. Das heißt, daß nur ein kleiner Teil der Versorgungsrealität in der Bundesrepublik Deutschland abgebildet worden ist. Eine weitere Limitation sind die fehlenden klinischen Angaben von 91 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum nach im Mittel 1,5 Jahren. Da der Anteil an „lost to follow-up“-Patienten jedoch in beiden Kohorten gleich hoch war, erschien es gerechtfertigt, beide Gruppen in wesentlichen Charakteristika miteinander zu vergleichen.

Schließlich soll erwähnt werden, dass aufgrund von unterschiedlich gestalteten Nachbeobachtungsbögen - aufgrund eines technischen Fehlers waren die klinischen Ereignisse (Myokardinfarkt, cerebraler Insult, Angina-pectoris-Symptomatik, stattgehabte Koronarintervention, stattgehabte koronare Bypass-OP, Lungenarterienembolie, Venenthrombose) und die NYHA-Klassifikation in wenigen Zentren nicht auf den Follow-up-Bögen enthalten - nicht alle Parameter vollständig erfaßt werden konnten. Bei Detailfragen (z.B. zu Aggregat- oder Sonden-bezogenen Device-Revisionen) konnte sich offenbar nur ein Teil der Patienten an diese Einzelheiten erinnern; diese sind deshalb nur als Teilmengen aller Revisionen angegeben.

Da die Zahlen des Jahresberichts 2014 (90) mit keinen anderen Informationen verbunden sind, geben die Daten der Phase II des Deutschen Device Registers dennoch einen Überblick hinsichtlich der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit einer Indikation zur ICD- bzw. CRT-D-Implantation unter Alltagsbedingungen in der Bundesrepublik Deutschland.

## 7. Schlussfolgerung

Die vorliegenden Daten lassen folgende Schlußfolgerung für berechtigt erscheinen: Herzinsuffiziente Patienten im NYHA-Stadium der Klassen III und IV sollten, wenn die klinischen, elektrokardiographischen und echokardiographischen Voraussetzungen vorliegen, aufgrund der dargestellten Mortalitätsdaten ein CRT-D-System implantiert bekommen.

In einem weiteren, früheren Register aus Ludwigshafen (2002) wiesen ca. 10% aller 360 ICD-Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II eine Indikation für eine CRT-Implantation auf. Über eine Follow-up-Periode von 34 Monaten zeigten weitere 16% der Patienten eine Indikation für ein zusätzliches CRT-System. Diese Daten wurden retrospektiv erhoben (91). Eine Erweiterung der Indikationsstellung zum CRT-D-System wird daher vorerst nur nach sorgfältiger Differenzierung für eine Prognoseverschlechterung des NYHA-II-Stadiums gezogen werden können.

In den aktuellen ESC-Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie wird auf der Grundlage von fünf randomisierten Studien (59,62,63,67,74), welche Vorteile für CRT-D im Vergleich zu ICD alleine hinsichtlich Überleben, Morbidität und Symptomreduktion zeigten, eine zusätzliche CRT nur bei symptomatischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit optimaler medikamentöser Therapie, LVEF  $\leq$  35% und komplettem Linksschenkelblock empfohlen, wenn ein ICD nach den aktuellen Leitlinien (1) indiziert ist. Allerdings werden nur in einer dieser Studien (67) Patienten in symptomarmen Stadien (NYHA-Klassen I und II) direkt miteinander verglichen.

Daher sollte unabhängig von der aktuellen Leitlinie die Überlegenheit einer CRT-D- gegenüber einer ICD-Implantation insbesondere bei Patienten in den symptomarmen NYHA-Klassen durch größere, randomisierte und kontrollierte Studien bestätigt werden.

## 8. Anhang

Tabelle 21: Kriterien der New York Heart Association basierend auf der körperlichen Aktivität der Patienten, nach Hasenfuß et al. (44)

<b>Klasse I</b>	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität
<b>Klasse II</b>	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
<b>Klasse III</b>	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer physischer Belastung kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
<b>Klasse IV</b>	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

Tabelle 22: Empfehlungsgrade und Evidenzgrade

<b>Empfehlungsgrade</b>	
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
IIa	Evidenz/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann.
<b>Evidenzgrade</b>	
A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen.
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen, nicht randomisierten Studien.
C	Konsensmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien und Registern.

Tabelle 23: Indikationen zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) bei Patienten mit Sinusrhythmus (nach 68)

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
1) Linksschenkelblock mit QRS-Dauer > 150 ms. CRT wird empfohlen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF < 35%, die trotz adäquater medikamentöser Therapie im NYHA-Stadium II, III oder (ambulant) IV bleiben	I	A
2) Linksschenkelblock mit QRS-Dauer 120-150 ms. CRT wird empfohlen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF < 35%, die trotz adäquater medikamentöser Therapie im NYHA-Stadium II, III oder (ambulant) IV bleiben	I	B
3) Nicht-Linksschenkelblock mit QRS-Dauer > 150 ms. CRT sollte erwogen werden bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF < 35%, die trotz adäquater medikamentöser Therapie im NYHA-Stadium II, III oder (ambulant) IV bleiben	IIa	B
4) Nicht-Linksschenkelblock mit QRS-Dauer 120-150 ms. CRT kann erwogen werden bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF < 35%, die trotz adäquater medikamentöser Therapie im NYHA-Stadium II, III oder (ambulant) IV bleiben.	IIb	B
5) CRT ist nicht indiziert bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und QRS-Dauer < 120 ms	III	B

Abbildung 6: Elektronischer Erhebungsbogen (CRF) zur Phase II des Deutschen Device Registers



Klinisches Follow-up  
**Device-Qualitätsregister II**

CRF

Version 1.2, 24.05.2013



Kuratorium Klinische Elektrophysiologie

© Stiftung Institut für Herzinfarktforschung

## 10. Erhebungsbögen

Patientendaten	
Geburtsdatum	<input type="text" value="Datum"/>
Geschlecht	<input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich
Aufnahmedatum	<input type="text" value="Datum"/> <input type="radio"/> stationär <input type="radio"/> ambulant

Device-System	
Device	<input type="radio"/> ICD (VVI) <input type="radio"/> CRT-D <input type="radio"/> ICD (DDD) <input type="radio"/> CRT-P <input type="radio"/> Sonstiger ICD/CRT
MR-tauglich	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja

ICD Indikation	
	<input type="radio"/> Primärprävention <input type="radio"/> Sekundärprävention
Arrhythmie	<input type="radio"/> Kammerflimmern <input type="radio"/> Torsade de pointes <input type="radio"/> Kammertachykardie <input type="radio"/> Andere
	<input type="checkbox"/> Reversible Ursache <input type="checkbox"/> induzierbar <input type="checkbox"/> idiopathisch <input type="checkbox"/> keine davon
Symptomatik	<input type="radio"/> Reanimation <input type="radio"/> Synkope <input type="radio"/> Andere
Plötz. Todesfälle i.d. Familie	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Unbekannt

Herzinsuffizienz	
Aktuelle NYHA-Klasse	<input type="radio"/> Keine/ I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV
Dyspnoe	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	<input type="text"/> %
Herzinsuffizienz	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja, bekannt seit <input type="text" value="mm.jj"/>

Gründe für kein CRT	
<input type="checkbox"/> Keine Indikation	<input type="checkbox"/> Reduzierte Prognose
<input type="checkbox"/> Alter	<input type="checkbox"/> Keine Kostenerstattung
<input type="checkbox"/> Ablehnung des Patienten/Angehörige	<input type="checkbox"/> Fahrverbot
<input type="checkbox"/> Schlechte Compliance	<input type="checkbox"/> Alkohol
	<input type="checkbox"/> Andere Gründe

Kardiale Anamnese	
KHK	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja, ohne MI <input type="radio"/> Ja, mit MI <input type="text" value="mm.jj"/> <input type="checkbox"/> mit Revaskularisation <input type="text" value="mm.jj"/>
Weitere Kardiale Grunderkrankungen	
<input type="checkbox"/> DCM	<input type="checkbox"/> HCM <input type="checkbox"/> ARVC
<input type="checkbox"/> Vitium Erworben	<input type="checkbox"/> Brugada-S <input type="checkbox"/> Sonstige
<input type="checkbox"/> Vitium Kongenital	<input type="checkbox"/> Long QT <input type="checkbox"/> Keine

Hypertens HK     Short QT

### Sonstige Vorgeschichte

<input type="checkbox"/> Z.n. PCI	<input type="checkbox"/> Z.n. Stroke	<input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz
<input type="checkbox"/> Z.n. AC-Bypass	<input type="checkbox"/> Diabetes	S-Crea <input type="text"/> mg/dl
<input type="checkbox"/> Z.n. sonstige Herz-OP	<input type="checkbox"/> Hypertonie	<input type="checkbox"/> Dialysepflichtig
<input type="checkbox"/> paroxys. VHF	<input type="checkbox"/> COPD	<input type="checkbox"/> pAVK
<input type="checkbox"/> persist. VHF <1Jahr	<input type="checkbox"/> Periphere Embolie	<input type="checkbox"/> Andere
<input type="checkbox"/> permanent VHF >1Jahr		<input type="checkbox"/> Keine

### Aufnahmebefund

Gewicht   n.d.    Größe   n.d.  
 Blutdruck  /  mmHg

### EKG

Herzfrequenz  /min    QRS Breite  ms  
 AV überleitet  Nein  Ja

Grundrhythmus     SR     VHF     SM     Andere

AV-Leitung     Normal     AVB I     AVB II     AVB III

Intraventrikuläre Leitungsstörung     Keine QRS <120     LSB     RSB     Andere

### IMPLANTATION

Datum der Implantation   Elektiv     Dringlich  
 Dauer der Implantation  min

### Hersteller

<b>ICD-System</b>	<input type="radio"/> Medtronic	<input type="radio"/> Biotronik	<input type="radio"/> Anderer Hersteller
	<input type="radio"/> St. Jude Medical	<input type="radio"/> Boston Scientific	
<b>Vorhofsonde</b>	<input type="radio"/> Keine Vorhofsonde	<input type="radio"/> Biotronik	<input type="radio"/> Anderer Hersteller
	<input type="radio"/> Medtronic	<input type="radio"/> Boston Scientific	
	<input type="radio"/> St. Jude Medical		
<b>Ventrikelsonden</b>	<input type="radio"/> Medtronic	<input type="radio"/> Biotronik	<input type="radio"/> Anderer Hersteller
	<input type="radio"/> St. Jude Medical	<input type="radio"/> Boston Scientific	

### Funktionstests

ICD-Test intraoperativ     erfolgreich     nicht erfolgreich     nicht durchgeführt  
 ICD-Test vor Entlassung     erfolgreich     nicht erfolgreich     nicht durchgeführt

### Interventionspflichtige peri-/postoperative/Komplikationen

<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> Taschenhämatom
<input type="checkbox"/> Kardiopulmonale Reanimation	<input type="checkbox"/> Sondendysfunktion
<input type="checkbox"/> Kardiogener Schock	<input type="checkbox"/> Sondendislokation
<input type="checkbox"/> Hämatothorax	<input type="checkbox"/> Postoperative Wundinfektion

nach Definition der CDC

Pneumothorax  
 Perikarderguss

Sonstige interventionspfl. Komplikationen

Therapie bei Entlassung			
ACE-Hemmer/ AT1 -Blocker	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Betablocker	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Aldosteron-Antagonist	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Diuretika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Digitalis	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Statine	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Antiarrhythmika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="checkbox"/> Klasse I	<input type="checkbox"/> Klasse III
		<input type="checkbox"/> Klasse IV	
		<input type="checkbox"/> Sotalol	<input type="checkbox"/> Amiodaron
		<input type="checkbox"/> Dronedaron	
Antikoagulation	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="checkbox"/> Cumarin	<input type="checkbox"/> Dabigatran
		<input type="checkbox"/> Rivaroxaban	<input type="checkbox"/> Enoxaparin
		<input type="checkbox"/> Heparin (UFH)	<input type="checkbox"/> Apixaban
Plättchenhemmer	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="checkbox"/> ASS	<input type="checkbox"/> Prasugrel
		<input type="checkbox"/> Clopidogrel	<input type="checkbox"/> Ticagrelor

Entlassung	
Entlassung	<input type="radio"/> Lebend entlassen <input type="radio"/> Tod
Entlassungs/Todesdatum	<input type="text" value="Datum"/>
Todesursache	<input type="radio"/> Kardial <input type="radio"/> Nicht kardial <input type="radio"/> Unbekannt
Plötzlicher/Unerwarteter Tod	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Unbekannt

Telemonitoring bei Entlassung	
Telemonitoring technisch möglich	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Telemonitoring aktiviert	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
ICD-Abfrage vom Studienzentrum durchführbar	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja

## Follow-up nach 12 Monaten (IHF)

Follow-up			
Follow-up Datum	<input type="text"/>		
Tod	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="text" value="Datum"/>
Todesursache	<input type="radio"/> kardiovask.	<input type="radio"/> nicht kardiovask.	<input type="radio"/> unbekannt
Plötzlicher/unerwarteter Tod	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt
Nicht-tödliche Ereignisse			
Reanimation	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, am	<input type="text" value="Datum"/>
Synkopen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	
Myokardinfarkt	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	
Stroke	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	
Revaskularisation	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="checkbox"/> PCI <input type="checkbox"/> CABG
Schocks	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	
Sonstige Ereignisse	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Venenthrombose	<input type="checkbox"/> Lungenembolie
	<input type="checkbox"/> Andere	<input type="text" value="Ereignis"/>	
Symptomatik			
NYHA	<input type="radio"/> keine/I	<input type="radio"/> II	<input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV

Therapie			
ACE-Hemmer/ AT1 -Blocker	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Betablocker	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Aldosteron-Antagonist	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Diuretika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Digitalis	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Statine	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Antiarrhythmika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="checkbox"/> Klasse I	<input type="checkbox"/> Klasse III <input type="checkbox"/> KlasseIV
		<input type="checkbox"/> Sotalol	<input type="checkbox"/> Amiodaron <input type="checkbox"/> Dronedaron <input type="checkbox"/> Andere
Antikoagulation	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="checkbox"/> Vit. K-Antag.	<input type="checkbox"/> Dabigatran <input type="checkbox"/> Heparin (UFH)
			<input type="checkbox"/> Rivaroxaban <input type="checkbox"/> Enoxaparin
			<input type="checkbox"/> Apixaban
Plättchenhemmer	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="checkbox"/> ASS	<input type="checkbox"/> Prasugrel
		<input type="checkbox"/> Clopidogrel	<input type="checkbox"/> Ticagrelor

Zusätzlicher Block:

Telemonitoring			
Telemonitoring aktiviert?	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Ist Telemonitoring-Alarm ausgelöst worden?	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	Datum	<input type="text" value="mm/jjjj"/>

### Gesundheitsökonomie

**Anzahl Kontrollen in der Device-Ambulanz** (seit der Implantation)

**Anzahl der Besuche beim Kardiologen** (seit der Implantation)

**Rehospitalisierung** (seit Entlassung)  nein  ja, Gesamtanzahl

Gesamtdauer aller Rehospitalisierungen (ca.)  Tage

**erste Rehospitalisierung**  Dauer  Tage

**Ursache**  wegen Device  sonstiger Grund  
 anderer kardiovaskuläre Ursache  unbekannt

**Wenn nicht wegen Device:** Mussten Sie auch aufgrund eines Device-Problems ins Krankenhaus?  
 Mussten Sie auch aufgrund eines Device-Problems ins Krankenhaus?  nein  ja

**weitere Rehospitalisierung**  Dauer  Tage

### Patientenzufriedenheit

**War die klinische Behandlung aus Ihrer Sicht erfolgreich?**  insgesamt erfolgreich  teilweise erfolgreich  Nicht Erfolgreich  Unbekannt  
 nicht Bestimmbar

### Patientensicherheit I

**Patient würde Behandlungsweg wieder wählen**  ja  eher ja  eher nein  nein  k. A.

**ICD bietet Schutz vor dem plötzl. Tod**  ja  eher ja  eher nein  nein  k. A.

**Angst vor einem Schock**  ja  eher ja  eher nein  nein  k. A.

**Telemonitoring gibt Sicherheit** (Abfrage nur, wenn TM aktiviert; s. Block „Telemonitoring“)  ja  eher ja  eher nein  nein  k. A.

### Patientensicherheit II

**War während der Behandlung in der Klinik eine Beschwerde notwendig?**  Nein  Ja  Unbekannt

**Haben Sie durch die Behandlung in der Klinik einen Schaden genommen?**  Nein  Ja  Unbekannt

**Fühlten Sie sich (insgesamt) bei der Behandlung sicher?**  Nein  Ja  Unbekannt

**Würden Sie für diese Behandlung noch einmal in die gleiche Klinik gehen?**  Nein  Ja  Unbekannt

## 9. Literaturverzeichnis

1. Jung W, Andresen D, Block M, Bocker D, Hohnloser SH, Kuck KH, Sperzel J; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol* 2006; 95 (12): 696-708
2. Kuller L, Lilienfeld A, Fisher R. An epidemiological study of sudden and unexpected deaths in adults. *Medicine* 1967; 46: 341-361
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-346
4. Burkhard-Meier C, Hoppe UC. Primärprävention des plötzlichen Herztodes. *Dtsch Med Wschr* 2003; 128: 2547-2552
5. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473-1482
6. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A, Castellanos A. Interpretation of outcomes of anti-arrhythmic clinical trials. Design features and population impact. *Circulation* 1998; 97: 1514-1521
7. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 369-381
8. Myerburg RJ, Hendel RC. Expanding risk-profiling strategies for prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 215-217
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific mortality from sudden cardiac death - United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 123
10. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158

11. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, Pearse LA, Virmani R. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004; 141: 829
12. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1388
13. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation* 2000; 102: 649
14. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart. Need for definition and standardized clinical evaluation. Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. *Circulation* 1997; 95: 265
15. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-159
16. Gang UJO, Jons C, Jorgensen RM, Abildstrom SZ, Haarbo J, Messier MD, Huikuri HV, Thomsen PEB. Heart rhythm at the time of death documented by an implantable loop recorder. *Europace* 2010; 12: 254-260
17. Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, Bartosch PM, Benditt DG. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the importance of post-shock electromechanical dissociation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1323-8
18. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW for the CAST-Investigators: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788
19. The Cardiac Arrhythmia Suppression, Trial II Investigators: Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327(4): 227-233
20. Lüderitz B. Historische Entwicklung der Arrhythmiebehandlung. In: Lewalter T, Lüderitz B. *Herzrhythmusstörungen. Diagnostik und Therapie*. 6. Auflage Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag, 2010: 1-23
21. Pratt CM, Camm AJ, Cooper W, Friedman DJ, MacNeil DJ, Moulton KM, Pitt B, Schwartz PJ, Veltri E, Waldo AL for the SWORD Investigators. Mortality in the Survival With Oral D-Sotalol (SWORD)-Trial: Why did patients die? *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 173A
22. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with leftventricular dysfunction after re-

- cent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349 (9053): 667-74
23. Cairns JA, Conolly SJ, Roberts R, Gent M: Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349 (9053): 675-82
  24. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303: 322-324
  25. Fröhlig G, Carlsson J, Jung J, Koglek W, Lemke B, Markewitz A, Neuzner J. Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie. Indikation - Programmierung - Nachsorge. 2. Auflage Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2013: 140, 220-233, 477-495
  26. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, Canby RC, Khalighi K, Machado C, Rubenstein DS, Volosin KJ. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004; 110: 2591-2596
  27. Wever EFD, Hauer RNW, van Capelle FJL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, Wiesfeld AC, Bakker PF, Robles de Medina EO. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995; 91: 2195-2203
  28. Anderson JL, Hallstrom AP, Epstein AE, Pinski SL, Rosenberg Y, Nora MO, Chilson D, Cannom DS, Rich Moore BS and the AVID investigators. Design and results of the antiarrhythmics vs implantable defibrillators (AVID) registry. *Circulation* 1999; 99: 1692-1699
  29. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R for the CASH investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The cardiac arrest study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-754
  30. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B for the CIDS Investigators. Canadian implantable defibrillator study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302

31. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940
32. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert, JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883
33. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ for the DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-2488
34. Bigger JT for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-1575
35. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890
36. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453-1458
37. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F for the AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1707-1712
38. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-2158
39. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-

- HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237
40. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-2078
  41. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-2867
  42. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292: 2874-2879
  43. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-200
  44. Hasenfuß G, Anker S, Bauersachs J, Böhm M, Hoppe UC, Pieske B, von Scheidt W, Wachter R. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie* 2013; 7: 105-114
  45. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske B, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-1847

46. Lewalter T, Lüderitz B. *Herzrhythmusstörungen. Diagnostik und Therapie*. 6. Auflage Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag, 2010: 188-190
47. Lüderitz B. Zur Geschichte der Herzinsuffizienz. *Clin Res Cardiol Suppl* 2011; 6: 2-5
48. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398–405
49. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer JR, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-366
50. Zhou Q, Henein M, Coats A, Gibson D. Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times. *Heart* 2000; 84: 272-276
51. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng C, Hortnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 198–202
52. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 967-73
53. Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 484-98
54. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. for the PATH-CHF Study Group. The effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2993-3001
55. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-880
56. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J, Benditt DG, Lurie KG. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96: 3273-7

57. Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetcs B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99: 1567-73
58. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Committees: Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004
59. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronisation in chronic heart failure. *N. Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853
60. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780-1787
61. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined cardiac resynchronisation and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694
62. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-1459
63. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. Effects of cardiac resynchronisation on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-2868
64. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronisation therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150

65. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L for the Cardiac Resynchronization - Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549
66. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C for the REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms., *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834-1843
67. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronisation therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338
68. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronisation therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34: 2281-2229
69. Israel CW, Bänsch D, Breithardt O, Butter C, Klingenhöben T, Kolb C, Lemke B, Wiegand U, Nowak B. Kommentar zu den neuen ESC-Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie. *Kardiologie* 2015; 9: 35-45
70. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. 2007 Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronisation therapy. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28 (18): 2256-2295
71. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a metaanalysis of randomization controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730-740
72. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 2017; 38: 1463-1472

73. Gonska BD. CRT-Therapie: Strategien zur Vermeidung von Non-respondern. *Clin Res Cardiol Suppl* 2009; 4 (Suppl 2): 160-164
74. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Conolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronisation therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385-2395
75. Wasmer K, Köbe J, Andresen D, Zahn R, Spitzer S, Jehle J, Brachmann J, Stellbrink C, Martens E, Hochadel M, Senges J, Klein H, Eckardt L. Comparing outcome of patients with coronary artery disease and dilated cardiomyopathy in ICD and CRT recipients: data from the German Device-Registry. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 513-521
76. Köbe J, Wasmer K, Andresen D, Kleemann T, Spitzer S, Jehle J, Brachmann J, Stellbrink C, Hochadel M, Senges J, Klein H, Eckardt L. Impact of atrial fibrillation on early complications and one year-survival after cardioverter defibrillator implantation: Results from the German DEVICE registry. *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 4184-4190
77. D'Ancona G, Safak E, Senges J, Hochadel M, Nguyen VL, Perings C, Jung W, Spitzer S, Eckardt L, Brachmann J, Seidl K, Hink HU, Ince H, Ortak J. Activation of remote monitoring for cardiac implantation electronic devices: small dog for tall weeds. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106 (10): 833-839
78. Vaughan Williams EM. Classification of anti-arrhythmic drugs. In: *Symposium on Cardiac Arrhythmias*, Sandfte E, Flensted-Jensen E, Olesen KH eds. Sweden, AB ASTRA, Södertälje, 1970; 449-472.
79. Huang Y, Wu W, Cao Y, Qu N. All cause mortality of cardiac resynchronisation therapy with implantable cardioverter defibrillator: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2010; 145: 370-372
80. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13
81. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295-1302
82. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the

- morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194-2199
83. Hauptman PJ, Swindle JP, Masoudi FA, Burroughs TE. Underutilization of  $\beta$ -blockers in patients undergoing implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization procedures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 204-211
84. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation* 2006; 113: 266-72
85. Chan KL, Tang AS, Achilli A, Sassara M, Bocchiardo M, Gaita F, Cavaglia S, Hilpisch K, Hill MR, Gras D. Functional and echocardiographic improvement following multisite biventricular pacing for congestive heart failure. *Can J Cardiol* 2003; 19: 387-90
86. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Boersma E, Bleeker GB, Holman ER, Thomas JD, Schalij MJ, Piérard LA, Bax JJ. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2008; 29: 757-65
87. Nelson GS, Berger RD, Fetis BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053-9 [Erratum, *Circulation* 2001; 103: 476]
88. Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, de Kemp RA, Nahmias C, Fallen E, Hill MR, Tang AS. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 2003; 107: 28-31
89. Haines DE, Wang Y, Curtis J. Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications or death after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation* 2011; 123: 2069-76
90. Markewitz A. Jahresbericht 2014 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters, Teil 2 - Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren. *Herzschr Elektrophys* 2017; 28: 107-140
91. Werling C, Weisse U, Siemon G, Kiessling AH, Rameken M, Schwacke H, Saggau W, Seniges J, Seidl K. Biventricular pacing in patients with ICD: How many patients are possible candidates? *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 67-70

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Ralf Berthel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Morbidity, Mortality and clinical Symptomatology according to ICD- and CRT-D-Implantation - Data from Phase II of the German Device-Register“ independently and without the help of third parties and using only the sources and aids mentioned.

All references, whether verbatim or in substance, to publications or presentations of other authors, are given in the correct form of citation (see „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ of ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) and are clearly indicated. The sections on Methodology (especially practical work, laboratory determinations, statistical processing) and Results (especially illustrations, graphics and tables) correspond to the URM (s.o) and are my responsibility.

The significance of this sworn statement and the legal consequences of a false sworn statement (§156,161 of the Criminal Code) are known to me and I am aware of them.

05.03.2018

Unterschrift

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Friedrich Vöhringer und Herrn Prof. Dr. med. Uwe Zeymer danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. Matthias Hochadel vom Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen, der mich mit viel Geduld bei der statistischen Datenanalyse unterstützte.