

**Vermeidung der Implantation eines
Kardioverter/Defibrillators durch bridging mit der
tragbaren Defibrillator-Weste**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Thomas Kuntz

Geburtsdatum/Geburtsort:

27.03.1985 in Essen

angefertigt an:

Klinikum Sankt Georg

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig

Betreuer:

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

PD Dr. med. Norbert Klein

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 22.02.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis (in alphabetischer Reihenfolge)	- 5 -
1 Einleitung	- 6 -
2 Fragestellung	- 13 -
3 Methodik	- 13 -
4 Ergebnisse	- 16 -
<u>4.1</u> Drop Outs und Beobachtungszeitraum	- 16 -
<u>4.2</u> Deskriptive Statistik	- 17 -
<u>4.2.1</u> Patientengeschlecht	- 17 -
<u>4.2.2</u> Patientenalter	- 18 -
<u>4.2.3</u> Hauptdiagnosen	- 19 -
<u>4.2.4</u> Geschlechterverteilung der Hauptdiagnosen	- 20 -
<u>4.2.5</u> Nebendiagnosen	- 21 -
<u>4.2.6</u> Geschlechterverteilung der Nebendiagnosen	- 22 -
<u>4.2.7</u> Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	- 24 -
<u>4.2.8</u> Geschlechterverteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion	- 25 -
<u>4.2.9</u> WCD-Schockabgabe	- 27 -
<u>4.3</u> WCD-Tragedauer	- 27 -
<u>4.3.1</u> Gesamttragedauer	- 28 -
<u>4.3.2</u> Tragedauer pro Tag	- 29 -
<u>4.3.3</u> Geschlechterverteilung der WCD-Tragedauer	- 31 -
<u>4.3.4</u> WCD-Tragedauer in Abhängigkeit vom Patientenalter	- 32 -
<u>4.4</u> Explorative Datenanalyse	- 33 -
<u>4.4.1</u> Analyse der Hauptdiagnosegruppen	- 33 -
<u>4.4.2</u> Analyse der Korrelation der myokardialen Grunderkrankungen, Begleiterkrankungen sowie Patientenalter und -geschlecht mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion	- 37 -
<u>4.4.3</u> Analyse der Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Abhängigkeit von der WCD-Tragedauer	- 44 -
<u>4.4.4</u> Follow-up der ICD-Empfänger	- 47 -
5 Diskussion	- 47 -
<u>5.1</u> Deskriptive Statistik	- 47 -
<u>5.1.1</u> Patientengeschlecht	- 47 -
<u>5.1.2</u> Patientenalter	- 48 -
<u>5.1.3</u> Hauptdiagnosen	- 48 -
<u>5.1.4</u> Nebendiagnosen	- 50 -
<u>5.1.5</u> Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	- 53 -

5.1.6 WCD-Schockabgaben.....	- 54 -
5.2 WCD-Tragedauer.....	- 55 -
5.2.1 Gesamttragedauer	- 55 -
5.2.2 WCD-Tragedauer pro Tag.....	- 58 -
5.3 Explorative Datenanalyse	- 60 -
5.3.1 Analyse der Hauptdiagnosegruppen	- 60 -
5.3.2 Analyse der Korrelation der myokardialen Grunderkrankungen mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion.....	- 62 -
5.3.3 Analyse der Korrelation der Nebendiagnosen mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion.....	- 64 -
5.3.4 Analyse der Korrelation des Patientenalters mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion.....	- 67 -
5.3.5 Analyse der Korrelation des Patientengeschlechts mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion.....	- 68 -
5.3.6 Analyse der Korrelation der Tragedauer pro Tag mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion.....	- 69 -
5.3.7 Analyse der Korrelation der Gesamttragedauer mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion.....	- 70 -
5.2.8 Follow-up der ICD-Empfänger.....	- 72 -
6 Zusammenfassung	- 73 -
7 Literaturverzeichnis.....	- 77 -
8 Abbildungsverzeichnis	- 85 -
9 Tabellenverzeichnis	- 87 -
10 Selbstständigkeitserklärung	- 89 -
11 Lebenslauf	- 90 -
12 Veröffentlichungen	- 91 -
12.1 Publikation	- 91 -
12.2 Posterpräsentation.....	- 91 -
13 Danksagung.....	- 92 -

Für meine Familie

Abkürzungsverzeichnis (in alphabetischer Reihenfolge)

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
BNK	Bundesverband niedergelassener Kardiologen e.V.
CRT-D	Kardiale Resynchronisations-Therapie-Defibrillator (cardiac resynchronization-therapy-defibrillator)
DCM	Dilatative Kardiomyopathie (dilated cardiomyopathy)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	U. S. Food and Drug Administration
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (implantable cardioverter/defibrillator)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (international statistical classification of diseases and related health problems)
ICM	Ischämische Kardiomyopathie (ischemic cardiomyopathy)
LGE	Late gadolinium enhancement
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NICM	Nicht-ischämische Kardiomyopathie (non-ischemic cardiomyopathy)
NYHA	New York Heart Association
SCD	Plötzlicher Herztod (sudden cardiac death)
VF	Kammerflimmern (ventricular fibrillation)
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WCD	Tragbare Defibrillatorweste (wearable cardioverter/defibrillator)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (world health organisation)

1 Einleitung

In Deutschland starben im Jahr 2015 356.616 Patienten an Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, dies entspricht einem Anteil von 38,54 % gemessen an der Gesamtzahl der Todesfälle [1]. Als Hauptursachen wurden – anhand der ICD-10-Diagnose (international statistical classification of diseases and related health problems, ICD-10) – die chronische ischämische Herzkrankheit (76.013), der akute Myokardinfarkt (49.210) sowie die Herzinsuffizienz (47.414) aufgeführt [1].

Als ein pathophysiologischer Mechanismus kann der plötzliche Herztod (sudden cardiac death, SCD) betrachtet werden, welcher als Untergruppe des plötzlichen Todes definiert wird.

Laut der Pocket-Leitlinie „Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes“, welche von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) herausgegeben wurde, wird der plötzliche Tod definiert als *„[n]icht-traumatischer, unerwarteter Tod, der bei einer scheinbar gesunden Person innerhalb einer Stunde nach Beginn der Symptome eintritt. Wenn es keine Zeugen gibt, spricht man von plötzlichem Tod, wenn das Opfer 24 Stunden vor Todeseintritt noch bei guter Gesundheit war.“* [2]

Als spezielle Form des plötzlichen Todes wird der plötzliche Herztod (sudden cardiac death, SCD) beschrieben:

„Die Bezeichnung wird verwendet, wenn:

- › eine angeborene oder erworbene, potenziell tödliche Herzerkrankung zu Lebzeiten bekannt war; ODER*
- › eine Autopsie eine kardiale oder vaskuläre Anomalie als die wahrscheinliche Todesursache ergeben hat; ODER*
- › die Obduktion keine offensichtlichen extrakardialen Ursachen ergab und daher ein Rhythmusereignis als wahrscheinliche Todesursache anzunehmen ist.“* [2]

Bislang gibt es wenige Daten, die die genaue Zahl der Todesfälle durch SCD belegen. Das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) konnte jedoch in einer Studie für den Landkreis Aurich in Niedersachsen eine Inzidenz von 81 auf 100.000 Einwohner pro Jahr nachweisen [3]. Auffällig war zudem, dass deutlich mehr Männer betroffen waren als Frauen [3].

In den meisten Fällen von SCD kommt es zu Kammerflimmern (ventricular fibrillation, VF) bzw. ventrikulären Tachykardien (VT), ein SCD durch eine aufgetretene, relevante Bradykardie bzw. Asystolie liegt lediglich bei 15 bis 20 % der Fälle vor [4].

Als ein Risikofaktor für den SCD gilt eine hochgradig (≤ 35 %) eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), insbesondere bei Vorliegen einer

symptomatischen Herzinsuffizienz im Sinne der NYHA-Klassen II und III (New York Heart Association) [2, 4].

Eine optimale Herzinsuffizienz-Medikation ist daher essenziell zur Reduktion der Mortalität. Dies wird unter anderem in einer Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) empfohlen [5]. Ihr Nutzen ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde mehrfach in Studien belegt [6, 7].

Eine bislang etablierte Möglichkeit der Prävention des SCD bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil ist die Verwendung eines implantierbaren Kardioverter/Defibrillators (implantable cardioverter/defibrillator, ICD).

Ein ICD besteht zum einen aus dem eigentlichen ICD-Gerät, welches als Steuereinheit fungiert und neben der Batterie zusätzlich Speichereinheiten enthält [8]. Hier können Patienten- und Therapiedaten gespeichert werden. Das Gerät ist zumeist mit Titan ummantelt und kann als Schock-Gegenpol verwendet werden [8]. Zum anderen kommt eine Elektrode zum Einsatz, welche transvenös in den rechten Ventrikel vorgeschoben wird und dort direkten Kontakt mit dem Herzmuskel hat. Über diese Elektrode wird die Herzaktion überwacht und bei Detektion von ventrikulären Arrhythmien eine Schockabgabe initiiert. Hierfür wird ein Spannungsfeld aufgebaut, dass – je nach Anatomie des Patienten und gewähltem Gerät – zwischen Gehäuse und venöser Elektrode oder mittels Dual-Coil-Elektroden zwischen zwei getrennten Spulen der Elektrode aufgebaut wird. Je nach Gerät und Hersteller werden Schocks bis zu 43 Joule abgegeben.

Eine beispielhafte Darstellung eines ICD ist in Abbildung 1 zu finden.

Abbildung 1 Beispieldarstellung eines ICD

(<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/73837/Kardiologievertrag-in-Baden-Wuerttemberg-ermoeeglicht-ambulante-Implantation-von-Defibrillatoren>)



In der SCD-HeFT-Studie konnte bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz durch eine ICD-Implantation – im Vergleich zu einer ausschließlich medikamentösen Therapie – eine Reduktion der Gesamt-Mortalität um 23 % gezeigt werden, und zwar unabhängig von der Genese der bestehenden Herzinsuffizienz [9].

Auch in einer Übersichtsarbeit, welche interdisziplinär durch Ärzte der Kardiologie und Herzchirurgie durchgeführt wurde und auf verschiedenen randomisierten Studien sowie Registerdaten basiert, konnte in Bezug auf den SCD in der Primärprophylaxe eine relative Risikoreduktion von 20-30 % und in der Sekundärprophylaxe in einer Höhe von 20-40 % nachgewiesen werden [10].

Betrachtet man lediglich die Sekundärprophylaxe, konnten mehrere randomisierte Studien ebenfalls eine Reduktion der Gesamtmortalität belegen [11–13]. Eine auf diesen Studien basierende Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass im untersuchten Patientenkollektiv das relative Sterberisiko durch eine ICD-Implantation um 28 % reduziert werden konnte, das relative Risiko, aufgrund einer ventrikulären Arrhythmie zu versterben, reduzierte sich – verglichen mit einer lediglich medikamentös therapierten Kontrollgruppe – sogar um 50 % [14].

Während im Rahmen der Sekundärprophylaxe der Nutzen einer ICD-Versorgung unbestritten ist, muss jedoch im Bereich der Primärprophylaxe zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie als Grunderkrankung differenziert werden. Hier zeigen sich anhand der Datenlage Unterschiede hinsichtlich der Mortalität. Betrachtet

man die Gesamtmortalität, konnte insbesondere für die Gruppe der ischämischen Kardiomyopathie eine Risiko-Reduktion detektiert werden [15, 16].

Hohnloser et al. konnten im Rahmen der DINAMIT-Studie allerdings belegen, dass die primärprophylaktische ICD-Implantation innerhalb der ersten Wochen (6-40 Tage) nach akutem Myokardinfarkt nicht zu einer Reduktion der Gesamtmortalität führte [17]. Es zeigte sich bei den untersuchten Patienten zwar eine Reduktion des Risikos für einen SCD, gleichzeitig lag jedoch – im Vergleich zur Kontrollgruppe – eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Versterben anderer Genese vor [17].

Betrachtet man hingegen das Krankheitsbild der nicht-ischämischen Kardiomyopathie, zeigte sich beispielsweise für die Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) eine ebenso hohe Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der ICD-versorgten Patienten wie in jener Gruppe, welche einer rein konservativen Therapie unterzogen wurde [18, 19]. Zu einem ähnlichen Schluss kamen die Autoren der DANISH-Studie [20].

Eine weitere wissenschaftliche Arbeit (DEFINITE-Studie) beschrieb, dass bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und hochgradig eingeschränkter LVEF ($\leq 35\%$) zwar eine signifikante Reduktion des SCD nachweisbar war, allerdings zeigte sich lediglich eine nichtsignifikante Reduktion der Gesamtmortalität [21].

In einer Studie von Gutman et al. konnte jedoch eine Reduktion der Gesamtmortalität nach ICD-Implantation bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie gezeigt werden, wenn zusätzlich eine linksventrikulären Narbe vorlag [22].

Diese unterschiedlichen Daten und Erkenntnisse belegen, dass der Nutzen einer primärprophylaktischen ICD-Implantation in bestimmten Patienten-Kollektiven noch nicht vollständig geklärt ist und weiterführende Studien notwendig sind, um letztlich eine individualisierte Therapie ermöglichen zu können.

Eine ICD-Versorgung bietet jedoch nicht nur die genannten Vorteile. Im weiteren Verlauf nach Implantation kann es zu einer Vielzahl von Komplikationen kommen. Eine multizentrische französische Studie wies nach, dass bei 13,5 % der Patienten nach primärprophylaktischer ICD-Implantation Frühkomplikationen auftraten [23]. Erfasst wurden unter anderem die Häufigkeiten von Blutungen/Hämatomen (36 %), Sondendislokationen (21 %) sowie das Auftreten einer Sepsis (7 %) und eines Pneumothorax (6 %) [23]. Als Frühkomplikationen wurden in o. g. Studie solche bezeichnet, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation auftraten [23]. Spätkomplikationen traten sogar bei 15,5 % der Patienten auf [23].

Demzufolge konnte eine hochsignifikant erhöhte Mortalität in der Gruppe jener Patienten gezeigt werden, welche eine Frühkomplikation erlitten, was insbesondere auf Patienten mit NYHA-Klasse II-IV, Niereninsuffizienz, ICM, reduzierter LVEF und höherem Alter (≥ 75 Jahre) zutraf [23].

Neben den oben genannten implantationsbedingten Komplikationen müssen auch Auswirkungen der ICD-Versorgung auf das persönliche Empfinden der Patienten (z.B. durch inadäquate Schockabgaben) bedacht werden. In einer Langzeitbeobachtung über 8 bzw. 12 Jahre wurden bei 20 % der Patienten, welche einer ICD- bzw. CRT-D-Implantation unterzogen wurden, inadäquate Schockabgaben verzeichnet [24]. Diese haben erheblichen Einfluss auf die Psyche der Patienten. Hinzu kommen psychosoziale Probleme, wie beispielsweise „[...] die erlebte Abhängigkeit vom Gerät [...]“ [25]. Ladwig et al. treffen bezüglich der psychischen Komponente folgende Aussage:

„Den psychischen Auswirkungen einer ICD-Therapie sollte regelhaft Beachtung geschenkt werden.“ [25].

In einer Metaanalyse von Magyar-Russell et al., welche insgesamt 45 Studien berücksichtigte, wurde zusammenfassend postuliert, dass bei Patienten, welche mittels ICD versorgt wurden, eine Prävalenz für Depressionen und/oder Angststörungen von 20 % angenommen werden kann [26]. Das Vorhandensein von Depressivität korrelierte wiederum in der prospektiv angelegten LICAD-Studie mit einer erhöhten Mortalitätswahrscheinlichkeit [27].

Erfahrungsgemäß wird den Auswirkungen einer Therapie auf die psychische Gesundheit des Patienten im klinischen Alltag oft nur unzureichende Beachtung geschenkt.

Dem Patienten sollte jedoch, beispielsweise im Rahmen der – einer Operation vorausgehenden – Aufklärung, die Möglichkeit gegeben werden, auch dieses etwaige Risiko in seine Entscheidungsfindung mit einzubeziehen.

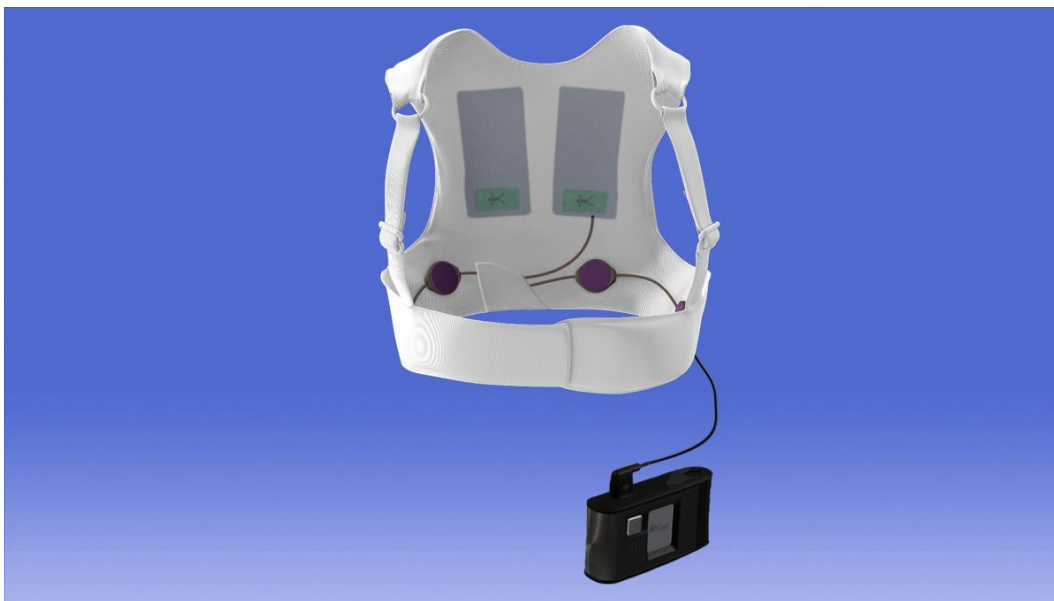
Als ein Risikofaktor bzw. Prädiktor für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen gilt eine hochgradig reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion [4].

Bei einem nicht unerheblichen Anteil an ICD-Patienten (ca. 25 %) zeigte sich – bei Kontrolluntersuchungen im Rahmen der Wiedervorstellung zum ICD-Aggregatwechsel – eine Verbesserung der LVEF, sodass zu diesem Zeitpunkt die Indikation für eine ICD-Versorgung nicht mehr gegeben war [28].

Bereits im Jahre 1986 begann die Entwicklung eines tragbaren externen Defibrillators (wearable cardioverter/defibrillator, WCD) durch die Firma Lifecor®, um einen vorübergehenden Schutz vor malignen Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil zu gewährleisten. Der erste WCD wurde 2001 durch die FDA (U.S. Food and Drug Administration) in den USA zugelassen. Seit 2006 wird der WCD durch die Firma Zoll® als Defibrillator-Weste (LifeVest®) in Pittsburgh/Pennsylvania (USA) hergestellt, welche unter der Kleidung direkt auf dem Körper getragen werden muss. Die LifeVest® besteht aus einem waschbaren

Tragegeschirr, vier nicht aufgeklebten Messelektroden – ein Paar für die latero-laterale Ableitung und ein Paar für die dorso-ventrale Ableitung – zur Detektion des Herzrhythmus, drei mit Gel gefüllten Therapieelektroden, einer Vibrationseinheit in der mittleren Rückenpartie sowie einem Monitor mit zwei Drucktasten. Der Monitor ist über ein Kabel mit den Elektroden verbunden. Eine schematische Darstellung der LifeVest® ist in Abbildung 2 zu sehen.

Abbildung 2 Schematische Darstellung der LifeVest®
(<https://lifest.zoll.com/de/presse/bildmaterial/>)



Der Monitor enthält einen austauschbaren und wiederaufladbaren Akku, welcher gleichzeitig als EIN-/AUS-Schalter fungiert. Es werden zwei Akkus mit entsprechender Ladestation ausgeliefert, damit dem Patienten zu jeder Zeit eine vollständig geladene Einheit zur Verfügung steht. Die Daten werden via telemedizinischer Übertragung in regelmäßigen Abständen an die Firma Zoll® gesendet und in einem Online-System (LifeVest Network) gespeichert.

Detektiert die LifeVest® eine ventrikuläre Arrhythmie, werden akustische und taktile (Vibration) Alarmsignale sowie Handlungsanweisungen abgegeben, sodass der Patient die Möglichkeit hat, über die Drucktasten am Monitor eine Schockabgabe zu unterbinden. Sollte der Patient im Falle einer Bewusstlosigkeit durch eine kreislaufwirksame ventrikuläre Tachykardie oder durch Kammerflimmern hierzu nicht mehr in der Lage sein, wird zunächst ein blau gefärbtes Therapiegel (Blue™ Gel) abgesondert. Anschließend erfolgt die Schockabgabe durch die Therapieelektroden. Zudem erfolgt eine automatische Alarmierung der Mitarbeiter der Firma Zoll®, welche

Kontakt mit dem Patienten aufnehmen und ggf. eine umgehende Krankenhauseinweisung durch Verständigung eines Rettungswagens organisieren.

Im Falle von Unklarheiten besteht für den Patienten die Möglichkeit, über eine 24 Stunden erreichbare Service-Hotline technische Unterstützung zu erhalten.

Es konnte belegt werden, dass der WCD potenziell lebensbedrohliche Tachykardien sicher terminieren kann [29, 30].

Der Nutzen der WCD-Therapie wurde auch in einer multizentrischen deutschen Studie nachgewiesen [31].

Zudem wurde in der PROLONG-Studie gezeigt, dass bei einer relevanten Anzahl von Patienten (ca. 42 %) bereits in den ersten drei Monaten nach Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz sowie Einleitung einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie in Kombination mit dem Tragen des WCD eine Verbesserung der LVEF auf mindestens 35 % erreicht werden konnte, sodass in der Folge eine ICD-Implantation nicht mehr indiziert war [32]. Darüber hinaus kam es bei 7 % der Patienten zu einer potenziell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung (VT/VF), was letztlich eine Schockabgabe durch den WCD erforderlich machte [32].

Im WEARIT-II Registry zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko, in den ersten drei Monaten nach Verordnung eines WCD eine maligne Herzrhythmusstörung zu entwickeln (3 % Ereignisrate bei ischämischer Kardiomyopathie, 1 % bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie), welche durch WCD-Schockabgaben suffizient terminiert werden konnte [33]. Somit wurde die Versorgung mittels WCD als sicheres und effektives Instrument gewertet, bis eine endgültige Entscheidung bezüglich einer ICD-Versorgung getroffen werden kann [33].

Eine weitere Nachbeobachtung durch Kutyifa et al. über 12 Monate zeigte zudem, dass kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie, welche einen ICD erhielten bzw. nicht erhielten, in der Gesamtmortalität vorlag [34].

Die VEST-Studie brachte neue konträre Erkenntnisse bezüglich des Nutzens einer WCD-Therapie [35]. Olgin et al. untersuchten 2302 Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt und einer LVEF \leq 35 % und konnten nachweisen, dass Patienten, welche einen WCD verordnet bekamen, keine signifikant geringere Rate an SCD aufwiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche keinen WCD erhielten [35].

2 Fragestellung

Die Studie soll folgende Fragen beantworten:

- Die aktuellen Leitlinien empfehlen nach Einleitung einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie drei Monate zu warten, bis die Indikation für eine ICD-Implantation gestellt werden kann. Bei wie vielen Patienten ist bereits nach 2 Monaten die LV-Funktion ausreichend gebessert, so dass eine LifeVest© Versorgung oder ICD-Implantation nicht mehr erforderlich ist?
- Wie korrelieren die zugrundeliegenden myokardialen Grunderkrankungen sowie Begleitdiagnosen mit der Verbesserung der LV-Funktion und der hieraus resultierenden ICD-Indikation?
- Wie hoch ist die Tragedauer der LifeVest© pro Tag?

3 Methodik

Die Kohorte der vorliegenden Studie bildeten alle Patienten, die am Klinikum Sankt Georg in Leipzig im Beobachtungszeitraum, welcher ca. zwei Jahre betrug, eine WCD-Verordnung erhielten. Hierbei handelte es sich um Patienten, welche eine echokardiographisch neu ermittelte LVEF $\leq 35\%$ sowie ein stabiles Krankheitsbild aufwiesen. Hierfür war entscheidend, dass in der diagnostischen Koronarangiographie keine Indikation zur koronarangiographischen Intervention oder operativen Therapie vorlag und somit ein rein konservativer Therapieansatz verfolgt wurde.

Nach ausführlicher Aufklärung und Einführung in das Gerät durch einen Mitarbeiter der Firma Zoll® wurde die LifeVest® an den Patienten angepasst, zudem wurden die Basiseinstellungen programmiert. Die Schock-Energie wurde standardmäßig auf 150 Joule, die VT-Erkennung auf 180 Herzschläge/Minute und die VF-Zone auf 220 Herzschläge/Minute eingestellt.

Die Patienten wurden im Anschluss an den stationären Aufenthalt an die Ambulanz für schwere Herzinsuffizienz des Klinikums Sankt Georg angebunden.

Das Studiendesign entsprach einer retrospektiven Datenanalyse.

Die Firma Zoll® speichert mit Zustimmung der Patienten im „LifeVest Network“ (www.lifevestnetwork.zoll.com) – einem Online-System zum Patientenmanagement – Daten, die mehrmals täglich mittels Bluetooth® durch die LifeVest® an den Server übertragen werden. Behandelnde Ärzte mit entsprechendem Zugang können in o. g.

Datenbank bestimmte Informationen erhalten, beispielsweise über Rhythmus-Ereignisse, Schockabgaben sowie die jeweilige Tragedauer des WCD.

Folgende Daten wurden aus dem LifeVest Network ermittelt und in der Studie verwendet:

- Datum des ersten und des letzten Tages der LifeVest®-Nutzung, hieraus wurde die Gesamttragedauer in Tagen ermittelt
- Durchschnittliche Tragedauer pro Tag in Stunden
- Behandlung mittels Schockabgabe durch die LifeVest®
- Detektierte Ereignisse des Herzrhythmus

Des Weiteren wurden Daten aus den an unserem Klinikum verwendeten Krankenhausinformationssystemen SAP® (SAP SE, Walldorf, Germany) und i.s.h.med® (Cerner Deutschland GmbH, Idstein, Germany) sowie den analogen Patientenakten zusammengetragen und verwendet.

Hierbei handelte es sich um:

- Patientename und -geschlecht,
- Geburtsdatum und Patientenalter,
- die zu Beginn der Behandlung echokardiographisch gemessene LVEF,
- die echokardiographischen Kontrollen der LVEF,
- die Nachverfolgung, ob letztlich die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde,
- folgende Hauptdiagnosen, welche zur Verordnung einer LifeVest® geführt haben: Ischämische Kardiomyopathie (ischemic cardiomyopathy, ICM), nicht-ischämische Kardiomyopathie (non-ischemic cardiomyopathy, NICM) und als Untergruppe der NICM die Myokarditis; jeweils einem Patienten wurde eine Hauptdiagnose zugeordnet (Einfachnennung),
- folgende Nebendiagnosen, welche zusätzlich zur oben genannten Hauptdiagnose in ärztlichen Dokumenten angegeben wurden: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, chronischer Nikotinabusus, chronischer Alkoholabusus und chronische Niereninsuffizienz; teilweise wurden einem Patienten mehrere Nebendiagnosen zugeordnet (Mehrfachnennung möglich).

Die Hauptdiagnose wurde echokardiographisch, koronarangiographisch und/oder durch kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie ermittelt.

Die Bestimmung der LVEF erfolgte mittels transthorakaler Echokardiographie durch biplane Ausmessung im zwei- und vier-Kammer-Blick. Die Untersuchungen erfolgten an unserer Klinik nach allgemein anerkanntem Standard, um die Untersucherabhängigkeit so gering wie möglich zu halten und eine gute Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu gewährleisten [36, 37]. Im Falle unzureichender

echokardiographischer Untersuchungsbedingungen kam als Kontrastmittel SonoVue® (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Germany) zur verbesserten Visualisierung der Endokardgrenze zum Einsatz.

Die Echokardiographie ist ein seit Jahrzehnten etabliertes Verfahren und basiert – als spezialisierte Ultraschalluntersuchung – auf der Detektion und Auswertung zurückgeworfener Schallwellen, welche vom Schallkopf ausgesendet und wieder empfangen werden [37]. Aufgrund der breiten Verfügbarkeit und der geringen Belastung für den Patienten nimmt diese Untersuchung eine zentrale Rolle in der Diagnostik kardiologischer Erkrankungen ein [37].

Die Erstuntersuchung erfolgte bei stationärer Aufnahme. Alle Patienten erhielten eine leitliniengerechte Herzinsuffizienzmedikation bestehend aus Beta-Blocker, ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonist, Diuretikum sowie Aldosteron-Antagonist [38]. Bei 38 % der Patienten erfolgte der Einsatz von Valsartan/Sacubutril anstelle des ACE-Hemmers/AT1-Antagonisten. Die erste Kontroll-Untersuchung wurde anschließend nach durchschnittlich 30 Tagen in der Herzinsuffizienzambulanz unserer Klinik durchgeführt. Bei unzureichendem Anstieg der LVEF wurde die Herzinsuffizienzmedikation angepasst und ein erneuter Termin zur echokardiographischen Verlaufskontrolle vereinbart. Im Falle einer ausbleibenden Verbesserung der LVEF > 35 %, trotz optimaler medikamentöser Therapie für drei Monate, wurde leitliniengerecht (bei ICM Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A bzw. bei NICM Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B) die Indikation zur ICD-Implantation gestellt [5]. Abweichend von diesem leitlinienbasierten Procedere wurde jedoch bei Patienten, bei denen die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie bereits ausdosiert wurde bzw. eine weitere Dosiserhöhung bspw. aufgrund von Hypotonieeigung nicht mehr toleriert wurde und zusätzlich bereits im ersten oder zweiten Kontrollintervall keine adäquate Verbesserung der LVEF um mindestens 5 % gemessen werden konnte oder sich die LVEF nicht auf mindestens 30 % gesteigert hatte, bereits frühzeitig die Indikation zur ICD-Implantation gestellt. Dieses Vorgehen kam bereits in abgewandelter Form in der PROLONG-Studie zum Einsatz, in der eine Verlängerung der WCD-Verordnung über die anfänglichen drei Monate hinaus lediglich dann durchgeführt wurde, wenn die LVEF in der Kontrolluntersuchung adäquat angestiegen war [32].

Die anfängliche Datenauflistung und -verarbeitung wurde in Microsoft Excel® in der Version 2007 (Microsoft Corporation, Redmond/Seattle, USA) vorgenommen.

Nach Anonymisierung der Daten erfolgte die weiterführende Bearbeitung der Daten sowie die statistische Auswertung in PSPP® Version 3 (Free Software Foundation Inc., Boston, USA).

Zur statistischen Auswertung wurden folgende Tests angewandt:

- Häufigkeitsverteilungen
- Berechnung von Mittelwerten
- Kreuztabellen-Analyse zur Überprüfung von Zusammenhängen zwischen einzelnen nominal-/ordinalskalierten Variablen, die Signifikanz wurde – aufgrund der relativ geringen Fallzahl – mittels „Exakter Test nach Fisher“ ermittelt
- Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) zum Vergleich intervallskalierten Mittelwerte

Die Literaturrecherche wurde über die englischsprachige Meta-Datenbank PubMed® durchgeführt.

Zur Organisation und Archivierung der Quellen sowie zur Erstellung des Literaturverzeichnisses kam das Literatur-Verwaltungs-Programm Citavi® Version 6 (Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz) zum Einsatz.

Die Monographie wurde in Microsoft Word® in der Version 2007 (Microsoft Corporation, Redmond/Seattle, USA) verfasst.

4 Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum wurde für insgesamt 130 Patienten eine Versorgung mit der LifeVest® verordnet, bei denen erstmalig eine LVEF $\leq 35\%$ festgestellt wurde sowie ein stabiles Krankheitsbild vorlag.

Neben der Analyse von Häufigkeiten und Durchschnittswerten wurden eben diese auf geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht. Die statistische Signifikanz (p-Wert) wurde anhand von Kreuztabellenanalysen einschließlich „Exakter Test nach Fisher“ – für die Abhängigkeit ordinalskalierten Variablen – sowie anhand einfaktorieller Varianzanalysen (ANOVA) – für die Abhängigkeit intervall- und ordinalskalierten Variablen – ermittelt und in den entsprechenden Tabellen mit angeführt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant eingestuft.

4.1 Drop Outs und Beobachtungszeitraum

Bei insgesamt 26 Patienten war der ermittelte Datensatz unvollständig, was zum Ausschluss von der Auswertung führte.

Im Folgenden werden die jeweiligen Gründe für die Nichtberücksichtigung genannt:

- bei 13 Patienten ließ sich aufgrund nicht wahrgenommener Kontrolltermine nicht zweifelsfrei feststellen, ob die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde,
- vier Patienten lehnten eine echokardiographische Kontrolle im Klinikum Sankt Georg ab, um sich eine kardiologische Zweitmeinung einzuholen sowie externe Kontrollen durchführen zu lassen,
- von vier weiteren Patienten wurde – trotz anfänglicher Aufklärung und Zustimmung – die LifeVest® nicht getragen, was ebenfalls zum Ausschluss führte,
- drei Patienten wurden aufgrund kardialer Kanalopathie oder auf eigenen Wunsch im Herzzentrum Leipzig vorgestellt,
- bei einer Patientin erfolgte die Vorstellung aufgrund einer Amyloidose wohnortnah in der Uniklinik Heidelberg, sodass die Nachverfolgung mit oben genannten Methoden ebenfalls nicht möglich war,
- bei einem Patienten wurde in der Kontroll-Untersuchung zwar die Indikation zur ICD-Implantation gestellt, der Aufnahmetermin wurde jedoch seitens des Patienten nicht wahrgenommen, sodass nicht festgestellt werden konnte, ob letztlich eine ICD-Implantation durchgeführt wurde.

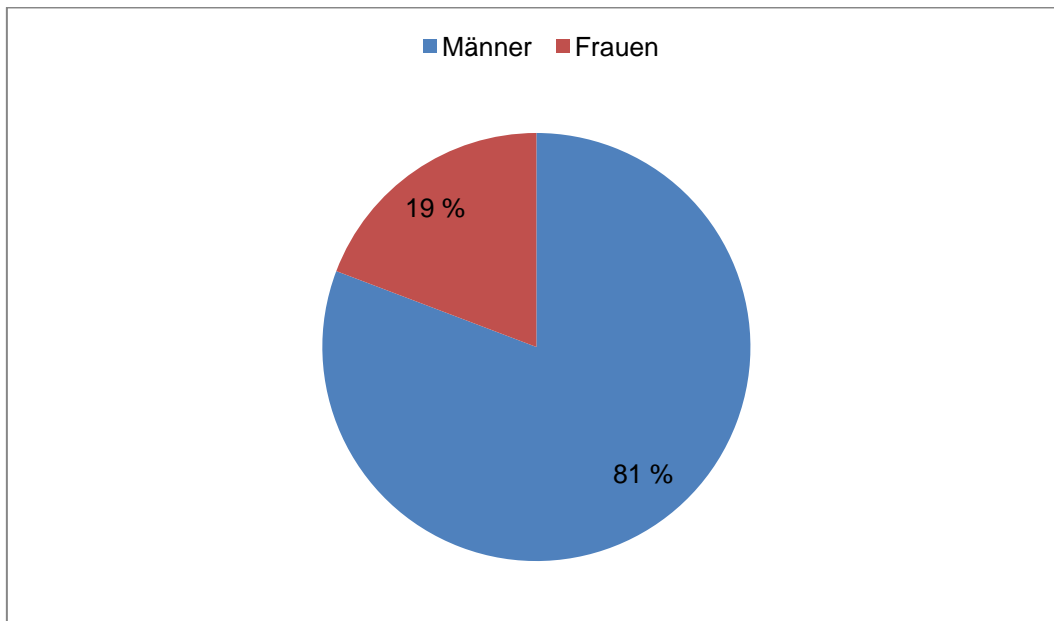
Dementsprechend ergab sich ein vollständiger Datensatz für 104 Patienten. Der exakte Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 21.11.2014 bis zum 21.03.2017.

4.2 Deskriptive Statistik

4.2.1 Patientengeschlecht

Bei der Geschlechterverteilung zeigte sich eine Verteilung zugunsten der Männer, von den 104 Patienten waren 84 männlichen (80,77 %) und 20 weiblichen Geschlechts (19,23 %), was in Abbildung 3 dargestellt wird.

Abbildung 3 Geschlechterverteilung



4.2.2 Patientenalter

Die Auswertung des Patientenalters ergab einen Mittelwert von 68,63 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,65 Jahren sowie einem Median von 70 Jahren (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Patientenalter

Patienten, n (Anzahl)	104
Mittelwert, a (Jahre)	68,63
Standardabweichung, a (Jahre)	11,65
Median, a (Jahre)	70

Außerdem wurden folgende Altersgruppen zur besseren Vergleichbarkeit gebildet:

- Altersgruppe 1: Alter bis 64 Jahre
- Altersgruppe 2: Alter von 65 bis 79 Jahre
- Altersgruppe 3: Alter ab 80 Jahre

In der ersten Altersgruppe fanden sich 36 Patienten (34,62 %), in der zweiten Altersgruppe waren 48 Patienten (46,15 %) und in der dritten Altersgruppe 20 Patienten (19,23 %) vertreten (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Altersgruppen

≤ 64 Jahre, % (n)	34,62 (36)
65-79 Jahre, % (n)	46,15 (48)
≥ 80 Jahre, % (n)	19,23 (20)

Das Patientenalter wurde zudem hinsichtlich geschlechtsbezogener Unterschiede untersucht.

Bei den Männern zeigte sich ein durchschnittliches Alter von 68,29 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,66 Jahren, die Frauen waren im Durchschnitt 70,10 Jahre alt – mit einer Standardabweichung von 11,79 Jahren ($p = 0,534$). Der Median lag bei den Männern bei 69 Jahren, bei den Frauen bei 75 Jahren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 Geschlechtsbezogenes Patientenalter

	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>p-Wert</i>
Patienten, n	20	84	-
Mittelwert, a	70,10	68,29	0,534
Standardabweichung, a	11,79	11,66	-
Median, a	75	69	-

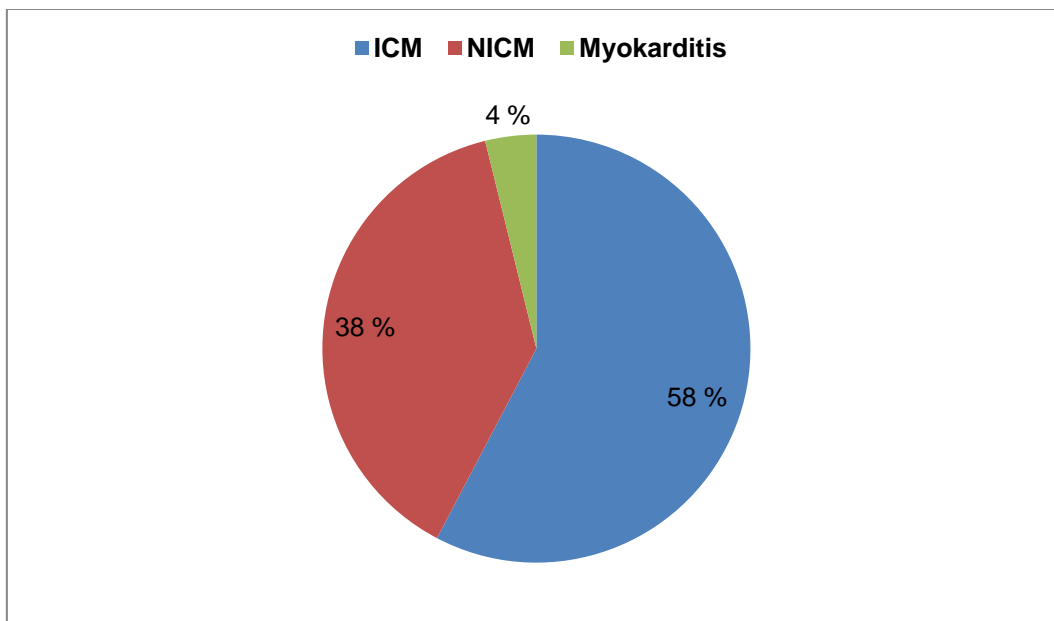
4.2.3 Hauptdiagnosen

Bei den zur Verordnung der LifeVest® führenden Hauptdiagnosen zeigte sich bei 60 Patienten (57,69 %) eine ICM, bei 40 Patienten (38,46 %) eine NICM sowie bei vier Patienten (3,85 %) eine Myokarditis (siehe Tabelle 4 und Abbildung 4).

Tabelle 4 Häufigkeit der Hauptdiagnosen

ICM (Ischämische Kardiomyopathie), % (n)	57,69 (60)
NICM (Nicht-Ischämische Kardiomyopathie), % (n)	38,46 (40)
Myokarditis, % (n)	3,85 (4)

Abbildung 4 Häufigkeit der Hauptdiagnosen



4.2.4 Geschlechterverteilung der Hauptdiagnosen

Hinsichtlich der geschlechtsbezogenen Verteilung der Hauptdiagnosen wurde bei 52 Männern (61,90 %) eine ischämische Kardiomyopathie, bei 28 Männern (33,33 %) eine nicht-ischämische Kardiomyopathie und bei vier Männern (4,76 %) eine Myokarditis dokumentiert (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Hauptdiagnosen bei Männern

ICM (ischämische Kardiomyopathie), % (n)	61,90 (52)
NICM (nicht-ischämische Kardiomyopathie), % (n)	33,33 (28)
Myokarditis, % (n)	4,76 (4)

Bei den weiblichen Probanden wurde bei 8 Frauen (40 %) eine ischämische Kardiomyopathie, bei 12 Frauen (60 %) eine nicht-ischämische Kardiomyopathie und bei keiner der Frauen eine Myokarditis als Hauptdiagnose dokumentiert (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Hauptdiagnosen bei Frauen

ICM (ischämische Kardiomyopathie), % (n)	40 (8)
NICM (nicht-ischämische Kardiomyopathie), % (n)	60 (12)
Myokarditis, % (n)	0 (0)

Eine genauere Untersuchung der Hauptdiagnosegruppen erfolgt in Kapitel 4.4.1.

4.2.5 Nebendiagnosen

Es wiesen 71 Patienten (68,27 %) eine arterielle Hypertonie, 52 Patienten (50 %) einen Diabetes mellitus (zugunsten der besseren Übersichtlichkeit erfolgte keine Differenzierung bezüglich der unterschiedlichen Diabetes-Unterformen), 64 Patienten (61,54 %) einen chronischen Nikotin- und 30 Patienten (28,85 %) einen chronischen Alkoholabusus auf und bei 39 Patienten (37,50 %) lag eine chronische Niereninsuffizienz vor.

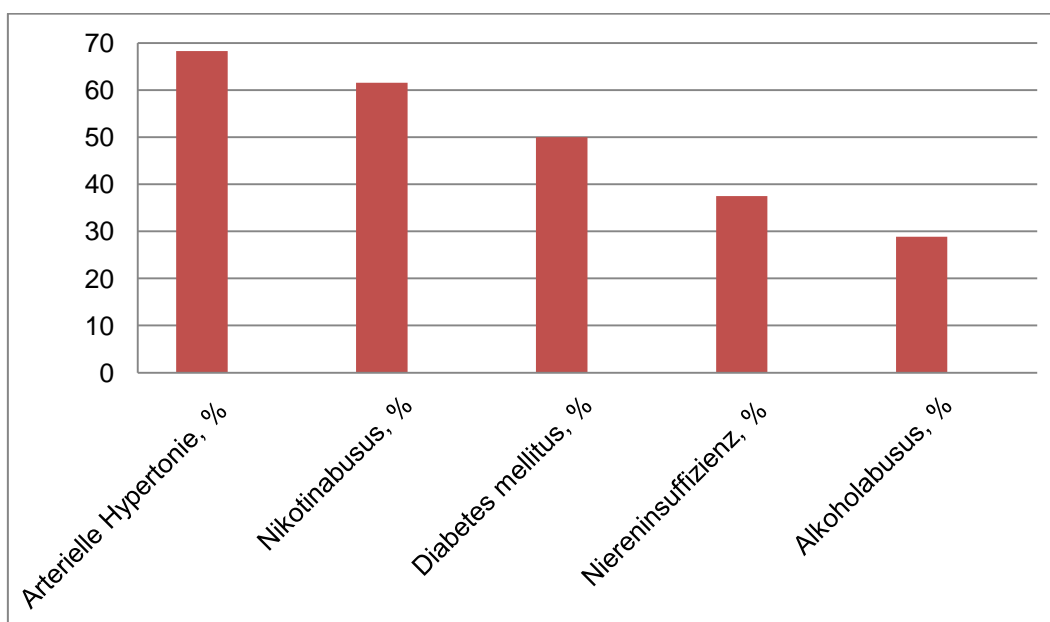
Die erfassten Häufigkeiten der Nebendiagnosen können Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7 Häufigkeit der Nebendiagnosen

Arterielle Hypertonie, % (n)	68,27 (71)
Diabetes mellitus, % (n)	50,00 (52)
Nikotinabusus, % (n)	61,54 (64)
Alkoholabusus, % (n)	28,85 (30)
Niereninsuffizienz, % (n)	37,50 (39)

Die Ergebnisse sind – in abnehmender Häufigkeit – zudem in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5 Häufigkeit der Nebendiagnosen



4.2.6 Geschlechterverteilung der Nebendiagnosen

Betrachtet man die geschlechtsbezogene Verteilung der Nebendiagnosen ließ sich bei 58 Männern (69,05 %) eine arterielle Hypertonie, bei 42 Männern (50 %) ein Diabetes mellitus, bei 58 Männern (69,05 %) ein Nikotinabusus, bei 28 Männern (33,33 %) ein Alkoholabusus und bei 30 Männern (35,71 %) eine chronische Niereninsuffizienz ermitteln.

Bei 13 Studienteilnehmerinnen (65 %) wurde ein arterieller Hypertonus, bei 10 Frauen (50 %) ein Diabetes mellitus, bei 6 Frauen (30 %) ein Nikotinabusus, bei zwei Frauen (10 %) ein Alkoholabusus und bei 3 Frauen (15 %) eine Niereninsuffizienz ermitteln.

ein Alkoholabusus und bei 9 Frauen (45 %) eine Niereninsuffizienz als Nebendiagnose festgestellt.

Die Ergebnisse der Geschlechterverteilung der Nebendiagnosen sind – einschließlich der statistischen Signifikanz – in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Geschlechterverteilung der Nebendiagnosen

	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>p-Wert</i>
Arterielle Hypertonie, % (n)	65 (13)	69,05 (58)	0,791
Diabetes mellitus, % (n)	50 (10)	50 (42)	1,000
Nikotinabusus, % (n)	30 (6)	69,05 (58)	0,002
Alkoholabusus, % (n)	10 (2)	33,33 (28)	0,053
Niereninsuffizienz, % (n)	45 (9)	35,71 (30)	0,452

Die statistisch signifikanten bzw. grenzwertig signifikanten Ergebnisse sind in Abbildung 6 und 7 schematisch aufgearbeitet.

Abbildung 6 Geschlechterverteilung des Nikotinabusus

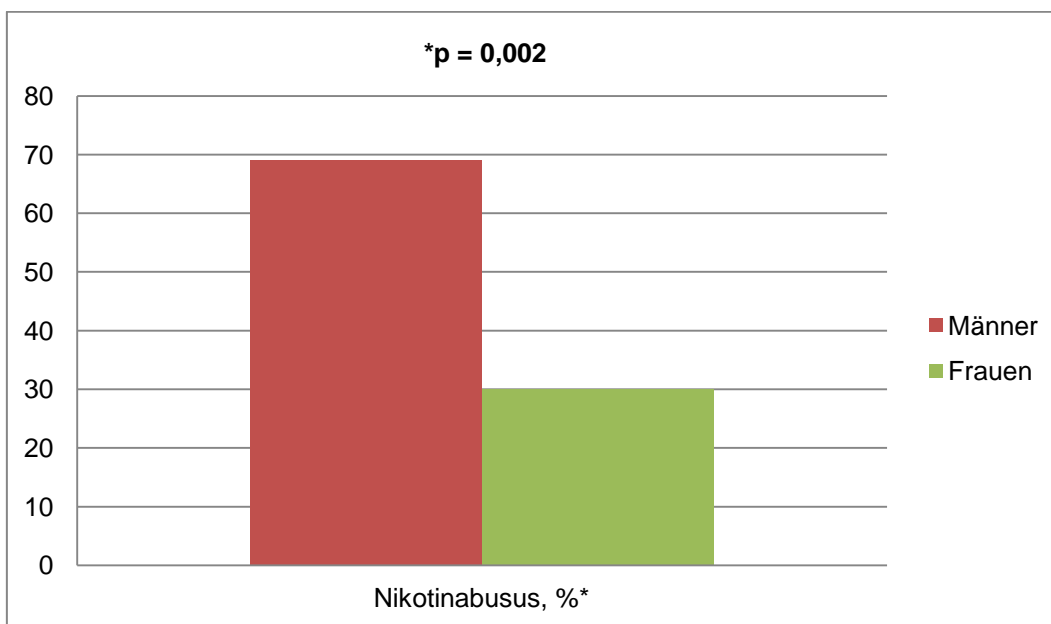
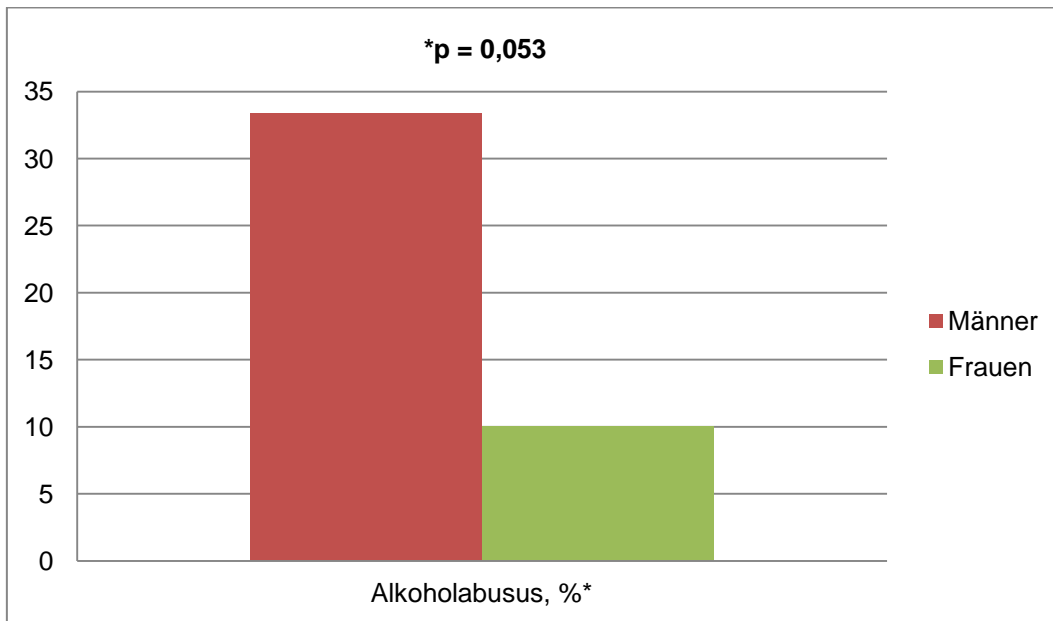


Abbildung 7 Geschlechterverteilung des Alkoholabusus



4.2.7 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die vor Behandlungseinleitung echokardiographisch bestimmte LVEF ergab einen Mittelwert von 27,28 % mit einer Standardabweichung von 6,37 % sowie einen Median von 29 % (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 LVEF vor Therapieeinleitung

Mittelwert, %	27,28
Standardabweichung, %	6,37
Median, %	29,00

Die in der echokardiographischen Kontrolle zum Therapieabschluss ermittelte LVEF ergab einen Mittelwert von 38,67 % mit einer Standardabweichung von 11,48 % sowie einen Median von 40 % (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 LVEF zum Therapieabschluss

Mittelwert, %	38,67
Standardabweichung, %	11,48
Median, %	40,00

Es wurde somit eine durchschnittliche Verbesserung der LVEF von 11,39 % mit einer Standardabweichung von 11,71 % und ein Median von 11 % ermittelt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11 Verbesserung der LVEF

Mittelwert, %	11,39
Standardabweichung, %	11,71
Median, %	11,00

4.2.8 Geschlechterverteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Ergänzend wurde eine Analyse auf etwaige Unterschiede der LVEF bezogen auf das Geschlecht vorgenommen.

Bei den Männern ergab sich vor Einleitung einer leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie inklusive Verordnung einer LifeVest® eine LVEF von 27,75 % mit einer Standardabweichung von 6,15 % und ein Median von 30 %. Bei den weiblichen Studienteilnehmern konnte eine LVEF von 25,30 % mit einer Standardabweichung von 7,07 % und ein Median von 25 % ermittelt werden.

Die Ergebnisse können – einschließlich der statistischen Signifikanz – Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12 LVEF vor Therapieeinleitung (geschlechtsbezogen)

	Frauen	Männer	p-Wert
Mittelwert, %	25,30	27,75	0,123
Standardabweichung, %	7,07	6,15	-
Median, %	25,00	30,00	-

In den Kontrolluntersuchungen zeigte sich bei den Männern eine durchschnittliche Ejektionsfraktion von 39,35 % (Standardabweichung 10,87 %, Median 40 %) und bei den Frauen von 35,85 % (Standardabweichung 13,72 %, Median 36 %). Die entsprechenden Daten sind in Tabelle 13 zu finden.

Tabelle 13 LVEF zum Therapieabschluss (geschlechtsbezogen)

	Frauen	Männer	p-Wert
Mittelwert, %	35,85	39,35	0,223
Standardabweichung, %	13,72	10,87	-
Median, %	36	40	-

Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Verbesserung der LVEF von 11,60 % mit einer Standardabweichung von 11,36 % und ein Median von 11 % für die männlichen und von 10,55 % mit einer Standardabweichung von 13,36 % und ein Median von 8 % für die weiblichen Patienten (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14 Verbesserung der LVEF (geschlechtsbezogen)

	Frauen	Männer	p-Wert
Mittelwert, %	10,55	11,60	0,223
Standardabweichung, %	13,36	11,36	-
Median, %	8	11	-

4.2.9 WCD-Schockabgabe

Bei zwei Patienten (1,92 %) kam es nach WCD-Verordnung zu einer Schockabgabe. Es handelte sich jeweils um adäquate Therapien, welchen in beiden Fällen Kammerflimmern vorausgegangen war. Beide Rhythmusereignisse ließen sich durch eine singuläre Schockabgabe terminieren.

Die Patienten, welche eine Schockabgabe durch die LifeVest® erhielten, waren weiblich und hatten als Hauptdiagnose eine ischämische Kardiomyopathie.

Bezüglich der Nebendiagnosen zeigte sich, dass beide Patientinnen an Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz litten, bei einer Patientin wurde eine arterielle Hypertonie dokumentiert. Die Suchterkrankungen Nikotin- und Alkoholabusus waren in beiden Fällen nicht dokumentiert.

Eine Auswahl der Charakteristika der beiden Patientinnen ist in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15 Patienten mit WCD-Schockabgabe

Gesamt, % (n)	1,92 (2)
Frauen, % (n)	100 (2)
ICM, % (n)	100 (2)
Arterielle Hypertonie, % (n)	50 (1)
Diabetes mellitus, % (n)	100 (2)
Niereninsuffizienz, % (n)	100 (2)

Die Schockabgabe trat nach 5 bzw. 45 Tagen Tragezeit auf. Eine Patientin war 68 Jahre, die andere war 82 Jahre alt.

Inadäquate Therapieabgaben durch die LifeVest® traten im genannten Beobachtungszeitraum nicht auf.

4.3 WCD-Tragedauer

Eine wesentliche Fragestellung der Studie sollte klären, wie lange die LifeVest® von den Patienten getragen wurde.

Um unter anderem die Patientcompliance bezüglich der WCD-Nutzung abzuschätzen, erfolgte eine Auswertung der Gesamtragedauer sowie der durchschnittlichen Nutzungsdauer pro Tag.

4.3.1 Gesamtragedauer

Insgesamt wurde die LifeVest® von den Studienteilnehmern im Mittel 60,56 Tage getragen, die Standardabweichung lag bei 36,23 Tagen und der Median bei 62 Tagen (siehe Tabelle 16).

Tabelle 165 Gesamtragedauer

Mittelwert, d (Tage)	60,56
Standardabweichung, d (Tage)	36,23
Median, d (Tage)	62

Für die Gesamtragedauer wurden – mit dem Ziel der besseren Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten in Hinblick auf die ICD-Implantationen – ebenfalls Gruppen gebildet:

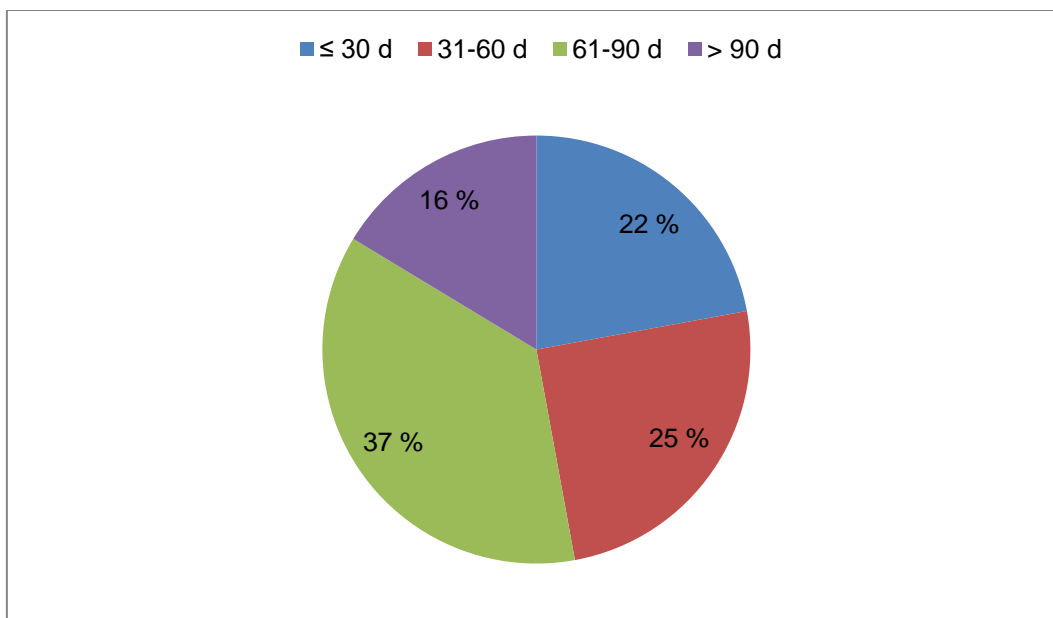
- Gruppe 1: bis 30 Tage
- Gruppe 2: 31 bis 60 Tage
- Gruppe 3: 61 bis 90 Tage
- Gruppe 4: über 90 Tage

In Gruppe 1 fanden sich 23 Patienten (22,12 %), zu Gruppe 2 gehörten 26 Patienten (25 %), Gruppe 3 wurden 38 Patienten (36,53 %) und Gruppe 4 17 Patienten (16,35 %) zugeordnet (siehe Tabelle 17 und Abbildung 8).

Tabelle 176 Gruppen Gesamtragedauer

≤ 30 d, % (n)	22,12 (23)
31-60 d, % (n)	25,00 (26)
61-90 d, % (n)	36,53 (38)
> 90 d, % (n)	16,35 (17)

Abbildung 8 Gruppen Gesamtragedauer



4.3.2 Tragedauer pro Tag

Die Auswertung der Tragedauer pro Tag ergab einen Mittelwert von 22,77 Stunden mit einer Standardabweichung von 1,96 Stunden und einen Median von 23,59 Stunden (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18 Tragedauer pro Tag

Mittelwert, h (Stunden)	22,77
Standardabweichung, h (Stunden)	1,96
Median, h (Stunden)	23,59

Für die Tragedauer pro Tag wurden ebenfalls Gruppen gebildet:

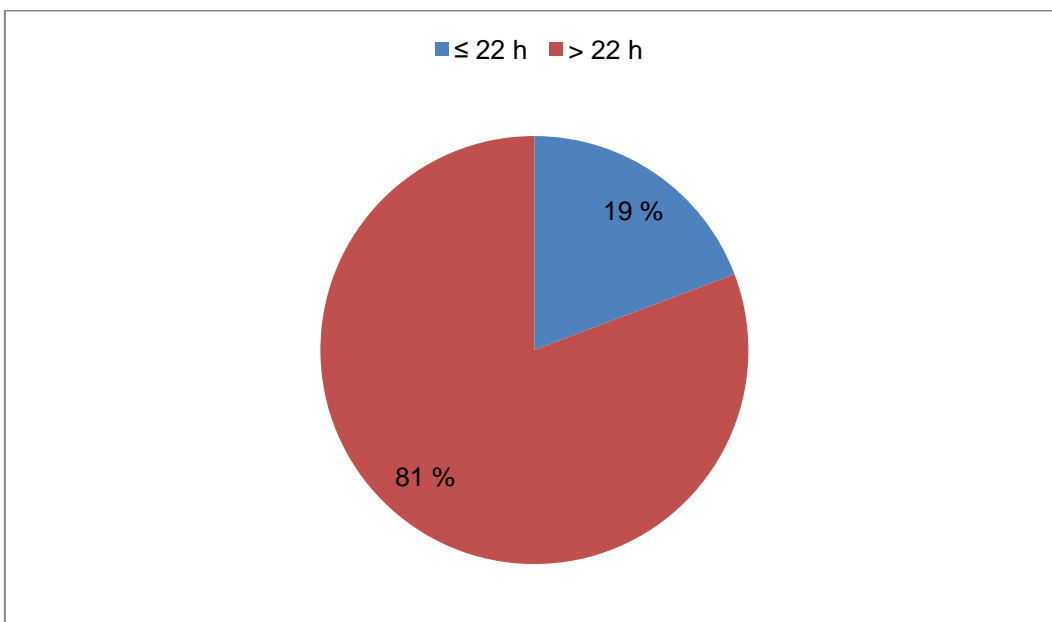
- Gruppe 1: bis 22 Stunden
- Gruppe 2: über 22 Stunden

In Gruppe 1 fanden sich 20 Patienten (19,23 %), Gruppe 2 beinhaltete 84 Patienten (80,77 %). Die Daten sind in Tabelle 19 sowie schematisch in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 19 Gruppen Tragedauer pro Tag

≤ 22 h, % (n)	19,23 (20)
> 22 h, % (n)	80,77 (84)

Abbildung 9 Gruppen Tragedauer pro Tag



Setzt man die Grenze der Tragedauer pro Tag noch etwas niedriger an, zeigte sich sogar, dass lediglich 9 Patienten (8,65 %) den WCD kürzer als 20 Stunden trugen, 95 Patienten (91,35 %) nutzten die LifeVest® hingegen für mindestens 20 Stunden.

4.3.3 Geschlechterverteilung der WCD-Tragedauer

Auch die durchschnittliche Gesamttragedauer und die durchschnittliche Tragedauer pro Tag wurden auf geschlechtsbezogene Unterschiede hin untersucht. Die männlichen Studienteilnehmer trugen die LifeVest® im Durchschnitt 62,24 Tage mit einer Standardabweichung von 36,50 Tagen, der Median lag bei 63 Tagen. Die Frauen wiesen eine durchschnittliche Nutzungsdauer von 53,50 Tagen mit einer Standardabweichung von 35,07 Tagen und einen Median von 45 Tagen auf. Die genannten Daten sowie die statistische Signifikanz sind in Tabelle 20 aufgelistet.

Tabelle 20 Gesamttragedauer (geschlechtsbezogen)

	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>p-Wert</i>
Mittelwert, d	53,50	62,24	0,335
Standardabweichung, d	35,07	36,50	-
Median, d	45	63	-

Bei der Tragedauer pro Tag ergab sich für die Männer eine durchschnittliche Nutzung von 22,76 Stunden (Standardabweichung 1,93 Stunden, Median 23,54 Stunden), die Frauen trugen den WCD im Mittel 22,80 Stunden pro Tag (Standardabweichung 2,11 Stunden, Median 23,80 Stunden). Die Ergebnisse sind – einschließlich des p-Wertes – in Tabelle 21 zu finden.

Tabelle 21 Tragedauer pro Tag (geschlechtsbezogen)

	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>p-Wert</i>
Mittelwert, h	22,80	22,76	0,938
Standardabweichung, h	2,11	1,93	-
Median, h	23,80	23,54	-

4.3.4 WCD-Tragedauer in Abhängigkeit vom Patientenalter

Es erfolgte zudem eine Analyse der Daten auf die Frage hin, ob sich anhand des Patientenalters Unterschiede im Hinblick auf die WCD-Tragedauer finden lassen. Zugrunde gelegt wurden die zuvor gebildeten Altersgruppen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels Varianzanalyse.

Für die Gruppe der Patienten, welche zum Zeitpunkt der Verordnung jünger als 65 Jahre alt waren, ergab sich eine durchschnittliche tägliche Tragedauer von 22,51 Stunden (Standardabweichung 2,02 Stunden, Median 23,51 Stunden), für die 65- bis 79-Jährigen von 22,70 Stunden (Standardabweichung 2,20 Stunden, Median 23,59 Stunden) und für die Patienten, welche älter als 80 Jahre alt waren, von 23,41 Stunden (Standardabweichung 0,86 Stunden, Median 23,76 Stunden). Der p-Wert ergab mit 0,302 keine statistische Signifikanz. Die genannten Ergebnisse sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 22 Tragedauer pro Tag (altersbezogen)

	≤ 64 a	65-79 a	≥ 80 a	p-Wert
Mittelwert, h	22,51	22,70	23,41	0,302
Standardabweichung, h	2,02	2,20	0,86	-
Median, h	23,51	23,59	23,76	-

Die durchschnittliche Gesamttragedauer betrug für die erste Altersgruppe (≤ 64 Jahre) 68,58 Tage (Standardabweichung 43,22 Tage, Median 68 Tage), für die zweite Altersgruppe (65 bis 79 Jahre) 58,23 Tage (Standardabweichung 30,66 Tage, Median 63 Tage) und für die dritte Altersgruppe (≥ 80 Jahre) 51,70 Tage (Standardabweichung 33,64 Tage, Median 50 Tage). Auch hier zeigte sich bei einem p-Wert von 0,411 keine statistische Signifikanz. Die besagten Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 23 Gesamttragedauer (altersbezogen)

	≤ 64 a	65-79 a	≥ 80 a	p-Wert
Mittelwert, d	68,58	58,23	51,70	0,411
Standardabweichung, d	43,22	30,66	33,64	-
Median, d	68	63	50	-

4.4 Explorative Datenanalyse

Zunächst erfolgte eine Analyse der Hauptdiagnosegruppen in Bezug auf eventuell vorhandene Unterschiede.

Bezüglich ihrer Abhängigkeit zueinander, wurden die Daten weiterführend untersucht. Hierbei wurde insbesondere überprüft, ob die zugrundeliegenden myokardialen Grunderkrankungen sowie Begleitdiagnosen Einfluss auf die Verbesserung der LVEF und der sich hieraus ergebenden Indikation zur ICD-Implantation hatten. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich eine Korrelation zwischen Geschlecht und Alter mit der LVEF-Entwicklung herstellen lässt.

Ein Hauptaugenmerk lag auf der Anzahl der Patienten, bei denen bereits nach zwei Monaten optimaler Herzinsuffizienztherapie eine ausreichende Verbesserung der LV-Funktion erreicht werden konnte, sodass keine Indikation mehr zur LifeVest®- und ICD-Versorgung bestand.

Nicht zuletzt erfolgte eine Nachbeobachtung auf eventuell erlittene Komplikationen.

Die statistische Signifikanz (p-Wert) wurde ebenfalls anhand von Kreuztabellenanalysen einschließlich „Exakter Test nach Fisher“ – für die Abhängigkeit ordinalskalierten Variablen – sowie anhand einfaktorieller Varianzanalysen (ANOVA) – für die Abhängigkeit intervall- und ordinalskalierten Variablen – ermittelt und in den entsprechenden Tabellen mit angeführt. Auch hier wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant eingestuft.

4.4.1 Analyse der Hauptdiagnosegruppen

Die Hauptdiagnosegruppen wurden in Bezug auf Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung, des Alters, der Häufigkeit der Nebendiagnosen, der LVEF sowie der Tragedauer der LifeVest® miteinander verglichen. Um die Testgenauigkeit zu verbessern und die Wahrscheinlichkeit für Fehlinterpretationen in der in diesem Unterkapitel erfolgten Analyse zu minimieren, wurde auch hier die Gruppe der Myokarditis – aufgrund der sehr geringen Fallzahl (vier Patienten) – in die Gruppe der NICM integriert. Unter Zusammenfassung der beiden Gruppen NICM und Myokarditis ergab sich ein Anteil von 57,69 % (n = 60) für die ICM und 42,31 % (n = 44) für die NICM. Das Durchschnittsalter lag in der Gruppe der ICM bei 70,88 Jahren, wohingegen die Patienten in der Gruppe der NICM durchschnittlich 65,57 Jahre alt waren (p = 0,021). Der Männeranteil lag bei den Patienten mit ICM bei 86,67 % (n = 52) und bei Patienten mit NICM bei 72,73 % (n = 32), der entsprechende Frauenanteil betrug in der Gruppe der ICM 13,33 % (n = 8) und in der Gruppe der NICM 27,27 % (n = 12) (p = 0,084).

In der Gruppe der ICM wiesen 73,33 % (n = 44) und in der Gruppe der NICM 61,36 % (n = 27) der Patienten eine arterielle Hypertonie auf (p = 0,209). Bezogen auf die

Nebendiagnose des Diabetes mellitus ergab sich ein Anteil von 66,67 % (n = 40) bei Patienten mit ICM und von 27,27 % (n = 12) bei Patienten mit NICM ($p = < 0,001$). Bei den Suchterkrankungen zeigte sich bei Patienten mit ICM in 58,33 % (n = 35) der Fälle und bei Patienten mit NICM in 65,91 % (n = 29) ein Nikotinabusus ($p = 0,541$), wohingegen bei 23,33 % (n = 14) der Patienten mit ICM und bei 36,36 % (n = 16) der Patienten mit NICM ein Alkoholabusus vorlag ($p = 0,190$). In der Gruppe der ICM wiesen 45 % (n = 27) der Patienten eine Niereninsuffizienz auf, in der Gruppe der NICM war dies bei 27,27 % (n = 12) der Patienten der Fall ($p = 0,070$).

Die vor Beginn der LifeVest®-Verordnung ermittelte LVEF betrug in der Gruppe der ICM im Durchschnitt 27,83 % und in der Gruppe der NICM 26,52 % ($p = 0,302$). In der Abschlussuntersuchung im Rahmen des endgültigen Entscheides für oder gegen eine ICD-Implantation ergab sich für die Patienten mit ICM eine LVEF von durchschnittlich 37,13 %, bei Patienten mit NICM betrug die gemessene LVEF 40,77 % ($p = 0,111$). Dies entsprach einer durchschnittlichen Verbesserung der LVEF von 9,30 % in der Gruppe der ICM und von 14,25 % in der Gruppe der NICM ($p = 0,032$).

Die Patienten mit ICM trugen die LifeVest® im Durchschnitt 56,45 Tage und die Patienten mit NICM 66,16 Tage ($p = 0,178$). Bei der Tragedauer pro Tag ergab sich für die Gruppe der ICM eine durchschnittliche Nutzung von 22,95 Stunden und in der Gruppe der NICM von 22,52 Stunden ($p = 0,270$).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24 Analyse der Hauptdiagnosegruppen

	ICM	NICM	p-Wert
Gesamt, % (n)	57,69 (60)	42,31 (44)	-
Ø Patientenalter, a	70,88	65,57	0,021
Männeranteil, % (n)	86,67 (52)	72,73 (32)	0,084
Frauenanteil, % (n)	13,33 (8)	27,27 (12)	0,084
Arterielle Hypertonie, % (n)	73,33 (44)	61,36 (27)	0,209
Diabetes mellitus, % (n)	66,67 (40)	27,27 (12)	< 0,001
Nikotinabusus, % (n)	58,33 (35)	65,91 (29)	0,541
Alkoholabusus, % (n)	23,33 (14)	36,36 (16)	0,190
Niereninsuffizienz, % (n)	45 (27)	27,27 (12)	0,070
Ø LVEF (initial), %	27,83	26,52	0,302
Ø LVEF (Abschlusskontrolle), %	37,13	40,77	0,111
Ø LVEF-Verbesserung, %	9,30	14,25	0,032
Ø Gesamttragedauer, d	56,45	66,16	0,178
Ø Tragedauer pro Tag, h	22,95	22,52	0,270

Eine schematische Darstellung der signifikanten Ergebnisse aus Tabelle 24 sind für das durchschnittliche Patientenalter in Abbildung 10, für die Nebendiagnose des Diabetes mellitus in Abbildung 11 und für die durchschnittliche LVEF-Verbesserung in Abbildung 12 aufgeführt.

Abbildung 10 Durchschnittliches Patientenalter in den Hauptdiagnosegruppen

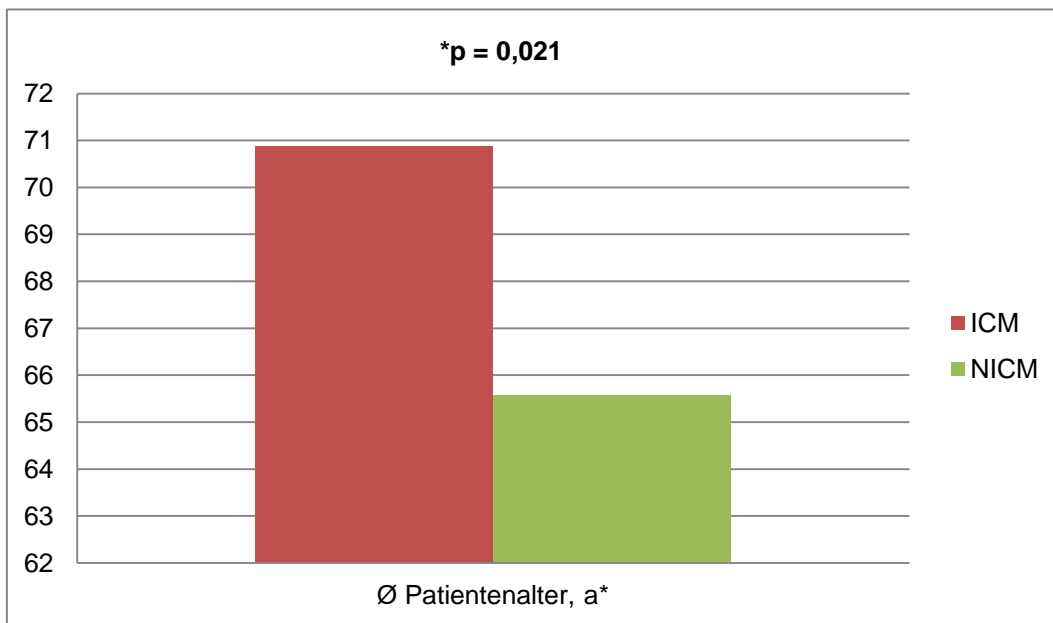


Abbildung 11 Häufigkeit des Diabetes mellitus in den Hauptdiagnosegruppen

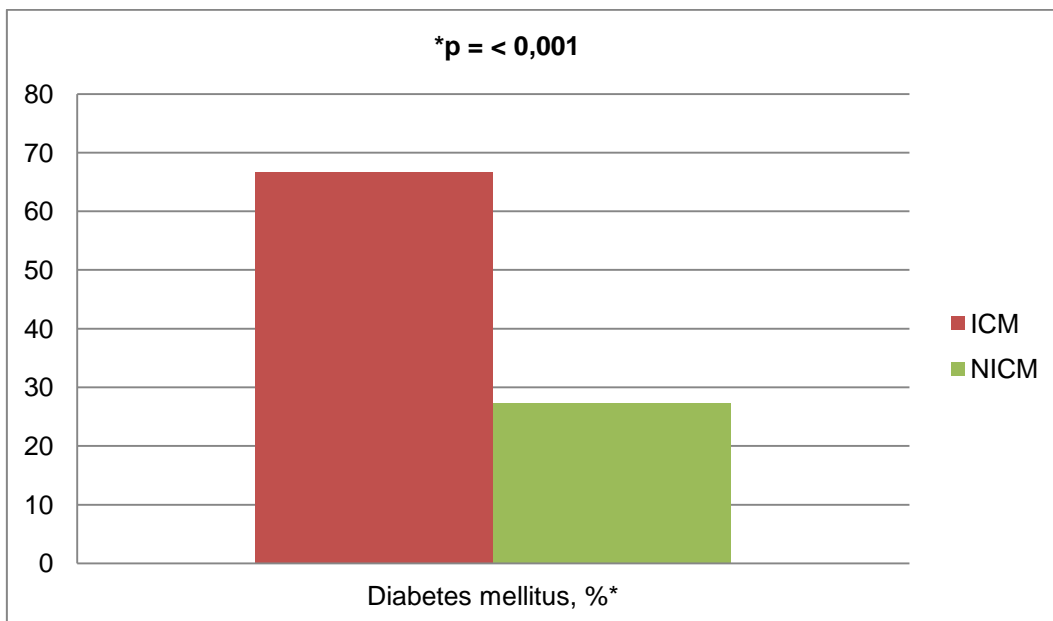
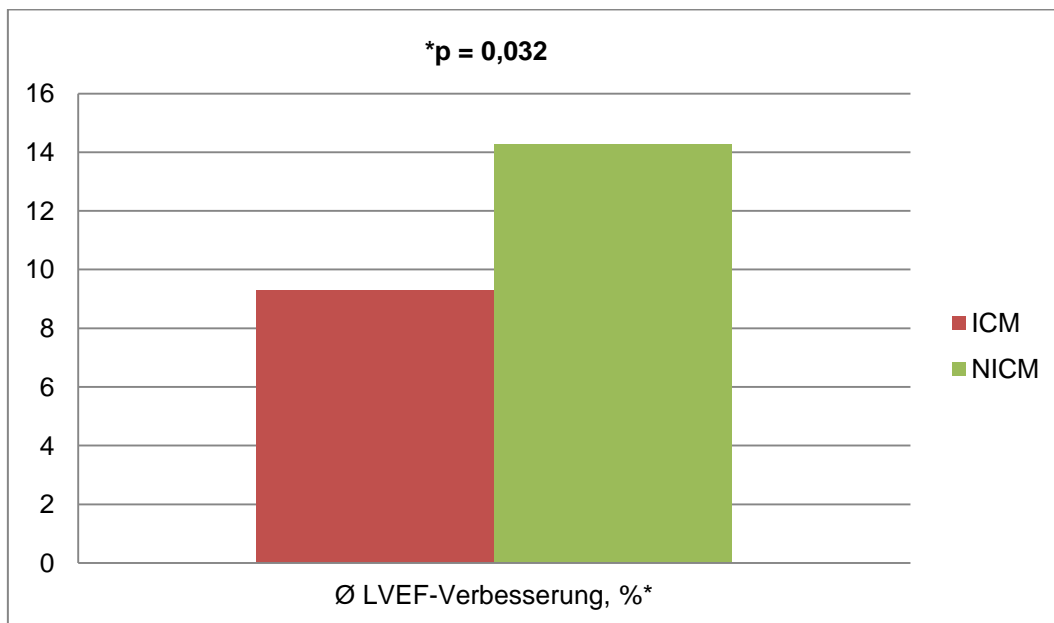


Abbildung 12 Durchschnittliche LVEF-Verbesserung in den Hauptdiagnosegruppen



4.4.2 Analyse der Korrelation der myokardialen Grunderkrankungen, Begleiterkrankungen sowie Patientenalter und -geschlecht mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion

Es wurde weiterführend untersucht, bei welchen Patienten letztlich aufgrund einer fortbestehend hochgradig reduzierten LV-Funktion die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde und ob diesbezüglich Unterschiede in den jeweiligen Patientengruppen bestanden.

Insgesamt zeigte sich – nach Abschluss der WCD-Verordnung – bei 36,54 % (n = 38) der Patienten die Indikation zur ICD-Implantation, wohingegen bei 63,46 % (n = 66) keine Indikation mehr bestand. Die Indikation zur ICD-Implantation wurde gemäß ESC-Leitlinie gestellt, falls trotz Durchführung einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie für drei Monate eine LVEF von ≤ 35 % fortbestand. Darüber hinaus erfolgte bei denjenigen Patienten, bei denen bereits in den ersten Kontrolluntersuchungen nach ein bzw. zwei Monaten keine entsprechende Verbesserung der linksventrikulären Funktion – entsprechend den eingangs beschriebenen Kriterien – festgestellt werden konnte, die Indikationsstellung bereits zu einem früheren Zeitpunkt.

Bezogen auf das Geschlecht wurde bei 35,71 % (n = 30) der Männer und bei 40 % (n = 8) der Frauen die Indikation zur ICD-Implantation gestellt, bei 64,29 % (n = 54) der Männer und bei 60 % (n = 12) der Frauen bestand zum Abschluss der Untersuchung keine Indikation mehr (p = 0,798).

Das durchschnittliche Alter in der Gruppe der Patienten mit Indikationsstellung zur ICD-Implantation betrug 70,74 Jahre, wohingegen die Patienten, welche eine Verbesserung der LVEF > 35 % aufwiesen, im Durchschnitt 67,42 Jahre alt waren ($p = 0,164$).

Bei den gebildeten Altersgruppen wurde bei den Patienten bis 64 Jahre in 27,78 % ($n = 10$) der Fälle die Indikation zur ICD-Implantation gestellt, wohingegen bei 72,22 % ($n = 26$) der Patienten keine Indikation mehr bestand ($p = 0,204$). In der Gruppe der 65- bis 79-Jährigen zeigte sich bei 60,42 % ($n = 29$) der Patienten eine ausreichende Verbesserung der linksventrikulären Funktion, wohingegen bei 39,58 % ($n = 19$) der Patienten die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde ($p = 0,683$). Bei Patienten, welche 80 Jahre oder älter waren, erfolgte letztlich bei 45 % der Patienten ($n = 9$) die Indikationsstellung zur ICD-Implantation, bei 55 % ($n = 11$) war eine Verbesserung der LVEF > 35 % zu sehen ($p = 0,442$).

In der Gruppe der ICM bestand in 58,33 % ($n = 35$) der Fälle nach optimaler Herzinsuffizienzmedikation keine Indikation mehr zur ICD-Implantation, wohingegen bei 41,67 % ($n = 25$) der Patienten bei fortbestehender hochgradig reduzierter LV-Funktionsstörung anhand der eingangs definierten Kriterien die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde ($p = 0,223$). Bei Patienten mit der Hauptdiagnose NICM erfolgte in 32,50 % der Fälle ($n = 13$) die Indikationsstellung zur ICD-Implantation, bei 67,50 % ($n = 27$) war eine Operation nicht mehr indiziert ($p = 0,536$). Alle Patienten, die aufgrund einer Myokarditis behandelt wurde, zeigten im Verlauf eine Verbesserung der LVEF > 35 % ($p = 0,294$).

Außerdem erfolgte eine Auswertung im Hinblick auf etwaigen Einfluss der Nebendiagnosen auf die Entwicklung der linksventrikulären Funktion. Hier zeigte sich bei Patienten mit Diabetes mellitus, dass bei 22 Patienten (42,31 %) die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde, bei 30 Personen (57,69 %) konnte eine Verbesserung der LVEF > 35 % ermittelt werden ($p = 0,231$). In der Gruppe der Patienten mit arterieller Hypertonie ergab sich, dass bei 26 Patienten (36,62 %) die Indikationsstellung zur ICD-Implantation erfolgte sowie 45 Patienten (63,38 %) eine adäquate Verbesserung der linksventrikulären Funktion aufwiesen ($p = 1$). Bei den Patienten, welche an einer chronischen Niereninsuffizienz litten, wurde in 35,90 % der Fälle ($n = 14$) die Indikation zur ICD-Implantation gestellt, bei 64,10 % der Patienten ($n = 25$) bestand keine Indikation mehr ($p = 1$). Bei Patienten mit zusätzlichen Suchterkrankungen wurde – wie bereits erwähnt – zwischen chronischem Nikotin- sowie Alkoholabusus unterschieden. Bei den Rauchern erfolgte bei 21 Patienten (32,81 %) entsprechend der oben genannten Kriterien die Indikationsstellung zur ICD-Implantation, 43 Patienten (67,19 %) zeigten nach optimaler Herzinsuffizienztherapie eine Verbesserung der LVEF > 35 % ($p = 0,403$). Bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus wurde in 43,33 % der Fälle ($n = 13$) die

Indikation zur ICD-Implantation, in 56,67 % der Fälle (n = 17) wurde, bei adäquater Verbesserung der linksventrikulären Funktion, keine Indikation gestellt (p = 0,377).

Nicht zuletzt erfolgten ein Vergleich der LVEF-Werte, welche zu Beginn und in der Kontrolluntersuchung gemessen wurden, sowie ein Vergleich der LVEF-Entwicklung zwischen der Gruppe der Patienten mit letztlich erfolgter Indikationsstellung zur ICD-Implantation und denjenigen Patienten, bei denen nach verbesserter LV-Funktion > 35 % keine Indikation zur ICD-Implantation mehr bestand. Die initial ermittelte LVEF ergab einen durchschnittlichen Wert von 26,92 % für die Patienten, welche letztlich in den Kontrolluntersuchungen eine Verbesserung der LVEF > 35 % zeigten, und von 27,89 % für diejenigen Patienten mit im Verlauf erfolgter Indikationsstellung zur ICD-Implantation (p = 0,457). In der Gruppe der Patienten, bei denen die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde, zeigte sich in den Kontrolluntersuchungen eine durchschnittliche LVEF von 29,24 %, bei den Patienten, welche nach optimaler Herzinsuffizienzmedikation keine Indikation zur ICD-Implantation mehr aufwiesen, verbesserte sich die LVEF auf durchschnittlich 44,11 % (p = < 0,001). Somit ergab sich durchschnittlich ein LVEF-Anstieg von 1,34 % bei den Patienten mit Indikationsstellung zur ICD-Implantation und von 17,18 % bei jenen Patienten, welche keine Indikation zur Operation mehr aufwiesen (p = < 0,001).

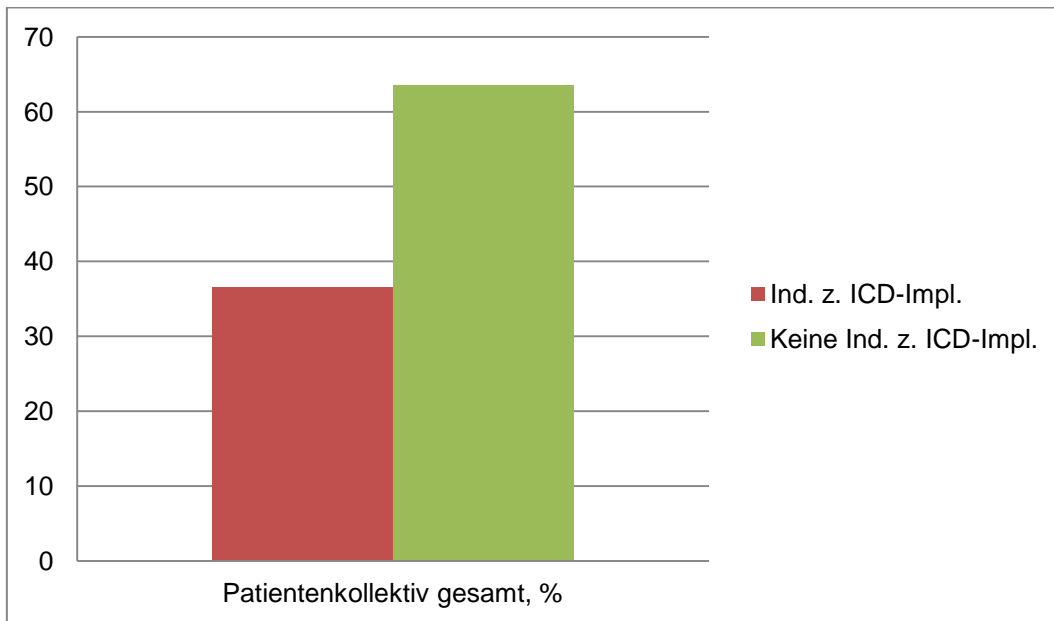
Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf Patientengeschlecht und -alter, Haupt- und Nebendiagnosegruppen sowie gemessene LVEF

	KEINE Ind. z. ICD-Impl.	Ind. z. ICD-Impl.	p-Wert
Gesamt, % (n)	63,46 (66)	36,54 (38)	-
Männer, % (n)	64,29 (54)	35,71 (30)	0,798
Frauen, % (n)	60 (12)	40 (8)	0,798
Durchschnittliches Patientenalter, a	67,42	70,74	0,164
Altersgruppe < 65 a, % (n)	72,22 (26)	27,78 (10)	0,204
Altersgruppe 65-79 a, % (n)	60,42 (29)	39,58 (19)	0,683
Altersgruppe ≥ 80 a, % (n)	55 (11)	45 (9)	0,442
ICM, % (n)	58,33 (35)	41,67 (25)	0,223
NICM, % (n)	67,50 (27)	32,50 (13)	0,536
Myokarditis, % (n)	100 (4)	0 (0)	0,294
Diabetes, % (n)	57,69 (30)	42,31 (22)	0,231
Hypertonie, % (n)	63,38 (45)	36,62 (26)	1,000
Nikotinabusus, % (n)	67,19 (43)	32,81 (21)	0,403
Alkoholabusus, % (n)	56,67 (17)	43,33 (13)	0,377
Niereninsuffizienz, % (n)	64,10 (25)	35,90 (14)	1,000
Durchschnittliche LVEF (initial), %	26,92	27,89	0,457
Durchschnittliche LVEF (Kontrolle), %	44,11	29,24	< 0,001
Durchschnittliche LVEF-Verbesserung, %	17,18	1,34	< 0,001

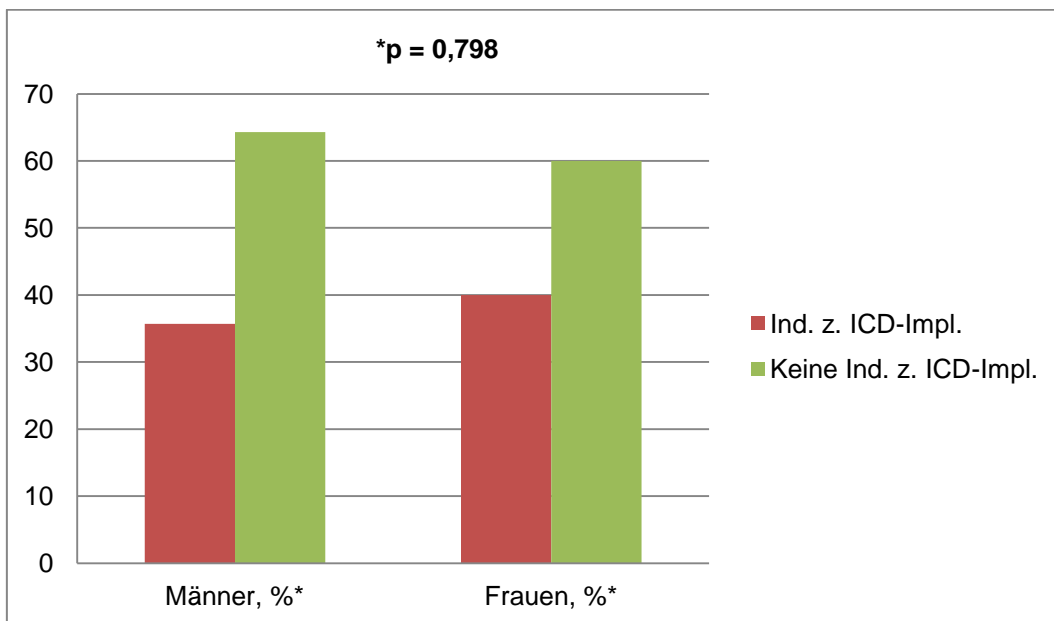
Die Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation für das gesamte Patientenkollektiv ist in Abbildung 13 dargestellt.

Abbildung 13 Indikationsstellung zur ICD-Implantation im gesamten Patientenkollektiv



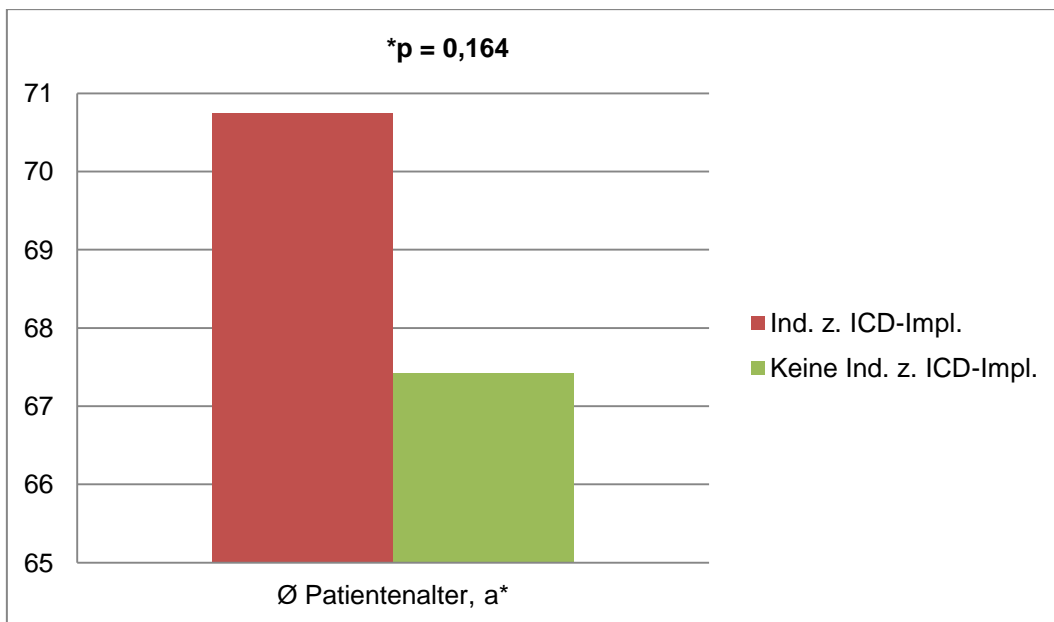
Die Unterschiede in der Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation im Hinblick auf das Patientengeschlecht sind in Abbildung 14 dargestellt.

Abbildung 14 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf das Patientengeschlecht



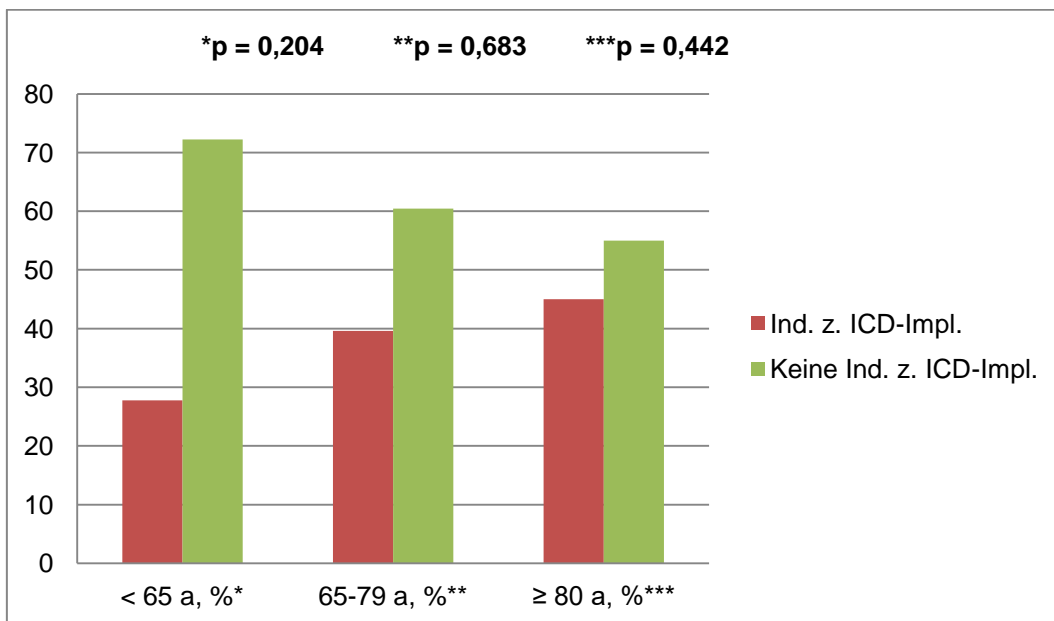
Das Durchschnittsalter für die Patienten, bei denen trotz optimaler medikamentöser Therapie die LV-Funktion weiterhin hochgradig eingeschränkt war und somit die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde, und für die Patienten, bei denen bei verbesserter LVEF > 35 % keine Indikation mehr bestand, ist in Abbildung 15 dargestellt.

Abbildung 15 Durchschnittliches Patientenalter bei gestellter bzw. nicht mehr bestehender Indikation zur ICD-Implantation



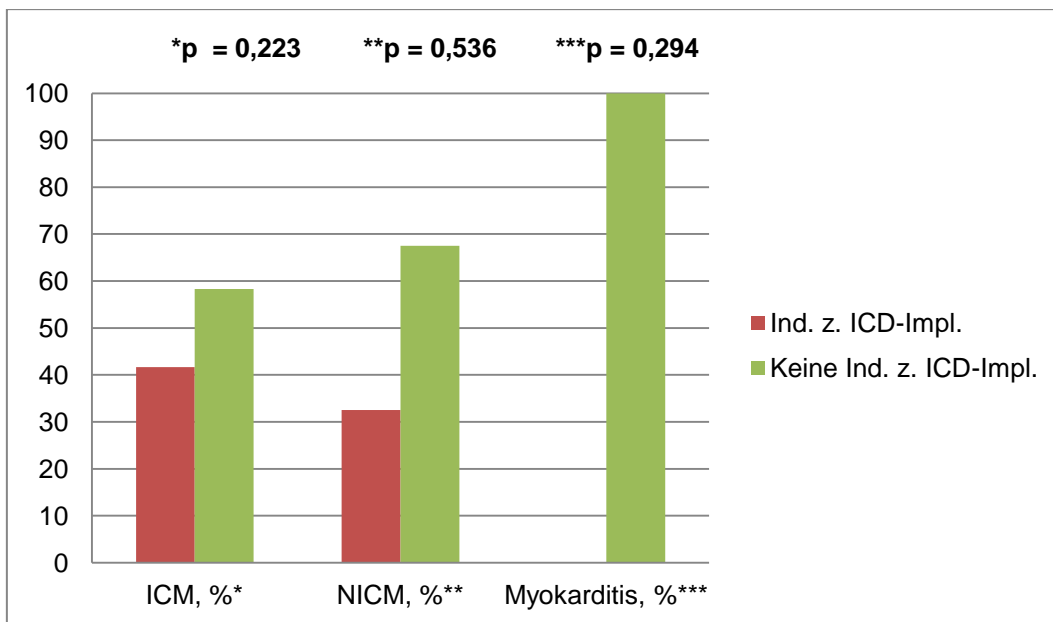
Die Differenzen in der Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation im Hinblick auf die gebildeten Altersgruppen sind in Abbildung 16 zusammengefasst.

Abbildung 16 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Altersgruppen



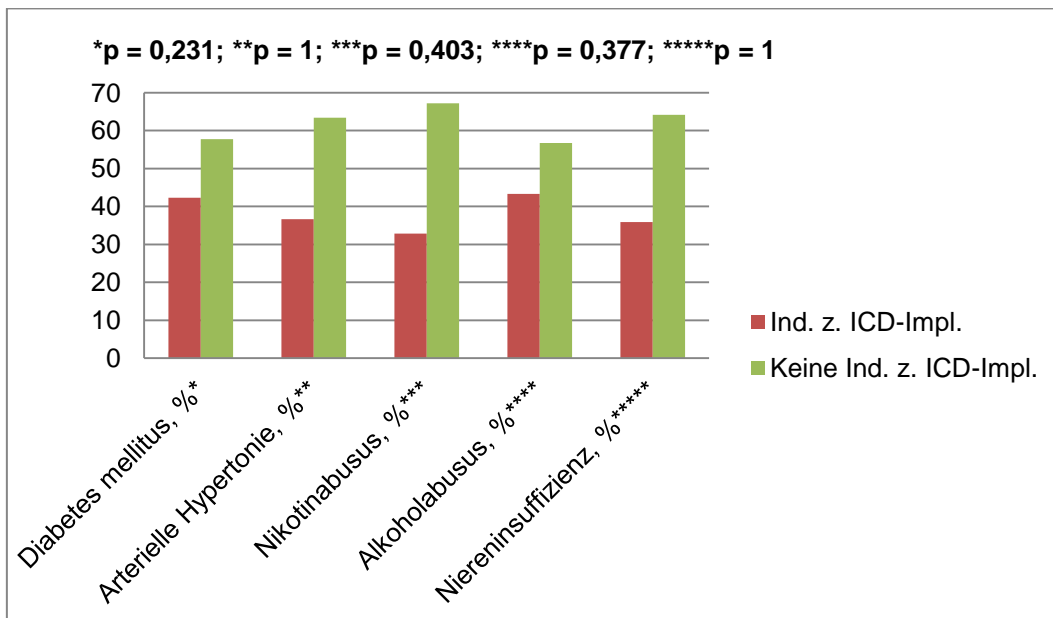
Eine schematische Darstellung der Indikationsstellung zur ICD-Implantation in den Hauptdiagnosegruppen findet sich in Abbildung 17.

Abbildung 17 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Hauptdiagnosegruppen



Eine Aufschlüsselung der Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Korrelation mit den Nebendiagnosen ist in Abbildung 18 dargestellt.

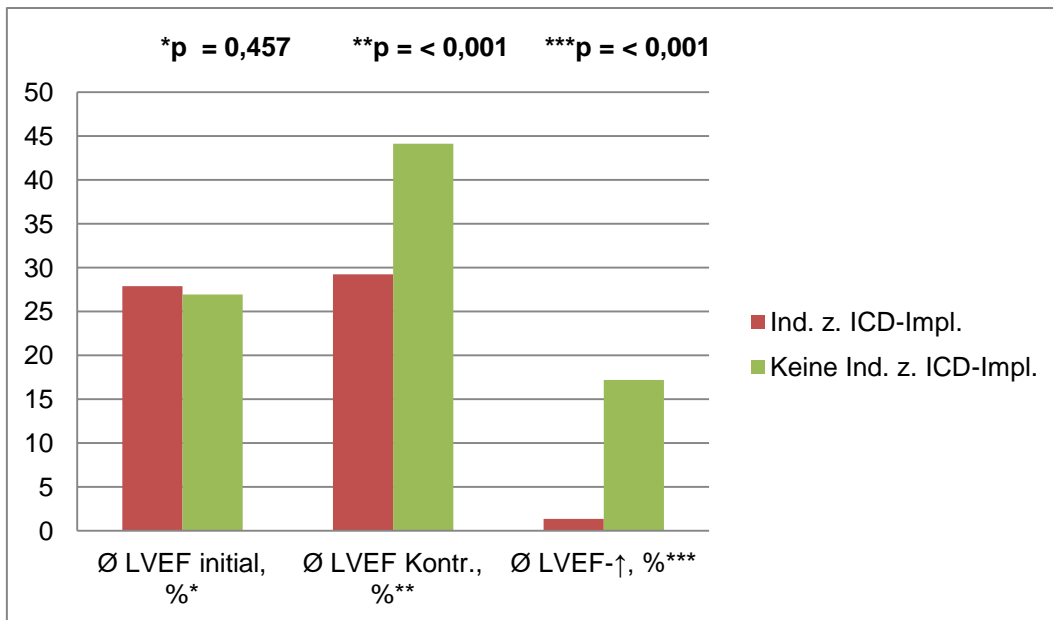
Abbildung 18 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Nebendiagnosegruppen



Die LVEF, welche vor Beginn der LifeVest®-Verordnung und in der Abschlussuntersuchung im Durchschnitt ermittelt wurde sowie die durchschnittliche

LVEF-Verbesserung für Patienten, bei denen letztlich die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde oder bei denen keine Indikation mehr bestand, sind in Abbildung 19 aufgeführt.

Abbildung 19 Initiale LVEF, Kontroll-LVEF sowie LVEF-Verbesserung bei Patienten mit gestellter bzw. nicht mehr bestehender Indikation zur ICD-Implantation



4.4.3 Analyse der Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Abhängigkeit von der WCD-Tragedauer

Es erfolgte eine Analyse der Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die eingangs gebildeten Gruppen der Tragedauer pro Tag sowie der Gesamttragedauer.

In der Gruppe der Patienten mit einer Tragedauer bis 22 Stunden pro Tag wurde bei fortbestehend hochgradiger Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion bei 7 Patienten (35 %) die Indikation zur ICD-Implantation gestellt, wohingegen bei 13 Patienten (65 %) keine Indikation zur Implantation mehr bestand ($p = 1$). In der Gruppe der Patienten mit einer Tragedauer über 22 Stunden pro Tag wurde bei 31 Patienten (36,90 %) die Indikation zur Implantation gestellt, bei 53 Patienten (63,10 %) verbesserte sich die LVEF auf > 35 %, sodass keine Indikation mehr zur ICD-Implantation bestand ($p = 1$).

Darüber hinaus wurde die Gesamttragedauer bezogen auf die LVEF-Entwicklung, mit hieraus resultierender Indikationsstellung bzw. nicht mehr bestehender Indikation zur ICD-Implantation, analysiert. In der Gruppe der Patienten, welche die LifeVest® bis zu 30 Tage trugen, wurde anhand der eingangs definierten Kriterien bei 7 Patienten (30,43 %) die Indikation zur ICD-Implantation gestellt, bei 16 Patienten (69,57 %) konnte

die WCD-Versorgung ohne ICD-Implantation bei Verbesserung der LVEF > 35 % beendet werden ($p = 0,625$). Bei den Patienten, die die LifeVest® bis zu 60 Tage trugen, bestand bei 14 Patienten (53,85 %) keine Indikation mehr zur Weiterverordnung des WCD, bei 12 Patienten (46,15 %) erfolgte – aufgrund unzureichender Verbesserung der LVEF trotz ausdosierter oder nicht tolerierter Dosiserhöhung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie – die Indikationsstellung zur ICD-Implantation ($p = 0,250$). In der Gruppe, in der die LifeVest® für weitere 30 Tage (61 bis 90 Tage) verordnet wurde, wurde bei 10 Patienten (26,32 %) die leitliniengerechte Indikation zur ICD-Implantation gestellt, wohingegen bei 28 Patienten (73,68 %) keine Indikation mehr bestand ($p = 0,139$). Bei den Patienten, welche mehr als 90 Tage mittels WCD versorgt wurden, wurde bei 9 Patienten (52,94 %) die leitliniengerechte Indikation zur ICD-Implantation gestellt, bei 8 Patienten (47,06 %) bestand aufgrund einer ausreichenden Verbesserung der LV-Funktion keine Indikation mehr ($p = 0,169$).

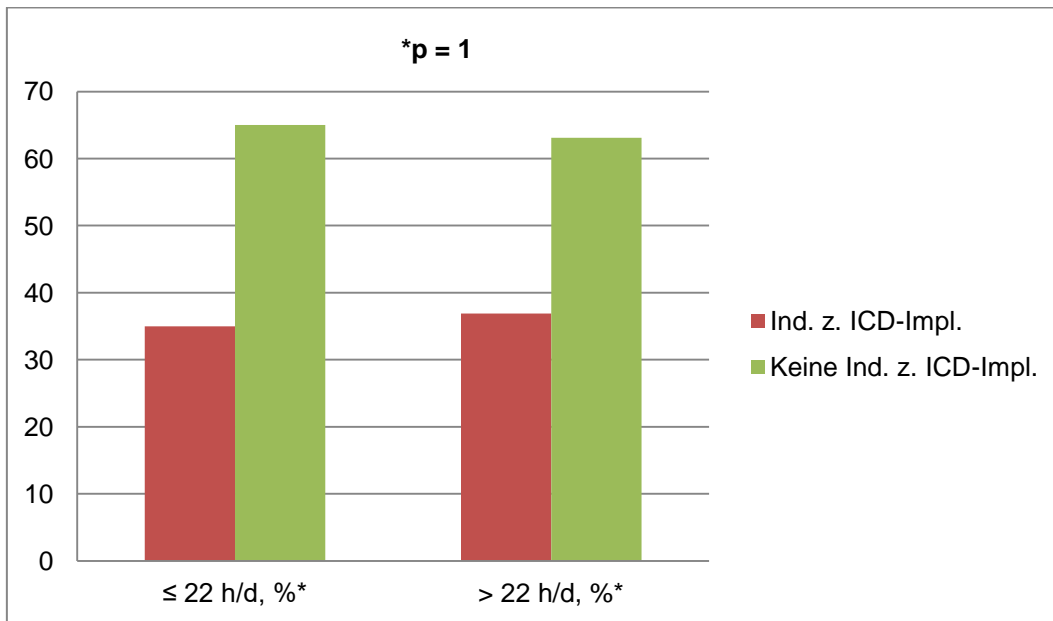
Die vorgenannten Ergebnisse sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Tragedauer pro Tag sowie die Gesamttragedauer

	KEINE Ind. z. ICD-Impl. % (n)	Ind. z. ICD-Impl. % (n)	p-Wert
Tragedauer ≤ 22 h/d	65,00 (13)	35,00 (7)	1,000
Tragedauer > 22 h/d	63,10 (53)	36,90 (31)	1,000
Gesamttragedauer ≤ 30 d	69,57 (16)	30,43 (7)	0,625
Gesamttragedauer 31-60 d	53,85 (14)	46,15 (12)	0,250
Gesamttragedauer 61-90 d	73,68 (28)	26,32 (10)	0,139
Gesamttragedauer > 90 d	47,06 (8)	52,94 (9)	0,169

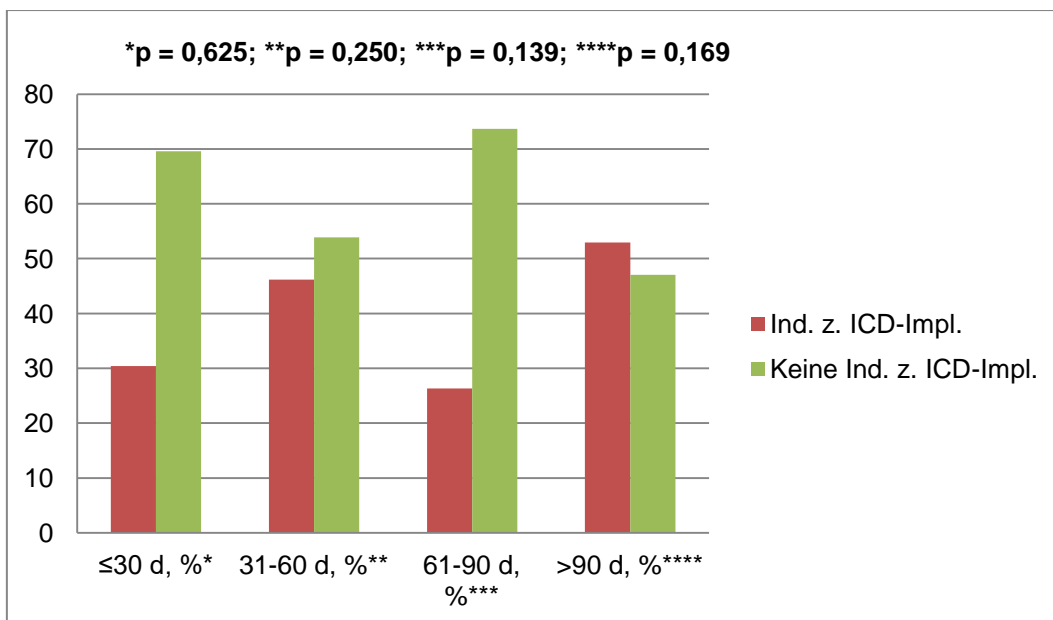
Eine schematische Darstellung der genannten Ergebnisse, differenziert nach der Tragedauer pro Tag, ist in Abbildung 20 zu finden.

Abbildung 20 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Tragedauer pro Tag



Die Daten zur Auswertung der Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation bezogen auf die Gesamttragedauer sind in Abbildung 21 dargestellt.

Abbildung 21 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Gesamttragedauer



Somit lässt sich zusammenfassen, dass bereits nach zwei Monaten optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie für 28,85 % unserer Patienten (n = 30) aufgrund einer Verbesserung der LVEF > 35 % keine Indikation mehr zur ICD-Implantation bestand und die Verordnung des WCD beendet werden konnte.

4.4.4 Follow-up der ICD-Empfänger

Nach erfolgter ICD-Implantation (n = 38) wurden 78,95 % der Patienten (n = 30) in der ICD-Ambulanz des Klinikums Sankt Georg nachbeobachtet. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug $362 \pm 89,5$ Tage. In diesem Intervall ergab sich kein Anhalt für eine ICD-bezogene Komplikation. Zudem kam es weder zu adäquaten noch inadäquaten Schockabgaben.

5 Diskussion

5.1 Deskriptive Statistik

5.1.1 Patientengeschlecht

In der Verteilung der Probanden hinsichtlich des Geschlechts ergab sich im untersuchten Patientenkollektiv ein deutlich höherer Anteil an männlichen Patienten (80,77 %, n = 84). Dieser Anteil zeigt eine deutliche Diskrepanz zu der generellen geschlechtsbezogenen Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen [39]. In einer Pressemitteilung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) wird ein Männeranteil von 57,80 % angegeben [39]. Diese Zahlen spiegeln allerdings sämtliche Diagnosen des kardiovaskulären Formenkreises wieder. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch Patienten untersucht, die an Herzerkrankungen mit bereits strukturellen Herzveränderungen sowie eingeschränkter LVEF litten.

In einer Arbeit von Cauwenberghs et al. zeigten sich hinsichtlich der generellen Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz keine Unterschiede im Hinblick auf das Patientengeschlecht [40]. Es wurde jedoch beschrieben, dass Männer häufiger eine Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) entwickelten, wohingegen die Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) häufiger bei Frauen auftrat [40]. Auch Savarese et al. legten dar, dass bei ihren Patienten eine HFrEF häufiger bei Männern als bei Frauen vorlag [41]. Zusätzlich äußerten die Autoren die Vermutung, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede aufgrund ungleicher Studienpopulationen noch unterschätzt wurden [41].

Da bei den Patienten der vorliegenden Arbeit eine HFrEF diagnostiziert wurde, erscheint der Anteil an männlichen Probanden vor diesem Hintergrund demnach nachvollziehbar und vergleichbar mit Patientenkollektiven an anderen Krankenhäusern.

Als Erklärungsansatz für die höhere Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Männern kann ein von ihnen gepflegter – im Vergleich zu Frauen – „ungesünderer“ Lebensstil dienen. Dieser Umstand erhöht in der Konsequenz die Wahrscheinlichkeit, Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems zu entwickeln. Dies wurde auch in einem Bericht des Robert-Koch-Instituts in Kooperation mit dem statistischen Bundesamt dargestellt [42] und kann demzufolge ebenfalls als Erklärung für den höheren Anteil männlicher Patienten in der durchgeführten Studie dienen.

5.1.2 Patientenalter

In der vorgelegten Studie ist zudem der relativ hohe Altersdurchschnitt der untersuchten Patienten auffällig (68,63 Jahre). Dieser Umstand ist allerdings durchaus nachvollziehbar, da mit steigendem Lebensalter die generelle Prävalenz für bestimmte Erkrankungen steigt. Dies gilt im Speziellen für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, was ebenfalls durch das Robert-Koch-Institut belegt wurde [43].

Im Hinblick auf geschlechtsbezogene Abweichungen ergibt sich hinsichtlich des durchschnittlichen Patientenalters kein relevanter Unterschied (68,29 Jahre bei Männern, 70,10 Jahre bei Frauen; $p = 0,534$).

5.1.3 Hauptdiagnosen

Betrachtet man die Verteilung der Hauptdiagnosen zeigt sich, dass die meisten Patienten, denen eine LifeVest® verordnet wurde, an einer ischämischen Kardiomyopathie litten (57,69 %), gefolgt von der nicht-ischämischen Kardiomyopathie (38,46 %). Auch dieser Unterschied erscheint vor dem Hintergrund plausibel, dass in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ein höherer Männeranteil zu verzeichnen ist und Männer grundsätzlich häufiger an einer HFrEF aufgrund einer ischämischen Kardiomyopathie leiden [41].

Die genannten Anteile decken sich zudem mit vorangegangenen Studien.

So konnte in einer Metaanalyse, welche im „European Heart Journal“ publiziert wurde, festgestellt werden, dass in der Gruppe von Patienten mit HFrEF ein Anteil von 59 % eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz aufwies [44]. Unsere Ergebnisse unterstreichen somit erneut die große Bedeutung der ICM für die Entwicklung einer HFrEF.

Eine Sonderform bildet die Gruppe der Patienten mit Myokarditis. In der vorliegenden Arbeit war der Anteil mit 3,85 % der Patienten (n = 4) sehr gering, was zum einen dadurch erklärbar ist, dass dieses Krankheitsbild seltener im klinischen Alltag auftritt und zum anderen durch den Umstand, dass nur den Patienten mit schwerem Verlauf und hochgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion eine LifeVest® verordnet wurde.

Wie bereits Kühl et al. 2012 feststellten, ist die Myokarditis jedoch ein sehr heterogenes Krankheitsbild mit nicht sicher bekannter Prävalenz, sodass eine hohe Dunkelziffer zu vermuten ist: *„Aufgrund der uncharakteristischen Beschwerdesymptomatik und ihrer klinisch nicht unterscheidbaren ätiologischen Faktoren ist die Prävalenz infektiöser und nichtinfektiöser Ursachen der Myokarditis nicht bekannt.“* [45]

Zudem geben Kühl et al. an: *„Akute Myokarditiden sprechen auf eine symptomatische Herzinsuffizienzmedikation meist nur unzureichend an und weisen trotz Behandlung eine hohe Letalität auf.“* [45]

Diese Aussagen decken sich jedoch nicht mit den Erkenntnissen unserer Studie. Hier zeigte sich ein gutes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz. In der Gruppe der Patienten, welche als myokardiale Grunderkrankung eine Myokarditis aufwiesen, konnte in allen Fällen eine Verbesserung der LVEF ≥ 35 % verzeichnet werden, sodass bei keinem der untersuchten Patienten die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde. Da jedoch die Fallzahl für diese Gruppe von Patienten in unserer Studie wie bereits erwähnt sehr gering war, ist eine Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der Betroffenen nicht möglich und sind weiterführende Studien in diesem Bereich als notwendig zu erachten. Zudem werden in o. g. Arbeit von Kühl et al. neuere Aspekte der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie nicht berücksichtigt.

Bei der Verteilung der Hauptdiagnosen nach Geschlecht ergab sich bei den Männern ein deutlich häufigeres Auftreten der ischämischen Kardiomyopathie (61,90 %) gegenüber der nicht-ischämischen Kardiomyopathie (33,33 %). Sämtliche Myokarditis-Fälle konnten männlichen Probanden zugeordnet werden. Bei den Frauen ergab sich ein umgekehrtes Verhältnis (40 % ischämische Kardiomyopathie, 60 % nicht-ischämische Kardiomyopathie). Dieser Umstand ist unter anderem mit dem bereits erwähnten „ungesünderen“ Lebenswandel von Männern zu erklären.

Hinzu kommen jedoch auch biologische – beispielsweise hormonelle – Unterschiede. Auch vorangegangene Arbeiten bescheinigen Frauen eine geringere Prävalenz der koronaren Herzerkrankung [40, 41, 46]. Die unterschiedliche Geschlechterverteilung in unseren Hauptdiagnosegruppen erreicht zwar keine statistische Signifikanz ($p = 0,084$), die prozentualen Differenzen erscheinen aufgrund o. g. Ausführungen jedoch plausibel.

5.1.4 Nebendiagnosen

Betrachtet man die Nebendiagnosen, ergeben sich ebenfalls auffällige Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung. In Bezug auf die arterielle Hypertonie verwundert es nicht, dass 68,27 % der Studienteilnehmer diese Begleiterkrankung in ihrer Krankengeschichte aufweisen, da sich dieser Umstand bereits durch die hohe Prävalenz in der deutschen Bevölkerung erklären lässt. In einer Datenerhebung, welche im Jahr 2017 im „Journal of Health Monitoring“ veröffentlicht wurde, konnte eine entsprechend hohe Erkrankungsrate belegt werden [47]. Die Autoren gaben eine Prävalenz von 31,8 % für Männer und Frauen über die gesamte deutsche Bevölkerung an [47]. Betrachtet man in der vorliegenden Studie die einzelnen Altersgruppen, fällt bei der Gruppe der ≥ 65 -Jährigen auf, dass sogar bei 63,8 % der Frauen und bei 65,1 % der Männer ein arterieller Hypertonus vorlag [47]. Die etwas höhere Häufigkeit, welche in unserer – am Klinikum Sankt Georg in Leipzig durchgeführten – Studie festgestellt wurde, lässt sich auch dadurch begründen, dass zusätzlich eine höhere Prävalenz in den neuen Bundesländern belegt werden konnte [47]. Der arterielle Hypertonus ist zudem als Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit sowie für weitere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. Apoplex etc.) anzusehen [48].

Hinzu kommt, dass die Erkrankung aufgrund des oft asymptomatischen Verlaufs seitens der Patienten häufig unterschätzt wird, was wiederum zu Incompliance in der Medikamenteneinnahme führen kann. In einer Datenerhebung, welche in der Abteilung für Allgemeinmedizin an der Universität Göttingen durchgeführt wurde, zeigte sich bei lediglich 61 % der Patienten eine gute Compliance, die übrigen Patienten zeigten Defizite im Hinblick auf die Medikamenteneinnahme [49].

Die genannten Zahlen und unsere Ergebnisse belegen die große Bedeutung dieser Erkrankung für den klinischen Alltag im Allgemeinen sowie für die Entwicklung einer HFrEF – wie in unserer Studie vorliegend – im Speziellen.

Ähnlich verhält es sich mit der Nebendiagnose des Diabetes mellitus.

In unseren Ergebnissen zeigte sich, dass 50 % der Patienten an einem Diabetes mellitus litten, wohingegen bei 50 % kein Diabetes mellitus vorlag. In der Gruppe der Patienten mit ICM wiesen sogar 66,67 % der Patienten diese Nebendiagnose auf. Es ist belegt, dass Diabetes mellitus das Risiko erhöht, kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln [50].

Die Relevanz dieses Krankheitsbildes für Ärzte und Patienten wird somit erneut untermauert.

Das geringere Auftreten dieser Erkrankung in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zur arteriellen Hypertonie lässt sich durch die allgemein geringere Prävalenz in der deutschen Bevölkerung erklären [51].

Bezüglich des chronischen Nikotinabusus zeigte sich ein zu erwartendes Resultat. Die meisten unserer Patienten (61,54 %) wiesen diese Nebendiagnose auf. Dies entspricht gängigen Erkenntnissen, dass Rauchen als ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gilt [52, 53]. Zusätzlich wurde beschrieben, dass durch das Rauchen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Diabetes mellitus besteht [53], dessen Einfluss auf unser Patientenkollektiv bereits erläutert wurde.

Da nach Angaben der WHO Herz-Kreislauf-Erkrankungen weltweit die Haupttodesursache bilden [52], verdeutlichen die genannten Daten und Ausführungen wiederholt den enormen gesundheitsgefährdenden Einfluss des Nikotinabusus.

Die Diagnose eines chronischen Alkoholabusus wurde in unserer Studie gestellt, wenn dieser bereits in Vor-Epikrisen beschrieben wurde oder wenn im ärztlichen Aufnahmeprotokoll ein täglicher Alkoholkonsum seitens der Patienten angegeben wurde.

Im erhobenen Datensatz zeigte sich ein Anteil von 28,85 % der Patienten, welche diese Nebendiagnose aufwiesen. Die Frage nach dem Alkoholkonsum wird in der Anamnese erfahrungsgemäß jedoch häufig unzureichend durch die Patienten beantwortet. Darüber hinaus wird, bspw. aus Gründen des zeitlichen Drucks, die Frage nach Genussmitteln von Seiten der Ärzte unter Umständen ausgelassen. Nicht zu vergessen ist die Stigmatisierung durch die Erkrankung. Die Dunkelziffer ist daher vermutlich höher einzuschätzen.

Betrachtet man diese Nebendiagnose differenzierter, zeigt sich anhand vorangegangener Studien ein diskrepantes Bild.

Wurde in der Vergangenheit phasenweise ein geringer Alkoholkonsum als potentiell gesundheitsfördernd angesehen, konnten Griswold et al. in einer großen Metaanalyse, welche 2018 im „Lancet“ veröffentlicht wurde, belegen, dass mit steigendem Alkoholkonsum sowohl das Risiko steigt, zu versterben, als auch das Risiko, durch Krankheit Lebensjahre zu verlieren [54]. Dieser Effekt ließ sich zwar in erster Linie für Krebserkrankungen und Infektionserkrankungen (z.B. Tuberkulose) belegen und war für die Entwicklung einer ischämischen Kardiomyopathie weniger stark ausgeprägt. Zudem konnte ein geringer protektiver Effekt in Bezug auf die ischämische Kardiomyopathie sowie Diabetes mellitus bei Frauen gezeigt werden [54]. Die Autoren kommen jedoch insgesamt zu dem Schluss, dass die geringen protektiven Effekte das generelle Gesundheitsrisiko durch Alkoholkonsum nicht aufwiegen können und somit auch der Konsum geringer Mengen Alkohol als insgesamt gesundheitsschädigend eingestuft werden muss [54].

Allerdings muss für unsere Patienten berücksichtigt werden, dass der Alkoholkonsum in Deutschland in den vergangenen Jahrzehnten stetig gesunken ist. Wurden im Jahre 1990

noch 50 g Alkohol am Tag von Männern und 36 g am Tag von Frauen konsumiert, ergeben aktuelle Veröffentlichungen Mengen von 40 g pro Tag für Männer und 29 g pro Tag für Frauen [54].

Insbesondere vor diesem Hintergrund erscheint die Häufigkeit des Alkoholabusus in unserem Patientenkollektiv erschreckend hoch. Ein entsprechender Einfluss auf die Entwicklung einer HFrEF ist demzufolge anzunehmen.

Eine chronische Niereninsuffizienz wurde bei 37,50 % unserer Patienten dokumentiert. Dieser Umstand ist auf der einen Seite wenig überraschend, da Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko haben, kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln und dieser Effekt sich mit progredienter Verschlechterung der Nierenfunktion sogar noch verstärkt [55]. Demgegenüber muss jedoch gestellt werden, dass die Prävalenz einer Niereninsuffizienz um ein Vielfaches geringer ausfällt, als beispielsweise die der „Volkskrankheiten“ arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, wodurch in der Folge das geringere Auftreten der Nierenschwäche in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv – im Vergleich zu diesen beiden Erkrankungen – erklärt werden kann [56].

Girndt et al. konnten bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) jedoch eine Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion von lediglich 13 % nachweisen, was deutlich unter unserer Häufigkeitsverteilung liegt.

Die chronische Niereninsuffizienz scheint somit ebenfalls eine wesentliche Rolle bei unseren Patienten gespielt zu haben, eine HFrEF zu entwickeln.

Betrachtet man die Nebendiagnosen in Hinblick auf die Geschlechterverteilung, zeigt sich bei der arteriellen Hypertonie sowie beim Diabetes mellitus kein auffälliger Unterschied.

Bei den Nebendiagnosen Nikotin- und Alkoholabusus bestätigt sich der bereits genannte „ungesündere“ Lebenswandel der männlichen Patienten. Unsere männlichen Studienteilnehmer wiesen signifikant häufiger einen Nikotinabusus auf (69,05 % bei den Männern, 30 % bei den Frauen, $p = 0,002$). Beim Alkoholabusus zeigte sich zwar lediglich eine grenzwertige Signifikanz (33,33 % bei den Männern, 10 % bei den Frauen, $p = 0,053$), die prozentuale Häufung bei unseren männlichen Patienten erscheint aufgrund der o. g. Ausführungen jedoch plausibel und relevant.

Bei der Nebendiagnose der Niereninsuffizienz fällt ebenfalls ein zumindest tendenzieller Unterschied in der Geschlechterverteilung auf. Bei 45 % der Frauen wurde diese Nebendiagnose dokumentiert, wohingegen lediglich 35,71 % der Männer eben jene aufwiesen ($p = 0,452$). Vergleicht man diese Zahlen mit vorangegangenen Datenerhebungen, ist dieser Umstand überraschend, da beispielsweise Girndt et al. eine

in allen Altersgruppen höhere Prävalenz für eine eingeschränkte Nierenfunktion für Männer nachweisen konnten – zumindest im Falle der zusätzlichen Berücksichtigung einer relevanten Albuminurie [56].

Die weiblichen Patienten waren in unserem Kollektiv jedoch deutlich unterrepräsentiert, was zu einer verzerrten Darstellung und dem Auftreten dieses prozentualen Unterschiedes geführt haben kann, auch unter Berücksichtigung der fehlenden statistischen Signifikanz.

5.1.5 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Betrachtet man die LVEF, welche vor Therapiebeginn und in der abschließenden Kontrolluntersuchung für jeden einzelnen Patienten bestimmt wurde, ergeben sich keine überraschenden Abweichungen von den Erwartungen des Autors. Entsprechend der Indikationsstellung für die Verordnung einer LifeVest® ergibt sich für die Ejektionsfraktion vor Therapiebeginn ein Mittelwert von 27,28 %. In den Kontrollen zeigte sich eine durchschnittliche Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion um 11,39 %. Bei allen Patienten wurde, wie zu Beginn erläutert, eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienztherapie mit anschließender engmaschiger Kontrolle und Dosisanpassung der Medikation in unserer Herzinsuffizienzambulanz eingeleitet. Zudem handelte es sich bei allen Patienten um die Erstdiagnose einer HF_rEF ohne entsprechende Vormedikation bzw. ohne leitliniengerechte optimierte Herzinsuffizienztherapie, sodass o. g. LVEF-Entwicklung plausibel erscheint und die Wirksamkeit der vorgenannten Medikation unterstreicht.

Hinsichtlich der ermittelten LVEF ergab sich nach geschlechtsbezogener Auswertung ebenfalls ein zu erwartendes Ergebnis. In der Gruppe der männlichen Patienten zeigte sich – im Vergleich zu unseren weiblichen Patienten – sowohl eine tendenziell höhere LVEF vor Therapiebeginn (27,75 bei den Männern, 25,30 % bei den Frauen, $p = 0,123$) als auch in der Kontrolluntersuchung (39,35 % bei den Männern, 35,85 % bei den Frauen, $p = 0,223$). Somit ergab sich eine etwas höhere durchschnittliche Verbesserung der LVEF (11,60 % bei den Männern, 10,55 % bei den Frauen, $p = 0,223$). Die Differenzen sind jedoch statistisch nicht signifikant und können auch verfahrensbedingt sein, da die echokardiographische Messung der LVEF unter Umständen untersucherabhängig ausfallen kann [37]. Durch standardisierte Untersuchungen sollte dieser Umstand zwar vermieden werden, kann jedoch für unsere Studie nicht vollends ausgeschlossen werden. Vor diesem Hintergrund ergibt sich somit kein sicherer Anhalt für geschlechtsbezogene Unterschiede bei den ermittelten LVEF-Werten.

5.1.6 WCD-Schockabgaben

Die Bestimmung der Schockabgaben während der Tragezeit ergab, dass bei zwei Patienten eine potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung detektiert wurde, sodass eine WCD-Schockabgabe erforderlich war, was einem Anteil von 1,92 % entspricht.

Bei beiden Patienten kam es bereits nach dem ersten Schock zu einer Terminierung des vorliegenden Kammerflimmerns.

In Bezug auf vorangegangene Datenerhebungen reiht sich dieser Anteil in die Ergebnisse anderer Autoren ein. Kutyifa et al. konnten in ihrer 2015 veröffentlichten Studie (WEARIT-II Registry) beispielsweise belegen, dass bei 1,1 % der mit einer LifeVest® versorgten Patienten eine adäquate WCD-Schockabgabe erfolgte [33]. Auch in der bereits erwähnten VEST-Studie kam es bei 1,3 % der Patienten zu einem adäquaten Schock [35].

Inadäquate Schockabgaben durch den WCD zeigten sich im Beobachtungszeitraum bei unserer Kohorte nicht. Eine mögliche Erklärung hierfür ist zum einen, dass alle Patienten im Vorfeld durch geschultes Personal ausführlich in die Bedienung des WCD eingeführt wurden, sodass die Patienten suffizient in der Lage waren, nicht notwendige Schockabgaben durch den WCD zu unterbinden. Zum anderen wurden für die Programmierung der LifeVest® eher restriktive Einstellungen gewählt, basierend auf den Erkenntnissen von Moss et al. aus der MADIT-RIT-Studie [57]. Hierdurch könnte die Zahl der Fehlalarme und somit die Gefahr inadäquater Schockabgaben reduziert worden sein.

Gemessen an den vorliegenden Daten der durchgeführten Studie müssten somit 52 Patienten mit einer LifeVest® versorgt werden, um eine bei einem Patienten auftretende, potentiell lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmie zu terminieren.

Betrachtet man die beiden Patienten, welche eine adäquate Schockabgabe durch die LifeVest® erhielten, fällt auf, dass beide Patienten weiblichen Geschlechts waren, beide die Hauptdiagnose ICM sowie die Nebendiagnosen Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus aufwiesen und die Schockabgabe innerhalb der ersten 50 Tage nach Beginn der WCD-Verordnung erfolgte. Für ein aussagekräftiges Ergebnis – beispielsweise zur Erstellung eines Risikoprofils für die Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien – wären jedoch größere Fallzahlen notwendig, da im untersuchten Rahmen aufgrund des zahlenmäßig eingeschränkten Patientenkollektivs mit 104 Patienten statistisch valide Schlussfolgerungen diesbezüglich nicht möglich sind.

5.2 WCD-Tragedauer

5.2.1 Gesamtragedauer

Die durchschnittliche Gesamtragedauer im Patientenkollektiv betrug 60,56 Tage (Median 62 Tage).

Dieses Ergebnis ist erstaunlich, da die WCD-Tragedauer in vorangegangenen Publikationen deutlich länger war. Im WEARIT-II Registry betrug die Gesamtragedauer beispielsweise mindestens 90 Tage [33].

Eine mögliche Erklärung für die kürzere Gesamtragedauer in unserer Studie besteht darin, dass in den vergangenen Jahren die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie um weitere Medikamente – wie Sacubitril/Valsartan, welches seit Januar 2016 in Deutschland verfügbar ist – ergänzt wurde. Am Klinikum Sankt Georg in Leipzig kommt dieses Präparat ebenfalls leitliniengerecht zum Einsatz [38], was zu einer stärkeren und schnelleren Verbesserung der LVEF > 35 % geführt haben und somit die geringere Gesamtragedauer erklären könnte. Der Nutzen von Sacubitril/Valsartan konnte beispielsweise durch McMurray et al. in der PARADIGM-HF-Studie belegt werden [58]. Es konnte hier nachgewiesen werden, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche leitliniengerecht Enalapril erhielt, eine hochsignifikante Verbesserung der Gesamt-Mortalität erzielt werden konnte [58]. Auch die Mortalität, bezogen auf kardiovaskuläre Ursachen, konnte hochsignifikant reduziert werden [58]. Zusätzlich wurden eine Risiko-Reduktion für Hospitalisierung aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz sowie eine Verbesserung der Symptomatik der Herzinsuffizienz nachgewiesen [58].

Eine ähnliche Ansicht wird von Andries et al. vertreten, die in einer Übersichtsarbeit verschiedene Substanzklassen der Herzinsuffizienzmedikation beleuchteten. Die Autoren kamen hier zu dem Schluss, dass Sacubitril/Valsartan eine Verbesserung der bis dato etablierten Therapie darstellt [59].

Es gibt jedoch auch kritische Stimmen, was den Einsatz von Sacubitril/Valsartan im klinischen Alltag betrifft. So wurde in einem Artikel der „Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)“ in „Arzneiverordnung in der Praxis“ diskutiert, dass die genannten positiven Effekte lediglich in einem streng vorselektierten Patientenkollektiv nachgewiesen werden konnten [60]. Das Patientenkollektiv bestand beispielsweise nur zu einem geringen Anteil aus weiblichen Probanden (21 % in der Sacubitril/Valsartan-Gruppe und 22,6 % in der Enalapril-Gruppe), zudem war das Durchschnittsalter vergleichsweise niedrig (63,8 Jahren) und es waren überwiegend Patienten mit gering ausgeprägter

Symptomatik eingeschlossen (71,6 % NYHA II in der Sacubitril/Valsartan-Gruppe sowie 69,3 % in der Enalapril-Gruppe) [58].

Außerdem wird kritisch angemerkt, dass oben genannte Verbesserungen durch Sacubitril/Valsartan nicht in vollem Umfang auf Westeuropa übertragen werden können, da sich der positive Effekt vorwiegend im nord- und lateinamerikanischen sowie im zentral- und osteuropäischen Raum zeigte [58, 60].

Die Frage, ob der vermehrte Einsatz von Sacubitril/Valsartan zur Reduktion der Gesamtragedauer am Klinikum St. Georg beigetragen hat, lässt sich somit abschließend nicht sicher beantworten.

Zudem wurden unsere Patienten engmaschigeren Nachkontrollen unterzogen. So wurden unsere Patienten im Durchschnitt bereits 30 Tage nach Entlassung zur ersten Kontrolluntersuchung in unsere Herzinsuffizienz wiedereinbestellt. Hier erfolgte neben der echokardiographischen Kontrolle der LVEF auch eine zeitnahe Anpassung der Herzinsuffizienztherapie, was – im Vergleich zum WEARIT-II Registry [33] – die Gesamtragedauer ebenfalls deutlich verkürzt haben kann.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die kürzere Gesamtragedauer in der vorliegenden Untersuchung besteht darin, dass die Patienten im Rahmen der regelmäßigen Kontrollen sowie im Aufklärungsgespräch im Vorfeld der LifeVest®-Verordnung auf die Wichtigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme hingewiesen wurden, was die Compliance sowie die damit einhergehende Wirksamkeit der Herzinsuffizienztherapie erhöht haben kann. Als ein Faktor kann ebenfalls angesehen werden, dass die Informations- und Aufklärungsgespräche in der Regel im Beisein eines Angehörigen erfolgten, was zu einem verbesserten Verständnis bezüglich der geplanten Therapie beigetragen haben kann. Außerdem standen den Patienten – durch die Anbindung an die Ambulanz für schwere Herzinsuffizienz des Klinikums Sankt Georg sowie durch Service-Mitarbeiter der Firma Zoll® – Ansprechpartner zur Verfügung, um bei Rückfragen und auftretenden Problemen zeitnah Abhilfe zu schaffen.

Dass Compliance maßgeblich zum Erfolg einer Therapie beitragen kann, wurde unter anderem durch die WHO beschrieben [61]. In einem Report wurde die Therapieadhärenz anhand mehrerer Erkrankungen thematisiert. Hierzu zählte auch die arterielle Hypertonie, welche für das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit von zentraler Bedeutung ist, nicht zuletzt in Bezug auf die Herzinsuffizienzmedikation und als Nebendiagnose bzw. Risikofaktor. In dem WHO-Report wird mehrfach betont, dass die regelmäßige Einnahme der vorgesehenen Medikation einen entscheidenden Einfluss sowohl auf den weiteren gesundheitlichen Verlauf als auch auf die Folgekosten der Patientenversorgung hat:

„In patients with hypertension, adherence to treatment recommendations has a major impact on health outcomes and the costs of care.“ [61]. Dieser Einfluss wird nicht nur für die arterielle Hypertonie postuliert. Als „take-home message“ verdeutlicht die WHO die Adhärenz der Patienten als einen maßgeblichen Faktor für eine effektive Therapie: „Poor adherence to long-term therapies severely compromises the effectiveness of treatment making this a critical issue in population health both from the perspective of quality of life and of health economics.“ [61]

In einer Übersichtsarbeit von Krousel-Wood et al. aus dem Jahre 2004 wird ebenfalls betont, dass patientenseitige Non-Adhärenz zur verordneten Therapie zu schlechter Blutdruck-Kontrolle mit entsprechenden Komplikationen führt [62].

Demgegenüber soll hier jedoch angemerkt werden, dass die Verbesserung der Compliance durch verschiedene Maßnahmen, wie beispielsweise engmaschige Kontrollen sowie Aufklärungs- und Informationsgespräche, bislang unzureichend untersucht und bewiesen worden ist. In einer Metaanalyse von Nieuwlaat et al., welche 2014 einem Update unterzogen wurde und insgesamt 182 randomisierte kontrollierte Studien untersuchte, zeigten sich diesbezüglich sehr unterschiedliche Ergebnisse [63]. Lediglich in fünf Studien konnte eine Verbesserung von Adhärenz und klinischem Verlauf durch verschiedene Interventionen belegt werden, z.B. Unterstützung und Beratung durch Ärzte und Pharmazeuten, Hilfe bei der Medikamenteneinnahme, Hilfe durch Angehörige etc. [63].

Es lässt sich dennoch schlussfolgern, dass durch gezielte Informations- und Aufklärungsgespräche, engmaschige Nachkontrollen sowie das Vorhalten von Ansprechpartnern die Akzeptanz einer Therapie gestärkt und letztlich die Wirksamkeit einer Therapie positiv beeinflusst werden kann.

Betrachtet man die Gesamttragedauer fällt auf, dass mit den Gruppen der Patienten mit einer Tragedauer bis 30 Tage und von 31 bis 60 Tage knapp die Hälfte unserer Patienten (22,12 % und 25 %) die tragbare Defibrillatorweste tatsächlich in den ersten zwei Monaten nach Verordnung, unter Berücksichtigung der o. g. Kriterien, wieder ablegen konnten; wohingegen 36,54 % der Patienten einem entsprechend längeren Therapie- und Verordnungsregime unterzogen wurden (61 bis 90 Tage). Bei diesen Patienten zeigte sich in den echokardiographischen Kontrolluntersuchungen jedoch bereits ein positiver Trend der linksventrikulären Pumpfunktion, sodass nach neuerlicher Anpassung der medikamentösen Therapie der WCD für einen weiteren Monat verordnet wurde. Dies entspricht – wie bereits eingangs beschrieben – dem Vorgehen in der PROLONG-Studie, in der Patienten bei bereits verbesserter aber noch hochgradig reduzierter LVEF ebenfalls einem verlängerten Therapiearm zugeführt wurden [32]. Auch

hier erfolgte jedoch zunächst die Verordnung des WCD für 90 Tage mit ggf. anschließender Verlängerung [32]. Wie oben erläutert scheint eine engmaschigere Nachkontrolle der Patienten die Gesamttragedauer und somit auch die Kosten der Therapie deutlich reduzieren zu können.

Die Gruppe unserer Patienten, welche die tragbare Defibrillatorweste für mehr als 90 Tage verordnet bekamen, bildete mit 16,35 % den geringsten Anteil und war Einzelfallentscheidungen vorbehalten, bei denen unter Berücksichtigung der bisherigen Entwicklung noch Steigerungspotential in der Herzinsuffizienzmedikation mit Aussicht auf eine weitere LVEF-Verbesserung zu sehen war.

Beim Vergleich der geschlechtsbezogenen Gesamttragedauer zeigt sich bei den Männern mit einer durchschnittlichen Verordnung von 62,24 Tagen (Median 63 Tage) und bei den Frauen von 53,50 Tagen (Median 45 Tage) allenfalls ein tendenzieller Unterschied. Die beschriebene Differenz scheint bei fehlender statistischer Signifikanz ($p = 0,335$) jedoch nicht relevant zu sein.

Betrachtet man die Gesamttragedauer in Bezug auf die gebildeten Altersgruppen konnte beobachtet werden, dass in der Gruppe der Patienten, welche im Untersuchungszeitraum jünger als 65 Jahre waren, der WCD im Durchschnitt 68,58 Tage (Median 68 Tage), in der Gruppe der 65- bis 79-Jährigen im Durchschnitt 58,23 Tage (Median 63 Tage) und in der Gruppe der Patienten, welche 80 Jahre oder älter waren, durchschnittlich 51,70 Tage (Median 50 Tage) getragen wurde. Eine mögliche Erklärung für die genannten Unterschiede könnte sein, dass bei jüngeren Patienten mit bereits gebesserter aber noch hochgradig eingeschränkter LVEF ($\leq 35\%$) in den Folgeuntersuchungen noch häufiger Steigerungspotential in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie gesehen wurde bzw. weitere Dosiserhöhungen der Medikation seitens der älteren Patienten schlechter toleriert wurden, was zu einer verlängerten Verordnung des WCD bei den jüngeren Patienten geführt haben kann. Einschränkend muss jedoch auch hier die fehlende statistische Signifikanz aufgeführt werden ($p = 0,411$), sodass die Unterschiede ebenfalls vorgetäuscht sein können.

5.2.2 WCD-Tragedauer pro Tag

Von entscheidender Bedeutung für die Wirksamkeit eines WCD ist die Compliance, auf die anhand der durchschnittlichen Tragedauer pro Tag Rückschlüsse gezogen werden kann. Die Patienten wurden im Vorfeld angehalten, die externe Defibrillator-Weste über den Tag so lange wie möglich zu tragen, idealerweise durchgehend und lediglich mit Unterbrechung zur Körperpflege. In der ermittelten Tragedauer pro Tag konnte eine

durchschnittliche Tragedauer von 22,77 Stunden ermittelt werden. Dieses Ergebnis deckt sich jedoch nur zum Teil mit den Erkenntnissen vorangegangener Datenerhebungen. So kamen beispielsweise Kutiyfa et al. im WEARIT-II Registry hinsichtlich der Tragedauer pro Tag auf eine vergleichbare Tragedauer von 22,5 Stunden pro Tag [33]. Vergleicht man hingegen unsere Ergebnisse mit den Erkenntnissen der bereits erwähnten VEST-Studie, zeigt sich in unserer Kohorte eine deutlich bessere Compliance hinsichtlich der durchschnittlichen täglichen Tragedauer (22,77 Stunden vs. 14 Stunden) [35]. Da die LifeVest® nur von Nutzen ist, wenn sie auch tatsächlich getragen wird, verdeutlicht dies erneut die Notwendigkeit einer verständlichen Aufklärung sowie adäquaten Nachbetreuung der Patienten, um die Akzeptanz und damit auch die Effektivität einer WCD-Therapie zu gewährleisten.

Beim Vergleich von geschlechtsbezogenen Unterschieden zeigt sich bei den Männern mit einer tägliche Nutzungsdauer von 22,76 Stunden (Standardabweichung 1,93 Stunden, Median 23,54 Stunden) und bei den Frauen von 22,80 Stunden (Standardabweichung 2,11 Stunden, Median 23,80 Stunden) keine signifikante Differenz ($p = 0,938$). Dies unterstreicht ebenfalls die gute Compliance unserer Patienten.

Die Untersuchung der täglichen Tragedauer in Bezug auf das Patientenalter ergab in der ersten Altersgruppe (≤ 64 Jahre) eine Nutzung von 22,51 Stunden (Median 23,51 Stunden), in der zweiten Altersgruppe (65-79 Jahre) von 22,70 Stunden (Median 23,59 Stunden) und der dritten Altersgruppe (≥ 80 Jahre) von 23,41 Stunden (Median 23,76 Stunden). Demzufolge ergaben sich keine signifikanten altersbedingten Unterschiede in der täglichen Nutzung der LifeVest® ($p = 0,302$). Wie bereits erwähnt wurden die Patienten noch in unserer Klinik ausführlich in der Handhabung des WCD unterwiesen. Hierbei wurde zudem sichergestellt, dass die Patienten die LifeVest® eigenständig bedienen konnten, was die adäquate Nutzung und gute Compliance – insbesondere bei den älteren Patienten – erklären kann.

Zusammenfassend lässt sich somit unterstreichen, dass mittels entsprechender Informations- und Aufklärungsgespräche sowie regelmäßiger Nachsorge die Compliance verbessern kann, gemessen an der WCD-Tragedauer pro Tag.

5.3 Explorative Datenanalyse

5.3.1 Analyse der Hauptdiagnosegruppen

Wie bereits erläutert, wurde aufgrund der geringen Fallzahl der Myokarditis-Patienten eben jene Gruppe für bestimmte Analysen in die Gruppe der NICM integriert, um so die Unterschiede in den Gruppen der ICM und NICM besser herausarbeiten zu können.

Die genauere Analyse der genannten Hauptdiagnosegruppen zeigte ebenfalls einige interessante Aspekte. Es wurde ein höherer Anteil der ICM (57,69 %) im Vergleich zur NICM (42,31 %) beobachtet. Da Männer häufiger an einer ICM als Ursache einer Herzinsuffizienz leiden [40, 41] und der Männeranteil in unserem Patientenkollektiv mit ca. 81 % sehr hoch war, erscheint diese Verteilung plausibel.

Zudem ergab unsere Auswertung, dass Patienten, welche an einer ICM litten, signifikant älter waren (70,88 Jahre bei ICM, 65,57 Jahre bei NICM, $p = 0,021$), signifikant häufiger einen Diabetes mellitus (66,67 % bei ICM, 27,27 % bei NICM, $p = < 0,001$) und eine signifikant geringere LVEF-Verbesserung (9,35 % bei ICM, 14,25 % bei NICM, $p = 0,032$) im Vergleich zu jenen Patienten aufwiesen, bei denen als Hauptdiagnose eine NICM diagnostiziert wurde [64]. Im Hinblick auf den Altersunterschied kann angeführt werden, dass für die Auswertung die Untergruppe der Myokarditis, welche auch jüngere Patienten betrifft, in die Gruppe der NICM überführt wurde, was den Altersunterschied zwischen Patienten mit ICM und NICM in Teilen erklären kann. Zudem wiesen auch im WEARIT-II Registry Patienten mit ICM ein signifikant höheres Patientenalter auf im Vergleich zu Patienten mit NICM (65 Jahre bei ICM, 59 Jahre bei NICM, $p = < 0,001$) [33]. Kutyifa et al. konnten ebenfalls ein signifikant häufigeres Auftreten von Diabetes mellitus in der Gruppe der Patienten mit ICM detektieren (35 % bei ICM, 20 % bei NICM, $p = < 0,001$). Da der Diabetes mellitus als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer ICM angesehen wird, erscheinen unsere Ergebnisse plausibel und decken sich zumindest in Teilen mit vorangegangenen Datenerhebungen.

Interessant ist, dass Patienten mit NICM in unserer Studie – gemessen an der durchschnittlichen LVEF-Verbesserung – signifikant besser auf eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie ansprachen. In diesem Zusammenhang sei erneut die DANISH-Studie erwähnt [20]. Kober et al. kamen anhand ihrer Daten zu dem Schluss, dass Patienten mit NICM und einer LVEF ≤ 35 % durch eine prophylaktische ICD-Implantation keinen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben hatten im Vergleich zu Patienten, welche keinen ICD erhielten [20]. Es ergab sich zwar eine geringere Mortalität in Bezug auf SCD [20], betrachtet man jedoch die Device-assoziierten Komplikationen (Infektion,

Blutung, Pneumothorax, inadäquate Schocks), scheint dieser Benefit durch die ICD-spezifischen Komplikationen egalisiert worden zu sein.

Bezieht man unsere Daten in diese Überlegung mit ein, erscheint dieser Umstand zusätzlich plausibel, da ein Großteil unserer Patienten mit NICM – nicht zuletzt durch das signifikant bessere Ansprechen auf eine optimale Herzinsuffizienztherapie (LVEF-Verbesserung 14,25 % bei NICM, LVEF-Verbesserung 9,35 % bei ICM, $p = 0,032$) – eine LVEF-Verbesserung > 35 % und somit keine Indikation mehr zur primärprophylaktischen ICD-Implantation gezeigt hat, sodass diese Patientengruppe von einer frühzeitigen Operation, insbesondere unter Berücksichtigung der o.g. Komplikationen, mutmaßlich nicht profitiert hätte.

Aus den Ergebnissen der DANISH-Studie entwickelte sich ein Diskurs, ob die generelle Empfehlung zur ICD-Implantation bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie in den Leitlinien eingeschränkt werden sollte. In einem Onlineartikel auf „kardiologie.org“ – einem Informations- und Wissensportal von DGK, BNK (Bundesverband niedergelassener Kardiologen) und Springer Medizin – kam die Autorin diesbezüglich allerdings zu dem Schluss, dass die ICD-Implantation für Patienten mit NICM weiterhin sinnvoll erscheint, die Empfehlung in Zukunft jedoch individualisiert vorgenommen werden sollte [65], da Kober et al. beispielsweise für jüngere Patienten (< 59 Jahre) Überlebensvorteile nach ICD-Implantation belegen konnten [20]. Anhand dieser Erkenntnisse und unserer Daten wäre ein individuelles Konzept mit zunächst primär konservativem Vorgehen mit Implementierung einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie unter WCD-Schutz sowie engmaschigen Nachkontrollen insbesondere bei Patienten mit NICM diskutabel.

Die übrigen Unterschiede in den zusammengefassten Hauptdiagnosegruppen ergaben zwar keine statistische Signifikanz, tendenziell schienen jedoch Patienten mit ICM eher männlich zu sein, etwas häufiger an arterieller Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz zu leiden, wohingegen die Suchterkrankungen (Nikotin- und Alkoholabusus) prozentual etwas häufiger bei Patienten mit NICM zu finden waren. Im WEARIT-II Registry zeigte sich ebenfalls ein höherer Männeranteil sowie häufigeres Auftreten einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit ICM [33]. Der prozentual höhere Anteil von Patienten mit Suchterkrankungen (Nikotin- und Alkoholabusus) bei NICM scheint jedoch vorgetäuscht zu sein, da insbesondere der Nikotinabusus gemeinhin als ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer ICM gilt.

5.3.2 Analyse der Korrelation der myokardialen Grunderkrankungen mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion

Es zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie prozentual am häufigsten die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde – verglichen mit den Gruppen der Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und Myokarditis sowie bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv. Bei 41,67 % der Probanden wurde letztlich anhand der oben genannten Kriterien die Indikation zur ICD-Versorgung gestellt, was im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit einem Anteil von 36,54 % eine etwas höhere Häufigkeit darstellt ($p = 0,223$). In der Gruppe der Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie lag der Anteil lediglich bei 32,50 % ($p = 0,536$) und in der Gruppe der Patienten mit der Diagnose Myokarditis bestand nach Einleitung einer optimalen Herzinsuffizienztherapie sogar bei keinem der erfassten Patienten mehr eine Indikation zur ICD-Implantation. In der Gruppe der entzündlichen Herzerkrankungen ist dies schon allein deswegen bemerkenswert, da es sich um eine sehr heterogene Gruppe mit unterschiedlichsten Genesen der Erkrankung handelt – beispielsweise ausgelöst durch Autoimmunprozesse, durch bestimmte Medikamente oder durch Infektionen [45]. Zudem wird das Ansprechen auf eine medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie in der Literatur als unzureichend und die Letalität der akuten Myokarditis als hoch beschrieben [45]. Jedoch wiesen lediglich vier unserer Patienten, welche mit einer LifeVest® versorgt wurden, diese Diagnose auf, sodass auf Grundlage der hier erhobenen Daten weiterführende und valide Aussagen diesbezüglich nicht getroffen werden können.

Bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie kann es im Rahmen der Minderperfusion zur Narbenbildung kommen. Zudem konnte belegt werden, dass Patienten nach akutem Myokardinfarkt die empfohlene medikamentöse KHK-Sekundärprophylaxe nur unzureichend einnahmen, wobei die Bereitschaft zur regelmäßigen Medikamenteneinnahme insbesondere ein Jahr nach Ereignis deutlich abnahm [66]. Außerdem ergab unsere Auswertung eine signifikant geringere LVEF-Verbesserung im Vergleich zu Patienten mit NICM. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass sich in der Gruppe der Patienten mit ICM – insbesondere im Vergleich zur NICM – häufiger eine nur unbefriedigende Verbesserung der Ejektionsfraktion durch medikamentöse Therapie erreichen lässt, was die tendenziell häufigere Indikationsstellung zur ICD-Implantation – trotz fehlender statistischer Signifikanz – erklären kann und somit plausibel erscheint.

Bei der nicht-ischämischen Kardiomyopathie liegt hingegen eine Gruppe von verschiedenen Herzerkrankungen vor [67], wobei ein Großteil der Patienten eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) aufweist. Hier liegen – ähnlich wie bei der ischämischen Kardiomyopathie – strukturelle kardiale Veränderungen vor, die zum Teil mit myokardialer Fibrosierung einhergehen. Die Fibrosierung lässt sich unter anderem mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) ermitteln. Beispielsweise lassen sich durch bestimmte Kontrastmittelanreicherungen (late-gadolinium-enhancement = LGE) in der Bildgebung die Verteilung und das Ausmaß der myokardialen Schädigung beurteilen. Wu et al. konnten bei 42 % der Patienten mit NICM ein LGE nachweisen, was sich letztlich als negativer Prognosefaktor erwies [68]. Seizer et al. konnten außerdem belegen, dass bei Patienten mit NICM der Nachweis eines LGE mit elektrophysiologisch induzierbaren ventrikulären Arrhythmien korrelierte und kamen daher zu dem Schluss, dass das LGE zur Detektion von Risikopatienten für den SCD herangezogen werden kann [69].

Bei der ischämischen Kardiomyopathie konnte in einer Studie von Roes et al. sogar bei allen Patienten Narbengewebe im kontrastmittelgestützten MRT nachgewiesen werden [70]. In besagter Studie wurde in „*infarct core*“ und „*infarct gray zone*“ unterteilt, wobei die verschiedenen Bereiche anhand ihrer Signalintensität in der MRT unterschieden wurden [70]. Die Größe der „*infarct gray zone*“ zeigte sich dabei als stärkster Prädiktor für die Ausbildung einer malignen Herzrhythmusstörung [70].

Durch Goenka et al. wurde außerdem beschrieben, dass sich in der kardialen MRT unterschiedliche strukturelle Veränderungen zeigten, abhängig von der Genese der Kardiomyopathie [71].

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausprägung und Verteilung einer myokardialen Schädigung bei ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie, ließe sich das bessere Ansprechen auf die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie in Form der signifikant höheren Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit NICM und die zumindest tendenziell geringere Häufigkeit an Indikationsstellungen zur ICD-Implantation in dieser Patientengruppe erklären.

Der kardialen MRT kann somit in Zukunft eine wachsende Bedeutung in der Risikostratifikation von ventrikulären Arrhythmien zugesprochen und der vermehrte Einsatz zur besseren Selektion von Risikopatienten sollte in dieser Hinsicht weiter diskutiert werden.

5.3.3 Analyse der Korrelation der Nebendiagnosen mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion

Die Auswertung der Korrelation der erfassten Nebendiagnosen mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion und der hieraus resultierenden Indikationsstellung zur ICD-Implantation erfolgte ebenfalls mit Hilfe von Kreuztabellenanalysen. Bei den Patienten, welche die Diagnose der arteriellen Hypertonie aufwiesen, wurde bei 36,62 % die Indikation zur ICD-Implantation gestellt. Diese Häufigkeit unterscheidet sich nicht von der Häufigkeit der Indikationsstellung im Gesamtkollektiv (36,54 %, $p = 1$). Als Begründung hierfür kann angeführt werden, dass in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie mehrere antihypertensiv wirksame Medikamente zum Einsatz kommen, sodass hier eine simultane Behandlung der Herzinsuffizienz und des arteriellen Hypertonus erfolgt.

Anders verhält es sich, wenn man die Zahlen der Patienten mit dokumentiertem Diabetes mellitus betrachtet. Hier erfolgte nach Abschluss des Beobachtungszeitraumes in 42,31 % der Fälle die Indikationsstellung zur ICD-Implantation aufgrund persistierender hochgradig reduzierter LV-Funktion unter Berücksichtigung der eingangs definierten Kriterien ($p = 0,231$). Dies ist alleine deshalb bemerkenswert, da die beiden genannten Nebendiagnosen als wesentliche Risikofaktoren angesehen werden, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, was – nicht zuletzt am Beispiel des Bluthochdrucks – unter anderem in der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“ im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert-Koch-Instituts belegt wurde [72].

Im Rahmen der DETECT-Studie belegten Wittchen et al. den Einfluss des Diabetes mellitus auf die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen bei Hausarztpatienten [73, 74]. So zeigten sich bei jedem zweiten Patienten mit Diabetes mellitus Typ II Zeichen von mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen [73, 74].

Auch der „*Deutsche[r] Gesundheitsbericht Diabetes 2014*“ bestätigt diesen Zusammenhang und hebt ebenfalls die häufigen mikro- und makrovaskulären Begleitkomplikationen hervor [75].

Es wurden in besagtem Bericht drei „Schädigungskategorien“ des Herzens bei Patienten mit Diabetes mellitus beschrieben:

„1. Durch Fixierung auf Fettsäuresubstrate und unzureichende Anpassung des Substratflusses verringert sich die Bandbreite der Stoffwechselanpassung an die Bedarfssituation, was insbesondere unter Belastungsbedingungen einen relativen Energiemangel (gestörten Energiestoffwechsel) zur Folge hat. Die Akkumulation von Produkten aus dem Lipid- und Glukosestoffwechsel verschlechtert die Energiesituation des Herzens, sie trägt auch direkt zu einem strukturellen Umbau des Herzens bei („Steatosis cordis“, beschleunigte Koronarsklerose).

2. Durch Veränderungen des vegetativen Nervensystems besteht eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber bösartigen Rhythmusstörungen und veränderte Symptomwahrnehmung bis hin zur kardialen autonomen Neuropathie, bei der stumme Myokardinfarkte auftreten, die in Bezug auf das Folgeereignis als genauso schwer zu bewerten sind wie fulminante Infarkte.

3. Durch den Umbau der Herzstruktur wird auch die hämodynamische Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Die Arteriosklerose der großen Herzkranzgefäße steht dabei im Vordergrund, meist sind mehrere Gefäße gleichzeitig und längerstreckig befallen. Blutgerinnsel lösen das eigentliche Infarktereignis aus (Atherothrombose), wobei Glukosespitzen nachweislich förderlich wirken. Die Kombination mit einer chronifizierten Mikroangiopathie erklärt die besonders schlechte funktionelle Reserve ischämischer Myokardabschnitte.“ [75]

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass insbesondere Patienten mit Diabetes mellitus dazu neigen, eine ischämische Kardiomyopathie zu entwickeln, wohingegen Patienten mit arterieller Hypertonie ein generelles Risiko zur Entwicklung einer myokardialen Erkrankung zu haben scheinen. Auch in unserem Patientenkollektiv wiesen Patienten mit ICM, im Vergleich zu Patienten mit NICM, signifikant häufiger einen Diabetes mellitus auf. Vergleicht man dementsprechend die Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation in der Gruppe der Patienten mit arterieller Hypertonie mit der Häufigkeit im gesamten Patientenkollektiv, ergeben sich fast identische Anteile (36,62 % vs. 36,54 %). Analog hierzu lässt sich beim Vergleich der Häufigkeiten zur Indikationsstellung zur ICD-Implantation in den Gruppen der Patienten mit Diabetes mellitus und ischämischer Kardiomyopathie ein ebenfalls annähernd gleiches Ergebnis beobachten (42,31 % vs. 41,67 %).

An dieser Stelle muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass sich beide Nebendiagnosen im Sinne des metabolischen Syndroms gegenseitig beeinflussen und häufig parallel vorhanden sind, sodass der der isolierte Einfluss an dieser Stelle nur schwer zu interpretieren ist.

Anhand der vorliegenden Daten scheint sich das Vorhandensein eines Diabetes mellitus jedoch ungünstiger auf das Ansprechen einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie mit hieraus resultierender, häufigerer Indikationsstellung zur ICD-Implantation auszuwirken als das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus.

In der Gruppe der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ergab sich kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv (35,90 % vs. 36,54 %, $p = 1$). Die

Nierenschwäche wird zwar ebenfalls als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen, was beispielsweise durch Chen et al. im Rahmen der CRIC-Studie belegt wurde [76]. Es handelt sich jedoch auch häufig um eine Folgeerkrankung o. g. „Volkskrankheiten“ (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie), beispielsweise als makrovaskuläre Komplikation in Form der diabetischen Nephropathie. Die arterielle Hypertonie spielt in Bezug auf die chronische Niereninsuffizienz ebenfalls eine entscheidende Rolle, nicht zuletzt durch einen, mit dieser Diagnose einhergehenden, beschleunigten Progress [77]. Jedoch ist die Prävalenz im Vergleich zum Diabetes mellitus sowie zur arteriellen Hypertonie deutlich niedriger [56] und wird durch eben jene Erkrankungen maßgeblich beeinflusst, was letztlich die Interpretation des isolierten Einflusses dieser Nebendiagnose auf die Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion mit der nachfolgenden Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation erschwert.

In der Gruppe der Patienten mit chronischem Nikotinabusus wurde bei 32,81 % der Probanden die Indikation zur ICD-Implantation gestellt ($p = 0,403$). Auch dieses Ergebnis erscheint überraschend, da das Rauchen allgemein als einer der zentralen beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gilt. Dementsprechend hätte ein negativer Einfluss auf die Verbesserung der LVEF mit entsprechend häufigerer Indikationsstellung zur ICD-Implantation vermutet werden können. In der vorliegenden Datenanalyse wurde jedoch lediglich der generelle Abusus erfasst – ohne Berücksichtigung der Menge an konsumierten Zigaretten sowie des Umstandes, ob ein fortgeführter oder ehemaliger Abusus vorlag, was in der Folge das Ergebnis verzerrt haben könnte.

Wenig überraschend erscheint der Einfluss des chronischen Alkoholabusus auf das Ausmaß der Verbesserung der linksventrikulären Pumpleistung nach Einleitung einer optimalen Herzinsuffizienzmedikation. Bei den Patienten, welche diese Nebendiagnose aufwiesen, wurde nach Abschluss des Beobachtungszeitraumes bei 43,33 % der Patienten die Indikation zur ICD-Versorgung gestellt ($p = 0,377$). Bell et. al. konnten zwar belegen, dass moderater Alkoholkonsum im Vergleich zu einer vorliegenden Alkoholabstinenz mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko assoziiert war und das Risiko bei vermehrtem Konsum wieder anstieg [78], ein Umstand, der – als „U-Kurve“ bezeichnet – ebenfalls durch Laufs et al. beschrieben wurde [79]. Aufgrund der oben beschriebenen aktuelleren Einschätzung muss dem Alkoholkonsum, auch in geringeren Mengen, jedoch insgesamt ein generell erhöhtes Gesundheitsrisiko zugesprochen werden.

Berücksichtigt wurde in unserem Patientenkollektiv zudem lediglich die erfasste Diagnose, was auf einen wiederholten, mutmaßlich deutlich erhöhten Alkoholkonsum hinweist.

Hinzu kommt, dass Patienten mit bekanntem Alkoholabusus generell ein gewisser Grad an Incompliance zugesprochen wird. Belegt wurde dies beispielsweise am Verhalten von Patienten mit zusätzlich vorliegendem Diabetes mellitus [80]. Vor diesem Hintergrund kann auch eine möglicherweise vorliegende Incompliance bezüglich der Einnahme der medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie angenommen werden, was die unzureichende Verbesserung der LVEF mit nachfolgend häufigerer Indikationsstellung zur ICD-Implantation, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv, erklären könnte. Auch hier kann allerdings allenfalls von einer prozentualen Tendenz gesprochen werden, da das Ergebnis ebenfalls keine statistische Signifikanz aufwies ($p = 0,377$).

5.3.4 Analyse der Korrelation des Patientenalters mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion

Neben dem möglichen Einfluss der Haupt- und Nebendiagnosen auf die Verbesserung der linksventrikulären Funktion und der hieraus abgeleiteten Indikationsstellung zur ICD-Implantation, wurde zudem das Alter der Patienten auf diesen Aspekt hin untersucht. Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit wurden drei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe fasste Patienten bis zum 64. Lebensjahr zusammen, die zweite Gruppe inkludierte Patienten, welche im genannten Beobachtungszeitraum zwischen 65 und 79 Jahren alt waren und die dritte Gruppe beinhaltete Patienten ab 80 Jahren. Zunächst zeigte sich, dass die Patienten in der Gruppe, bei denen die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde, im Durchschnitt tendenziell älter waren als diejenigen Patienten, bei denen nach Einleitung einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie keine Indikation zur ICD-Implantation mehr bestand (70,74 Jahre vs. 67,42 Jahre, $p = 0,164$). Betrachtet man die unterschiedlichen Altersgruppen, fällt auf, dass mit steigendem Alter die Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch die Herzinsuffizienztherapie scheinbar abnimmt. In der Gruppe der unter-65-jährigen war die Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation am geringsten (27,78 %, $p = 0,204$), gefolgt von der Gruppe der Patienten zwischen 65 und 79 Jahren (39,58 %, $p = 0,683$) sowie den häufigsten Indikationsstellungen in der Gruppe der Patienten ab 80 Jahren (45 %, $p = 0,442$).

Diese zumindest tendenziellen Unterschiede könnten beispielsweise damit zu erklären sein, dass Patienten mit steigendem Lebensalter eine höhere Anzahl an Begleiterkrankungen aufweisen:

„Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Wahrscheinlichkeit für Erkrankungen und Mehrfacherkrankungen.“ [43]

Hieraus resultiert ein generell erhöhtes Risiko eines für den Patienten ungünstigen Krankheitsverlaufes.

Hinzu kommt die möglicherweise abweichende Wirksamkeit von Medikamenten, welche durch den im Alter veränderten Stoffwechsel sowie die veränderte Wasser- und Fettverteilung zustande kommen kann [81]. Ebenfalls erwähnenswert ist die zunehmende Verordnung von Medikamenten im höheren Lebensalter [82, 83]. Rottlaender et. al. konnten zudem belegen, dass bei einer Verordnung von mehr als vier Tabletten täglich die Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme signifikant abnahm [83], was für unser Patientenkollektiv ebenfalls von Bedeutung gewesen sein kann. Zusätzlich müssen Interaktionen bei Polypharmazie mit unerwünschten Wechselwirkungen und unter Umständen herabgesetzter Medikamentenwirksamkeit bedacht werden [84], was als zusätzliche Ursache oben genannter Unterschiede gewertet werden kann.

Würde man eine weitere Gruppe mit Patienten generieren, welche jünger als 60 Jahre alt sind, könnte sich der Unterschied vermutlich noch deutlicher herausstellen. Unsere Studie beinhaltete diesbezüglich jedoch zu geringe Patientenzahlen, sodass bewusst auf eine weitere Unterteilung verzichtet wurde.

Auch wenn die prozentualen Differenzen plausibel erscheinen, kann aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz allerdings auch an dieser Stelle lediglich von tendenziellen Ergebnissen gesprochen werden. Es bedarf daher weiterführender Studien mit höheren Fallzahlen, um die genannten Erkenntnisse zu überprüfen.

5.3.5 Analyse der Korrelation des Patientengeschlechts mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion

Betrachtet man das Geschlecht der Patienten bezogen auf die Häufigkeit der Verbesserung der LVEF > 35 %, ergaben sich ebenfalls einige interessante Aspekte.

Zunächst zeigte sich, dass zahlenmäßig mehr Männer als Frauen eine persistierend hochgradig eingeschränkte LV-Funktion trotz optimaler Herzinsuffizienzmedikation in der abschließenden Kontrolluntersuchung aufwiesen (30 Männer vs. 8 Frauen). Jedoch wurde in der Gruppe der männlichen Probanden lediglich bei 35,71 % der Patienten, einem etwas geringeren Anteil im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv (36,54 %), in der Gruppe der Patientinnen hingegen in 40 % der Fälle die Indikation zur ICD-Implantation gestellt ($p = 0,798$).

Frauen in Deutschland weisen im Durchschnitt eine höhere Lebenserwartung auf als Männer [85]. Als Gründe hierfür werden zum einen biologische Unterschiede angesehen,

zum anderen stellt jedoch der ungesündere Lebensstil der männlichen Bevölkerung einen zentralen Aspekt dar, der sich auch anhand der Verteilung der Suchterkrankungen bei unseren Patienten bestätigt hat. Inwieweit biologische und nicht-biologische Faktoren die Sterblichkeit bei Männern und Frauen beeinflussen, wurde ebenfalls bereits wissenschaftlich diskutiert [86].

Zudem ergab sich in der vorliegenden Datenerhebung hinsichtlich der Hauptdiagnosen eine Häufigkeitsverteilung zugunsten der nicht-ischämischen Kardiomyopathie bei den Frauen, im Gegensatz zu den männlichen Probanden, bei denen die ischämische Kardiomyopathie einen höheren Anteil ausmachte.

Deshalb und aufgrund des im Allgemeinen angenommenen gesünderen Lebensstils der Frauen, erscheint die prozentual häufigere Indikationsstellung zur ICD-Implantation bei unseren weiblichen Probanden überraschend.

Eine mögliche Erklärung für den Unterschied könnte sein, dass in der vorliegenden Studie die teilnehmenden Frauen im Durchschnitt älter als die männlichen Probanden waren (70,10 Jahre bei den weiblichen vs. 68,29 Jahre bei den männlichen Patienten). Da der Altersunterschied jedoch gering ausfällt, scheint es noch andere Einflussgrößen zu geben.

Galvao et. al. konnten zum Beispiel in der ADHERE-Studie belegen, dass Frauen generell einem weniger aggressiven Therapieregime unterzogen werden [87], was als ein zusätzlicher Erklärungsansatz für das tendenziell schlechtere Ansprechen auf die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie mit der sich daraus ableitenden häufigeren Indikationsstellung zur ICD-Implantation herangezogen werden kann.

Möglicherweise tritt dieser Unterschied der geringeren Verbesserung der linksventrikulären Funktion jedoch auch lediglich vor dem Hintergrund einer verzerrten Ergebnisdarstellung, aufgrund der deutlich niedrigeren Fallzahl der weiblichen Probanden, zutage und ist bei fehlender statistischer Signifikanz mutmaßlich nicht relevant ($p = 0,798$).

5.3.6 Analyse der Korrelation der Tragedauer pro Tag mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion

Betrachtet man die Gruppe der Patienten, welche die LifeVest® bis zu 22 Stunden pro Tag angelegt hatten, erfolgte in 35 % der Fälle die Indikationsstellung zur ICD-Implantation ($p = 1$). Bei den Patienten, welche den WCD länger als 22 Stunden pro Tag trugen, wurde bei 36,90 % der Patienten die Indikation zur ICD-Implantation gestellt ($p = 1$). Somit ergaben sich keinerlei relevante Unterschiede hinsichtlich der Verbesserung der linksventrikulären Funktion in Abhängigkeit von der Tragezeit pro Tag.

Setzt man eine Tragedauer der LifeVest® ≤ 22 Stunden mit einer eingeschränkten WCD-Compliance gleich und betrachtet man eine geringere Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation als Zeichen einer guten Compliance hinsichtlich der Einnahme der Herzinsuffizienzmedikation, schien sich demzufolge eine leicht eingeschränkte Compliance in Bezug auf die WCD-Nutzung nicht wesentlich auf die Compliance in der Medikamenteneinnahme auszuwirken.

An dieser Stelle muss jedoch erneut betont werden, dass die Compliance unserer Patienten – insbesondere im Vergleich zu den Patienten in der bereits diskutierten VEST-Studie [35] – insgesamt als sehr gut eingestuft werden kann. Lediglich neun Patienten in unserem Kollektiv trugen die LifeVest® weniger als 20 Stunden pro Tag, somit trugen 91,34 % unserer Patienten den WCD länger als 20 Stunden. Dies unterstreicht erneut, dass mit einer entsprechenden Aufklärung und Anleitung – den WCD im Speziellen betreffend – eine adäquate Patientencompliance erreicht werden kann.

5.3.7 Analyse der Korrelation der Gesamtragedauer mit der Verbesserung der linksventrikulären Funktion

Eine zentrale Fragestellung der Studie bezog sich darauf, bei wie vielen Patienten bereits nach zwei Monaten optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie eine ausreichende Verbesserung der LV-Funktion zu verzeichnen war, sodass keine Indikation zur ICD-Implantation mehr bestand. Insbesondere in Bezug auf die Tragezeiten in der PROLONG-Studie sowie dem WEARIT-II Registry erscheint diese Fragestellung vor dem Hintergrund der zunehmenden Kosten-Diskussion relevant [32, 33].

Wie bereits oben erwähnt, wurden Tragedauer-Gruppen zur besseren Vergleichbarkeit gebildet. Hier ergaben sich ebenfalls einige bemerkenswerte Ergebnisse. In der Gruppe, in der Patienten die LifeVest® bis zu 30 Tagen trugen, zeigte sich, dass bei 16 Patienten bereits eine Verbesserung der LVEF > 35 % zu verzeichnen war, sodass in dieser Patientengruppe in 69,57% der Fälle keine Indikation mehr für eine ICD-Implantation oder Folgeverordnung des WCD bestand, was einem etwas höheren Anteil im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv entspricht (63,46 %, $p = 0,635$). In der Gruppe der Patienten, welche den WCD für 31 bis 60 Tage getragen haben sank jedoch der Anteil der Patienten, bei denen sich die LVEF > 35 % verbesserte, auf 53,85 % ab ($p = 0,250$). Hieraus ließe sich ableiten, dass nicht zwingend bei allen Patienten nach Einleitung einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie drei Monate abgewartet werden muss, da der Effekt einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bereits innerhalb der ersten zwei Monate nach WCD-Verordnung bereits so stark zum Tragen kommt, dass

– bezogen auf das Gesamtkollektiv – für annähernd jeden dritten unserer Patienten (28,85 %; n = 30) eine Verbesserung der LVEF > 35 % zu verzeichnen war.

Dies deckt sich mit der Tatsache, dass bei allen Patienten unserer Studie in insgesamt 63,46 % der Fälle keine Indikation mehr zur ICD-Implantation oder WCD-Folgeverordnung mehr bestand und die durchschnittliche Tragezeit für alle Patienten ca. zwei Monate betrug (60,56 Tagen). Man könnte somit, basierend auf dem Vorgehen am Klinikum Sankt Georg in Leipzig, zu dem Schluss kommen, dass bereits zwei Monaten nach Einleitung einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie eine frühzeitige Reevaluation der ICD-Indikation diskutiert werden kann [64], was insbesondere vor dem Hintergrund der Kosteneffektivität praktikabel und sinnvoll erscheint. Zudem kam es bei beiden Patienten, welche eine adäquate WCD-Schockabgabe erhielten, bereits innerhalb der ersten 50 Tage nach Verordnung der LifeVest® zu Kammerflimmern, was die Sinnhaftigkeit und den Nutzen einer WCD-Verordnung nahelegt.

Betrachtet man die Gruppe der Patienten, welche die LifeVest® zwischen 61 und 90 Tagen trugen, zeigte sich der – im Vergleich zu den anderen Gruppen – höchste Anteil von Patienten, bei denen aufgrund einer Verbesserung der LVEF > 35 % keine Indikation zur ICD-Implantation mehr bestand (73,68 %, p = 0,139). Bei dieser Gruppe handelte es sich um Patienten, welche in den vorangegangenen Kontrolluntersuchungen bereits eine positive LVEF-Entwicklung bei noch vorhandenem Steigerungspotential der Herzinsuffizienzmedikation aufwiesen. Dies könnte als Erklärung für die vergleichsweise niedrige Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation in dieser entsprechend vorselektionierten Patientengruppe dienen. An dieser Stelle sei erneut die PROLONG-Studie erwähnt, in der ebenfalls Patienten mit bereits nachweisbarer LVEF-Verbesserung einem verlängerten Therapie-Regime unterzogen wurden [32]. Dies erfolgte jedoch erst nach einer Verordnungsdauer von drei Monaten [32], die linksventrikuläre Funktion wurde bei unseren Patienten hingegen frühzeitiger und engmaschiger reevaluiert.

Trugen die Patienten den WCD länger als 90 Tage, zeigte sich jedoch lediglich noch bei 47,06 % der Patienten eine Verbesserung der LVEF > 35 %, sodass letztlich bei 52,94 % dieser Patienten die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde (p = 0,169). Der positive Effekt der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie auf die Verbesserung der linksventrikulären Funktion scheint somit mit zunehmender Therapiedauer wieder abzunehmen, sodass eine Verlängerung der WCD-Verordnung über die besagten drei Monate hinaus nur in begründeten Einzelfällen sinnvoll erscheint.

Insgesamt lässt sich aus den Daten zusammenfassend die Erkenntnis ableiten, dass eine WCD-Verordnung mit Einleitung einer optimalen Herzinsuffizienztherapie für zunächst zwei Monate – unter engmaschigen Kontrolluntersuchungen mit Anpassung der Medikation – erfolgen kann. Eine weiterführende Verordnung erscheint nur bei Patienten

mit bereits positiver LVEF-Entwicklung zielführend. Somit ließen sich die Gesamtragedauer und damit die Kosten durch die monatliche Miete deutlich reduzieren. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann dieses Erkenntnis jedoch lediglich als Beobachtung des Vorgehens an unserer Klinik gewertet werden und es bedarf somit weiterführender prospektiver Analysen an anderen Kliniken sowie höherer Fallzahlen, um diese Eindrücke zu bestätigen.

Die WCD-Verordnung bleibt letztlich eine individuelle Therapieentscheidung, die unter regelmäßigen Verlaufskontrollen der LVEF reevaluiert werden sollte.

5.2.8 Follow-up der ICD-Empfänger

Im Anschluss an die ICD-Implantation (n = 38) kam es bei keinem unserer Patienten zu einer operationsbedingten Komplikation. Außerdem wurden keine Schockabgaben oder Gerätedefekte detektiert. Dies ist schon allein deshalb erfreulich und bemerkenswert, da – wie bereits oben diskutiert – Komplikationen und insbesondere Frühkomplikationen im Zusammenhang mit einer ICD-Implantation eine große Rolle spielen [23]. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die Fallzahl der Patienten, die letztlich über unsere ICD-Ambulanz nachverfolgt werden konnte, relativ klein war (n = 30). Des Weiteren betrug der Zeitraum des follow-up lediglich rund ein Jahr, sodass demzufolge eventuell später aufgetretene Komplikationen und Schockabgaben nicht erfasst werden konnten.

Dennoch lässt sich postulieren, dass die Patienten unserer Studie, welche einer ICD-Implantation unterzogen wurden, die Operation kurz- und mittelfristig komplikationslos überstanden haben.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Vermeidung der Implantation eines Kardioverter/Defibrillators durch bridging mit der tragbaren Defibrillator-Weste

eingereicht von

Thomas Kuntz

angefertigt an

Klinikum Sankt Georg

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig

betreut von

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

PD Dr. med. Norbert Klein

Monat und Jahr (der Einreichung)

05/2021

Der WCD stellt ein adäquates Mittel dar, diejenigen Patienten mit einem erhöhten Risiko vor dem plötzlichen Herztod zu schützen, die aus unterschiedlichen Gründen noch keinen ICD erhalten sollen oder können. In den Leitlinien wird bislang empfohlen, bei Patienten mit hochgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienztherapie für zunächst drei Monate durchzuführen, bevor im Fall einer ausbleibenden Verbesserung der LVEF > 35 % die Indikation zur primärprophylaktischen ICD-Implantation gestellt werden kann. Nicht zuletzt unter dem Aspekt der hohen monatlichen Kosten einer WCD-Verordnung sollte die vorliegende Studie die Frage beantworten, bei welcher Anzahl von Patienten bereits nach zwei Monaten optimaler

Herzinsuffizienztherapie eine Verbesserung der LVEF > 35 % zu verzeichnen war, sodass bereits zu diesem Zeitpunkt keine ICD-Implantation mehr indiziert war.

Darüber hinaus stellte sich die Frage, ob die zugrundeliegenden myokardialen Grunderkrankungen, das Patientenalter und -geschlecht sowie bestimmte Nebendiagnosen auf die Verbesserung der LV-Funktion und somit auf die Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation Einfluss hatten.

Nicht zuletzt sollte die Tragedauer des WCD ermittelt und analysiert werden.

Um diese Fragen zu beantworten, wurden 104 Patienten retrospektiv untersucht, bei denen in den Jahren 2015 und 2016 am Klinikum Sankt Georg in Leipzig eine hochgradig eingeschränkte LVEF (≤ 35 %) erstdiagnostiziert, ein WCD verordnet und eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie begonnen wurde. Anschließend wurden die Patienten in monatlichen Abständen in der Herzinsuffizienzambulanz echokardiographisch nachkontrolliert sowie die bestehende Herzinsuffizienztherapie optimiert.

Für jeden Patienten wurde ermittelt, ob als myokardiale Grunderkrankung eine ICM, eine NICM oder eine Myokarditis vorlag und ob als Nebendiagnosen eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, eine chronische Niereninsuffizienz, ein Nikotin- und/oder Alkoholabusus dokumentiert waren. Es handelte sich ausschließlich um Patienten, bei denen ein stabiles Erkrankungsbild vorlag, Patienten mit interventions- oder bypasspflichtigem Befund (beispielsweise im akuten Koronarsyndrom) wurden nicht berücksichtigt.

In den echokardiographischen Untersuchungen wurde die LVEF vor Beginn und zum Abschluss der WCD-Verordnung erfasst. Zudem wurde überprüft, bei welchen Patienten nach der abschließenden Kontrolluntersuchung die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde. Die Indikationsstellung zur ICD-Implantation erfolgte zum einen gemäß ESC-Leitlinie, wenn trotz optimaler medikamentöser Therapie nach drei Monaten keine Verbesserung der LVEF > 35 % zu verzeichnen war. Zum anderen wurde die Indikation bereits zu einem früheren Zeitpunkt gestellt, wenn zu den ersten beiden Kontrollterminen die Herzinsuffizienzmedikation bereits ausdosiert war oder eine weitere Anpassung aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr toleriert wurde und sich die LVEF nicht um mindestens 5 % oder auf wenigstens 30 % verbessert hatte.

Über die Online-Plattform „LifeVest Network“ wurden die Gesamttragedauer sowie die Tragedauer pro Tag für jeden Patienten bezogen.

Die primäre Dateneingabe erfolgte mittels Microsoft Office Excel®. Die weiterführende Datenverarbeitung und Analyse erfolgte mit der Statistiksoftware PSPP®. Die Literatur

wurde in der Datenbank pubmed® recherchiert. Für die Organisation der Quellen und die Erstellung des Literaturverzeichnisses kam Citavi® zum Einsatz.

Bei der Untersuchung der zugrundeliegenden myokardialen Grunderkrankung belegen die Ergebnisse, dass bei Patienten mit ICM – im Vergleich zu Patienten mit NICM – signifikant häufiger ein Diabetes mellitus als Nebendiagnose vorlag, diese Patienten signifikant älter waren und eine signifikant geringere Verbesserung der LVEF aufwiesen.

Die Analyse der ermittelten Daten zeigte zudem, dass für den größten Teil der Patienten nach Abschluss der WCD-Verordnung keine Indikation mehr zur ICD-Implantation bestand. Lediglich bei 36,54 % der Patienten wurde letztlich anhand der oben genannten Kriterien die Indikation zur ICD-Implantation gestellt.

Bei der Überprüfung der Korrelation der zugrundeliegenden myokardialen Grunderkrankungen, der Nebendiagnosen, des Patientenalters und -geschlechtes mit der Verbesserung der LV-Funktion und der hieraus resultierenden Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass bei Patienten mit ICM, Diabetes mellitus, Alkoholabusus und in höherem Alter (≥ 80 Jahre), aufgrund unzureichender Verbesserung der linksventrikulären Funktion, prozentual am häufigsten die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde – im Vergleich zu den übrigen Patientengruppen.

Im Untersuchungszeitraum erhielten zwei Patienten einen adäquaten Schock aufgrund eines durch den WCD detektierten Kammerflimmerns, welches jeweils nach der ersten Schockabgabe terminiert werden konnte. Die ventrikuläre Arrhythmie trat innerhalb der ersten 50 Tage nach WCD-Verordnung auf. Beide Patienten waren weiblich, wiesen als Hauptdiagnose eine ICM und als Nebendiagnose einen Diabetes mellitus und eine chronische Niereninsuffizienz auf. Inadäquate Schocks traten nicht auf.

Die Tragedauer pro Tag betrug durchschnittlich 22,77 Stunden (Median 23,59 Stunden), was auf eine sehr gute Compliance schließen lässt. Die hohe Akzeptanz des WCD wurde mutmaßlich durch ausführliche Aufklärungsgespräche sowie eine entsprechende Einweisung der Patienten sowie deren Angehörigen in die Handhabung der Defibrillator-Weite positiv beeinflusst.

Die Auswertung der Gesamttragedauer ergab, dass die LifeVest® im Durchschnitt 60,56 Tage (Median 62 Tage) getragen wurde.

Bei näherer Analyse der Gesamttragedauer zeigte sich, dass fast jeder Dritte unserer Patienten (28,85 %) – bezogen auf das Gesamtkollektiv – innerhalb der ersten zwei

Monate nach Einleitung einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie eine Verbesserung der LVEF > 35 % aufwies, sodass keine Indikation mehr zur ICD-Implantation bestand.

Eine Verlängerung der WCD-Verordnung war eine individuelle Entscheidung in Abhängigkeit von der vorangegangenen LVEF-Entwicklung sowie vom Steigerungspotential der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie. Dieses individualisierte Vorgehen am Klinikum Sankt Georg in Leipzig kann dazu geführt haben, dass die Gesamttragedauer im Vergleich zu vorangegangenen Studien verkürzt wurde und die Kosten der WCD-Verordnung dadurch reduziert werden konnten.

Die Frage, ob die zugrundeliegenden myokardialen Grunderkrankungen und Begleitdiagnosen Einfluss auf die LVEF-Entwicklung und somit auf die Häufigkeit der Indikationsstellung zur ICD-Implantation hatten, lässt sich abschließend anhand der vorliegenden Daten nicht sicher beantworten. Ursächlich hierfür ist unter Umständen die vergleichsweise geringe Fallzahl. Anhand der vorliegenden Daten scheint es jedoch für einen bestimmten Teil der Patienten nicht zwingend notwendig zu sein, drei Monate nach Einleitung der Herzinsuffizienztherapie abzuwarten, bis die Indikation für eine ICD-Implantation gestellt werden kann. Im Vergleich zu vorangegangenen Studien zeigte sich am Klinikum Sankt Georg in Leipzig eine geringere Häufigkeit der Indikationsstellung sowie eine Reduktion der Gesamttragezeit des WCD auf ca. zwei Monate, was unter Umständen auf die eingangs definierten Kriterien zur Entscheidungsfindung zurückgeführt werden kann. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns können die Ergebnisse jedoch lediglich als Beobachtung gewertet werden.

Es bedarf daher weiterführender, prospektiver Untersuchungen mit größerer Patientenzahl, um die tendenziell unterschiedlich häufigen Indikationsstellungen in den einzelnen Patientengruppen sowie die beschriebenen Beobachtungen zu überprüfen.

7 Literaturverzeichnis

1. *Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.)*. Todesursachen in Deutschland 2015. Fachserie 12 Reihe 4. Destatis, Wiesbaden (2017). Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile. (abgerufen am: 06.12.2017)
2. *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) (Hrsg.)*. ESC Pocket Guidelines Version 2015. Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes. DGK, Düsseldorf (2016). Verfügbar unter: <https://leitlinien.dgk.org/2016/pocket-leitlinie-ventrikulaere-arrhythmien-und-praevention-des-ploetzlichen-herztodes/>. (abgerufen am: 07.09.2017)
3. *Martens E., Sinner M.F., Siebermair J. et al.* Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. *Europace* (2014) 16(12):1752-1758
4. *Klein H.U.* Prävention des plötzlichen Herztodes. *Internist (Berl)* (2006) 47(10):1040-1050
5. *Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the european society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* (2015) 36(41):2793-2867
6. *Yusuf S., Pitt B., Davis C.E. et al. for the SOLVD investigators.* Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* (1991) 325(5):293-302
7. *Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. for the U.S. carvedilol heart failure study group.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* (1996) 334(21):1349-1355
8. *Fröhlig G., Carlsson J., Jung J. et al. (Hrsg.)*. Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie. Indikation – Programmierung – Nachsorge. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2013)
9. *Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. for the SCD-HeFT investigators.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* (2005) 352(3):225-237
10. *Trappe H.-J., Gummert J.* Current pacemaker and defibrillator therapy. *Dtsch Arztebl Int* (2011) 108(21):372-380
11. *Kuck K.H., Cappato R., Siebels J. et al. 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(7):748-754

12. *Connolly S.J., Gent M., Roberts R.S. et al. for the CIDS investigators.* Canadian implantable defibrillator study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* (2000) 101(11):1297-1302
13. *Zipes D.P., Wyse D.G., Friedman P.L. et al. for the AVID investigators.* A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* (1997) 337(22):1576-1583
14. *Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R. et al. on behalf of the AVID, CASH and CIDS investigators.* Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* (2000) 21(24):2071-2078
15. *Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. for the MADIT investigators.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* (1996) 335(26):1933-1940
16. *Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. for the MADIT II investigators.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* (2002) 346(12):877-883
17. *Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P. et al. on behalf of the DINAMIT investigators.* Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* (2004) 351(24):2481-2488
18. *Bänsch D., Antz M., Boczor S. et al. for the CAT investigators.* Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy. The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* (2002) 105(12):1453-1458
19. *Strickberger S.A., Hummel J.D., Bartlett T.G. et al. 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(10):1707-1712
20. *Køber L., Thune J.J., Nielsen J.C. et al. for the DANISH investigators.* Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* (2016) 375(13):1221-1230
21. *Kadish A., Dyer A., Daubert J.P. et al. for the DEFINITE investigators.* Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* (2004) 350(21):2151-2158
22. *Gutman S.J., Costello B.T., Papapostolou S. et al.* Reduction in mortality from implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic cardiomyopathy patients is dependent on the presence of left ventricular scar. *Eur Heart J* (2018) 40(6):542-550
23. *Ascoeta M.S., Marijon E., Defaye P. et al.* Impact of early complications on outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *Heart Rhythm* (2016) 13(5):1045-1051
24. *van der Heijden A.C., Borleffs C.J., Buiten M.S. et al.* The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart Rhythm* (2015) 12(6):1169-1176

25. *Ladwig K.-H., Lederbogen F., Albus C. et al.* Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie. Update 2013. *Kardiologie* (2013) 7(1):7-27
26. *Magyar-Russell G., Thombs B.D., Cai J.X. et al.* The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *J Psychosom Res* (2011) 71(4):223-231
27. *Tzeis S., Kolb C., Baumert J. et al.* Effect of depression on mortality in implantable cardioverter defibrillator recipients - findings from the prospective LICAD study. *Pacing Clin Electrophysiol* (2011) 34(8):991-997
28. *Kini V., Soufi M.K., Deo R. et al.* Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement. Are indications still met? *J Am Coll Cardiol* (2014) 63(22):2388-2394
29. *Auricchio A., Klein H., Geller C.J. et al.* Clinical efficacy of the wearable cardioverter-defibrillator in acutely terminating episodes of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* (1998) 81(10):1253-1256
30. *Feldman A.M., Klein H., Tchou P. et al. on behalf of the WEARIT and BIROAD investigators and coordinators.* Use of a wearable defibrillator in terminating tachyarrhythmias in patients at high risk for sudden death: results of WEARIT/BIROAD. *Pacing Clin Electrophysiol* (2004) 27(1):4-9
31. *Wäßnig N.K., Günther M., Quick S. et al.* Experience with the wearable cardioverter-defibrillator in patients at high risk for sudden cardiac death. *Circulation* (2016) 134(9):635-643
32. *Duncker D., König T., Hohmann S. et al.* Avoiding untimely implantable cardioverter/defibrillator implantation by intensified heart failure therapy optimization supported by the wearable cardioverter/defibrillator - the PROLONG study. *J Am Heart Assoc* (2017) 6(1):e004512
33. *Kutyifa V., Moss A.J., Klein H. et al.* Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients. Data from the prospective registry of patients using the wearable cardioverter defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation* (2015) 132(17):1613-1619
34. *Kutyifa V., Moss A.J., Klein H.U. et al.* One-year follow-up of the prospective registry of patients using the wearable defibrillator (WEARIT-II Registry). *Pacing Clin Electrophysiol* (2018) 41(10):1307-1313
35. *Olgin J.E., Pletcher M.J., Vittinghoff E. et al. for the VEST investigators.* Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med* (2018) 379(13):1205-1215
36. *Hagendorff A.* Transthoracic echocardiography in adult patients - a proposal for documenting a standardized investigation. *Ultraschall Med* (2008) 29(4):344-365
37. *Bergler-Klein J, Glaser F, Bartko P et al.* Echokardiographie: Stellenwert und Anwendungen in der Kardiologie. *Austrian Journal of Cardiology* (2013) 20(3-4):86-103

38. *Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.* 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). *Eur Heart J* (2016) 37(27):2129-2200
39. *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) (Hrsg.)*. Herzkrankheiten Männer erkranken häufiger, Frauen sterben öfter daran. Presstext DGK 03/2016. DGK, Düsseldorf (2016). Verfügbar unter: <https://dggk.org/daten/Herzbericht-Geschlechter.pdf>. (abgerufen am: 23.08.2018)
40. *Cauwenberghs N., Kuznetsova T.* Sex-specific differences in cardiac maladaptation to hypertension and arterial stiffening. *Kardiol Pol* (2018) 76(9):1303-1311
41. *Savarese G., D'Amario D.* Sex Differences in Heart Failure. *Adv Exp Med Biol* (2018) 1065:529-544
42. *Robert Koch-Institut (Hrsg.)*. Gesundheitliche Lage der Männer in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin (2014). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/maennergesundheit.pdf?__blob=publicationFile. (abgerufen am: 24.08.2018)
43. *Robert Koch-Institut (Hrsg.)*. Gesundheit in Deutschland 2015: Kapitel 8. Wie gesund sind die älteren Menschen? Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin (2015). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/08_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile. (abgerufen am: 24.08.2018)
44. *Berry C., Doughty R.N., Granger C. et al.* *Meta-analysis global group in chronic heart failure (MAGGIC)*. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* (2012) 33(14):1750-1757
45. *Kühl U., Schultheiss H.-P.* Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment. *Dtsch Arztebl Int* (2012) 109(20):361-368
46. *Bairey Merz C.N.* Women and ischemic heart disease paradox and pathophysiology. *JACC: Cardiovascular imaging* (2011) 4(1):74-77
47. *Neuhauser H., Kuhnert R., Born S.* 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* (2017) 2(1):57-63
48. *Rapsomaniki E., Timmis A., George J. et al.* Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* (2014) 383(9932):1899-1911
49. *Schnakenberg J.* Compliance bei der hausärztlichen Bluthochdrucktherapie. Bewertung eines Instruments zur Selbstbeurteilung von Patienten. Dissertation, Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen (2009). Verfügbar unter: <http://hdl.handle.net/11858/00-1735-0000-0006-AF6C-E>. (abgerufen am: 29.08.2018)

50. *Franco O.H., Steyerberg E.W., Hu F.B. et al.* Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* (2007) 167(11):1145-1151
51. *Tamayo T., Brinks R., Hoyer A. et al.* The prevalence and incidence of diabetes in germany. *Dtsch Arztebl Int* (2016) 113(11):177-182
52. *World Health Organization (Hrsg.)*. Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact sheet. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. WHO, Genf (2017). Verfügbar unter: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). (abgerufen am: 17.09.2018)
53. *Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.)*. Gesundheitsrisiko Nikotin. Fakten zum Rauchen. DKFZ, Heidelberg (2015). Verfügbar unter: https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/FzR/FzR_Gesundheitsrisiko_Nikotin_web.pdf. (abgerufen am: 17.09.2018)
54. *Griswold M.G., Fullman N., Hawley C. et al. for the GBD 2016 alcohol collaborators.* Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease Study 2016. *Lancet* (2018) 392(10152):1015-1035
55. *Lash J.P., Go A.S., Appel L.J. et al. on behalf of the CRIC study group.* Chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* (2009) 4(8):1302-1311
56. *Girndt M., Trocchi P., Scheidt-Nave C. et al.* The prevalence of renal failure. Results from the german health interview and examination survey for adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* (2016) 113(6):85-91
57. *Moss A.J., Schuger C., Beck C.A. et al. for the MADIT-RIT trial investigators.* Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* (2012) 367(24):2275-2283
58. *McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. for the PARADIGM-HF investigators and committees.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* (2014) 371(11):993-1004
59. *Andries G., Yandrapalli S., Aronow W.S.* Benefit-risk review of different drug classes used in chronic heart failure. *Expert Opin Drug Saf* (2019) 18(1):37-49
60. *Mühlbauer, B.* Paradigmenwechsel ARNI? Immer langsam mit den jungen Pferden! *Arzneiverordnung in der Praxis* (2016) 43(2):67-69
61. *World Health Organization (Hrsg.)*. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO, Genf (2003). Verfügbar unter: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1. (abgerufen am: 21.08.2018)
62. *Krousel-Wood M., Thomas S., Muntner P. et al.* Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol* (2004) 19(4):357-362
63. *Nieuwlaat R., Wilczynski N., Navarro T. et al.* Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) (11):CD000011

64. *Klein N., Kuntz T., Dhein S.* Avoiding implantation of a cardioverter-defibrillator by bridging with wearable defibrillator vest. *Herz* (2019) 46(2):172-177
65. *Schlimpert V.* ICD bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie weiterhin sinnvoll. Debatte nach der DANISH-Studie. *Nachrichten - Chronische Herzinsuffizienz* (2017). Verfügbar unter: <https://www.kardiologie.org/chronische-herzinsuffizienz/icd-bei-nicht-ischaeemischer-kardiomyopathie-weiterhin-sinnvoll-/12157992>. (abgerufen am: 02.10.2018)
66. *Mangiapane S., Busse R.* Prescription prevalence and continuing medication use for secondary prevention after myocardial infarction. The reality of care revealed by claims data analysis. *Dtsch Arztebl Int* (2011) 108(50):856-862
67. *Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation* (2006) 113(14):1807-1816
68. *Wu K.C., Weiss R.G., Thiemann D.R. et al.* Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* (2008) 51(25):2414-2421
69. *Seizer P., Zuern C.S., Maier J. et al.* Electrophysiological characterization of scars detected by contrast enhanced magnetic resonance imaging in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* (2013) 167(3):1070-1072
70. *Roes S.D., Borleffs C.J., van der Geest R.J. et al.* Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging* (2009) 2(3):183-190
71. *Goenka A.H., Flamm S.D.* Cardiac magnetic resonance imaging for the investigation of cardiovascular disorders. Part 1: current applications. *Tex Heart Inst J* (2014) 41(1):7-20
72. *Neuhauser H., Thamm M., Ellert U.* Blutdruck in Deutschland 2008-2011. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* (2013) 56(5-6):795-801
73. *Wittchen H.-U., Pieper L., Eichler T. et al. für die DETECT Studiengruppe.* Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf- Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. In: Kirch W., Badura B., Pfaff H. (Hrsg.). *Prävention und Versorgungsforschung*. Springer, Berlin, Heidelberg (2008). S 315-328
74. *Kirch W., Badura B., Pfaff H. (Hrsg.).* *Prävention und Versorgungsforschung*. Springer, Berlin, Heidelberg (2008)

75. *diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.)*. Diabetes 2014. Deutscher Gesundheitsbericht. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, Berlin (2014). Verfügbar unter:
https://www.diabetesde.org/system/files/documents/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2014_kl.pdf. (abgerufen am: 17.11.2018)
76. *Chen J., Budoff M.J., Reilly M.P. et al. for the CRIC investigators*. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. *JAMA Cardiol* (2017) 2(6):635-643
77. *Mlekusch I*. Chronische Niereninsuffizienz. Progression gezielt verzögern. *Österreichische Ärztezeitung*, Heftnummer 10 (2011). Verfügbar unter:
<http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2011/oeaez-10-25052011/chronische-niereninsuffizienz-nierenerkrankung-hypertonie.html>. (abgerufen am: 05.11.2018)
78. *Bell S., Daskalopoulou M., Rapsomaniki E. et al.* Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ* (2017) 356:j909
79. *Laufs U., Böhm M.* Einfluss von Alkohol auf das kardiovaskuläre Risiko. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* (2001) 52(6):227-230
80. *Ahmed A.T., Karter A.J., Liu J.* Alcohol consumption is inversely associated with adherence to diabetes self-care behaviours. *Diabet Med* (2006) 23(7):795-802
81. *Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Referat Gesundheitsforschung (Hrsg.)*. Medikamente im Alter: Welche Wirkstoffe sind ungeeignet? BMBF, Berlin (2012). Verfügbar unter: https://www.bmbf.de/pub/Medikamente_im_Alter.pdf. (abgerufen am: 05.11.2018)
82. *Schwabe U., Paffrath D., Ludwig W.-D. et al. (Hrsg.)*. *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, Berlin (2018)
83. *Rottlaender D., Scherner M., Schneider T. et al.* Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* (2007) 132(4):139-144
84. *Farker K.* Therapie aktuell. Arzneimittelwechselwirkungen bei Polypharmakotherapie. *Arzneiverordnung in der Praxis* (2017) 44(2):58-62
85. *Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.)*. Sterbetafel 2015/2017. Methoden- und Ergebnisbericht zur laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer. Destatis, Wiesbaden (2018). Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Publikationen/Downloads-Sterbefaelle/periodensterbetafel-erlaeuterung-5126203177004.pdf?__blob=publicationFile. (abgerufen am: 06.11.2018)
86. *Luy M.* Ursachen der Geschlechterdifferenz in der Lebenserwartung. *Erkenntnisse aus der «Klosterstudie»*. *Swiss Med Forum* (2011) 11(35):580-583

87. Galvao M., Kalman J., DeMarco T. et al. on behalf of the ADHERE scientific advisory committee, investigators, coordinators and study group. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *J Card Fail* (2006) 12(2):100-107

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Beispieldarstellung eines ICD (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/73837/Kardiologievertrag-in-Baden-Wuerttemberg-ermoeglicht-ambulante-Implantation-von-Defibrillatoren , abgerufen am 25.09.2019).....	- 8 -
Abbildung 2 Schematische Darstellung der LifeVest® (https://lifestest.zoll.com/de/presse/bildmaterial/ , abgerufen am 09.02.2018)...	- 11 -
Abbildung 3 Geschlechterverteilung.....	- 18 -
Abbildung 4 Häufigkeit der Hauptdiagnosen	- 20 -
Abbildung 5 Häufigkeit der Nebendiagnosen	- 22 -
Abbildung 6 Geschlechterverteilung des Nikotinabusus.....	- 23 -
Abbildung 7 Geschlechterverteilung des Alkoholabusus	- 24 -
Abbildung 8 Gruppen Gesamtragedauer.....	- 29 -
Abbildung 9 Gruppen Tragedauer pro Tag.....	- 30 -
Abbildung 10 Durchschnittliches Patientenalter in den Hauptdiagnose- gruppen.....	- 36 -
Abbildung 11 Häufigkeit des Diabetes mellitus in den Hauptdiagnose- gruppen.....	- 36 -
Abbildung 12 Durchschnittliche LVEF-Verbesserung in den Hauptdiagnose- gruppen	- 37 -
Abbildung 13 Indikationsstellung zur ICD-Implantation im gesamten Patientenkollektiv	- 41 -
Abbildung 14 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf das Patientengeschlecht	- 41 -
Abbildung 15 Durchschnittliches Patientenalter bei gestellter bzw. nicht mehr bestehender Indikation zur ICD-Implantation	- 42 -

Abbildung 16 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Altersgruppen	- 42 -
Abbildung 17 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Hauptdiagnosegruppen.....	- 43 -
Abbildung 18 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Nebendiagnosegruppen.....	- 43 -
Abbildung 19 Initiale LVEF, Kontroll-LVEF sowie LVEF-Verbesserung bei Patienten mit gestellter bzw. nicht mehr bestehender Indikations zur ICD-Implantation	- 44 -
Abbildung 20 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Tragedauer pro Tag.....	- 46 -
Abbildung 21 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Gesamttragedauer	- 46 -

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientenalter	- 18 -
Tabelle 2 Altersgruppen.....	- 19 -
Tabelle 3 Geschlechtsbezogenes Patientenalter	- 19 -
Tabelle 4 Häufigkeit der Hauptdiagnosen	- 20 -
Tabelle 5 Hauptdiagnosen bei Männern.....	- 21 -
Tabelle 6 Hauptdiagnosen bei Frauen	- 21 -
Tabelle 7 Häufigkeit der Nebendiagnosen	- 22 -
Tabelle 8 Geschlechterverteilung der Nebendiagnosen	- 23 -
Tabelle 9 LVEF vor Therapieeinleitung	- 24 -
Tabelle 10 LVEF zum Therapieabschluss.....	- 25 -
Tabelle 11 Verbesserung der LVEF	- 25 -
Tabelle 12 LVEF vor Therapieeinleitung (geschlechtsbezogen).....	- 26 -
Tabelle 13 LVEF zum Therapieabschluss (geschlechtsbezogen)	- 26 -
Tabelle 14 Verbesserung der LVEF (geschlechtsbezogen).....	- 26 -
Tabelle 15 Patienten mit WCD-Schockabgabe	- 27 -
Tabelle 16 Gesamttragedauer	- 28 -
Tabelle 17 Gruppen Gesamttragedauer.....	- 29 -
Tabelle 18 Tragedauer pro Tag	- 30 -
Tabelle 19 Gruppen Tragedauer pro Tag.....	- 30 -
Tabelle 20 Gesamttragedauer (geschlechtsbezogen)	- 31 -
Tabelle 21 Tragedauer pro Tag (geschlechtsbezogen)	- 31 -
Tabelle 22 Tragedauer pro Tag (altersbezogen)	- 32 -

Tabelle 23 Gesamtragedauer (altersbezogen)	- 32 -
Tabelle 24 Analyse der Hauptdiagnosegruppen.....	- 35 -
Tabelle 25 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf Patienten- geschlecht und -alter, Haupt- und Nebendiagnosegruppen sowie gemessene LVEF	- 40 -
Tabelle 26 Indikationsstellung zur ICD-Implantation in Bezug auf die Tragedauer pro Tag sowie die Gesamtragedauer.....	- 45 -

10 Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

11 Lebenslauf

Thomas Kuntz

*27.03.1985, Essen

Familienstand

verheiratet, drei Kinder

Beruflicher und wissenschaftlicher Werdegang

2014 - 2020
Seit 10/2020

Arzt in Weiterbildung am Klinikum Sankt Georg in Leipzig
Facharzt für Innere Medizin am Klinikum Sankt Georg in Leipzig

Seit 03/2017

Erteilung der Anerkennung: 14.10.2020
Promotion am Klinikum Sankt Georg, Leipzig

Akademische und schulische Ausbildung

2006 - 2013

Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
Abschluss: Ärztliche Prüfung am 12.11.2013, Note 2,5
Approbation: 25.02.2014

1995 - 2004

Gymnasium am Ostring, Bochum
Abschluss: Abitur, Note 1,9

1991 - 1995

Don-Bosco-Grundschule, Bochum

Praktika und sonstige Tätigkeiten

2012 - 2014

Studentische Nebentätigkeit beim Arbeiter-Samariter-Bund (ASB) R. V. Leipzig

2011 - 2014

Hospitationen auf dem Notarzt-Einsatz-Fahrzeug (NEF) am Standort des ASB Neustadt bei Coburg

2005 - 2006

Aushilfe in der Krankenpflege am Evangelischen Krankenhaus, Hattingen

2004 - 2005

Zivildienst in der Zentralen Notfallaufnahme der BG-Kliniken Bergmannsheil, Bochum

12 Veröffentlichungen

12.1 Publikation

Klein N., Kuntz T., Dhein S. Avoiding implantation of a cardioverter-defibrillator by bridging with wearable defibrillator vest. *Herz* (2019) 46(2):172-177

12.2 Posterpräsentation

Kuntz T., Klein N., Dhein S. et al. Vermeidung der Implantation eines Kardioverter/Defibrillators durch bridging mit der tragbaren Defibrillator-Weste. DGK Herztage, Berlin (2019)

13 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Norbert Klein für das freundliche Überlassen des Themas bedanken, für die vielen gute Ratschläge und Anmerkungen zum wissenschaftlichen Arbeiten im Allgemeinen sowie zum Verfassen einer Monographie und Publikation im Speziellen. Herr Dr. Klein war stets (auch im klinischen Alltag) für Fragen und Probleme ansprechbar und stand mir mit seiner Expertise stets hilfreich und freundlich zur Seite.

Darüber hinaus danke ich Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Laufs für die freundliche und kompetente Unterstützung bei der Datenauswertung und die konstruktiven Anmerkungen bei der Verfassung der Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Werner von der Firma Zoll® für die unkomplizierte Bereitstellung eines Onlinezuganges zum „LifeVest-Network“ bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Frau Jennifer. Ohne ihre Geduld, die im Rahmen der zusätzlichen Kinderbetreuung während der Zeit des wissenschaftlichen Arbeitens nötig war, die vielen Verbesserungsvorschläge beim gemeinsamen Korrigieren und Gegenlesen und die stetige Motivation, wäre ein Gelingen der Promotion niemals möglich gewesen.