

Aus der I. Medizinischen Klinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

**Der prognostische Einfluss kardialer Pharmakotherapien auf  
Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Tobias Werner Schupp (geb. 19.02.1995)

aus  
Reutlingen  
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Ibrahim Akin

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>1</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>2</b>
1.1 Der plötzliche Herztod .....	2
1.2 Prognose von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien .....	4
1.3 Nicht-pharmakologische Therapien von ventrikulären Tachyarrhythmien .....	5
1.4 Pharmakologische Therapien von ventrikulären Tachyarrhythmien .....	8
Einfluss von Betablockern .....	9
Einfluss von ACEi/ARB.....	11
Einfluss von Amiodaron.....	13
Einfluss von Digitalis.....	14
1.5 Fragestellungen dieser Dissertation .....	16
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>17</b>
2.1 Datenerhebung.....	17
Patientenkollektiv.....	17
Definition der Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
Dokumentation der Patientendaten .....	19
2.2 Studienendpunkte.....	25
Primärer Endpunkt.....	25
Sekundäre Endpunkte .....	26
Risikostratifizierung entsprechend der verordneten Pharmakotherapien.....	26
2.3 Statistische Methoden .....	27
<b>3 ERGEBNISSE.....</b>	<b>30</b>
3.1 Studienpopulation.....	30
3.2 Analyse des primären Endpunkts.....	31
Prognostischer Einfluss von Betablockern .....	31

Prognostischer Einfluss von ACEi/ARB.....	36
Vergleich der Betablocker- gegenüber der ACEi/ARB-Therapie.....	42
Prognostischer Einfluss von Amiodaron.....	43
3.3 Analyse der sekundären Endpunkte.....	49
Prognostischer Einfluss von ACEi/ARB.....	49
Prognostischer Einfluss von Digitalis.....	55
<b>4 DISKUSSION .....</b>	<b>64</b>
4.1 Prognostischer Einfluss von Betablockern .....	65
4.2 Prognostischer Einfluss von ACEi/ARB.....	69
4.3 Prognostischer Einfluss von Amiodaron .....	72
4.4 Prognostischer Einfluss von Digitalis.....	75
4.5 Die Bedeutung von repräsentativen Register-Studien bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien .....	79
4.6 Studienlimitierungen .....	84
4.7 Schlussfolgerung.....	85
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>86</b>
<b>6 EIGENE PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>88</b>
6.1 Originalarbeiten .....	88
6.2 Abstracts.....	94
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>95</b>
<b>8 CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>114</b>
<b>9 DANKSAGUNG .....</b>	<b>115</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE(i)	Angiotensin-Converting-Enzym(-Hemmer)
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist (engl. angiotensin receptor blocker)
ATP	Antitachykardes Pacing
ATPase	Adenosintriphosphatase
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (engl. chronic kidney disease)
c-MRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IQR	Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NSTEMI	Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
PCI	Perkutane Koronarintervention
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie (engl. randomised controlled trial)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
s-ICD	Subkutaner implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Der plötzliche Herztod

Die häufigsten Erkrankungen weltweit betreffen das Herz-Kreislauf-System.<sup>1, 2</sup> Das menschliche Herz kann auf verschiedene Arten erkranken. So sind insbesondere Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße und eine eingeschränkte Herzmuskelfunktion die entscheidenden Faktoren für den zukünftigen Krankheitsverlauf eines Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung. Die koronare Herzerkrankung (KHK) und das Syndrom Herzinsuffizienz treten hierbei am häufigsten in Erscheinung. Obwohl man durch moderne Therapiestandards die KHK und die Herzinsuffizienz frühzeitig erkennen und behandeln kann, sind diese in Europa die häufigste Todesursache in fast 50% der Fälle.<sup>1, 3</sup> Wenn der Tod durch eine mutmaßliche Herz-Kreislauf-Erkrankung verursacht wurde und innerhalb von einer Stunde beobachtet bzw. innerhalb von 24 Stunden unbeobachtet eintritt, bezeichnet man dies als plötzlichen Herztod.<sup>4, 5</sup> Etwa die Hälfte aller Todesfälle infolge einer kardiovaskulären Erkrankung entsprechen dem plötzlichen Herztod.<sup>6</sup> Eine kritische KHK bzw. ein akuter Myokardinfarkt ist hierbei in über 60% nachweisbar (**Abb.1**).<sup>3, 4, 7-9</sup>

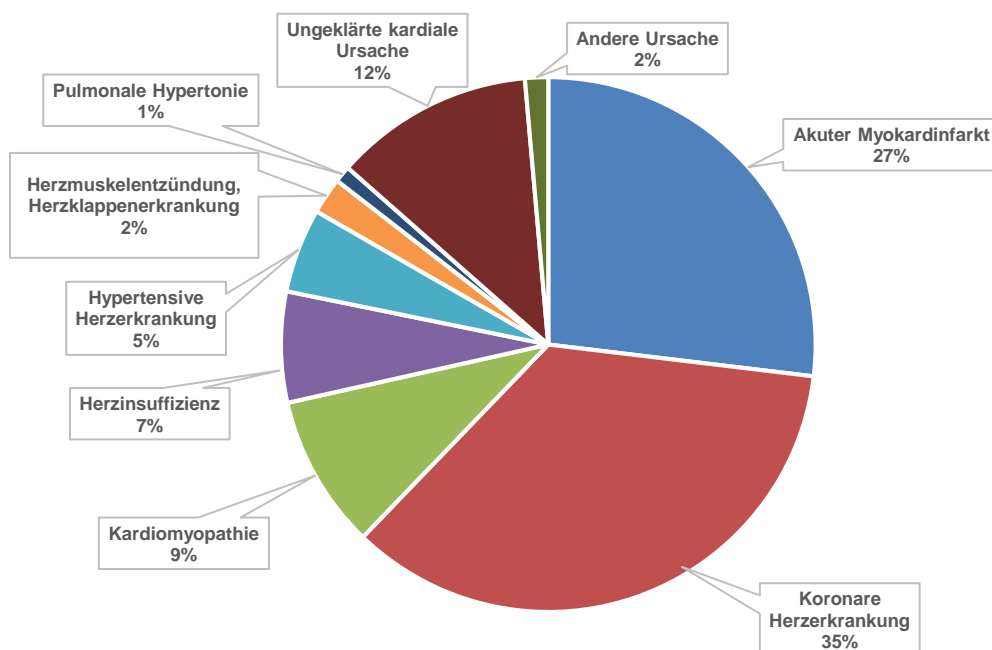


Abb. 1: Verteilung der Ursachen für den plötzlichen Herztod bei 456 Patienten in den USA von 1989 bis 1998 (eigene Darstellung; nach Zheng, ZJ, Croft, JB, Giles, WH, Mensah, GA: Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*, 104: 2158-2163, 2001).

Der plötzliche Herztod bedeutet für den Betroffenen und alle Hinterbliebenen einen schicksalhaften Einschnitt. Die Vorstufe des plötzlichen Herztods ist der plötzliche Herzstillstand (im Englischen „sudden cardiac arrest“). Dieser stellt einen absoluten Notfall dar.<sup>6</sup> Nach Eintreffen des Rettungsdienstes werden die folgenden Herzrhythmusstörungen sehr häufig durch ein Elektrokardiogramm (EKG) dokumentiert: (1) Kammerflimmern, (2) ventrikuläre Tachykardien (VT), (3) eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) oder (4) die Asystolie (**Abb. 2**).<sup>10</sup> Die VT und das Kammerflimmern werden als ventrikuläre Tachyarrhythmien zusammengefasst. Sie können durch eine externe elektrische Schockabgabe (i.e. Kardioversion oder Defibrillation) terminiert werden.<sup>2</sup> Im Gegensatz dazu gibt es für die PEA und Asystolie keine kausale Therapiemöglichkeit. Diese stellen die letzte noch abzuleitende Aktivität des Erregungsleitungssystems ohne mechanische Restkontraktion des Herzmuskels dar. Wenn der Rettungsdienst zu spät beim Patienten mit Herzstillstand eintrifft, werden häufig nur noch eine PEA oder Asystolie dokumentiert, was entsprechend mit einer ungünstigen Ausgangssituation einhergeht.<sup>6</sup> Darüber hinaus nimmt heutzutage die Anzahl an Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zu. Diese Patienten sind häufig durch eine terminale Herzinsuffizienz schwer erkrankt, leiden an einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und sind durch den modernen Standard einer maximalen Herzinsuffizienztherapie sowohl durch entsprechende Pharmakotherapien als auch durch kardiale Devices (i.e. Herzschrittmacher bzw. Defibrillatoren) austherapiert. Diese Patienten entwickeln kaum mehr ventrikuläre Tachyarrhythmien, sondern wesentlich häufiger direkt eine PEA oder Asystolie im Falle eines Herzstillstandes.<sup>6</sup> In Bezug auf die Krankheitsursachen ist der Herzinfarkt eine sehr häufige Ursache für einen Herzstillstand.<sup>8</sup> Sofern kein Herzinfarkt vorliegt können die Ursachen für ventrikuläre Tachyarrhythmien oft nur durch eine schrittweise Diagnostik im Rahmen des folgenden stationären Krankenhausaufenthaltes untersucht werden. In der akuten Notfallsituation außerhalb des Krankenhauses sind sie oft von nachrangiger Bedeutung. Eine kürzlich durchgeführte Studie konnte zeigen, dass bei einem Teil der Patienten selbst bei einer durchgeführten Autopsie keine greifbare Ursache des plötzlichen Herztods festgestellt werden kann.<sup>11</sup>

Die genaue Pathophysiologie für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien und deren klinische Einflussfaktoren sind heutzutage noch völlig unzureichend verstanden. Repräsentative und groß angelegte Studien für Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien und überlebtem Herzstillstand sind bislang leider kaum verfügbar.<sup>5, 6</sup>

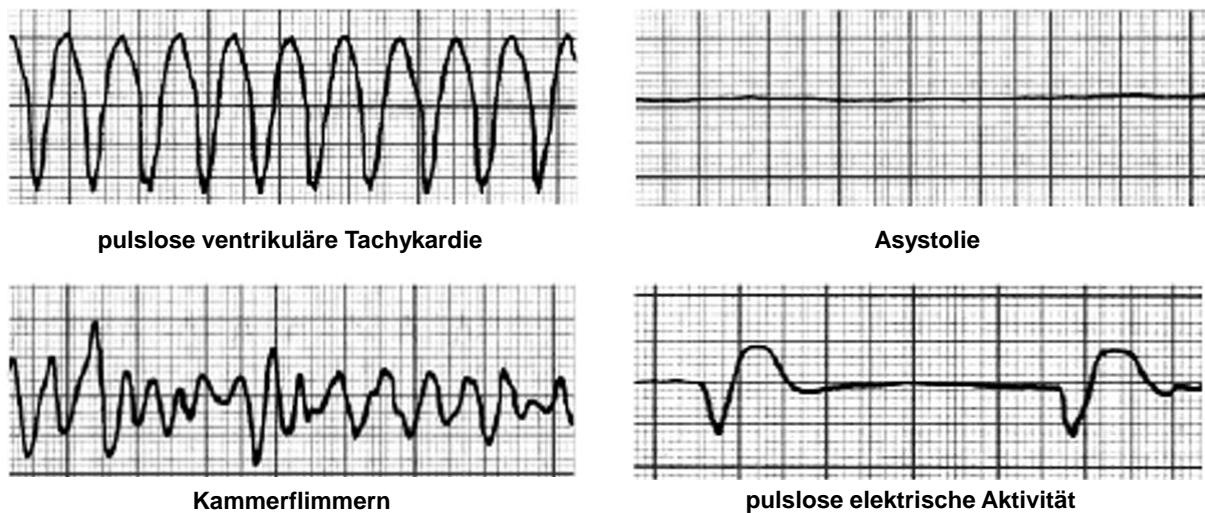


Abb. 2: Häufig dokumentierte Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit einem Herzstillstand (modifiziert nach Sefrin, P: Zertifizierte medizinische Fortbildung: Erweiterte Reanimationsmaßnahmen bei Erwachsenen, Deutsches Ärzteblatt; 102: 1526–1533, 2005).

### 1.2 Prognose von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien

Die Prognose von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst.<sup>12</sup> Diese werden im Folgenden dargestellt. Entscheidend für das Überleben von ventrikulären Tachyarrhythmien ist das frühzeitige Eintreffen von Rettungskräften. Durch den unmittelbaren Beginn einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR) wird die Zeit verkürzt, in der keine Kreislauffunktion nachweisbar ist, sog. „no-flow-time“.<sup>13</sup> Bei der CPR wird durch externe Thoraxkompressionen ein suffizienter Kreislauf erzeugt, um die Mindestsauerstoffversorgung für die lebensnotwendigen Organe aufrechtzuerhalten. Zu den erweiterten Maßnahmen einer CPR gehören darüber hinaus die Gabe von Katecholaminen (i.e. Suprarenin) und die eingangs erwähnte Defibrillation beim Vorliegen von ventrikulären Tachyarrhythmien.<sup>5, 6</sup> Insbesondere eine ausreichende Durchblutung des Gehirns muss gewährleistet werden, um Folgeschäden wie einen hypoxischen Hirnschaden zu vermeiden.<sup>14-16</sup> Es konnte gezeigt werden, dass im Rahmen einer therapeutischen Hypothermie durch ein Absenken der Körpertemperatur auf 32 bis 34 Grad Celsius das Absterben von Nervenzellen



effektiv verringert werden kann.<sup>17</sup> Die weitere Prognose der Patienten kann zudem durch eine metabolische Azidose limitiert werden. Diese Störung des Säure-Base-Haushalts entsteht durch eine anaerobe Stoffwechsellage auf Grund der allgemeinen Gewebhypoxie infolge des Herz-Kreislaufstillstandes und ist in vielen Fällen nur schwer zu therapieren.<sup>18</sup>

Durch eine flächendeckende Verfügbarkeit von Defibrillatoren an öffentlichen Plätzen<sup>19</sup>, Reanimationskursen und einer telefonischen Notfallanleitung für Laien rückt die Therapie des Herzstillstands immer mehr in den Fokus der Öffentlichkeit. Trotzdem haben sich die Überlebensraten der Patienten im Laufe der letzten drei Jahrzehnte nur unwesentlich verbessert.<sup>12</sup> Selbst dann, wenn die Patienten nach primär erfolgreicher CPR mit einem Spontankreislauf in ein Krankenhaus eingeliefert werden, versterben die meisten Patienten noch während des stationären Aufenthaltes.<sup>6, 20, 21</sup> Die weitere stationäre Therapie hängt von der eigentlichen Ursache des Herzstillstands ab, sofern diese überhaupt gefunden werden kann. So ist bei einem akuten Myokardinfarkt eine Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention und Stent-Implantation (PCI) anzustreben.<sup>5, 22</sup> Durch die Aufdehnung des Koronargefäßes wird die Durchblutung des ischämischen Herzmuskelareals wiederhergestellt, und das Risiko für eine andauernde Myokardzellnekrose minimiert.<sup>23</sup>

### **1.3 Nicht-pharmakologische Therapien von ventrikulären Tachyarrhythmien**

Die Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien hat unterschiedliche Ansatzpunkte. Dabei richtet sich das Behandlungskonzept nach den Begleiterkrankungen eines jeden Patienten.<sup>5</sup> Zu den leitliniengerechten Behandlungskonzepten gehören die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD), Revaskularisation einer kritischen KHK, Katheterablation von VT und eine optimale Pharmakotherapie.<sup>5</sup> Seltener werden Elektrolytverschiebung im Blut (i.e. Hypo- oder Hyperkaliämie) nachgewiesen, die substituiert werden können.<sup>24, 25</sup>

Wenn ein Patient einen Herzstillstand überlebt, könnte die Implantation eines ICD hilfreich sein. Der ICD zeichnet den Herzrhythmus auf und kann ventrikuläre Tachyarrhythmien erkennen. Eine anhaltende VT wird daraufhin durch eine elektrische Überstimulation (sog. ATP, antitachykardes Pacing), Kammerflimmern

durch eine Schock-Abgabe terminiert. Diese beiden Therapieformen können also das Leben verlängern, indem sie das Eintreten eines Herzstillstandes bedingt durch ventrikuläre Tachyarrhythmien verhindern. Der Überlebensvorteil der Defibrillator-Implantation, die mittlerweile seit über 30 Jahren zum Einsatz kommt, wurde in leitlinienrelevanten randomisiert kontrollierten Studien bewiesen.<sup>5</sup>

Man unterscheidet hierbei zwei wesentliche Indikationen: Die Primärprävention und die Sekundärprävention. Bei der Primärprävention wird ein ICD dann implantiert, wenn ein Patient ein erhöhtes Risiko für zukünftige ventrikuläre Tachyarrhythmien besitzt. Dies ist dann der Fall, wenn der Betroffene eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz mit einer dauerhaft schwer reduzierten linksventrikulären Funktion aufweist (i.e. LVEF < 35%).<sup>26</sup> Bei der Sekundärprävention wird ein ICD dann implantiert, wenn das erneute Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien verhindert werden soll.<sup>5</sup> Die Rezidiv-Prävention ist dabei unabhängig der zugrunde liegenden Herzleistung, jedoch müssen mutmaßliche andere Ursachen für die Index-Arrhythmie zunächst ausgeschlossen werden. Zu letzteren zählt man kritische Koronararterienstenosen oder Elektrolytverschiebungen.<sup>5</sup>

Eine der ersten leitlinienrelevanten Zulassungsstudien für die Primärprävention, die einen Überlebensvorteil durch die Implantation eines ICD nachgewiesen hatte, war die sog. „Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial“ (SCD-HeFT). Hierbei wurde untersucht, ob ein ICD das Überleben von Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF < 35%) beeinflusst. In die Studie wurden über 2.500 Patienten eingeschlossen, die bisher keine ventrikulären Tachyarrhythmien entwickelt hatten. Die SCD-HeFT-Studie konnte eindeutig nachweisen, dass der Einsatz des ICD die Gesamtmortalität nach fünf Jahren um 23% verringern konnte.<sup>27</sup> Entsprechend konnte mit der „Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators“ (AVID) Studie der Vorteil des ICD für die Sekundärprävention bewiesen werden. Hierbei wurden 1.016 Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder für eine ICD-Implantation zur Sekundärprävention oder eine optimale medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika randomisiert. Die AVID-Studie konnte eindeutig nachweisen, dass die ICD-Implantation zur Sekundärprävention die Gesamtmortalität nach drei Jahren um 31% verringern konnte.<sup>28</sup>

Die dargestellten Ergebnisse konnten infolge durch weitere randomisierte, kontrollierte Studien bewiesen werden.<sup>29, 30</sup> Deshalb wird die ICD-Therapie in

internationalen Leitlinien eindeutig empfohlen.<sup>5, 6, 26</sup> Trotz dieser eindeutigen Empfehlungen wird eine ICD-Implantation heutzutage immer noch vielen Patienten vorenthalten.<sup>5</sup> Die häufigsten Gründe hierfür sind hohe Implantationskosten, ungenügende Kenntnis der Leitlinien, sowie eine mangelhafte Versorgung bestimmter Patientengruppen (i.e. sehr alte Patienten, Patienten mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz).<sup>5, 31, 32</sup>

Darüber hinaus können durch die ICD-Implantation auch schwerwiegende Komplikationen entstehen. Zu den beiden häufigsten Komplikationen gehören die inadäquate ICD-Schockabgabe und Superinfektionen der ICD-Sonden durch Bakterien.<sup>31</sup> Inadäquate ICD-Schockabgaben treten vor allem bei supraventrikulären Tachykardien auf (i.e. tachykardes Vorhofflimmern). Sie sind für die betroffenen Patienten sehr schmerzhaft. Die bakterielle Superinfektion von ICD-Sonden kann schlimmstenfalls eine Sepsis bzw. einen septischen Schock verursachen. Sie kann damit zu einer lebensbedrohlichen Komplikation werden, die zur kompletten Entfernung des ICD-Systems führen kann.<sup>31, 33, 34</sup>

Eine weitere Therapieoption von ventrikulären Tachyarrhythmien ist die Katheterablation.<sup>35-37</sup> Insbesondere für die monomorphe VT ist die Katheterablation besonders geeignet. Die monomorphe VT ist durch eine einheitliche Morphologie des QRS-Komplexes gekennzeichnet und entsteht meistens an einem Fokus innerhalb der Herzkammern. Gerade die Bereiche zwischen vernarbtem und noch gesundem Herzmuskelgewebe sind für die Entstehung einer monomorphen VT entscheidend. In diesen Übergangsbereichen (im Englischen „border zone“) ist das Herzmuskelgewebe vulnerabel, sodass das Eintreten von sog. Reentry-Tachykardien erleichtert wird. Diese sind wiederkehrend kreisende Erregungen, die die Entstehung und Fortleitung von ventrikulären Tachyarrhythmien auf den gesamten Herzmuskel erleichtern. Die Myokardareale mit dem beschriebenen arrhythmogenen Zentrum können im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung mit 3D-Mapping identifiziert werden. Unter Umständen kann die monomorphe VT ausgelöst werden, um im Anschluss gezielt durch die Katheterablation verödet zu werden.<sup>38</sup>

Im Gegensatz dazu ist die polymorphe VT durch unterschiedliche Formen von QRS-Komplexen charakterisiert. Die unterschiedlichen QRS-Morphologien sind im Gegensatz zur monomorphen VT durch mehrere Ursprungsorte im Herzmuskel

verursacht. Eine Ablations-Therapie ist deshalb oftmals für polymorphe VT ungeeignet. Die häufigeren Ursachen für die polymorphen VT sind Elektrolytverschiebungen, Medikamentennebenwirkungen, bzw. können sie nach körperlicher Belastung bei Leistungssportlern auftreten. Deshalb müssen bei polymorphen VT zunächst die genannten Ursachen überprüft und ggf. direkt behoben werden.<sup>6</sup>

Die Katheterablation von ventrikulären Tachyarrhythmien kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt werden. Sie kann zum einen bei Patienten mit stabilen Herz-Kreislaufverhältnissen elektiv zum Einsatz kommen. Zum anderen kann sie im Notfall angewendet werden, wenn der Herz-Kreislauf durch anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien instabil wird, und weniger invasive Maßnahmen (i.e. elektrische Kardioversion, Defibrillation, intravenöse Antiarrhythmika-Gabe) keinen Erfolg gezeigt haben.<sup>5, 39</sup> Ziel der VT-Ablation ist es, die instabile „border zone“ elektrisch zu „verkochen“, um eine dauerhafte Narbe in diesem Bereich zu induzieren. Kurzfristig ist eine VT-Ablation bei 75% der Patienten erfolgreich, sodass keine VT mehr mittels Mappings detektiert werden können.<sup>40</sup> Im weiteren Verlauf treten jedoch bei der Hälfte der Patienten VT-Rezidive auf.<sup>40-42</sup> Aus diesem Grund muss immer ein multimodaler Therapieansatz verfolgt werden, der neben der VT-Ablation auch die Implantation eines ICD zur Sekundärprävention und eine entsprechende Pharmakotherapie umfasst.

### 1.4 Pharmakologische Therapien von ventrikulären Tachyarrhythmien

Die medikamentösen Therapien zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien sind vielfältig und hängen darüber hinaus von verschiedenen Faktoren des individuellen Patienten ab. Hierzu zählen die Art der zu behandelnden ventrikulären Tachyarrhythmie, der Ausprägungsgrad der vorliegenden Herzinsuffizienz und die Symptomlast. Entsprechend müssen auch die jeweiligen Nebenwirkungen und Kontraindikationen der einzelnen Wirkstoffe streng beachtet werden. Häufig verabreichte Substanzen mit vermeintlich anti-arrhythmischer bzw. pro-arrhythmischer Wirkung sind in **Tabelle 1** dargestellt. Eine Kombination mehrerer Antiarrhythmika ist oftmals kontraindiziert, da sich die Effekte der pharmakologischen Wirkstoffe potenzieren können. Die Eindosierung eines Antiarrhythmikums ist daher häufig von ausgewiesenen Rhythmologen und unter stationärer Überwachung am EKG-Monitor durchzuführen. Zudem muss zuvor in der Regel eine Herzinsuffizienz

ursächlich behandelt werden, z.B. durch die gezielte Koronarrevaskularisation und medikamentöse Herzinsuffizienztherapie. Eine engmaschige Kontrolle eines Patienten mit Antiarrhythmika ist auch im Langzeitverlauf immer notwendig, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erreichen. Ob bestimmte Pharmakotherapien die Symptome der Patienten, das Rezidiv-Risiko oder die Überlebenschancen von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien tatsächlich günstig beeinflussen, ist heutzutage noch immer unzureichend untersucht. <sup>43 5, 44</sup>

**Tabelle 1. Wirkungsweise, Indikationen und Nebenwirkungsprofile wichtiger Pharmakotherapien (eigene Darstellung; nach Aktories 2017)**

	<b>Betablocker</b>	<b>ACEi/ARB</b>	<b>Amiodaron</b>	<b>Digitalis</b>
<b>Wirkungsweise</b>	Hemmung des $\beta_1$ -Rezeptors -Negativ inotrop -Negativ chronotrop -Negativ dromotrop -Antiarrhythmisch	Hemmung der Bildung von Angiotensin II; -Nephroprotektion -Reduktion von kardialem Remodeling und Myokardhypertrophie	Hemmung spannungs-abhängiger $K^+$ -Kanäle (Blockade von $\beta$ -Rezeptoren und $Na^+$ ; $Ca^{2+}$ -Kanälen)	Hemmung der $Na^+/K^+$ -ATPase; Steigerung des intrazellulären $Ca^{2+}$ -Positiv inotrop -Negativ dromotrop
<b>Indikationen</b>	Arterielle Hypertonie Chronische Herzinsuffizienz KHK Akutes Koronarsyndrom Supraventrikuläre Rhythmusstörungen Ventrikuläre Rhythmusstörungen	Arterielle Hypertonie Chronische Herzinsuffizienz KHK Diabetische Nephropathie	Supraventrikuläre Rhythmusstörungen  Ventrikuläre Rhythmusstörungen	Tachykardes Vorhofflimmern  Symptomatische Herzinsuffizienz
<b>Nebenwirkungen</b>	Hypotension Bradykardie Potenzstörung Raynaud-Syndrom Hypoglykämie Bronchokonstriktion Diabetogen	Hypotension Trockener Reizhusten Niereninsuffizienz Hyperkaliämie Angioödem Allergische Reaktion	Sehverschlechterung Photosensibilität Lungenfibrose Leberstörung QTc-Verlängerung Hyperthyreose Hypothyreose Periphere Neuropathie	Herzrhythmusstörungen Sehstörungen
<b>Kontraindikationen</b>	Bradykardie Hypotension Kardiale Dekompensation Asthma bronchiale	Chronische Niereninsuffizienz Angioödem Schwangerschaft	Hyperthyreose Hypothyreose Lungenerkrankung	Hypokaliämie Hyperkalzämie AV-Block II° (Niereninsuffizienz: Digoxin)
ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist; ATPase, Adenosintriphosphatase; KHK, koronare Herzerkrankung.				

### **Einfluss von Betablockern**

Das vegetative Nervensystem steuert autonom zahlreiche wichtige Körperfunktionen. Es besteht aus zwei Anteilen, die als physiologische Gegenspieler wirken: der

Parasympathikus und der Sympathikus. Der Parasympathikus steuert die Erholung und Regeneration des menschlichen Organismus. Im Gegensatz dazu steigert der Sympathikus die Leistungsbereitschaft für eine mögliche Angriffs- oder Fluchtreaktion. Dies wird durch eine vermehrte Ausschüttung der Hormonfamilie der Katecholamine erreicht, die unter anderem durch ihre Interaktion mit Beta-Rezeptoren zu einer Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerung führen.<sup>43</sup> Dabei kann die gesteigerte Sympathikus-Aktivität auch das Risiko für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien erhöhen.<sup>45</sup>

Die Betablocker sind die am häufigsten angewandte Antiarrhythmika-Gruppe.<sup>5</sup> Durch die Blockade der katecholaminergen Beta-Rezeptoren wird eine Verlangsamung der Herzfrequenz (i.e. negativ chronotroper Effekt), eine Verzögerung der Überleitung von Vorhof auf Herzkammer (i.e. negativ dromotroper Effekt) und eine Entlastung des Kontraktionszustandes der Herzmuskulatur (i.e. negativ inotroper Effekt) bewirkt. Durch die beschriebenen Wirkungsweisen der Betablocker wird die Herzleistung ökonomisiert, weil insbesondere der notwendige Sauerstoffbedarf und -verbrauch verbessert werden. Darüber hinaus kann durch die Betablocker-Therapie das Risiko für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien verringert werden. Aufgrund dieser therapeutischen Vorteile werden Betablocker bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt. Hierzu zählen die arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, die KHK und die Herzinsuffizienz.<sup>46-48</sup>

In der sog. „Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure“ (MERIT-HF) Studie, eine der ersten randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien für Betablocker bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF  $\leq$  40%), konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Metoprolol in entsprechender Zieldosis die Gesamtmortalität nach einem Jahr im Vergleich zur Placebo-Therapie gesenkt hat.<sup>49</sup> Dieser prognostische Vorteil wurde bei etwa 4.000 Patienten belegt, sodass die Studie bereits vorzeitig mit entsprechend positivem Ergebnis beendet wurde. Insbesondere konnte eine niedrigere Rate von plötzlichen Herztodesfällen in der Metoprolol-Gruppe nachgewiesen werden.<sup>49</sup> In der MERIT-HF-Studie hatten 65% der Patienten eine KHK als Ursache für die Herzinsuffizienz, während Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt ausgeschlossen wurden.

Darüber hinaus konnte der prognostische Nutzen von Betablockern auch bei Patienten mit akutem Herzinfarkt belegt werden.<sup>50, 51</sup> In der Regel wird die Betablocker-Therapie nach Ablauf des akuten Infarktstadiums für die Langzeitanwendung empfohlen. Die Anwendung gilt hierbei als effektiv und sicher.<sup>5</sup> Im Gegensatz dazu kann eine zu frühe Gabe von Betablockern innerhalb der ersten 24 Stunden eines Herzinfarktes auch Nachteile für den einzelnen Patienten erbringen. Insbesondere Herzinfarkt-Patienten, die von einem kardiogenen Schock bedroht sind, würden sich durch die zu frühe Beta-Blockade verschlechtern, sodass der kardiogene Schock frühzeitiger eintreten würde. Dieser Widerspruch wurde durch eine multizentrische Register-Studie mit über 34.000 Patienten retrospektiv untersucht. Der sehr frühe Therapiebeginn mit einem Betablocker erhöhte hierbei das Mortalitätsrisiko in Folge eines protrahierten kardiogenen Schocks.<sup>52</sup>

Im Gegensatz dazu ist die Datenlage für den therapeutischen Nutzen von Betablockern bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien heterogen. Obwohl Betablocker auch bei diesen Patienten zum Einsatz kommen, beruht die wissenschaftliche Evidenz hierfür auf den Sub-Analysen der beschriebenen Zulassungsstudien für die Herzinsuffizienz aber auch für die Indikation eines ICD. Darüber hinaus wird in diesen Sub-Analysen sehr häufig untersucht, ob die Einnahme von Betablockern das Risiko für einen zukünftigen plötzlichen Herztod oder zukünftige ventrikuläre Tachyarrhythmien beeinflussen kann. Studien, die den therapeutischen Effekt von Betablockern bei Patienten mit Index-Episoden von ventrikulären Tachyarrhythmien selbst untersuchen, sind bisher kaum verfügbar.<sup>6</sup>

### **Einfluss von ACEi/ARB**

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist ein wichtiger hormoneller Regelkreislauf des menschlichen Körpers. Er reguliert den arteriellen Blutdruck und den Volumenhaushalt. Eine Aktivierung des RAAS bewirkt eine Vasokonstriktion und Steigerung des arteriellen Blutdrucks.<sup>53</sup> Infolge einer langjährigen Blutruckerhöhung bei einer arteriellen Hypertonie, die einer dauerhaften Nachlast-Erhöhung entspricht, kann es zur Hypertrophie der Kardiomyozyten, zur Arteriosklerose und zu einer Herzinsuffizienz kommen. Entsprechend erhöht sich auch das Risiko für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien infolge der RAAS-Aktivierung und vermehrten Angiotensin-II-Wirkung.<sup>54-56</sup>

Das RAAS kann durch die Gabe von spezifischen Medikamenten, den sog. Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACEi) und den Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (ARB) inhibiert werden. Bei den meisten Patienten kommt zur Hemmung des RAAS eine Monotherapie mit einer der beiden Substanzgruppen zum Einsatz.<sup>57</sup> ACEi/ARB sind die am häufigsten angewandten Antihypertensiva. Zusätzlich können ACEi/ARB ungünstige Vernarbungsprozesse durch voranschreitende Fibrose des Herzmuskels aufhalten. Sie können also den Prozess des sog. ungünstigen strukturellen Remodellings eindämmen.<sup>53, 54</sup> Aufgrund der therapeutischen Vorteile werden ACEi/ARB bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen angewandt, ähnlich wie die Therapie mit Betablockern. Hierzu zählen die Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie und der Myokardinfarkt.<sup>58-61</sup>

In der sog. „Studies of Left Ventricular Dysfunction“ (SOLVD) Studie, eine der ersten randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien für Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF ≤ 35%), konnte gezeigt werden, dass die Einnahme des ACEi Enalapril in entsprechender Zieldosis die Gesamtmortalität nach vier Jahren im Vergleich zur Placebo-Therapie um 16% gesenkt hat (**Abb. 3**). Dieser prognostische Vorteil wurde bei über 2.500 Patienten belegt. Darüber hinaus wurde in der SOLVD-Studie gezeigt, dass Enalapril das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz senkt. In dieser Studie hatten 71% der Patienten eine KHK als Ursache für die Herzinsuffizienz, während Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt ausgeschlossen wurden.<sup>62</sup>

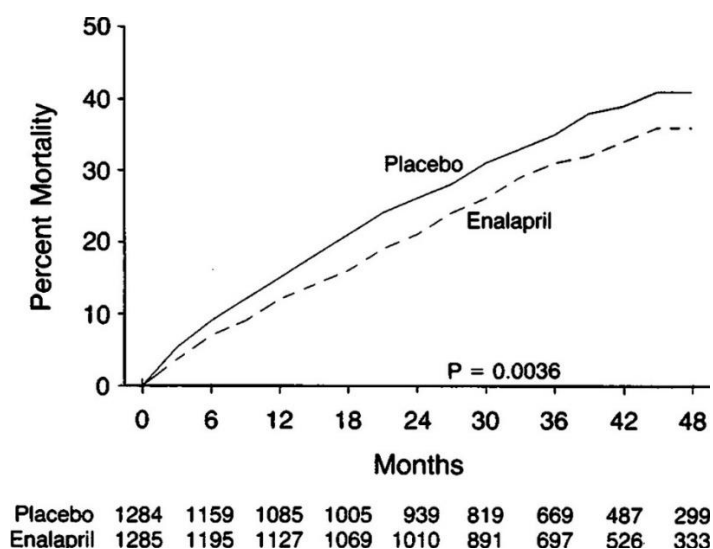


Abb. 3: Ergebnisse der „Studies of Left Ventricular Dysfunction“ (SOLVD) Studie: Einfluss von Enalapril auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz. Mit freundlicher Genehmigung von Yusuf, S, Pitt, B, Davis, CE, Hood, WB, Cohn, JN: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The New England journal of medicine, 325: 293-302, 1991, Copyright Massachusetts Medical Society.



Im Gegensatz zur breiten Studienlage von ACEi und ARB bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt existieren derzeit nur wenige Register-Daten, die den klinischen Zusammenhang von ACEi/ARB und ventrikulären Tachyarrhythmien untersucht haben.

In der sog. „Genetic Risk Assessment of Defibrillator Events“ (GRADE) Studie wurde analysiert, ob ein ICD durch die Einnahme von ACEi/ARB weniger häufig ventrikuläre Tachyarrhythmien behandeln muss. In diese Register-Studie wurden über 1.500 ICD-Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF  $\leq$  30%) eingeschlossen. 71% der Patienten hatten eine KHK als Ursache für die Herzinsuffizienz. Dabei konnte gezeigt werden, dass die ACEi/ARB Therapie das Risiko für zukünftige ventrikuläre Tachyarrhythmien und adäquate ICD-Therapien senken kann. Besonders deutlich war der prognostische Vorteil der ACEi/ARB Therapie bei den 71% der Patienten mit einer KHK.<sup>63</sup> Im Gegensatz dazu ist die Datenlage für den therapeutischen Nutzen von ACEi/ARB bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien heterogen. Obwohl ACEi/ARB auch bei diesen Patienten zum Einsatz kommen, beruht die wissenschaftliche Evidenz hierfür auf den Sub-Analysen der beschriebenen Herzinsuffizienz- bzw. ICD-Zulassungsstudien. Darüber hinaus wird in diesen Sub-Analysen sehr häufig untersucht, ob die Einnahme von ACEi/ARB das Risiko für einen zukünftigen plötzlichen Herztod oder zukünftige ventrikuläre Tachyarrhythmien beeinflussen kann. Studien, die den therapeutischen Effekt von ACEi/ARB bei Patienten mit Index-Episoden von ventrikulären Tachyarrhythmien selbst untersuchen, sind bisher kaum vorhanden.<sup>6</sup>

### **Einfluss von Amiodaron**

Amiodaron gehört zu den Antiarrhythmika der Klasse III. Amiodaron blockiert in den Herzmuskelzellen vorwiegend Kaliumkanäle.<sup>43</sup> Allerdings können auch andere Ionenkanäle, wie Natriumkanäle oder Kalziumkanäle bzw. Beta-Rezeptoren kompetitiv gehemmt werden. Durch die Blockade von Kaliumkanälen verlängert Amiodaron die Repolarisationsphase des Aktionspotentials und damit auch die absoluten und relativen Refraktärzeiten. Diese Verlängerung kann indirekt rhythmogene Reentry-Kreisläufe unterbrechen und damit ventrikuläre Tachyarrhythmien vorzeitig beenden.<sup>43 64</sup> Durch die multi-pharmakologische Wirkung wird Amiodaron auch als „dirty drug“ bezeichnet.<sup>43, 44</sup> Im Gegensatz dazu können die multiplen inhibitorischen Effekte von Amiodaron zu zahlreichen klinischen

Nebenwirkungen führen. Diese umfassen bradykarde Herzrhythmusstörungen, die überproportionale Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Kornea-Ablagerungen, sowie die Fibrosierung von Leber und Lunge.<sup>65-67</sup> Jedoch überwiegt letztlich die ausgeprägte therapeutische Wirksamkeit des Amiodaron für Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien gerade durch diese multiplen antiarrhythmischen Effekte.<sup>5, 68, 69</sup> Amiodaron ist neben dem Betablocker auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung, so z.B. der systolischen Herzinsuffizienz, noch immer indiziert.<sup>70</sup> Von einer Langzeittherapie mit Amiodaron ist allerdings insbesondere in höheren Dosierungen abzuraten.

Großangelegte prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien, die den prognostischen Einfluss von Amiodaron untersuchten, liegen bereits ein bis mehrere Jahrzehnte zurück.<sup>71, 72</sup> Die sog. „European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators“ (EMIAT) Studie untersuchte den Einfluss von Amiodaron bei Patienten mit Myokardinfarkt. In der EMIAT-Studie wurden zwischen 1990 und 1995 knapp 1.500 Myokardinfarkt-Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF ≤ 40%) für eine Therapie mit Amiodaron oder Placebo randomisiert. Die Amiodaron-Therapie in entsprechender Zieldosis hatte hierbei keinen prognostischen Einfluss auf die Gesamtmortalität nach 21 Monaten, allerdings wurde das Risiko für einen Arrhythmie-bedingten Tod durch eine Amiodaron-Therapie um 35% gesenkt.<sup>71</sup> Im Gegensatz dazu ist die Datenlage über den therapeutischen Nutzen des Amiodaron bei Herzinsuffizienz-Patienten, die bereits mit einer optimalen Pharmakotherapie und einem kardialen elektronischen Device (z.B. ICD) versorgt sind, noch immer unzureichend geklärt. Darüber hinaus wurde in den meisten Studien untersucht, ob die Einnahme von Amiodaron das Risiko für einen zukünftigen plötzlichen Herztod oder zukünftige ventrikuläre Tachyarrhythmien beeinflussen kann. Studien, die den therapeutischen Effekt von Amiodaron bei Patienten mit Index-Episoden von ventrikulären Tachyarrhythmien selbst untersuchen, sind heutzutage kaum vorhanden.<sup>5, 6, 73</sup>

### **Einfluss von Digitalis**

Herzglykoside kommen vor allem bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer Herzinsuffizienz zum Einsatz. Sie sind hoch-spezifische Inhibitoren der Natrium-Kalium-ATPase. Dadurch erhöhen Herzglykoside die intrazelluläre Natriumkonzentration. Infolge wird sekundär der Wirkgradient des Natrium-Kalzium-

Austauschers herabgesetzt und folglich die intrazelluläre Kalziumkonzentration und das systolische Schlagvolumen gesteigert. Durch diese positiv inotrope Wirkung können Herzglykoside zu einer Symptomverbesserung bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz beitragen.<sup>74, 75</sup> Daneben stimulieren sie auch den Nervus Vagus und senken dadurch die Herzfrequenz bei Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern (i.e. negativ dromotroper Effekt).<sup>75</sup> Insbesondere Überdosierungen von Herzglykosiden können zum Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien beitragen. Herzglykoside können hierbei zur Membran-Depolarisation und abnormen Impuls-Initiation führen, was wiederum die Entstehung von Extrasystolen, ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern fördert.<sup>43 74, 76</sup>

Im klinischen Alltag kommen die Herzglykoside Digoxin und Digitoxin zum Einsatz. Diese unterscheiden sich vor allem hinsichtlich der Plasma-Elimination, wobei insbesondere Digoxin über die Nieren ausgeschieden wird. Derzeit existieren widersprüchliche Studienergebnisse bezüglich der Digitalis-Therapie bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz.<sup>77, 78</sup> Die „Digitalis Investigation Group“ untersuchte dabei den Einfluss von Digitalis bei Patienten mit mittelgradiger Herzinsuffizienz (i.e. LVEF  $\leq$  45%). Hierzu wurden über 6.000 Patienten für eine Therapie mit Digoxin oder Placebo randomisiert und der prognostische Einfluss auf die Gesamtmortalität und die Rehospitalisierung analysiert. In der Studie konnte gezeigt werden, dass Digoxin das Risiko für eine Hospitalisierung insbesondere aufgrund der Herzinsuffizienz senken kann, während die Mortalität durch Digoxin nicht beeinflusst wurde.<sup>79</sup> Darüber hinaus gibt es auch einige Studien, die eine erhöhte Gesamtmortalität durch Digitalis bei Patienten mit Vorhofflimmern nahelegen.<sup>80, 81</sup> Durch die heterogene Studienlage kam es im Verlauf der letzten Jahrzehnte zu einer stetigen Abnahme der Verschreibung von Digitalis und zur Herabstufung der entsprechenden Behandlungsempfehlung für Patienten mit Herzinsuffizienz.<sup>82</sup>

Aufgrund der beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhänge gibt es klare Hinweise darauf, dass Digitalis das Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien steigern kann. Dennoch sind die Studien, die den therapeutischen Effekt von Digitalis bei Patienten mit Index-Episoden von ventrikulären Tachyarrhythmien selbst untersuchen, bislang kaum verfügbar.<sup>6</sup> Insbesondere werden in aktuellen europäischen Leitlinien explizit Studien eingefordert, die den Einfluss der Kombinationstherapie mit einem Betablocker und Digitalis untersuchen.<sup>5</sup>

### 1.5 Fragestellungen dieser Dissertation

Es wird angenommen, dass die folgenden kardialen Pharmakotherapien, also Betablocker, ACEi/ARB, Amiodaron und Digitalis, die Prognose von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien beeinflussen können. Durch eine differenzierte Betrachtung von definierten prognostischen Endpunkten, wie etwa der Gesamtmortalität, der Rezidiv-Rate, der Rate von adäquaten und inadäquaten ICD-Therapien, sowie der Rehospitalisierung in Abhängigkeit der obigen Pharmakotherapien könnte deren tatsächlicher prognostischer Einfluss verifiziert werden. Um diese Hypothesen zu untersuchen, wurden alle Patienten, die sich an der Universitätsmedizin Mannheim konsekutiv mit ventrikulären Tachyarrhythmien vorstellten, untersucht und der prognostische Einfluss der beschriebenen Pharmakotherapien schrittweise überprüft.

Die folgenden Fragestellungen werden im Zuge dieser Dissertation systematisch untersucht:

- Beeinflussen Betablocker, ACEi/ARB und Amiodaron das Gesamtüberleben von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien?
- Beeinflussen ACEi/ARB und Digitalis das Auftreten zukünftiger Rezidive von ventrikulären Tachyarrhythmien bei Patienten mit Index-Episoden von ventrikulären Tachyarrhythmien?
- Beeinflussen ACEi/ARB und Digitalis das Auftreten von zukünftigen ICD-Therapien?
- Beeinflussen ACEi/ARB und Digitalis das Risiko für eine kardiale Rehospitalisierung bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien?

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Datenerhebung

#### **Patientenkollektiv**

Die vorliegende Dissertation untersucht den prognostischen Einfluss kardialer Pharmakotherapien auf Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien und überlebtem plötzlichen Herzstillstand.

Die Studie ist Bestandteil des „RACE-IT“-Registers (englisches Akronym für Registry of Malignant Arrhythmias and Sudden Cardiac Death – Influence of Diagnostics and Interventions, clinicaltrials.gov identifier: NCT02982473). Das RACE-IT Register ist ein monozentrisches, retrospektives „all-comers“ Register, das alle Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien und überlebtem plötzlichen Herzstillstand in der Universitätsmedizin Mannheim konsekutiv eingeschlossen hat. Die Studie wurde entsprechend der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, genehmigt (2016-612N-MA).

#### **Definition der Ein- und Ausschlusskriterien**

##### Einschlusskriterien

Bei allen eingeschlossenen Patienten mussten ventrikuläre Tachyarrhythmien oder ein überlebter plötzlicher Herzstillstand infolge ventrikulärer Tachyarrhythmien nachweisbar sein.

Ventrikuläre Tachyarrhythmien wurden durch sämtliche Arten der VT und das Kammerflimmern entsprechend internationaler Leitlinien definiert.<sup>5, 6</sup> Die VT wurde definiert als eine Kammertachykardie, die durch mindestens drei aufeinanderfolgende, breite QRS-Komplexe ( $\geq 120$  Millisekunden) mit einer Herzfrequenz von mindestens 100 Schlägen pro Minute charakterisiert war.<sup>5</sup> Dabei wurde die anhaltende VT definiert, wenn sie mindestens 30 Sekunden anhielt bzw. mit einem relevanten Blutdruckabfall im Sinne eines „low-output“ unterhalb eines systolischen Blutdrucks von 90 mmHg und ggf. durch die folgenden Symptome wie Angina Pectoris, Dyspnoe, Schwindel, Kollaps oder Synkope begleitet wurde, oder wenn sie kürzer als 30 Sekunden anhielt und mittels interner oder externer Defibrillation therapiert wurde.<sup>5, 83</sup> Die nicht-anhaltende VT wurde als spontan terminierte VT mit einer Zeitdauer von unter 30 Sekunden definiert.<sup>5</sup>

Anhand der Morphologie der QRS-Komplexe wurde zwischen monomorphen VT mit gleichförmig konfigurierten QRS-Komplexen und polymorphen VT mit einer wechselnden QRS-Morphologie unterschieden.<sup>5, 6</sup>

Die Torsade-de-Pointes-Tachykardie war charakterisiert durch eine undulierende Ausrichtung der QRS-Komplexe um die EKG-Grundlinie.<sup>5, 6</sup> VT wurden weiter unterteilt in langsame VT mit einer Herzfrequenz von 100 bis 120 Schlägen pro Minute und schnelle VT mit einer Herzfrequenz von über 120 Schlägen pro Minute.<sup>5</sup>

Das Kammerflimmern wurde als unregelmäßige Kammererregung mit einer Herzfrequenz von über 300 Schlägen pro Minute ohne suffiziente Auswurfleistung der linken Herzkammer definiert, das stets zum Kreislaufstillstand führte und mittels kardiopulmonaler Reanimation und ggf. durch externe oder interne Defibrillation über einen Defibrillator behandelt werden musste.<sup>5, 6</sup>

Der elektrische Sturm wurde durch das Auftreten von mindestens drei Episoden von anhaltenden VT oder Kammerflimmern innerhalb von 24 Stunden definiert, die jeweils durch den implantierten Defibrillator therapiert wurden und mindestens fünf Minuten zeitversetzt auftraten.<sup>6, 84</sup>

Der überlebte plötzliche Herzstillstand (im Englischen „aborted cardiac arrest“) musste als Einschlusskriterium infolge ventrikulärer Tachyarrhythmien eintreten und hatte darüber hinaus eine mutmaßlich kardiale Ursache, sodass er innerhalb einer Stunde nach dem Auftreten von kardialen Beschwerden (i.e. Brustschmerzen, Dyspnoe, Kollaps oder Synkope) eintrat, und durch erweiterte Reanimationsmaßnahmen erfolgreich therapiert wurde.<sup>5, 6</sup>

### Ausschlusskriterien

Patienten ohne dokumentierte Episoden von ventrikulären Tachyarrhythmien und Patienten mit überlebtem plötzlichen Herzstillstand ohne nachgewiesene ventrikuläre Tachyarrhythmien wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Patienten, die den stationären Index-Aufenthalt nicht überlebten, ausgeschlossen. Schließlich wurden alle Patienten mit fehlender Angabe zur Gesamtmortalität nach Entlassung bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums ausgeschlossen (i.e. „lost-to-follow-up“).

### **Dokumentation der Patientendaten**

Alle dokumentierten Patientencharakteristiken, Vor- und Begleiterkrankungen, sowie Pharmakotherapien wurden mithilfe des elektronischen Krankenhaus-Informationssystems erfasst und in eine elektronische Datenbank (Microsoft Excel, Version 16.0, Microsoft, Redmond, Washington) übertragen. Hierzu wurden sämtliche stationäre und ambulante Arztbriefe vor und nach der Index-Hospitalisierung bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes ausgewertet.

### Ventrikuläre Tachyarrhythmien

Patienten mit Kammertachykardien, Kammerflimmern und überlebtem plötzlichen Herzstillstand wurden retrospektiv mithilfe des elektronischen Krankenhaus-Informationssystems und den Suchbegriffen „ventrikuläre Tachykardie“, „VT“, „Kammertachykardie“, „Kammerflimmern“, „VF“, „Herzstillstand“ und „plötzlicher Herztod“ erfasst und hinsichtlich der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Ventrikuläre Tachyarrhythmien wurden hierbei durch die behandelnden Kardiologen dokumentiert und mittels 12-Kanal-EKG, telemetrischer Überwachung, sowie durch interne oder externe Defibrillatoren aufgezeichnet. Jeder Patient wurde nur einmal bei Auftreten der ersten Episode von ventrikulären Tachyarrhythmien oder einem überlebten plötzlichen Herzstillstand infolge ventrikulärer Tachyarrhythmien in die Studie eingeschlossen. Ventrikuläre Tachyarrhythmien konnten dabei der primäre Grund für die Hospitalisierung sein, oder sie konnten erstmalig während der stationären Behandlung dokumentiert werden. Patienten mit Episoden von Kammertachykardien, die in Kammerflimmern degenerierten, wurden der Kammerflimmer-Gruppe zugeordnet.

### Pharmakotherapien

In dieser Studie wurde der Einfluss von kardialen Pharmakotherapien der Gruppen Betablocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACEi) / Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (ARB), Amiodaron und Digitalis untersucht. Pharmakotherapien wurden im Rahmen der klinischen Routine durch die behandelnden Kardiologen entsprechend internationaler Leitlinien verordnet.<sup>5, 6, 22, 47</sup> Die Medikamentengruppe der Betablocker umfasste die Wirkstoffe Metoprololsuccinat (nachfolgend Metoprolol), Carvedilol, Nebivolol, Bisoprolol, Propranolol und Sotalol. Die Medikamentengruppe der ACEi umfasste die Wirkstoffe

Ramipril, Enalapril, Lisinopril, Fosinopril, Trandolapril, Benzapril, Perindopril und Captopril, die Medikamentengruppe der ARB umfasste die Wirkstoffe Candesartan, Lorsartan, Olmesartan, Telmisartan, Irbesartan und Valsartan. Digitalis umfasste die beiden Wirkstoffe Digoxin und Digitoxin.

Eine Therapie mit diesen Wirkstoffgruppen wurde zum Zeitpunkt der Entlassung erfasst und der Wirkstoffname, sowie die tägliche verordnete Medikamentendosis dokumentiert. Die Dokumentation der verordneten Pharmakotherapien wurde anhand der Wirkstoffe durchgeführt und war damit unabhängig der Arzneimittelhersteller.

Aufgrund des bereits ausführlich untersuchten Nebenwirkungsprofils von Amiodaron<sup>66, 72, 85</sup> wurde für diesen Wirkstoff zusätzlich dokumentiert, ob und warum die Amiodaron-Therapie während des Nachbeobachtungszeitraums unterbrochen wurde. Hierbei wurden eine Unterbrechung aufgrund des Auftretens von Bradykardien, Verlängerungen der QT<sub>c</sub>-Zeit, Hypothyreose, Hyperthyreose, Lungenfibrose, Leberzirrhose, einer Amiodaron-Unverträglichkeit, einer ausbleibenden Wirksamkeit, sowie ein Wechsel zu einer anderen Antiarrhythmika-Gruppe festgehalten.

### Patientencharakteristiken und Komorbiditäten

Die Dokumentation der Patientencharakteristiken und Komorbiditäten beruht auf den Diagnosen von behandelnden Kardiologen. Demographische Daten, die aktuelle Anamnese, die Art der ventrikulären Tachyarrhythmie (i.e. Einschlusskriterium/Index-Event), Vorerkrankungen und -medikation, die in stationären und ambulanten Arztbriefen festgehalten wurden, wurden dokumentiert. Darüber hinaus wurde eine detaillierte Auflistung aller im klinischen Verlauf durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Untersuchungen und Interventionen (i.e. EKG-Untersuchungen, Device-Abfragen, Koronarangiographien, elektrophysiologische Untersuchungen, Dialyse), echokardiographische Befunde, Implantationen von kardialen Devices und die Länge des Krankenhausaufenthaltes (i.e. Liegedauer auf Normalstation und Intensivstation) festgehalten.

Die LVEF wurde bei einem Großteil der Patienten durch standardisierte echokardiografische Untersuchungen von behandelnden Kardiologen im Zuge der klinischen Routinediagnostik bestimmt. Dabei wurde die LVEF biplan nach der



Simpson-Methode mit der Formel „LVEF = [endsystolisches Volumen/ enddiastolisches Volumen] x 100“ in Prozent berechnet. Bei wenigen Patienten wurde die LVEF mittels kardialer Magnetresonanztomographie (c-MRT) oder Lävokardiographie bestimmt. Unabhängig der Untersuchungsmodalität wurde die LVEF in vier Gruppen unterteilt: normale LVEF (i.e.  $\geq 55\%$ ); leichtgradig reduzierte LVEF (i.e. 54-45%); mittelgradig reduzierte LVEF (i.e. 44-35%) und hochgradig reduzierte LVEF (i.e.  $< 35\%$ ).

### Spezifische Definitionen von Komorbiditäten

Neben den Vor- und Begleitdiagnosen, die von behandelnden Kardiologen gestellt wurden, ergaben sich für die folgenden Komorbiditäten spezifische Definitionen:

Die Niereninsuffizienz wurde definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Wenn keine GFR zum Zeitpunkt der Index-Hospitalisierung dokumentiert war, wurde das Serum-Kreatinin herangezogen. Ein Serum-Kreatinin  $> 1,2$  mg/dl bei Männern und ein Serum-Kreatinin  $> 1,0$  mg/dl bei Frauen definierte dann die Niereninsuffizienz. Sofern weder GFR- noch Serum-Kreatinin-Werte zum Zeitpunkt der Index-Hospitalisierung verfügbar waren, wurden Patienten mit vorbekannter chronischer Niereninsuffizienz und Kidney Disease – Improving Global Outcome (KDIGO) Stadium  $\geq$  G3a (i.e.  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) als niereninsuffizient bewertet.<sup>86</sup>

Das Vorhandensein einer Hyper- oder Hypokaliämie wurde durch Messung des Serum-Kaliums aus der peripheren Blutprobe mit dem zeitlich kürzesten Abstand zur Index-Arrhythmie geprüft. Anhand der lokalen Referenzbereiche in der Universitätsmedizin Mannheim wurde die Hypokaliämie durch ein Serum-Kalium  $< 3,3$  mmol/l und die Hyperkaliämie durch ein Serum-Kalium  $> 4,5$  mmol/l definiert.

### Kardiale elektronische Devices

Für die vorliegende Studie wurde die Implantation von transvenösen implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD), subkutanen implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (s-ICD), sowie die kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion (CRT-D) erfasst. Dabei wurden Implantationen vor, während und nach dem Index-Aufenthalt dokumentiert und das Datum der Implantation, die Art des implantierten Devices (i.e. ICD, s-ICD, CRT-D), die Indikation (i.e. Implantation zur Primärprävention oder zur Sekundärprävention), sowie die Detektionsgrenzen für

Kammertachykardien und Kammerflimmern zum Zeitpunkt der Implantation dokumentiert.

Transvenöse, subkutane ICD und CRT-D Devices werden nachfolgend als ICD zusammengefasst. ICD zur Primärprävention umfassten alle ICD, die bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (i.e. LVEF < 35% für mindestens drei Monate) aufgrund einer koronaren Herzerkrankung oder primärer Kardiomyopathien (dilatative Kardiomyopathie, Non-Compaction-Kardiomyopathie, restriktive Kardiomyopathie, Kardiomyopathie nach Myokarditis) implantiert wurden. Zu einem sehr geringen Anteil wurde der ICD zur Primärprävention auch bei Patienten mit hypertroph obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) im Falle eines deutlich erhöhten individuellen Mortalitätsrisikos<sup>87</sup> und Ionenkanalerkrankungen (kurzes bzw. langes QT-Syndrom, Brugada-Syndrom) (i.e. bei Brugada Typ 1-EKG und Synkopen)<sup>5</sup> implantiert, ohne den Nachweis ventrikulärer Tachyarrhythmien zum Index-Zeitpunkt.

ICD zur Sekundärprävention wurden bei Patienten mit bereits dokumentierten anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien bzw. überlebtem plötzlichen Herzstillstand implantiert.<sup>88</sup>

### Gesamtmortalität

Die intrahospitale Gesamtmortalität wurde retrospektiv mithilfe des elektronischen Krankenhaus-Informationssystems erfasst. Bei Patienten, die den Index-Aufenthalt überlebt haben, wurde die Gesamtmortalität durch Kontaktierung der jeweiligen Einwohnermeldeämter/ Bürgerbüros in ganz Deutschland erfasst. Hierbei wurden die Patienten anhand ihres Namens, Vornamens, Geburtsdatums und der an der Universitätsmedizin Mannheim hinterlegten Meldeadresse eindeutig identifiziert. Patienten, die auf diese Weise nicht ermittelt werden konnten, wurden telefonisch kontaktiert.

### Rezidive von ventrikulären Tachyarrhythmien und ICD-Therapien während des Nachbeobachtungszeitraums

Patienten mit einem ICD stellten sich im Regelfall alle drei bis sechs Monate zur planmäßigen, ambulanten ICD-Kontrolle vor oder außerplanmäßig im Falle einer Schockabgabe durch den ICD. Rezidive von ventrikulären Tachyarrhythmien umfassten alle Arten der VT und das Kammerflimmern. Die Definitionen von VT und

Kammerflimmern entsprechen den eingangs genannten Einschlusskriterien für diese Studie.<sup>5, 6, 88</sup> Die Dokumentation der Rezidive von ventrikulären Tachyarrhythmien umfasste die Art des ersten Rezidivs (i.e. anhaltende VT, nicht-anhaltende VT, Kammerflimmern, elektrischer Sturm), das Datum des ersten Rezidivs, die Anzahl an Patienten mit anhaltenden VT, nicht-anhaltenden VT, Kammerflimmern und elektrischem Sturm, sowie die kumulative Anzahl an Rezidiven pro Patient (i.e. anhaltende VT, nicht-anhaltende VT, Kammerflimmern, elektrischer Sturm) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes.

Eine adäquate ICD-Therapie wurde definiert als ICD-Therapie in Anwesenheit von ventrikulären Tachyarrhythmien und konnte durch antitachykardes Pacing (ATP), Schockabgabe durch den ICD oder beides ATP und ICD-Schock erfolgen.<sup>5, 6</sup> Die antitachykarde Überstimulation bzw. antitachykardes Pacing wurde durch den ICD bei Detektion einer Kammertachykardie mit einer bestimmten Anzahl von verkürzten R-R-Intervallen durchgeführt. Die Erkennung von VT erfolgte anhand der geräteabhängigen Morphologie-Cluster. Hierbei erfolgte die Abgabe hochfrequenter Extrastimuli mit konstanter Zykluslänge (sog. „Burst-Stimulation“) oder die Abgabe von Extrastimuli mit von Schlag zu Schlag kürzer werdender Zykluslänge (sog. „Ramp-Stimulation“). Die Schockabgabe durch den ICD wurde definiert durch Abgabe eines Gleichstromimpulses (meist 35-40 Joule) und wurde infolge eines ineffektiven ATP bzw. infolge detektierten Kammerflimmerns durchgeführt. Die Dokumentation der adäquaten ICD-Therapien umfasste die Art (i.e. ATP, ICD-Schock) und das Datum der ersten adäquaten ICD-Therapie, die Anzahl an Patienten mit ATP oder einem ICD-Schock, sowie die kumulative Anzahl an adäquaten ICD-Therapien pro Patient (i.e. ATP, adäquater ICD-Schock) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes. Im Falle von dokumentierten VT, die sowohl durch ATP als auch mit einem ICD-Schock behandelt wurden, wurde der ICD-Schock festgehalten.

Die inadäquate ICD-Therapie wurde definiert durch eine Schockabgabe oder ATP in Abwesenheit von ventrikulären Tachyarrhythmien.<sup>5, 6</sup> Die Dokumentation der inadäquaten ICD-Therapien umfasste das Auftreten der ersten inadäquaten ICD-Therapie (i.e. ATP oder ICD-Schock), das Datum, sowie die kumulative Anzahl an

inadäquaten ICD-Therapien pro Patient innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes.

### Kardiale Rehospitalisierung

Bei der ersten kardialen Rehospitalisierung infolge des Index-Events wurde die Ursache (i.e. VT, Kammerflimmern, akuter Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz, inadäquate ICD-Therapie) und das Datum dokumentiert. Die Definitionen von VT, Kammerflimmern und der inadäquaten ICD-Therapie entsprechen den oben ausgeführten Definitionen.

Ein akuter Myokardinfarkt wurde definiert durch typische Angina Pectoris Beschwerden, neu aufgetretene ischämische EKG-Veränderungen und durch den Nachweis einer akuten Schädigung des Myokards, einhergehend mit einer Erhöhung der Herzenzyme (i.e. Troponin T, Troponin I, Creatin-Kinase, Creatin-Kinase MB, Laktat-Dehydrogenase) oberhalb der Grenzwerte des Zentrallabors der Universitätsmedizin Mannheim.<sup>22</sup> Ein akuter ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wurde durch das Auftreten von neuen ST-Streckenhebung in mindestens zwei zusammenhängenden EKG-Ableitungen definiert, die mindestens eine Höhe von  $\geq 2,5$  mm bei Männern unter 40 Jahren,  $\geq 2$  mm bei Männern mit einem Alter von mindestens 40 Jahren, oder  $\geq 1,5$  mm bei Frauen in den EKG-Ableitungen V2–V3 und/oder  $\geq 1$  mm bei Frauen in anderen Ableitungen betragen. Ein akuter Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) wurde durch das Auftreten akuter Herzinfarktsymptome und ggf. EKG-Veränderungen (i.e. ST-Senkungen, T-Negativierungen) aber ohne das Auftreten relevanter ST-Hebungen definiert.<sup>22</sup>

Die akute Herzinsuffizienz wurde definiert als rapides Einsetzen ( $< 48$  Stunden) von Symptomen und/oder klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz (i.e. Dyspnoe, Lungenödem, Beinödeme) oder eine rapide Verschlechterung dieser Symptome bei Patienten mit bereits vorbestehender Herzinsuffizienz.<sup>47</sup>

### Sub-Analyse Digitalis

Für die Analyse von Digitalis wurden nur Patienten mit Vorhofflimmern und/oder einer Herzinsuffizienz einbezogen, also nur die Patienten mit einer möglichen leitliniengerechten Indikation für eine Digitalis-Therapie.<sup>89, 90</sup> Eine Herzinsuffizienz wurde hierfür analog zu leitlinienrelevanten Studien als LVEF  $< 45\%$  definiert.<sup>79</sup> Vorhofflimmern wurde durch irreguläre RR-Intervalle ohne eindeutig abgrenzbare P-

Wellen im EKG definiert und in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern unterteilt.<sup>90</sup> Paroxysmales Vorhofflimmern wurde definiert als Vorhofflimmern mit einer Zeitdauer von maximal sieben Tagen, persistierendes Vorhofflimmern mit einer Zeitdauer von sieben Tagen bis zu einem Jahr, sowie der Möglichkeit zur elektrischen Kardioversion und permanentes Vorhofflimmern mit einer Zeitdauer von mindestens einem Jahr ohne Möglichkeit zur Kardioversion.<sup>90</sup> Vorhofflimmern konnte bei der Index-Hospitalisierung erstmals mittels 12-Kanal-EKG, Telemetrie oder Defibrillator aufgezeichnet werden, oder bereits aus den Vordiagnosen des Patienten bekannt sein.

## 2.2 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt und die sekundären Endpunkte sind in **Tabelle 2** aufgelistet.

**Tabelle 2. Studienendpunkte**

---

**Primärer Endpunkt** (Nachbeobachtungszeitraum: drei Jahre)  
Gesamtmortalität

---

**Sekundäre Endpunkte** (Nachbeobachtungszeitraum: fünf Jahre)  
Erstes Rezidiv ventrikulärer Tachyarrhythmien  
Rezidive im Follow-up  
Kumulative Anzahl an Rezidiven pro Patient

Erste adäquate ICD-Therapie  
Adäquate ICD-Therapien im Follow-up  
Kumulative Anzahl adäquater ICD-Therapien pro Patient

Erste inadäquate ICD-Therapie  
Kumulative Anzahl adäquater ICD-Therapien pro Patient

---

Erste kardiale Rehospitalisierung  
ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

---

### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Für die Analyse des primären Endpunktes wurden alle Patienten über drei Jahre nachverfolgt (Follow-up). Für die Analyse des primären Endpunktes wurden alle Patienten eingeschlossen, die Index-Episoden von ventrikulären Tachyarrhythmien überlebten. Patienten, die während der Index-Hospitalisierung verstorben sind, wurden ausgeschlossen.

### Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte (**siehe Tabelle 2**) umfassten Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien, adäquate und inadäquate ICD-Therapien, sowie die erste kardiale Rehospitalisierung. Für die Analyse der sekundären Endpunkte wurden alle Patienten über fünf Jahre nachverfolgt (Follow-up). Hierbei wurden nur Patienten einbezogen, die mit einem ICD nach Index-Hospitalisierung entlassen wurden. Patienten ohne ambulante oder stationäre ICD-Kontrolle wurden ausgeschlossen.

### Risikostratifizierung entsprechend der verordneten Pharmakotherapien

Die Risikostratifizierung für die oben genannten Endpunkte wurde anhand der verordneten Pharmakotherapien zum Zeitpunkt der Entlassung durchgeführt. Die Behandlungsgruppe umfasste alle Patienten, die die jeweiligen Wirkstoffe verordnet bekamen. Sie wurden mit allen anderen Patienten verglichen, die mit dem jeweiligen Wirkstoff nicht behandelt wurden (i.e. jeweilige Vergleichsgruppe). Andere Begleitmedikationen blieben davon unberührt und stellten kein Ausschlusskriterium dar (**siehe Tabelle 3**).

**Tabelle 3. Risikostratifizierung anhand der Pharmakotherapien**

---

**Primärer Endpunkt**

Betablocker gegenüber kein-Betablocker  
ACEi/ARB gegenüber kein-ACEi/ARB  
single-Betablocker gegenüber single-ACEi/ARB  
Amiodaron gegenüber kein-Amiodaron \*

**Sekundäre Endpunkte**

ACEi/ARB gegenüber kein-ACEi/ARB  
Digitalis gegenüber kein-Digitalis \*

---

\* nur Patienten mit einem Betablocker eingeschlossen.

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer;  
ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker.

---

Die Gruppe ACEi/ARB umfasste dabei alle Patienten, die mit ACEi, ARB, oder sowohl ACEi als auch ARB behandelt wurden, die kein-ACEi/ARB-Gruppe alle Patienten ohne ACEi oder ARB. Für die Analysen von Amiodaron und Digitalis wurden nur Patienten eingeschlossen, die zusätzlich mit einem Betablocker behandelt wurden. Für den direkten Vergleich der Betablocker- und ACEi/ARB-Therapie wurde der Einfluss einer Therapie mit Betablocker ohne ACEi/ARB (i.e.

single-Betablocker) gegenüber ACEi/ARB ohne Betablocker (i.e. single-ACEi/ARB) verglichen.

### 2.3 Statistische Methoden

#### Deskriptive Statistik

Für Vergleiche von absoluten Häufigkeiten zwischen Therapie- und Kontrollgruppe wurden in Abhängigkeit der Gruppengrößen ein Chi-Quadrat-Test (bei  $n \geq 10$  Ereignissen) oder ein Exakter Fisher-Test (bei  $n < 10$  Ereignissen) verwendet. Für normalverteilte Variablen wurde ein  $t$ -Test nach Student/ Gosset angewendet. Quantitative Daten wurden als Median mit Spannweite (i.e. Patientenalter bei Index-Arrhythmie, Nachbeobachtungszeitraum), Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts (SEM) (i.e. täglich verordnete Medikamentendosis, kumulative Anzahl an Rezidiven ventrikulärer Tachyarrhythmien und ICD-Therapien, EKG-Intervalle) oder Median mit Interquartilsbereich (IQR; 25. und 75. Perzentile) (i.e. gesamte Hospitalisierungszeit, Liegedauer auf Intensivstation) angegeben.

Folgende statistische Analysen wurden schrittweise durchgeführt, um den prognostischen Einfluss einzelner Pharmakotherapien im Hinblick auf den primären Endpunkt (i.e. Gesamtmortalität) und sekundäre Endpunkte (i.e. Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien, adäquate ICD-Therapien, inadäquate ICD-Therapien, kardiale Rehospitalisierung) zu überprüfen: (1) univariate Kaplan-Meier-Methode; (2) univariate Cox-Regressionsanalyse, (3) multivariate Cox-Regressionsanalyse; (4) Propensity Score Matching.

#### Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regressionsanalysen

Zunächst wurde der Einfluss einzelner Pharmakotherapien in der Gesamtkohorte überprüft. Die Kaplan-Meier-Methode wurde angewandt, um einzuschätzen mit welcher Wahrscheinlichkeit ein bestimmtes Ereignis (i.e. primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte) in Abhängigkeit der verordneten Pharmakotherapie innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls (Follow-up) eintritt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden durch den Log-rank-Test überprüft. Eine univariate Cox-Regressionsanalyse wurde durchgeführt und hierbei die Hazard Ratio (HR) als deskriptives Maß für den Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe in

Abhängigkeit des Zeitintervalls, sowie das 95% Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert angegeben.

Um weitere Einflussfaktoren für primäre und sekundäre Endpunkte zu berücksichtigen, wurden anschließend multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt und mit klinisch bedeutsamen Patientencharakteristiken, Begleiterkrankungen und Pharmakotherapien adjustiert. Zu diesen zählte man das Alter bei Index-Event, Geschlecht, die Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, den Diabetes Mellitus, die Niereninsuffizienz, die LVEF, das Vorhandensein einer KHK, der STEMI, NSTEMI, das Vorhandensein eines ICD, das Vorhofflimmern, den kardiogenen Schock und die kardiopulmonale Reanimation. Für multivariate Cox-Regressionsanalysen wurde die „Forward selection“ Option verwendet und das HR mit 95% KI und p-Wert angegeben. Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalysen in der Gesamtkohorte wurden graphisch als sog. Forest-Plot dargestellt.

Eine uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde anschließend in ausgewählten Subgruppen (i.e. stratifiziert nach Art der Index-Arrhythmie, Geschlecht, LVEF, Vorhandensein eines akuten Myokardinfarktes (AMI), Vorhandensein eines ICD, GFR) durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich der Einfluss bestimmter Pharmakotherapien in spezifischen Subgruppen unterscheidet. Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen wurden tabellarisch dargestellt.

### Propensity Score Matching

Um Ergebnisse aus multivariaten Cox-Regressionsanalysen mit einem weiteren statistischen Verfahren zu validieren, wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt. Patienten, die in randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen werden, haben jeweils eine 50-prozentige Chance mit der zu untersuchenden Therapie behandelt zu werden (i.e. Behandlungsgruppe) oder die zu untersuchende Therapie nicht zu erhalten (i.e. Vergleichsgruppe). Unter Berücksichtigung vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien werden bei randomisierten, kontrollierten Studien gleichverteilte Patientencharakteristiken und Komorbiditäten zwischen der Therapie- und Kontrollgruppe erwartet.

Da in die vorliegende „all-comers“ Studie alle Patienten konsekutiv und ohne Randomisierung eingeschlossen wurden, können hieraus ungleichverteilte Patientencharakteristiken, Komorbiditäten und ungleiche Gruppengrößen resultieren.



Um dieses Selektionsbias zu reduzieren, wurde bei ausgewählten Untersuchungen ein 1:1 Propensity Score Matching angewendet. Das Propensity Score Matching wurde als logistische Regression mit der zu untersuchenden Therapie als unabhängige Variable durchgeführt. Klinisch bedeutsame Patientencharakteristiken und Komorbiditäten wurden als abhängige Variablen verwendet. Die für den Matching-Prozess verwendeten abhängigen Variablen wurden jeweils unter der zugehörigen Tabelle der Patientencharakteristiken erklärend aufgelistet. Anhand der errechneten Propensity Scores wurde jedem Patienten aus der Therapiegruppe ein entsprechender Patient aus der Kontrollgruppe zugeordnet, dessen Propensity Score maximal eine Abweichung von unter fünf Prozent haben durfte. Die Methode des Propensity Score Matchings wurde bei den folgenden Analysen angewendet:

- (1) Primärer Endpunkt: Betablocker vs. kein-Betablocker, ACEi/ARB vs. kein-ACEi/ARB, single-Betablocker vs. single-ACEi/ARB, Amiodaron vs. kein-Amiodaron.
- (2) Sekundäre Endpunkte: ACEi/ARB vs. kein-ACEi/ARB.

Die Ergebnisse wurden bei einem p-Wert von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant und bei  $p < 0,10$  als statistischer Trend erachtet. Für alle statistischen Analysen wurde das Statistikprogramm SPSS (Version 25.0, IBM, Armonk, New York) verwendet.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Studienpopulation

Von 2002 bis 2016 wurden insgesamt 2.861 konsekutive Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien und überlebtem plötzlichem Herzstillstand in die Studie eingeschlossen (**Abb. 4; Flussdiagramm**). 40% dieser Patienten wurden daraufhin von der endgültigen Analyse ausgeschlossen, weil sie entweder bereits während des Index-Aufenthaltes verstarben ( $n = 1.107$ ) bzw. nach Entlassung nicht nachverfolgt werden konnten (i.e. „lost-to-follow-up“;  $n = 48$ ). Entsprechend wurden für die vorliegende Dissertation 1.706 Patienten herangezogen, die die stationäre Behandlung aufgrund ventrikulärer Tachyarrhythmien überlebt hatten und mit den zu untersuchenden Pharmakotherapien entlassen wurden. Die meisten dieser Patienten stellten sich aufgrund einer VT (66%) vor, während nur 34% der analysierten Patienten Kammerflimmern hatten. Alle Patienten wurden über fünf Jahre nachbeobachtet (Median 4,8 Jahre; IQR 1,9 - 8,3 Jahre).

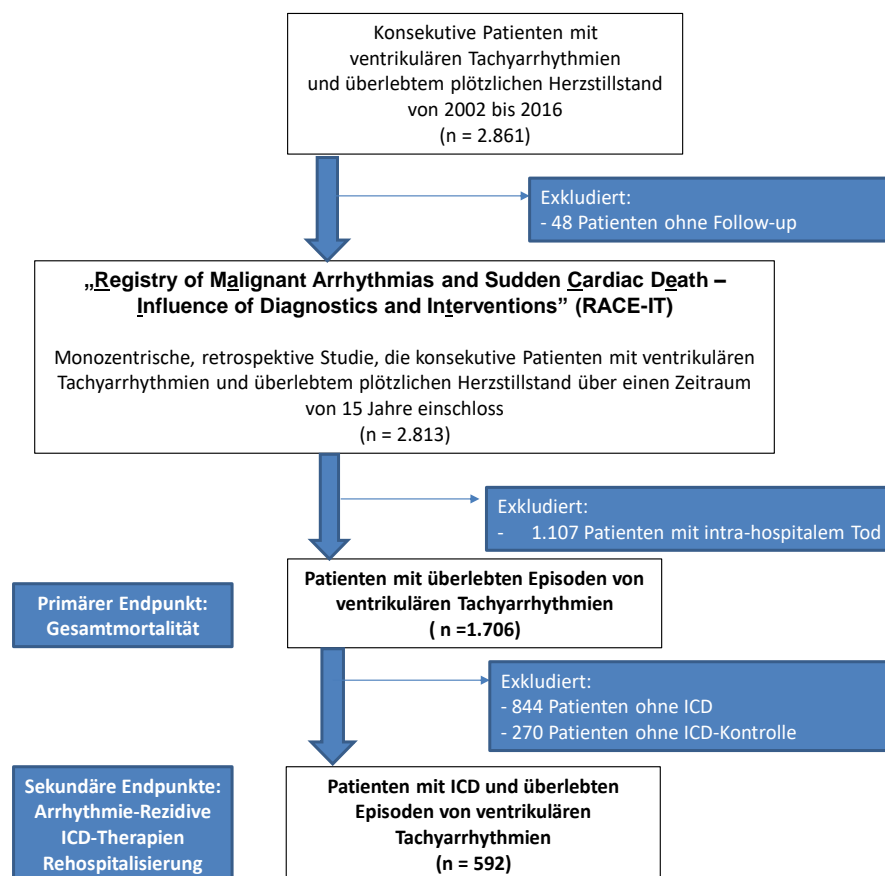


Abb. 4: Flussdiagramm der Studienpopulation. ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

Am häufigsten wurden die Patienten mit einem Betablocker (79%) bzw. ACEi/ARB (72%) entlassen. Wesentlich seltener wurden Amiodaron (15%) und Digitalis (12%) verabreicht. Im Vergleich zu Patienten mit Kammerflimmern wurden Betablocker, Amiodaron und Digitalis häufiger bei Patienten mit VT eingesetzt (**siehe Abb. 5**).

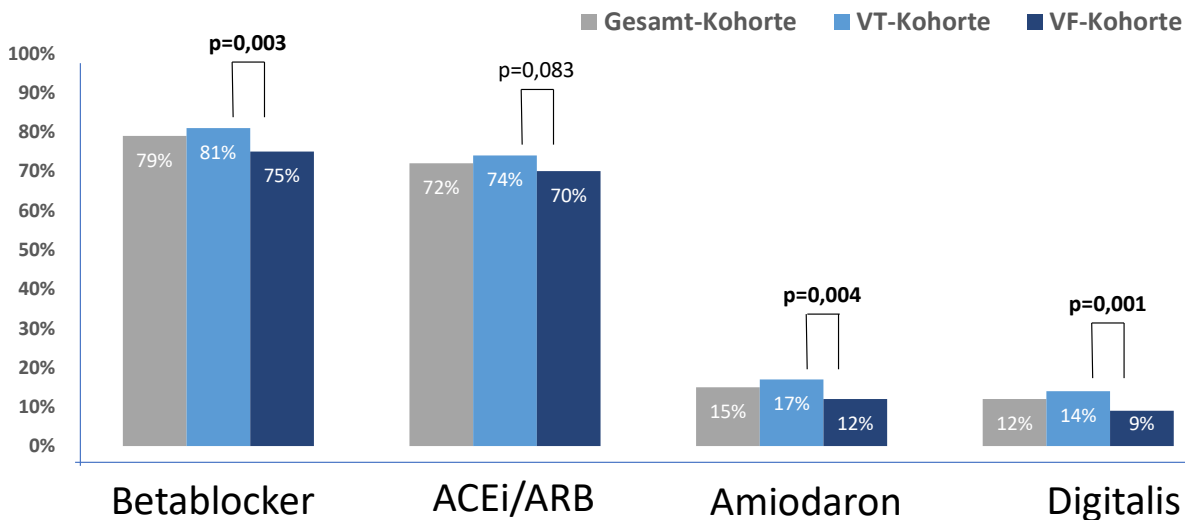


Abb. 5: Verteilung der Entlass-Medikation bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien und überlebtem plötzlichen Herzstillstand in der Gesamtkohorte, sowie stratifiziert nach VT und Kammerflimmern. ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie.

### 3.2 Analyse des primären Endpunkts

#### Prognostischer Einfluss von Betablockern

Der am häufigsten verordnete Betablocker war Metoprolol (n = 879; 65%), gefolgt von Carvedilol (n = 219; 16%) und Bisoprolol (n = 178; 13%). Zum Zeitpunkt der Entlassung waren die empfohlenen Zieldosierungen für Carvedilol (mittlere Dosis 20,9 mg/Tag  $\pm$  1,0 mg/Tag), Metoprolol (mittlere Dosis 76,7 mg/Tag  $\pm$  1,1 mg/Tag) und Bisoprolol (mittlere Dosis 5,5 mg/Tag  $\pm$  0,2 mg/Tag) noch nicht bei allen Patienten erreicht (nicht gezeigt). **Tabelle 4** stellt ausführlich alle Charakteristiken der Patienten für die Betablocker-Analyse dar. In der ungematchten Kohorte (**linke Hälfte der Tabelle 4**) waren Patienten mit einem Betablocker meist ältere Männer mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil. Entsprechend litten sie bereits häufiger an einer chronischen Herzinsuffizienz mit einer reduzierten LVEF < 55% (73% der Betablocker-Patienten), KHK (75%) und Niereninsuffizienz (41%) als Patienten ohne Betablocker. Auch eine Koronarangiographie bzw. PCI wurden häufiger bei Patienten mit einem Betablocker durchgeführt.

## Ergebnisse

Tabelle 4. Patientencharakteristiken für die Betablocker-Analyse

Charakteristik	vor Propensity Score Matching			nach Propensity Score Matching*		
	kein-BB (n=352; 21%)	BB (n=1354; 79%)	p-Wert	kein-BB (n=222; 50%)	BB (n=222; 50%)	p-Wert
<b>Männliches Geschlecht</b> , n (%)	229 (65)	1012 (75)	<b>0,001</b>	146 (66)	153 (69)	0,479
<b>Alter</b> , Median (Spannweite)	61 (14-94)	66 (15-92)	<b>0,001</b>	63 (14-94)	65 (16-90)	0,307
<b>Ventrikuläre Tachyarrhythmie</b> , n (%)						
Ventrikuläre Tachykardie	209 (59)	917 (68)	<b>0,003</b>	138 (62)	141 (64)	0,768
Kammerflimmern	143 (41)	437 (32)		84 (38)	81 (37)	
<b>Vorerkrankungen</b> , n (%)						
Chronische Herzinsuffizienz	60 (17)	365 (27)	<b>0,001</b>	47 (21)	48 (22)	0,908
Koronare Herzkrankheit	86 (24)	606 (45)	<b>0,001</b>	65 (29)	53 (24)	0,197
Herzinfarkt	43 (12)	373 (28)	<b>0,001</b>	34 (15)	30 (14)	0,589
Chronische Niereninsuffizienz	115 (34)	551 (41)	<b>0,016</b>	84 (38)	92 (41)	0,438
Leberzirrhose	7 (2)	9 (0,7)	<b>0,022</b>	2 (0,9)	1 (0,9)	1,000
COPD/ Asthma	42 (12)	114 (8)	<b>0,042</b>	27 (12)	18 (8)	0,157
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b> , n (%)						
Arterielle Hypertonie	160 (46)	835 (62)	<b>0,001</b>	105 (47)	120 (54)	0,154
Diabetes mellitus	68 (19)	349 (26)	<b>0,012</b>	45 (20)	49 (22)	0,642
Hyperlipidämie	77 (22)	457 (34)	<b>0,001</b>	51 (23)	45 (20)	0,489
Rauchen	77 (22)	425 (31)	<b>0,001</b>	48 (22)	63 (28)	0,100
Positive Familienanamnese	38 (11)	161 (12)	0,568	19 (9)	26 (12)	0,271
<b>Komorbiditäten bei Indexaufenthalt</b> , n (%)						
Akuter Myokardinfarkt	41 (12)	377 (28)	<b>0,001</b>	28 (13)	42 (19)	0,068
Kardiogener Schock	26 (7)	115 (9)	0,502	19 (9)	24 (11)	0,422
Vorhofflimmern	87 (25)	415 (31)	<b>0,030</b>	65 (29)	65 (29)	1,000
AV-Block	13 (4)	36 (3)	0,301	8 (4)	4 (2)	0,242
Hyperkaliämie	11 (3)	9 (0,7)	<b>0,001</b>	4 (2)	1 (0,5)	0,372
Hypokaliämie	24 (7)	81 (6)	0,561	13 (6)	16 (7)	0,564
Schlaganfall	6 (2)	34 (3)	0,373	5 (2)	5 (2)	1,000
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b> , n (%)						
LVEF ≥55%	127 (53)	317 (27)	<b>0,001</b>	115 (52)	105 (47)	0,152
LVEF 54-45%	24 (10)	182 (16)		22 (10)	29 (13)	
LVEF 44-35%	33 (14)	233 (20)		30 (14)	44 (20)	
LVEF <35%	57 (24)	425 (37)		55 (25)	44 (20)	
Nicht dokumentiert	11 -	197 -	-	-	-	-
<b>Koronarangiographie</b> , n (%)	176 (50)	936 (69)	<b>0,001</b>	132 (60)	155 (70)	<b>0,022</b>
Ausschluss einer KHK	87 (49)	238 (25)	<b>0,001</b>	65 (49)	76 (49)	0,840
1-Gefäß-KHK	34 (19)	225 (24)		25 (19)	29 (19)	
2-Gefäß-KHK	24 (14)	218 (23)		17 (13)	25 (16)	
3-Gefäß-KHK	31 (18)	255 (27)		25 (19)	25 (16)	
PCI-Rate	43 (24)	400 (43)	<b>0,001</b>	29 (22)	51 (33)	<b>0,040</b>
<b>Kardiale Therapien</b> , n (%)						
Kardiopulmonale Reanimation	112 (32)	412 (31)	0,615	68 (31)	73 (33)	0,610
Intrahospital	56 (16)	145 (11)	<b>0,007</b>	32 (14)	28 (13)	0,579
Extrahospital	56 (16)	267 (20)	0,104	36 (16)	45 (20)	0,269
<b>Vorhandensein eines ICD</b> , n (%)	123 (49)	739 (55)	<b>0,001</b>	86 (39)	85 (38)	0,922
ICD	111 (90)	652 (88)	<b>0,026</b>	78 (91)	75 (88)	0,358
CRT-D	4 (3)	64 (9)		4 (5)	8 (9)	
s-ICD	8 (7)	23 (3)		4 (5)	2 (2)	
<b>Medikation bei Entlassung</b> , n (%)						
Betablocker	-	1354 (100)	-	-	222 (100)	-
ACEi/ARB	146 (42)	1087 (80)	<b>0,001</b>	108 (49)	157 (71)	<b>0,001</b>
Aldosteron-Antagonist	19 (5)	161 (12)	<b>0,001</b>	16 (7)	24 (11)	0,185
Amiodaron	49 (14)	210 (16)	0,456	32 (14)	30 (14)	0,784
Digitalis	27 (8)	176 (13)	<b>0,006</b>	24 (11)	28 (13)	0,555
<b>Hospitalisierungszeit</b> , Tage, (Median (IQR))						
Gesamte Hospitalisierungszeit	12 (4-24)	12 (8-22)	0,066	14 (7-27)	13 (7-24)	<b>0,014</b>
Intensivstation	2 (0-7)	3 (0-7)	<b>0,015</b>	2 (0-8)	3 (0-7)	<b>0,013</b>
<b>Nachbeobachtungszeit</b> , Tage (Mittelwert; Median (Spannweite))	1925; 1801 (3-5095)	1932; 1744 (3-5106)	0,931	1901; 1792 (25-5095)	1945; 1697 (15-5106)	0,737
<b>Gesamtmortalität nach drei Jahren</b> , n (%)	86 (24)	243 (18)	<b>0,006</b>	60 (27)	40 (18)	<b>0,040</b>

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; BB, Betablocker; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; IQR, Interquartilsabstand; KHK, koronare Herzerkrankung; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PCI, perkutane Koronarintervention; (s-) ICD, (subkutaner) implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

\* folgende unabhängige Variablen wurden in das Propensity Score Matching einbezogen: Alter, Geschlecht, Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, STEMI, NSTEMI, kardiogener Schock, LVEF, CPR, KHK und ICD.

Weiterhin wurden mehr Patienten in der Betablocker-Gruppe mit einem ICD versorgt. Auch die Begleitmedikation mit ACEi/ARB, Aldosteron-Antagonisten und Digitalis kam häufiger bei Patienten mit einer Betablocker-Therapie zum Einsatz.

Zunächst wurde der prognostische Einfluss der Betablocker-Therapie auf den primären Endpunkt der Gesamtmortalität nach drei Jahren univariat überprüft. Durch die entsprechende Kaplan-Meier-Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Betablocker nach drei Jahren häufiger überlebten als ohne (Mortalitätsrate 18% vs. 24%, *Log-rank p* = 0,007) (**Abb. 6, links; Abb. 7, links**). Interessanterweise war dieser Überlebensvorteil bereits nach einem Jahr nachweisbar (Mortalitätsrate 10% vs. 15%, *Log-rank p* = 0,018).

Nach multivariater Adjustierung mit insgesamt zwölf weiteren prognoserelevanten Faktoren konnte der Überlebensvorteil für Patienten mit einem Betablocker untermauert werden (HR = 0,592; 95% KI 0,438 - 0,801; *p* = 0,001) (**Abb. 6, rechts**). Zu diesen prognoserelevanten Faktoren, die das Überleben nach drei Jahren innerhalb dieses Cox-Regressionsmodells beeinflussten, gehörten das Alter, das männliche Geschlecht, der Diabetes mellitus, die chronische Niereninsuffizienz, eine LVEF < 35%, der kardiogene Schock und die notwendige Reanimation während der initialen stationären Behandlung. Demgegenüber hatte das Vorhandensein eines STEMI bzw. eines ICD einen günstigen Einfluss auf das Überleben.

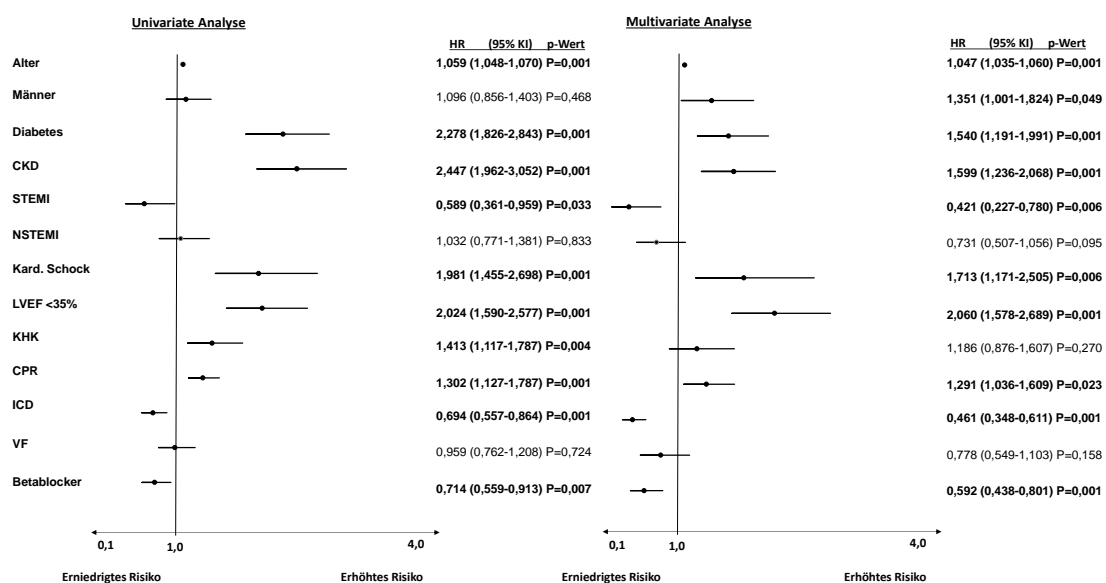


Abb. 6: Univariate (links) und multivariate (rechts) Cox-Regressionsanalyse für den primären Endpunkt der Gesamtmortalität nach drei Jahren. CKD, chronische Niereninsuffizienz; CPR, kardiopulmonale Reanimation; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; Kard. Schock, kardiogener Schock; KHK, koronare Herzkrankheit; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NSTEMI, Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI, ST-Hebungsinfarkt; VF, Kammerflimmern.

Daraufhin wurde überprüft, welche Subgruppe von Patienten von der Betablocker-Therapie profitierte. Dafür wurden weitere multivariate Cox-Regressionsanalysen in diesen Subgruppen selbst durchgeführt. Insbesondere Männer (HR = 0,582;  $p = 0,003$ ), Patienten mit Kammerflimmern (HR = 0,438;  $p = 0,002$ ) und ohne ICD (HR = 0,583;  $p = 0,004$ ) lebten mit einem Betablocker länger. Der Überlebensvorteil durch einen Betablocker war dabei unabhängig vom Vorhandensein eines Herzinfarktes und unabhängig der LVEF (**Tabelle 5, rechts**).

**Tabelle 5. Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen in spezifischen Subgruppen**

	n (%)	univariat			multivariat*		
		HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Gesamtkohorte	1.706 (100)	0,714	0,559-0,913	<b>0,007</b>	0,592	0,438-0,801	<b>0,001</b>
Weiblich	465 (27)	0,717	0,456-1,127	0,149	0,583	0,318-1,070	0,082
Männlich	1241 (73)	0,702	0,523-0,942	<b>0,019</b>	0,582	0,409-0,829	<b>0,003</b>
VT	1026 (66)	0,815	0,592-1,122	0,210	0,682	0,464-1,003	0,052
VF	580 (34)	0,570	0,384-0,846	<b>0,005</b>	0,438	0,260-0,739	<b>0,002</b>
LVEF $\geq 35\%$	916 (54)	0,643	0,440-0,940	<b>0,023</b>	0,644	0,429-0,965	<b>0,033</b>
LVEF $< 35\%$	482 (28)	0,466	0,305-0,711	<b>0,001</b>	0,555	0,345-0,895	<b>0,016</b>
ICD	862 (50)	0,944	0,593-1,501	0,806	0,628	0,357-1,104	0,106
Non-ICD	844 (50)	0,686	0,508-0,925	<b>0,013</b>	0,583	0,403-0,843	<b>0,004</b>
AMI	418 (25)	0,193	0,116-0,321	<b>0,001</b>	0,341	0,176-0,660	<b>0,001</b>
Non-AMI	1.288 (75)	0,950	0,717-1,259	0,722	0,690	0,487-0,978	<b>0,037</b>

AMI, akuter Myokardinfarkt; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie.

\* multivariate Modelle wurden für Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, STEMI, NSTEMI, kardiogener Schock, KHK, Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, LVEF, CPR und ICD adjustiert.

Um den prognostischen Vorteil durch die Betablocker-Therapie in strukturgleichen Patientengruppen gegenzuprüfen, wurde die Methode des retrospektiven Propensity Score Matchings angewendet. Nach Anwendung des Matching-Verfahrens waren die verbliebenen zwei Vergleichsgruppen (i.e. Betablocker gegenüber kein-Betablocker) mindestens für zwölf vordefinierte prognoserelevante Variablen strukturgleich ohne weitere bestehende statistisch signifikante Unterschiede. Die Gruppengröße umfasste jeweils 222 Patienten. Lediglich die Anzahl durchgeführter Koronarangiographien bzw. PCI und die Begleitmedikation mit ACEi/ARB war nach dem Matching bei Patienten mit Betablockern noch immer häufiger vertreten (**Tabelle 4, rechts**).

Es konnte erneut gezeigt werden, dass selbst nach dem Propensity Score Matching Patienten mit einem Betablocker innerhalb des dreijährigen Nachbeobachtungszeitraums länger lebten als Patienten ohne Betablocker-Therapie

(Mortalitätsrate 18% vs. 27%, *Log-rank*  $p = 0,041$ ; HR = 0,661; 95% KI 0,443 - 0,986;  $p = 0,043$ ) (**Abb. 7, rechts**), während sich nach einem Jahr noch kein Überlebensvorteil nachweisen ließ (Mortalitätsrate 13% vs. 15%, *Log-rank*  $p = 0,418$ ).

Entsprechend der obigen Analyse-Schritte wurden erneut Subgruppen-Analysen, nun jedoch in den gematchten Gruppen durchgeführt. Hiernach profitierten insbesondere Patienten mit Kammerflimmern (Mortalitätsrate 17% vs. 30%, *Log-rank*  $p = 0,076$ ; HR = 0,558; 95% KI 0,290 - 1,073;  $p = 0,080$ ; *statistischer Trend*), LVEF < 35% (Mortalitätsrate 25% vs. 45%, *Log-rank*  $p = 0,069$ ; HR = 0,524; 95% KI 0,258 - 1,065;  $p = 0,074$ ; *statistischer Trend*) und ohne ICD (Mortalitätsrate 20% vs. 33%, *Log-rank*  $p = 0,025$ ; HR = 0,589; 95% KI 0,369 - 0,939;  $p = 0,026$ ) von der Betablocker-Therapie (nicht gezeigt).

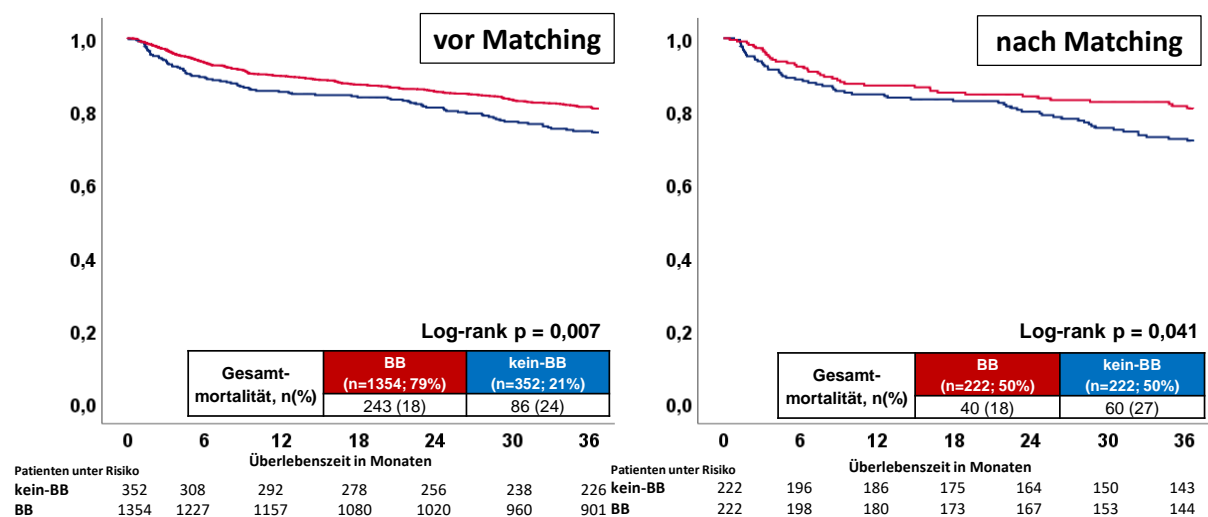


Abb. 7: Kumulatives Gesamtüberleben nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren. Ergebnisse vor (links) und nach Propensity Score Matching (rechts). BB, Betablocker.

Abschließend wurde der prognostische Einfluss des Betablockers bei Patienten ohne ACEi/ARB-Therapien überprüft, da in den meisten Fällen beide Medikamentengruppen kombiniert verabreicht wurden ( $n = 1.087$ ; 64%). Dafür wurde das Propensity Score Matching nur mit den Patienten ohne ACEi/ARB-Therapien analog durchgeführt. Es entstanden 85 gematchte Patientenpaare ohne ACEi/ARB-Therapien. Es konnte auch hier gezeigt werden, dass die isolierte Betablocker-Therapie ohne kombinierte ACEi/ARB-Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien erbrachte (Mortalitätsrate 9% vs.

28%, *Log-rank*  $p = 0,002$ ; HR = 0,301; 95% KI 0,135 - 0,670;  $p = 0,003$ ) (nicht gezeigt).

### **Prognostischer Einfluss von ACEi/ARB**

Insgesamt wurden 85% der Patienten in der ACEi/ARB-Gruppe mit einem ACEi und 17% der Patienten mit einem ARB behandelt. Nur 2% dieser Patienten wurden mit einer Kombination aus ACEi plus ARB therapiert. Zumeist wurde Ramipril ( $n = 740$ ; 60%), gefolgt von Enalapril ( $n = 195$ ; 16%) und Candesartan ( $n = 111$ ; 9%) verordnet. Zum Zeitpunkt der Entlassung waren die empfohlenen Zieldosierungen für Enalapril (mittlere Dosis 12,3 mg/Tag  $\pm$  0,6 mg/Tag), Ramipril (mittlere Dosis 5,4 mg/Tag  $\pm$  0,1 mg/Tag) und Candesartan (mittlere Dosis 5,5 mg/Tag  $\pm$  0,1 mg/Tag) noch nicht bei allen Patienten erreicht (nicht gezeigt).

**Tabelle 6** stellt ausführlich alle Charakteristiken der Patienten für die ACEi/ARB-Analyse dar. In der ungematchten Kohorte (**linke Hälfte der Tabelle 6**) waren Patienten mit ACEi/ARB meist ältere Männer mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil. Entsprechend litten sie bereits häufiger an einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz mit einer LVEF  $< 35\%$  (38% der ACEi/ARB-Patienten), einer Niereninsuffizienz (42%) und einer koronaren DreifäÙerkrankung (28%). Auch eine Koronarangiographie bzw. PCI wurde häufiger bei Patienten mit einer ACEi/ARB-Therapie durchgeführt. Weiterhin wurden mehr Patienten in der ACEi/ARB-Gruppe mit einem ICD versorgt. Auch eine Begleitmedikation mit Betablockern, Aldosteron-Antagonisten, Digitalis und Amiodaron wurde häufiger bei Patienten mit ACEi/ARB-Therapie verordnet.



Tabelle 6. Patientencharakteristiken für die ACEi/ARB-Analyse

Charakteristik	vor Propensity Score Matching			nach Propensity Score Matching*		
	kein- ACEi/ARB (n=473; 28%)	ACEi/ARB (n=1233; 72%)	p- Wert	kein- ACEi/ARB (n=264; 50%)	ACEi/ARB (n=264; 50%)	p- Wert
<b>Männliches Geschlecht, n (%)</b>	294 (62)	947 (77)	<b>0,001</b>	180 (68)	178 (67)	0,852
<b>Alter, Median (Spannweite)</b>	56 (14-90)	67 (15-94)	<b>0,001</b>	65 (16-90)	64 (18-90)	0,315
<b>Ventrikuläre Tachyarrhythmie, n (%)</b>						
Ventrikuläre Tachykardie	297 (63)	829 (67)	0,083	163 (62)	174 (66)	0,319
Kammerflimmern	176 (37)	404 (33)		101 (38)	90 (34)	
<b>Vorerkrankungen, n (%)</b>						
Chronische Herzinsuffizienz	79 (17)	346 (28)	<b>0,001</b>	62 (24)	67 (25)	0,613
Koronare Herzkrankheit	123 (26)	569 (46)	<b>0,001</b>	99 (38)	93 (35)	0,587
Herzinfarkt	66 (14)	350 (28)	<b>0,001</b>	58 (22)	56 (21)	0,832
Chronische Niereninsuffizienz	115 (34)	511 (42)	<b>0,002</b>	105 (40)	104 (39)	0,929
Leberzirrhose	7 (2)	9 (0,7)	0,150	3 (1)	1 (0,4)	0,315
COPD/ Asthma	36 (7)	120 (10)	0,174	24 (9)	24 (9)	1,000
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</b>						
Arterielle Hypertonie	172 (36)	823 (67)	<b>0,001</b>	122 (46)	166 (63)	<b>0,001</b>
Diabetes mellitus	83 (18)	334 (27)	<b>0,001</b>	57 (22)	65 (25)	0,409
Hyperlipidämie	96 (20)	438 (36)	<b>0,001</b>	71 (27)	84 (32)	0,214
Rauchen	91 (19)	411 (33)	<b>0,001</b>	64 (24)	84 (32)	0,053
Positive Familienanamnese	63 (13)	136 (11)	0,187	37 (14)	32 (12)	0,519
<b>Komorbiditäten bei Indexaufenthalt, n (%)</b>						
Akuter Myokardinfarkt	72 (15)	346 (28)	<b>0,001</b>	53 (20)	54 (21)	0,914
Kardiogener Schock	38 (8)	103 (8)	0,830	25 (10)	24 (9)	0,881
Vorhofflimmern	106 (22)	396 (32)	<b>0,001</b>	79 (30)	78 (30)	0,924
AV-Block	6 (1)	43 (4)	<b>0,014</b>	3 (1)	7 (3)	0,202
Hyperkaliämie	10 (2)	10 (0,8)	<b>0,025</b>	4 (2)	2 (0,8)	0,686
Hypokaliämie	27 (6)	78 (6)	0,635	13 (5)	21 (8)	0,156
Schlaganfall	7 (2)	33 (3)	0,144	7 (3)	6 (2)	0,779
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n (%)</b>						
LVEF ≥55%	164 (49)	280 (26)	<b>0,001</b>	118 (45)	100 (38)	0,216
LVEF 54-45%	40 (12)	166 (16)		29 (11)	40 (15)	
LVEF 44-35%	49 (15)	217 (20)		45 (17)	40 (15)	
LVEF <35%	81 (24)	401 (38)		72 (27)	84 (32)	
Nicht dokumentiert	139 -	169 -	-	-	-	-
<b>Koronarangiographie, n (%)</b>	236 (50)	876 (71)	<b>0,001</b>	163 (62)	187 (71)	<b>0,027</b>
Ausschluss einer KHK	109 (46)	216 (25)	<b>0,001</b>	67 (41)	70 (37)	0,372
1-Gefäß-KHK	38 (16)	221 (25)		26 (16)	44 (24)	
2-Gefäß-KHK	44 (19)	198 (23)		32 (20)	33 (18)	
3-Gefäß-KHK	45 (19)	241 (28)		38 (23)	40 (21)	
PCI-Rate	71 (30)	372 (43)		48 (29)	59 (32)	
<b>Kardiale Therapien, n (%)</b>						
Kardiopulmonale Reanimation	145 (31)	379 (31)	0,974	86 (33)	77 (29)	0,397
Intrahospital	55 (12)	146 (12)	0,903	31 (12)	31 (12)	1,000
Extrahospital	90 (19)	233 (19)	0,951	55 (21)	46 (17)	0,319
<b>Vorhandensein eines ICD, n (%)</b>	179 (38)	683 (55)	<b>0,001</b>	122 (46)	130 (49)	0,486
ICD	158 (88)	605 (89)	0,061	109 (89)	113 (87)	0,809
CRT-D	10 (6)	58 (9)		7 (6)	10 (9)	
s-ICD	11 (6)	20 (3)		6 (5)	7 (6)	
<b>Medikation bei Entlassung, n (%)</b>						
ACEi/ARB	-	1233 (100)	-	-	264 (100)	-
Betablocker	267 (56)	1087 (88)	<b>0,001</b>	177 (67)	225 (85)	<b>0,001</b>
Aldosteron-Antagonist	21 (4)	159 (13)	<b>0,001</b>	45 (17)	43 (16)	0,815
Amiodaron	57 (12)	202 (16)	<b>0,025</b>	40 (15)	27 (10)	0,089
Digitalis	41 (9)	162 (13)	<b>0,011</b>	40 (15)	27 (10)	0,089
<b>Hospitalisierungszeit, Tage, (Median (IQR))</b>						
Gesamte Hospitalisierungszeit	11 (4-22)	13 (8-22)	0,852	14 (7-26)	12 (7-20)	<b>0,011</b>
Intensivstation	2 (0-8)	3 (0-7)	<b>0,043</b>	3 (0-10)	3 (0-6)	<b>0,005</b>
<b>Nachbeobachtungszeit, Tage (Mittelwert; Median (Spannweite))</b>	2031; 1850 (3-5095)	1892;1724 (3-5106)	0,062	1969; 1790 (18-5095)	2034; 1879 (15-5091)	0,598
<b>Gesamtmortalität nach drei Jahren, n (%)</b>	93 (20)	236 (19)	0,807	61 (33)	35 (13)	<b>0,004</b>

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; IQR, Interquartilsabstand; KHK, koronare Herzerkrankung; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PCI, perkutane Koronarintervention; (s-) ICD, (subkutaner) implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

\* folgende unabhängige Variablen wurden in das Propensity Score Matching einbezogen: Alter, Geschlecht, Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, STEMI, NSTEMI, kardiogener Schock, LVEF, CPR, KHK und ICD.

Zunächst wurde der prognostische Einfluss der ACEi/ARB-Therapie auf den primären Endpunkt der Gesamtmortalität nach drei Jahren univariat überprüft. Durch die entsprechende Kaplan-Meier-Analyse wurde demonstriert, dass die ACEi/ARB-Therapie nach drei Jahren keinen Einfluss auf das Überleben hatte (Mortalitätsrate 19% vs. 20%, *Log-rank p* = 0,759) (**Abb. 8, links; Abb. 9, links**).

Nach multivariater Adjustierung mit insgesamt zwölf weiteren prognoserelevanten Faktoren konnte jedoch ein Überlebensvorteil für Patienten mit einer ACEi/ARB-Therapie demonstriert werden (HR = 0,692; 95% KI 0,518 - 0,923; *p* = 0,012) (**Abb. 8, rechts**).

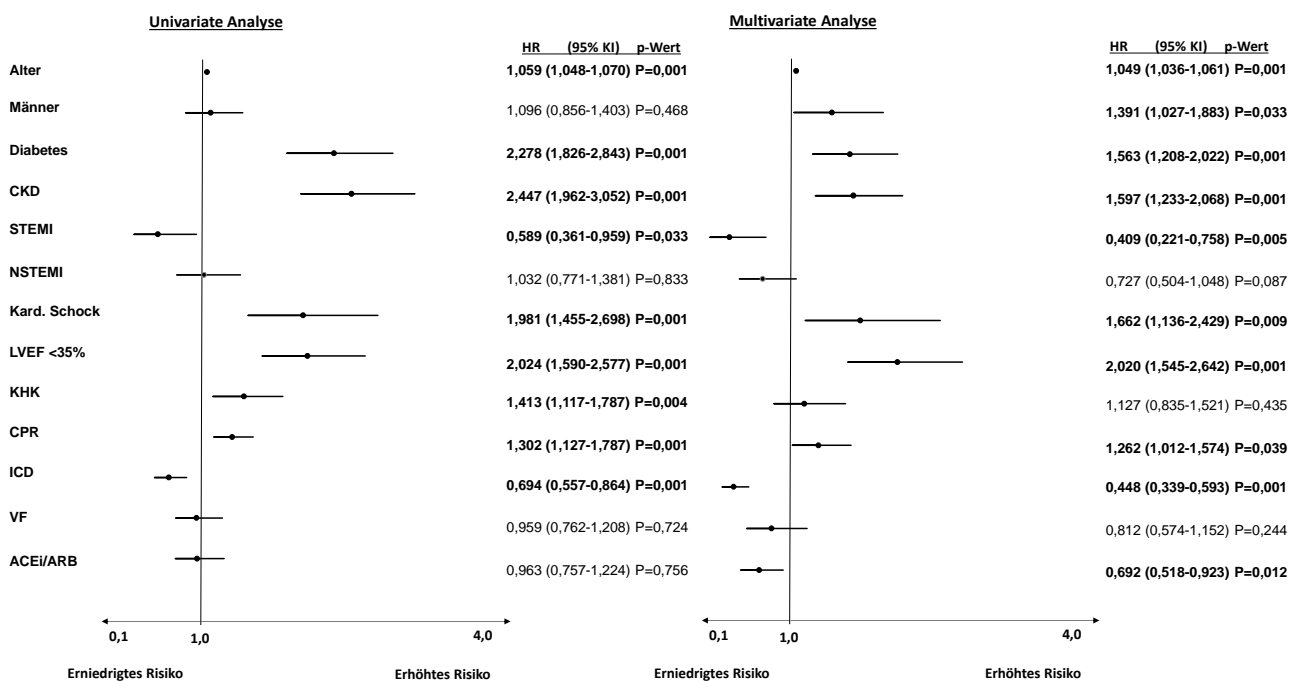


Abb. 8: Univariate (links) und multivariate (rechts) Cox-Regressionsanalyse für den primären Endpunkt der Gesamtmortalität nach drei Jahren. ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; CKD, chronische Niereninsuffizienz; CPR, kardiopulmonale Reanimation; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; Kard. Schock, kardiogener Schock; KHK, koronare Herzkrankheit; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NSTEMI, Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI, ST-Hebungsinfarkt; VF, Kammerflimmern.

Daraufhin wurde überprüft, welche Subgruppe von Patienten von der ACEi/ARB-Therapie profitierte. Dafür wurden weitere Cox-Regressionsanalysen in diesen Subgruppen selbst durchgeführt. Insbesondere Männer (HR = 0,621; *p* = 0,006), Patienten mit Kammerflimmern (HR = 0,449; *p* = 0,001), LVEF ≥ 35% (HR = 0,607; *p* = 0,014) und ohne ICD (HR = 0,648; *p* = 0,018) lebten mit einer ACEi/ARB-Therapie länger als ohne (**Tabelle 7**).

Tabelle 7. Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen in spezifischen Subgruppen

	n (%)	univariat			multivariat*		
		HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Gesamtkohorte	1.706 (100)	0,963	0,757-1,224	0,756	0,692	0,518-0,923	<b>0,012</b>
Weiblich	465 (27)	1,449	0,913-2,298	0,115	0,793	0,437-1,439	0,445
Männlich	1241 (73)	0,798	0,602-1,057	0,115	0,621	0,443-0,871	<b>0,006</b>
VT	1026 (66)	1,133	0,832-1,543	0,428	0,847	0,581-1,237	0,390
VF	580 (34)	0,723	0,489-1,068	0,103	0,449	0,278-0,726	<b>0,001</b>
LVEF ≥35%	916 (54)	0,973	0,668-1,417	0,885	0,607	0,408-0,903	<b>0,014</b>
LVEF <35%	482 (28)	0,582	0,387-0,874	<b>0,009</b>	0,708	0,454-1,103	0,127
ICD	862 (50)	1,304	0,833-2,040	0,245	0,767	0,458-1,285	0,314
Non-ICD	844 (50)	0,915	0,682-1,229	0,556	0,648	0,453-0,928	<b>0,018</b>
AMI	418 (25)	0,373	0,227-0,614	<b>0,001</b>	0,576	0,310-1,071	0,081
Non-AMI	1.288 (75)	1,233	0,937-1,623	0,134	0,771	0,552-1,077	0,127

AMI, akuter Myokardinfarkt; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie.

\*multivariate Modelle wurden für Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, STEMI, NSTEMI, kardiogener Schock, KHK, Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, LVEF, CPR und ICD adjustiert.

Um den prognostischen Vorteil durch die ACEi/ARB-Therapie in strukturgleichen Patientengruppen gegenzuprüfen, wurde die Methode des retrospektiven Propensity Score Matchings angewendet. Nach Anwendung des Matching-Verfahrens waren die verbliebenen zwei Vergleichsgruppen (i.e. ACEi/ARB gegenüber kein-ACEi/ARB) mindestens für zwölf vordefinierte prognoserelevante Variablen strukturgleich, ohne weiter bestehende statistisch signifikante Unterschiede. Die Gruppengröße umfasste jeweils 264 Patienten. Lediglich die Anzahl an Patienten mit einer arteriellen Hypertonie, durchgeführte Koronarangiographien und die Betablocker-Therapie waren nach Matching bei Patienten mit ACEi/ARB-Therapie noch immer häufiger (**Tabelle 6, rechts**).

Es konnte erneut gezeigt werden, dass selbst nach Propensity Score Matching Patienten mit ACEi/ARB-Therapie innerhalb des dreijährigen Nachbeobachtungszeitraums häufiger überlebten als Patienten ohne (Mortalitätsrate 13% vs. 23%, *Log-rank*  $p = 0,004$ ; HR = 0,544; 95% KI 0,359 - 0,824;  $p = 0,004$ ), was bereits nach nur einem Jahr nachgewiesen werden konnte (Mortalitätsrate 8% vs. 13%, *Log-rank*  $p = 0,060$ ; HR = 0,604; 95% KI 0,354 - 1,030;  $p = 0,064$ ; *statistischer Trend*) (**Abb. 9, rechts**).

Entsprechend der obigen Analyse-Schritte wurden erneut Subgruppen-Analysen, nun jedoch in den gematchten Gruppen, durchgeführt. Hiernach profitierten insbesondere Patienten mit Kammerflimmern (Mortalitätsrate 10% vs. 26%, *Log-rank*

$p = 0,007$ ; HR = 0,365; 95% KI 0,171 - 0,779;  $p = 0,009$ ) und ohne ICD (Mortalitätsrate 14% vs. 30%, Log-rank  $p = 0,001$ ; HR = 0,424; 95% KI 0,247 - 0,728;  $p = 0,002$ ) von der ACEi/ARB-Therapie. Der Überlebensvorteil durch eine ACEi/ARB-Therapie war dabei unabhängig von der LVEF (LVEF  $\geq$  35%: Mortalitätsrate 9% vs. 19%, Log-rank  $p = 0,009$ ; HR = 0,463; 95% KI 0,257 - 0,834;  $p = 0,010$ ; LVEF < 35%: Mortalitätsrate 23% vs. 35%, Log-rank  $p = 0,060$ ; HR = 0,568; 95% KI 0,313 - 1,033;  $p = 0,064$ ; statistischer Trend) (nicht gezeigt).

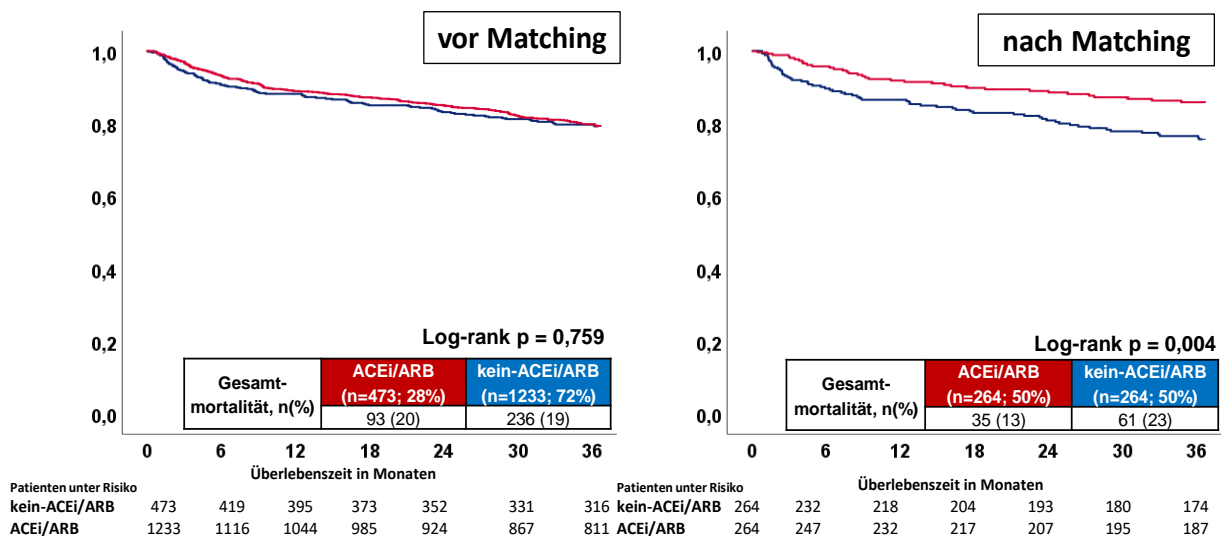


Abb. 9: Kumulatives Gesamtüberleben nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren. Ergebnisse vor (links) und nach Propensity Score Matching (rechts). ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker.

Abschließend wurde der prognostische Einfluss von ACEi/ARB bei Patienten ohne Betablocker-Therapie überprüft, da in den meisten Fällen beide Medikamentengruppen kombiniert verabreicht wurden (n = 1.087; 64%). Dafür wurde das Propensity Score Matching nur mit Patienten ohne Betablocker-Therapie analog durchgeführt. Es entstanden 53 gematchte Patientenpaare ohne Betablocker-Therapie. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die isolierte ACEi/ARB-Therapie ohne kombinierte Betablocker-Therapie einen Überlebensvorteil bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien erbrachte (Mortalitätsrate 23% vs. 40%, Log-rank  $p = 0,064$ ; HR = 0,518; 95% KI 0,255 - 1,052;  $p = 0,069$ ; statistischer Trend) (nicht gezeigt).

## Ergebnisse

Tabelle 8. Patientencharakteristiken für den single-Betablocker gegenüber single-ACEi/ARB-Vergleich

Charakteristik	vor Propensity Score Matching			nach Propensity Score Matching*		
	single-BB (n=267; 65%)	single- ACEi/ARB (n=146; 35%)	p- Wert	single-BB (n=101; 50%)	single- ACEi/ARB (n=101; 50%)	p- Wert
<b>Männliches Geschlecht, n (%)</b>	170 (64)	105 (72)	0,089	70 (69)	74 (73)	0,534
<b>Alter, Median (Spannweite)</b>	63 (15-90)	70 (18-94)	<b>0,001</b>	70 (27-90)	70 (18-92)	0,546
<b>Ventrikuläre Tachyarrhythmie, n (%)</b>						
Ventrikuläre Tachykardie	187 (70)	99 (68)	0,639	70 (69)	69 (68)	0,879
Kammerflimmern	80 (30)	47 (32)		21 (31)	32 (32)	
<b>Vorerkrankungen, n (%)</b>						
Chronische Herzinsuffizienz	52 (20)	33 (23)	0,452	24 (24)	27 (27)	0,627
Koronare Herzkrankheit	91 (34)	54 (37)	0,554	48 (48)	42 (42)	0,396
Herzinfarkt	54 (20)	31 (21)	0,809	29 (29)	25 (25)	0,525
Chronische Niereninsuffizienz	98 (37)	58 (41)	0,498	41 (41)	43 (43)	0,775
Leberzirrhose	2 (0,7)	2 (1)	0,538	2 (2)	1 (1)	1,000
COPD/ Asthma	21 (9)	27 (19)	<b>0,001</b>	13 (13)	17 (17)	0,429
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</b>						
Arterielle Hypertonie	118 (44)	106 (73)	<b>0,001</b>	52 (52)	70 (70)	<b>0,010</b>
Diabetes mellitus	52 (20)	37 (25)	0,166	24 (24)	26 (26)	0,744
Hyperlipidämie	68 (26)	49 (34)	0,081	36 (36)	34 (34)	0,767
Rauchen	53 (20)	39 (27)	0,109	21 (21)	28 (28)	0,251
Positive Familienanamnese	35 (13)	10 (7)	0,051	16 (16)	7 (7)	<b>0,046</b>
<b>Komorbiditäten bei Indexaufenthalt, n (%)</b>						
Akuter Myokardinfarkt	50 (19)	19 (13)	0,137	16 (16)	16 (16)	1,000
Kardiogener Schock	24 (9)	12 (8)	0,791	8 (8)	8 (8)	1,000
Vorhofflimmern	75 (28)	56 (38)	<b>0,032</b>	35 (35)	39 (39)	0,559
AV-Block	2 (0,7)	9 (6)	<b>0,001</b>	2 (2)	7 (7)	0,170
Hyperkaliämie	3 (1)	4 (3)	0,224	2 (2)	1 (1)	1,000
Hypokaliämie	17 (6)	14 (10)	0,235	6 (6)	7 (7)	0,774
Schlaganfall	4 (2)	3 (2)	0,675	0 (0)	1 (1)	1,000
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n (%)</b>						
LVEF ≥55%	91 (44)	54 (48)	0,863	44 (44)	46 (46)	0,873
LVEF 54-45%	28 (14)	12 (11)		12 (12)	11 (11)	
LVEF 44-35%	34 (17)	18 (16)		36 (18)	16 (16)	
LVEF <35%	52 (25)	28 (25)		25 (25)	28 (28)	
Nicht dokumentiert	-	-	-	-	-	-
<b>Koronarangiographie, n (%)</b>	157 (59)	97 (66)	0,127	68 (67)	77 (76)	0,159
Ausschluss einer KHK	65 (41)	43 (44)	0,247	27 (40)	32 (42)	0,119
1-Gefäß-KHK	28 (18)	24 (25)		10 (15)	22 (29)	
2-Gefäß-KHK	31 (20)	11 (11)		13 (19)	8 (10)	
3-Gefäß-KHK	33 (21)	19 (20)		18 (27)	15 (20)	
Vorhandensein eines Bypasses	24 (15)	11 (11)	0,375	14 (21)	10 (13)	0,219
PCI-Rate	47 (30)	19 (20)	0,068	16 (24)	17 (22)	0,835
<b>Kardiale Therapien, n (%)</b>						
Kardiopulmonale Reanimation	71 (27)	38 (26)	0,901	23 (23)	23 (23)	1,000
Intrahospital	48 (18)	14 (10)	<b>0,023</b>	16 (16)	10 (10)	0,207
Extrahospital	23 (9)	24 (16)	<b>0,017</b>	7 (7)	13 (13)	0,158
<b>Vorhandensein eines ICD, n (%)</b>	124 (46)	67 (46)	0,914	46 (46)	45 (45)	0,888
ICD	110 (41)	63 (43)	0,762	40 (40)	41 (41)	0,691
CRT-D	9 (3)	3 (2)		4 (4)	3 (3)	
s-ICD	4 (2)	1 (0,7)		2 (2)	1 (1)	
<b>Medikation bei Entlassung, n (%)</b>						
ACEi/ARB	-	146 (100)	-	-	101 (100)	-
Betablocker	267 (100)	-	-	101 (100)	-	-
Aldosteron-Antagonist	17 (6)	14 (10)	0,235	3 (3)	10 (10)	<b>0,045</b>
Amiodaron	39 (15)	31 (21)	0,086	19 (19)	21 (21)	0,724
Digitalis	30 (11)	13 (9)	0,458	16 (16)	11 (11)	0,301
<b>Hospitalisierungszeit, Tage, (Median (IQR))</b>						
Gesamte Hospitalisierungszeit	13 (7-24)	11 (6-21)	0,146	12 (6-25)	14 (7-27)	0,771
Intensivstation	2 (0-6)	2 (0-7)	0,887	2 (0-6)	2 (0-7)	0,157
<b>Nachbeobachtungszeit, Tage (Mittelwert; Median (Spannweite))</b>	2071; 1843 (12-4915)	1847; 1781 (22-5050)	0,124	1958; 1709 (32-4778)	2007; 1963 (42-4671)	0,799
<b>Gesamtmortalität nach drei Jahren, n (%)</b>	46 (17)	39 (27)	<b>0,023</b>	21 (21)	26 (26)	0,405

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; BB, Betablocker; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; IQR, Interquartilsabstand; KHK, koronare Herzerkrankung; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PCI, perkutane Koronarintervention; (s-) ICD, (subkutaner) implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

\* folgende Faktoren wurden als unabhängige Variablen in den Matching-Prozess einbezogen: Alter, Geschlecht, Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, LVEF, CPR, AMI, Vorhofflimmern, ICD.

### Vergleich der Betablocker- gegenüber der ACEi/ARB-Therapie

Für den direkten Vergleich von Betablockern und ACEi/ARB wurden nur Patienten eingeschlossen, die mit Betablockern aber ohne ACEi/ARB (i.e. „single-Betablocker“) oder mit ACEi/ARB aber ohne Betablocker (i.e. „single-ACEi/ARB“) behandelt wurden. Folglich wurden für diese Analyse alle Patienten ausgeschlossen, die mit einer Kombination aus Betablockern plus ACEi/ARB ( $n = 1.087$ ) behandelt wurden bzw. weder mit Betablockern noch ACEi/ARB behandelt wurden ( $n = 206$ ).

**Tabelle 8** stellt ausführlich alle Charakteristiken der Patienten für die Analyse der single-Betablocker-Therapie gegenüber der single-ACEi/ARB-Therapie dar. In der ungematchten Kohorte (**linke Hälfte der Tabelle 8**) waren Patienten mit single-ACEi/ARB-Therapie meist älter und litten häufiger an einer arteriellen Hypertonie (73% der ACEi/ARB-Patienten), Vorhofflimmern (38%), bzw. wurden häufiger nach einer extrahospitalen Reanimation ins Krankenhaus transportiert (16%). Im Gegensatz dazu waren eine Herzinsuffizienz und insbesondere die LVEF, sowie das Ausmaß der KHK und die Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Entlassung in beiden Gruppen gleichverteilt.

Zunächst wurde der prognostische Einfluss der Therapie mit single-Betablocker gegenüber single-ACEi/ARB auf den primären Endpunkt der Gesamtmortalität nach drei Jahren univariat überprüft. Durch die entsprechende Kaplan-Meier-Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer single-Betablocker-Therapie im Vergleich zu Patienten mit einer single-ACEi/ARB-Therapie nach drei Jahren häufiger überlebten (Mortalitätsrate 17% vs. 27%, *Log-rank*  $p = 0,034$ ; HR = 0,633; 95% KI 0,413 - 0,970;  $p = 0,036$ ) (**Abb.10, links**).

Um den prognostischen Unterschied der single-Betablocker-Therapie gegenüber der single-ACEi/ARB-Therapie in strukturgleichen Patientengruppen gegenzuprüfen, wurde die Methode des Propensity Score Matchings angewendet. Nach Anwendung des Matching-Verfahrens waren die verbliebenen zwei Vergleichsgruppen (i.e. single-Betablocker gegenüber single-ACEi/ARB) mindestens für zehn vordefinierte prognoserelevante Variablen strukturgleich ohne weiter bestehende statistisch signifikante Unterschiede. Die Gruppengröße umfasste jeweils 101 Patienten. Lediglich die Anzahl an Patienten mit einer arteriellen Hypertonie und mit Aldosteron-Antagonisten war bei Patienten mit single-ACEi/ARB-Therapie noch immer größer

(Tabelle 8, rechts). Interessanterweise zeigte sich nach dem Propensity Score Matching innerhalb des dreijährigen Nachbeobachtungszeitraums kein Überlebensunterschied bei Patienten mit single-Betablocker- und single-ACEi/ARB-Therapie (Mortalitätsrate 21% vs. 26%, Log-rank  $p = 0,539$ ) (Abb. 10, rechts).

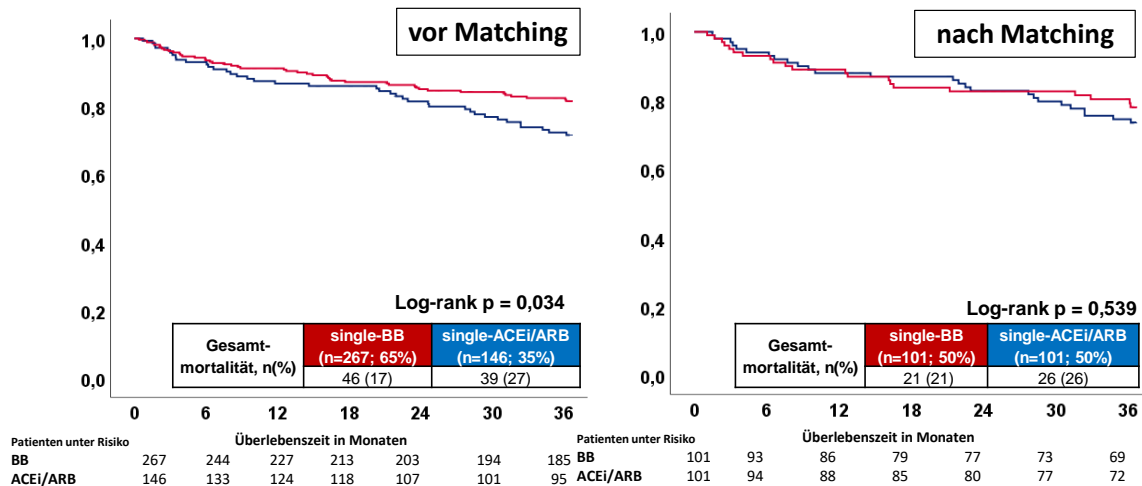


Abb. 10: Kumulatives Gesamtüberleben nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren. Ergebnisse vor (links) und nach Propensity Score Matching (rechts). ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; BB, Betablocker.

### Prognostischer Einfluss von Amiodaron

Für die Analyse der Amiodaron-Therapie wurden nur Patienten herangezogen, die zusätzlich mit einem Betablocker behandelt wurden ( $n = 1.354$ ). Amiodaron wurde zusätzlich bei nur 15% der Patienten verordnet. Die empfohlene Zieldosierung von Amiodaron war bei einem Großteil der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Entlassung erreicht (mittlere Dosis  $201,08 \text{ mg/Tag} \pm 17,98 \text{ mg/Tag}$ ) (nicht gezeigt).

Tabelle 9 stellt ausführlich alle Charakteristiken der Patienten für die Amiodaron-Analyse dar. In der ungematchten Kohorte (linke Hälfte der Tabelle 9) waren Patienten mit einer Amiodaron-Therapie zumeist ältere Männer mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil. Entsprechend litten sie bereits häufiger an einer chronischen Herzinsuffizienz mit  $\text{LVEF} < 35\%$  (62% der Patienten mit Amiodaron), einer KHK (83%) und insbesondere einer koronaren Dreifäßerkrankung (39%). Im Gegensatz dazu war eine Reanimation während der initialen stationären Behandlung häufiger bei Patienten ohne Amiodaron-Therapie notwendig. Zudem präsentierten sich Patienten ohne Amiodaron häufiger mit einem akuten Myokardinfarkt. Bis auf die höhere Rate an Aldosteron-Antagonisten bei

Patienten mit Amiodaron-Therapie war die Begleitmedikation in beiden Vergleichsgruppen gleichverteilt.

Zunächst wurde der prognostische Einfluss der Amiodaron-Therapie auf den primären Endpunkt der Gesamtmortalität nach drei Jahren univariat überprüft. Durch die entsprechende Kaplan-Meier-Analyse konnte demonstriert werden, dass Patienten mit Amiodaron nach drei Jahren häufiger verstarben als ohne (Mortalitätsrate 27% vs. 16%, *Log-rank*  $p = 0,001$ ). Interessanterweise war dieser Überlebensnachteil bereits nach einem Jahr nachweisbar (Mortalitätsrate 14% vs. 9%, *Log-rank*  $p = 0,019$ ) (**Abb. 12A, links**).

Nach multivariater Adjustierung mit insgesamt elf weiteren prognoserelevanten Faktoren konnte der Überlebensunterschied durch die Amiodaron-Therapie bestätigt werden (HR = 1,425; 95% KI 0,997 - 1,980;  $p = 0,052$ ; *statistischer Trend*). Zu den prognoserelevanten Faktoren, die das Überleben nach drei Jahren innerhalb dieses Cox-Regressionsmodells beeinflussten gehörten das Alter, der Diabetes mellitus, die Niereninsuffizienz, das Vorhofflimmern und eine LVEF < 55%. Demgegenüber hatte das Vorhandensein eines ICD einen günstigen Einfluss auf das Überleben (**Abb. 11, rechts**).



Tabelle 9. Patientencharakteristiken für die Amiodaron-Analyse

Charakteristik	vor Propensity Score Matching			nach Propensity Score Matching*		
	kein-Amiodaron (n=1144; 85%)	Amiodaron (n=210; 15%)	p-Wert	kein-Amiodaron (n=186; 50%)	Amiodaron (n=186; 50%)	p-Wert
<b>Männliches Geschlecht</b> , n (%)	832 (73)	180 (86)	<b>0,001</b>	157 (84)	159 (86)	0,772
<b>Alter</b> , Median (Spannweite)	65 (15-92)	69 (22-90)	<b>0,001</b>	65 (20-87)	69 (22-90)	<b>0,001</b>
<b>Ventrikuläre Tachyarrhythmie</b> , n (%)						
Ventrikuläre Tachykardie	759 (66)	158 (75)	<b>0,011</b>	143 (77)	138 (74)	0,546
Kammerflimmern	385 (34)	52 (25)		43 (23)	48 (26)	
<b>Vorerkrankungen</b> , n (%)						
Chronische Herzinsuffizienz	271 (24)	94 (45)	<b>0,001</b>	85 (46)	88 (47)	0,755
Koronare Herzkrankheit	481 (42)	125 (60)	<b>0,001</b>	119 (64)	113 (61)	0,521
Herzinfarkt						
Chronische Niereninsuffizienz	440 (39)	111 (54)	<b>0,001</b>	84 (45)	96 (53)	0,160
Leberzirrhose	9 (0,8)	0 (0)	0,370	2 (1)	0 (0)	0,499
COPD/ Asthma	92 (8)	22 (11)	0,243	20 (11)	20 (11)	1,000
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b> , n (%)						
Arterielle Hypertonie	690 (60)	145 (69)	<b>0,017</b>	128 (69)	125 (67)	0,739
Diabetes mellitus	274 (24)	75 (36)	<b>0,001</b>	47 (25)	65 (35)	<b>0,042</b>
Hyperlipidämie	385 (34)	72 (34)	0,859	79 (43)	63 (34)	0,088
Rauchen	365 (32)	60 (29)	0,339	69 (37)	55 (30)	0,124
Positive Familienanamnese	138 (12)	23 (11)	0,648	31 (17)	22 (12)	0,182
<b>Komorbiditäten bei Indexaufenthalt</b> , n (%)						
Akuter Myokardinfarkt	339 (30)	38 (18)	<b>0,001</b>	33 (18)	31 (17)	0,784
Kardiogener Schock	95 (8)	20 (9)	0,560	16 (9)	17 (9)	0,855
Vorhofflimmern	306 (27)	109 (52)	<b>0,001</b>	93 (50)	97 (52)	0,678
AV-Block	33 (3)	3 (1)	0,228	6 (3)	3 (2)	0,311
Hyperkaliämie	7 (0,6)	2 (1)	0,637	2 (1)	1 (0,5)	1,000
Hypokaliämie	64 (6)	17 (8)	0,160	5 (3)	16 (9)	<b>0,013</b>
Schlaganfall	25 (2)	9 (4)	0,074	5 (3)	8 (4)	0,397
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b> , n (%)						
LVEF ≥55%	300 (31)	17 (9)	<b>0,001</b>	23 (12)	17 (9)	0,111
LVEF 54-45%	166 (17)	16 (9)		26 (14)	16 (9)	
LVEF 44-35%	195 (20)	38 (20)		25 (13)	38 (20)	
LVEF <35%	310 (32)	115 (62)		112 (60)	115 (62)	
Nicht dokumentiert	173 -	24 -		- -	- -	-
<b>Koronarangiographie</b> , n (%)	810 (71)	126 (60)	<b>0,002</b>	125 (67)	114 (61)	0,234
Ausschluss einer KHK	217 (27)	21 (17)	<b>0,007</b>	29 (23)	20 (18)	0,440
1-Gefäß-KHK	198 (24)	27 (21)		30 (24)	22 (19)	
2-Gefäß-KHK	189 (23)	29 (23)		27 (22)	28 (25)	
3-Gefäß-KHK	206 (25)	49 (39)		39 (31)	44 (39)	
PCI-Rate	358 (44)	42 (33)	<b>0,022</b>	42 (34)	36 (32)	0,739
<b>Kardiale Therapien</b> , n (%)						
Kardiopulmonale Reanimation	370 (32)	42 (20)	<b>0,001</b>	36 (19)	36 (19)	1,000
Intrahospital	125 (11)	20 (10)	0,546	21 (11)	20 (11)	0,869
Extrahospital	245 (21)	22 (11)	<b>0,001</b>	15 (8)	16 (9)	0,851
<b>Vorhandensein eines ICD</b> , n (%)	588 (51)	151 (72)	<b>0,001</b>	135 (73)	140 (75)	0,555
ICD	525 (46)	127 (61)	<b>0,001</b>	116 (62)	117 (63)	0,915
CRT-D	20 (2)	3 (1)	0,742	6 (3)	2 (1)	0,153
s-ICD	43 (4)	21 (10)	<b>0,001</b>	13 (7)	21 (11)	0,150
<b>Medikation bei Entlassung</b> , n (%)						
Betablocker	1144 (100)	210 (100)	1,000	186 (100)	186 (100)	1,000
ACEi/ARB	916 (80)	171 (81)	0,649	167 (90)	149 (80)	<b>0,009</b>
Aldosteron-Antagonist	120 (11)	40 (19)	<b>0,001</b>	27 (15)	38 (20)	0,133
Amiodaron	-	210 (100)	-	-	186 (100)	-
Digitalis	153 (13)	28 (13)	0,987	54 (29)	25 (13)	<b>0,001</b>
<b>Hospitalisierungszeit</b> , Tage, (Median (IQR))						
Gesamte Hospitalisierungszeit	12 (7-22)	14 (9-25)	<b>0,021</b>	12 (8-25)	15 (9-25)	0,147
Intensivstation	3 (0-7)	4 (0-9)	0,158	2 (0-6)	3 (0-9)	0,212
<b>Nachbeobachtungszeit</b> , Tage (Mittelwert; Median (Spannweite))	2020; 1847 (3-5106)	1455; 1293 (15-4786)	<b>0,001</b>	2148; 2069 (20-5007)	1445; 1293 (15-4786)	<b>0,001</b>
<b>Gesamt mortalität nach drei Jahren</b> , n (%)	186 (16)	57 (27)	<b>0,001</b>	33 (18)	48 (26)	0,060

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; IQR, Interquartilsabstand; KHK, koronare Herzerkrankung; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PCI, perkutane Koronarintervention; (s-) ICD, (subkutaner) implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

\* folgende unabhängige Variablen wurden in das Propensity Score Matching einbezogen: Alter, Geschlecht, Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, LVEF, CPR, STEMI, NSTEMI und ICD.

## Ergebnisse

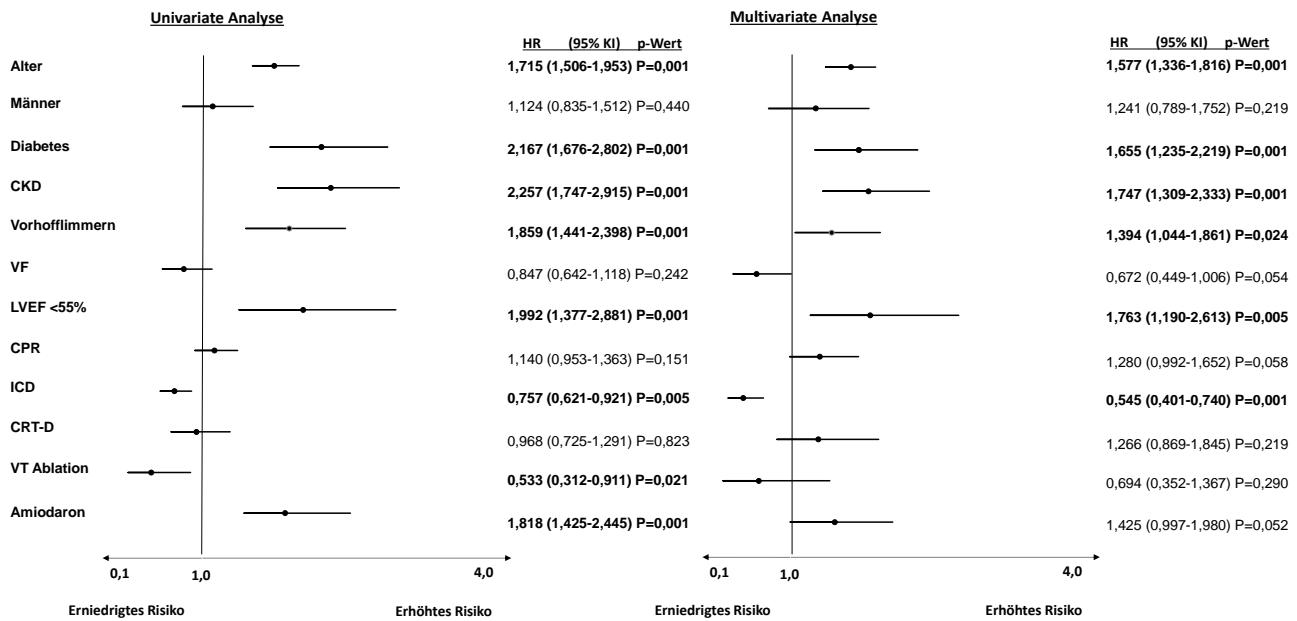


Abb. 11: Univariate (links) und multivariate (rechts) Cox-Regressionsanalyse für den primären Endpunkt der Gesamtmortalität nach drei Jahren. CKD, chronische Niereninsuffizienz; CPR, kardiopulmonale Reanimation; CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie.

Tabelle 10. Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen in spezifischen Subgruppen

	n (%)	univariat			multivariat*		
		HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Gesamtkohorte	1.354 (100)	1,818	1,420-2,445	<b>0,001</b>	1,404	0,997-1,980	0,052
Weiblich	342 (25)	1,916	0,907-4,049	0,088	1,660	0,653-4,219	0,287
Männlich	1.012 (75)	1,783	1,285-2,469	<b>0,001</b>	1,381	0,951-2,004	0,090
VT	917 (68)	1,776	1,263-2,500	<b>0,001</b>	1,333	0,903-1,969	0,149
VF	437 (32)	1,862	1,102-3,401	<b>0,043</b>	1,456	0,696-3,040	0,318
LVEF ≥35%	732 (54)	2,558	1,550-4,237	<b>0,001</b>	2,096	1,229-3,584	<b>0,007</b>
LVEF <35%	425 (31)	1,098	0,715-1,684	0,671	1,015	0,652-1,580	0,947
ICD	675 (50)	1,686	1,103-2,578	<b>0,016</b>	1,335	0,833-2,141	0,230
ICD zur Primärprävention	282 (21)	1,898	0,927-3,878	0,080	1,592	0,734-3,448	0,239
ICD zur Sekundärprävention	393 (29)	1,545	0,913-2,625	0,105	1,261	0,689-2,279	0,443
Vorimplantierbarer ICD	207 (15)	1,451	0,875-2,410	0,149	1,458	0,809-2,629	0,210
CRT-D	64 (5)	1,524	0,484-4,808	0,472	1,845	0,338-10,085	0,480
Non-ICD	615 (45)	2,247	1,441-3,509	<b>0,001</b>	1,431	0,826-2,475	0,202
Vorhofflimmern	415 (31)	1,221	0,798-1,866	0,358	1,161	0,716-1,883	0,544
Kein Vorhofflimmern	939 (69)	2,110	1,385-3,205	<b>0,001</b>	1,709	1,050-2,778	<b>0,031</b>
VT Ablation	95 (7)	4,651	1,610-13,333	<b>0,005</b>	9,259	1,818-47,619	<b>0,007</b>
Keine VT Ablation	1.259 (93)	1,681	1,227-2,304	<b>0,001</b>	1,264	0,880-1,815	0,204

CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie.

\* multivariate Modelle wurden nach Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Index-Arrhythmie, LVEF, CPR, ICD und CRT-D adjustiert.

Daraufhin wurde überprüft, welche Subgruppen der Patienten mit der Amiodaron-Therapie häufiger verstarben. Dafür wurden weitere Cox-Regressionsanalysen in diesen Subgruppen selbst durchgeführt. Insbesondere Patienten mit LVEF  $\geq$  35% (HR = 2,096;  $p = 0,007$ ), ohne Vorhofflimmern (HR = 1,709;  $p = 0,031$ ) und mit einer VT-Ablation (HR = 9,259;  $p = 0,007$ ) verstarben nach drei Jahren häufiger mit einer Amiodaron-Therapie als ohne (**Tabelle 10, rechts**).

Um den prognostischen Einfluss der Amiodaron-Therapie in strukturgleichen Patientengruppen gegenzuprüfen, wurde die Methode des Propensity Score Matchings angewendet. Nach Anwendung des Matching-Verfahrens waren die beiden Vergleichsgruppen (i.e. Amiodaron gegenüber kein-Amiodaron) für mindestens neun vordefinierte prognoserelevante Variablen strukturgleich ohne weiter bestehende statistisch signifikante Unterschiede. Die Gruppengröße umfasste jeweils 186 Patienten. Patienten mit Amiodaron waren nach Matching lediglich älter und litten häufiger an einem Diabetes mellitus (35% der Patienten mit Amiodaron) (**Tabelle 9, rechts**).

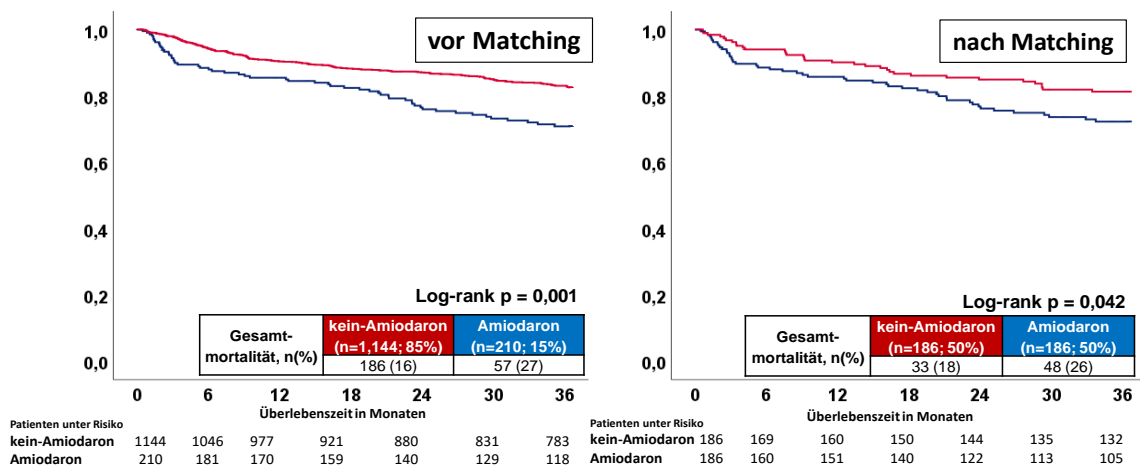


Abb. 12A: Kumulatives Gesamtüberleben nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren. Ergebnisse vor (links) und nach Propensity Score Matching (rechts).

Es konnte gezeigt werden, dass selbst nach Propensity Score Matching Patienten mit Amiodaron innerhalb des dreijährigen Nachbeobachtungszeitraums häufiger verstarben als Patienten ohne Amiodaron (Mortalitätsrate 26% vs. 18%, Log-rank  $p = 0,042$ ; HR = 1,577; 95% KI 1,012 - 2,457;  $p = 0,044$ ) (**Abb. 12A, rechts**).

Entsprechend der obigen Analyse-Schritte wurden erneut Subgruppen-Analysen, nun jedoch in den gematchten Gruppen, durchgeführt. Hiernach verstarben Patienten mit LVEF  $\geq 35\%$  (Mortalitätsrate 27% vs. 14%, *Log-rank p* = 0,044; HR = 2,160; 95% KI 1,003 - 4,651; *p* = 0,049) und ohne Vorhofflimmern (Mortalitätsrate 26% vs. 12%, *Log-rank p* = 0,013; HR = 2,410; 95% KI 1,174 - 4,950; *p* = 0,017) häufiger, wenn sie mit Amiodaron behandelt wurden (nicht gezeigt).

Aufgrund des bereits bekannten Nebenwirkungsprofils von Amiodaron wurde weiter überprüft, bei wie vielen Patienten die Amiodaron-Therapie innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von drei Jahren unterbrochen wurde. Eine Unterbrechung der Amiodaron-Therapie konnte bei 14% der Patienten retrospektiv erhoben werden. Am häufigsten war hierfür eine Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit verantwortlich (23% der Amiodaron-Patienten) (**Tabelle 11**).

**Tabelle 11. Unterbrechung der Amiodaron-Therapie**

	vor Matching (n=210)	nach Matching (n=186)
<b>Unterbrechung, n (%)</b>	30 (14)	25 (13)
<b>Grund, n (%)</b>		
Verlängerung der QT <sub>c</sub> -Zeit	7 (23)	6 (24)
Lungenfibrose	2 (7)	2 (8)
Hyperthyreose	2 (7)	2 (8)
Bradykardie	1 (3)	0 (0)
Ineffektivität der Amiodaron-Therapie	1 (3)	1 (4)
Amiodaron-Intoleranz	1 (3)	1 (4)
Rezidivfreiheit	2 (7)	2 (8)
Wechsel zu Sotalol	2 (7)	2 (8)
Unbekannter Grund der Unterbrechung	12 (40)	9 (36)

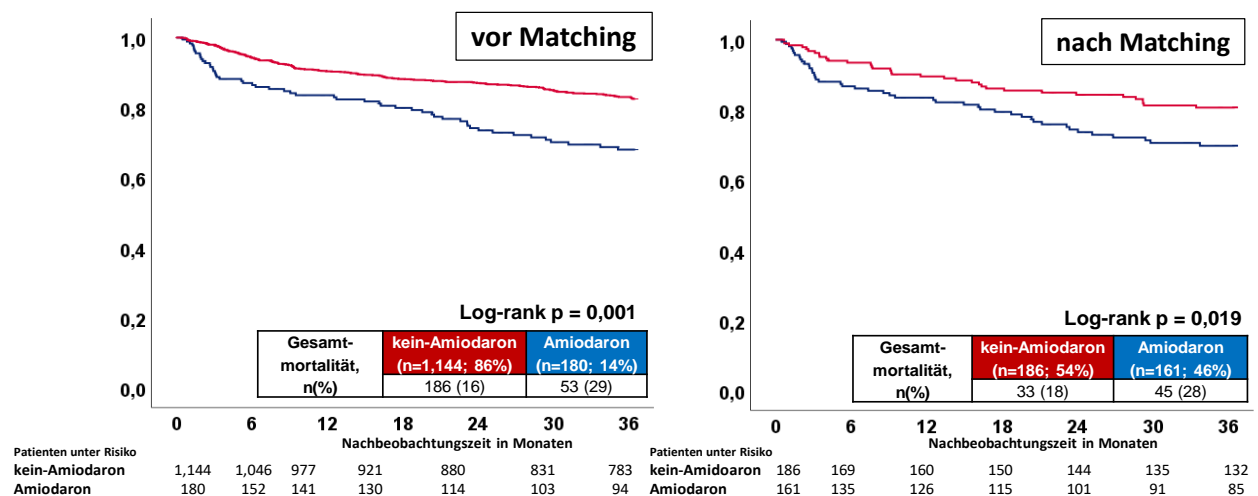


Abb. 12B: Kumulatives Gesamtüberleben nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren. Ergebnisse vor (links) und nach Propensity Score Matching (rechts) unter Ausschluss der Patienten, die die Amiodaron-Therapie unterbrochen hatten.

Abschließend wurde der Einfluss der Amiodaron-Therapie unter Ausschluss der Patienten gegegenprüft, die die Amiodaron-Therapie unterbrochen hatten. Auch in dieser Analyse verstarben sowohl in der ungematchten (Mortalitätsrate 29% vs. 16%, *Log-rank*  $p = 0,001$ ; HR = 2,037; 95% KI 1,502 – 2,762;  $p = 0,001$ ) als auch in der gematchten Kohorte (Mortalitätsrate 28% vs. 18%, *Log-rank*  $p = 0,019$ ; HR = 1,695; 95% KI 1,086 - 2,646;  $p = 0,020$ ) mehr Patienten mit Amiodaron als ohne (**Abb. 12B**).

### 3.3 Analyse der sekundären Endpunkte

Für die Analyse der sekundären Endpunkte (i.e. Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien, adäquate und inadäquate ICD-Therapien, kardiale Rehospitalisierung) wurden alle Patienten herangezogen, die mit einem ICD nach Index-Hospitalisierung entlassen wurden. 65% der Patienten wurden für die Analyse der sekundären Endpunkte ausgeschlossen, weil sie entweder keinen ICD hatten ( $n = 844$ ) oder sich zu keiner ambulanten oder stationären ICD-Kontrolle innerhalb von fünf Jahren vorstellten ( $n = 270$ ). Entsprechend wurden für die Analyse der sekundären Endpunkte 592 Patienten mit einem ICD herangezogen, die sich zu mindestens einer ICD-Kontrolle innerhalb des Follow-up vorstellten.

### Prognostischer Einfluss von ACEi/ARB

Insgesamt wurden 85% der Patienten in der ACEi/ARB-Gruppe mit einem ACEi und 17% der Patienten mit einem ARB behandelt. Die Kombinationstherapie aus ACEi plus ARB wurde bei nur 2% der Patienten verordnet. Am häufigsten wurde Ramipril ( $n = 247$ ; 42%), gefolgt von Enalapril ( $n = 112$ ; 19%) und Candesartan ( $n = 50$ ; 8%) verordnet. Zum Zeitpunkt der Entlassung waren die empfohlenen Zieldosierungen für Enalapril (mittlere Dosis 13,3 mg/Tag  $\pm$  0,8 mg/Tag), Ramipril (mittlere Dosis 5,7 mg/Tag  $\pm$  0,2 mg/Tag) und Candesartan (mittlere Dosis 14,2 mg/Tag  $\pm$  1,1 mg/Tag) noch nicht bei allen Patienten erreicht (nicht gezeigt).

**Tabelle 12** stellt ausführlich alle Charakteristiken für die ACEi/ARB-Analyse dar. In der ungematchten Kohorte (**linke Hälfte der Tabelle 12**) waren ACEi/ARB-Patienten meist ältere Männer mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil. Entsprechend litten sie bereits häufiger an einer chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF < 35% (52% der Patienten mit ACEi/ARB), sowie an einer KHK (75%). Auch die Begleitmedikation mit Betablockern (90%) und Aldosteron-Antagonisten (17%) kam häufiger bei Patienten mit ACEi/ARB zum Einsatz.

Tabelle 12. Patientencharakteristiken für die ACEi/ARB-Analyse

Charakteristik	vor Propensity Score Matching			nach Propensity Score Matching*		
	kein- ACEi/ARB (n=110;19%)	ACEi/ARB (n=482;81%)	p-Wert	kein- ACEi/ARB (n=77;50%)	ACEi/ARB (n=77;50%)	p-Wert
<b>Männliches Geschlecht</b> , n (%)	70 (64)	401 (83)	<b>0,001</b>	51 (66)	53 (69)	0,731
<b>Alter</b> , Median (Spannweite)	62 (15-82)	67 (21-87)	<b>0,001</b>	51 (22-75)	54 (44-74)	0,594
<b>Ventrikuläre Tachyarrhythmie</b> , n (%)						
Ventrikuläre Tachykardie	58 (53)	350 (73)	<b>0,001</b>	44 (57)	38 (49)	0,333
Kammerflimmern	52 (47)	132 (27)		33 (43)	39 (51)	
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b> , n (%)						
Arterielle Hypertonie	44 (40)	324 (67)	<b>0,001</b>	35 (46)	46 (60)	0,076
Diabetes mellitus	19 (17)	137 (28)	<b>0,017</b>	16 (21)	17 (22)	0,844
Hyperlipidämie	28 (26)	207 (43)	<b>0,001</b>	24 (31)	28 (36)	0,496
Rauchen	23 (21)	150 (31)	<b>0,034</b>	18 (23)	21 (27)	0,578
Positive Familienanamnese	17 (16)	66 (14)	0,631	11 (14)	11 (14)	1,000
<b>Komorbiditäten bei Indexaufenthalt</b> , n (%)						
Vorhofflimmern	29 (26)	165 (34)	0,113	22 (29)	18 (23)	0,462
Koronare Herzkrankheit	43 (39)	359 (75)	<b>0,001</b>	39 (51)	50 (65)	0,073
Kardiogener Schock	13 (12)	38 (8)	0,185	11 (14)	7 (9)	0,316
CPR	30 (27)	107 (22)	0,255	22 (28)	34 (45)	<b>0,044</b>
GFR ≥ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	21 (20)	43 (9)		17 (22)	18 (23)	
GFR 89-45 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	63 (61)	341 (72)	<b>0,015</b>	49 (64)	48 (62)	0,981
GFR < 45 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	21 (20)	89 (19)		17 (22)	18 (23)	
Nicht dokumentiert	7 -	9 -	-	-	-	-
Dialyse	8 (8)	29 (6)	0,623	6 (8)	3 (4)	0,303
<b>Medikation bei Entlassung</b> , n (%)						
Betablocker	78 (71)	434 (90)	<b>0,001</b>	61 (79)	69 (90)	0,076
Aldosteron-Antagonist	8 (7)	83 (17)	<b>0,009</b>	6 (8)	11 (14)	0,199
Amiodaron	22 (20)	89 (19)	0,710	18 (23)	13 (17)	0,315
<b>EKG Intervalle</b> , (Mittelwert ±SEM)						
PQ	164 ± 4	178 ± 4	0,080	165 ± 6	183 ± 8	0,091
QRS	98 ± 5	111 ± 4	0,073	95 ± 6	100 ± 8	0,590
QT	413 ± 10	416 ± 5	0,745	414 ± 13	422 ± 12	0,687
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b> , n (%)						
LVEF ≥55%	39 (44)	67 (15)	<b>0,001</b>	30 (39)	21 (27)	0,204
LVEF 54-45%	7 (8)	50 (11)		6 (8)	13 (17)	
LVEF 44-35%	14 (16)	95 (22)		14 (18)	12 (16)	
LVEF <35%	28 (32)	229 (52)		27 (35)	31 (40)	
Nicht dokumentiert	22 -	41 -	-	-	-	-

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; CPR, kardiopulmonale Reanimation; EKG, Elektrokardiogramm; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SEM, Standardfehler des Mittelwerts.

\* folgende unabhängige Variablen wurden in das Propensity Score Matching einbezogen: Alter, Geschlecht, Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, Diabetes, LVEF, CPR, Niereninsuffizienz.

Zunächst wurde der prognostische Einfluss der ACEi/ARB-Therapie auf die sekundären Endpunkte des Erst-Rezidivs von ventrikulären Tachyarrhythmien und die erste adäquate ICD-Therapie nach fünf Jahren univariat überprüft. Durch die entsprechende Kaplan-Meier-Analyse wurde gezeigt, dass Patienten mit und ohne ACEi/ARB nach fünf Jahren vergleichbar häufig Rezidive von ventrikulären Tachyarrhythmien hatten (45% vs. 40%, *Log-rank p* = 0,398). Auch das Auftreten von adäquaten ICD-Therapien wurde in der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier nicht durch die ACEi/ARB-Therapie beeinflusst (35% vs. 34%, *Log-rank p* = 0,837) (**Abb.14 A und B, links**).

Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit ACEi/ARB-Therapie nach multivariater Adjustierung mit 14 weiteren prognoserelevanten Faktoren weniger häufig adäquate ICD-Therapien als Patienten ohne ACEi/ARB (HR = 0,666; 95% KI 0,448 - 0,988;  $p = 0,043$ ). Zu den weiteren prognoserelevanten Faktoren, die das Risiko für adäquate ICD-Therapien innerhalb von fünf Jahren in diesem Cox-Regressionsmodell beeinflussten, gehörte die Niereninsuffizienz und die nicht-ischämische Kardiomyopathie. (**Abb. 13, rechts**).

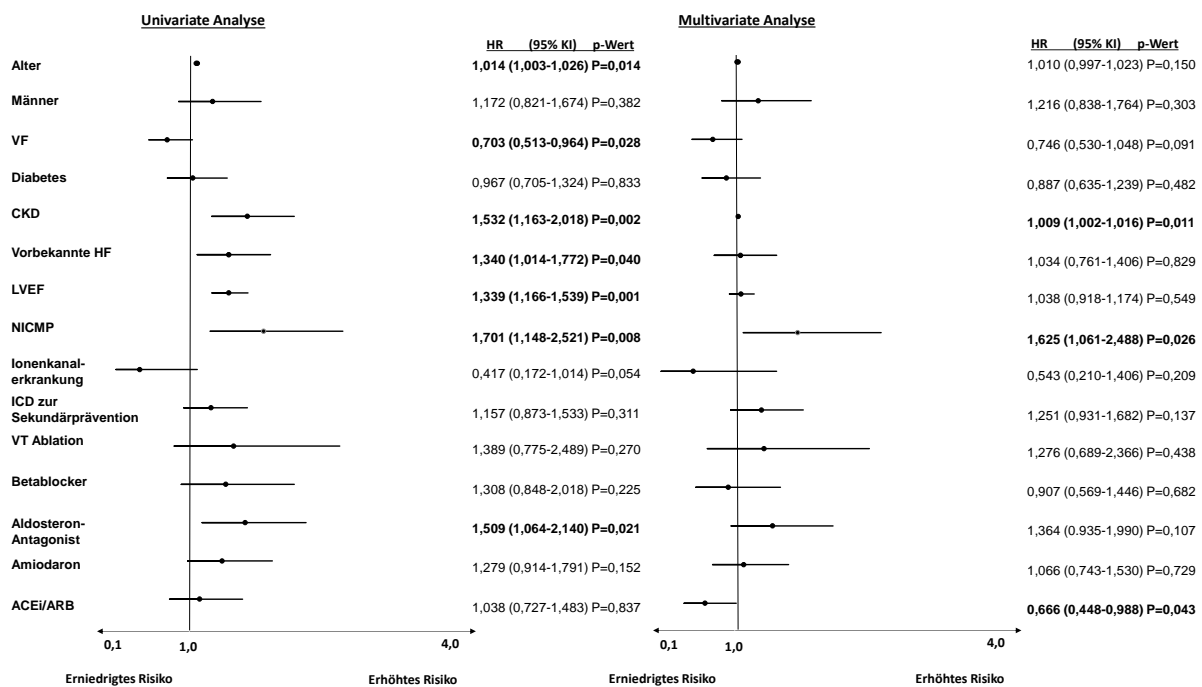


Abb. 13: Univariate (links) und multivariate (rechts) Cox-Regressionsanalyse für den sekundären Endpunkt der ersten adäquaten ICD-Therapie nach fünf Jahren. ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; CKD, chronische Niereninsuffizienz; HF, Herzinsuffizienz; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NICMP, nicht-ischämische Kardiomyopathie; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie.

Nachfolgend wurde überprüft, welche Subgruppe der Patienten von einer ACEi/ARB-Therapie profitierte. Dafür wurden weitere Cox-Regressionsanalysen in diesen Subgruppen selbst durchgeführt. Insbesondere Patienten  $\geq 60$  Jahre (HR = 0,502;  $p = 0,003$ ), mit Index-Episoden von Kammerflimmern (HR = 0,376;  $p = 0,006$ ), einer LVEF  $< 35\%$  (HR = 0,466;  $p = 0,007$ ), KHK (HR = 0,556;  $p = 0,024$ ), GFR  $< 45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (HR = 0,221;  $p = 0,001$ ) und einem ICD zur Sekundärprävention (HR = 0,517;  $p = 0,009$ ) hatten weniger häufig adäquate ICD-Therapien nach fünf Jahren, wenn sie mit ACEi/ARB behandelt wurden (**Tabelle 13, rechts**).

Tabelle 13. Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen in spezifischen Subgruppen

	n (%)	univariat			multivariat*		
		HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Weiblich	121 (20)	0,796	0,409-1,548	0,501	0,443	0,178-1,101	0,080
Männlich	471 (80)	1,111	0,715-1,726	0,639	0,693	0,435-1,106	0,124
≥ 60 Jahre	401 (68)	0,643	0,419-0,989	<b>0,044</b>	0,502	0,318-0,792	<b>0,003</b>
< 60 Jahre	191 (32)	1,649	0,868-3,133	0,127	1,439	0,646-3,206	0,373
VT	408 (69)	1,214	0,750-1,963	0,430	0,976	0,583-1,634	0,927
Kammerflimmern	184 (31)	0,688	0,388-1,218	0,199	0,376	0,187-0,758	<b>0,006</b>
LVEF ≥ 35%	272 (46)	1,459	0,803-2,651	0,216	0,888	0,504-1,563	0,680
LVEF < 35%	257 (43)	0,479	0,284-0,806	<b>0,006</b>	0,466	0,267-0,815	<b>0,007</b>
Vorbekannte Herzinsuffizienz	217 (37)	0,750	0,415-1,356	0,341	0,729	0,377-1,411	0,348
KHK	402 (68)	0,650	0,400-1,055	0,081	0,556	0,334-0,927	<b>0,024</b>
Non-KHK	190 (32)	1,768	1,029-3,039	<b>0,039</b>	0,893	0,456-1,746	0,740
GFR ≥ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	64 (11)	2,270	0,656-7,854	0,196	2,608	0,562-12,104	0,221
GFR 89-45 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	404 (68)	1,172	0,728-1,887	0,513	0,812	0,477-1,382	0,442
GFR < 45 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	110 (19)	0,324	0,168-0,625	<b>0,001</b>	0,221	0,101-0,485	<b>0,001</b>
Dialyse	37 (6)	0,759	0,246-2,339	0,631	0,550	0,080-3,791	0,544
ICD zur Primärprävention	252 (43)	1,344	0,711-2,542	0,363	1,099	0,534-2,260	0,798
ICD zur Sekundärprävention	340 (57)	0,914	0,593-1,408	0,682	0,517	0,315-0,850	<b>0,009</b>

GFR, glomeruläre Filtrationsrate; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KHK, koronare Herzerkrankung; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VT, ventrikuläre Tachykardie.

\* multivariate Modelle wurden für Alter, Geschlecht, Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, Diabetes mellitus, GFR, vorbekannte Herzinsuffizienz, LVEF, nicht-ischämische Kardiomyopathie, Ionenkanalerkrankungen, Implantationsindikation des ICD, VT Ablation, Betablocker, Aldosteron-Antagonist and Amiodaron adjustiert.

Um den prognostischen Vorteil durch die ACEi/ARB-Therapie in strukturgleichen Patientengruppen gegenzuprüfen, wurde die Methode des Propensity Score Matchings angewendet. Nach Anwendung des Matching-Verfahrens waren die verbliebenen zwei Vergleichsgruppen (i.e. ACEi/ARB gegenüber kein-ACEi/ARB) mindestens für sieben vordefinierte, prognoserelevante Variablen strukturgleich. Die Gruppengröße umfasste jeweils 77 Patienten. Dennoch war selbst nach retrospektiven Matchings eine Reanimation während der initialen stationären Behandlung bei Patienten mit ACEi/ARB häufiger notwendig (**Tabelle 12, rechts**).

Es konnte erneut gezeigt werden, dass selbst nach dem Propensity Score Matching Patienten mit und ohne ACEi/ARB-Therapie innerhalb des fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraums vergleichbar häufig Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien hatten (34% vs. 44%; *Log-rank p = 0,110*) (**Abb. 14A, rechts**). Trotzdem hatten Patienten mit ACEi/ARB insbesondere weniger häufig anhaltende VT als Erstrezidiv (10% vs. 31%; *p = 0,001*), sowie weniger anhaltende VT innerhalb von fünf Jahren (17% vs. 35%; *p = 0,010*) (**Tabelle 14**).



Interessanterweise hatten Patienten mit ACEi/ARB nach fünf Jahren weniger häufig adäquate ICD-Therapien (16% vs. 36%; *Log-rank p* = 0,004; HR = 0,380; 95% KI 0,193 - 0,747; *p* = 0,005) (**Abb. 14B, rechts**), was bereits nach nur einem Jahr statistisch signifikant war (6% vs. 20%; *Log-rank p* = 0,013; HR = 0,300; 95% KI 0,109 - 0,826; *p* = 0,020).

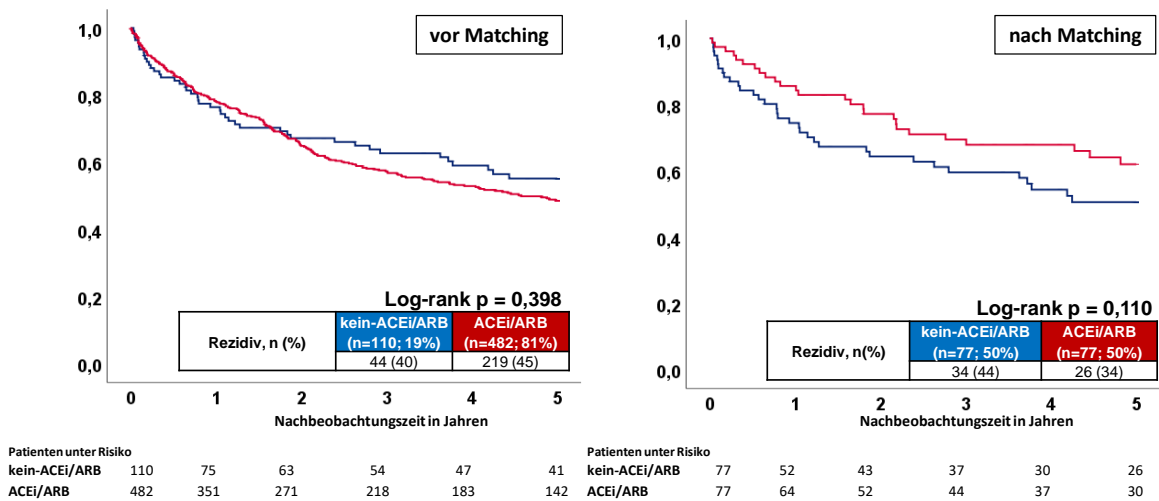


Abb. 14A: Kumulative Freiheit von Rezidiven von ventrikulären Tachyarrhythmien nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren. Ergebnisse vor (links) und nach Propensity Score Matching (rechts). ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker.

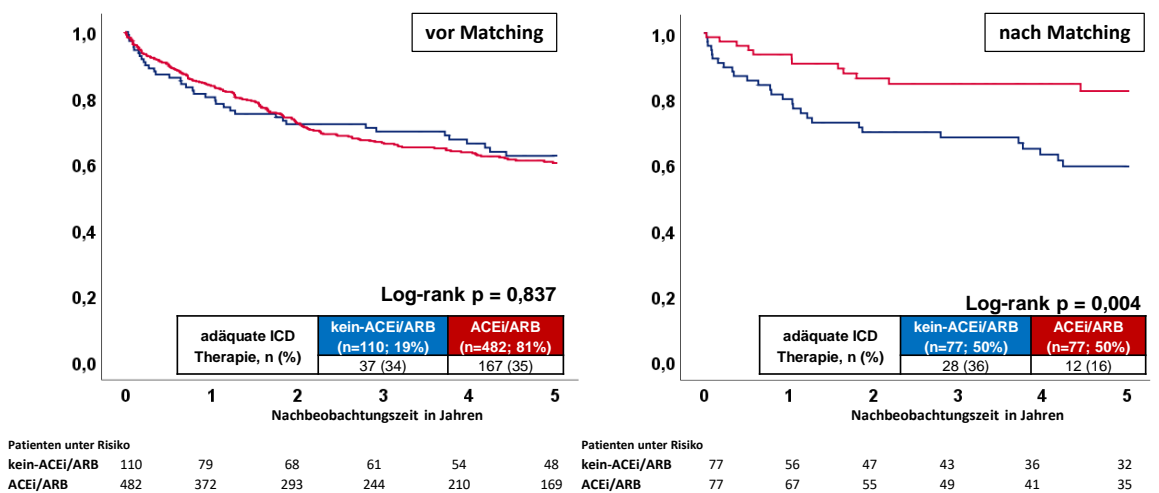


Abb. 14B Kumulative Freiheit von adäquaten ICD-Therapien nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren. Ergebnisse vor (links) und nach Propensity Score Matching (rechts). ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

**Tabelle 14. ICD-Daten und Endpunkte für die ACEi/ARB-Analyse nach Propensity Score Matching**

Charakteristik	kein- ACEi/ARB (n=77;50%)	ACEi/ARB (n=77;50%)	p-Wert
<b>Art des ICD, n (%)</b>			
ICD	74 (96)	73 (95)	
CRT-D	2 (3)	2 (3)	0,844
s-ICD	1 (1)	2 (3)	
<b>Implantationsindikation, n (%)</b>			
Primärpräventiv	31 (40)	29 (38)	
Sekundärpräventiv	46 (60)	48 (62)	0,741
<b>ICD Programmierung, bpm, Median (IQR)</b>			
VT Detektionsgrenze	171 (167-176)	171 (167-176)	0,670
VF Detektionsgrenze	214 (214-222)	214 (214-216)	0,496
<b>Erstes Rezidiv, n (%)</b>			
Gesamt	34 (44)	26 (34)	0,186
Nicht-anhaltende VT	7 (9)	14 (18)	0,100
Anhaltende VT	24 (31)	8 (10)	<b>0,001</b>
VF	3 (4)	4 (5)	0,699
Elektrischer Sturm	5 (7)	3 (4)	0,468
<b>Gesamtrezidive, n (%)</b>			
Nicht-anhaltende VT	13 (17)	15 (20)	0,676
Anhaltende VT	27 (35)	13 (17)	<b>0,010</b>
VF	9 (12)	5 (7)	0,262
Elektrischer Sturm	5 (7)	3 (4)	0,468
VT Zykluslänge, ms, Median (IQR)	330 (250-340)	340 (303-358)	0,232
<b>Rezidive pro Patient, Mittelwert ±SEM</b>			
Nicht-anhaltende VT	2,6 ± 1,0	7,3 ± 6,1	0,449
Anhaltende VT	5,8 ± 2,6	2,1 ± 1,0	0,191
VF	0,7 ± 0,4	4,4 ± 4,3	0,398
Elektrischer Sturm	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,805
<b>Erste ICD-Therapie, n (%)</b>			
Adäquate ICD-Therapie	28 (36)	12 (16)	<b>0,003</b>
ICD-Schock	11 (14)	4 (5)	0,057
ATP	17 (22)	8 (10)	<b>0,049</b>
Inadäquate ICD-Therapie	13 (17)	8 (10)	0,240
<b>Gesamte ICD-Therapien, n (%)</b>			
Adäquate ICD-Therapie	28 (36)	12 (16)	<b>0,003</b>
ICD-Schock	16 (21)	7 (9)	<b>0,042</b>
ATP	22 (29)	10 (13)	<b>0,017</b>
Inadäquate ICD-Therapie	13 (17)	8 (10)	0,240
<b>ICD-Therapien pro Patient, Mittelwert ±SEM</b>			
ICD-Schock	1,0 ± 0,5	0,2 ± 0,1	0,124
ATP	3,0 ± 1,4	1,8 ± 1,0	0,488
Inadäquate ICD-Therapie	0,3 ± 0,1	0,8 ± 0,5	0,356
<b>Erste Rehospitalisierung, n (%)</b>			
Gesamt	14 (18)	12 (16)	0,667
VT	7 (9)	4 (5)	0,348
Kammerflimmern	2 (0)	0 (0)	1,000
Akuter Myokardinfarkt	1 (1)	0 (0)	1,000
Akute Herzinsuffizienz	0 (0)	2 (3)	1,000
Inadäquate ICD-Therapie	4 (5)	6 (8)	0,513
<b>Gesamtmortalität, nach 5 Jahren, n (%)</b>	17 (22)	9 (12)	0,085

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; ATP, antitachykarde Überstimulation; bpm, Schläge pro Minute; CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; IQR, Interquartilsabstand; (s-) ICD, (subkutaner) implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; ms, Millisekunden; SEM, Standardfehler des Mittelwerts; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie.

Patienten, die mit ACEi/ARB behandelt wurden hatten dabei weniger häufig Episoden von ATP (13% vs. 29%; *Log-rank*  $p = 0,018$ ; HR = 0,406; 95% KI 0,197 - 0,879;  $p = 0,022$ ), bzw. weniger häufig adäquate ICD-Schocks (9% vs. 21%; *Log-rank*  $p = 0,040$ ; HR = 0,406; 95% KI 0,167 - 0,747;  $p = 0,047$ ). Im Gegensatz dazu traten inadäquate ICD-Therapien bei Patienten mit und ohne ACEi/ARB-Therapie gleich häufig auf (10% vs. 17%;  $p = 0,240$ ) (**Tabelle 14**).

Abschließend wurde überprüft, ob die ACEi/ARB-Therapie auch das Risiko für die erste kardiale Rehospitalisierung und das Risiko zu versterben beeinflusste.

Es konnte gezeigt werden, dass die erste kardiale Rehospitalisierung nicht durch die ACEi/ARB-Therapie beeinflusst wurde (16% vs. 18%;  $p = 0,667$ ). Sowohl Patienten mit ACEi/ARB als auch ohne wurden dabei am häufigsten aufgrund von VT oder aufgrund von inadäquaten ICD-Schockabgaben rehospitalisiert. Im Gegensatz dazu überlebten Patienten mit ACEi/ARB-Therapie nach fünf Jahren häufiger als ohne (Mortalitätsrate 12% vs. 22%;  $p = 0,085$ ; *statistischer Trend*) (**Tabelle 14**).

### **Prognostischer Einfluss von Digitalis**

Für die Analyse der Digitalis-Therapie wurden alle Patienten herangezogen, die an einer Herzinsuffizienz (i.e. LVEF < 45%) und/ oder Vorhofflimmern litten und zusätzlich mit einem Betablocker behandelt wurden. Die meisten dieser Patienten wurden aufgrund einer Herzinsuffizienz (87%) in diese Analyse eingeschlossen, fast die Hälfte der Patienten wurde aufgrund von Vorhofflimmern (44%) eingeschlossen. 31% der Patienten für die Digitalis-Analyse litt sowohl an Vorhofflimmern als auch an einer Herzinsuffizienz.

Tabelle 15A. Patientencharakteristiken für die Digitalis-Analyse

Charakteristik	kein-Digitalis (n=290; 74%)	Digitalis (n=104; 26%)	p-Wert
<b>Männliches Geschlecht</b> , n (%)	239 (82)	83 (80)	0,555
<b>Alter</b> , Median (Spannweite)	66 (32-87)	68 (32-80)	0,143
<b>Ventrikuläre Tachyarrhythmie</b> , n (%)			
Ventrikuläre Tachykardie	224 (77)	83 (80)	0,588
Kammerflimmern	66 (23)	21 (20)	
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b> , n (%)			
Arterielle Hypertonie	193 (67)	71 (68)	0,749
Diabetes mellitus	76 (26)	33 (32)	0,280
Hyperlipidämie	130 (45)	50 (48)	0,568
Rauchen	91 (31)	27 (26)	0,301
Positive Familienanamnese	41 (14)	16 (15)	0,757
<b>Komorbiditäten bei Indexaufenthalt</b> , n (%)			
Herzinsuffizienz	252 (87)	91 (88)	0,875
Vorhofflimmern	113 (39)	59 (57)	<b>0,002</b>
paroxysmal	76 (26)	41 (39)	<b>0,018</b>
persistierend	14 (5)	6 (6)	
permanent	23 (8)	12 (12)	
Koronare Herzkrankheit	225 (78)	71 (68)	0,059
Kardiogener Schock	22 (8)	11 (11)	0,345
CPR	55 (19)	14 (14)	0,333
Niereninsuffizienz	129 (45)	49 (48)	0,627
<b>Medikation bei Entlassung</b> , n (%)			
Betablocker	290 (100)	104 (100)	1,000
ACEi	221 (76)	75 (72)	0,408
ARB	31 (11)	20 (19)	<b>0,030</b>
Aldosteron-Antagonist	53 (18)	27 (26)	0,095
Amiodaron	70 (24)	20 (19)	0,306
<b>EKG Intervalle</b> , (Mittelwert ±SEM)			
PQ	173 ± 5	190 ± 9	0,079
QRS	117 ± 5	109 ± 8	0,391
QT	415 ± 5	401 ± 7	0,138
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b> , n (%)			
LVEF ≥55%	18 (6)	5 (5)	0,162
LVEF 54-45%	11 (4)	1 (1)	
LVEF 44-35%	79 (28)	20 (21)	
LVEF <35%	173 (62)	71 (73)	
Nicht dokumentiert	9 -	7 -	

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten; CPR, kardiopulmonale Reanimation; EKG, Elektrokardiogramm; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SEM, Standardfehler des Mittelwerts.

Die meisten Patienten wurden mit Digoxin (n = 71; 68%) behandelt, ein Drittel der Patienten wurde mit Digitoxin therapiert (n = 33; 32%). Bereits zum Zeitpunkt der Entlassung waren die empfohlenen Zieldosierungen für Digoxin (mittlere Tagesdosis 0,14 mg/Tag ± 0,01 mg/Tag) und Digitoxin (mittlere Tagesdosis 0,08 mg/Tag ± 0,00 mg/Tag) bei den meisten Patienten erreicht (nicht gezeigt).

**Tabelle 15A** stellt ausführlich alle Charakteristiken der Patienten für die Digitalis-Analyse dar. Patienten mit und ohne Digitalis-Therapie waren vergleichbar alt und hatten ein vergleichbares kardiovaskuläres Risikoprofil. Entsprechend war der Anteil der Patienten mit einer Herzinsuffizienz und insbesondere die LVEF in beiden Gruppen gleichverteilt. Im Gegensatz dazu litten mehr Patienten mit Digitalis an Vorhofflimmern (57% der Digitalis-Patienten). Insbesondere die Kombination aus

Herzinsuffizienz (i.e. LVEF < 45%) und Vorhofflimmern wurde häufiger bei Patienten mit Digitalis festgestellt (44%). Auch die Begleitmedikation mit ARB wurde häufiger bei Patienten mit Digitalis verordnet.

Zunächst wurde der prognostische Einfluss der Digitalis-Therapie auf die sekundären Endpunkte des Erst-Rezidivs von ventrikulären Tachyarrhythmien und die erste adäquate ICD-Therapie nach fünf Jahren univariat überprüft. Durch die entsprechende Kaplan-Meier-Analyse wurde gezeigt, dass Patienten mit Digitalis nach fünf Jahren häufiger Rezidive von ventrikulären Tachyarrhythmien hatten als Patienten ohne (59% vs. 43%, *Log-rank p* = 0,023; HR = 1,423; 95% KI 1,047 - 1,934; *p* = 0,024) (**Abb. 15A**).

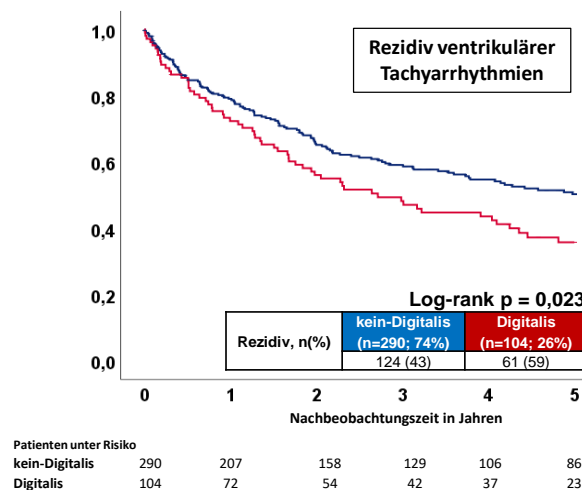


Abb. 15A: Kumulative Freiheit von Rezidiven von ventrikulären Tachyarrhythmien nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren.

Insbesondere Patienten mit einem ICD zur Sekundärprävention hatten häufiger Rezidive von ventrikulären Tachyarrhythmien, wenn sie mit Digitalis behandelt wurden (68% vs. 43%; *Log-rank p* = 0,004; HR = 1,776; 95% KI 1,196-2,638; *p* = 0,004). Demgegenüber hatte die Digitalis-Therapie bei Patienten mit ICD zur Primärprävention keinen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven von ventrikulären Tachyarrhythmien (47% vs. 43%; *Log-rank p* = 0,835) (nicht gezeigt).

Patienten mit Digitalis hatten insbesondere häufiger anhaltende VT als Erstrezidiv (43% vs. 25%, *p* = 0,001) und häufiger VT innerhalb von fünf Jahren (53% vs. 31%, *p* = 0,001) (**Tabelle 16**).

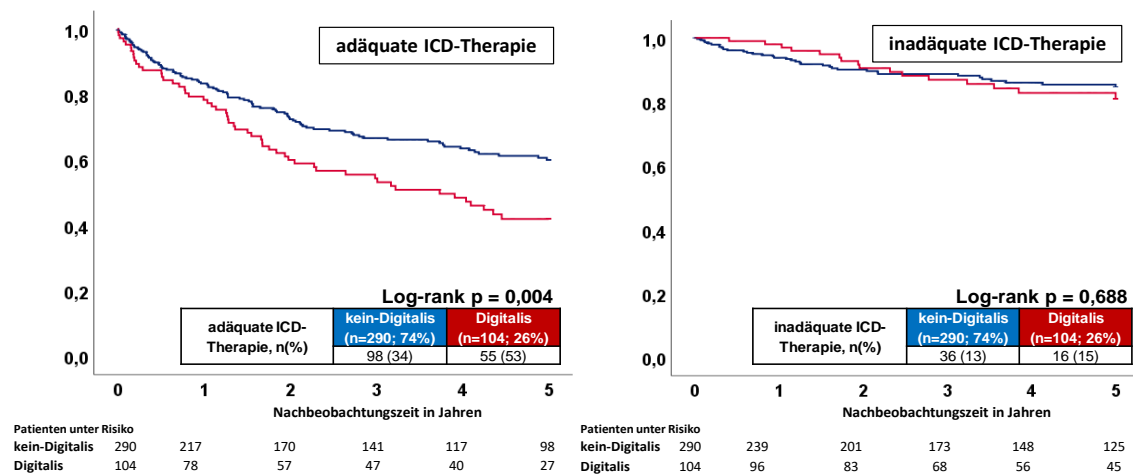


Abb. 15B: Kumulative Freiheit von adäquaten (links) und inadäquaten ICD-Therapien (rechts) nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren. ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

Entsprechend traten in der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier adäquate ICD-Therapien häufiger bei Patienten mit Digitalis auf als bei Patienten ohne (53% vs. 34%, *Log-rank*  $p = 0,004$ ; HR = 1,622; 95% KI 1,166 - 2,256;  $p = 0,004$ ) (**Abb. 15B, links**). Dies zeigte sich vor allem durch höhere Raten von ATP bei Patienten mit einer Digitalis-Therapie (31% vs. 18%;  $p = 0,007$ ) (**Tabelle 16**).

Im Gegensatz dazu wurde das Risiko für inadäquate ICD-Therapien nicht durch eine Therapie mit Digitalis beeinflusst (15% vs. 13%; *Log-rank*  $p = 0,688$ ) (**Abb. 15B, rechts**).

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss einer Digitalis-Therapie separiert nach den beiden Einschlusskriterien Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz analysiert. Alle Patientencharakteristiken für die Digitalis-Analyse bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz wurden in **Tabelle 15B** separat dargestellt.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern (**linke Hälfte der Tabelle 15B**) waren das Alter, das kardiovaskuläre Risikoprofil, die Anzahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz, sowie die LVEF in beiden Vergleichsgruppen gleichverteilt. Lediglich eine begleitende Amiodaron-Therapie wurde bei Patienten mit einer Digitalis-Therapie häufiger verabreicht.

Tabelle 15B. Patientencharakteristiken für die Digitalis-Analyse stratifiziert nach Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz

Charakteristik	Vorhofflimmern			Herzinsuffizienz		
	kein-Digitalis (n=113; 66%)	Digitalis (n=59; 34%)	p-Wert	kein-Digitalis (n=252; 73%)	Digitalis (n=91; 27%)	p-Wert
<b>Männliches Geschlecht</b> , n (%)	93 (82)	48 (81)	0,878	208 (83)	74 (81)	0,794
<b>Alter</b> , Median (Spannweite)	70 (32-87)	68 (45-80)	0,717	66 (22-87)	68 (32-82)	0,079
<b>Ventrikuläre Tachyarrhythmie</b> , n (%)						
Ventrikuläre Tachykardie	84 (74)	48 (81)	0,301	198 (79)	73 (80)	0,741
Kammerflimmern	29 (26)	11 (19)		54 (21)	18 (20)	
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b> , n (%)						
Arterielle Hypertonie	78 (69)	43 (73)	0,599	164 (65)	62 (68)	0,599
Diabetes mellitus	28 (25)	20 (34)	0,206	66 (26)	26 (29)	0,660
Hyperlipidämie	49 (43)	31 (53)	0,252	114 (45)	45 (50)	0,490
Rauchen	29 (26)	15 (25)	0,973	83 (33)	21 (23)	0,079
Positive Familienanamnese	13 (12)	12 (20)	0,119	37 (15)	14 (15)	0,872
<b>Komorbiditäten bei Indexaufenthalt</b> , n (%)						
Herzinsuffizienz	75 (66)	46 (78)	0,114	252 (100)	91 (100)	1,000
Vorhofflimmern	113 (100)	59 (100)	1,000	75 (30)	46 (51)	<b>0,001</b>
paroxysmal	76 (68)	41 (70)	0,908	50 (20)	30 (33)	<b>0,004</b>
persistierend	14 (12)	6 (10)		10 (4)	5 (6)	
permanent	23 (20)	12 (20)		15 (6)	11 (12)	
Koronare Herzkrankheit	86 (76)	38 (64)	0,104	200 (79)	63 (69)	<b>0,050</b>
Kardiogener Schock	8 (7)	8 (14)	0,165	20 (8)	9 (10)	0,566
CPR	21 (19)	10 (17)	0,791	46 (18)	11 (12)	0,176
Niereninsuffizienz	55 (49)	27 (46)	0,717	115 (46)	43 (48)	0,772
<b>Medikation bei Entlassung</b> , n (%)						
Betablocker	113 (100)	59 (100)	1,000	252 (100)	91 (100)	1,000
ACEi	83 (74)	40 (68)	0,435	195 (77)	67 (74)	0,470
ARB	11 (10)	12 (21)	0,055	27 (11)	19 (21)	<b>0,017</b>
Aldosteron-Antagonist	25 (22)	17 (29)	0,332	50 (20)	24 (26)	0,194
Amiodaron	40 (35)	10 (17)	<b>0,011</b>	63 (25)	19 (21)	0,430
<b>EKG Intervalle</b> , (Mittelwert ±SEM)						
PQ	159 ± 3	170 ± 10	0,249	173 ± 5	192 ± 10	0,062
QRS	114 ± 7	109 ± 10	0,668	117 ± 5	108 ± 8	0,361
QT	416 ± 7	400 ± 0	0,112	414 ± 5	401 ± 7	0,183
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b> , n (%)						
LVEF ≥55%	18 (17)	5 (10)	0,113	-	-	0,091
LVEF 54-45%	11 (11)	1 (2)		-	-	
LVEF 44-35%	17 (16)	10 (19)		79 (31)	20 (22)	
LVEF <35%	58 (56)	36 (69)		173 (69)	71 (78)	
Nicht dokumentiert	9	7	-	-	-	-

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten; CPR, kardiopulmonale Reanimation; EKG, Elektrokardiogramm; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SEM, Standardfehler des Mittelwerts.

In der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier hatten Patienten mit Vorhofflimmern nach fünf Jahren häufiger Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien, wenn sie mit Digitalis behandelt wurden (63% vs. 43%, *Log-rank*  $p = 0,060$ ; HR = 1,505; 95% KI 0,980 - 2,311;  $p = 0,062$ ; *statistischer Trend*) (**Abb. 15C, links**). Darüber hinaus traten auch adäquate ICD-Therapien häufiger bei Patienten mit Digitalis auf (53% vs. 34%, *Log-rank*  $p = 0,052$ ; HR = 1,594; 95% KI 0,992 - 2,561;  $p = 0,054$ ; *statistischer Trend*) (**Abb. 15C, rechts**).

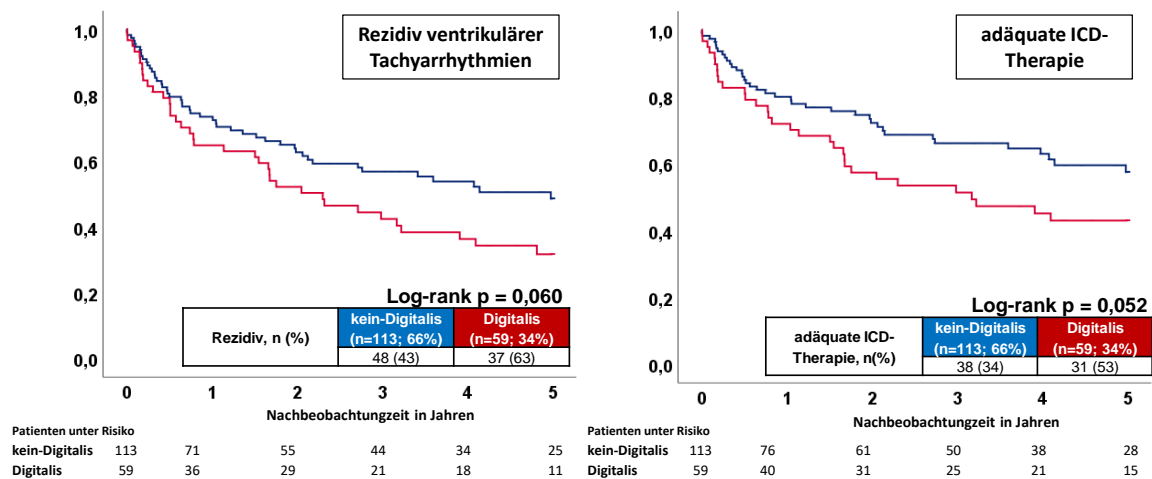


Abb. 15C: Kumulative Freiheit von Rezidiven ventrikulärer Tachyarrhythmien (links) und adäquaten ICD-Therapien (rechts) nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren bei Patienten mit Vorhofflimmern. ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die mit Digitalis behandelt wurden (**rechte Hälfte der Tabelle 15B**), litten häufiger zusätzlich an Vorhofflimmern (51% der Patienten mit Digitalis), insbesondere an paroxysmalem Vorhofflimmern (33%). Demgegenüber waren die kardiovaskulären Risikofaktoren und die LVEF bei Patienten mit und ohne Digitalis-Therapie gleichverteilt.

Patienten mit einer Herzinsuffizienz hatten ein vergleichbares Risiko für Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien, wenn sie mit oder ohne Digitalis behandelt wurden ( $Log\text{-rank } p = 0,102$ ) (**Abb. 15D, links**). Interessanterweise hatten Patienten mit einer Digitalis-Therapie trotzdem häufiger adäquate ICD-Therapien nach fünf Jahren als Patienten, die nicht mit Digitalis behandelt wurden (52% vs. 34%,  $Log\text{-rank } p = 0,019$ ; HR = 1,527; 95% KI 1,070 - 2,178;  $p = 0,020$ ) (**Abb. 15D, rechts**).



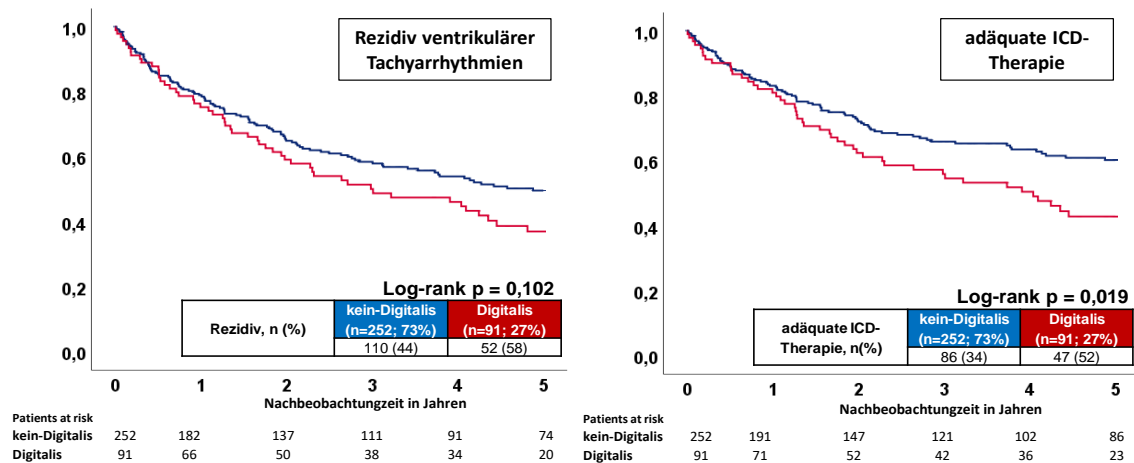


Abb. 15D: Kumulative Freiheit von Rezidiven ventrikulärer Tachyarrhythmien (links) und adäquaten ICD-Therapien (rechts) nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz. ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

Nachfolgend wurde der Einfluss von Digitalis durch multivariate Cox-Regressionsanalysen in der Gesamtkohorte, also bei Patienten mit Vorhofflimmern und/ oder einer Herzinsuffizienz gegengeprüft.

Auch nach multivariater Adjustierung mit fünf weiteren prognoserelevanten Faktoren hatten Patienten mit Digitalis innerhalb des fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraums häufiger Rezidive von ventrikulären Tachyarrhythmien als Patienten ohne (HR = 1,367; 95% KI 0,995 - 1,880;  $p = 0,054$ ; statistischer Trend) (**Abb. 16A, rechts**). Darüber hinaus wurde das Risiko für Rezidive von ventrikulären Tachyarrhythmien in diesem Cox-Regressionsmodell auch durch das Alter und die Niereninsuffizienz beeinflusst. Entsprechend hatten Patienten mit Digitalis nach multivariater Adjustierung häufiger adäquate ICD-Therapien innerhalb des fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraums (HR = 1,598; 95% KI 1,135 - 2,250;  $p = 0,007$ ) (**Abb. 16B, rechts**).

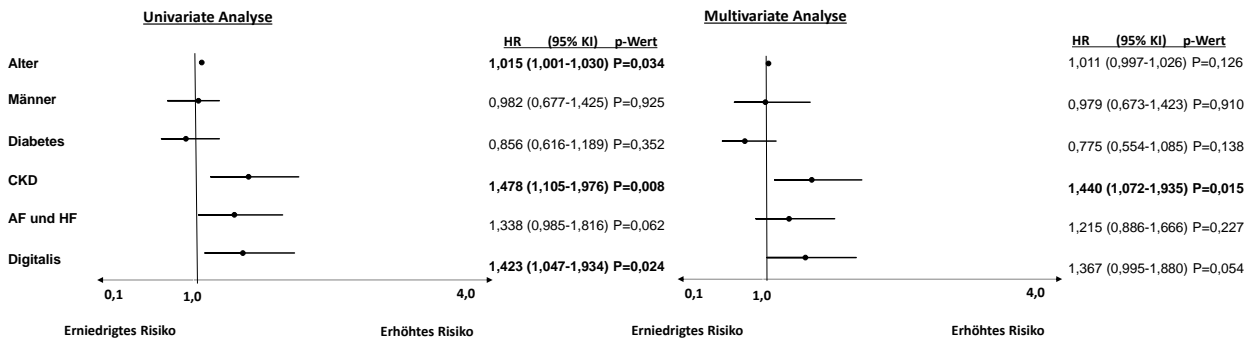


Abb. 16A: Univariate (links) und multivariate (rechts) Cox-Regressionsanalysen für den sekundären Endpunkt des ersten Rezidivs ventrikulärer Tachyarrhythmien nach fünf Jahren. AF, Vorhofflimmern; CKD, chronische Niereninsuffizienz; HF, Herzinsuffizienz; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall.

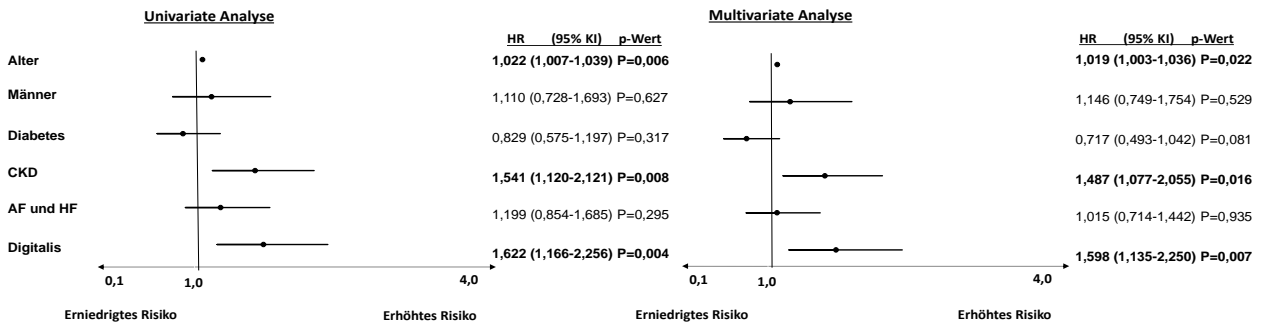


Abb. 16B: Univariate (links) und multivariate (rechts) Cox-Regressionsanalysen für den sekundären Endpunkt der ersten adäquaten ICD-Therapie nach fünf Jahren. AF, Vorhofflimmern; CKD, chronische Niereninsuffizienz; HF, Herzinsuffizienz; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall.

Zuletzt wurde der Einfluss der Digitalis-Therapie auf das Risiko der ersten kardialen Rehospitalisierung und die Gesamtmortalität überprüft. Es konnte gezeigt werden, dass mehr Patienten mit Digitalis innerhalb von fünf Jahren aufgrund einer kardialen Ursache (38% vs. 21%;  $p = 0,001$ ) rehospitalisiert wurden als Patienten ohne. Patienten mit Digitalis wurden dabei vor allem aufgrund von VT und aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz rehospitalisiert. Darüber hinaus verstarben nach fünf Jahren mehr Patienten mit Digitalis als ohne (33% vs. 20%;  $p = 0,011$ ) (**Tabelle 16**).

Tabelle 16. ICD-Daten und Endpunkte für die Digitalis-Analyse

Charakteristik	kein-Digitalis (n=290; 74%)	Digitalis (n=104; 26%)	p-Wert
<b>Art des ICD, n (%)</b>			
ICD	255 (88)	97 (93)	0,304
CRT-D	28 (10)	6 (6)	
s-ICD	7 (2)	1 (1)	
<b>Implantationsindikation, n (%)</b>			
Primärpräventiv	134 (46)	47 (45)	0,859
Sekundärpräventiv	156 (54)	57 (55)	
<b>ICD Programmierung, bpm, Median (IQR)</b>			
VT Detektionsgrenze	171 (167-171)	176 (167-176)	0,073
VF Detektionsgrenze	214 (214-217)	214 (214-222)	0,078
<b>Erstes Rezidiv, n (%)</b>			
Gesamt	124 (43)	61 (59)	<b>0,006</b>
Nicht-anhaltende VT	33 (11)	9 (9)	0,440
Anhaltende VT	73 (25)	45 (43)	<b>0,001</b>
VF	18 (6)	7 (7)	0,570
Elektrischer Sturm	18 (6)	11 (11)	0,143
<b>Gesamtrezidive, n (%)</b>			
Nicht-anhaltende VT	53 (18)	19 (18)	0,999
Anhaltende VT	90 (31)	55 (53)	<b>0,001</b>
VF	28 (10)	14 (14)	0,281
Elektrischer Sturm	18 (6)	11 (11)	0,143
VT Zykluslänge, ms, Median (IQR)	315 (280-345)	320 (300-350)	0,444
<b>Rezidive pro Patienten, Mittelwert ±SEM</b>			
Nicht-anhaltende VT	5,3 ± 2,3	8,4 ± 4,8	0,523
Anhaltende VT	5,3 ± 1,3	9,2 ± 3,6	0,198
VF	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,604
Elektrischer Sturm	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,144
<b>Erste ICD-Therapie, n (%)</b>			
Adäquate ICD Therapie	98 (34)	55 (53)	<b>0,001</b>
ICD-Schock	38 (13)	19 (18)	0,199
ATP	53 (18)	32 (31)	<b>0,007</b>
Inadäquate ICD-Therapie	36 (13)	16 (15)	0,450
<b>Gesamte ICD-Therapien, n (%)</b>			
Adäquate ICD-Therapie	98 (34)	55 (53)	<b>0,001</b>
ICD-Schock	57 (20)	20 (29)	0,055
ATP	80 (28)	44 (42)	<b>0,006</b>
Inadäquate ICD-Therapie	36 (13)	16 (15)	0,450
<b>ICD-Therapien pro Patient, Mittelwert ±SEM</b>			
ICD-Schock	0,5 ± 0,1	1,5 ± 0,5	<b>0,003</b>
ATP	4,4 ± 1,1	7,3 ± 3,5	0,283
Inadäquate ICD-Therapie	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,608
<b>Erste Rehospitalisierung, n (%)</b>			
Gesamt	61 (21)	39 (38)	<b>0,001</b>
VT	24 (8)	17 (16)	<b>0,021</b>
Kammerflimmern	5 (2)	1 (1)	1,000
Akuter Myokardinfarkt	5 (2)	1 (1)	1,000
Akute Herzinsuffizienz	16 (6)	14 (13)	<b>0,009</b>
Inadäquate ICD-Therapie	11 (4)	6 (6)	0,395
<b>Gesamtmortalität, nach 5 Jahren, n (%)</b>			
	59 (20)	34 (33)	<b>0,011</b>

ATP, antitachykarde Überstimulation; bpm, Schläge pro Minute; CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; IQR, Interquartilsabstand; ml, Milliliter; (s-) ICD, (subkutaner) implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; SEM, Standardfehler des Mittelwerts; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie.

## 4 DISKUSSION

Die vorliegende Dissertation überprüft den Einfluss von wichtigen Herz-Kreislauf-Medikamenten auf die Prognose von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien. Diese Hoch-Risiko-Patienten sind akut lebensbedroht erkrankt, weil sie jederzeit am plötzlichen Herztod versterben können. Zu diesen Medikamenten zählen Betablocker, ACE-Hemmer/ Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ACEi/ARB), Amiodaron und Digitalis. Der Einfluss von kardialen Pharmakotherapien auf die langfristige Prognose - gerade bei Patienten mit stattgehabter ventrikulärer Tachyarrhythmie - ist nur unzureichend geklärt, weil dieser zumeist bei Patienten mit Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz in veralteten Studien untersucht wurde.<sup>49, 71, 79, 91, 92</sup> Dabei liegt das vorrangige Interesse darin herauszufinden, ob - *in realiter* - das Überleben und Wiedereintreten von ventrikulären Tachyarrhythmien durch diese Herz-Kreislauf-Medikamente tatsächlich beeinflusst werden. Deshalb wurden alle Patienten, die aufgrund von ventrikulären Tachyarrhythmien zwischen 2002 und 2016 in der Universitätsmedizin Mannheim behandelt wurden, innerhalb einer umfassend angelegten Register-Studie lückenlos eingeschlossen und analysiert.

Es konnte erstmals nachgewiesen werden, dass sowohl Betablocker als auch ACEi/ARB das Überleben nach stattgehabter ventrikulärer Tachyarrhythmie innerhalb von drei Jahren verlängern. Im Gegensatz dazu verstarben Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien häufiger, wenn sie im Anschluss daran mit Amiodaron behandelt wurden. Insbesondere konnte dargelegt werden, dass durch ACEi/ARB innerhalb von fünf Jahren ventrikuläre Tachyarrhythmien seltener erneut auftraten. Allerdings wurden nach Digitalis-Einnahme sowohl erneute ventrikuläre Tachyarrhythmien als auch adäquate ICD-Therapien häufiger beobachtet und eine erhöhte Sterblichkeit nachgewiesen.

Die vorliegende Studie und deren Ergebnisse sind neuartig, weil der Einfluss von Betablockern, ACEi/ARB, Amiodaron und Digitalis auf die langfristige Prognose von Patienten mit stattgehabter ventrikulärer Tachyarrhythmie, die sich in stationäre Behandlung begeben mussten, bisher niemals nachgewiesen wurde. Damit bildet die vorliegende Arbeit die tatsächliche Versorgungsrealität dieser Hoch-Risiko-Patienten im klinischen Alltag innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte in Deutschland ab. Interessanterweise spiegeln internationalen Leitlinienempfehlungen die analytische Perspektive der vorliegenden Studie nicht wider.<sup>5, 6</sup> Den Leitlinien zugrunde

liegenden Studien analysierten den Einfluss der Medikamente in der Primärprävention. In der folgenden Diskussion werden diese Zusammenhänge erläutert und der Stellenwert der vorliegenden Studienergebnisse in den Kontext der vorhandenen Literatur gestellt.

### 4.1 Prognostischer Einfluss von Betablockern

Die wissenschaftliche Datenlage zum Einfluss von Betablockern auf die Prognose von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien ist völlig unzureichend, und dies obwohl der Betablocker den klassischen Antiarrhythmika der Klasse II zuzuordnen ist.<sup>6</sup> Dies liegt vor allem daran, dass die bisherigen Betablocker-Studien vor allem Patienten untersuchten, die überhaupt keine ventrikulären Tachyarrhythmien zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erlitten hatten. Darüber hinaus sind die meisten dieser Studien aus heutiger Sicht veraltet.<sup>49, 92</sup> Trotz dieser Mangelzustände gelten die großen Betablocker-Studien in diesem Zusammenhang noch immer als maßgebend in internationalen Leitlinien.<sup>5, 6</sup>

Selbstverständlich hat sich die Medizin bis ins heutige Jahr 2020 seit Durchführung dieser maßgebenden Zulassungsstudien enorm verändert.<sup>6</sup> Der Betablocker kann heute nicht mehr das einzige Allheilmittel im Zuge des multimodalen Therapieansatzes bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Herzinfarkt zur Prävention des plötzlichen Herztodes sein.<sup>5</sup> Eine Reevaluierung des prognostischen Einflusses von Betablockern bei Patienten mit tatsächlich überlebten malignen ventrikulären Tachyarrhythmien wurde niemals im Rahmen eines groß angelegten Registers durchgeführt.<sup>6</sup>

Im Folgenden werden die Zulassungsstudien in Kürze zusammengefasst, um einen Überblick über die seit über 30 Jahren noch immer geltenden Leitlinienstudien in diesem Zusammenhang zu geben.

Für die Prävention des plötzlichen Herztodes, der bekanntermaßen durch ventrikuläre Tachyarrhythmien mitverursacht werden kann, gelten im Zusammenhang mit einer systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF  $\leq$  40%) die MERIT-HF, CIBIS-II und die COPERNICUS-Studie als Referenzstudien.<sup>49, 92, 93</sup> Sie untersuchten in den Jahren 1995 bis 2000, ob durch die Gabe der Betablocker Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol die Prognose verbessert werden kann, und der zukünftige plötzliche Herztod verhindert wird.<sup>49, 92, 93</sup> Alle diese Studien haben keine Patienten eingeschlossen, die bereits initial ventrikuläre Tachyarrhythmien erleiden

mussten. Durch diese großen Zulassungsstudien, bei denen in Summe mehr als 8.900 Herzinsuffizienz-Patienten über mindestens ein Jahr, jedoch nur bis ins Jahr 2002 untersucht wurden, konnte eindeutig belegt werden, dass die Gruppe der Betablocker die Prognose dieser Patienten langfristig verbessert. Diese Verbesserung bezieht sich aber primär stets auf die Gesamtmortalität und nur als sekundärer Endpunkt auf die Verhinderung des zukünftigen plötzlichen Herztods. Lediglich die Betablocker Metoprolol und Bisoprolol konnten innerhalb dieser Studien tatsächlich den plötzlichen Herztod verhindern.<sup>49, 92</sup> Ob der plötzliche Herztod letztendlich dokumentiert durch ventrikuläre Tachyarrhythmien verursacht wurde, ist aus den Publikationen nicht nachzuvollziehen. Darüber hinaus waren die Definitionen des plötzlichen Herztods in diesen Studien uneinheitlich.<sup>49, 92, 94</sup> Lediglich zwei nicht-randomisierte Studien aus dem Jahr 2018 konnten den zusätzlichen Nutzen der Betablocker-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und mittlerweile etablierter ICD-Therapie, jedoch zur Verringerung der Gesamtmortalität und zukünftigen Entstehung von symptomatischen, ventrikulären Tachyarrhythmien belegen.<sup>95, 96</sup>

Allenfalls vergleichbar in diesen Studien ist die Häufung der Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Diese lag in allen Zulassungsstudien bei über 50%.<sup>49, 92</sup> Aus pathophysiologischer Sicht werden die koronare Herzerkrankung und die akute Myokardischämie im Zuge eines akuten Herzinfarktes als eine der Hauptursachen für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien angeführt.<sup>8</sup> Deshalb müssen gerade auch die Zulassungsstudien für den effektiven Nutzen von Betablockern beim akuten Herzinfarkt genannt werden, insbesondere weil Patienten mit einem akuten Herzinfarkt aus allen drei Herzinsuffizienz-Studien ausgeschlossen wurden.<sup>49, 92, 93</sup> Jedoch ist nur eine einzige randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie verfügbar, die den Nutzen der Betablocker bei Herzinfarkt-Patienten untersuchte, seitdem die Möglichkeit der Koronarrevaskularisierung verfügbar ist. Die sog. CAPRICORN-Studie aus dem Jahr 2001 konnte den prognostischen Vorteil der Carvedilol-Therapie bei Patienten mit einem akuten Herzinfarkt darlegen, die zudem an einer systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF  $\leq$  40%) litten. Dabei reduzierte die Gabe von Carvedilol zwar die Gesamtmortalität nach 1,3 Jahren, zeigte jedoch in Bezug auf den plötzlichen Herztod nur einen nicht-signifikanten Nutzen.<sup>97</sup>

Allein anhand dieser noch immer oberflächlichen Zusammenfassung der großen Zulassungsstudien wird schnell klar, dass der Nutzen der Betablocker-Therapie im

Zusammenhang mit ventrikulären Tachyarrhythmien sehr fragwürdig erscheint und anhand dieser immerhin randomisierten, kontrollierten, multizentrischen und prospektiven Studien definitiv nicht beantwortet werden kann.<sup>6</sup> In Bezug auf die Herzinsuffizienz-Studien kann darüber hinaus angeführt werden, dass die Herzinsuffizienz selbst durch eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen verursacht wird und damit ein pathophysiologischer Kausalzusammenhang zwischen der Effektivität der Betablocker-Therapie und dem plötzlichen Herztod nicht abgeleitet werden kann.<sup>7, 26, 88</sup>

Welche Studien existieren nun also, die den Nutzen der Betablocker-Therapie für Patienten mit tatsächlich nachgewiesenen ventrikulären Tachyarrhythmien, also in der Sekundärprävention, belegt haben, wie sie in der vorliegenden Dissertation untersucht wurden?

Hallstorm *et al.* konnten bereits im Zeitraum von 1970 bis 1985 (publiziert 1991) erste Hinweise dafür geben, dass die orale Betablocker-Therapie unabhängig des verabreichten Wirkstoffes das Überleben von erfolgreich reanimierten Patienten mit Kammerflimmer-Episoden innerhalb von zwei Jahren verlängert. Allerdings waren innerhalb der 941 monozentrisch und nicht-randomisiert nachbeobachteten Patienten lediglich 28% mit einem Betablocker behandelt.<sup>98</sup> Kurze Zeit später (1982 bis 1986) konnten Brodsky *et al.* innerhalb einer monozentrischen Studie zeigen, dass der Betablocker das Überleben von 32 Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien und einer systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF  $\leq$  40%) innerhalb von 1,8 Jahren verlängern konnte.<sup>99, 100</sup> Nach weiteren 17 Jahren wurde der prognostische Vorteil des Betablockers durch die in der Zwischenzeit etablierte ICD-Therapie in Frage gestellt.<sup>101</sup>

Damit liegt die Besonderheit der vorliegenden Dissertation darin, dass erstmals belegt werden konnte, dass die Betablocker-Therapie unabhängig des verabreichten Wirkstoffs (i.e. Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol, Sotalol, Propranolol und Nebivolol) in den Jahren 2002 bis 2016 die Gesamtmortalität bei 1.706 konsekutiven Patienten mit überlebter ventrikulärer Tachyarrhythmie innerhalb von drei Jahren signifikant senken konnte (18% vs. 27%). Dieser prognostische Vorteil wurde unabhängig der zugrunde liegenden systolischen Herzinsuffizienz sowohl mit einer LVEF von mindestens als auch unter 35%, und unabhängig eines mitursächlichen Herzinfarkts belegt. Gerade bei Patienten, die trotz durchgemachter ventrikulärer

Tachyarrhythmie noch keine eindeutige Indikation für eine ICD-Therapie hatten, war die Betablocker-Therapie darüber hinaus von eindeutig prognostischem Vorteil.

Aus pharmakologischer Sicht ist für die Beurteilung der Effektivität der Betablocker-Therapie wichtig, ob die empfohlenen Zieldosierungen gerade bei der Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz überhaupt erreicht werden. Eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie (BIOSTST-CHF) aus dem Jahr 2016 untersuchte die Herz-Kreislauf-Medikation von 2.100 Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die mit mehr als 50% der empfohlenen Zieldosis für Betablocker behandelt wurden, einen prognostischen Vorteil hatten. Dieser drückte sich in einer geringeren Gesamtmortalität und selteneren stationären Behandlungsnotwendigkeit aufgrund einer Herzinsuffizienz aus. Allerdings wurde die empfohlene Zieldosis nur sehr selten erreicht, bei lediglich 12% aller Patienten.<sup>102</sup> Entsprechend wurde auch in der vorliegenden Dissertation beobachtet, dass die empfohlene Betablocker-Zieldosis nur in 7% der Fälle erreicht wurde, wenngleich der Anteil an Patienten mit LVEF < 35% nur bei 32% lag. Die mediane Dosis der jeweiligen Betablocker lag in der Mannheimer Register-Studie allerdings im prognostisch relevanten Bereich (i.e. mindestens die Hälfte der empfohlenen Zieldosis). Damit fügt sich der durch Betablocker nachgewiesene Überlebensvorteil m.E. in den Zusammenhang der BIOSTST-CHF Studie ein.<sup>102</sup>

Im Gegensatz zu den prognostischen Endpunkten dieser Dissertation (i.e. Langzeit-Mortalität, Rezidiv-Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien) wurde in der Literatur mehrfach der Nutzen der unmittelbaren intravenösen Betablocker-Therapie zur Vermeidung von Infarkt-bedingten ventrikulären Tachyarrhythmien innerhalb des akuten Infarkt-Stadiums bzw. des stationären Aufenthaltes belegt.<sup>103, 104 52, 104</sup> Dieser Gesichtspunkt kann durch die retrospektive Mannheimer Register-Studie nicht gegengeprüft werden.

Darüber hinaus kann der Einfluss von Betablockern auf das Rezidiv-Risiko von ventrikulären Tachyarrhythmien anhand der vorliegenden Studiendaten nicht überprüft werden. Dies liegt daran, dass die große Mehrheit der RACE-IT-Patienten mit Betablockern behandelt wurde (86% der ICD-Patienten) und damit keine valide Vergleichsgruppe herangezogen werden konnte.



Zusammenfassend sind damit die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation im Hinblick auf den prognostischen Vorteil der Betablocker-Therapie bei Patienten mit stattgehabten ventrikulären Tachyarrhythmien neuartig, repräsentativ aus dem klinischen Alltag entstanden und damit in vertretbarem Ausmaß auf die Versorgungssituation dieser Hoch-Risiko-Patienten in Deutschland übertragbar.

### 4.2 Prognostischer Einfluss von ACEi/ARB

Die pharmakologische Wirkungsweise von ACEi/ARB besteht in der effektiven Senkung des arteriellen Blutdrucks durch die Inhibition des RAAS. Die Hemmung des RAAS hat darüber hinaus günstige Effekte auf die Herzfunktion. Diese zeigen sich auf molekularbiologischer, zellulärer und histologischer Ebene.<sup>53-55, 105</sup> Durch eine anhaltende Myokardischämie kommt es zur vermehrten Bildung radikaler Sauerstoffspezies, die die endotheliale Dysfunktion, Arteriosklerose und die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien begünstigen können. Der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B nimmt hierbei eine zentrale Rolle ein<sup>55</sup>, indem er durch Angiotensin II hochreguliert wird und in der Folge die Entstehung der radikalen Sauerstoffspezies fördert.<sup>106-109</sup> Mittelfristig entsteht durch diese anhaltenden pathologischen Prozesse vermehrt myokardiales Narbengewebe (i.e. Fibrose-Entstehung) im Sinne des sog. ungünstigen strukturellen Remodellings.<sup>54, 110</sup> ACEi/ARB verzögern genau diese pathophysiologischen Prozesse, indem sie die myokardiale Fibrose-Entstehung verhindern, respektive verzögern und dadurch auch die ventrikuläre Arrhythmogenese günstig beeinflussen.<sup>111 112</sup> Ob sich diese experimentellen Effekte auf klinische Endpunkte bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien auswirken ist noch nicht abschließend geklärt.

Um von diesen grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen den Bogen hin zu Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien zu spannen, sollen die leitlinienrelevanten Zulassungsstudien der ACEi/ARB in Kürze dargestellt werden.

Insbesondere für die Therapie der systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF  $\leq$  40%) wurden innerhalb der Jahre 1985 bis 2001 drei groß angelegte, randomisierte, Multicenter-Studien (i.e. CONSENSUS, SOLVD, CHARM) durchgeführt. Darin konnte zwar eindeutig belegt werden, dass die ACEi/ARB-Therapie die Gesamtmortalität reduzierte, jedoch konnte in der CONSENSUS-Studie kein prognostischer Einfluss für Enalapril auf den plötzlichen Herztod dargelegt werden.<sup>113</sup> Demgegenüber wurde der Nutzen von Enalapril bzw. Candesartan innerhalb der Original-Publikationen (i.e.

SOLVD, CHARM) in Hinblick auf den plötzlichen Herztod überhaupt nicht untersucht.<sup>62</sup>

Entsprechend wurde der Überlebensvorteil durch ACEi/ARB in den Jahren 1987 bis 2001 für die Wirkstoffe Captopril, Lisinopril und Valsartan bei Patienten mit Herzinfarkt bewiesen (i.e. SAVE, GISSI-3, VALIANT).<sup>91, 114, 115</sup> Auf diesen Meilenstein-Studien aufbauend wurde im Rahmen einer post-hoc-Analyse erst Anfang des Jahres 2020 ein Risikomodelle publiziert, welches das Auftreten des plötzlichen Herztods vorhersagen und die eigentlichen Risiko-Patienten hierfür identifizieren sollte. Die post-hoc-Analyse zog Patienten der VALIANT und CAPRICORN Studien heran. Hierbei konnten zwar einzelne Risikofaktoren für das Auftreten des plötzlichen Herztods identifiziert werden, die Wirkstoff-Gruppen der Betablocker und ACEi/ARB konnten jedoch aufgrund fehlender Daten nicht in das eigentliche Risikomodelle einbezogen werden. Deshalb konnten im Jahr 2020 leider keine neuen Erkenntnisse über den prognostischen Einfluss von ACEi/ARB mit oder ohne Betablocker auf den plötzlichen Herztod gewonnen werden.<sup>94</sup>

Interessanterweise konnte für ACEi/ARB bisher nicht dargelegt werden, ob sowohl das Überleben infolge als auch das Wiedereintreten nach ventrikulären Tachyarrhythmien beeinflusst werden kann. Allerdings wurde der prognostische Einfluss von ACEi/ARB insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einem ICD untersucht. Dabei wurde überprüft, ob ACEi/ARB das erstmalige Auftreten zukünftiger ventrikulärer Tachyarrhythmien verhindern könnten.<sup>63, 116, 117</sup> Dafür untersuchten Obeyesekere *et al.* im Zeitraum von 2002 bis 2008 126 Patienten mit primär präventiv implantierten ICD. Dabei konnte mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse belegt werden, dass die ACEi/ARB-Therapie das Risiko für zukünftige adäquate ICD-Therapien reduzierte. Jedoch wurde dieses Cox-Regressionsmodell nur für die klinischen Variablen arterielle Hypertonie und die LVEF adjustiert, sodass weitere Einflussfaktoren völlig unberücksichtigt blieben.<sup>117</sup> Darauf aufbauend untersuchten Streitner *et al.* von 1993 bis 2008 den Nutzen von ACEi auf das Auftreten eines elektrischen Sturms bei 955 ICD-Patienten. Der elektrische Sturm, der durch mindestens drei Episoden von ventrikulären Tachyarrhythmien innerhalb von 24 Stunden mit adäquater ICD-Therapie definiert ist, gilt durch seine hohe Sterblichkeit als besonders bedrohliche Art der ventrikulären Tachyarrhythmie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 54 Monaten konnte belegt werden, dass ACEi das Risiko für den elektrischen Sturm senken

können. Das Risiko für andere Arten ventrikulärer Tachyarrhythmien, respektive ICD-Therapien, wurde in diesem Zusammenhang jedoch nicht untersucht.<sup>116</sup> Die einzige leitlinienrelevante Register-Studie, die den prognostischen Nutzen in Bezug auf das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien und ICD-Schockabgaben überprüfte, war die sog. GRADE-Studie aus dem Jahr 2015.<sup>63</sup> Diese konnte bei über 1.800 ICD-Patienten und fortgeschrittener, systolischer Herzinsuffizienz mit  $LVEF \leq 30\%$  darlegen, dass ACEi/ARB das Risiko für adäquate Schockabgaben nach bis zu fünf Jahren reduzierten. Jedoch wurden innerhalb der GRADE-Studie nur ICD-Schockabgaben ausgewertet, Episoden von ATP wurden nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurden die zugrundeliegenden ventrikulären Tachyarrhythmien nicht differenziert aufgeschlüsselt.<sup>63</sup> Obwohl die Studie von Streitner *et al.* und die GRADE-Studie Patienten mit ICD zur Primär- und Sekundärprävention eingeschlossen haben, lag die Rate von Patienten mit ICD zur Sekundärprävention bei höchstens 26%,<sup>63, 116</sup> sodass der prognostische Nutzen von ACEi/ARB in dieser Patienten-Gruppe anhand dieser Studien nicht geklärt werden konnte.

Vor dem Hintergrund der aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Datenlage über den prognostischen Einfluss von ACEi/ARB erbringt die vorliegende Dissertation neuartige Erkenntnisse. So konnte erstmals umfassend dargelegt werden, dass ACEi/ARB die Gesamtmortalität bei 1.706 konsekutiven Patienten mit überlebter ventrikulärer Tachyarrhythmie innerhalb von drei Jahren signifikant senken konnten (13% vs. 33%). Dieser prognostische Vorteil wurde unabhängig des verabreichten Wirkstoffs im Zeitraum 2002 bis 2016 nachgewiesen und war insbesondere bei Patienten mit einer  $LVEF \geq 35\%$  und einem mitursächlichen Herzinfarkt zum Indexzeitpunkt vorhanden. Zudem profitierten insbesondere die Patienten, die trotz durchgemachter ventrikulärer Tachyarrhythmie noch keine eindeutige Indikation für eine ICD-Therapie hatten, von der ACEi/ARB-Therapie. Darüber hinaus wurde erstmals dargelegt, dass ACEi/ARB sowohl erneute anhaltende, ventrikuläre Tachyarrhythmien als auch adäquate ICD-Therapien verhindern können. Dieser prognostische Vorteil der ACEi/ARB konnte langfristig innerhalb der folgenden fünf Jahre nach der Index-Arrhythmie bei 592 konsekutiven Patienten trotz vorhandenem ICD gezeigt werden. Weiterhin konnte erstmals detailliert aufgeschlüsselt werden, dass ACEi/ARB insbesondere das Risiko für anhaltende VT und adäquate ATP-Episoden verringerten. Entgegen der oben dargestellten ICD-Studien zur Primärprävention<sup>63, 116</sup> profitierten innerhalb des Mannheimer Registers vorwiegend

Patienten mit einem sekundär präventiv implantierten ICD von der ACEi/ARB-Therapie.

Bemerkenswerterweise erwies sich der prognostische Vorteil der ACEi/ARB im Hinblick auf die Mortalitätssenkung vergleichbar mit dem der Betablocker. Dieser vergleichbare prognostische Vorteil zwischen den großen zwei Substanzklassen der Herz-Kreislauf-Medikamente stellt damit trotz der geringen Fallzahl innerhalb dieser Subgruppenanalyse ein neuartiges Ergebnis dar.<sup>118</sup> Dies könnte darauf hinweisen, dass im Zuge des gegenwärtig favorisierten multimodalen Therapieansatzes einzelne Substanzklassen gegenüber anderen Wirkstoffgruppen nicht mehr von eindeutig prognostischem Vorteil sind.<sup>118</sup>

### 4.3 Prognostischer Einfluss von Amiodaron

Als klassisches Antiarrhythmikum der Klasse III ist Amiodaron eines der wenigen Herz-Kreislauf-Medikamente, das überhaupt bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien untersucht wurde. Dabei galt Amiodaron lange Zeit als Alternative zur ICD-Implantation in der Sekundärprävention.<sup>6</sup> Innerhalb der Jahre 1986 bis 1997 wurde der Nutzen der Amiodaron-Therapie gegenüber der ICD-Implantation innerhalb von drei randomisierten, kontrollierten und Multicenter-Studien mit insgesamt über 1.800 Patienten untersucht (i.e. AVID-Studie, CASH-Studie, CIDS-Studie). Zusammengefasst konnte dargelegt werden, dass ICD gegenüber der Amiodaron-Therapie die Gesamtmortalität um insgesamt 28% reduzierten.<sup>28-30, 119</sup> Dennoch existieren in allen drei dieser Meilenstein-Studien erhebliche Einschränkungen, die vor allem auf die Vor-Selektion von spezifischen Subgruppen von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien zurückzuführen sind. So wurden in der CASH-Studie nur Patienten mit Kammerflimmern untersucht, während Patienten mit VT unberücksichtigt blieben.<sup>29</sup> Demgegenüber wurden in die AVID- und CIDS-Studie vorwiegend Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz (i.e. mittlere LVEF 32-34%) eingeschlossen.<sup>28, 30</sup> Allerdings geht man heutzutage davon aus, dass ein erheblicher und vermeintlich größerer Anteil der Patienten mit einem plötzlichen Herztod keine wesentliche systolische Herzinsuffizienz aufweist.<sup>5</sup>

Innerhalb der Zulassungsstudien blieb ebenso unberücksichtigt, dass die ventrikuläre Arrhythmogenese - abgesehen von Amiodaron - auch durch andere Substanzklassen effektiv unterbunden werden kann.<sup>5, 6</sup> Neben der Therapie mit Amiodaron kann das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien, wie bereits

ausgeführt, insbesondere durch die Gruppe der Betablocker verhindert werden.<sup>95</sup> Dennoch wurde der prognostische Einfluss von Amiodaron in randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studien bisher nicht unabhängig von der Betablocker-Therapie untersucht. Dies führt zu einer sehr unterschiedlichen Rate an begleitender Betablocker-Therapie innerhalb der jeweiligen randomisierten Studien (i.e. EMIAT-Studie: 45%; SCD-HeFT-Studie: 69%).<sup>27, 71</sup> Eine Meta-Analyse der AVID-, CASH- und CIDS-Studien legte sogar offen, dass Betablocker wesentlich häufiger bei Patienten mit ICD im Vergleich zu Amiodaron-Gruppe verabreicht wurden (42% vs. 19%).<sup>29</sup> Lediglich innerhalb einer Sub-Analyse der SCD-HeFT-Studie, wurde tiefergehend überprüft, ob die Amiodaron-Therapie das Überleben bei Patienten mit begleitender Betablocker-Therapie beeinflusste. Jedoch konnte kein Überlebensnachteil durch Amiodaron gegenüber der isolierten Betablocker-Therapie innerhalb von 45 Monaten erbracht werden.<sup>27</sup> Im Gegensatz dazu untersuchte nur eine randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie, die sog. „Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients“ (OPTIC) Studie explizit die mögliche Kombinationstherapie aus Betablocker und Amiodaron. Zwischen 2001 und 2004 wurden hierfür 412 ICD-Patienten mit stattgehabten ventrikulären Tachyarrhythmien und einer systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF  $\leq$  40%) für die isolierte Therapie mit Betablockern, Amiodaron plus Betablocker oder die Therapie mit Sotalol randomisiert. Dabei konnte dargelegt werden, dass die Kombinationstherapie aus Amiodaron plus Betablocker zukünftige adäquate und inadäquate Schockabgaben am effektivsten verhindern konnte.<sup>72</sup> Die Gesamtmortalität war in dieser Studie per definitionem nur ein sekundärer Endpunkt, der durch die verabreichten Pharmakotherapien nicht beeinflusst wurde.<sup>72</sup>

Damit besteht ein neuartiges Ergebnis der vorliegenden Dissertation darin, dass die Therapie mit Amiodaron innerhalb des Zeitraums von 2002 bis 2016 die Gesamtmortalität von insgesamt 1.354 Patienten mit begleitender Betablocker-Therapie sowohl insgesamt als auch in spezifischen Subgruppen signifikant erhöhte (26% vs. 18%). Dieser Überlebensnachteil wurde insbesondere bei Patienten mit erhaltener Herzfunktion (i.e. LVEF  $\geq$  35%), sowie bei Patienten ohne Vorhofflimmern erbracht. Der prognostische Nachteil des Amiodaron konnte innerhalb der Mannheimer Register-Studie erstmals unabhängig von anderen antiarrhythmisch wirksamen Pharmakotherapien (i.e. Betablocker) dargelegt werden.

Der beschriebene Überlebensnachteil wird in der Regel vor allem auf die schwerwiegenden Langzeit-Nebenwirkungen infolge der Amiodaron-Therapie zurückgeführt, wie bspw. dem Auftreten einer Lungenfibrose oder Leberzirrhose.<sup>120</sup> Die Amiodaron-Therapie muss deshalb häufig reduziert oder gänzlich unterbrochen werden. Entsprechend variiert der Anteil der Patienten, der die Amiodaron-Therapie unterbrechen musste, innerhalb der bisher publizierten Studien. Während 18% der Patienten in der OPTIC-Studie die Amiodaron-Therapie innerhalb des ersten Jahres unterbrachen, wurde die Amiodaron-Therapie bei nur 15% der Patienten in der CIDS-Studie innerhalb eines deutlich längeren Nachbeobachtungszeitraums von fünf Jahren unterbrochen.<sup>30, 72</sup>

Randomisierte Studien wie etwa die OPTIC-Studie untersuchten den Überlebensunterschied durch die Amiodaron-Therapie jedoch unabhängig der zukünftigen Therapie-Treue („adherence“) innerhalb einer sog. „intention-to-treat-Analyse“. Das bedeutet, dass der Anteil der Patienten, die trotz Zuteilung zur Amiodaron-Therapiegruppe Amiodaron nur unregelmäßig einnahmen bzw. absetzten, in der Endauswertung weiterhin der Amiodaron-Gruppe zugeordnet wurden.<sup>72</sup> Auch in der vorliegenden Dissertation unterbrachen 14% der Patienten die Amiodaron-Therapie innerhalb von drei Jahren. Deshalb wurde zusätzlich zur Hauptanalyse der prognostische Einfluss bei therapietreuen Patienten überprüft. Interessanterweise konnte auch in dieser sog. „as-treated-Analyse“ der prognostische Nachteil des Amiodaron bestätigt werden.

Nachdem innerhalb von klinischen Studien eindeutig gezeigt wurde, dass die Amiodaron-Therapie den Therapiemöglichkeiten der ICD-Implantation unterlegen ist, wurde in den Folgejahren die Katheterablation von VT immer häufiger als Alternative zur Amiodaron-Therapie diskutiert.<sup>35, 36, 121</sup> Beide Therapieoptionen verfolgen das Ziel, das Wiedereintreten von ventrikulären Tachyarrhythmien und damit den möglichen plötzlichen Herztod zu verhindern. Ein direkter Vergleich zwischen Amiodaron-Therapie und VT-Katheterablation wurde in der „Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs“ (VANISH) Studie durchgeführt. Diese war eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie, die im Zeitraum von 2009 bis 2014 insgesamt 259 Patienten mit einem sekundär präventiv implantierten ICD und einer KHK untersuchte. Alle Studienpatienten hatten bereits VT durchlebt, die durch medikamentöse Antiarrhythmika vorbehandelt wurden. Die

Patienten wurden für eine VT-Ablation oder die Gabe von Amiodaron bzw. Amiodaron plus Mexiletin randomisiert. Der primäre Endpunkt dieser Studie war ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Tod, elektrischen Sturm und adäquaten ICD-Schockabgaben innerhalb von 27 Monaten. Innerhalb dieses Zeitraums trat der kombinierte Endpunkt häufiger bei den medikamentös behandelten Patienten auf. Die Ergebnisse der VANISH Studie bestätigte damit den Nutzen der Katheterablation von VT bei hämodynamisch stabilen Patienten.<sup>36, 39</sup> Wie sich jedoch nun die zusätzliche Gabe von Amiodaron auf die Patienten mit einer Katheterablation auswirkt, kann wiederum aus der VANISH-Studie leider nicht abgeleitet werden.<sup>122</sup> Im Gegensatz dazu konnte die vorliegende Dissertation aufzeigen, dass insbesondere Patienten mit VT-Ablation einen Überlebensnachteil hatten, wenn sie im Anschluss daran mit Amiodaron behandelt wurden. Dies bekräftigt auch eine Studie von Liang *et al.*, die zeigen konnte, dass das Risiko für wiedereintretende VT nach erfolgreicher Ablationstherapie nicht erhöht ist, wenn Amiodaron-Dosis im Anschluss daran reduziert wurde.<sup>123</sup>

Zusammenfassend können anhand der vorliegenden Dissertation neuartige Erkenntnisse in Bezug auf die Amiodaron-Therapie bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien gewonnen werden. So wurde repräsentativ dargelegt, dass Amiodaron trotz vorhandener Möglichkeit der ICD-Implantation und VT-Katheterablation in der Medizin-Ära des gegenwärtigen Jahrtausends noch immer mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist.

#### **4.4 Prognostischer Einfluss von Digitalis**

Im Gegensatz zu Betablockern, ACEi/ARB und Amiodaron ist Digitalis nicht zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien indiziert.<sup>5, 6</sup> Stattdessen wird Digitalis bei Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern aufgrund des negativ chronotropen Effekts und bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz aufgrund des positiv inotropen Effekts angewandt.<sup>26, 90</sup> Dennoch gilt Digitalis schon seit Jahrzehnten als arrhythmogen, weil es die ektope Erregungsbildung im Myokard fördern kann.<sup>76</sup> Trotz der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen der Digitalis-Therapie und der Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien existiert bislang noch keine Studie, die den prognostischen Einfluss von Digitalis bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien jemals untersucht hat.<sup>5</sup> Insbesondere

Studien, die eine mögliche Kombinationstherapie aus Betablockern und Digitalis gerade bei Patienten mit Vorhofflimmern und systolischer Herzinsuffizienz untersuchen, werden jedoch von aktuellen europäischen Leitlinien eingefordert.<sup>26</sup>

In diesem Zusammenhang sollen zunächst die randomisierten Zulassungsstudien für Digitalis bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern summarisch vorgestellt werden.

Für die Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF  $\leq$  45%) gilt die sog. DIG-Studie (publiziert 1997) als Meilenstein-Studie für das Präparat Digoxin. Diese konnte bei 6.800 Herzinsuffizienz-Patienten darlegen, dass Digoxin zwar nicht das Überleben innerhalb von drei Jahren verlängert, jedoch das Risiko für eine erneute stationäre Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz reduzierte. Interessanterweise war ein sekundärer Endpunkt der DIG-Studie auch das Auftreten zukünftiger ventrikulärer Tachyarrhythmien bzw. eines plötzlichen Herzstillstands. Jedoch konnte hierauf kein Einfluss der Digitalis-Therapie beobachtet werden.<sup>79</sup>

Überraschenderweise existiert jedoch keine randomisierte, kontrollierte Meilenstein-Studie, die den Einfluss der Digoxin-Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern untersuchte.<sup>90</sup> Lediglich retrospektive Register-Studien und post-hoc Analysen von randomisierten Studien mit einem anderen Schwerpunkt (i.e. ROCKET-AF) konnten bislang nahelegen, dass Digoxin bei Patienten mit Vorhofflimmern zu einer Erhöhung der Gesamtmortalität führte.<sup>80, 81</sup> Aufgrund dieses Mangelzustands an klinischen Studien erscheint es wenig überraschend, dass bislang auch keine Studie untersuchte, ob Digitalis bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien tatsächlich einen prognostischen Einfluss haben könnte. Ergänzend muss erwähnt werden, dass sich die meisten Zulassungsstudien für Digitalis auf die Therapie mit Digoxin beschränkten und das Alternativpräparat Digitoxin meist völlig außer Acht gelassen wurde (i.e. DIG-Studie).<sup>79</sup> Durch das weitgehende Fehlen von Digitoxin-Studien, sowie der heterogenen Studienlage in Fall-Kontroll-Studien<sup>80</sup>, wird die Digitoxin-Therapie im Speziellen aktuell innerhalb einer randomisierten und kontrollierten Herzinsuffizienz-Studie, der sog. Digit-HF-Studie (EudraCT Nummer 2013-005326-38), überprüft. Demgegenüber sind nur wenige retrospektive Register-Studien verfügbar, die sowohl Patienten mit Digoxin als auch mit Digitoxin analysierten.<sup>124</sup> Unabhängig des dargelegten prognostischen Einflusses der Digitalis-Therapie ist das vorliegende Register eines der wenigen, in der beide Digitalis-Präparate untersucht



wurden (Digoxin: 68%; Digitoxin: 32%), um damit den möglichst unabhängigen Einfluss dieser Substanzklasse zu überprüfen.

Obwohl keine klinischen Studien verfügbar sind, die den Einfluss von Digitalis bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien untersuchten, existieren dennoch einige retrospektive Register-Studien, die zumindest den prognostischen Einfluss von Digitalis bei Patienten mit ICD untersuchten. Zumeist wurden hierbei jedoch Patienten mit ICD zur Primärprävention eingeschlossen und das erstmalige Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien untersucht.<sup>125-127</sup> Dabei konnte eine Sub-Analyse der MADIT-CRT-Studie zeigen, dass die Digitalis-Gabe das Auftreten schneller ventrikulärer Tachyarrhythmien (i.e.  $\geq 200$  Schläge pro Minute) bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und ICD bzw. CRT-D zwischen 2004 und 2010 förderte.<sup>126</sup> Daraufhin wurde der prognostische Nutzen der Digoxin-Therapie innerhalb einer weiteren CRT-D-Studie im Zeitraum von 2000 bis 2012 von Adelstein *et al.* untersucht.<sup>127</sup> Hierbei wurde bei 350 CRT-D-Patienten mit einer KHK belegt, dass Digoxin das Risiko für eine Schockabgabe innerhalb von acht Jahren reduzierte. Da diese Register-Daten vorwiegend Patienten mit CRT-D eingeschlossen haben, also Patienten mit einer fortgeschrittenen, systolischen Herzinsuffizienz und komplettem Linksschenkelblock, können keine allgemein gültigen Aussagen für Patienten mit einem reinen ICD abgeleitet werden. Der prognostische Einfluss von Digitalis wurde daraufhin in einer repräsentativen, retrospektiven Register-Studie mit 1.020 ICD-Patienten untersucht. Hierfür wurden sowohl Patienten mit ICD zur Primärprävention (58%) und Sekundärprävention (42%) herangezogen. Es konnte dargelegt werden, dass Digitalis die Gesamtmortalität und das Risiko für den Arrhythmie-bedingten Tod innerhalb von zehn Jahren steigerte. Leider wurde innerhalb dieser Studie das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien bzw. ICD-Therapien nicht untersucht.<sup>124</sup> Lediglich eine retrospektive Studie von Mina *et al.* konnte bei 202 ICD-Patienten mit Vorhofflimmern bzw. einer systolischen Herzinsuffizienz zwischen 2012 und 2015 darlegen, dass Digoxin das Risiko für ICD-Schockabgaben steigerte. Dieser prognostische Nachteil bestand allerdings nach separierter Betrachtung von adäquaten und inadäquaten Schockabgaben nicht mehr.<sup>125</sup>

Demgegenüber konnte die vorliegende Dissertation erstmals und umfassend darlegen, dass die Digitalis-Therapie das Risiko für erneute ventrikuläre Tachyarrhythmien und adäquate ICD-Therapien bei 394 konsekutiven ICD-Patienten

im Zeitraum von 2002 bis 2016 erhöhte. Damit einhergehend mussten Patienten mit Digitalis-Therapie häufiger erneut stationär behandelt werden und verstarben innerhalb des fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraums häufiger. Interessanterweise erlitten sowohl Patienten mit Vorhofflimmern als auch Patienten mit einer fortgeschrittenen, systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF < 45%) häufiger adäquate ICD-Therapien, wenn sie mit Digitalis behandelt wurden.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns muss erwähnt werden, dass Digitalis-Präparate häufiger bei Patienten mit schwerwiegenden Symptomen des Vorhofflimmerns und der Herzinsuffizienz zum Einsatz kommen. Dies konnte durch die sog. „Euro Heart Survey“ Studie bei über 5.300 Patienten mit Vorhofflimmern nachgewiesen werden. Gerade diese Patienten müssen sich häufiger erneut in stationäre Behandlung begeben und erleiden häufiger einen Schlaganfall als asymptomatische Patienten.<sup>128, 129</sup> Die Symptomschwere von Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz konnte innerhalb dieses retrospektiven Registers leider nur unzureichend anhand von etablierten Klassifikationssystemen (i.e. European Heart Rhythm Association (EHRA) und New York Heart Association (NYHA) Klassifikationen) erfasst werden. Um dennoch die Wahrscheinlichkeit eines möglichen Selektions-Bias zwischen Patienten mit und ohne Digitalis zu minimieren, wurden für die vorliegende Digitalis-Analyse nur Patienten eingeschlossen, die zusätzlich mit Betablockern behandelt wurden. Obwohl klinische Studien für diese Kombinationstherapie gefordert werden,<sup>5</sup> existiert in diesem Zusammenhang bis heute lediglich eine retrospektive Studie über Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF < 45%). In dieser konnten Lam *et al.* zeigen, dass Patienten mit Betablockern plus Digoxin-Therapie innerhalb von 30 Tagen seltener erneut stationär behandelt werden mussten als Patienten mit Betablockern ohne Digoxin,<sup>130</sup> und untersuchte die Kombinationstherapie damit aus einem völlig anderen Blickwinkel.

In Zusammenschau der klinischen Studienlage sind die dargelegten Ergebnisse neuartig, da der prognostische Einfluss von Digitalis bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien noch niemals untersucht wurde. Durch den erstmaligen Nachweis, dass Digitalis auch im klinischen Alltag Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien

begünstigt, bestätigen die Ergebnisse dieser Dissertation die pathophysiologischen Grundlagen, die bereits vor über 20 Jahren erbracht werden konnten.<sup>74, 76</sup>

### **4.5 Die Bedeutung von repräsentativen Register-Studien bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien**

Die Empfehlungen der internationalen Leitlinien basieren zumeist auf den Ergebnissen von randomisierten, kontrollierten, Multicenter-Studien, die deshalb auch häufig als sog. Meilenstein-Studien bezeichnet werden.<sup>5, 6</sup> Für die wichtigen Herz-Kreislauf-Medikamente wurden diese Zulassungsstudien vor allem in den 1980er bis frühen 2000er Jahren bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz oder einem akuten Herzinfarkt durchgeführt und veröffentlicht.<sup>49, 58, 71, 79</sup> Wie bereits weiter oben ausgeführt wurde hierbei überprüft, ob diese Herz-Kreislauf-Medikamente (i.e. Betablocker, ACEi/ARB, Amiodaron, Digitalis) den plötzlichen Herztod in Zukunft als Folge von Herzinsuffizienz bzw. Herzinfarkt verhindern könnten. Seit den frühen 2000er Jahren kam es leider zu einem „Beinahe-Stillstand“ in der Erforschung dieser Pharmakotherapien, und das obwohl die aktuelle europäische Leitlinie explizit neue klinische Studien über die Therapie von ventrikulären Tachyarrhythmien zur Prävention des plötzlichen Herztods fordert,<sup>5</sup> um die veraltete Studienlage und bestehenden Leitlinienempfehlungen zu reevaluieren und ggf. zu aktualisieren. Dies ist von wissenschaftlicher Bedeutung, weil sich die Merkmale von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen innerhalb der letzten Jahrzehnte sehr weiterentwickelt haben. Diese sind heutzutage deutlich älter, komorbide und leiden entsprechend immer häufiger an Vorhofflimmern, einer Niereninsuffizienz und einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz.<sup>5, 6</sup> Darüber hinaus werden seit den 2000er Jahren auch moderne kardiale Devices regelmäßig implantiert (i.e. ICD, CRT-D, kardiale Kontraktilitäts-Modulatoren (CCM)), die die Prognose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wesentlich verbessert haben.<sup>6, 131, 132</sup> Trotz der demographischen Entwicklung und den modernen multimodalen Therapieoptionen haben bestimmte Herz-Kreislauf-Medikamente (i.e. Betablocker, ACEi/ARB) in aktuellen Leitlinien noch immer eine Empfehlung der Klasse I A, obwohl deren Nutzen für den heutigen Patienten im klinischen Alltag niemals gegengeprüft wurde.<sup>5, 6</sup> Im Zeitalter der modernen Medizin-Ära wurden diese Herz-Kreislauf-Medikamente niemals innerhalb einer erneuten großangelegten, randomisiert-kontrollierten Studie untersucht. Da eine solche Studie aktuell auch

nicht geplant ist<sup>5</sup>, fordern die aktuellen Leitlinien stattdessen die Durchführung von repräsentativen Registerstudien, die diese Zusammenhänge in der modernen Medizin-Ära reevaluieren.<sup>5</sup>

Vor diesem Hintergrund konnte die vorliegende Dissertation zur Schließung dieser wissenschaftlichen Lücke beitragen, weil die gängigen Herz-Kreislauf-Medikamente erstmals und umfassend an einer repräsentativen und konsekutiv nachbeobachteten Anzahl an Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien überprüft wurden. Deshalb bildet das Mannheimer Register die tatsächliche Versorgungsrealität in Deutschland bis in das Jahr 2016 ab und verfügt daher über ein Alleinstellungsmerkmal.

Der prognostische Nutzen von kardialen Pharmakotherapien sollte optimalerweise durch randomisierte, kontrollierte Studien überprüft werden. Diese sind hochwertiger als Register-Studien, da sie den prognostischen Einfluss einer Therapie möglichst unabhängig untersuchen. Ob eine randomisierte, kontrollierte Studie spezifisch bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien wirklich einer Register-Studie überlegen ist, ist fraglich. Dieser Zweifel wird beispielhaft anhand der 1999 veröffentlichten CIBIS-II-Studie erläutert. Die CIBIS-II-Studie war eine randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie, die den prognostischen Einfluss von Bisoprolol bei über 2.600 Patienten mit einer fortgeschrittenen, systolischen Herzinsuffizienz (i.e. LVEF  $\leq$  35% und NYHA III - IV) untersuchte. Dabei konnte dargelegt werden, dass Bisoprolol die Gesamtmortalität um 34% (i.e. primärer Endpunkt) und das Risiko für den plötzlichen Herztod (i.e. sekundärer Endpunkt) um 42% innerhalb von 1,3 Jahren bei diesen Patienten reduzierte.<sup>92</sup> Aufgrund der CIBIS-II Studienergebnisse wird die Bisoprolol-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz von internationalen Leitlinien bis heute zur Mortalitätssenkung und Prävention des plötzlichen Herztodes berücksichtigt und empfohlen.<sup>5, 26</sup> Um den prognostischen Vorteil von Bisoprolol unabhängig darzulegen, wurden sehr strikte Ein- und Ausschlusskriterien in der CIBIS-II Studie angewandt. So wurden Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, einer obstruktiven Lungenerkrankung, Patienten über 80 Jahre, sowie Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz explizit ausgeschlossen.<sup>92, 133</sup>

Im Gegensatz dazu wurden in die vorliegende Register-Studie alle Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien ohne jedwede Ausschlusskriterien konsekutiv eingeschlossen. Dies hat zwei wesentliche Folgen: (1) Durch den Verzicht auf jegliche Vor-Selektion (i.e. „all-comers“ Design) ist das Risiko für eine ungleiche

Verteilung der Patientencharakteristiken in einer Register-Studie *per se* erhöht. (2) Ein möglichst reales Abbild der tatsächlichen klinischen Versorgungsrealität wird dadurch geschaffen, dass alle Patienten, wie sie sich im klinischen Alltag präsentieren, tatsächlich herangezogen werden. Gerade Patienten mit Vorhofflimmern und mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz stellen die eigentliche Hoch-Risiko-Gruppe dar, ventrikuläre Tachyarrhythmien und den plötzlichen Herztod zu erleiden.<sup>134, 135</sup> Durch die strikte Vor-Selektion in randomisierten, kontrollierten Studien werden diese eigentlichen Hoch-Risiko-Patienten beinahe „automatisch“ im Vorhinein ausgeschlossen und sorgen für eine Verzerrung zwischen der fokussierten Studienpopulation und dem wahren Patienten aus der klinischen Versorgungsrealität. Deshalb sind diese Hoch-Risiko-Gruppen unzureichend in den aktuellen internationalen Leitlinien charakterisiert und damit nicht verstanden.<sup>6</sup> Die Ausschlusskriterien in der CIBIS-II-Studie haben dazu geführt, dass das mediane Patientenalter nur 61 Jahre betrug, und damit ein Jahrzehnt unter dem medianen Patientenalter gegenüber vergleichbaren Register-Studien lag.<sup>127</sup>

Um trotz des retrospektiven Studiendesigns das Risiko für Ungleichheiten zwischen der Therapie- und Vergleichsgruppe zu minimieren, wurde in der vorliegenden Dissertation die statistische Methode des sog. Propensity Score Matchings angewandt. Hierdurch wird jedem Patienten der Therapiegruppe ein Patient der Kontrollgruppe mit vergleichbarem Propensity Score zugewiesen. Dadurch ergibt sich eine vergleichbare Verteilung von Patientencharakteristiken und Begleiterkrankungen. Jedoch ist diese statistische Methode dadurch limitiert, dass nur gemessene Faktoren in die Matching-Methode einbezogen werden können, und ein mögliches Selektions-Bias durch nicht gemessene/verfügbare Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann.<sup>133</sup>

Darüber hinaus wurde in der CIBIS-II-Studie ausschließlich der Nutzen des Betablockers Bisoprolol überprüft, respektive Carvedilol in der COPERNICUS-Studie und Metoprolol in der MERTIT-HF-Studie.<sup>92</sup> Folglich kann innerhalb einer randomisierten, kontrollierten Studie kein Vergleich zwischen den einzelnen Wirkstoffen einer Substanzklasse abgeleitet werden. Es ist zudem erwähnenswert, dass innerhalb der älteren Meilenstein-Studien, abgesehen von der CIBIS-II- und MERIT-HF-Studie<sup>49, 92</sup>, nur ein geringer Anteil der Patienten mit ACEi/ARB, Betablockern und Aldosteron-Antagonisten in der heute empfohlenen Zwei- bis Dreifach-Kombination versorgt wurde (durchschnittlicher Anteil < 10%).<sup>62, 113</sup> Erst in

der neueren PARADIGM-HF-Studie (publiziert 2014), die den prognostischen Nutzen des Angiotensin-Nepriylsin-Inhibitors Sacubitril/Valsartan zwischen 2009 und 2012 untersuchte, wurde bei allen Patienten der empfohlene multimodale Therapieansatz für die Herzinsuffizienz beachtet (i.e. ACEi/ARB: 100%, Betablocker: 93%, Aldosteron-Antagonisten: 52%, Diuretika: 80%, ICD-Träger: 22%).<sup>136</sup> Dennoch wurde in der PARADIGM-HF-Studie der Einfluss der mit eingeschlossenen und fest etablierten Begleit-Pharmakotherapien nicht separat gegengeprüft. Auch innerhalb des Mannheimer Registers waren die meisten Patienten im Sinne der Leitlinien-Empfehlungen optimal kombiniert therapiert (i.e. LVEF < 35%: ACEi/ARB: 83%, Betablocker: 88%, Aldosteron-Antagonisten: 23%, ICD-Träger: 76%). Aggravierend werden Hoch-Risiko-Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien auf modernen interdisziplinären Intensivstationen mit der Therapiemöglichkeit für extrakorporale Herz-Unterstützungssystemen (i.e. extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), intraaortale Ballonpumpe (IABP), uni-/linksventrikuläre Co-Axialpumpe) versorgt.<sup>137.</sup>

138

Die vorliegende Dissertation mit Daten aus der Mannheimer Register-Studie überprüft damit erstmals und umfassend den Einfluss der kardialen Pharmakotherapien Betablocker, ACEi/ARB, Digitalis und Amiodaron ab den Jahren 2002 bis heute. Die untersuchten Hoch-Risiko-Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien spiegeln damit die moderne medizinische Versorgungs-Ära wider, die durch den multimodalen Diagnostik- und Therapie-Ansatz geprägt ist. So wurden sämtliche technischen Diagnostiken und Therapie-Schemata innerhalb der Notfall-, intensivmedizinischen und normalstationären Versorgung innerhalb dieses großangelegten Registers detailliert erhoben. Vor diesem besonderen Hintergrund konnte umfassend dargelegt werden, dass gerade die Medikamenten-Gruppen der Betablocker und ACEi/ARB das Überleben von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien verlängern.

Die mögliche Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Überprüfung dieser Herz-Kreislauf-Medikamente könnte in der heutigen Zeit unter ethischen Gesichtspunkten auf erhebliche Bedenken stoßen. Trotz der veralteten Studienlage empfehlen die internationalen Leitlinien noch immer den Einsatz von Betablockern und ACEi/ARB bei Patienten mit Herzinsuffizienz und KHK (Klasse 1 A Empfehlung).<sup>5, 6</sup> Gerade Patienten mit einer Indikation für Betablocker und ACEi/ARB

entwickeln am häufigsten ventrikuläre Tachyarrhythmien. Doch genau diese müssten innerhalb der möglichen Kontrollgruppe einer randomisierten, kontrollierten Studie entgegen der Leitlinienempfehlung fehltherapiert werden,<sup>5, 26</sup> was unter ethischen Aspekten undenkbar erscheint. In der vorliegenden Studie werden diese Bedenken durch den hohen Anteil von Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz (LVEF < 55%: 68%) und einem akuten Herzinfarkt (25%) untermauert.

Der große Vorteil der vorliegenden Dissertation besteht also darin, den tatsächlichen prognostischen Einfluss von Herz-Kreislauf-Medikamenten bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien zu überprüfen und – mithilfe des Propensity Score Matchings – den möglichst unabhängigen Einfluss der etablierten Herz-Kreislauf – Medikamente in der heutigen Zeit zu reevaluieren.

Im Zuge der Akutbehandlung bedarf es bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien oftmals einer interdisziplinären und sehr komplexen Behandlung auf der Intensivstation. Auch innerhalb des vorliegenden Registers mussten 31% der Patienten reanimiert und 62% auf der Intensivstation behandelt werden. Diese Patienten können oftmals nur mittels künstlicher Beatmung am Leben gehalten werden. Dennoch verstirbt leider ein Großteil dieser Patienten trotz Ausschöpfung aller invasiven, multimodalen Therapieoptionen innerhalb der stationären Behandlung (i.e. 39% des RACE-IT Registers/ Ausschlusskriterium für diese Dissertation). Um diese Patienten der Hoch-Risiko-Gruppe zukünftig noch besser zu schützen, wurde innerhalb der vorliegenden Dissertation dargelegt, dass gerade Betablocker und ACEi/ARB lebensverlängernd wirken. Vor diesem Hintergrund könnte die Gabe bestimmter Herz-Kreislauf-Medikamente (i.e. Betablocker, ACEi/ARB) auch unter gesundheits-ökonomischen Gesichtspunkten relevant sein, indem sie erneute stationäre Behandlungen – bspw. aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz – oder bedingt durch adäquate ICD-Schockabgaben verhindern könnten.<sup>63, 95, 139</sup> Selbst im Zeitalter der modernen Herzinsuffizienz-Therapie ist deshalb anzunehmen, dass die Medikamentengruppen der Betablocker und ACEi/ARB auch unter gesundheits-ökonomischen Aspekten relevante Einsparpotentiale erbringen können.<sup>139, 140</sup> Zukünftige Studien sollten sich darüber hinaus damit beschäftigen, inwieweit die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation auf den klinischen Alltag außerhalb Deutschlands übertragbar sind, und inwieweit die Medikamentengruppen der Betablocker und ACEi/ARB tatsächlich auch gesundheits-ökonomischen Einfluss länderübergreifend nach sich ziehen.

### 4.6 Studienlimitierungen

Obwohl die vorliegende Register-Studie die Möglichkeit bietet, die tatsächliche Versorgungsrealität im klinischen Alltag abzubilden, stellen das nicht-randomisierte Studiendesign und die retrospektive Datenauswertung dennoch die Hauptlimitationen der vorliegenden Dissertation dar. Um den Einfluss ungleicher Verteilungen der Patientencharakteristiken und Begleiterkrankungen zwischen Therapie- und Behandlungsgruppe zu minimieren und kontrollieren, wurde die Methode des retrospektiven Propensity Score Matchings angewendet. Mittels retrospektiven Matchings konnte allerdings nur für gemessene/ verfügbare Variablen strukturgleiche Vergleichsgruppen geschaffen werden, ein mögliches Selektions-Bias durch nicht gemessene Faktoren (i.e. Dauer der CPR, neurologischer Status bei Aufnahme nach CPR, Gebrechlichkeit) kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Die Risikostratifizierung zur Untersuchung der Herz-Kreislauf-Medikamente wurde anhand der verordneten Wirkstoffgruppen und deren Dosierungen zum Zeitpunkt der Entlassung durchgeführt. Änderungen der medikamentösen Therapien (i.e. aufgrund von Nebenwirkungen, ausbleibendem Therapieerfolg, Patienten-Incompliance) konnten durch das retrospektive Studiendesign nicht ausreichend für alle Pharmakotherapien erfasst werden. Dennoch wurde durch das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil von Amiodaron<sup>65, 66, 85</sup> eine Unterbrechung für diese Pharmakotherapie retrospektiv dokumentiert.

Aufgrund des monozentrischen Studiendesigns wurden sekundäre Endpunkte (i.e. Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien, adäquate ICD-Therapien, inadäquate ICD-Therapien, kardiale Rehospitalisierung) nur dann erfasst, wenn sich die Patienten in regelmäßigen Abständen zu stationären bzw. ambulanten Verlaufskontrollen an der Universitätsmedizin Mannheim vorstellten. Um ein mögliches Selektions-Bias in dieser Hinsicht zu minimieren, wurden für die Analyse der sekundären Endpunkte nur Patienten einbezogen, die sich zu mindestens einer ambulanten oder stationären ICD-Kontrolle nach Index-Hospitalisierung vorstellten.



### **4.7 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Dissertation untersuchte erstmals im Rahmen einer repräsentativen Register-Studie den Einfluss von wichtigen Herz-Kreislauf-Medikamenten (i.e. Betablocker, ACEi/ARB, Amiodaron und Digitalis) auf die langfristige Prognose von 1.706 konsekutiven Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien im Zeitraum von 2002 bis 2016. Dabei konnte erstmals umfassend dargelegt werden, dass Betablocker und ACEi/ARB das Überleben nach stattgehabten ventrikulären Tachyarrhythmien innerhalb von drei Jahren verbesserten. Die Einnahme von ACEi/ARB reduzierte zudem das erneute Auftreten von anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien und assoziierten ICD-Therapien. Im Gegensatz dazu verstarben Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien häufiger, wenn sie anschließend mit Amiodaron behandelt wurden. Insbesondere begünstigte die Therapie mit Digitalis ein Wiedereintreten von ventrikulären Tachyarrhythmien und adäquaten ICD-Therapien und führte zu einer erhöhten Sterblichkeit. Diese Ergebnisse sind neuartig, da sie erstmals den tatsächlichen, prognostischen Einfluss dieser Pharmakotherapien im Zeitalter der modernen Medizin-Ära untersuchen, und damit die aktuelle Versorgungsrealität des gegenwärtigen Jahrtausends abbilden.

### 5 ZUSAMMENFASSUNG

Durch seine hohe Prävalenz und das gehäufte Auftreten bei vermeintlich bisher gesunden Patienten stellt der plötzliche Herztod eine besonders schicksalhafte Manifestation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. In der Mehrzahl der Fälle gehen dem plötzlichen Herztod ventrikuläre Tachyarrhythmien, also ventrikuläre Tachykardien (VT) bzw. Kammerflimmern voraus. Werden ventrikuläre Tachyarrhythmien in der Akutphase überlebt und der plötzliche Herztod verhindert, dann beinhaltet die langfristige Multimodal-Therapie dieser Hoch-Risiko-Patienten die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD), Katheterablation im Falle von VT und die Gabe von Herz-Kreislauf-Medikamenten. Häufig verabreichte Pharmakotherapien bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen umfassen die Gruppen der Betablocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACEi)/ Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB), Amiodaron und Digitalis. Obwohl diese Medikamenten-Gruppen auch nach stattgehabten ventrikulären Tachyarrhythmien zum Einsatz kommen, ist deren prognostischer Nutzen in diesem Zusammenhang völlig unzureichend untersucht. Dies liegt vor allem daran, dass diese Medikamenten-Gruppen vorwiegend innerhalb veralteter Studien untersucht wurden, die Patienten mit einem akuten Herzinfarkt und einer Herzinsuffizienz ohne stattgehabte ventrikuläre Tachyarrhythmien eingeschlossen haben. Zudem haben sich innerhalb der letzten Jahrzehnte seit Zulassung dieser Herz-Kreislauf-Medikamente insbesondere die Therapie-Optionen und Merkmale von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien verändert. Deshalb ist eine Reevaluierung dieser Pharmakotherapien zwingend erforderlich.

Um den prognostischen Nutzen von Betablocker, ACEi/ARB, Amiodaron und Digitalis bei Patienten mit stattgehabten ventrikulären Tachyarrhythmien heutzutage zu überprüfen, wurden alle Patienten, die aufgrund von ventrikulären Tachyarrhythmien an der Universitätsmedizin Mannheim stationär behandelt wurden, konsekutiv und lückenlos in diese Register-Studie eingeschlossen und untersucht. Vorrangiges Ziel dieser Dissertation bestand darin zu überprüfen, ob das Überleben infolge und ein Wiedereintreten nach ventrikulären Tachyarrhythmien durch diese Medikamenten-Gruppen beeinflusst wird. Für die Analyse dieser vordefinierten, prognostischen Endpunkte wurden Kaplan-Meier-Analysen, uni- und multivariate Cox-

Regressionsanalysen und die Methode des retrospektiven Propensity Score Matchings angewendet.

Im Zeitraum von 2002 bis 2016 wurden 1.706 konsekutive „all-comers“-Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien in die Studie eingeschlossen, die meisten wurden mit Betablockern (79%) und ACEi/ARB (72%) behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Betablocker als auch ACEi/ARB das Überleben von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien innerhalb von drei Jahren verlängerten. Der prognostische Vorteil der Betablocker- und der ACEi/ARB-Therapie war in dieser Studie vergleichbar. Insbesondere konnte dargelegt werden, dass durch die ACEi/ARB-Therapie anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien innerhalb von fünf Jahren seltener erneut auftraten. Dieses Rezidiv-Phänomen wurde erstmals in einer Subgruppe von 592 Patienten mit stattgehabten ventrikulären Tachyarrhythmien und ICD dargelegt. Demgegenüber verstarben Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien häufiger, wenn sie mit Amiodaron behandelt wurden. Abschließend konnte gezeigt werden, dass die Digitalis-Einnahme das Risiko für ein Wiedereintreten von ventrikulären Tachyarrhythmien, sowie das Auftreten von adäquaten ICD-Therapien erhöhte, und mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert war.

Die Herangehensweise und Ergebnisse der vorliegenden Studie sind neuartig, da die Pharmakotherapien der Betablocker, ACEi/ARB, Amiodaron und Digitalis bei Patienten mit stattgehabten ventrikulären Tachyarrhythmien und stationärer Behandlungsnotwendigkeit bisher noch nicht untersucht wurden. Damit wird in der vorliegenden Arbeit erstmals die tatsächliche Versorgungsrealität und deren prognostischer Einfluss auf diese Hoch-Risiko-Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien in Deutschland abgebildet.

## 6 EIGENE PUBLIKATIONEN

### 6.1 Originalarbeiten:

#### Erstautorenschaften:

1. *Beta-Blockers and ACE Inhibitors Are Associated with Improved Survival Secondary to Ventricular Tachyarrhythmia.*

**Schupp T\***, Behnes M\*, Weiss C, Nienaber C, Lang S, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Ansari U, El-Battrawy I, Bertsch T, Akin M, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

\*contributed equally

Publiziert in: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32:353-363.

2. *Prognostic impact of beta-blocker compared to combined amiodarone therapy secondary to ventricular tachyarrhythmias.*

**Schupp T\***, Behnes M\*, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Ansari U, El-Battrawy I, Bertsch T, Weiss C, Nienaber C, Lang S, Akin M, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

\*contributed equally

Publiziert in: *Int J Cardiol.* 2019;277:118-124.

3. *Impact of Different Pharmacotherapies on Long-Term Outcomes in Patients with Electrical Storm.*

**Schupp T\***, Behnes M\*, Ellguth D, Muller J, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Engelke N, Kim SH, Nienaber C, Akin M, Mashayekhi K, Bertsch T, Borggreffe M and Akin I.

\*contributed equally

Publiziert in: *Pharmacology.* 2019;103:179-188.

4. *Prognostic Impact of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Receptor Blockers on Recurrent Ventricular Tachyarrhythmias and ICD Therapies.*

**Schupp T\***, Behnes M\*, Weiss C, Nienaber C, Lang S, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Bertsch T, Akin M, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

\*contributed equally

Publiziert in: *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019; 73: 272-281.

5. *Prognostic impact of recurrences of ventricular tachyarrhythmias and appropriate ICD therapies in a high-risk ICD population.*

**Schupp T\***, Akin I\*, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Ansari U, Mashayekhi K, Weiss C, Nienaber C, Akin M, Borggreffe M and Behnes M.

\*contributed equally

Publiziert in: *Clin Res Cardiol.* 2019;108: 878-891.

6. *Digitalis therapy and risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias and ICD therapies in atrial fibrillation and heart failure.*

**Schupp T\***, Behnes M\*, Weiss C, Nienaber C, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Rusnak J, Weidner K, Akin M, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

\*contributed equally

Publiziert in: *Cardiology.* 2019;142:129–140.

7. *Hypokalemia but Not Hyperkalemia is Associated with Recurrences of Ventricular Tachyarrhythmias in ICD Recipients.*

**Schupp T\***, Behnes M\*, Weiss C, Kim SH, Weidner K, Rusnak J, Kuche P, Müller J, Barth C, Reiser L, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Bollow T, Kittel M, Bertsch T, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

\*contributed equally

Publiziert in: *Clin Lab.* 2020; 66:457-465.

8. *Prognostic impact of potassium levels in patients with ventricular tachyarrhythmias.*

**Schupp T**, Bertsch T, Zworowsky M, Kim SH, Weidner K, Rusnak J, Barth C, Reiser L, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Bollow T, Akin M, Mashayekhi K, Große Meininghaus D, Borggreffe M and Akin I, Behnes M.

Publiziert in: *Clin Res Cardiol.* 2020.

Ko-Autorenschaften:

9. *Type 2 diabetes is independently associated with all-cause mortality secondary to ventricular tachyarrhythmias.*

Weidner K, Behnes M, **Schupp T**, Rusnak J, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Hoppner J, El-Battrawy I, Mashayekhi K, Weiss C, Borggreffe M and Akin I.

Publiziert in: *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:125.

10. *Prognostic Impact of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With Ventricular Tachyarrhythmias and Aborted Cardiac Arrest.*

Behnes M, Mashayekhi K, Weiss C, Nienaber C, Lang S, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, **Schupp T**, Ansari U, El-Battrawy I, Rusnak J, Akin M, Borggreffe M and Akin I.

Publiziert in: *J Am Heart Assoc.* 2018;7: e010004.

11. *Male Sex Increases Mortality in Patients Presenting with Ventricular Tachyarrhythmias.*

Weidner K, Behnes M, Rusnak J, **Schupp T**, Hoppner J, Taton G, Reiser L, Bollow A, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Kuche P, Ansari U, El-Battrawy I, Lang S, Nienaber CA, Akin M, Mashayekhi K, Ferdinand D, Weiss C, Borggreffe M and Akin I.

Publiziert in: *Intern Med J.* 2018;49:711-721.

12. *COPD increases cardiac mortality in patients presenting with ventricular tachyarrhythmias and aborted cardiac arrest.*

Rusnak J, Behnes M, **Schupp T**, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Hoppner J, Weidner K, El-Battrawy I, Mashayekhi K, Weiss C, Borggreffe M and Akin I.

Publiziert in: *Respir Med.* 2018;145:153-160.

13. *Risk factor paradox: No prognostic impact of arterial hypertension and smoking in patients with ventricular tachyarrhythmias.*

Weidner K, Behnes M, Rusnak J, Taton G, **Schupp T**, Reiser L, Bollow A, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Kuche P, Hoppner J, El-Battrawy I, Lang S, Nienaber CA, Mashayekhi K, Ferdinand D, Weiss C, Borggreffe M and Akin I.  
Publiziert in: *Cardiol J*. 2018.

14. *Prognostic impact of chronic kidney disease and renal replacement therapy in ventricular tachyarrhythmias and aborted cardiac arrest.*

Weidner K, Behnes M, **Schupp T**, Rusnak J, Reiser L, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Bollow A, El-Battrawy I, Ansari U, Hoppner J, Nienaber CA, Mashayekhi K, Weiss C, Akin M, Borggreffe M and Akin I.  
Publiziert in: *Clin Res Cardiol*. 2018;108:669-682.

15. *Coronary Chronic Total Occlusions Represent an Independent Predictor of Mortality in Ventricular Tachyarrhythmias.*

Behnes M, Akin I, Kuche P, **Schupp T**, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, El-Battrawy I, Lang S, Brilakis ES, Azzalini L, Galassi AR, Boukhris M, Neuser H, Neumann FJ, Nienaber C, Weiss C, Borggreffe M and Mashayekhi K.  
Publiziert in: *EuroIntervention*. 2020;15:1278-1285.

16. *Prognostic impact of left ventricular ejection fraction in patients with electrical storm.*

Muller J, Behnes M, Ellguth D, **Schupp T**, Taton G, Reiser L, Reichelt T, Bollow A, Kim SH, Barth C, Saleh A, Rusnak J, Weidner K, Nienaber CA, Mashayekhi K, Akin M, Bertsch T, Weiss C, Borggreffe M and Akin I.  
Publiziert in: *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55:307-315.

17. *Comparable survival in ischemic and nonischemic cardiomyopathy secondary to ventricular tachyarrhythmias and aborted cardiac arrest.*

Rusnak J, Behnes M, **Schupp T**, Weiss C, Nienaber C, Lang S, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Ansari U, El-Battrawy I, Bertsch T, Akin M, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.  
Publiziert in: *Coron Artery Dis*. 2019;30:303-311.

18. *Prognostic Impact of Recurrences in Patients with Electrical Storm.*

Muller J, Behnes M, Ellguth D, **Schupp T**, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

Publiziert in: *Scand Cardiovasc J.* 2019;53:1-21.

19. *Impact of chronic kidney disease on recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients.*

Weidner K, Behnes M, Weiss C, Nienaber C, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Rusnak J, **Schupp T**, Kim SH, Barth C, Hoppner J, Akin M, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

Publiziert in: *Heart Vessels.* 2019; 34:1811-1822.

20. *Statin therapy is associated with improved survival in patients with ventricular tachyarrhythmias.*

Rusnak J, Behnes M, **Schupp T**, Lang S, Reiser L, Taton G, Bollow A, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Ansari U, El-Battrawy I, Bertsch T, Nienaber CA, Akin M, Mashayekhi K, Weiss C, Borggreffe M and Akin I.

Publiziert in: *Lipids Health Dis.* 2019;18:119.

21. *Increasing age is associated with recurrent ventricular tachyarrhythmias and appropriate ICD therapies secondary to documented index ventricular tachyarrhythmias.*

Weidner K, Behnes M, Weiß C, Nienaber C, **Schupp T**, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Rusnak J, Kim S-h, Barth C, Akin M, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

Publiziert in: *Eur Geriatr Med.* 2019;10:567-576.

22. *Prognostic Impact of Atrial Fibrillation in Electrical Storm.*

Muller J, Behnes M, Ellguth D, **Schupp T**, Taton G, Reiser L, Engelke N, Reichelt T, Bollow A, Kim SH, Barth C, Rusnak J, Weidner K, Mashayekhi K, Akin M, Bertsch T, Weiss C, Borggreffe M and Akin I.

Publiziert in: *Cardiology.* 2019;144:9-17.



23. *Atrial Fibrillation Is Associated with Increased Mortality in Patients Presenting with Ventricular Tachyarrhythmias.*

Behnes M, Rusnak J, Taton G, **Schupp T**, Reiser L, Bollow A, Reichelt T, Engelke N, Ellguth D, Kuche P, Ibrahim E-B, Lang S, Nienaber CA, Mashayekhi K, Akin M, Bertsch T, Ferdinand D, Weiss C, Borggrefe M and Akin I.

Publiziert in: *Sci Rep.* 2019;9:14291.

24. *'Off-pump' left ventricular reconstruction - A causal and less invasive surgical option for patients with advanced systolic heart failure?*

Behnes, M, **Schupp, T**, Mashayekhi, K, Akin, I.

Publiziert in: *Eur J Heart Fail.* 2020.

25. *Non-ischemic compared to ischemic cardiomyopathy is associated with increasing recurrent ventricular tachyarrhythmias and ICD-related therapies.*

Rusnak J, Behnes M, Weiß C, Nienaber C, Reiser L, **Schupp T**, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Weidner K, Akin M, Mashayekhi K, Borggrefe M and Akin I.

Publiziert in: *J Electrocardiol.* 2020;59:174-180.

26. *Impact of Left Ventricular Ejection Fraction on Recurrent Ventricular Tachyarrhythmias in Recipients of Implantable Cardioverter Defibrillators.*

Rusnak J, Behnes M, Weiß C, Nienaber C, Reiser L, **Schupp T**, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Weidner K, Barth C, Kim SH, Akin M, Mashayekhi K, Große Meininghaus D, Borggrefe M and Akin I.

Publiziert in: *Cardiology.* 2020.

## 6.2 Abstracts:

1. *Digitalis therapy and risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias and ICD therapies in atrial fibrillation and heart failure.*

**Schupp T**, Behnes M, Weiss C, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Rusnak J, Weidner K, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

Kongressteilnahme: Posterpräsentation, 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK); Mannheim 24.-27.04.2019; Clin Res Cardiol 108, Suppl 1, April 2019 - Beitrag P611.

2. *Prognostic Impact of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Receptor Blockers on Recurrent Ventricular Tachyarrhythmias and ICD Therapies.*

**Schupp T**, Behnes M, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

Kongressteilnahme: Posterpräsentation, 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK); Mannheim 24.-27.04.2019; Clin Res Cardiol 108, Suppl 1, April 2019 - Beitrag P612.

3. *Prognostic impact of recurrences of ventricular tachyarrhythmias and appropriate ICD therapies in a high-risk ICD population.*

**Schupp T**, Akin I, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Ansari U, Mashayekhi K, Weiss C, Akin M, Borggreffe M and Behnes M.

Kongressteilnahme: Posterpräsentation, 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK); Mannheim 24.-27.04.2019; Clin Res Cardiol 108, Suppl 1, April 2019 - Beitrag P613.

4. *Hypokalemia but Not Hyperkalemia is Associated with Recurrences of Ventricular Tachyarrhythmias in ICD Recipients.*

**Schupp T**, Behnes M, Weiss C, Kim SH, Weidner K, Rusnak J, Kuche P, Müller J, Barth C, Reiser L, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Bollow T, Kittel M, Bertsch T, Mashayekhi K, Borggreffe M and Akin I.

Kongressteilnahme: akzeptiert als Posterpräsentation, 86. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und Herztage; Berlin 14.- 17. Oktober 2020; Clin Res Cardiol 109, Suppl 1, April 2020 - Beitrag P1924.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Townsend, N, Nichols, M, Scarborough, P, Rayner, M: Cardiovascular disease in Europe — epidemiological update 2015. *European Heart Journal*, 36: 2696-2705, 2015.
2. Huikuri, HV, Castellanos, A, Myerburg, RJ: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *The New England journal of medicine*, 345: 1473-1482, 2001.
3. Fox, CS, Evans, JC, Larson, MG, Kannel, WB, Levy, D: Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 110: 522-527, 2004.
4. Niemeijer, MN, van den Berg, ME, Leening, MJG, Hofman, A, Franco, OH, Deckers, JW, Heeringa, J, Rijnbeek, PR, Stricker, BH, Eijgelsheim, M: Declining incidence of sudden cardiac death from 1990–2010 in a general middle-aged and elderly population: The Rotterdam Study. *Heart rhythm*, 12: 123-129, 2015.
5. Priori, SG, Blomström-Lundqvist, C, Mazzanti, A, Blom, N, Borggrefe, M, Camm, J, Elliott, PM, Fitzsimons, D, Hatala, R, Hindricks, G, Kirchhof, P, Kjeldsen, K, Kuck, K-H, Hernandez-Madrid, A, Nikolaou, N, Norekvål, TM, Spaulding, C, Van Veldhuisen, DJ, Group, ESCSD: 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac deathThe Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*, 36: 2793-2867, 2015.
6. Al-Khatib, SM, Stevenson, WG, Ackerman, MJ, Bryant, WJ, Callans, DJ, Curtis, AB, Deal, BJ, Dickfeld, T, Field, ME, Fonarow, GC, Gillis, AM, Hlatky, MA, Granger, CB, Hammill, SC, Joglar, JA, Kay, GN, Matlock, DD, Myerburg, RJ, Page, RL: 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*, 2017.

7. McElwee, SK, Velasco, A, Doppalapudi, H: Mechanisms of sudden cardiac death. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 23: 1368-1379, 2016.
8. Tseng, ZH, Olgin, JE, Vittinghoff, E, Ursell, PC, Kim, AS, Sporer, K, Yeh, C, Colburn, B, Clark, NM, Khan, R, Hart, AP, Moffatt, E: Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death: POST SCD Study. *Circulation*, 137: 2689-2700, 2018.
9. Zheng, ZJ, Croft, JB, Giles, WH, Mensah, GA: Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*, 104: 2158-2163, 2001.
10. Sefrin, P: Zertifizierte medizinische Fortbildung: Erweiterte Reanimationsmaßnahmen bei Erwachsenen. *Deutsches Ärzteblatt*, 102: 1526–1533, 2005.
11. Corrado, D, Basso, C, Thiene, G: Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovascular research*, 50: 399-408, 2001.
12. Sasson, C, Rogers, MAM, Dahl, J, Kellermann, AL: Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 3: 63-81, 2010.
13. Mallikethi-Reddy, S, Briasoulis, A, Akintoye, E, Jagadeesh, K, Brook, RD, Rubenfire, M, Afonso, L, Grines, CL: Incidence and Survival After In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation in Nonelderly Adults: US Experience, 2007 to 2012. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*, 10, 2017.
14. Goto, Y, Funada, A, Goto, Y: Relationship Between the Duration of Cardiopulmonary Resuscitation and Favorable Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Prospective, Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*, 5: e002819, 2016.
15. Sandroni, C, D'Arrigo, S, Nolan, JP: Prognostication after cardiac arrest. *Critical care (London, England)*, 22: 150, 2018.
16. Cronberg, T, Brizzi, M, Liedholm, LJ, Rosen, I, Rubertsson, S, Rylander, C, Friberg, H: Neurological prognostication after cardiac arrest--recommendations from the Swedish Resuscitation Council. *Resuscitation*, 84: 867-872, 2013.
17. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*, 346: 549-556, 2002.

18. Suetrong, B, Walley, KR: Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest*, 149: 252-261, 2016.
19. Mitani, Y, Ohta, K, Yodoya, N, Otsuki, S, Ohashi, H, Sawada, H, Nagashima, M, Sumitomo, N, Komada, Y: Public access defibrillation improved the outcome after out-of-hospital cardiac arrest in school-age children: a nationwide, population-based, Utstein registry study in Japan. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 15: 1259-1266, 2013.
20. Chan, PS, McNally, B, Tang, F, Kellermann, A: Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation*, 130: 1876-1882, 2014.
21. BUANES, EA, HELTNE, JK: Comparison of in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest outcomes in a Scandinavian community. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 58: 316-322, 2014.
22. Ibanez, B, James, S, Agewall, S, Antunes, MJ, Bucciarelli-Ducci, C, Bueno, H, Caforio, ALP, Crea, F, Goudevenos, JA, Halvorsen, S, Hindricks, G, Kastrati, A, Lenzen, MJ, Prescott, E, Roffi, M, Valgimigli, M, Varenhorst, C, Vranckx, P, Widimský, P, Group, ESCSD: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39: 119-177, 2018.
23. Roffi, M, Patrono, C, Collet, J-P, Mueller, C, Valgimigli, M, Andreotti, F, Bax, JJ, Borger, MA, Brotons, C, Chew, DP, Gencer, B, Hasenfuss, G, Kjeldsen, K, Lancellotti, P, Landmesser, U, Mehilli, J, Mukherjee, D, Storey, RF, Windecker, S, Group, ESCSD: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevationTask Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37: 267-315, 2016.

24. Nordrehaug, JE, Johannessen, KA, von der Lippe, G: Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation*, 71: 645-649, 1985.
25. Pourmoghaddas, A, Shemirani, H, Garakyaraghi, M: Association of serum potassium level with ventricular tachycardia after acute myocardial infarction. *ARYA atherosclerosis*, 8: 79-81, 2012.
26. Ponikowski, P, Voors, AA, Anker, SD, Bueno, H, Cleland, JGF, Coats, AJS, Falk, V, González-Juanatey, JR, Harjola, V-P, Jankowska, EA, Jessup, M, Linde, C, Nihoyannopoulos, P, Parissis, JT, Pieske, B, Riley, JP, Rosano, GMC, Ruilope, LM, Ruschitzka, F, Rutten, FH, van der Meer, P, Group, ESD: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37: 2129-2200, 2016.
27. Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB, Poole, JE, Packer, DL, Boineau, R, Domanski, M, Troutman, C, Anderson, J, Johnson, G, McNulty, SE, Clapp-Channing, N, Davidson-Ray, LD, Fraulo, ES, Fishbein, DP, Luceri, RM, Ip, JH: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine*, 352: 225-237, 2005.
28. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *The New England journal of medicine*, 337: 1576-1583, 1997.
29. Connolly, SJ, Hallstrom, AP, Cappato, R, Schron, EB, Kuck, KH, Zipes, DP, Greene, HL, Boczor, S, Domanski, M, Follmann, D, Gent, M, Roberts, RS: Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*, 21: 2071-2078, 2000.
30. Connolly, SJ, Gent, M, Roberts, RS, Dorian, P, Roy, D, Sheldon, RS, Mitchell, LB, Green, MS, Klein, GJ, O'Brien, B: Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*, 101: 1297-1302, 2000.

31. van der Heijden, AC, Borleffs, CJ, Buiten, MS, Thijssen, J, van Rees, JB, Cannegieter, SC, Schalij, MJ, van Erven, L: The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart rhythm*, 12: 1169-1176, 2015.
32. Stella, BM, Alessandro, Z: ICD Implantation Practice Within Europe: How To Explain The Differences Beyond Economy? *Journal of atrial fibrillation*, 8: 1262, 2015.
33. Joy, PS, Kumar, G, Poole, JE, London, B, Olshansky, B: Cardiac implantable electronic device infections: Who is at greatest risk? *Heart rhythm*, 14: 839-845, 2017.
34. Krause, U, Muller, MJ, Wilberg, Y, Pietzka, M, Backhoff, D, Ruschewski, W, Paul, T: Transvenous and non-transvenous implantable cardioverter-defibrillators in children, adolescents, and adults with congenital heart disease: who is at risk for appropriate and inappropriate shocks? *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 2018.
35. Papageorgiou, N, Providencia, R, Bronis, K, Dechering, DG, Srinivasan, N, Eckardt, L, Lambiase, PD: Catheter ablation for ventricular tachycardia in patients with cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 20: 682-691, 2018.
36. Santangeli, P, Muser, D, Maeda, S, Filtz, A, Zado, ES, Frankel, DS, Dixit, S, Epstein, AE, Callans, DJ, Marchlinski, FE: Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart rhythm*, 13: 1552-1559, 2016.
37. Parkash, R, Nault, I, Rivard, L, Gula, L, Essebag, V, Nery, P, Tung, S, Raymond, JM, Sterns, L, Doucette, S, Wells, G, Tang, ASL, Stevenson, WG, Sapp, JL: Effect of Baseline Antiarrhythmic Drug on Outcomes With Ablation in Ischemic Ventricular Tachycardia: A VANISH Substudy (Ventricular Tachycardia

- Ablation Versus Escalated Antiarrhythmic Drug Therapy in Ischemic Heart Disease). *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*, 11: e005663, 2018.
38. Mangla, R, Kolar, B, Almast, J, Ekholm, SE: Border Zone Infarcts: Pathophysiologic and Imaging Characteristics. *RadioGraphics*, 31: 1201-1214, 2011.
39. Carbucicchio, C, Santamaria, M, Trevisi, N, Maccabelli, G, Giraldi, F, Fassini, G, Riva, S, Moltrasio, M, Cireddu, M, Veglia, F, Della Bella, P: Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*, 117: 462-469, 2008.
40. Calkins, H, Epstein, A, Packer, D, Arria, AM, Hummel, J, Gilligan, DM, Trusso, J, Carlson, M, Luceri, R, Kopelman, H, Wilber, D, Wharton, JM, Stevenson, W: Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *Journal of the American College of Cardiology*, 35: 1905-1914, 2000.
41. Reddy, VY, Reynolds, MR, Neuzil, P, Richardson, AW, Taborsky, M, Jongnarangsin, K, Kralovec, S, Sediva, L, Ruskin, JN, Josephson, ME: Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *The New England journal of medicine*, 357: 2657-2665, 2007.
42. Kuck, KH, Schaumann, A, Eckardt, L, Willems, S, Ventura, R, Delacretaz, E, Pitschner, HF, Kautzner, J, Schumacher, B, Hansen, PS: Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 375: 31-40, 2010.
43. Klaus Aktories, UF, Franz Bernhard Hofmann, Klaus Starke: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Elsevier, 2017.
44. Erath, JW, Hohnloser, SH: Drugs to prevent sudden cardiac death. *International journal of cardiology*, 237: 22-24, 2017.
45. Podrid, PJ, Fuchs, T, Candinas, R: Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation*, 82: 1103-1113, 1990.
46. Williams, B, Mancina, G, Spiering, W, Agabiti Rosei, E, Azizi, M, Burnier, M, Clement, DL, Coca, A, de Simone, G, Dominiczak, A, Kahan, T, Mahfoud, F, Redon, J, Ruilope, L, Zanchetti, A, Kerins, M, Kjeldsen, SE, Kreutz, R,



- Laurent, S, Lip, GYH, McManus, R, Narkiewicz, K, Ruschitzka, F, Schmieder, RE, Shlyakhto, E, Tsioufis, C, Aboyans, V, Desormais, I, Group, ESCSD: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39: 3021-3104, 2018.
47. Ponikowski, P, Voors, AA, Anker, SD, Bueno, H, Cleland, JGF, Coats, AJS, Falk, V, Gonzalez-Juanatey, JR, Harjola, VP, Jankowska, EA, Jessup, M, Linde, C, Nihoyannopoulos, P, Parissis, JT, Pieske, B, Riley, JP, Rosano, GMC, Ruilope, LM, Ruschitzka, F, Rutten, FH, van der Meer, P: 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*, 69: 1167, 2016.
48. Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, Bugiardini, R, Crea, F, Cuisset, T, Di Mario, C, Ferreira, JR, Gersh, BJ, Gitt, AK, Hulot, JS, Marx, N, Opie, LH, Pfisterer, M, Prescott, E, Ruschitzka, F, Sabate, M, Senior, R, Taggart, DP, van der Wall, EE, Vrints, CJ, Zamorano, JL, Achenbach, S, Baumgartner, H, Bax, JJ, Bueno, H, Dean, V, Deaton, C, Erol, C, Fagard, R, Ferrari, R, Hasdai, D, Hoes, AW, Kirchhof, P, Knuuti, J, Kolh, P, Lancellotti, P, Linhart, A, Nihoyannopoulos, P, Piepoli, MF, Ponikowski, P, Sirnes, PA, Tamargo, JL, Tendera, M, Torbicki, A, Wijns, W, Windecker, S, Knuuti, J, Valgimigli, M, Bueno, H, Claeys, MJ, Donner-Banzhoff, N, Erol, C, Frank, H, Funck-Brentano, C, Gaemperli, O, Gonzalez-Juanatey, JR, Hamilos, M, Hasdai, D, Husted, S, James, SK, Kervinen, K, Kolh, P, Kristensen, SD, Lancellotti, P, Maggioni, AP, Piepoli, MF, Pries, AR, Romeo, F, Ryden, L, Simoons, ML, Sirnes, PA, Steg, PG, Timmis, A, Wijns, W, Windecker, S, Yildirir, A, Zamorano, JL: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34: 2949-3003, 2013.
49. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet (London, England)*, 353: 2001-2007, 1999.
50. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*, 304: 801-807, 1981.

51. Olsson, G, Wikstrand, J, Warnold, I, Manger Cats, V, McBoyle, D, Herlitz, J, Hjalmarson, A, Sonneblich, EH: Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J*, 13: 28-32, 1992.
52. Kontos, MC, Diercks, DB, Ho, PM, Wang, TY, Chen, AY, Roe, MT: Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR((R)). *American heart journal*, 161: 864-870, 2011.
53. Patel, S, Rauf, A, Khan, H, Abu-Izneid, T: Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 94: 317-325, 2017.
54. Stein, M, Boulaksil, M, Jansen, JA, Herold, E, Noorman, M, Joles, JA, van Veen, TA, Houtman, MJ, Engelen, MA, Hauer, RN, de Bakker, JM, van Rijen, HV: Reduction of fibrosis-related arrhythmias by chronic renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in an aged mouse model. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, 299: H310-321, 2010.
55. Iravanian, S, Dudley, SC: The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart rhythm*, 5: S12-S17, 2008.
56. Garg, S, Narula, J, Marelli, C, Cesario, D: Role of angiotensin receptor blockers in the prevention and treatment of arrhythmias. *The American journal of cardiology*, 97: 921-925, 2006.
57. Pfeffer, MA, McMurray, JJ, Velazquez, EJ, Rouleau, JL, Kober, L, Maggioni, AP, Solomon, SD, Swedberg, K, Van de Werf, F, White, H, Leimberger, JD, Henis, M, Edwards, S, Zelenkofske, S, Sellers, MA, Califf, RM: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine*, 349: 1893-1906, 2003.
58. Hall, AS, Murray, GD, Ball, SG: Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet (London, England)*, 349: 1493-1497, 1997.
59. Torp-Pedersen, C, Kober, L: Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute

- myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet (London, England)*, 354: 9-12, 1999.
60. Rutherford, JD, Pfeffer, MA, Moye, LA, Davis, BR, Flaker, GC, Kowey, PR, Lamas, GA, Miller, HS, Packer, M, Rouleau, JL, et al.: Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation*, 90: 1731-1738, 1994.
61. Maggioni, AP, Anand, I, Gottlieb, SO, Latini, R, Tognoni, G, Cohn, JN: Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, 40: 1414-1421, 2002.
62. Yusuf, S, Pitt, B, Davis, CE, Hood, WB, Cohn, JN: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England journal of medicine*, 325: 293-302, 1991.
63. AlJaroudi, WA, Refaat, MM, Habib, RH, Al-Shaar, L, Singh, M, Gutmann, R, Bloom, HL, Dudley, SC, Ellinor, PT, Saba, SF, Shalaby, AA, Weiss, R, McNamara, DM, Halder, I, London, B: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers on appropriate implantable cardiac defibrillator shock in patients with severe systolic heart failure (from the GRADE Multicenter Study). *The American journal of cardiology*, 115: 924-931, 2015.
64. Mason, JW: Amiodarone. *The New England journal of medicine*, 316: 455-466, 1987.
65. Jaworski, K, Walecka, I, Rudnicka, L, Gnatowski, M, Kosior, DA: Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 20: 2369-2372, 2014.
66. Moore, BM, Cordina, RL, McGuire, MA, Celermajer, DS: Adverse effects of amiodarone therapy in adults with congenital heart disease. *Congenital heart disease*, 2018.
67. Lee, KL, Tai, YT: Long-term low-dose amiodarone therapy in the management of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias: efficacy and safety. *Clinical cardiology*, 20: 372-377, 1997.
68. Chatzidou, S, Kontogiannis, C, Tsilimigras, DI, Georgiopoulos, G, Kosmopoulos, M, Papadopoulou, E, Vasilopoulos, G, Rokas, S: Propranolol Versus

- Metoprolol for Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Journal of the American College of Cardiology*, 71: 1897-1906, 2018.
69. Kudenchuk, PJ, Cobb, LA, Copass, MK, Cummins, RO, Doherty, AM, Fahrenbruch, CE, Hallstrom, AP, Murray, WA, Olsufka, M, Walsh, T: Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *The New England journal of medicine*, 341: 871-878, 1999.
70. Remme, WJ, Kruyssen, HACM, Look, MP, van Hoogenhuyze, DCA, Krauss, XH: Hemodynamic effects and tolerability of intravenous amiodarone in patients with impaired left ventricular function. *American Heart Journal*, 122: 96-103, 1991.
71. Julian, DG, Camm, AJ, Frangin, G, Janse, MJ, Munoz, A, Schwartz, PJ, Simon, P: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet (London, England)*, 349: 667-674, 1997.
72. Connolly, SJ, Dorian, P, Roberts, RS, Gent, M, Bailin, S, Fain, ES, Thorpe, K, Champagne, J, Talajic, M, Coutu, B, Gronefeld, GC, Hohnloser, SH: Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *Jama*, 295: 165-171, 2006.
73. Bocker, D, Block, M, Borggrefe, M, Breithardt, G: Defibrillators are superior to antiarrhythmic drugs in the treatment of ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J*, 18: 26-30, 1997.
74. Hauptman, PJ, Kelly, RA: Digitalis. *Circulation*, 99: 1265-1270, 1999.
75. Kang, W, Weiss, M: Digoxin uptake, receptor heterogeneity, and inotropic response in the isolated rat heart: a comprehensive kinetic model. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 302: 577-583, 2002.
76. Rosen, MR: Cellular electrophysiology of digitalis toxicity. *Journal of the American College of Cardiology*, 5: 22a-34a, 1985.
77. Abdul-Rahim, AH, MacIsaac, RL, Jhund, PS, Petrie, MC, Lees, KR, McMurray, JJ: Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced

- ejection fraction according to diabetes status: An analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol*, 209: 310-316, 2016.
78. Ahmed, A, Rich, MW, Fleg, JL, Zile, MR, Young, JB, Kitzman, DW, Love, TE, Aronow, WS, Adams, KF, Jr., Gheorghide, M: Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*, 114: 397-403, 2006.
79. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *The New England journal of medicine*, 336: 525-533, 1997.
80. Ouyang, AJ, Lv, YN, Zhong, HL, Wen, JH, Wei, XH, Peng, HW, Zhou, J, Liu, LL: Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 115: 901-906, 2015.
81. Washam, JB, Stevens, SR, Lokhnygina, Y, Halperin, JL, Breithardt, G, Singer, DE, Mahaffey, KW, Hankey, GJ, Berkowitz, SD, Nessel, CC, Fox, KA, Califf, RM, Piccini, JP, Patel, MR: Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet (London, England)*, 385: 2363-2370, 2015.
82. Patel, N, Ju, C, Macon, C, Thadani, U, Schulte, PJ, Hernandez, AF, Bhatt, DL, Butler, J, Yancy, CW, Fonarow, GC: Temporal Trends of Digoxin Use in Patients Hospitalized With Heart Failure: Analysis From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *JACC Heart failure*, 4: 348-356, 2016.
83. Monsieurs, KG, Nolan, JP, Bossaert, LL, Greif, R, Maconochie, IK, Nikolaou, NI, Perkins, GD, Soar, J, Truhlar, A, Wyllie, J, Zideman, DA: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*, 95: 1-80, 2015.
84. Deneke, T, Israel, CW, Krug, J, Nentwich, K, Müller, P, Mügge, A, Schade, A: Indikationen zur Katheterablation bei ventrikulärer Tachykardie. *Dtsch med Wochenschr*, 138: 1952-1956, 2013.
85. Ul Rehman, S, Siddiqui, N, Khan, NS, Sobia, R, Assaly, R: Multisystem side effects of amiodarone. *The American journal of the medical sciences*, 349: 454, 2015.

86. Eknoyan, G, Lameire, N, Eckardt, K, Kasiske, B, Wheeler, D, Levin, A, Stevens, P, Bilous, R, Lamb, E, Coresh, J: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 3: 5-14, 2013.
87. Elliott, PM, Anastasakis, A, Borger, MA, Borggrefe, M, Cecchi, F, Charron, P, Hagege, AA, Lafont, A, Limongelli, G, Mahrholdt, H, McKenna, WJ, Mogensen, J, Nihoyannopoulos, P, Nistri, S, Pieper, PG, Pieske, B, Rapezzi, C, Rutten, FH, Tillmanns, C, Watkins, H: 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 35: 2733-2779, 2014.
88. Authors/Task Force, M, Dickstein, K, Vardas, PE, Auricchio, A, Daubert, J-C, Linde, C, McMurray, J, Ponikowski, P, Priori, SG, Sutton, R, van Veldhuisen, DJ, Guidelines, ESCCfP, Vahanian, A, Auricchio, A, Bax, J, Ceconi, C, Dean, V, Filippatos, G, Funck-Brentano, C, Hobbs, R, Kearney, P, McDonagh, T, Popescu, BA, Reiner, Z, Sechtem, U, Sirnes, PA, Tendera, M, Vardas, P, Widimsky, P, Document, R, Tendera, M, Anker, SD, Blanc, J-J, Gasparini, M, Hoes, AW, Israel, CW, Kalarus, Z, Merkely, B, Swedberg, K, Camm, AJ: 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failureAn update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapyDeveloped with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *EP Europace*, 12: 1526-1536, 2010.
89. Ponikowski, P, Voors, AA, Anker, SD, Bueno, H, Cleland, JG, Coats, AJ, Falk, V, Gonzalez-Juanatey, JR, Harjola, VP, Jankowska, EA, Jessup, M, Linde, C, Nihoyannopoulos, P, Parissis, JT, Pieske, B, Riley, JP, Rosano, GM, Ruilope, LM, Ruschitzka, F, Rutten, FH, van der Meer, P: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*, 18: 891-975, 2016.

90. Kirchhof, P, Benussi, S, Kotecha, D, Ahlsson, A, Atar, D, Casadei, B, Castella, M, Diener, H-C, Heidbuchel, H, Hendriks, J, Hindricks, G, Manolis, AS, Oldgren, J, Popescu, BA, Schotten, U, Van Putte, B, Vardas, P, Group, ESCSD: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37: 2893-2962, 2016.
91. Pfeffer, MA, Braunwald, E, Moye, LA, Basta, L, Brown, EJ, Jr., Cuddy, TE, Davis, BR, Geltman, EM, Goldman, S, Flaker, GC, et al.: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *The New England journal of medicine*, 327: 669-677, 1992.
92. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet (London, England)*, 353: 9-13, 1999.
93. Packer, M, Coats, AJ, Fowler, MB, Katus, HA, Krum, H, Mohacsi, P, Rouleau, JL, Tendera, M, Castaigne, A, Roecker, EB, Schultz, MK, DeMets, DL: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *The New England journal of medicine*, 344: 1651-1658, 2001.
94. Docherty, KF, Ferreira, JP, Sharma, A, Girerd, N, Gregson, J, Duarte, K, Petrie, MC, Jhund, PS, Dickstein, K, Pfeffer, MA, Pitt, B, Rossignol, P, Zannad, F, McMurray, JJV: Predictors of sudden cardiac death in high-risk patients following a myocardial infarction. *European journal of heart failure*, 22: 848-855, 2020.
95. Jimenez-Candil, J, Anguera, I, Duran, O, Hernandez, J, Fernandez-Portales, J, Morinigo, JL, Martin, A, Dallaglio, P, Bravo, L, di Marco, A, Sanchez, PL: Beta-blocker therapy is associated with a lower incidence of syncope due to fast ventricular tachycardias among implantable cardioverter-defibrillator patients with left ventricular dysfunction: results from a multicenter study. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*, 52: 69-76, 2018.
96. Ruwald, AC, Gislason, GH, Vinther, M, Johansen, JB, Nielsen, JC, Philbert, BT, Torp-Pedersen, C, Riahi, S, Jons, C: Importance of beta-blocker dose in prevention of ventricular tachyarrhythmias, heart failure hospitalizations, and death in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator recipients: a Danish nationwide cohort study. *Europace : European pacing, arrhythmias,*

- and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 20: f217-f224, 2018.
97. Dargie, HJ: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet (London, England)*, 357: 1385-1390, 2001.
98. Hallstrom, AP, Cobb, LA, Yu, BH, Weaver, WD, Fahrenbruch, CE: An antiarrhythmic drug experience in 941 patients resuscitated from an initial cardiac arrest between 1970 and 1985. *The American journal of cardiology*, 68: 1025-1031, 1991.
99. Brodsky, MA, Allen, BJ, Bessen, M, Lockett, CR, Siddiqi, R, Henry, WL: Beta-blocker therapy in patients with ventricular tachyarrhythmias in the setting of left ventricular dysfunction. *American heart journal*, 115: 799-808, 1988.
100. Brodsky, MA, Allen, BJ, Lockett, CR, Capparelli, EV, Wolff, LJ, Henry, WL: Antiarrhythmic efficacy of solitary beta-adrenergic blockade for patients with sustained ventricular tachyarrhythmias. *American heart journal*, 118: 272-280, 1989.
101. Nademanee, K, Veerakul, G, Mower, M, Likittanasombat, K, Krittayapong, R, Bhuripanyo, K, Sitthisook, S, Chaothawee, L, Lai, MY, Azen, SP: Defibrillator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT): a randomized clinical trial. *Circulation*, 107: 2221-2226, 2003.
102. Ouwerkerk, W, Voors, AA, Anker, SD, Cleland, JG, Dickstein, K, Filippatos, G, van der Harst, P, Hillege, HL, Lang, CC, Ter Maaten, JM, Ng, LL, Ponikowski, P, Samani, NJ, van Veldhuisen, DJ, Zannad, F, Metra, M, Zwinderman, AH: Determinants and clinical outcome of up-titration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*, 38: 1883-1890, 2017.
103. McMurray, J, Kober, L, Robertson, M, Dargie, H, Colucci, W, Lopez-Sendon, J, Remme, W, Sharpe, DN, Ford, I: Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 45: 525-530, 2005.
104. Roolvink, V, Ibáñez, B, Ottervanger, JP, Pizarro, G, van Royen, N, Mateos, A, Dambrink, JE, Escalera, N, Lipsic, E, Albarran, A, Fernández-Ortiz, A,



- Fernández-Avilés, F, Goicolea, J, Botas, J, Remkes, W, Hernandez-Jaras, V, Kedhi, E, Zamorano, JL, Navarro, F, Alfonso, F, García-Lledó, A, Alonso, J, van Leeuwen, M, Nijveldt, R, Postma, S, Kolkman, E, Gosselink, M, de Smet, B, Rasoul, S, Piek, JJ, Fuster, V, van 't Hof, AWJ: Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, 67: 2705-2715, 2016.
105. M., MK, A., SC, A., SS: Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, and Aldosterone Antagonists in the Prevention of Atrial and Ventricular Arrhythmias. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 29: 31-48, 2009.
106. Nakagami, H, Takemoto, M, Liao, JK: NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 35: 851-859, 2003.
107. Sorescu, D, Szocs, K, Griendling, KK: NAD(P)H oxidases and their relevance to atherosclerosis. *Trends in cardiovascular medicine*, 11: 124-131, 2001.
108. Oudot, A, Vergely, C, Ecartot-Laubriet, A, Rochette, L: Angiotensin II activates NADPH oxidase in isolated rat hearts subjected to ischaemia-reperfusion. *European journal of pharmacology*, 462: 145-154, 2003.
109. De Mello, WC: Intracellular angiotensin II regulates the inward calcium current in cardiac myocytes. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*, 32: 976-982, 1998.
110. Schnee, JM, Hsueh, WA: Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovascular research*, 46: 264-268, 2000.
111. Xu, R, Zhang, Y, Zhang, M, Li, XC, Cai, H, Chen, WQ, Zhu, H, Ge, ZM, Zhang, W: [Effects of losartan, ramipril and their combination on left ventricular remodeling and function in spontaneous hypertensive rats]. *Zhonghua yi xue za zhi*, 85: 3199-3204, 2005.
112. Yan, SH, Hu, HS, Wang, LX, Xing, QC, Cheng, WJ, Xue, M: Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on cardiac innervation and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*, 31: E198-205, 2008.
113. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The New England journal of medicine*, 316: 1429-1435, 1987.

114. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet (London, England)*, 343: 1115-1122, 1994.
115. Pfeffer, MA, McMurray, JJ, Velazquez, EJ, Rouleau, JL, Køber, L, Maggioni, AP, Solomon, SD, Swedberg, K, Van de Werf, F, White, H, Leimberger, JD, Henis, M, Edwards, S, Zelenkofske, S, Sellers, MA, Califf, RM: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine*, 349: 1893-1906, 2003.
116. Streitner, F, Kuschyk, J, Veltmann, C, Mahl, E, Dietrich, C, Schimpf, R, Doesch, C, Streitner, I, Wolpert, C, Borggrefe, M: Predictors of electrical storm recurrences in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 13: 668-674, 2011.
117. Obeyesekere, MN, Chan, W, Stub, D, Prabhu, S, Teo, EP, Toogood, G, Mariani, J, Broughton, A, Kistler, PM: Left ventricular ejection fraction and absence of ACE inhibitor/angiotensin II receptor blocker predicts appropriate defibrillator therapy in the primary prevention population. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 33: 696-704, 2010.
118. Landray, MJ: Sudden death: ACE inhibitors and beta-blockers. *Basic research in cardiology*, 95 Suppl 1: I37-40, 2000.
119. Kuck, KH, Cappato, R, Siebels, J, Ruppel, R: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*, 102: 748-754, 2000.
120. Claro, JC, Candia, R, Rada, G, Baraona, F, Larrondo, F, Letelier, LM: Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *The Cochrane database of systematic reviews*: Cd008093, 2015.
121. Tilz, RR, Lenarczyk, R, Scherr, D, Haugaa, KH, Iliodromitis, K, Purefellner, H, Kiliszek, M, Dagres, N: Management of ventricular tachycardia in the ablation era: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace :*

- European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 20: 209-213, 2018.
122. Sapp, JL, Wells, GA, Parkash, R, Stevenson, WG, Blier, L, Sarrazin, JF, Thibault, B, Rivard, L, Gula, L, Leong-Sit, P, Essebag, V, Nery, PB, Tung, SK, Raymond, JM, Sterns, LD, Veenhuyzen, GD, Healey, JS, Redfearn, D, Roux, JF, Tang, AS: Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *The New England journal of medicine*, 375: 111-121, 2016.
123. Liang, JJ, Yang, W, Santangeli, P, Schaller, RD, Supple, GE, Hutchinson, MD, Garcia, F, Lin, D, Dixit, S, Epstein, AE, Callans, DJ, Marchlinski, FE, Frankel, DS: Amiodarone Discontinuation or Dose Reduction Following Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease. *JACC Clinical electrophysiology*, 3: 503-511, 2017.
124. Erath, JW, Vamos, M, Hohnloser, SH: Effects of digitalis on mortality in a large cohort of implantable cardioverter defibrillator recipients: results of a long-term follow-up study in 1020 patients. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*, 2: 168-174, 2016.
125. Mina, GS, Acharya, M, Shepherd, T, Gobrial, G, Tekeste, M, Watti, H, Bhandari, R, Saini, A, Reddy, P, Dominic, P: Digoxin Is Associated With Increased Shock Events and Electrical Storms in Patients With Implantable Cardioverter Defibrillators. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 23: 142-148, 2018.
126. Lee, AY, Kutyifa, V, Ruwald, MH, McNitt, S, Polonsky, B, Zareba, W, Moss, AJ, Ruwald, AC: Digoxin therapy and associated clinical outcomes in the MADIT-CRT trial. *Heart rhythm*, 12: 2010-2017, 2015.
127. Adelstein, E, Schwartzman, D, Jain, S, Bazaz, R, Saba, S: Effect of digoxin on shocks in cardiac resynchronization therapy-defibrillator patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology*, 113: 970-975, 2014.
128. Guerra, F, Brambatti, M, Nieuwlaat, R, Marcucci, M, Dudink, E, Crijns, H, Matassini, MV, Capucci, A: Symptomatic atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: data from the Euro Heart Survey. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working*

- groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 19: 1922-1929, 2017.
129. Freeman, JV, Simon, DN, Go, AS, Spertus, J, Fonarow, GC, Gersh, BJ, Hylek, EM, Kowey, PR, Mahaffey, KW, Thomas, LE, Chang, P, Peterson, ED, Piccini, JP: Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*, 8: 393-402, 2015.
130. Lam, PH, Bhyan, P, Arundel, C, Dooley, DJ, Sheriff, HM, Mohammed, SF, Fonarow, GC, Morgan, CJ, Aronow, WS, Allman, RM, Waagstein, F, Ahmed, A: Digoxin use and lower risk of 30-day all-cause readmission in older patients with heart failure and reduced ejection fraction receiving beta-blockers. *Clinical cardiology*, 41: 406-412, 2018.
131. Maggioni, AP, Anker, SD, Dahlstrom, U, Filippatos, G, Ponikowski, P, Zannad, F, Amir, O, Chioncel, O, Leiro, MC, Drozd, J, Erglis, A, Fazlibegovic, E, Fonseca, C, Fruhwald, F, Gatzov, P, Goncalvesova, E, Hassanein, M, Hradec, J, Kavoliuniene, A, Lainscak, M, Logeart, D, Merkely, B, Metra, M, Persson, H, Seferovic, P, Temizhan, A, Tousoulis, D, Tavazzi, L: Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*, 15: 1173-1184, 2013.
132. Crespo-Leiro, MG, Segovia-Cubero, J, Gonzalez-Costello, J, Bayes-Genis, A, Lopez-Fernandez, S, Roig, E, Sanz-Julve, M, Fernandez-Vivancos, C, de Mora-Martin, M, Garcia-Pinilla, JM, Varela-Roman, A, Almenar-Bonet, L, Lara-Padron, A, de la Fuente-Galan, L, Delgado-Jimenez, J: Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 68: 785-793, 2015.
133. Blonde, L, Khunti, K, Harris, SB, Meizinger, C, Skolnik, NS: Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Advances in Therapy*, 35: 1763-1774, 2018.
134. Saeed, F, Adil, MM, Kaleem, UM, Zafar, TT, Khan, AS, Holley, JL, Nally, JV, Jr.: Outcomes of In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation in Patients with CKD.

- Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 11: 1744-1751, 2016.
135. Lelakowski, J, Piekarz, J, Rydlewska, A, Majewski, J, Senderek, T, Zabek, A, Malecka, B: Factors predisposing to ventricular tachyarrhythmia leading to appropriate ICD intervention in patients with coronary artery disease or non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Kardiologia polska*, 70: 1264-1275, 2012.
136. McMurray, JJ, Packer, M, Desai, AS, Gong, J, Lefkowitz, MP, Rizkala, AR, Rouleau, JL, Shi, VC, Solomon, SD, Swedberg, K, Zile, MR: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*, 371: 993-1004, 2014.
137. Brunner, S, Guenther, SPW, Lackermair, K, Peterss, S, Orban, M, Boulesteix, AL, Michel, S, Hausleiter, J, Massberg, S, Hagl, C: Extracorporeal Life Support in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 73: 2355-2357, 2019.
138. Rose, EA, Gelijns, AC, Moskowitz, AJ, Heitjan, DF, Stevenson, LW, Dembitsky, W, Long, JW, Ascheim, DD, Tierney, AR, Levitan, RG, Watson, JT, Meier, P, Ronan, NS, Shapiro, PA, Lazar, RM, Miller, LW, Gupta, L, Frazier, OH, Desvigne-Nickens, P, Oz, MC, Poirier, VL: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *The New England journal of medicine*, 345: 1435-1443, 2001.
139. Yao, G, Freemantle, N, Flather, M, Tharmanathan, P, Coats, A, Poole-Wilson, PA: Long-term cost-effectiveness analysis of nebivolol compared with standard care in elderly patients with heart failure: an individual patient-based simulation model. *Pharmacoeconomics*, 26: 879-889, 2008.
140. Chin, KL, Zomer, E, Wang, BH, Liew, D: Cost-Effectiveness of Switching Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction to Sacubitril/Valsartan: The Australian Perspective. *Heart, lung & circulation*, 2019.

## 8 CURRICULUM VITAE

### PERSONALIEN

Name: Tobias Werner Schupp  
Geburtsdatum: 19. Februar 1995  
Geburtsort: Reutlingen  
Familienstand: Ledig  
Vater: Peter E. Schupp, Psychologischer Psychotherapeut  
Mutter: Irmgard Schupp (geb. Pfeifle), Musiklehrerin

### SCHULISCHER WERDEGANG

2001 – 2005 Schlossschule Gomaringen  
2005 – 2013 Karl-von-Frisch-Gymnasium Dusslingen  
21.06.2013 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS14/15 Beginn des Studiums der Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität  
Heidelberg  
09/2016 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10/2019 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
vorr. 2020 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## 9 DANKSAGUNG

Zunächst danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Borggreffe für die Möglichkeit, mein Promotionsvorhaben an der I. Medizinischen Klinik der Fakultät für Medizin Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg durchführen zu können.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Ibrahim Akin für die allzeit sehr gute Betreuung im Rahmen der Dissertation bedanken, aber auch für die Möglichkeit, an den Publikationen und anderen Forschungsprojekten mitwirken zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Behnes, der mich während der gesamten Promotion jederzeit mit Rat und Tat unterstützt hat, mir einerseits viel Fachwissen und statistische Methoden beigebracht hat, mich aber auch darüber hinaus dazu inspiriert hat, zukünftig in der medizinischen Forschung mitwirken zu wollen.

Bei meinen Mit-Doktoranden Linda Reiser, Armin Bollow, Gabriel Taton, Thomas Reichelt, Niko Engelke, Dominik Ellguth und Max von Zworowsky möchte ich mich für die großartige Unterstützung und unkomplizierte Zusammenarbeit bedanken.

Auch möchte ich mich bei den ärztlichen Mitarbeitern Dr. med. Kathrin Weidner, Dr. med. Jonas Rusnak, Dr. med. univ. Julian Müller und Dr. med. Kambis Mashayekhi für die sehr gute Zusammenarbeit bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls meinem guten Freund und Kommilitonen Herrn Patrick Stein, der mir mit wertvollen Hinweisen zur sprachlichen Gestaltung dieser Arbeit zu Seite stand.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, Irmgard und Peter Schupp, sowie bei meinem Bruder Florian und meinen Großeltern für die Unterstützung im Rahmen der Promotion, aber auch während des gesamten Studiums und in allen anderen Lebenslagen sehr herzlich bedanken.