

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied

**Prognostischer Einfluss von Lebensalter, Nieren- und Herzfunktion
bei ICD-Patient:innen mit ventrikulären Tachyarrhythmien**

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

vorgelegt von

Thomas Werner Reichelt

aus
Potsdam
2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. med. Ibrahim Akin

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung.....	3
1.1 Plötzlicher Herztod und Herzrhythmusstörungen.....	3
1.2 Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD): Ein Überblick	8
1.3 Indikationen von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD): Entwicklung und Einfluss der ICD-Therapie.....	10
1.4 Historische Entwicklung der ICD-Therapie	13
1.5 Einfluss des Lebensalters auf rezidivierende ventrikuläre Tachyarrhythmien bei ICD-Patient:innen	15
1.6 Einfluss der Nierenfunktion auf rezidivierende ventrikuläre Tachyarrhythmien bei ICD-Patient:innen	19
1.7 Einfluss der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf rezidivierende ventrikuläre Tachyarrhythmien bei ICD-Patient:innen	20
1.8 Fragestellungen	21
2 Material und Methoden	23
2.1 Datenerhebung	23
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studien	25
2.2.1 Stratifizierung nach Lebensalter.....	26
2.2.2 Stratifizierung nach Nierenfunktion	26
2.2.3 Stratifizierung nach LVEF	27
2.3 Primäre und sekundäre Endpunkte	28
2.4 Statistische Analyse.....	30
3 Ergebnisse.....	32
3.1 Ergebnisse des Patient:innenkollektivs im Alter \leq/\geq 75 Jahre.....	32
3.1.1 Studienpopulation	32
3.1.2 Follow-up Daten, primäre und sekundäre Endpunkte	36
3.2 Ergebnisse des Patientenkollektivs mit chronischer Nierenerkrankung (CKD)	40
3.2.1 Studienpopulation	40

3.2.2 Primäre und sekundäre Endpunkte	43
3.2.3 Cox-Regressionsanalyse	47
3.3 Ergebnisse des Patient:innenkollektivs mit eingeschränkter linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	48
3.3.1 Studienpopulation	48
3.3.2 Primäre und sekundäre Endpunkte	51
3.3.3 Cox-Regressionsanalyse	55
4 Diskussion	56
4.1 Prognostischer Einfluss des Lebensalters	57
4.2 Prognostischer Einfluss der Nierenfunktion	64
4.3 Prognostischer Einfluss der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	68
4.4 Studienlimitierungen	72
5 Zusammenfassung.....	74
6 Literaturverzeichnis	77
7 Publikationen.....	101
8 Curriculum Vitae.....	108
9 Danksagung.....	109

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AED	Automatisierter externer Defibrillator
ATP	Antitachykarde Stimulationstherapie (engl.: antitachycardia pacing)
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
BrS	Brugada-Syndrom
CKD	Chronische Nierenerkrankung (engl.: chronic kidney disease)
CPR	Kardiopulmonale Reanimation (engl.: cardiopulmonary resuscitation)
CPVT	Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (engl.: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia)
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator-Funktion (engl.: cardiac resynchronization therapy)
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
EF	Ejektionsfraktion
ES	Elektrischer Sturm (engl.: electrical storm)
ESC	Europäische Fachgesellschaft für Kardiologie (engl.: European Society of Cardiology)
KI	Konfidenzintervall
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
Log	Logarithmiert

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NICMP	Nicht-Ischämische Kardiomyopathie
nsVT	Nicht-anhaltende VT (engl.: non-sustained VT)
NYHA	New York Heart Association
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICMP	Ischämische Kardiomyopathie
IQR	Interquartilsabstand (engl.: interquartile range)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl.: randomized controlled trial)
SCD	Plötzlicher Herztod (engl.: sudden cardiac death)
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (engl.: standard error of the mean)
s-ICD	Subkutan implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
VT	Ventrikuläre Tachykardie
VTA	Ventrikuläre Tachyarrhythmie
VF	Kammerflimmern (engl.: ventricular fibrillation)

1 EINLEITUNG

1.1 Plötzlicher Herztod und Herzrhythmusstörungen

Der plötzliche Herztod (SCD, engl.: sudden cardiac death) ist weltweit für 15-20% aller^{1, 2} und für bis zu 50% aller auf kardiovaskulären Erkrankungen beruhenden Todesfälle verantwortlich.³ Bei einem plötzlichen Herztod kommt es zu einem Herz-Kreislauf-Versagen, bei dem das Herz völlig unerwartet die Herzaktivität einstellt. Die Bezeichnung plötzlicher Herztod wird dann verwendet, wenn bei der verstorbenen Person entweder zu Lebzeiten eine angeborene oder erworbene Herzerkrankung diagnostiziert wurde oder wenn eine Autopsie nach dem Tod eine kardiale oder vaskuläre Anomalie als Ursache bestätigt hat.⁴ Zudem darf in der Autopsie kein Anhalt für eine offensichtliche extrakardiale Genese als wahrscheinliche Todesursache vorliegen. Abzugrenzen ist dagegen der plötzliche Herztod von einem plötzlichen Tod. Ein plötzlicher Tod wird allgemein als ein unerwartetes und nicht-traumatisches Ereignis beschrieben, der bei einer scheinbar gesunden Person beobachtet innerhalb einer Stunde oder unbeobachtet innerhalb von 24 Stunden eintritt. Der SCD tritt häufig infolge von ventrikulären Tachyarrhythmien auf, die typischerweise vorher auftreten bzw. vor dessen Eintreten abzuleiten sind. Ferner sollte der SCD vom überlebten Herzstillstand abgegrenzt werden (im Englischen „aborted cardiac arrest“). Dieser ist durch einen hämodynamischen Kreislaufstillstand gekennzeichnet, der mit einer PEA (pulslose, elektrische Aktivität), einer Asystolie oder ventrikulären Tachyarrhythmien einhergehen kann. Er tritt innerhalb einer Stunde nach dem Auftreten akuter Symptome auf und wird dank Reanimationsmaßnahmen überlebt.^{5 4}

Der SCD ist besonders tragisch, da der unerwartete Verlust einer nahestehenden Person eine erhebliche psychologische Belastung für Angehörige und Freunde darstellt.

Um die Inzidenz des SCD zu erfassen, wurden standardisierte Definitionen für den SCD erarbeitet.⁶ Erst dadurch wurde es möglich, epidemiologische Studien aus den Niederlanden, USA, Irland, Südafrika, sowie China zu vergleichen und eine Mortalitätsrate von 40-100 Fällen pro 100.000 Personen in der Allgemeinbevölkerung zu ermitteln. Die geschätzte Inzidenz des SCD wird demzufolge je nach

Quellenangabe mit 0,1-0,2% pro Jahr in der Gesamtbevölkerung angegeben.⁷⁻¹² Bezogen auf Deutschland versterben jährlich circa 80.000-100.000 Menschen an einem SCD, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.¹³

Dennoch muss berücksichtigt werden, dass aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes von einer hohen Dunkelziffer des SCD auszugehen ist. Dies liegt vor allem an verschiedenen, nicht vergleichbaren Studienkohorten mit unterschiedlichen Fallzahlen, die vergleichende Analysen erschweren.¹⁴⁻¹⁶ Zusätzlich wird durch eine fehlende Standardisierung von Notarztprotokollen, geringen Autopsieraten und Datenregistern im internationalen Vergleich eine genaue Schätzung der jährlichen Inzidenz des SCD erschwert. So haben Kapusta et al. in ihrer Analyse festgestellt, dass die Autopsieraten auch gegenwärtig zu gering sind^{17, 18}, obwohl die Notwendigkeit zur umfassenden Autopsie bei einem unerwarteten plötzlichen Tod vor dem 50. Lebensjahr in den aktualisierten Leitlinien empfohlen wird.¹⁹ Zudem lassen verfügbare Notarztprotokolle vermuten, dass der außerklinische SCD in China im Vergleich (52,5 pro 100.000 Personenjahre) seltener gemeldet wird als in Europa (86,4 pro 100.000 Personenjahre), Nordamerika (98,1 pro 100.000 Personenjahre) und Australien (111,9 pro 100.000 Personenjahre).²⁰

Die Ursachen für den SCD sind vielschichtig und können detaillierter in der **Abbildung 1** (Seite 5) entnommen werden. Ferner werden diese maßgeblich vom Alter und Geschlecht der Patient:innen beeinflusst.²¹ Während sich in der jüngeren Bevölkerung Kardiomyopathien, Myokarditiden, angeborene Herzfehler oder Ionenkanalerkrankungen hervorheben (siehe **Abb. 2**, Seite 6)^{6, 22-26}, dominieren in der älteren Gesellschaft chronische und degenerative Erkrankungen, wie die Koronare Herzkrankheit (KHK), Herzklappenerkrankungen oder die Herzinsuffizienz.^{6, 11, 15, 27, 28} Die KHK ist für 75-80% aller SCD in der westlichen Welt verantwortlich.^{27, 29} Bereits in der Framingham-Studie konnte eine Korrelation zwischen einer vorbestehenden KHK und dem SCD gefunden werden. Für KHK-Patient:innen besteht demnach ein 5,3-fach erhöhtes Risiko einen SCD zu erleiden. Dieses Risiko erhöht sich sogar um das 10-fache bei männlichen Patient:innen mit einem akuten Myokardinfarkt^{27, 30}, da im Rahmen des Akutstadiums eines Myokardinfarktes oder aufgrund chronischer Vernarbungen die Gefahr von ventrikulären Tachyarrhythmien ansteigt.^{31, 32}

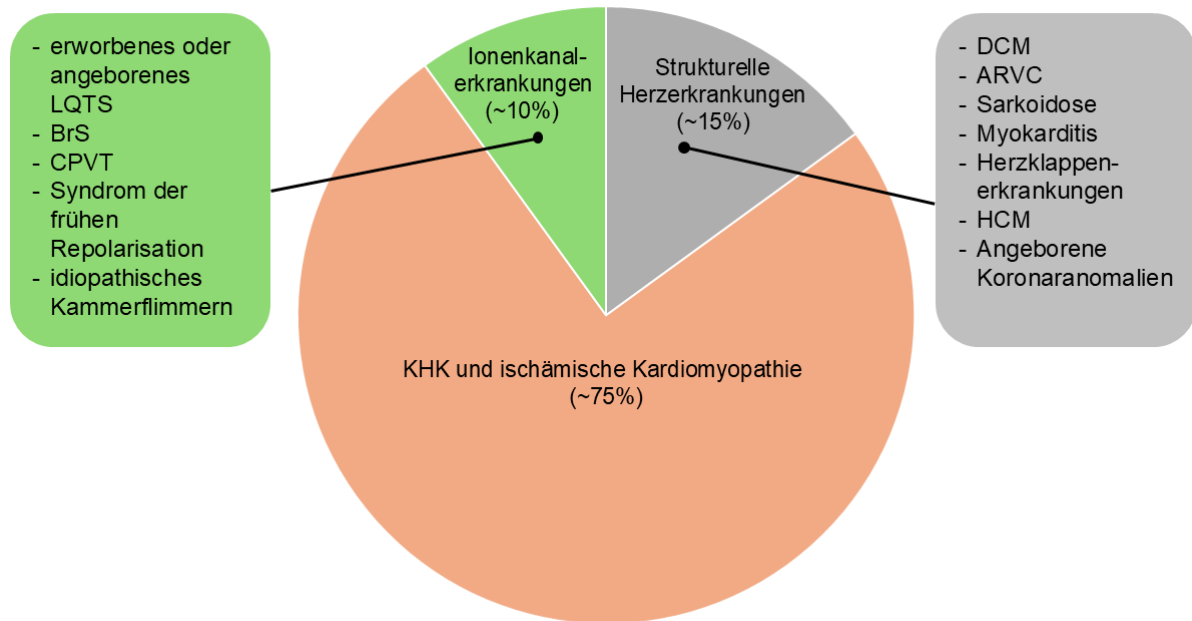


Abb. 1: Verteilung der Ursachen für den plötzlichen Herztod in der Allgemeinbevölkerung weltweit (LQTS, Long-QT-Syndrom; BrS, Brugada-Syndrom; KHK, Koronare Herzkrankheit; DCM, Dilatative Kardiomyopathie; ARVC, Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; eigene Darstellung; nach Yousuf, O, Chrispin, J, Tomaselli, GF, Berger, RD: Clinical management and prevention of sudden cardiac death. Circ Res, 116: 2020-2040, 2015).

Weitere häufige Ursachen des SCD sind Ionenkanalerkrankungen sowie Kardiomyopathien.³³ Die Kardiomyopathie ist ein Überbegriff für eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sich durch eine muskuläre Dysfunktion des Herzens auszeichnet und durch eine elektrische oder mechanische Störung des Myokards verursacht wird.³⁴ Häufig geht eine Kardiomyopathie mit einer Dilatation oder einer Hypertrophie des Herzmuskels einher. Es gibt primäre, also angeborene sowie sekundäre Formen die durch Toxine oder als Folge von Infektionen auftreten können. Die dilatative Kardiomyopathie ist die häufigste Form und kann sowohl genetisch bedingt sein als auch sekundär im Rahmen einer viralen Myokarditis oder durch Einfluss toxischer Substanzen (z.B. Alkoholabusus) auftreten. Von der dilatativen Kardiomyopathie ist die hypertroph (obstruktive) Kardiomyopathie, die restriktive Kardiomyopathie, die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie sowie die Tako-Tsubo Kardiomyopathie und die Non-compaction Kardiomyopathie abzugrenzen.^{34, 35} Zusätzlich zu den genannten Kardiomyopathien wurde in den neuen Leitlinien der dilatativen Kardiomyopathie die hypokinetic non-dilated

cardiomyopathy ergänzt.¹⁹ Kardiomyopathien sind insgesamt für ca. 10-15% der SCD-Fälle verantwortlich.³³

Darüber hinaus können Ionenkanalerkrankungen, die aufgrund von Dysbalancen in der Erregungsweiterleitung der Kardiomyozyten zu ventrikulären Tachyarrhythmien führen können, Ursache eines SCD sein.^{27, 33} Die wichtigsten Vertreter dieser Subgruppe sind das Brugada-Syndrom (BrS), das erworbene oder angeborene Long-QT-Syndrom, katecholaminerge polymorphe VT (CPVT), das Syndrom der frühen Repolarisation und idiopathisches Kammerflimmern.³⁶⁻³⁹

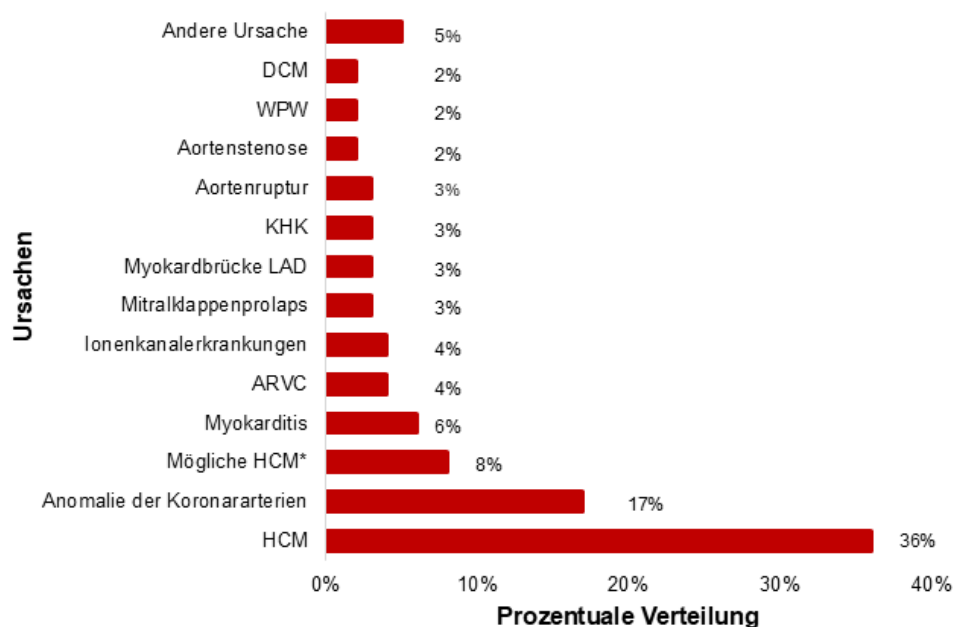


Abb. 2: Verteilung der Ursachen für den plötzlichen Herztod bei 690 jungen Athlet:innen in den USA von 1980-2006 (* bei der Obduktion angesehen als möglicher (nicht definitiver) Hinweis auf eine hypertrophe Kardiomyopathie mit leicht erhöhter Dicke der linken Ventrikelwand (18 ± 4 mm) und ein erhöhtes Herzgewicht (447 ± 76 g); DCM, Dilatierte Kardiomyopathie; WPW, Wolff-Parkinson-White-Syndrom; KHK, Koronare Herzkrankheit; LAD; Ramus interventricularis anterior, engl.: left anterior descending artery; ARVC, Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; eigene Darstellung; nach Maron, BJ, Doerer, JJ, Haas, TS, Tierney, DM, Mueller, FO: Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 119: 1085-1092, 2009.

In neueren Studien wurde das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) als weiteres kardiovaskuläres Risiko hinsichtlich eines SCD untersucht. Dabei konnten Heilbrunn et al. für Patient:innen mit OSAS ein zweifach erhöhtes Risiko für einen SCD identifizieren.⁴⁰ Ähnliche Ergebnisse zeigt die Studie von Fonseca et al., bei der sich die Mortalität bei Patient:innen mit OSAS um 61% erhöht.⁴¹

Es werden etwa 75-90% der SCD durch ventrikuläre Tachyarrhythmien hervorgerufen, nur ein kleiner Teil entfällt auf plötzliche Bradykardien bzw. der Asystolie.⁴² Die genauen Mechanismen der Entstehung ventrikulärer Tachyarrhythmien und die damit verbundenen klinischen Einflussfaktoren sind weiterhin unvollständig erforscht. In der Regel werden diese ausgelöst durch abnorme Automatiezentren im Ventrikelmyokard, durch getriggerte Aktivität in Form von depolarisierenden Nachpotentialen oder auch, insbesondere im Fall von strukturellen Herzerkrankungen, durch kreisende Erregungen.^{43, 44} Sogenannte transiente Faktoren wie die myokardiale Ischämie und Reperfusionsstörungen, Alkoholkonsum, Elektrolytentgleisungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) Azidose, Hypoxämie, toxische Medikamentenwirkungen, hämodynamische Instabilität, sowie neurophysiologische Faktoren spielen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Diese können das Auftreten des SCD begünstigen.^{21, 45-47} Untersuchungen haben ergeben, dass der arrhythmogene plötzliche Herztod üblicherweise mit einer pulslosen ventrikulären Tachykardie beginnt, welche dann mit fortlaufender Zeit in Kammerflimmern degeneriert und schließlich in eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) oder Asystolie übergeht⁴⁸. Bei all diesen EKG-Befunden liegt ein hämodynamisches Kreislaufversagen vor, das ohne sofortige Reanimationsmaßnahmen zum Multiorganversagen und schließlich zum Tod führt. Der im Rahmen einer Reanimation erhobene Primärrhythmus hat jedoch große Auswirkungen auf die Prognose. Bei einem außerklinischen Herzstillstand liegt das 30-Tage Überleben bei 9-20% im Falle von VT/VF als Primärrhythmus. Liegt eine Asystolie oder eine pulslose elektrische Aktivität als erstes dokumentiertes EKG vor, sinkt das Überleben auf respektive 1,5-3%.⁴⁹ Der wichtigste prognostische Faktor ist dabei das rasche Einleiten von Reanimationsmaßnahmen und eine schnelle Therapie, auch um ein Degenerieren von VT/VF in eine Asystolie oder PEA zu verhindern.^{19, 49} Während bei einer pulslosen ventrikulären Tachykardie und beim Kammerflimmern noch eine elektromechanische Kopplung besteht, lässt sich bei der PEA keine Kontraktion am Herzmuskel mehr darstellen. Bei einer Asystolie ist es bereits zum vollständigen Stillstand einer Erregungsausbreitung gekommen. Dementsprechend stehen bei der pulslosen VT und Kammerflimmern mehrere medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, um eine geordnete Herzaktion wiederherzustellen.⁵⁰ Dabei gilt es aufgrund des großen Einflusses auf die Prognose die frühe elektrische Defibrillation hervorzuheben.⁵¹ Bei

einer Asystolie oder PEA hingegen besteht nur die Hoffnung durch eine Gabe von hochdosiertem Epinephrins, das Herz wieder in einen therapierbaren Rhythmus zu überführen.⁵⁰

Der Datenlage zufolge ist die Überlebenswahrscheinlichkeit am höchsten, wenn unmittelbar nach Eintreten des Herz-Kreislauf-Stillstandes Reanimationsmaßnahmen eingeleitet werden und eine Defibrillation innerhalb von drei Minuten nach dem Kollapsereignis erfolgt.⁵² Auf Grundlage dieser Erkenntnisse ist die Verfügbarkeit von automatischen externen Defibrillationen (AED) in der Öffentlichkeit und die Versorgung von Hochrisikopatient:innen mit implantierbaren Defibrillatoren seit Jahren ein Grundstein in der Prävention des plötzlichen Herztodes.¹⁹

1.2 Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD): Ein Überblick

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche Maßnahmen entwickelt, um das Risiko eines SCD zu reduzieren. Dazu gehören eine spezielle Ausbildung und Ausrüstung von Sanitätern für die präklinische Phase, regelmäßiges Training des Reanimationsalgorithmus und die Behandlung nach der Reanimation in spezialisierten Zentren mit multidisziplinärer intensivmedizinischer Betreuung.⁴ Die meisten SCD sind auf ventrikuläre Tachyarrhythmien zurückzuführen und deren Therapie richtet sich nach der Schwere der Arrhythmie, der zugrunde liegenden Ursache und nach den Begleiterkrankungen eines jeden Patienten oder einer jeden Patientin.⁴ So ist in der Akutbehandlung einer instabilen ventrikulären Tachyarrhythmie die sofortige elektrische Kardioversion bzw. Defibrillation indiziert und lebensrettend.⁵⁰ Ebenso können Antiarrhythmika wie Amiodaron oder Lidocain in der Notfallsituation eingesetzt werden, um die Herzfrequenz zu normalisieren.⁵³ Ferner gehören zu den leitliniengerechten Behandlungsempfehlungen die perkutane Koronarintervention bzw. Bypass-Operation zur Revaskularisation bei ischämischen Ursachen, eine optimale Pharmakotherapie und eine Katheterablation von VT.⁴ Darüber hinaus wurden verbesserte Risikostratifizierungen und die Therapie mit implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) eingeführt.

Diese ICD-Systeme waren zu Beginn ihrer Entwicklung allerdings nicht nur schwer, sondern ähnelten in ihrer Größe eher Pflastersteinen. In der heutigen Zeit sind die modernen ICD-Systeme etwa so klein wie eine Streichholzschachtel. Das titanhaltige

ICD-System besteht im Wesentlichen aus zwei Komponenten: Zum einen aus dem Gehäuse, welches subkutan je nach Voraussetzungen entweder oberhalb oder submuskulär unterhalb des linken Brustmuskels eingesetzt wird und zum anderen aus mehreren Elektrodenkabel, die durch Punktion der Vena cephalica oder der Vena subclavia über die Vena cava superior bis in die Herzzinnenräume verlaufen. Abhängig von der Art des Systems können entweder nur eine oder mehrere Sonden implantiert werden. Auf diese Weise entsteht ein elektrisches Feld, in dem geordnete Impulse zwischen dem Aggregat und den Elektroden hin und her gesendet werden. Durch diesen Aufbau besitzt ein ICD-System die Fähigkeit zur Überwachung des Herzrhythmus, zur Detektion lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen und wenn nötig zur direkten Intervention. Dabei können je nach System und individueller Programmierung drei therapeutische Funktionen unterschieden werden: Ein sogenanntes antitachykardes Pacing (ATP) zum Beenden stabiler ventrikulärer Tachykardien (VT); die Schockabgabe bei ineffektiver Überstimulation oder direkt bei Kammerflimmern; die antibradykarde Schrittmacherfunktion.⁵⁴ Das ATP kann sehr wirkungsvoll sein. Mehr als 90% aller ventrikulären Tachyarrhythmien werden dadurch terminiert. Bei der Detektion von Kammerflimmern wird dieses durch eine Schockabgabe sogar in 98% der Fälle beendet.^{55, 56} Durch die nachweislich signifikante Senkung der Sterblichkeit bei gefährdeten Patient:innen in den erwähnten Studien ist die ICD-Therapie ein fester Bestandteil der Behandlung zur Vermeidung des SCD. Selbst in extremen Situationen, wie bei einem 38-jährigen Patient, der während eines Fallschirmsprungs Kammerflimmern erlitt, kann der Defibrillator lebensrettend sein.⁵⁷ Trotz alledem muss berücksichtigt werden, dass bei 5-15% aller ICD-Patient:innen operationsbedingte Akutkomplikationen wie ein Pneumothorax, Nachblutungen, Infektionen, Sondendislokationen oder im Verlauf weitere technische Defekte auftreten können, die einen Aggregatwechsel zur Folge haben können.⁵⁸⁻⁶⁰ Eine weitere Problematik der ICD-Therapie ist die inadäquate Schocktherapie bei falscher Arrhythmieerkennung oder durch Sondendefekte.^{60, 61} Auch zeigen einige Fallberichte inadäquate Schockabgaben durch externe Interferenzen.⁶²⁻⁶⁴ Besonders aufgrund von transvenösen Elektrodenproblemen um bis zu 20%⁶⁵ werden seit einigen Jahren vermehrt subkutane ICD-Systeme (s-ICD) für selektionierte Patient:innenkollektive implantiert und finden sich bereits heute in den Leitlinien wieder.^{4, 19} Bei dem s-ICD handelt es sich um ein System, bestehend aus einem ICD-Aggregat und einer Elektrode, das vollständig extrakardial bzw.

extrathorakal implantiert wird. Der s-ICD bietet eine vollwertige ICD-Funktionalität und hat in Studien und Registern eine vergleichbare Schockeffektivität und Sicherheit im Vergleich zu transvenösen ICD gezeigt.⁶⁶⁻⁶⁸ Grundsätzlich sind alle Patient:innen, die eine ICD-Indikation haben, auch für einen s-ICD geeignet, mit Ausnahme von Patient:innen, bei denen eine VT mit einer Herzfrequenz von weniger als 170 Schlägen pro Minute auftritt oder eine Indikation für Pacing oder eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) besteht. Vor allem junge Patient:innen mit Ionenkanalerkrankungen und einer langen Lebenserwartung, Patient:innen nach Infektionen sowie solche, die eine ICD-Therapie zur Primärprophylaxe benötigen, sind Patient:innengruppen, die von einem s-ICD profitieren können. Ferner sind Patient:innen mit einem unmöglichen Gefäßzugang aufgrund venöser Thrombosen der oberen Extremitäten, mechanischem Trikuspidalklappenersatz oder früheren Elektrodenproblemen für einen s-ICD geeignet.⁶⁹ Im Vergleich zum transvenösen ICD ist allerdings die Möglichkeit zur antibradykarden Stimulation oder antitachykarden Überstimulation nicht gegeben. Ein weiteres ICD-System ist die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT). Sie ist indiziert bei Patient:innen mit einer LVEF $\leq 35\%$ und Herzinsuffizienzsymptomen bei gleichzeitigem Linksschenkelblock.⁷⁰ Bei diesen Patient:innen kommt es aufgrund der intraventrikulären Leitungsverzögerung zu einer asynchronen Kontraktion der Herzkammern. Der CRT sorgt dafür, dass neben der herkömmlichen Stimulation des rechten Ventrikels auch der linke Ventrikel gleichzeitig stimuliert wird. Dies erfolgt in der Regel durch eine Sonde, die im linken Koronarsinus platziert wird, wodurch eine biventrikuläre Stimulation ermöglicht wird. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei dieser selektiven Patient:innengruppe die Symptome verbesserten und es zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität kommt.^{71, 72}

1.3 Indikationen von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD): Entwicklung und Einfluss der ICD-Therapie

Die ICD-Therapie ist trotz verbesserter medikamentöser Therapieoptionen seit etwa 25 Jahren fester Bestandteil der leitliniengerechten Prävention des SCD.^{4, 19} Mittlerweile zählen die Implantation von ICD zusammen mit den Herzschrittmachern zu den häufigsten durchgeführten operativen Eingriffen in Deutschland. Laut dem Herzbericht 2017 wurden allein in Deutschland im Jahr 2016 knapp 29.000 ICD

10

implantiert (Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2017). Weltweit werden rund 100.000 ICD-Systeme pro Jahr und summativ seit Mitte der 90er Jahre circa eine Million implantiert. Ungeachtet dieses bemerkenswerten Aufstieges in den letzten Dekaden muss stets die zugrunde liegende Herzerkrankung selbst behandelt werden. Dabei lassen sich zwei wesentliche Indikationen unterscheiden: Die Primärprävention und die Sekundärprävention. Die ICD-Therapie zur Primärprävention wird bei Patient:innen angewendet, die ein hohes Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen haben, aber noch keinen Herzstillstand oder eine ventrikuläre Tachyarrhythmie erlitten haben. Zusätzlich weisen diese Patient:innen eine höhergradige Herzinsuffizienz und eine dauerhaft eingeschränkte Herzfunktion (LVEF < 35%) auf. Die ICD-Therapie zur Sekundärprävention hingegen ist bei Patient:innen empfohlen, die einen Herzstillstand oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmie überlebt haben, um erneute Ereignisse zu verhindern.^{4,}

¹⁹ Besonders in den ersten Jahren wurden die meisten ICD-Systeme bei stattgehabten ventrikulären Tachyarrhythmien sekundärprophylaktisch implantiert. Heutzutage werden im Gegensatz dazu 72% der ICD primärpräventiv implantiert (Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2017). Neuzner et al.⁷³ beschreiben diesen Wandel in ihrem Bericht unter anderem dadurch, dass die Überlebensraten von Patient:innen nach Herzstillstand außerhalb einer Klinik besonders schlecht sind.^{15, 21, 74} So heißt es, dass unter diesen Umständen bei alleiniger Beibehaltung der Sekundärprävention der Einsatz eines ICD zur Vermeidung eines SCD keinen gesundheitsmedizinisch relevanten Nutzen erreicht hätte, da sich eine hohe Anzahl an SCD in der Population der scheinbar herzgesunden Patient:innen mit einem geringen individuellen Risiko befindet.⁷³ Allerdings sind viele Patient:innen aufgrund mangelnder bzw. noch nicht etablierter Risikomarker einer ICD-Primärprävention nach den Leitlinien nicht zuführbar. Lediglich 5-10% der Patient:innen weisen arrhythmogene und 7-15% hämodynamische Risikomarker (bspw. Vorhofflimmern, Alter >70 Jahre, QRS-Komplex > 120ms, New York Heart Association-Stadium >II) auf⁷⁴⁻⁷⁸, für die eindeutige Leitlinienempfehlungen zur Primärprävention bestehen.

Um den Nutzen der primärpräventiven ICD-Therapie zu belegen, wurden mehrere Studien durchgeführt.⁷⁹⁻⁸³ Diese konnten bei Patient:innen mit einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-III, einer reduzierter LV-Funktion (< 35%) und einer strukturellen Herzerkrankung sowohl eine Reduktion des SCD als auch der Gesamtmortalität

zeigen. In der MADIT-II-Studie (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) konnte beobachtet werden, dass die Patient:innen im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie vor allem im Verlauf und weniger in der Akutphase nach einem Herzinfarkt von einer präventiven ICD-Implantation profitieren.⁸⁴ In der Follow-up Studie von Goldenberg et al. wurde nachgewiesen, dass Patient:innen mit einem ICD eine geringere Gesamtmortalität von 49% aufwiesen, verglichen mit 62% in der Gruppe ohne ICD (**Abb. 3**, Seite 13). Dieser prognostische Vorteil konnte bei über 1200 Patient:innen nachgewiesen werden.

Dies wurde ebenfalls in der DINAMIT-Studie (The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial)⁸⁵ sowie einer weiteren Studie von Steinbeck et. al. deutlich.⁸⁶ Die Patient:innen, die frühzeitig nach Myokardinfarkt einen ICD erhielten, hatten prognostisch keine Verbesserung hinsichtlich der Gesamtmortalität im Vergleich zu den medikamentös behandelten Patient:innen. Dieser zeitliche Faktor von 40 Tagen bzw. 6 Wochen bei Postinfarktpatient:innen wurde in den Leitlinien berücksichtigt.^{4, 19} Die DANISH-Studie (Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic) konnte bei Patient:innen mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie eine Reduktion (NICMP) des SCD zeigen, allerdings erbrachte die primärprophylaktische ICD-Implantation keinen altersunabhängigen Überlebensvorteil, wodurch in den aktuellen Leitlinien die Empfehlung zur ICD-Implantation bei Patient:innen mit einer NICMP herabgestuft wurde.^{19, 87}

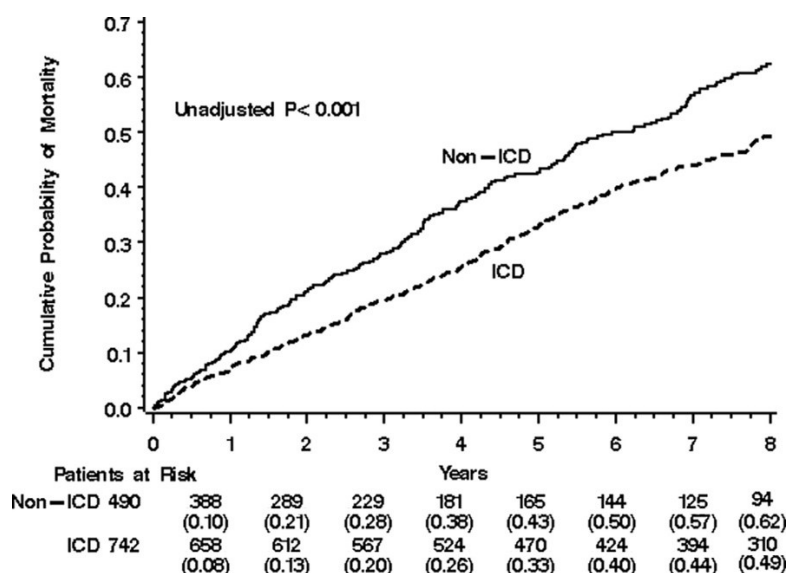


Abb. 3: Ergebnisse der 8-jährigen Follow-up Studie von „Multicenter Automatic Implantation Trial II“ (MADIT-II): Mit freundlicher Genehmigung von Ilan Goldenberg, John Gillespie, Arthur J Moss, W Jackson Hall, Helmut Klein, Scott McNitt, Mary W Brown, Iwona Cygankiewicz, Wojciech Zareba; Long-Term Benefit of Primary Prevention with an Implantable Cardioverter-Defibrillator: An Extended 8-Year Follow-Up Study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*, 2010 Sep 28;122(13):1265-71.

Blickt man auf die Empfehlungen zur sekundärprophylaktischen ICD-Therapie, so basiert die wissenschaftliche Evidenz seit Jahren auf den drei großen AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators study)-, KIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study)- und CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg)-Studien.⁸⁸⁻⁹⁰ Dort zeigte sich eine Reduktion der arrhythmischen Mortalität um 50% und 28% der Gesamtmortalität.⁹¹

1.4 Historische Entwicklung der ICD-Therapie

Der erste ICD wurde im Jahre 1980 von Michel Mirowski und Morton Mower erfolgreich implantiert.⁹² Die Faszination an der Elektrizität in der Medizin liegt allerdings schon mehrere Jahrtausende zurück. Bereits 40 n. Chr. nutzten die ersten Mediziner Stromimpulse von Fischen für die Behandlung von Patient:innen. In der Folgezeit beschäftigten sich immer mehr Forscher:innen, wie bspw. Johann Gottlob Krüger im Jahre 1744, mit dem Einfluss von Elektrizität auf das menschliche Herz. Unter anderen wurde eine Kondensationsflasche entwickelt, die Leidener Flasche, welche elektrische Stromschläge durch die Ladung der enthaltenen Metallteile

abgeben konnte. Diese Experimente hatten jedoch noch keinen therapeutischen Effekt. Elektrizität wurde erstmals 1788 in der medizinischen Therapie eingesetzt, als Charles Kite mit Hilfe des Ramsden-Generators eine Defibrillation durchführte und damit den Grundstein für die Entwicklung des Defibrillators legte.⁹³ Im 19. Jahrhundert folgten mehrere Versuche, um herauszufinden, welchen Einfluss eine elektrische Stimulation auf ein Kammerflimmern haben könnte. So etablierte der Arzt Alfred Vulpian, der auch 1856 das Adrenalin entdeckte, den Begriff des „Fibrillierens“ in seinen Arbeiten. Einen wesentlichen Anteil zur Entwicklung des Defibrillators leistete des Weiteren William Kouwenhoven. Mit seinen Experimenten an Hunden demonstrierte er, dass durch einen zweiten elektrischen Schock das Kammerflimmern unterbrochen werden kann. In der Folge gelang Claude Beck 1947 erstmals die Wiederbelebung am offenen Herzen während einer Operation.⁹⁴ Im Jahre 1956 führte der Amerikaner Paul Zoll die erste transthorakale Defibrillation durch⁹⁵ und in den darauffolgenden Jahren entwickelte Kouwenhoven mit seinen Kollegen den ersten portablen Defibrillator, der allerdings noch 90 Kilogramm wog.⁹⁶ ⁹⁷ 1969 schaffte der bereits erwähnte Michel Mirowski den Durchbruch. Es waren allerdings noch weitere elf Jahre notwendig, um die Technik des ICD voranzutreiben und den ersten Defibrillator in einen Menschen zu implantieren. Seit 1993 ist es zudem möglich und noch immer Standard, die ICD-Sonde transvenös ins Herz zu implantieren.

Anhand mehrerer Forschungszentren wurde stetig an der Verbesserung des ICD gearbeitet, so dass vor allem die Größe, die Batteriekapazität und die Funktionalität der Geräte optimiert wurde. In den 90er Jahren des letzten Jahrtausends kamen erste automatische externe Defibrillatoren (AED) auf den Markt, Zweikammersysteme wurden hergestellt und eine Schrittmacherfunktion wurde in den ICD-Systemen integriert. Aus diesem Grund ist es heutzutage möglich, dass jeder ICD (ausgenommen s-ICD) bei Bedarf zusätzlich als erregungsbildendes Zentrum dienen kann.

1.5 Einfluss des Lebensalters auf rezidivierende ventrikuläre Tachyarrhythmien bei ICD-Patient:innen

Es ist bekannt, dass die Bevölkerung in Deutschland altert. In Deutschland waren 2013 15% der Bevölkerung 65 Jahre oder älter beziehungsweise 5% der Bevölkerung 80 Jahre und älter. Im Vergleich zur Nachkriegszeit hat sich besonders der Anteil der älteren Bevölkerung in den letzten Jahren stetig erhöht. Vorausberechnungen für das Jahr 2060 zufolge, werden in Zukunft prozentual noch mehr ältere Menschen in Deutschland leben (**Abb. 4, Abb. 5** / Seite 18). Dieser Altersstrukturwandel wird sich auch im Gesundheitssystem widerspiegeln. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patient:innen mit Herzerkrankungen in diesen Altersklassen noch wesentlich größer ist. Da das Alter als der Hauptrisikofaktor für viele Krankheiten gilt, gewinnt die geriatrische Medizin zunehmend an Bedeutung. Mehrere Studien unterstreichen, dass das Alter der dominierende Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Da jedoch die Menschen nicht in der gleichen Geschwindigkeit altern, muss man das chronologische Alter vom biologischen Alter abgrenzen. Das chronologische Alter bezieht sich lediglich auf den zeitlichen Aspekt des Lebens, wohingegen das biologische Alter den Funktionsabfall mit seinen unterschiedlichen Mechanismen beschreibt.¹⁰¹ Auf einer Weise kann man interindividuell Unterschiede auf molekularer Ebene feststellen, wie beispielsweise die Länge der Telomere oder epigenetische Veränderungen wie Methylierung der DNA oder verschiedene Entzündungslevel, die ursächlich für chronische Erkrankungen sein können. Andererseits führen auch strukturelle Veränderungen zur Diversität des biologischen Alters durch beispielsweise Unterschiede des Bindegewebes aufgrund von Pathologien des Elastins oder Kollagens. Dadurch lässt die Dehnbarkeit der Gefäße nach, was in der Folge zu einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen und ebenso der arteriellen Hypertonie führt. Beide Erkrankungen können sich gegenseitig verstärken, was mit fortlaufender Lebensdauer mit einer höheren Mortalität assoziiert ist.¹⁰¹

Besonders die Arbeit von Niccoli et al. zeigt mehrere Erklärungen zum Verständnis des vaskulären Alters auf. Die Signalwege auf Zellebene wie ILS (insulin like growth factor signaling) oder TOR (target of rapamycin) spielen für den Stoffwechsel und in der Regulation der Herzfunktion eine wichtige Rolle. Insulin ist das zentrale Hormon

zur Steuerung des Zucker- und Fettstoffwechsels und führt evolutionär betrachtet zu einer Speicherung der Glukose in insulinabhängigen Geweben und dadurch zur Bereitstellung von Energie in notwendigen Phasen der Nahrungsknappheit. In der heutigen Zeit des Nahrungsüberschusses kombiniert mit Bewegungsmangel, kann die daraus resultierende erhöhte Insulinsekretion zur Einlagerung vom viszeralen Fett und einer Insulinresistenz führen. Das hat zum einen Einfluss auf die Entstehung von Atherosklerose und zum anderen können sogenannte nährstoffsensorische Bahnen direkt auf das Herz und seine Funktion einwirken.⁹⁸ Das Herz reagiert auf Insulin und kann auf eine Insulinresistenz mit kardialem Umbau und systolischer Dysfunktion antworten.¹⁰² ILS fördert die vaskuläre Reperfusion und erhöht die Glukoseverfügbarkeit¹⁰³, während die Adenosinmonophosphatkinase die Glykolyse stimuliert und die Energiehomöostase aufrechterhält, wodurch das Herz vor ischämischen Schaden geschützt wird. Eine langfristige ILS Stimulation kann allerdings zu einer pathologischen Hypertrophie und einer Herzinsuffizienz führen.¹⁰⁴ Dadurch steigen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität mit zunehmendem Alter. Neben diesen Unterschieden auf zellulärer und struktureller Ebene, gibt es noch weitere Faktoren, die einen Einfluss auf das biologische Alter ausüben. So haben Frauen eine höhere Lebenserwartung als Männer, was einerseits zellulär durch längere Telomere und weniger DNA-Schäden begründet werden kann und andererseits scheinen sowohl das Östrogen als auch das niedrigere Testosteron für diesen Umstand eine vaskuloprotektive Rolle zu spielen.¹⁰¹ Des Weiteren ist bekannt, dass bereits intrauterin das biologische Alter des neuen Individuums durch beispielsweise Rauchen oder anderen Drogenkonsums beeinflusst werden kann.¹⁰⁵ Ebenso zeigen mehrere Studien, dass mangelnde Bewegung als auch ungesunde Ernährung das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen erhöht.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Ventrikuläre Tachyarrhythmien häufen sich mit zunehmendem Alter.^{100, 109} In diesem Zusammenhang hat sich die Versorgung mit ICD-Systemen als therapeutischer Grundstein zu einer wirksamen Prävention für die Vermeidung des SCD entwickelt. Mehrere Studien belegen dessen Wirksamkeit für die dadurch bedingte Lebensverlängerung.^{79-82, 88, 90, 91, 110, 111} Internationale Fachgesellschaften empfehlen daher die Implantation eines ICD unter der Voraussetzung eines erwarteten Überlebens von mindestens einem^{4,19} beziehungsweise zwei Jahren.^{112, 113} Ältere Patient:innen werden jedoch in der Regel von den meisten randomisierten Studien (RCT) ausgeschlossen. Mit steigendem Alter nimmt zudem auch die Häufigkeit von

relevanten Begleiterkrankungen zu, was ab einem gewissen Grad den Nutzen einer ICD-Therapie aufheben kann. Der potenzielle Nutzen der ICD-Therapie gerade bei älteren und multimorbiden Patient:innen ist heute noch nicht ausreichend wissenschaftlich belegt.^{112, 113} Besonders die groß angelegten Register zur primär- als auch sekundärpräventiven ICD-Therapie wie AVID, KIDS, DEFINITE, DANISH erbrachten bezüglich der Gesamtmortalität uneinheitliche Ergebnisse. Im AVID lag bspw. die Mortalitätssenkung durch den ICD sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den Patient:innen im Alter > 70 Jahre bei 35%⁸⁸ und auch im KIDS lag die Reduktion bei 20% im Gesamtkollektiv und 30% bei der älteren Patient:innengruppe.⁸⁹ Eine andere Metaanalyse dreier ICD-Studien zeigte hingegen keine Reduktion der Gesamtmortalität in der Altersgruppe > 75 Jahre.¹¹⁴ In der DEFINITE konnte in der älteren Patient:innengruppe ein deutlicher Überlebensvorteil durch den ICD gegenüber den jüngeren beobachtet werden⁸¹, während die älteren Patient:innen (> 68 Jahre) in DANISH eine höhere Mortalität zeigten.⁸⁷ Neben der Gesamtmortalität soll die vorliegende Arbeit auch der Fragestellung nachgehen, inwieweit das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für das erneute Auftreten von VT oder auch adäquaten bzw. inadäquaten ICD-Therapien ist. In einer kleinen Studie mit 208 ICD-Patient:innen von Ermis et al. konnten bspw. vergleichbare Raten an adäquaten ICD-Therapien in den Altersgruppen < 75 Jahre und > 75 Jahre beobachtet werden, wohingegen die Gesamtmortalität im älteren Patient:innenkollektiv höher lag.¹¹⁵ Einige andere Studien weisen darauf hin, dass ältere Patient:innen eine geringere Rate an VT aufweisen. In einer multivariaten Post-hoc-Analyse der MADIT-CRT-Studie wurde bei Patient:innen ab 75 Jahren sowohl in der CRT-D als auch ICD-Gruppe eine um 62% niedrigere Rate an VT bzw. adäquaten ICD-Therapien festgestellt.¹¹⁶ Darin wird beschrieben, dass das Risiko für VT alle zehn Jahre um 19% sinkt.

Dem widersprechen jedoch zahlreiche andere Studien und Analysen, die bei älteren Patient:innen eine ähnliche Rate an adäquaten ICD-Therapien fanden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass das Alter zwar ein Prädiktor für die Gesamtmortalität sein kann, jedoch nicht für die Häufigkeit von VT.¹¹⁷

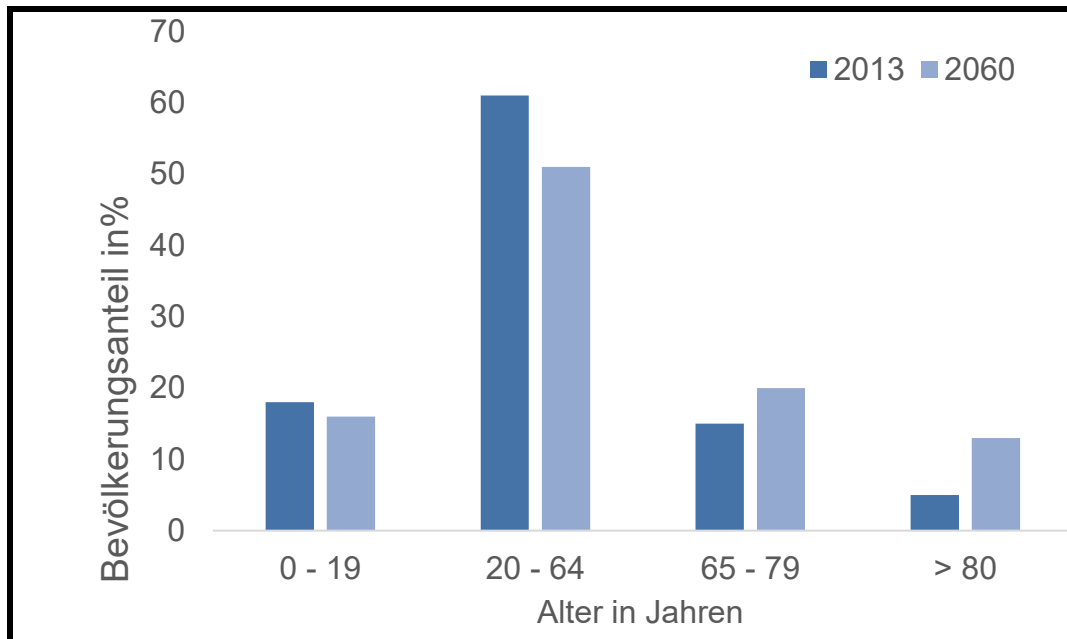


Abb. 4: Bevölkerung nach Altersgruppen in % als 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in der Variante 1, Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung; eigene Darstellung nach statistischem Bundesamt (Destatis) 2015

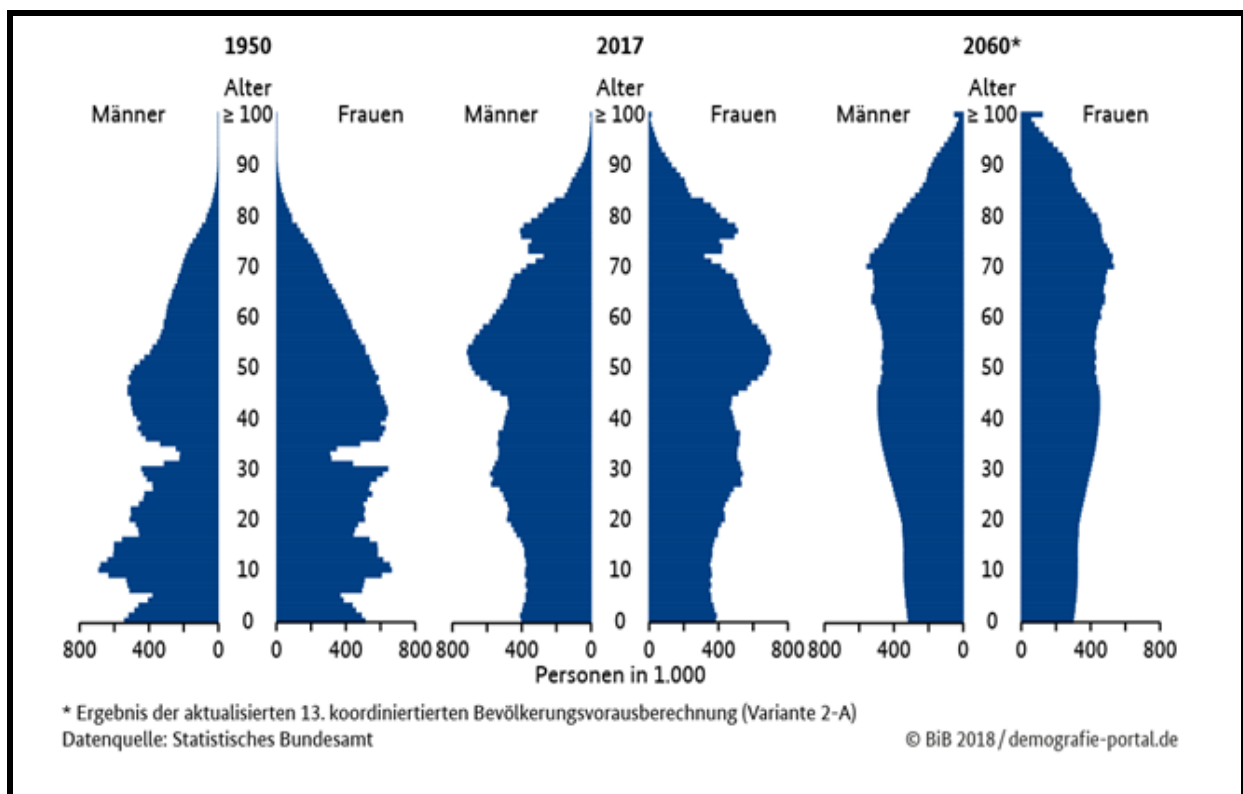


Abb. 5: Altersstruktur in Deutschland, 1950-2060 (Quelle statistisches Bundesamt (Destatis) 2015)

1.6 Einfluss der Nierenfunktion auf rezidivierende ventrikuläre Tachyarrhythmien bei ICD-Patient:innen

Die Häufigkeit lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien in Verbindung mit einem SCD sind bei Patient:innen mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) erhöht. Laut dem amerikanischen Datenregister für Nierenerkrankungen werden beispielsweise 22% aller Todesfälle der CKD-Patient:innen dem SCD zugeschrieben.^{118, 119} In Bezug auf die Mortalität von Dialysepatient:innen zeigt sich der SCD in 27±2% der Fälle verantwortlich.¹¹⁸ Ventrikuläre Tachyarrhythmien stellen die häufigste Todesursache bei Hämodialysepatient:innen dar.¹²⁰ Es wurde gezeigt, dass eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit einem erhöhten Risiko für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und Rehospitalisierungen verbunden ist.¹²¹⁻¹²³ In der Regel schließen allerdings 80% der RCT Patient:innen mit einer fortgeschrittenen CKD aus.¹²⁴⁻¹²⁶ Bei mehr als 80% der betroffenen Patient:innen ist die KHK der häufigste Risikofaktor für die Entstehung ventrikulärer Tachyarrhythmien.¹²⁷ Es werden mehrere Pathomechanismen für die KHK bei Patient:innen mit einer CKD beschrieben. So kann beispielsweise eine fortgeschrittene koronare Verkalkung aufgrund einer Mönckeberg-Sklerose oder eines Hyperparathyreoidismus‘ eine Verdickung und Versteifung bis hin zur Verknöcherung der glatten Gefäßmuskulzellen der Herzkranzgefäße und Herzklappen induzieren.¹²⁸ Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes oder Dyslipidämie begünstigen deren Pathomechanismus. Im Besonderen leiden Patient:innen mit einer CKD unter konstantem oxidativen Stress und erhöhten Phosphat- sowie Homocysteinspiegeln. Diese Pathologien sind sowohl bei Patient:innen mit einer KHK als auch bei Patient:innen mit einer CKD vorhanden.^{129, 130} Weiterhin kommt es bei Dialysepatient:innen zu einer chronischen Volumenüberladung, wodurch es zu einer arteriellen Hypertonie und schlussendlich zu einer hypertensiven Herzerkrankung kommen kann.

Eine weitere wichtige Erkrankung in diesem Zusammenhang stellt das kardio-renale Syndrom dar, wobei die Funktionseinschränkung des einen Organs die Funktion des anderen Organs belasten kann. Dieses kardio-renale Syndrom im Sinne einer bidirektionalen Beziehung kann in fünf Kategorien unterteilt werden. Typ I und Typ II werden durch eine akute oder chronische Herzinsuffizienz mit Einschränkung der Nierenfunktion verursacht, wobei dem eine verminderte Nierenperfusion aufgrund

einer akuten (Typ I) oder chronischen (Typ II) Herzschwäche vorausgeht.¹³¹ Typ III und IV werden durch ein akutes (Typ III) oder chronisches Nierenversagen (Typ IV) mit vaskulären und myokardialen Schäden aufgrund von oxidativem Stress, Entzündung und erhöhter volumenabhängigen Vor- und Nachlast verursacht.¹³¹⁻¹³³ Typ V des Kardio-renalen-Syndroms beschreibt das gleichzeitige Auftreten von Herz- und Niereninsuffizienz.¹³¹⁻¹³³

Bei Patient:innen mit Nierenerkrankungen, die einen SCD überlebt haben, wird der ICD häufig nicht in angemessenem Umfang implantiert.¹³⁴ Es gibt nur wenige Studien, die anhand retrospektiver Daten eine sekundärprophylaktische Wirksamkeit der ICD-Therapie bei Dialysepatient:innen aufzeigen.¹²² Herzog et al. beschreiben beispielsweise eine 42-prozentige Verringerung der Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu Patient:innen ohne einer ICD-Versorgung.¹³⁵ Ansonsten ist der potenzielle Überlebensvorteil durch einen implantierten ICD bei Patient:innen mit einer CKD im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung noch weitestgehend unklar. Insbesondere für die Primärprävention können ICD-assoziierte Komplikationen wie die tiefe Venenthrombose aufgrund einer Subclaviastenose oder Infektionen den Nutzen weiter einschränken.¹³⁶⁻¹³⁹

Deswegen ist es wichtig, Patient:innengruppen mit einem höheren Risiko für rezidivierende Tachyarrhythmien zu identifizieren, um für diese Patient:innen ein optimales Langzeitüberleben zu gewährleisten.

1.7 Einfluss der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf rezidivierende ventrikuläre Tachyarrhythmien bei ICD-Patient:innen

Für Patient:innen mit einer Herzinsuffizienz sind ventrikuläre Tachyarrhythmien als ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten des SCD identifiziert worden.^{4, 19, 140, 141} Dabei treten ventrikuläre Tachyarrhythmien sowohl bei Patient:innen mit ischämischer (ICMP) als auch nicht-ischämischer Kardiomyopathie (NICMP) auf.¹⁴²⁻¹⁴⁶ Zur Vermeidung des SCD wird die ICD-Therapie bei Patient:innen mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA II-III) und einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$ unter optimaler medikamentöser Therapie länger drei Monate zusätzlich als Primärprävention empfohlen.^{4, 19}

Als sekundärpräventive Therapie wird der ICD bei Patient:innen mit hämodynamisch instabiler ventrikulärer Tachykardie (VT) oder dokumentiertem Kammerflimmern (VF) ohne reversible Ursachen empfohlen.¹⁹ Der prognostische Vorteil der ICD-Therapie bei Patient:innen mit überlebtem Herzstillstand und reduzierter LVEF wurde hauptsächlich aufgrund dreier RCT bewertet.⁸⁸⁻⁹¹ Durchschnittlich lag die LVEF zwischen 32% (AVID), 34% (KIDS) und 46% (CASH). In einer Metaanalyse dieser drei Studien wurde kein Vorteil der ICD-Implantation bei Patient:innen mit einer LVEF > 35% festgestellt.⁹¹ Bezugnehmend auf die primärprophylaktische ICD-Implantation wurde mehrmals gezeigt, dass Patient:innen mit einer LVEF \leq 35% von einem ICD profitieren, wobei die relative Risikoreduktion in puncto Mortalität zwischen -23% und -51% liegt.^{80-83, 85, 87, 147, 148}

In einer Metaanalyse von Zeitler et al. aus der SCD-HeFT -und der MADIT-II-Studie wurden unter anderem Auswirkungen der Schockabgabe dargestellt. So zeigte sich, dass jede Verringerung der LVEF um jeweils ein Prozent mit einem erhöhten Risiko für einen adäquaten Schock einhergeht.¹⁴⁹ Die Risikostratifizierung und eine geeignete Patient:innenselektion zur ICD-Implantation sind weiterhin Gegenstand der Wissenschaft. Derzeit wird darüber debattiert, ob die LVEF von \leq 35% der maßgebliche Indikator, wie in den Leitlinien empfohlen, sein sollte. In diesem Zusammenhang treten mindestens 40% der SCD bei Patient:innen mit einer LVEF > 40% auf und nur knapp 13% können den Patient:innen mit einer LVEF von < 40% zugeordnet werden. Bei weiteren 45% der Patient:innen fiel die Herzanamnese unauffällig aus und zwei Prozent der Patient:innen zeigten genetische Störungen.⁷⁸

1.8 Fragestellungen

In den letzten Jahren hat sich die Wissenschaft ausführlich mit der Therapie zur Prävention des SCD beschäftigt und in mehreren Studien vorteilhafte Daten zur Effektivität der Device Therapie geliefert.^{80-83, 85, 88-90} Allerdings bilden viele RCT nicht alle Patient:innengruppen gleichermaßen ab, wie beispielsweise Patient:innen mit Nierenerkrankungen oder Patient:innen im höheren Lebensalter. Diese komorbiden Patient:innen wurden aus bisherigen RCT überwiegend ausgeschlossen, sodass für diese Patient:innengruppen bislang kaum Leitlinienempfehlungen verfügbar sind.

Durch eine differenzierte Analyse definierter Endpunkte, einschließlich der Gesamtmortalität, der Rezidivrate ventrikulärer Tachyarrhythmien, der Häufigkeit adäquater und inadäquater ICD-Therapien sowie der Rehospitalisierungsrate von ICD-Patient:innen, untersucht die vorliegende Arbeit, inwieweit eine chronische Nierenerkrankung, eine eingeschränkte Herzfunktion und das Alter als unabhängige Risikofaktoren dieser Endpunkte fungieren. Zur Validierung dieser Hypothesen wurden alle ICD-Patient:innen, die im Zeitraum von 2002 bis 2016 mit ventrikulären Tachyarrhythmien an der Universitätsmedizin Mannheim vorstellig wurden, in die Untersuchung eingeschlossen. Ziel der Analyse war es, den prognostischen Einfluss von Alter, eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und Nierenfunktion differenziert zu evaluieren.

Folgende Fragestellungen (Endpunkte) werden in der vorliegenden Arbeit untersucht:

Beeinflussen die Nierenfunktion, LVEF und des Alters bei ICD-Patient:innen die Gesamtmortalität, Rezidivraten von ventrikulären Tachyarrhythmien, Rehospitalisierungsrate bzw. Häufigkeit adäquater und inadäquater ICD-Therapien?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Datenerhebung

Die vorliegende Dissertation basiert auf Daten aus dem „Registry of Malignant Arrhythmias and Sudden Cardiac Death – Influence of Diagnostics and Interventions (RACE-IT)“, welches in der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) durchgeführt wurde (clinicaltrials.gov identifier: NCT02982473). Dabei handelt es sich um ein monozentrisches Register, in dem Patient:innen konsekutiv im Zeitraum von 2002 bis 2016 mit ventrikulären Tachyarrhythmien oder plötzlichen Herzstillstand aufgenommen und analysiert wurden. Die Studie wurde nach den Grundsätzen der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der medizinischen Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg genehmigt (Votumnummer 2016-612N-MA).

Für die retrospektive Analyse wurden ausschließlich Patient:innen mit einem ICD einbezogen, die im untersuchten Zeitraum bei Aufnahme in unserer Klinik ventrikuläre Tachyarrhythmien aufwiesen. Alle relevanten klinischen Daten im Zusammenhang mit dem Indexereignis, sowie Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien und Rehospitalisierungen wurden pseudonymisiert in eine elektronische Datenbank (Microsoft Excel, Version 16.0, Redmond, Washington) übertragen und durch zwei unabhängige Kardiologen auf ihre Qualität und Genauigkeit überprüft. Die dafür gesammelten Charakteristika wurden retrospektiv aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem (EPOS (Enterprise Point of Sale, SAP (Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung, Walldorf, Deutschland)) und sämtlichen stationären wie ambulanten Arztbriefen entnommen und bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes ausgewertet.

Auf Basis der internationalen Leitlinien wurden die ventrikulären Tachyarrhythmien in ventrikuläre Tachykardie (VT) und Kammerflimmern (VF) eingeteilt.^{4, 143} Unterschieden werden zusätzlich anhaltende und nicht-anhaltende VT (nsVT). Eine anhaltende VT wurde definiert, wenn sie für mindestens 30 Sekunden besteht bzw. mit Symptomen wie Schwindel, Dyspnoe, Angina Pectoris oder hämodynamischen Blutdruckabfällen einhergeht oder wenn sie kürzer als 30 Sekunden anhielt und durch eine interne oder externe Defibrillation beendet wurde.^{4, 150} Eine nsVT

hingegen ist definiert als eine spontan sistierende VT mit einer Dauer von weniger als 30 Sekunden, wobei beiden Formen ein verbreiteter QRS-Komplex (≥ 120 Millisekunden), sowie eine Herzfrequenz von mehr als 100 Schlägen in der Minute gemein ist.⁴ Dokumentiert wurden diese Arrhythmien durch ein 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG), EKG-Monitoring, durch Auslesen des ICD oder im Falle eines instabilen Zustandes der Patient:innen z.B. im Rahmen einer Reanimation, direkt mithilfe eines externen Defibrillators. VF wurde definiert als ventrikuläre Arrhythmie mit einer Herzfrequenz > 300 Schlägen pro Minute, bestehend aus einer großen Variabilität der Zykluslänge, Morphologie sowie Amplitude.¹⁴³ Das dokumentierte Kammerflimmern wurde durch einen ICD selbst oder einen externen Defibrillator therapiert und bei länger anhaltender Kreislaufinstabilität zusätzlich mit anti-arrhythmischen Medikamenten behandelt. Ein Elektrischer Sturm (ES) wurde dokumentiert, wenn mehr als drei Episoden ventrikulärer Tachyarrhythmien mindestens auf fünf Minuten begrenzt innerhalb von 24 Stunden auftraten und jeweils durch den ICD therapiert wurden.^{4, 151}

Insgesamt wurden alle verfügbaren klinischen Daten in diesem Register aufgenommen. Diese umfassten Basischarakteristika, Vorerkrankungen der Patient:innen einschließlich früherer Behandlungen, Laborergebnisse sowie die Dauer des ersten Krankenhausaufenthaltes nach erstmaligem Auftreten einer ventrikulären Tachyarrhythmie oder eines überlebten Herzstillstandes. Ein überlebter Herzstillstand (engl.: aborted cardiac arrest) definiert einen unerwarteten Kreislaufstillstand, der innerhalb einer Stunde nach Auftreten akuter kardialer Symptome eintritt und durch erfolgreiche Reanimationsmaßnahmen erfolgreich therapiert wurde.⁴ Darüber hinaus wurde eine detaillierte Auflistung aller im klinischen Verlauf durchgeführten invasiven und nicht-invasiven Untersuchungen wie eine Koronarangiografie eine elektrophysiologische Untersuchung, ein 12-Kanal EKG, ein Langzeit EKG, eine Echokardiografie, eine Implantation und Kontrollen elektronischer Geräte (ICD, s-ICD, CRT) sowie pharmakologische Therapien und durchgeführte Magnetresonanztomographie (MRT) gebildet.

Jeder weitere Krankenhausaufenthalt der Patient:innen, sei es ambulant oder stationär, wurde in der Datenbank erfasst und hinsichtlich wiederkehrenden ventrikulären Tachyarrhythmien sowie relevanten kardialen Ereignissen überprüft und dokumentiert. In der hausinternen kardiologischen Ambulanz ist bei jedem ICD-Patienten oder jeder ICD-Patientin routinemäßig alle drei bis sechs Monate von den 24

verantwortlichen Kolleg:innen eine ICD-Kontrolle durchgeführt worden. Zu den eingeschlossenen ICD-Geräten zählten transvenöse ICD, kardiale Resynchronisation mit integriertem Defibrillator (CRT-D) und subkutaner ICD (s-ICD). Implantationen vor, während und nach dem Index-Aufenthalt, das Datum der Implantation, die Indikation (Primär- oder Sekundärprävention) sowie die Detektionsgrenzen für VT und VF zum Zeitpunkt der Implantation wurden dokumentiert. Die Geräteeinstellungen und -programmierungen wurden gemäß den aktuellen internationalen Richtlinien von spezialisierten Kardiolog:innen in der Elektrophysiologie während der klinischen Routinebehandlung durchgeführt.^{4, 19, 143} Die ermittelten Geräteaufzeichnungen wurden im Nachhinein von zwei unabhängigen Kardiolog:innen für die endgültige Datenanalyse neu ausgewertet.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Die Patient:innenkollektive für diese Arbeit wurden unter bestimmten Kriterien aus dem eingangs erwähnten „RACE-IT“ Register entnommen. In diese Studien wurden ausschließlich Patient:innen mit einem aktiven, funktionsfähigen ICD eingeschlossen, unabhängig davon, ob dieser primär oder sekundär implantiert wurde. Bei allen Patient:innen lag eine dokumentierte ventrikuläre Tachyarrhythmie vor, die im Beobachtungszeitraum als Indexevent definiert wurde. Mehrfache Erfassungen von Patient:innen in diesen Studien wurden ausgeschlossen. Demzufolge wurde jeder Patient oder Patientin lediglich einmal eingeschlossen, basierend auf der ersten dokumentierten Episode ventrikulärer Tachyarrhythmien. Zudem mussten alle Patient:innen den Index-Krankenhausaufenthalt überleben. Patient:innen, die nicht mindestens eine ICD-Kontrolle im Rahmen der Nachuntersuchung wahrnahmen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden jene Patient:innen ausgeschlossen, für die im Nachbeobachtungszeitraum keine vollständigen Daten zur Mortalität vorlagen („lost-to-follow-up“). Dabei entstammen die Daten der intrahospitalen Gesamtmortalität aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem. Bei Patient:innen, die den Indexaufenthalt überlebt hatten, wurde die Gesamtmortalität durch Abfragen der jeweiligen Einwohnermeldeämter oder Bürgerbüros in Deutschland ermittelt. Die Identität der Patient:innen wurde durch Abgleich von Vor- und Nachnamen, Geburtsdatum und der gemeldeten Wohnadresse verifiziert. War dies nicht möglich, erfolgte eine

telefonische Kontaktaufnahme mit den Patient:innen. Auf Grundlage dieser Kriterien wurden für die vorliegende Arbeit drei Patient:innenkollektive gebildet und hinsichtlich der oben genannten Fragestellungen schrittweise untersucht. Der Aufbau dieser in sich einzelnen Analysen wird in der folgenden **Abbildung 6** dargestellt.

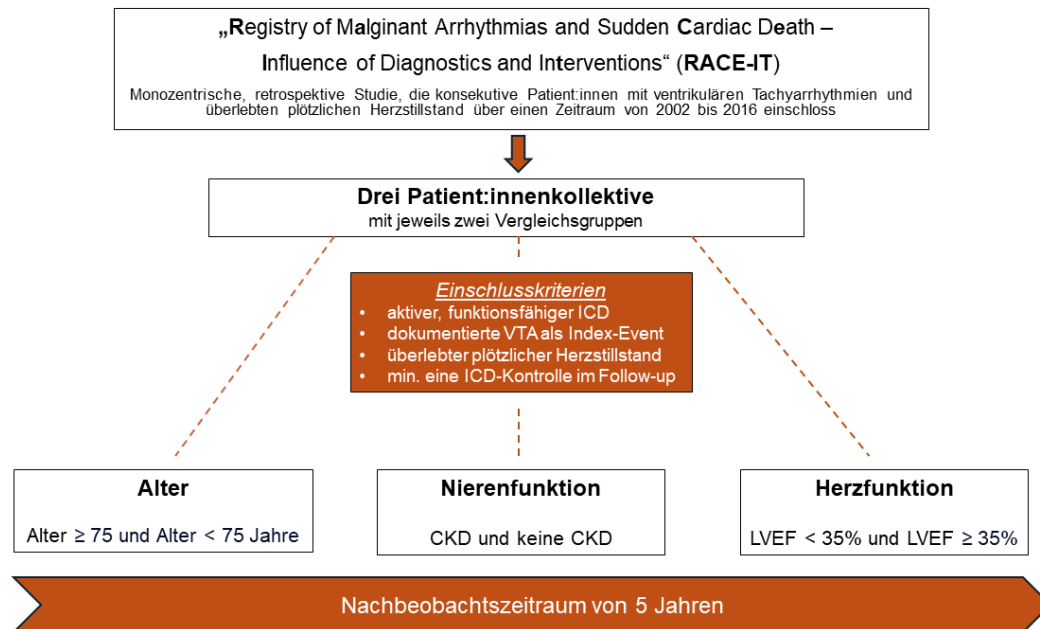


Abb. 6: Aufbau der Dissertation. ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CKD, chronische Nierenerkrankung, engl. Chronic kidney disease; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VTA, ventrikuläre Tachyarrhythmie

2.2.1 Stratifizierung nach Lebensalter

Für diese Analyse wurden aus dem umfangreichen RACE-IT Register zwei Patient:innengruppen ausgewählt: Eine Gruppe umfasst Patient:innen im Alter von 75 Jahren und älter, die andere Gruppe bestand aus Patient:innen unter 75 Jahren. Diese Gruppen wurden anschließend in Bezug auf die nachfolgend beschriebenen Endpunkte miteinander verglichen (Kapitel 2.3).

2.2.2 Stratifizierung nach Nierenfunktion

Patient:innen mit einer chronischen Nierenerkrankung wurden in dieser Analyse mit Patient:innen ohne einer chronischen Nierenerkrankung verglichen. Die

entsprechende Zuteilung erfolgte anhand der KDIGO Kriterien (Kidney Disease – Improving Global Outcomes).¹⁵² Die CKD Stadieneinteilung erfolgt anhand dreier Kategorien: Ursache (sofern ersichtlich), GFR und Albuminämie. Falls zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung keine GFR-Daten vorlagen, wurde stattdessen der Serum-Kreatinin-Wert verwendet. Eine Niereninsuffizienz wurde dabei definiert durch ein Serum-Kreatinin von $> 1,2$ mg/dl bei Männern bzw. $> 1,0$ mg/dl bei Frauen. Sofern keine der genannten Nierenparameter dokumentiert waren, wurden Patient:innen ab einem GFR-Stadium 3a ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) und einer Erkrankungsdauer > 3 Monate als niereninsuffizient eingestuft.¹⁵³

2.2.3 Stratifizierung nach LVEF

Für diese Analyse wurden zwei Gruppen gebildet, die anhand einer Risikostratifizierung in Bezug auf die LVEF durchgeführt wurde. Nach europäischen Richtlinien wurden so Patient:innen mit einer $\text{LVEF} < 35\%$ einer Gruppe und Patient:innen mit einer $\text{LVEF} \geq 35\%$ der anderen Gruppe zugeteilt.¹⁵⁴ Zur Beurteilung der Pumpfunktion des Herzens wurde bei einem Großteil der Patient:innen die LVEF aus standardisierten transthorakalen echokardiografischen Untersuchungen von studienunabhängigen Kardiolog:innen bestimmt. Bei wenigen Patient:innen wurde die LVEF mittels einer kardialen Magnetresonanztomografie (c-MRT) oder einer Lävokardiografie bestimmt. Diese werden üblicherweise vor der Entlassung der Patient:innen durchgeführt, um objektivierbare Werte zu erhalten. In wenigen Fällen wurden auch frühere LVEF-Werte, die entweder bei Aufnahme oder auf der Intensivstation durchgeführt wurden, zu Rate gezogen. Die ermittelten LVEF-Werte basieren im Wesentlichen auf die Scheibchensummationsmethode nach Simpson im 2D-Echo. Die Durchführung kann entweder biplan im Vier- und Zweikammerblick oder monoplan im Vierkammerblick angewendet werden. Dabei wird für die Messung der Cursor auf dem Bildschirm entlang des linken Ventrikels in der Diastole und Systole nachgefahren. Das Volumen wird dann durch Bestimmung der Höhe und des Durchmessers geometrisch algorithmisch berechnet. So lässt sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wie folgt bestimmen: $\text{LVEF} = (\text{enddiastolisches Volumen} - \text{endsystolisches Volumen}) / \text{enddiastolisches Volumen}$.

2.3 Primäre und sekundäre Endpunkte

Der Nachbeobachtungszeitraum für diese Arbeit wurde auf fünf Jahre festgelegt (Follow-up). Der primäre und die sekundären Endpunkte sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1. Studienendpunkte

Primärer Endpunkt

Erstrezidiv einer ventrikulären Tachyarrhythmie (VT oder VF)

Sekundäre Endpunkte

Gesamtmortalität

Gesamtrezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien im Follow-up

Kumulative Anzahl an Rezidiven pro Patient oder Patientin

Erste kardiale Rehospitalisierung

Erste adäquate ICD-Therapie

Adäquate ICD-Therapien im Follow-up

Kumulative Anzahl adäquater ICD-Therapien pro Patient oder Patientin

Inadäquate ICD-Therapien im Follow-up

Kumulative Anzahl inadäquater ICD-Therapien pro Patient oder Patientin

ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; VT, ventrikuläre Tachykardie;

VF, Kammerflimmern

Der primäre Endpunkt in diesem Zeitraum war das erste Rezidiv einer ventrikulären Tachyarrhythmie, sei es eine ventrikuläre Tachykardie (VT) oder ein Kammerflimmern (VF). Diese Informationen ergaben sich aus den dokumentierten ICD-Protokollen. In diesem Zusammenhang wurden alle Episoden jeder Tachyarrhythmie, einschließlich die der nsVT, in die Studie aufgenommen. Als sekundäre Endpunkte wurden mehrere Parameter definiert. Zum einen beinhalteten dies die gesamten Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien im Follow-up, Rezidive pro Patient oder Patientin, die erste kardiale Rehospitalisierung sowie die Gesamtmortalität im untersuchten Studienzeitraum von fünf Jahren. Ein weiterer Endpunkt waren ICD-Therapien im Sinne sowohl adäquater als auch inadäquater Interventionen (erstes Auftreten; insgesamt; pro Patient, Patientin). Eine weitere Aufteilung erfolgte anhand der ICD-Indikation (i.e., zur Primär- vs. Sekundärprävention). Eine ICD-Therapie wurde als adäquat eingestuft, wenn sie in Reaktion auf das Vorliegen ventrikulärer Tachyarrhythmien erfolgte. Diese beinhalteten einerseits ICD-Auslösungen direkt durch einen Schock, andererseits durch eine antitachykarde Stimulation (ATP) oder durch gleichzeitiges Auftreten

beider Therapieformen.¹⁹ Bei dem antitachykarden Pacing (ATP) bzw. Überstimulation handelt es sich um eine programmierbare Funktion moderner ICD. Diese wird bei der Erkennung von ventrikulären Tachykardien mit einer bestimmten Anzahl von verkürzten R-R-Intervallen ausgelöst. Die Erkennung dieser Kammertachykardien erfolgt aufgrund von geräteabhängigen Detektionsgrenzen. Dabei kommt es zu kurzen, hochfrequenten elektrischen Impulsen mit dem Ziel, den pathologischen schnellen Herzrhythmus zu unterbrechen. Bei einem ineffektiven ATP oder bei direkter Erkennung eines Kammerflimmerns kommt es zu einem internen Schock des ICD (35-40 Joule). Die Dokumentation der adäquaten ICD-Therapien beinhaltet die Art der Intervention (ATP oder ICD-Schock), den Zeitpunkt der ersten adäquaten Therapie, die Anzahl der Patient:innen, die ATP oder einen ICD-Schock erhielten, sowie die Gesamtanzahl adäquater ICD-Therapien (ATP oder ICD-Schock) pro Patient oder Patientin über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum hinweg. Bei dokumentierten VT, die sowohl durch ATP als auch durch einen ICD-Schock behandelt wurden, wurde der ICD-Schock als die durchgeführte Therapie erfasst.

Die inadäquate ICD-Therapie wurde als ATP oder Schockabgabe in Abwesenheit nachgewiesener ventrikulärer Tachyarrhythmien definiert. Die Dokumentation der inadäquaten ICD-Therapien beinhaltet die Anzahl der Patient:innen, die ATP oder einen ICD-Schock erhielten sowie die Gesamtzahl an inadäquaten ICD-Therapien (ATP oder ICD-Schock) pro Patient oder Patientin innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes.

Die erste kardiale Rehospitalisierung der Patient:innen infolge des Index-Events, wurde definiert als Wiederaufnahmegrund von VT, VF, akutem Myokardinfarkt, akuter Herzinsuffizienz oder inadäquater ICD-Therapie. Der akute Myokardinfarkt wurde hierbei definiert durch das plötzliche Auftreten pectanginöser Beschwerden, der Erhöhung herzspezifischer Biomarker (Troponin T bzw. I, Creatinkinase, Creatinkinase-MB, Laktadehydrogenase) und Veränderung im Elektrokardiogramm wie ST-Streckenhebungen oder Senkungen, neue Q-Zacken oder T-Wellen Veränderungen.¹⁵⁵

Die akute Herzinsuffizienz wurde definiert als plötzlicher Beginn (< 48 Stunden) oder rasche Verschlechterung einer bereits bestehenden chronischen Herzinsuffizienz von Symptomen wie Dyspnoe, Lungenödem oder Beinödemen.¹⁵⁶

2.4 Statistische Analyse

Quantitative Daten wurden als Median mit Spannweite (Patientenalter bei Index-Arrhythmie, Nachbeobachtungszeitraum), Mittelwert \pm Standardabweichung des Mittelwerts (SEM) (Gesamtanzahl an Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien und ICD-Therapien, EKG-Intervalle) oder Median mit Interquartilsabstand (IQR, 25. und 75. Perzentile) (ICD-Programmierung) dargestellt und sind abhängig von der Verteilung der Daten. Für normalverteilte Variablen wurde der Student-t-Test, auch zwei-Stichproben-t-Test genannt, angewendet. Der U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon wurde als nichtparametrischer Test angewendet. Abweichungen von einer Gaußschen Verteilung wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman für nichtparametrische Werte wurden eindimensionale Assoziationen (Abhängigkeit einer Variablen) innerhalb der jeweiligen Substudien getestet. Qualitative Daten wurden in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Abhängig von der Gruppengröße (bei $n \geq 10$ Ereignissen) erfolgte der Vergleich mit Vierfeldertafel durch den χ^2 -Test oder, bei < 10 Ereignissen, durch den exakten Fisher-Test.

Zu Beginn der Analyse wurde das jeweilige Patient:innenkollektiv (I: Alter, II: CKD; III: LVEF) in der gesamten nicht-angepassten Kohorte (ungematcht) mittels Kaplan-Meier-Diagramme dargestellt, um die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der primären und sekundären Endpunkte innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls (Follow-up) zu beurteilen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden durch den Log-Rank-Test überprüft. Darüber hinaus wurde jeweils ein Vergleich zwischen Primär- und Sekundärprävention gegenübergestellt. Hazard Ratios (HR) wurden gemeinsam mit dem 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben. Im zweiten Analyseschritt wurden multivariate Cox-Regressionsmodelle angewendet, um zusätzliche Einflussfaktoren auf die primären und sekundären Endpunkte zu berücksichtigen. Hierbei kam die Methode der „Forward Selection“ zum Einsatz, bei der nur statistisch signifikante Variablen ($p < 0.05$) sowie klinisch bedeutsame Patient:innencharakteristiken und relevante Begleiterkrankungen gleichzeitig in das Modell aufgenommen und analysiert wurden. Die Ergebnisse wurden als HR mit 95% KI angegeben. Definierte Patient:innencharakteristiken waren folgende: Alter bei Index-Event, Diabetes Mellitus, das Vorhandensein einer KHK, Zustand nach Reanimation (CPR), Geschlecht, CKD und LVEF. Die Ergebnisse der Cox-Regressionsmodelle wurden

graphisch als sogenannten Forrest-Plot dargestellt. Die Ergebnisse mit einem p-Wert < 0.05 wurden als statistisch signifikant betrachtet, während ein p-Wert < 0.10 als statistischer Trend gewertet wurde. Für die statistischen Analysen kamen SAS, Release 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und SPSS (Version 25, IBM, Armonk, New York) zum Einsatz.

Um die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalysen durch ein zusätzliches statistisches Verfahren zu validieren, wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt. In einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) haben alle Patient:innen in den zu vergleichenden Gruppen eine gleiche, 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, behandelt zu werden. Darüber hinaus sorgt die Randomisierung unter Berücksichtigung vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien dafür, dass die Verteilung von Patient:innencharakteristiken und Begleiterkrankungen zwischen den beiden Vergleichsgruppen ausgeglichen ist. Da es sich bei den in dieser Arbeit untersuchten Studien um Beobachtungsstudien handelt, wurden alle Patient:innen konsekutiv und ohne Randomisierungsprozess eingeschlossen. Dies kann zu einer ungleichmäßigen Verteilung von Patient:innencharakteristika und Begleiterkrankungen sowie zu unterschiedlichen Gruppengrößen führen. Um diesen Selektionsbias zu minimieren, wurde bei ausgewählten Analysen ein 1:1 Propensity Score Matching durchgeführt. Dabei wurde auf spezifische Parameter der jeweiligen Patient:innenkohorte (Alter, CKD, LVEF) geachtet, um eine gematchte Kohorte zu erstellen. Diese Vorgehensweise gewährleistet, dass die Vergleichsgruppen hinsichtlich aller erfassten Ausgangsvariablen gut ausbalanciert sind. Für die jeweilige Patient:innenkohorte wurde ein 1:1 Matching unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt. Die multivariate Analyse legte entweder die Patient:innenkohorte mit einer LVEF $< 35\%$, mit einer CKD oder mit einem Alter ≥ 75 Jahre als abhängige Variable fest.^{157, 158} Als unabhängige Parameter wurden die folgenden Patient:innencharakteristika und Begleiterkrankungen berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Diabetes Mellitus, chronische Nierenerkrankung (GFR < 60 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$), eingeschränkte linksventrikuläre Funktion sowie das Vorliegen ventrikulärer Tachyarrhythmien (VT / VF) bei der Aufnahme der Patient:innen. Anhand der errechneten Propensity Score Werte wurde für jeden Patienten oder Patientin einer Gruppe ein passender Patient oder Patientin aus der Vergleichsgruppe mit einem Propensity Score ermittelt, wobei ein akzeptabler Unterschied von weniger als 5% zugrunde gelegt wurde.

3 ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisse des Patient:innenkollektivs im Alter \leq 75 Jahre

3.1.1 Studienpopulation

Dieser Ergebnisabschnitt betrachtet das erste der drei untersuchten Patient:innenkollektive. Im Zeitraum von 2002 bis 2016 wurden insgesamt 2.861 konsekutive Patient:innen, die ventrikuläre Tachyarrhythmien und einen überlebten plötzlichen Herzstillstand aufwiesen, in die Studie eingeschlossen (**Abb. 7; Flussdiagramm**). Von diesen Patient:innen wurden 80% aus der abschließenden Analyse ausgeschlossen, da sie entweder während des Index-Aufenthaltes verstarben ($n = 1,107$), nach Entlassung nicht weiterverfolgt werden konnten („lost-to-follow-up“; $n = 48$), keinen ICD implantiert hatten ($n = 844$) oder keine ICD-Kontrolle im Nachbeobachtungszeitraum dokumentiert war ($n = 270$). Entsprechend wurden für diese Analyse, bei der das Alter als maßgebliche Variable diente, 592 Patient:innen berücksichtigt. **Tabelle 2** (Seite 33) stellt ausführlich die Patient:inneneigenschaften und Begleiterkrankungen in dem Alterskollektiv dar. In der ungematchten Kohorte war die Gruppe der Patient:innen im Alter von ≥ 75 Jahren deutlich kleiner als die Kontrollgruppe der < 75 -jährigen (22% vs. 78% / linke Hälfte der **Tabelle 2**)

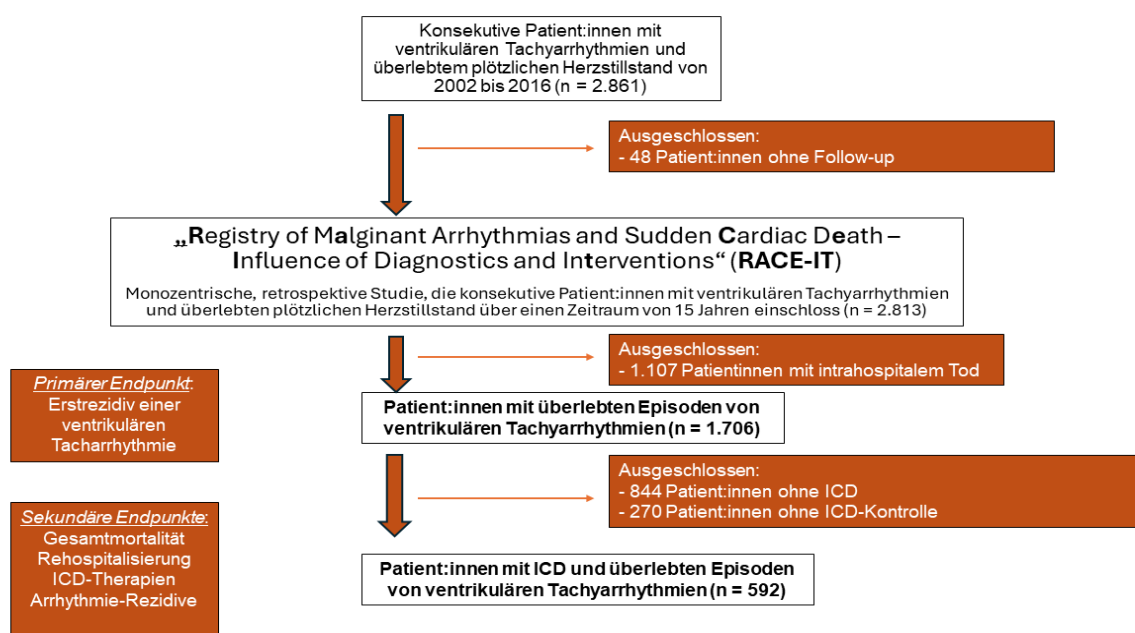


Abb. 7: Flussdiagramm der Studienpopulation. ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

Tabelle 2. Patient:inneneigenschaften für das Patient:innenkollektiv Alter < / ≥ 75 Jahre

Charakteristik	vor Propensity Score Matching (n=592)			nach Propensity Score Matching (n=230)		
	Alter < 75 Jahre (n=461; 78%) (±SD 12,2)	Alter ≥ 75 Jahre (n=131; 22%) (±SD 3,0)	p-Wert	Alter < 75 Jahre (n=115; 50%) (±SD 10,3)	Alter ≥ 75 Jahre (n=115; 50%) (±SD 3,8)	p-Wert
Männliches Geschlecht, n (%)	365 (79)	106 (81)	0,663	101 (88)	95 (83)	0,265
Ventrikuläre Tachyarrhythmie bei Index, n (%)						
Ventrikuläre Tachykardie	312 (68)	96 (73)	0,221	73 (64)	85 (74)	0,088
Kammerflimmern	149 (32)	35 (27)		42 (36)	30 (26)	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)						
Arterielle Hypertonie	226 (60)	92 (70)	0,031	77 (67)	83 (72)	0,390
Diabetes mellitus	113 (25)	43 (33)	0,057	30 (26)	36 (31)	0,382
Hyperlipidämie	172 (37)	63 (48)	0,026	51 (44)	57 (50)	0,482
Rauchen	149 (32)	24 (18)	0,002	40 (35)	19 (17)	0,002
Positive Familienanamnese	68 (15)	15 (11)	0,337	15 (13)	14 (12)	0,843
Begleiterkrankungen, n (%)						
Chronische Nierenerkrankung	183 (40)	69 (53)	0,012	52 (45)	61 (53)	0,235
Vorhofflimmern	138 (30)	56 (43)	0,006	38 (33)	47 (41)	0,219
Herzinsuffizienz	162 (35)	55 (42)	0,151	48 (42)	50 (44)	0,790
Akuter Myokardinfarkt	63 (14)	14 (11)	0,371	19 (17)	13 (11)	0,253
Kardiogener Schock	41 (9)	10 (8)	0,650	10 (9)	10 (9)	1,000
Nicht-ischämische Kardiomyopathie	52 (11)	8 (6)	0,083	11 (10)	8 (7)	0,472
Kardiopulmonale Reanimation	111 (24)	26 (20)	0,311	28 (24)	21 (18)	0,260
LVEF bei Entlassung, n (%)						
LVEF ≥ 55%	87 (21)	19 (16)	0,656	18 (16)	19 (16)	0,803
LVEF 54-35%	46 (11)	11 (10)		14 (12)	11 (10)	
LVEF < 35%	83 (20)	26 (23)		21 (18)	26 (23)	
Nicht dokumentiert	198 (48)	59 (51)		62 (54)	59 (51)	
Medikation bei Entlassung, n (%)						
Betablocker	399 (87)	113 (86)	0,931	104 (90)	101 (88)	0,525
ACE-Hemmer/ARB	368 (80)	114 (87)	0,062	94 (82)	101 (88)	0,199
Aldosteron-Antagonist	80 (17)	11 (8)	0,012	19 (17)	10 (9)	0,074
Amiodaron	83 (18)	28 (21)	0,383	20 (17)	25 (22)	0,406
EKG-Intervalle, (Durchschnitt ± SEM)						
PQ	172 ± 3	192 ± 12	0,052	175 ± 7	192 ± 12	0,231
QRS	104 ± 3	126 ± 8	0,005	99 ± 7	123 ± 8	0,023
QT	412 ± 4	430 ± 16	0,131	424 ± 12	424 ± 10	0,996

ACE-Hemmer, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; EKG-Intervalle, Elektrokardiogramm-Intervalle; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SD, Standardabweichung, SEM, Standardfehler des Mittelwertes. Fettgedruckte p-Werte bedeuten statistische Signifikanz $p < 0,05$

In beiden Gruppen gab es mehr männliche als weibliche Patient:innen (79%-81%). Ferner geht aus **Tabelle 2** hervor, das VT bei der Erstvorstellung häufiger auftraten als VF (68%-73% vs. 27-32%). Chronische Nierenerkrankungen (40% vs. 53%, $p = 0,012$) und Vorhofflimmern (30% vs. 43%, $p = 0,006$) waren bei Patient:innen ab 75 Jahren signifikant häufiger. Im Übrigen zeigten ältere Patient:innen keine signifikant höheren kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich zu den jüngeren. Im Gegenteil: In der Altersgruppe unter 75 Jahren war die Raucherquote sogar höher (32% vs. 18%, $p = 0,002$).

Um strukturgleiche Patient:innengruppen zu gewährleisten, wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt, wobei die Gruppengröße auf jeweils 115 Patient:innen festgelegt wurde. Die kardiovaskulären Risikofaktoren blieben in beiden Gruppen

weitgehend vergleichbar. Lediglich das Rauchen zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko in der jüngeren Gruppe (35% vs. 17%, $p = 0,002$). Abgesehen davon traten keine weiteren signifikanten Unterschiede auf (**Tabelle 2**, Seite 33). Allerdings wurden bei den Patient:innen ab 75 Jahren signifikant breitere QRS-Komplexe festgestellt ($p = 0,023$; **Tabelle 2 unten**, Seite 33).

In **Tabelle 3** sind die ICD-bezogenen sowie die Follow-up Daten der Studienpopulation dargestellt. Der Großteil der Patient:innen hatten einen transvenösen ICD (88%-92%) implantiert, während transvenöse CRT-D Geräte und s-ICD Geräte lediglich 2-11% der Implantationen ausmachten. Die ICD-Aggregate wurden häufiger zur Sekundärprävention eingesetzt (57-58%). Die mittleren Erkennungsschwellenwerte für VT (171 vs. 167 Schläge/Min) waren in der jüngeren Gruppe signifikant höher. Die Detektionswerte für VF lagen in beiden Gruppen bei 214 Schlägen/Min, und auch die mittlere Zykluslänge der VT war im Bereich von 311 bis 316ms vergleichbar (**Tabelle 3**, Seite 35).

Tabelle 3. ICD und Follow-up Daten für das Patient:innenkollektiv Alter \leq / \geq 75 Jahre

Charakteristik	vor Propensity Score Matching (n=592)		nach Propensity Score Matching (n=230)	
	< 75 Jahre (n=461; 78%)	\geq 75 Jahre (n=131; 22%)	< 75 Jahre (n=115; 50%)	\geq 75 Jahre (n=115; 50%)
Art des ICD, n (%)				
ICD	426 (92)	115 (88)	106 (92)	102 (89)
CRT-D	24 (5)	14 (11)	9 (8)	13 (11)
s-ICD	11 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Indikation, n (%)				
Primärprävention	196 (43)	55 (42)	62 (54)	51 (44)
Sekundärprävention	264 (57)	76 (58)	53 (46)	64 (56)
ICD-Programming, Frequenz, Median (IQR)				
VT Detektionszone	171 (167-176)	167 (167-171)*	171 (167-176)	167 (167-171)*
VF Detektionszone	214 (214-222)	214 (214-214)	214 (214-222)	214 (214-214)*
VT Zykluslänge Durchschnitt \pm SEM	316 \pm 6	311 \pm 8	308 \pm 7	311 \pm 9
Primärer Endpunkt				
Erstrezidiv ventrikulärer Tachyarrhythmien, n (%)				
Insgesamt	199 (43)	64 (49)	48 (42)	56 (49)
Nicht-anhaltende VT	55 (13)	15 (12)	8 (7)	13 (11)
Anhaltende VT	112 (24)	41 (31)	34 (30)	37 (32)
VF	34 (8)	10 (8)	6 (5)	6 (5)
Elektrischer Sturm	27 (6)	14 (11)	5 (5)	12 (10)
Sekundäre Endpunkte				
Gesamtrezidive im Follow-up, n (%)				
Nicht-anhaltende VT	83 (18)	29 (22)	14 (12)	25 (22)
Anhaltende VT	142 (31)	47 (36)	39 (34)	43 (37)
VF	46 (10)	18 (14)	11 (10)	16 (14)
Elektrischer Sturm	27 (6)	14 (11)	5 (5)	12 (10)
Rezidive pro Patient/Patientin, Durchschnitt \pmSEM				
Nicht-anhaltende VT	5.2 \pm 1.8	3.6 \pm 1.1	3.5 \pm 2.0	3.9 \pm 1.2
Anhaltende VT	4.9 \pm 1.1	5.5 \pm 1.8	4.4 \pm 1.8	6.0 \pm 2.0
VF	1.0 \pm 0.7	0.5 \pm 0.2	0.2 \pm 0.1	0.4 \pm 0.1
Elektrischer Sturm	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0
Erste adäquate Art der ICD-Therapie, n (%)				
Insgesamt	151 (33)	53 (41)	42 (37)	47 (41)
Adäquater Schock	62 (13)	25 (19)	17 (15)	22 (19)
Adäquate ATP	89 (19)	28 (21)	22 (19)	22 (19)
Gesamt ICD-Therapien im Follow-up, n (%)				
Adäquater Schock	85 (19)	34 (26)	23 (20)	31 (27)
Adäquate ATP	112 (24)	43 (33)	34 (30)	40 (35)
Inadäquate ICD-Therapie	61 (13)	17 (13)	21 (18)	15 (13)
ICD-Therapie pro Patient/Patientin, Durchschnitt \pmSEM				
Adäquater Schock	0.7 \pm 0.1	0.9 \pm 0.3	0.6 \pm 0.1	0.8 \pm 0.2
Adäquate ATP	4.1 \pm 1.0	3.6 \pm 1.2	4.1 \pm 1.8	4.1 \pm 1.4
Inadäquater Schock	0.4 \pm 0.1	0.6 \pm 0.4	0.4 \pm 0.1	0.7 \pm 0.4
Inadäquates ATP	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.1	0.0 \pm 0.0
Rehospitalisierung, n (%)				
Insgesamt	128 (28)	39 (30)	42 (37)	35 (32)
VT	39 (8)	12 (9)	14 (12)	10 (9)
VF	11 (2)	3 (2)	1 (1)	3 (3)
Akuter Myokardinfarkt	5 (1)	3 (2)	2 (2)	3 (3)
Akute Herzinsuffizienz	33 (7)	7 (5)	13 (11)	6 (5)
Inadäquate ICD-Therapie	25 (5)	3 (2)	10 (9)	3 (3)*
Sonstige	15 (3)	11 (8)*	2 (2)	10 (9)*
Gesamtmortalität, nach 5 Jahren, n (%)	83 (18)	41 (31)*	24 (21)	35 (30)

ATP, antitachykarde Stimulation; CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; IQR, Interquartilsabstand, (s)-ICD, (subkutaner) implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; SEM, Standardfehler des Mittelwertes; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie. * p < 0,05

3.1.2 Follow-up Daten, primäre und sekundäre Endpunkte

Bei mindestens 90% der Patient:innen konnten über einen Zeitraum von fünf Jahren regelmäßig Follow-up Daten gesammelt werden. Dabei wurde mindestens eine ICD-Kontrolle alle sechs-zwölf Monate durchgeführt.

Zunächst wurde der prognostische Einfluss des Alters auf den primären Endpunkt des Erstrezidivs einer ventrikulären Tachyarrhythmie nach fünf Jahren überprüft. Die entsprechende Kaplan-Meier-Analyse zeigte, dass in der ungematchten Kohorte die Ereignisrate für ventrikulären Tachyarrhythmien bei der älteren Patient:innengruppe signifikant höher lag (43% vs. 49%, log-rank $p = 0,015$; HR 1,418; 95% KI 1,070–1,881; $p = 0,015$; **Abb. 8**). Dieser statistische Trend war sowohl bei Patient:innen mit einem primärpräventiven ICD (37% vs. 47%; log-rank $p = 0,088$; HR 1,473; 95% KI 0,941–2,306; $p = 0,090$) als auch bei denen mit einem sekundärpräventiven ICD erkennbar (48% vs. 50% log-rank $p = 0,079$; HR 1,383; 95% KI 0,962–1,989; $p = 0,080$; **Abb. 9**, Seite 37). Die höhere Rate der ersten Rezidive war dabei überwiegend auf anhaltende VT zurückzuführen (24% vs. 31%) (**Tabelle 3**, Seite 35).

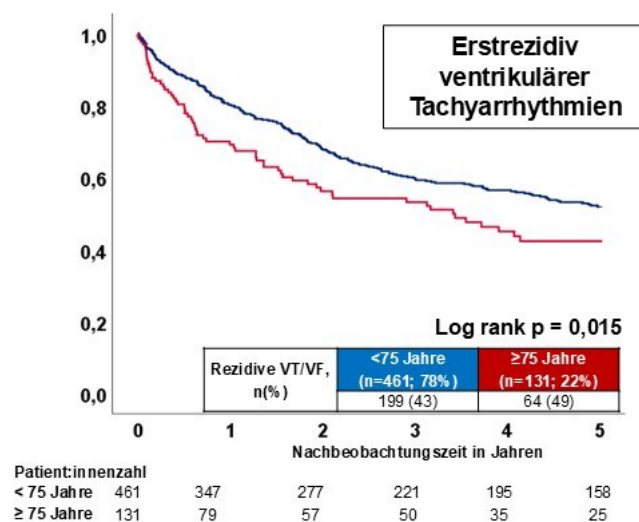


Abb. 8: Kumulative Freiheit von ventrikulären Tachyarrhythmien als Erstrezidiv nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. VT, ventrikuläre Tachykardie; VF, Kammerflimmern.

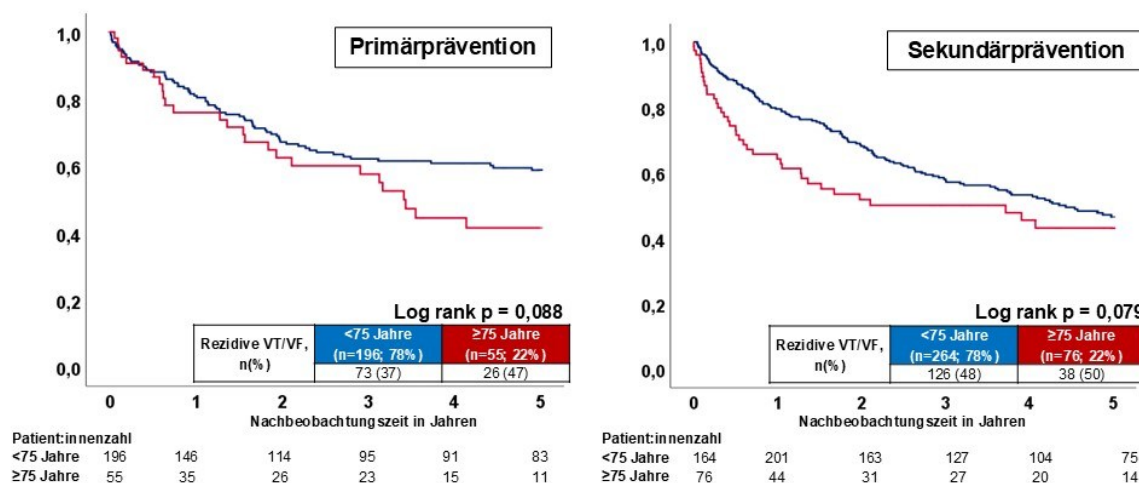


Abb. 9: Kumulative Freiheit von Rezidiven von ventrikulären Tachyarrhythmien nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. Ergebnisse in der Primärprävention (links) und Sekundärprävention (rechts). VT, ventrikuläre Tachykardie; VF, Kammerflimmern.

Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, um den Einfluss des Alters auf die sekundären Endpunkte nach fünf Jahren zu untersuchen. Dabei zeigte sich, dass das therapiefreie Intervall bis zur ersten adäquaten ICD-Therapie bei Patient:innen ≥ 75 Jahre deutlich kürzer war (33% vs. 40%, log-Rang p = 0,011; HR 1,500; 95% KI 1,096–2,052; p = 0,011; **Abb. 10**, Seite 38). Dieses Ergebnis erwies sich auch in den Unterkategorien kumulativ nach fünf Jahren als signifikant: sowohl bei den adäquaten ATP (24% vs. 33%, log-rank p = 0,005; HR 1,655; 95% KI 1,164–2,354; p = 0,005; **Abb. 11**, Seite 38) als auch bei den adäquaten Schockabgaben (19% vs. 26%, log-rank p = 0,009; HR 1,687; 95% KI 1,133–2,511; p = 0,010; **Abb. 11**, Seite 38). Zudem wiesen Patient:innen ≥ 75 Jahre eine signifikant höhere Sterblichkeit innerhalb von fünf Jahren auf (18% vs. 31%, p = 0,001; **Tabelle 3**, Seite 35).

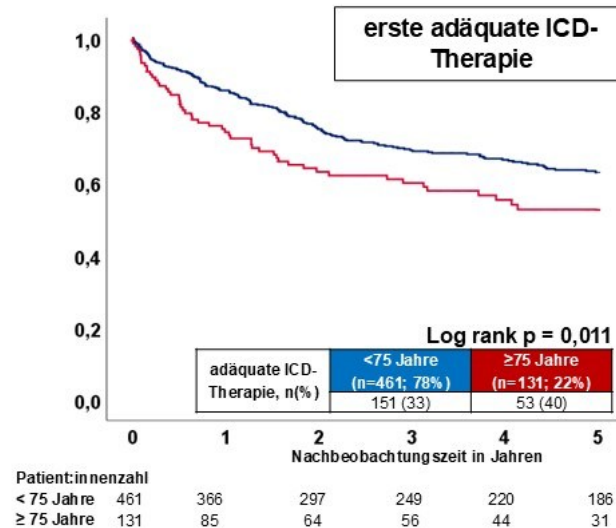


Abb. 10: Kumulative Freiheit einer ersten adäquaten ICD-Therapie nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. ATP, antitachykarde Stimulation; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

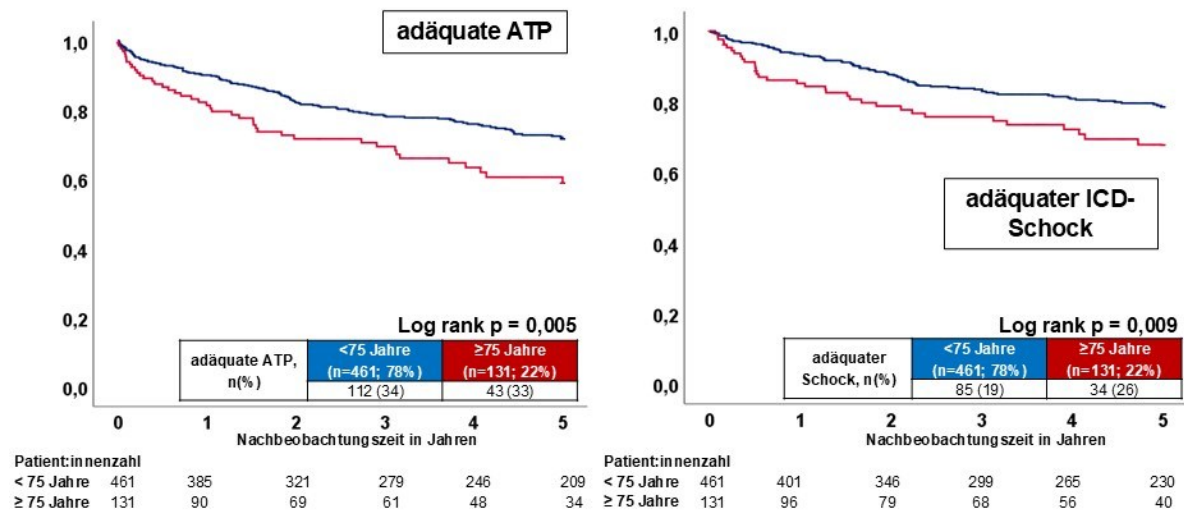


Abb. 11: Kumulative Freiheit von adäquaten ATP (links) und adäquaten ICD-Schocks (rechts) nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. ATP, antitachykarde Stimulation; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

Nach multivariater Adjustierung unter Berücksichtigung von fünf weiteren prognoserelevanten Faktoren blieb die Rezidivfreiheit ventrikulärer Tachyarrhythmien in der älteren Patient:innengruppe um das 1,5-fache reduziert. Dies wird im Forrest-Plot in **Abbildung 13** (Seite 39, **links**) dargestellt (HR 1,476; 95% KI 1,085–2,008; p

= 0,013). Eine vergleichbare Aussage lässt sich anhand des Forrest-Plots in **Abbildung 13 (rechts)** in Bezug auf die Untersuchungen zur ersten adäquaten ICD-Therapie treffen (HR 1,569; 95% KI 1,117–2,203; $p = 0,009$). Abschließend zeigt **Abb. 14** die Rezidivfreiheit ventrikulärer Tachyarrhythmien nach dem Propensity-Score-Matching. Die Patient:innengruppe im Alter ≥ 75 wiesen weiterhin eine reduzierte Rezidivfreiheit auf (42% vs. 49%, log-rank $p = 0,045$; HR 1,482; 95% KI 1,007–2,182; $p = 0,046$). Weitere altersbedingte Unterschiede hinsichtlich der sekundären Endpunkte sowie der Gesamtmortalität konnten nicht festgestellt werden.

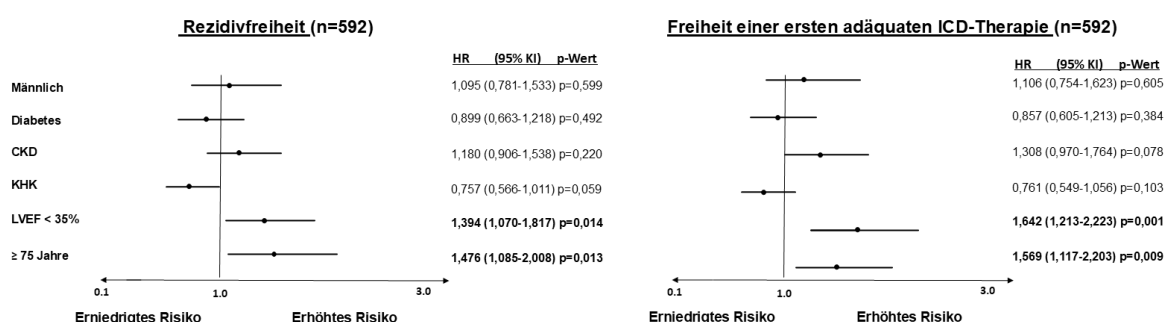


Abb. 13: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den primären Endpunkt des Erstrezidivs einer ventrikulären Tachyarrhythmie (links) und den sekundären Endpunkt einer ersten adäquaten ICD-Therapie (rechts) nach fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. CKD, chronische Nierenerkrankung; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierter Kardioverter-Defibrillator; KHK, Koronare Herzkrankheit; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Fettgedruckte p-Werte bedeuten statistische Signifikanz $p < 0,05$

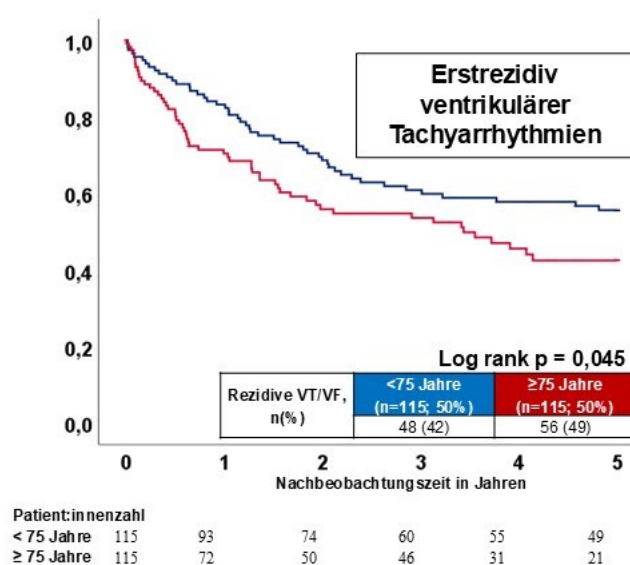


Abb. 14: Kumulative Freiheit von ventrikulären Tachyarrhythmien als Erstrezidiv nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach dem Propensity Score Matching. VT, ventrikuläre Tachykardie; VF, Kammerflimmern.

3.2 Ergebnisse des Patientenkollektivs mit chronischer Nierenerkrankung (CKD)

3.2.1 Studienpopulation

Für diese Analyse wurden insgesamt 585 ICD-Patient:innen nach einer überlebten Tachyarrhythmie eingeschlossen, wobei die Aufteilung in Patient:innen mit einer CKD (57%) und ohne einer CKD (43%) stattfand. In beiden Gruppen war das männliche Geschlecht dominierend (**Tabelle 4**, Seite 41). Zu Beginn dieser Analyse wiesen beide Gruppen einen höheren Anteil an Patient:innen mit VT (68-70%) im Vergleich zu VF (30-32%) auf. Gegenüber den Patient:innen ohne CKD waren jene mit CKD im Durchschnitt fünf Jahre älter (61 vs. 56 Jahre, $p = 0,001$), litten häufiger an Diabetes mellitus (31% vs. 23%, $p = 0,027$), hatten häufiger eine koronare Bypass-Operation in der Anamnese (73% vs. 65%, $p = 0,039$) und erlebten häufiger einen Herzstillstand mit anschließender Reanimation (21% vs. 12%, $p = 0,018$). Bei diesen Patient:innen wurde zudem häufiger Vorhofflimmern diagnostiziert (37% vs. 30%, $p = 0,064$) und sie nahmen im Durchschnitt mehr kardioprotektive Medikamente ein, insbesondere Beta-Blocker und Amiodaron (91% vs. 84%, $p = 0,018$ und 21% vs. 16%, $p = 0,108$ **Tabelle 4**, Seite 41).

Tabelle 4. Patient:inneneigenschaften für das Patient:innenkollektiv mit und ohne einer chronischen Nierenerkrankung

Charakteristik	vor Propensity Score Matching (n=585)			nach Propensity Score Matching (n=435)		
	keine-CKD (n=333;57%)	CKD (n=252;43%)	p-Wert	keine-CKD (n=218;50%)	CKD (n=217;50%)	p-Wert
Männliches Geschlecht , n (%)	263 (79)	202 (80)	0,726	178 (82)	178 (82)	1,000
Alter , Median (Bereich)	56 (15-75)	61 (44-72)	0,001	60 (33-75)	62 (44-72)	0,255
Ventrikuläre Tachyarrhythmie bei Index , n (%)						
Ventrikuläre Tachykardie	234 (70)	170 (68)	0,467	154 (71)	153 (70)	0,916
Kammerflimmern	99 (30)	82 (33)		64 (29)	65 (30)	
Serum Kreatinin , mg/dl (IQR)	0.97 (0.9-1.1)	1.45 (1.3-1.8)	0,001	0.99 (0.88-1.08)	1.45 (1.29-1.73)	0,001
Nierenersatztherapie	-	37 (15)	-	-	32 (15)	-
Kardiovaskuläre Risikofaktoren , n (%)						
Arterielle Hypertonie	204 (61)	161 (64)	0,516	146 (67)	140 (64)	0,546
Diabetes mellitus	76 (23)	78 (31)	0,027	61 (28)	62 (28)	0,915
Hyperlipidämie	135 (41)	100 (40)	0,834	104 (48)	88 (40)	0,123
Rauchen	101 (30)	71 (28)	0,571	68 (31)	60 (28)	0,400
Positive Familienanamnese	53 (16)	30 (12)	0,169	35 (16)	27 (12)	0,273
Begleiterkrankungen , n (%)						
Vorhofflimmern	100 (30)	94 (37)	0,064	69 (32)	79 (36)	0,321
Koronarbypass	215 (65)	183 (73)	0,039	163 (75)	159 (73)	0,663
Akuter Myokardinfarkt	38 (11)	38 (15)	0,191	25 (12)	32 (15)	0,320
Nicht-ischämische Kardiomyopathie	35 (11)	25 (10)	0,816	25 (12)	15 (12)	1,000
Kardiopulmonale Reanimation	40 (12)	52 (21)	0,018	25 (12)	44 (20)	0,021
LVEF bei Entlassung , n (%)						
LVEF ≥ 55%	69 (23)	35 (16)	0,016	36 (17)	35 (17)	0,460
LVEF 54-35%	36 (12)	21 (9)		27 (12)	20 (9)	
LVEF <35%	65 (22)	42 (19)		49 (23)	42 (19)	
Nicht dokumentiert	128 (43)	128 (57)		106 (49)	121 (56)	
Medikation bei Entlassung , n (%)						
Betablocker	279 (84)	228 (91)	0,018	199 (91)	197 (90)	0,740
ACE-Hemmer/ARB	231 (70)	177 (70)	0,821	164 (75)	151 (69)	0,164
Aldosteron-Antagonist	45 (14)	45 (18)	0,149	32 (15)	39 (18)	0,364
Amiodaron	54 (16)	54 (21)	0,108	35 (16)	45 (21)	0,216
EKG-Intervalle , (Durchschnitt ± SD)						
PQ	160 ± 12	160 ± 21	0,418	160 ± 11	160 ± 22	0,850
QRS	80 ± 14	80 ± 20	0,004	80 ± 18	80 ± 21	0,043
QT	400 ± 18	400 ± 15	0,051	400 ± 22	400 ± 16	0,226

ACE-Hemmer, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; CKD, Chronische Nierenerkrankung; EKG-Intervalle, Elektrokardiogramm-Intervalle; IQR, Interquartilsabstand; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SD, Standardabweichung, SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

Fettgedruckte p-Werte bedeuten statistische Signifikanz $p < 0,05$

In **Tabelle 5** (Seite 42) sind unter anderen die ICD-Daten dieser Patient:innenkohorte zu sehen. Ähnlich der Patient:innen des Alterskollektivs (Seite 32 ff.) hatten auch die meisten Patient:innen mit oder ohne CKD einen gewöhnlichen transvenösen ICD (89% vs. 93%). Sowohl die CRT-D (8% vs. 5%) als auch die s-ICD (3% vs. 2%) bilden in beiden Gruppen eine Minderheit. Diese Beobachtungen blieben auch nach dem Propensity Score Matching bestehen (**rechte Hälfte der Tabelle 5**). Dabei wurden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Implantationsindikation registriert. In beiden Gruppen zeigten sich die primärpräventiven ICD (ca. 42%) sowie die sekundärpräventiven ICD (ca. 53%) gleich verteilt. Die mittleren Erkennungsschwellenwerte für VT (171 Schläge/Min) und für VF (214 Schläge/Min) waren in beiden Gruppen ähnlich, ebenso wie die mittlere Zykluslänge von VT 280 ms

(Tabelle

5,

Seite

42).

Tabelle 5. ICD und Follow-up Daten für das Patient:innenkollektiv mit und ohne einer chronischen Nierenerkrankung

Charakteristik	vor Propensity Score Matching (n=585)			nach Propensity Score Matching (n=435)		
	keine CKD (n=333;57%)	CKD (n=252;43%)	p-Wert	keine CKD (n=218;50%)	CKD (n=218;50%)	p-Wert
Art des ICD, n (%)						
ICD	309 (93)	225 (89)	0,329	203 (93)	198 (91)	0,595
CRT-D	18 (5)	20 (8)		13 (6)	16 (7)	
s-ICD	6 (2)	7 (3)		2 (1)	4 (2)	
Indikation, n (%)						
Primärprävention	148 (44)	102 (40)	0,337	103 (47)	92 (42)	0,289
Sekundärprävention	185 (56)	150 (60)		115 (53)	125 (58)	
ICD Programmierung, Frequenz, Median (IQR)						
VT Detektionszone	171 (167-176)	171 (167-176)	0,726	171 (167-172)	169 (167-176)	0,107
VF Detektionszone	214 (214-231)	214 (214-220)	0,992	214 (214-222)	214 (214-223)	0,412
VT Zykluslänge, Median (IQR)	280 (230-320)	280 (257-325)	0,667	290 (240-320)	280 (260-328)	0,987
Primärer Endpunkt,						
Erstrezidiv ventrikulärer Tachyarrhythmien, n (%)						
Insgesamt	135 (40)	125 (50)	0,026	90 (41)	104 (48)	0,163
Nicht-anhaltende VT	43 (13)	25 (10)	0,263	27 (12)	21 (10)	0,367
Anhaltende VT	79 (24)	73 (29)	0,152	58 (27)	63 (29)	0,572
VF	16 (5)	28 (11)	0,007	6 (3)	21 (10)	0,003
Elektrischer Sturm	15 (5)	25 (10)	0,010	9 (4)	21 (10)	0,001
Sekundäre Endpunkte						
Gesamt Rezidive im Follow-up, n (%)						
Nicht-anhaltende VT	63 (19)	48 (19)	0,969	39 (18)	41 (19)	0,805
Anhaltende VT	99 (30)	88 (35)	0,182	67 (31)	75 (34)	0,414
VF	28 (8)	36 (14)	0,024	15 (7)	30 (14)	0,018
Elektrischer Sturm	15 (5)	25 (10)	0,010	9 (4)	21 (10)	0,001
Rezidive pro Patient/Patientin, Durchschnitt ±SEM						
Nicht-anhaltende VT	4.2 ± 2.0	5.4 ± 2.1	0,431	4.3 ± 1.4	4.5 ± 2.3	0,904
Anhaltende VT	4.2 ± 0.9	5.4 ± 1.4	0,157	5.4 ± 1.5	4.5 ± 1.0	0,253
VF	1.9 ± 1.3	0.2 ± 0.1	0,009	0.2 ± 0.1	2.1 ± 1.5	0,028
Elektrischer Sturm	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0,013	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0,014
Erste adäquate Art der ICD-Therapie						
Gesamt	101 (30)	102 (41)	0,011	71 (33)	66 (39)	0,162
Adäquater Schock	37 (11)	49 (19)	0,005	19 (9)	39 (18)	0,005
Adäquates ATP	56 (17)	49 (19)	0,412	44 (20)	43 (10)	0,924
Gesamt ICD-Therapien im Follow-up, n (%)						
Adäquater Schock	50 (15)	68 (27)	0,001	30 (14)	57 (26)	0,001
Adäquates ATP	78 (23)	76 (30)	0,063	60 (28)	65 (30)	0,575
Inadäquate ICD-Therapie	51 (15)	27 (11)	0,109	34 (16)	22 (10)	0,089
ICD-Therapie pro Patient/Patientin, Durchschnitt ±SEM						
Adäquater Schock	0.5 ± 0.1	1.1 ± 0.3	0,013	0.4 ± 0.1	1.0 ± 0.3	0,018
Adäquates ATP	4.4 ± 1.3	3.4 ± 0.8	0,551	4.4 ± 1.3	3.8 ± 0.9	0,667
Inadäquater Schock	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0,744	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0,513
Inadäquates ATP	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0,642	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0,500
Rehospitalisierung, n (%)						
Gesamt	93 (28)	75 (30)	0,627	72 (33)	65 (30)	0,490
VT	23 (7)	31 (12)	0,026	15 (7)	27 (12)	0,049
VF	4 (1)	10 (4)	0,030	3 (1)	9 (4)	0,078
Akuter Myokardinfarkt	2 (1)	6 (2)	0,066	2 (1)	5 (2)	0,250
Akute Herzinsuffizienz	25 (8)	15 (6)	0,461	19 (9)	14 (7)	0,373
Inadäquate ICD-Therapie	20 (6)	8 (3)	0,112	16 (7)	6 (3)	0,029
Andere	19 (6)	5 (2)	0,025	17 (8)	4 (2)	0,004
Gesamtmortalität, nach 5 Jahren, n (%)	48 (14)	76 (30)	0,001	35 (16)	68 (31)	0,001

ATP, antitachykarde Stimulation; CKD, Chronische Nierenerkrankung; CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; IQR, Interquartilsabstand; (s)-ICD, (subkutaner) implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; SEM, Standardfehler des Mittelwertes; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie. * p < 0,05

3.2.2 Primäre und sekundäre Endpunkte

Zunächst wurde der prognostische Einfluss in Abhängigkeit einer CKD auf den primären Endpunkt des Erstrezidivs einer ventrikulären Tachyarrhythmie nach fünf Jahren überprüft. Durch entsprechende Kaplan-Meier-Analysen konnte gezeigt werden, dass in der ungematchten Kohorte die Ereignisrate an ventrikulären Tachyarrhythmien bei Patient:innen mit CKD signifikant höher lag (50% vs. 40%, log-rank $p = 0,008$; HR 1,423; 95% KI: 1,047-1,934; $p = 0,026$ / **Tabelle 5**, Seite 42 und **Abbildung 15**).

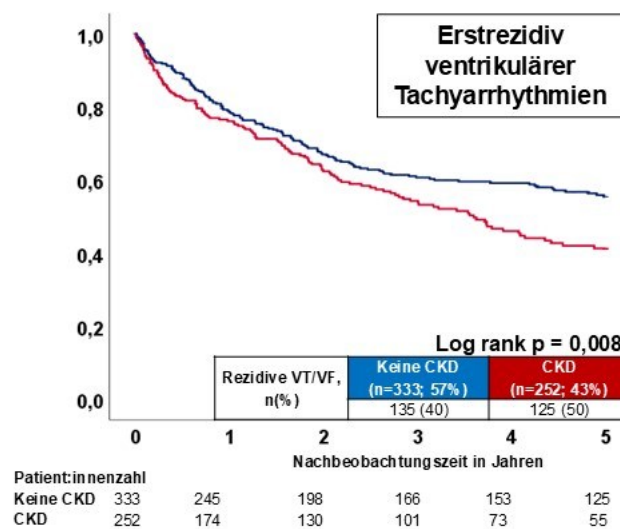


Abb. 15: Kumulative Freiheit von ventrikulären Tachyarrhythmien als Erstrezidiv nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. CKD, Chronische Nierenerkrankung; VT, ventrikuläre Tachykardie; VF, Kammerflimmern.

Die ICD-Implantation in der primären und sekundären Prävention zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Primärprävention betrugen die Anteile 36% vs. 45% (log rank $p = 0,057$; HR 1,777; 95% KI 1,196-2,638; $p = 0,004$) und in der Sekundärprävention lagen die Werte bei 44% vs. 53% (log rank $p = 0,089$; HR 1,776; 95% KI 1,196-2,638; $p = 0,094$ / **Abbildung 16**, Seite 44).

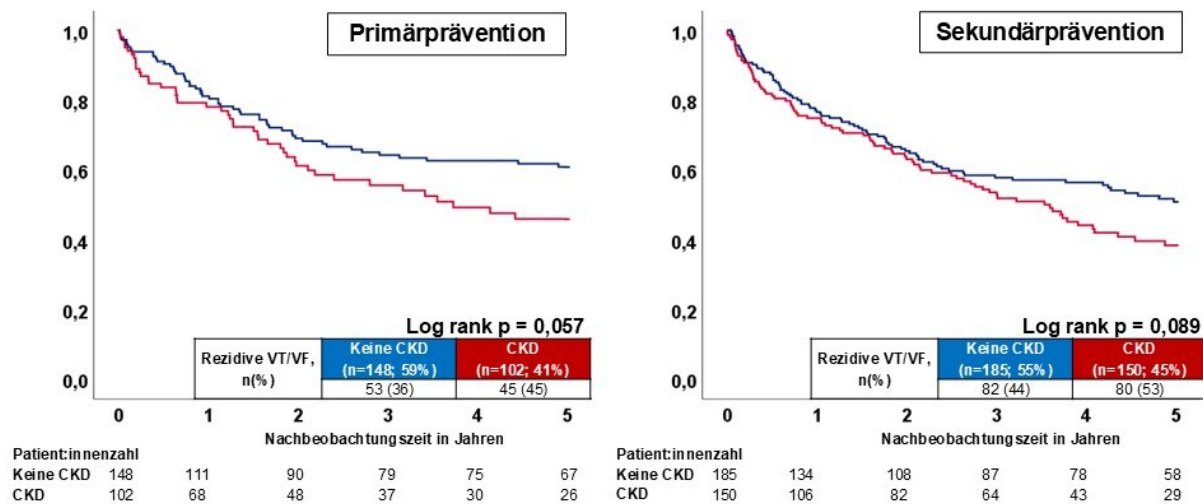


Abb. 16: Kumulative Freiheit von Rezidiven von ventrikulären Tachyarrhythmien nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. Ergebnisse in der Primärprävention (links) und Sekundärprävention (rechts). CKD, Chronische Nierenerkrankung; VT, ventrikuläre Tachykardie; VF, Kammerflimmern.

Die vermehrten Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien bei Patient:innen mit CKD im Vergleich zu jenen ohne CKD spiegeln sich insbesondere in einer höheren Rate an VF (11% vs. 5%, $p = 0,007$) und einem höheren Anteil an Patient:innen mit einem ES wider (10% vs. 5%; $p = 0,010$) (**Tabelle 5, linke Hälfte, Seite 42**).

Die erhöhten Anteile an Patient:innen mit einem ES (10% vs. 5%; $p = 0,010$) sowie die höhere Rate an VF (14% vs. 8%, $p = 0,024$) bei Patient:innen mit CKD wurden auch im Zusammenhang mit dem sekundären Endpunkt der Gesamtrezidive im Follow-up deutlich (**Tabelle 5, Seite 42**).

Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, um den prognostischen Einfluss einer CKD auf weitere sekundären Endpunkte nach fünf Jahren zu untersuchen. In den durchgeführten Analysen zeigte sich ein ähnliches Muster bei der adäquaten ICD-Therapie. Patient:innen ohne CKD benötigten seltener eine adäquate ICD-Intervention und wiesen ein längeres therapiefreies Intervall im Verlauf des fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraumes auf (41% vs. 30%, log rank $p = 0,002$; HR 1,622; 95% KI 1,166-2,256; $p = 0,004$; **Abbildung 17, links, Seite 45**). Im Vergleich dazu traten bei Patient:innen mit CKD signifikant häufiger ICD-Schockinterventionen auf (19% vs. 11%; $p = 0,005$) (**Tabelle 5, Seite 42**). Hinsichtlich inadäquater

Interventionen im Follow-up konnten jedoch keine Unterschiede festgestellt werden (**Abbildung 17, rechts**).

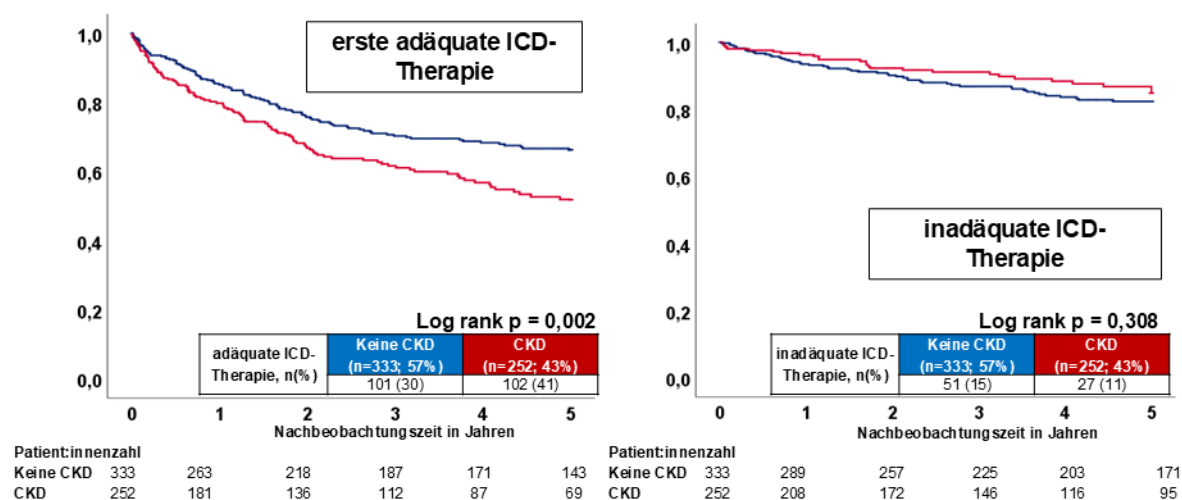


Abb. 17: Kumulative Freiheit einer ersten adäquaten ICD-Therapie (links) und einer inadäquaten ICD-Therapie nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. CKD, Chronische Nierenerkrankung; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

Bezüglich der Rehospitalisierungsrate innerhalb von fünf Jahren als weiterer sekundärer Endpunkt konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Allerdings zeigten Patient:innen mit CKD im Vergleich zu jenen ohne CKD eine signifikant höhere Gesamtmortalität (30% vs. 14%, $p = 0,001$; HR 1,622; 95% KI 1,166-2,256; $p = 0,004$ / **Tabelle 5 unten**, Seite 42).

Um den prognostischen Vorteil der Abwesenheit einer CKD in vergleichbaren Patient:innengruppen zu evaluieren, wurde die Methode des retrospektiven Propensity Score Matchings eingesetzt. Selbst nach dem Matching zeigte sich erneut eine höhere Rezidivrate für ventrikuläre Tachyarrhythmien (in der Analyse anhaltende VTA) den CKD-Patient:innen (39% vs. 30%; log-rank $p = 0,038$; HR 1,410; 95% KI: 1,018-1,953; $p = 0,039$; **Abbildung 18**, Seite 46). Zudem wurden in den sekundären Endpunkten bei den CKD-Patient:innen höhere Raten an adäquaten ICD-Interventionen (39% vs. 33%, log-rank $p = 0,076$; HR 1,329; 95% KI 0,965-1,823; $p = 0,077$; **Abbildung 19, links**, Seite 46) und ICD-Schocks (26% vs. 14%,

log-rank $p = 0,001$, HR 2,249; 95% KI 1,444-3,502; $p = 0,001$; **Abbildung 19, rechts**, Seite 46) festgestellt werden.

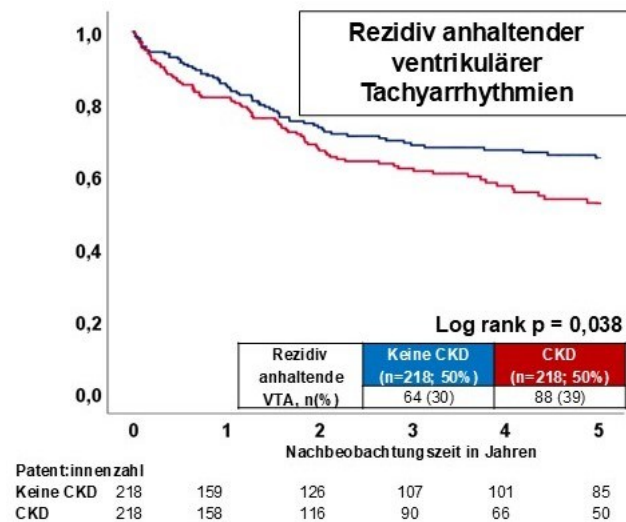


Abb. 18: Kumulative Freiheit von anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach dem Propensity Score Matching. CKD, Chronische Nierenerkrankung; VTA, ventrikuläre Tachyarrhythmie.

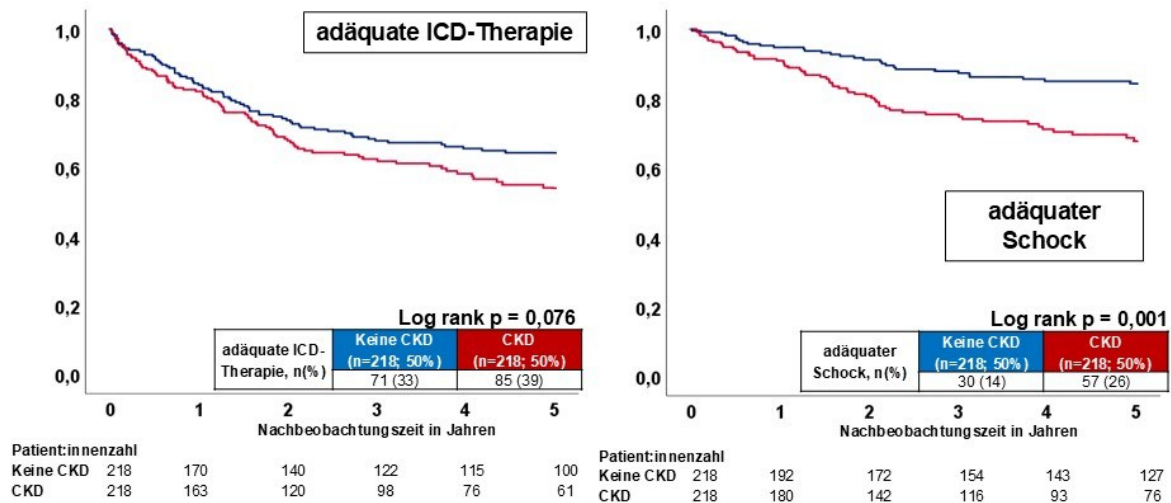


Abb. 19: Kumulative Freiheit einer adäquaten ICD-Therapie (links) und eines adäquaten Schocks (rechts) nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach dem Propensity Score Matching. CKD, Chronische Nierenerkrankung; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

3.2.3 Cox-Regressionsanalyse

Nach multivariater Adjustierung mit insgesamt fünf prognoserelevanten Faktoren mit den entsprechenden Cox-Regressionsanalysen zeigten CKD-Patient:innen zwar ein 1,2-fach erhöhtes Risiko ein Rezidiv von ventrikulären Tachyarrhythmien zu erleiden, jedoch ohne statistische Signifikanz (HR 1,201; 95% KI 0,921-1,568; $p = 0,177$) (**Tabelle 6 und Abbildung 20**). Im Gegensatz dazu war die CKD mit einem 1,4-fach erhöhten Risiko für eine erste adäquate ICD-Therapie assoziiert (HR 1,353; 95% KI 1,001-1,825; $p = 0,049$). Das hohe Alter (1,5-fach erhöhtes Risiko) sowie die Herzinsuffizienz (1,4-fach erhöhtes Risiko) begünstigten ebenfalls eine erste adäquate ICD-Therapie (HR 1,499; 95% KI 1,065-2,108; $p = 0,020$ und HR 1,389; 95% KI 1,007-1,917; $p = 0,045$) (**Tabelle 6 und Abbildung 20**).

Tabelle 6. Multivariate Cox-Regressionsanalyse in der ungematchten Kohorte (n=585).

Endpunkt	Erstrezidiv VTA			erste adäquate ICD-Therapie		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
Alter ≥ 75	1,425	1,046-1,942	0,177	1,499	1,065-2,108	0,020
Diabetes	0,893	0,697-1,214	0,472	0,878	0,619-1,248	0,469
KHK	0,846	0,588-1,217	0,367	0,926	0,606-1,417	0,725
CPR	0,939	0,741-1,467	0,602	0,734	0,537-1,002	0,052
LVEF $< 35\%$	1,275	0,962-1,691	0,091	1,389	1,007-1,917	0,045
CKD	1,201	0,921-1,568	0,177	1,353	1,001-1,825	0,049

CI; Konfidenzintervall; CKD, chronische Nierenerkrankung; CPR, Kardiopulmonale Reanimation; HR; Hazard Ratio; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VTA, ventrikuläre Tachyarrhythmie
Statistische Signifikanz $p < 0,05$, statistischer Trend $p < 0,1$.

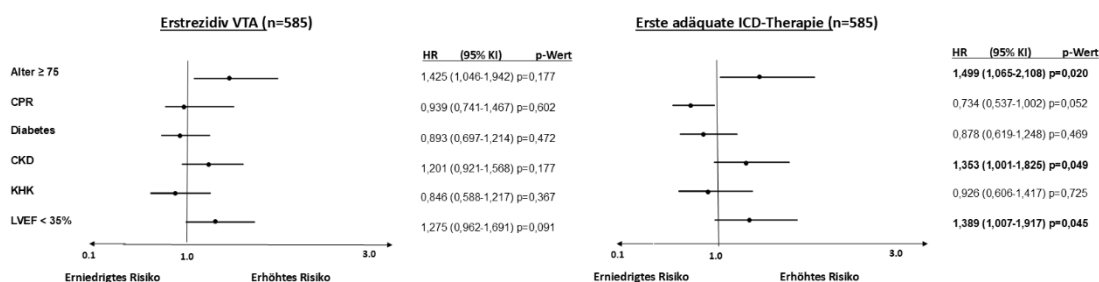


Abb. 20: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den primären Endpunkt des Erstrezidivs einer ventrikulären Tachyarrhythmie (links) und den sekundären Endpunkt einer ersten adäquaten ICD-Therapie (rechts) nach fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. CKD, chronische Nierenerkrankung; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierter Kardioverter-Defibrillator; KHK, Koronare Herzkrankheit; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VTA, ventrikuläre Tachyarrhythmie. Fettgedruckte p-Werte bedeuten statistische Signifikanz $p < 0,005$

3.3 Ergebnisse des Patient:innenkollektivs mit eingeschränkter linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

3.3.1 Studienpopulation

Für diese Analyse wurden insgesamt 528 ICD-Patient:innen mit einer LVEF $\geq 35\%$ (51%) und einer LVEF $< 35\%$ (49%) aus dem RACE-IT Register eingeschlossen. Es wurden nur Patient:innen mit einer überlebten ventrikulären Tachyarrhythmie eingeschlossen. In der **Tabelle 7** (Seite 49) sind Basiseigenschaften der Patient:innen ausführlich tabellarisch dargestellt, in der beide Gruppen überwiegend aus männlichen Patienten bestehen (79% vs. 82%).

In **Tabelle 7** ist ersichtlich, dass Patient:innen mit einer LVEF $< 35\%$ im Durchschnitt älter sind als diejenigen mit einer LVEF $\geq 35\%$ (62 vs. 55 Jahre, $p = 0,001$). Bei den Patient:innen mit einer LVEF $< 35\%$ traten überwiegend häufiger VT als VF auf (60-80% vs. 21-39%). Insbesondere waren die Raten für VT (62% vs. 80%) bei dieser Gruppe höher, während die Raten für VF niedriger waren (39% vs. 20%, $p = 0,001$).

Patient:innen mit einer LVEF $< 35\%$ wiesen eine höhere Prävalenz von VT, Vorhofflimmern, CKD, Hyperlipidämie und Kardiomyopathien auf. Zudem erhielten diese Patient:innen häufiger eine pharmakologische Behandlung mit Betablockern, ACE-Hemmern, Aldosteron-Antagonisten und Amiodaron. Ihre QRS-Dauer war ebenfalls länger im Vergleich zu Patient:innen mit einer LVEF $\geq 35\%$. Hervorzuheben ist eine höhere Rate an Reanimationen bei Patient:innen mit einer LVEF $\geq 35\%$ (22% vs. 8%, $p = 0,001$). Ansonsten wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet.

Um strukturgleiche Patient:innengruppen zu gewährleisten, wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt, wobei die Gruppengröße auf jeweils 216 Patient:innen festgelegt wurde. Nach dem Propensity Score Matching zeigten sich signifikante Unterschiede ausschließlich in der Anzahl der Kardiomyopathien (22% vs. 13%, $p = 0,023$). Ferner wiesen die Patient:innen mit einer LVEF $< 35\%$ ebenso wie in der ungematchten Kohorte eine verlängerte QRS-Dauer auf und erhielten häufiger kardioprotektive Medikamente wie Betablocker, Aldosteron-Antagonisten sowie Amiodaron (**Tabelle 7**, Seite 49).

Tabelle 7. Patient:inneneigenschaften für das Patient:innenkollektiv mit einer LVEF $\geq 35\%$ und $< 35\%$

Charakteristik	vor Propensity Score Matching (n=528)			nach Propensity Score Matching (n=432)		
	LVEF $\geq 35\%$ (n=271;51%)	LVEF $< 35\%$ (n=257;49%)	p-Wert	LVEF $\geq 35\%$ (n=216;50%)	LVEF $< 35\%$ (n=216;50%)	p-Wert
Alter , Median (Bereich)	55 (21-75)	62 (44-75)	0,001	67 (21-80)	67 (42-87)	1,000
Männliches Geschlecht , n (%)	216 (79)	210 (82)	0,504	176 (82)	176 (81)	0,072
Ventrikuläre Tachyarrhythmie bei Index , n (%)						
Ventrikuläre Tachykardie	167 (61)	202 (80)	0,001	169 (74)	164 (76)	0,657
Kammerflimmern	104 (39)	53 (21)		56 (26)	52 (24)	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren , n (%)						
Arterielle Hypertonie	164 (60)	170 (66)	0,163	141 (65)	144 (67)	0,761
Diabetes mellitus	69 (25)	69 (27)	0,698	60 (28)	59 (27)	0,914
Hyperlipidämie	97 (36)	122 (48)	0,006	88 (41)	102 (47)	0,171
Rauchen	70 (26)	79 (31)	0,201	61 (28)	69 (31)	0,401
Positive Familienanamnese	40 (15)	35 (14)	0,720	33 (15)	32 (15)	0,893
Begleiterkrankungen , n (%)						
Chronische Nierenerkrankung	98 (37)	128 (50)	0,002	91 (42)	94 (44)	0,771
Vorhofflimmern	75 (28)	98 (38)	0,010	64 (30)	83 (38)	0,054
Akuter Myokardinfarkt	39 (14)	31 (12)	0,440	26 (12)	28 (13)	0,771
Kardiogener Schock	27 (10)	20 (8)	0,386	17 (8)	19 (9)	0,728
Kardiomyopathie	39 (14)	57 (22)	0,019	29 (13)	47 (22)	0,023
Kardiopulmonale Reanimation	59 (22)	21 (8)	0,001	31 (14)	21 (10)	0,323
Medikation bei Entlassung , n (%)						
Betablocker	225 (83)	244 (95)	0,001	182 (84)	204 (94)	0,001
ACE-Hemmer/ ARB	180 (66)	194 (76)	0,019	146 (68)	163 (76)	0,070
Aldosteron Antagonist	24 (9)	61 (24)	0,001	18 (8)	47 (22)	0,001
Amiodaron	34 (13)	67 (26)	0,001	26 (12)	62 (29)	0,001
EKG-Intervalle , (Durchschnitt \pm SEM)						
PQ	175 \pm 5	179 \pm 6	0,590	173 \pm 5	178 \pm 7	0,559
QRS	97 \pm 3	124 \pm 5	0,001	99 \pm 4	122 \pm 6	0,001
QT	417 \pm 7	413 \pm 5	0,724	419 \pm 8	416 \pm 5	0,743

ACE-Hemmer, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; EKG-Intervalle, Elektrokardiogramm-Intervalle; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SD, Standardabweichung, SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

Fettgedruckte p-Werte bedeuten statistische Signifikanz $p < 0,05$

Die ICD-bezogenen Daten aus dieser Studie, die in **Tabelle 8** (Seite 50), dargestellt sind, zeigen sowohl vor als auch nach dem Propensity Score Matching signifikante Unterschiede zwischen den ICD-Gruppen ($p = 0,003$ und $p = 0,005$). Vor dem Matching betrug der Anteil an transvenösen ICDs 96% im Vergleich zu 87%, und diese Verteilung blieb auch nach dem Matching bestehen (96% vs. 87%). Der CRT-D hatte einen Anteil von 3% vs. 11% vor dem Matching und 4% vs. 12% nach dem Matching. Der s-ICD hingegen hatte einen Anteil von 1% vs. 2% vor dem Matching und 1% vs. 1% nach dem Matching der Gruppen. Die Art der Implantation scheint darauf keinen wesentlichen Einfluss zu haben, da die Indikation zur primären als auch sekundären Prävention gleich verteilt ist. Darüber hinaus waren in beiden Gruppen die mittleren Erkennungsschwellenwerte für VT (172 Schläge/Min gegenüber 174 Schläge/Min) und für VF (217 Schläge/min) vergleichbar, ebenso wie die mittlere Zykluslänge der VT zwischen 315 und 323 ms.

Tabelle 8. ICD und Follow-up Daten für das Patient:innenkollektiv mit einer LVEF $\geq 35\%$ und $< 35\%$

Charakteristik	vor Propensity Score Matching (n=528)			nach Propensity Score Matching (n=432)		
	LVEF $\geq 35\%$ (n=271;51%)	LVEF $< 35\%$ (n=257;49%)	p-Wert	LVEF $\geq 35\%$ (n=216;50%)	LVEF $< 35\%$ (n=216;50%)	p-Wert
Art des ICD, n (%)						
ICD	259 (96)	225 (87)	0,003	207 (96)	188 (87)	0,005
CRT-D	9 (3)	27 (11)		8 (4)	25 (12)	
s-ICD	3 (1)	5 (2)		1 (1)	3 (1)	
Indikation, n (%)						
Primärprävention	109 (40)	121 (47)	0,124	98 (45)	102 (47)	0,700
Sekundärprävention	162 (60)	136 (53)		118 (55)	114 (53)	
ICD Programmierung, Frequenz, Median (IQR)						
VT Detektionszone	172 (167 – 76)	174 (167 – 76)	0,075	167 (161 – 71)	165 (165 – 71)	0,654
VF Detektionszone	217 (214 – 24)	217 (214 – 14)	0,920	218 (214 – 21)	216 (214 – 16)	0,944
VT Zykluslänge, Median (IQR)	315 (280 – 40)	323 (288 – 50)	0,250	312 (280 – 40)	325 (295 – 50)	0,238
Primärer Endpunkt						
Erstrezidiv ventrikulärer Tachyarrhythmien, n (%)						
Insgesamt	108 (40)	127 (49)	0,034	85 (40)	100 (46)	0,156
Nicht-anhaltende VT	35 (13)	28 (11)	0,484	21 (10)	19 (9)	0,728
Anhaltende VT	54 (20)	85 (33)	0,001	49 (23)	72 (33)	0,015
VF	19 (7)	14 (5)	0,465	16 (7)	11 (5)	0,314
Elektrischer Sturm	13 (5)	21 (8)	0,112	11 (5)	18 (8)	0,178
Sekundäre Endpunkte						
Gesamt Rezidive im Follow-up, n (%)						
Nicht-anhaltende VT	49 (18)	51 (20)	0,591	36 (17)	38 (18)	0,798
Anhaltende VT	67 (25)	102 (40)	0,001	59 (27)	85 (39)	0,008
VF	24 (9)	29 (11)	0,346	21 (10)	22 (10)	0,872
Elektrischer Sturm	13 (5)	21 (8)	0,112	11 (5)	18 (8)	0,178
Rezidive pro Patient/Patientin, Durchschnitt \pmSEM						
Nicht-anhaltende VT	2.4 \pm 0.74	8.1 \pm 3.2	0,076	2.7 \pm 0.9	8.0 \pm 3.7	0,172
Anhaltende VT	4.0 \pm 0.97	6.5 \pm 1.8	0,211	4.3 \pm 1.0	6.4 \pm 2.0	0,347
VF	1.5 \pm 1.20	0.36 \pm 0.09	0,373	1.8 \pm 1.5	0.3 \pm 0.09	0,319
Elektrischer Sturm	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	0,065	0.1 \pm 0.02	0.1 \pm 0.03	0,154
Erste adäquate Art der ICD-Therapie, n (%)						
Gesamt	76 (28)	104 (41)	0,001	64 (30)	81 (38)	0,001
Adäquater Schock	32 (12)	49 (19)	0,021	23 (11)	33 (15)	0,157
Adäquates ATP	44 (16)	55 (21)	0,124	41 (19)	48 (22)	0,419
Gesamt ICD-Therapien im Follow-up, n (%)						
Adäquater Schock	39 (14)	63 (25)	0,003	34 (16)	50 (23)	0,055
Adäquates ATP	57 (21)	85 (33)	0,002	53 (25)	71 (33)	0,059
Inadäquate ICD-Therapie	32 (12)	37 (14)	0,378	26 (12)	30 (14)	0,579
ICD-Therapie pro Patient/Patientin, Durchschnitt \pmSEM						
Adäquater Schock	0.5 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0,128	0.4 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0,098
Adäquates ATP	3.4 \pm 0.8	5.3 \pm 1.7	0,317	4.0 \pm 1.0	5.8 \pm 2.0	0,424
Inadäquater Schock	0.6 \pm 0.2	0.27 \pm 0.1	0,172	0.7 \pm 0.3	0.3 \pm 0.07	0,161
Inadäquates ATP	0.1 \pm 0.02	0.1 \pm 0.1	0,529	0.08 \pm 0.04	0.04 \pm 0.02	0,300
Rehospitalisierung, n (%)						
Gesamt	63 (23)	88 (34)	0,005	56 (26)	84 (39)	0,004
VT	17 (6)	31 (12)	0,020	16 (7)	26 (12)	0,108
VF	6 (2)	6 (2)	0,921	5 (2)	5 (2)	0,994
Akuter Myokardinfarkt	3 (1)	4 (2)	0,648	3 (1)	4 (2)	0,708
Akute Herzinsuffizienz	15 (6)	22 (9)	0,170	14 (7)	18 (8)	0,471
Inadäquate ICD-Therapie	10 (4)	14 (6)	0,328	8 (4)	12 (6)	0,365
Andere	12 (4)	11 (4)	0,941	10 (5)	9 (4)	0,806
Gesamtmortalität, nach 5 Jahren, n (%)	36 (13)	74 (29)	0,001	34 (16)	58 (27)	0,005

ATP, antitachykarde Stimulation; CRT-D, kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator; IQR, Interquartilsabstand; (s)-ICD, (subkutaner) implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SEM, Standardfehler des Mittelwertes; VF, Kammerflimmern; VT, ventrikuläre Tachykardie. Fettgedruckte p-Werte bedeuten statistische Signifikanz $p < 0,05$

3.3.2 Primäre und sekundäre Endpunkte

Zunächst wurde der prognostische Einfluss der LVEF auf den primären Endpunkt des Erstrezidivs einer ventrikulären Tachyarrhythmie nach fünf Jahren überprüft. Die **Tabelle 8** (Seite 50) verdeutlicht, dass das erste Rezidiv in der Patient:innengruppe der LVEF < 35% im Vergleich zu denen mit einer LVEF \geq 35% häufiger auftrat (40% vs. 49%, log-rank $p = 0,014$; HR 1,381; 95% KI 1,066-1,788; $p = 0,034$) und, wie in der Kaplan-Meier-Kurve in **Abbildung 21** dargestellt, auch früher eintrat.

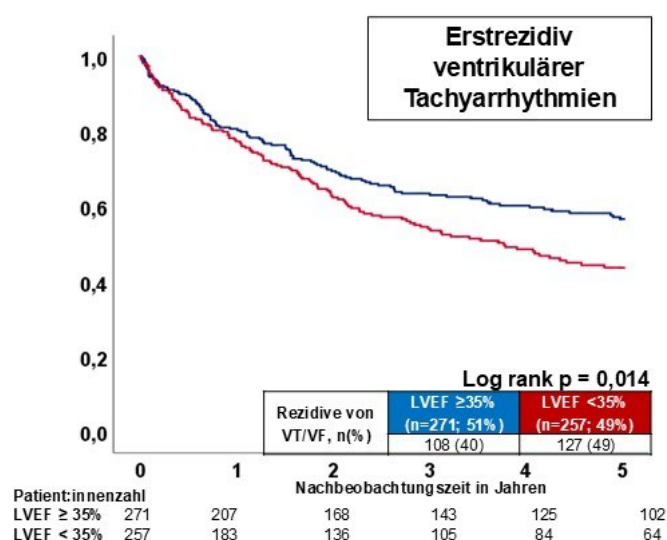


Abb. 21: Kumulative Freiheit von ventrikulären Tachyarrhythmien als Erstrezidiv nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VT, ventrikuläre Tachykardie; VF, Kammerflimmern.

Der Unterschied zeigte sich interessanterweise nach Unterteilung in Patient:innen mit primärpräventiver und sekundärpräventiver ICD-Implantation jedoch nur in der Kohorte der Patient:innen, die den ICD zur Primärprävention erhielten, wie die **Abbildung 22** (Seite 52) verdeutlicht (32% vs. 46%; log rank $p = 0,005$; HR 1,810; 95% KI 1,185 bis 2,766; $p = 0,006$).

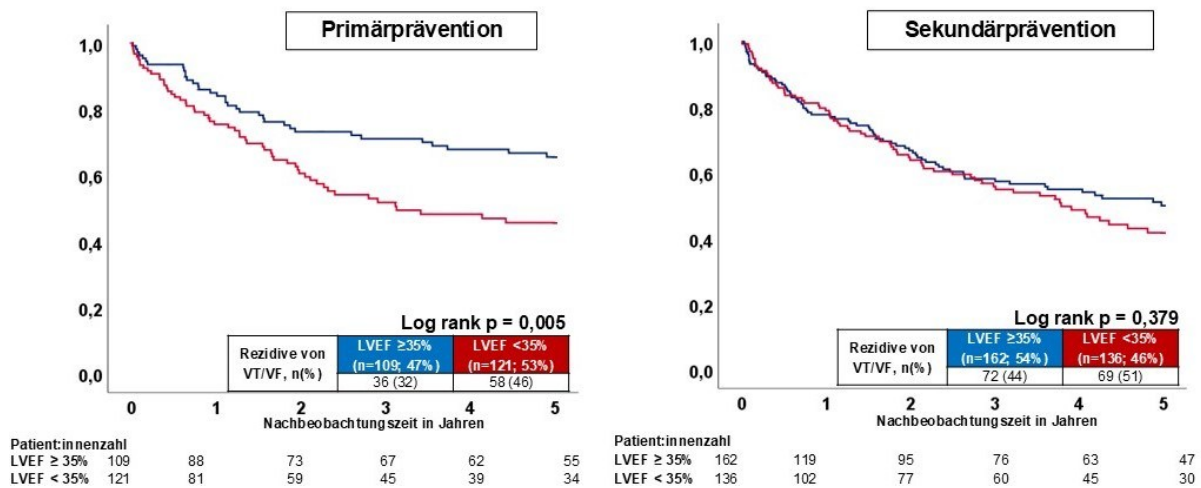


Abb. 22: Kumulative Freiheit von Rezidiven von ventrikulären Tachyarrhythmien nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. Ergebnisse in der Primärprävention (links) und Sekundärprävention (rechts). LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VT, ventrikuläre Tachykardie; VF, Kammerflimmern.

Der Unterschied in der Rezidivrate von VT zwischen den beiden Gruppen lässt sich auf die höheren Raten anhaltender VT bei Patient:innen mit einer LVEF $< 35\%$ zurückführen (20% vs. 33%, $p = 0,001$, **Tabelle 8**, Seite 50).

Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt, um den prognostischen Einfluss der LVEF auf weitere sekundäre Endpunkte über einen Zeitraum von fünf Jahren zu evaluieren. Ein wesentlicher Endpunkt dieser Studie war die Art der ICD-Therapie, bei der zwischen adäquaten und inadäquaten Interventionen unterschieden wurde. Die Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen, wie sich die LVEF auf die Häufigkeit und das Timing dieser Therapien auswirkte und liefern wichtige Erkenntnisse darüber, inwiefern die reduzierte LVEF einen Einfluss auf die Reaktionsrate und die Qualität hatte. Die Kaplan-Meier-Kurve in **Abbildung 23** (Seite 53) verdeutlicht, dass die Patient:innen mit einer reduzierten Pumpfunktion (LVEF $< 35\%$) signifikant schneller eine adäquate Therapie erhielten als jene mit einer LVEF $\geq 35\%$ (28% vs. 41%, log-Rang $p = 0,001$; HR 1.665; 95% KI: 1,231-2,227; $p = 0,001$). Dieser Unterschied zeigt sich insbesondere durch die höheren Raten an adäquaten ATP (16% vs. 21%) sowie adäquaten Schockabgaben (12% vs. 19%) bei den Patient:innen mit einer LVEF $< 35\%$ (**Tabelle 8**, Seite 50). Im Gegensatz dazu waren die Raten inadäquater ICD-Interventionen in beiden Gruppen vergleichbar, sodass diesbezüglich kein signifikanter Unterschied festgestellt wurde (**Tabelle 8**, Seite 50).

Ferner lässt sich aus der **Tabelle 8** (Seite 50) ablesen, dass Patient:innen mit einer eingeschränkten LVEF signifikant höhere Rehospitalisierungsraten aufwiesen (23% vs. 34%). Dieser Unterschied ist insbesondere auf häufigere VT-Rezidive in dieser Gruppe zurückzuführen (6% vs. 12%; $p = 0,020$). Zudem hatten Patient:innen mit einer schlechteren LVEF nach fünf Jahren im Vergleich zu jenen mit einer LVEF $\geq 35\%$ eine deutlich höhere Gesamtmortalität (13% vs. 29%; $p = 0,001$ / **Tabelle 8**, Seite 50).

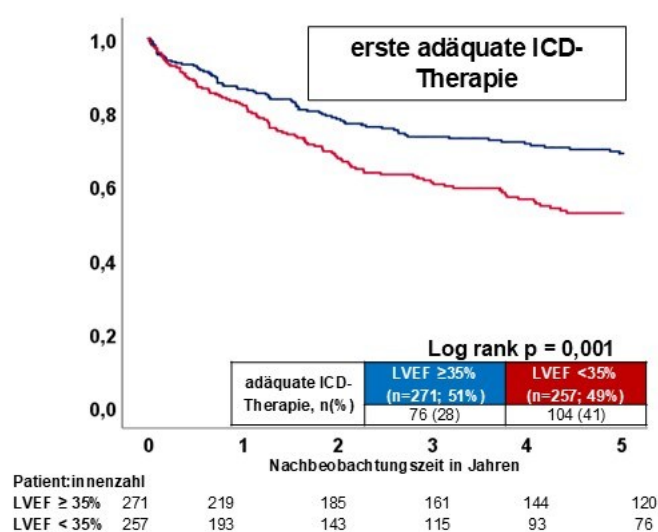


Abb. 23: Kumulative Freiheit einer ersten adäquaten ICD-Therapie nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

Zur Bewertung des prognostischen Vorteils einer besseren Herzfunktion (LVEF $\geq 35\%$) in vergleichbaren Patient:innengruppen wurde die Methode des Propensity Score Matchings angewendet. In **Abbildung 24** (Seite 54) wird deutlich, dass selbst nach dem Propensity Score Matching Patient:innen mit einer LVEF $< 35\%$ früher rezidivierende VT entwickelten (40% vs. 46%; HR 1,316; 95% KI 0,985-1,759; $p = 0,062$). Darüber hinaus traten bei diesen Patient:innen häufiger anhaltende VT auf (23% vs. 33%; $p = 0,015$ / **Tabelle 8**, Seite 50).

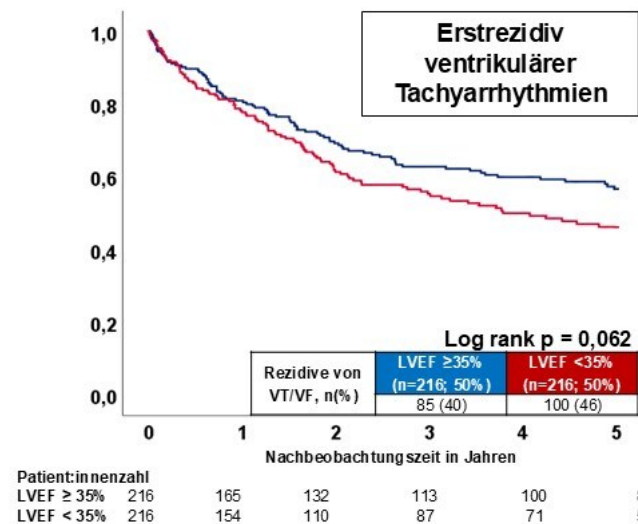


Abb. 24: Kumulative Freiheit von ventrikulären Tachyarrhythmien als Erstrezidiv nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach dem Propensity Score Matching. LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VT, ventrikuläre Tachykardie; VF, Kammerflimmern.

Es zeigten sich nach dem Propensity Score Matching auch ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des sekundären Endpunktes der adäquaten ICD-Therapien (vgl. **Abbildung 23 und 25**, Seite 53 und 54). In der Gruppe der Patient:innen mit einer LVEF < 35% reduzierte sich die Zeit bis zur ersten adäquaten ICD-Auslösung über den Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren (30% vs. 38%, HR 1,441; 95% KI 1,048 – 1,982; p = 0,024).

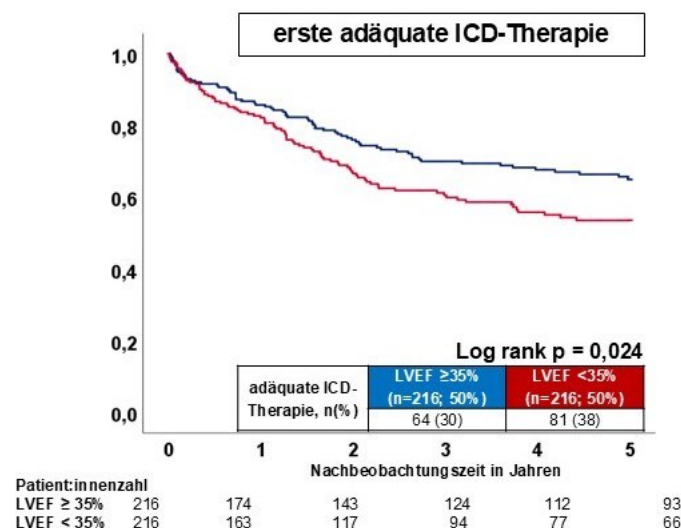


Abb. 25: Kumulative Freiheit einer ersten adäquaten ICD-Therapie nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach dem Propensity Score Matching. LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

Darüber hinaus waren Patient:innen mit einer LVEF < 35% sowohl mit einer höheren Rehospitalisierungsrate (39% vs. 26%; $p = 0,004$) als auch höheren Gesamtmortalität nach fünf Jahren (27% vs. 16%, $p = 0,005$) assoziiert (**Tabelle 8**, Seite 50).

3.3.3 Cox-Regressionsanalyse

In einem letzten Analyseschritt wurde der Einfluss der LVEF auf verschiedene Endpunkte mit insgesamt fünf prognoserelevanten Faktoren multivariat überprüft. Nach dieser multivariaten Anpassung war die Patient:innengruppe mit einer LVEF < 35% weiterhin mit einem 1,4-fach höheren Risiko assoziiert, ein Rezidiv einer ventrikulären Tachyarrhythmie zu erleiden (HR 1,352; 95% KI 1,011-1,808; $p = 0,042$; **Abbildung 26 (links)**). Zusätzlich war eine LVEF < 35% mit einem 1,5-fach erhöhten Risiko für adäquate ICD-Therapien verbunden (HR 1,468; 95% KI 1,067-2,021; $p = 0,018$; **Abbildung 26, rechts**). Ein weiterer prognoserelevanter Faktor, der die Rezidivhäufigkeit nach fünf Jahren innerhalb dieses Cox-Regressionsmodells beeinflusste, war die KHK (HR 0,605; 95% KI 0,435-0,842; $p = 0,003$). Zusätzlich wiesen die Patient:innen mit einer KHK ein geringeres Risiko für adäquate ICD-Therapien auf (HR 0,641; 95% KI 0,447-0,918; $p = 0,015$; **Abbildung 26, rechts**).

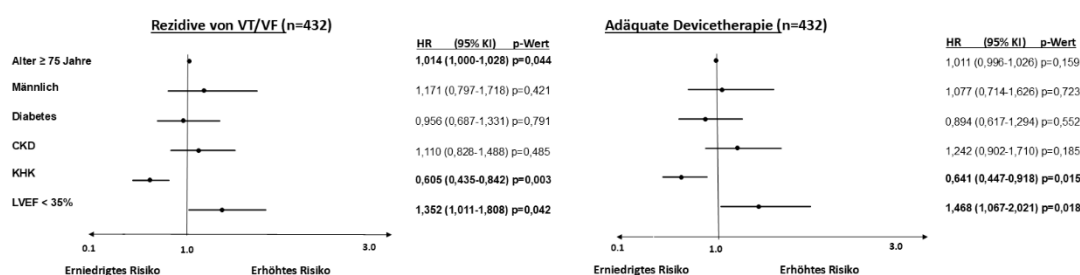


Abb. 26: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den primären Endpunkt des Erstrezidivs einer ventrikulären Tachyarrhythmie (links) und den sekundären Endpunkt einer ersten adäquaten ICD-Therapie (rechts) nach fünf Jahren vor dem Propensity Score Matching. CKD, chronische Nierenerkrankung; HR, Hazard Ratio; ICD, implantierter Kardioverter-Defibrillator; KHK, Koronare Herzkrankheit; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VT, ventrikuläre Tachykardien; VF, Kammerflimmern. Fettgedruckte p-Werte bedeuten statistische Signifikanz $p < 0,005$

4 DISKUSSION

Die vorliegende Dissertation untersucht den Einfluss wesentlicher Morbiditäten, wie eingeschränkter Nieren- oder Herzfunktion sowie fortgeschrittenem Alter, auf die Prognose von ICD-Patient:innen mit ventrikulären Tachyarrhythmien. Diese Hochrisikopatient:innen tragen jederzeit das Risiko, an einem plötzlichen Herztod (SCD) zu versterben. In den letzten Jahren hat die Wissenschaft intensiv die Therapie zur Vermeidung des plötzlichen Herztodes erforscht und bedeutende Fakten zur Wirksamkeit der ICD-Therapie veröffentlicht. Trotz verbesserter medikamentöser Therapien ist die ICD-Therapie seit etwa 25 Jahren ein fester Bestandteil der SCD-Prävention, was auf umfassende Studien um die Jahrtausendwende zurückzuführen ist.^{79-81, 83, 84, 89, 90} Die LVEF hat sich über die Jahre hinweg als entscheidender Risikofaktor für den SCD herauskristallisiert. Allerdings haben mehrere aktuelle Studien unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der LVEF gezeigt, was teilweise auf die Auswahl der Patient:innen zurückzuführen ist.^{78, 87, 88, 90, 159} In diesem Kontext wird diskutiert, ob eine LVEF von < 35 % tatsächlich der maßgebliche Indikator sein sollte, wie es in den bestehenden Leitlinien empfohlen wird.¹⁹ Darüber hinaus bleibt die Risikostratifizierung zur ICD-Implantation weiterhin ein wichtiges Forschungsthema. Viele dieser Studien erfassen nicht alle relevanten Patient:innen gleichwertig, insbesondere nicht Patient:innen mit Nierenerkrankungen oder ältere Patient:innen. Vor diesem Hintergrund ist eine gezielte Untersuchung dieser speziellen Patient:innen hinsichtlich der Vermeidung des SCD von großer Bedeutung und dringend erforderlich, um bessere therapeutische Strategien zu entwickeln und die Prognose dieser vulnerablen Population zu verbessern. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit mehrere Patient:innenkollektive gebildet und im Hinblick auf Endpunkte wie rezidivierende ventrikuläre Tachyarrhythmien, ICD-Interventionen und Gesamtmortalität eingehend untersucht, um herauszufinden, ob eine eingeschränkte Nieren-, Herzfunktion und das erhöhte Lebensalter unabhängige Risikofaktoren darstellen. Daher wurden alle Patient:innen, die zwischen 2002 und 2016 aufgrund ventrikulärer Tachyarrhythmien in der Universitätsmedizin Mannheim behandelt wurden, systematisch in eine Registerstudie aufgenommen und ausgewertet.

Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl ältere Patient:innen als auch solche mit Nierenerkrankungen oder einer reduzierten LVEF nach fünf Jahren eine erhöhte Mortalität aufweisen. Darüber hinaus hatten Patient:innen, unabhängig von der spezifischen Morbidität oder dem fortgeschrittenen Alter, ein signifikant erhöhtes Risiko für rezidivierende Tachyarrhythmien sowie für ICD-Interventionen. In der folgenden Diskussion werden die Zusammenhänge erläutert und der Stellenwert der vorliegenden Studienergebnisse in den Kontext der vorhandenen Literatur gestellt.

4.1 Prognostischer Einfluss des Lebensalters

Die Datenlage bezüglich eines prognostischen Nutzens einer ICD-Therapie bei Patient:innen im höheren Lebensalter zeigt sich widersprüchlich.^{112, 113} Aufgrund von Multimorbidität, Polypharmazie und der verbleibenden Lebenszeit werden Patient:innen oft von diesen Untersuchungen ausgeschlossen und entsprechende Daten sind daher selten. Dabei soll betrachtet werden, ob ältere Patient:innen häufiger adäquate oder inadäquate Schockabgaben haben, da diese Umstände die Lebensqualität eines älteren Menschen einschränken würden. Aus diesem Grund versucht die vorliegende Arbeit als einen Teilabschnitt den prognostischen Nutzen einer ICD-Therapie bei älteren Patient:innen zu bewerten. Die Auswirkungen des Alters auf die Rezidivrate ventrikulärer Tachyarrhythmien, ICD-bezogene Interventionen, Rehospitalisierung sowie die Gesamtmortalität nach fünf Jahren bei Patient:innen mit implantierten ICD-Aggregaten wurden als Endpunkte festgelegt und daraufhin untersucht. Dabei legt diese Studie nahe, dass Patient:innen ≥ 75 Jahre mit höheren Raten an wiederkehrenden VT und erneuten adäquaten ICD-Interventionen assoziiert sind. Im Besonderen zeigte die ältere Patient:innengruppe in den Auswertungen ein höheres Auftreten von anhaltenden VT und VF. Diese nachteiligen Effekte bezüglich des Alters zeigten sich auch nach multivariablen Anpassungen konsistent. Darüber hinaus stellte sich bei Patient:innen im Alter von ≥ 75 Jahren eine höhere Gesamtsterblichkeit nach fünf Jahren heraus.

Die ICD-Versorgung ist zu einem elementaren Grundstein sowohl in der primärpräventiven als auch in der sekundärpräventiven Therapie bei Patient:innen mit ventrikulären Tachyarrhythmien und SCD geworden.⁸² Nichtsdestotrotz wird aufgrund des vermeintlich beschränkten Lebensalters weiterhin darüber debattiert,

ob ältere Patient:innen auch unter Berücksichtigung der peri- und postoperativen Komplikationen von dieser Therapie hinreichend profitieren können.¹⁶⁰ Zu dieser Fragestellung haben unter anderem zwei große RCT zur primärpräventiven Therapie (MADIT II⁸³ und SCD-HeFT⁷⁹) ältere Patient:innen (Durchschnittsalter 60 Jahre, SCD-HeFT / 64 Jahre, MADIT II) mit einer eingeschränkten LVEF $\leq 35\%$ untersucht. Die SCD-HeFT-Studie umfasste insgesamt 2521 Patient:innen, die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei knapp 45 Monaten und die Patient:innen wurden in jeweils einer der drei Arme (medikamentöse Therapie mit Amiodaron, Placebothherapie, ICD-Therapie) randomisiert. In dieser Studie wurden Patient:innen eingeschlossen, die über 18 Jahre alt waren, eine Herzinsuffizienz mit einer LVEF $< 35\%$ hatten und mindestens an Belastungssymptomen der NYHA II-III litten. Die Studie zeigte, dass sowohl Patient:innen jünger als auch älter 65 Jahre von einer ICD-Therapie profitieren, verglichen zur konventionellen Therapie mit Amiodaron und zur Placebogruppe. Die Gesamtmortalität sowohl der Amiodarongruppe als auch der Placebogruppe zeigte sich gegenüber den Patient:innen mit einer ICD-Therapie erhöht. Auch eine Analyse der MADIT-II-Studie konnte ähnliche Ergebnisse zeigen. Im Gegensatz zur SCD-HeFT-Studie untersuchte die MADIT-II-Studie 1232 Patient:innen mit einem vorherigen Herzinfarkt und einer Ejektionsfraktion von 30% oder weniger. In einem Verhältnis von 3:2 wurden dieser Patient:innen in der Folge zufällig einer ICD-Therapie oder einer konventionellen medikamentösen Therapie (Amiodaron, Sotalol, Beta-Blocker, Klasse-I- Antiarrhythmika, ACE-Hemmer, Digitalis) zugeteilt. Dabei konnte unter anderen gesehen werden, dass ICD-Empfänger in mehreren Altersgruppen (< 60 , $60-69$, > 69 Jahre) eine reduzierte Mortalität im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Therapie aufweisen (HR 0,5-0,8, $p = < 0,05$). Beide Studien suggerierten in ihrer Schlussfolgerung, dass ältere Patient:innen von einer ICD-Implantation einen prognostischen Nutzen ziehen würden. Auswertungen in Bezug auf die Gesamtmortalität nach 20 (MADIT-II) bzw. 45,5 Monaten (SCD-HeFT) kamen zu diesem Ergebnis.

Im Gegensatz dazu wurde im Jahr 2013 in einer weiteren Arbeit die Wirksamkeit der primärprophylaktischen ICD-Therapie anhand mehrerer Studien miteinander verglichen von denen sieben von zehn der untersuchten Studien die Untergruppe Alter untersucht haben.¹⁶¹ Es handelte sich hierbei um eine Metaanalyse verschiedener Studien, welche die Gesamtmortalität und die Todesursache Plötzlicher Herztod als Hauptmerkmal untersuchten. Es wurden Studien analysiert, in

denen Patient:innen mit ICD mit Patient:innen ohne ICD gegenübergestellt wurden. Dabei ergab sich über alle Studien hinweg ein Durchschnittsalter von 63 Jahren (95% KI 61 zu 65 Jahre) und ein Frauenanteil von 25% (21% zu 28%). Sie kamen zu dem Schluss, dass der primäre Nutzen der ICD-Therapie bei älteren Patient:innen nicht gegeben ist und nicht vollständig durch Evidenz belegt werden kann. Lediglich ein Review von Santangeli et. al konnte einen Nutzen der ICD-Therapie bei älteren Patient:innen zeigen¹⁶², wobei die Autoren der Metaanalyse insgesamt durch multiforme Altersgrenzen in den Studien von einer schwierigen Vergleichbarkeit berichten.¹⁶¹

In Bezug auf die sekundärpräventive Versorgung mit einem ICD bei Patient:innen über 75 Jahre wurde eine Metaanalyse anhand der drei wesentlichen groß angelegten RCT (AVID⁸⁸, CASH⁹⁰, KIDS⁸⁹ mit der konventionellen Amiodarontherapie verglichen.¹¹⁴ Dabei wurden Patient:innen im Alter < 75 Jahre Patient:innen im Alter ≥ 75 Jahre gegenübergestellt. In der AVID-Studie wurden Patient:innen mit antiarrhythmischen Medikamenten gegenüber Patient:innen mit einem ICD betrachtet. Dabei konnten 1016 Patient:innen in diese Studie einbezogen werden. Es konnte dargestellt werden, dass jene Patient:innen mit einem ICD ein höheres Gesamtüberleben aufweisen als jene Patient:innen, die eine rein medikamentöse antiarrhythmische Therapie erhielten (75,4% vs. 64,1% nach drei Jahren, $p = <0,02$). In der CASH-Studie wurden 288 Patient:innen in drei verschiedene Gruppen randomisiert. Einerseits in einen Studienarm, in dem Patient:innen einen ICD implantiert bekamen, in einem anderen wurden Patient:innen mit Amiodaron therapiert und eine weitere Gruppe von Patient:innen wurde mit Metoprolol behandelt. Alle Patient:innen wurden mindestens zwei Jahre nachbeobachtet und es konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit einem ICD eine Reduktion der Mortalität im Vergleich zu den beiden anderen mit Medikamenten behandelten Studiengruppen um 23% (allerdings nicht signifikant) aufweisen. Die in Kanada durchgeführte KIDS-Studie erzielte ähnliche Ergebnisse wie die zwei anderen RCT. Hierbei wurden insgesamt 659 Patient:innen in zwei Gruppen (ICD vs. Amiodaron) randomisiert und hinsichtlich der Mortalität untersucht. Auch hier wurde eine relative Risikoreduktion von 20% zum Vorteil der Patient:innen mit einem ICD im Vergleich zu den Patient:innen, welche mit Amiodaron behandelt wurden, gesehen. In allen Studien konnte gezeigt werden, dass die älteren Patient:innen eher eines nicht-arrhythmogenen Todes verstorben sind im Vergleich zu den jüngeren

Patient:innen. Des Weiteren starben 20% in der älteren Patient:innengruppe innerhalb eines Jahres nach ihrer ventrikulären Tachyarrhythmie, wobei ungefähr drei Viertel dieser Todesfälle als nicht-arrhythmisch klassifiziert werden konnten.¹¹⁴ Bemerkenswerterweise reduzierten ICD-Therapien die Mortalität nur bei den Patient:innen unter 75 Jahren, nicht jedoch bei den Patient:innen über 75 Jahren, sowohl bei den Gesamttodesursachen als auch der arrhythmisch-bedingten Genese.¹¹⁴ Diese drei Studien lieferten zur sekundärpräventiven ICD-Therapie keine besonderen Rezidivraten zu ventrikulären Tachyarrhythmien bei älteren Patient:innen. Im Gegensatz dazu konnte jedoch die vorliegende Arbeit bei den Patient:innen die älter als 75 Jahren waren, häufiger Rezidive in der ICD-Sekundärprävention beobachten, allerdings nicht mit einer Signifikanz verbunden (48% vs. 50% log-rank $p = 0,079$; HR 1,383; 95% KI 0,962–1,989; $p = 0,080$; **Abbildung 9**, Seite 37).

Viele der bereits vorhandenen ICD-Studien (SCD-HeFT, MADIT-II, AVID) haben eine ähnlich lange Nachbeobachtungszeit von drei bis fünf Jahren wie die vorliegende Arbeit. Neben der ebenfalls langen Beobachtungszeit von fünf Jahren unterscheidet sich vorliegende Studie jedoch von den bereits bestehenden Studien, da nur ICD-Empfänger eingeschlossen wurden, die bereits eine VT überlebt haben. In den erwähnten Studien wurden vornehmlich Patient:innenkollektive mit einer ICD-Therapie Patient:innen mit einer konventionellen Therapie gegenübergestellt mit dem Ergebnis, dass zumindest in der Gesamtmortalität die Patient:innen im Studienarm ICD-Therapie profitierten. Dadurch dass die vorliegende Arbeit in beiden Patient:innengruppen aus ICD-Empfängern aufgebaut ist, kann dieses Patient:innenkollektiv als Hochrisikopopulation bezeichnet werden. Vergleichbare Studien dieser Art finden sich in der Literatur nur wenige. Die Arbeitsgruppe um Grimm et. al aus der Marburger Defibrillator-Datenbank zeigt einen ähnlichen Studienaufbau wie die vorliegende Arbeit. Es wurden insgesamt 500 Patient:innen mit einem ICD in zwei Gruppen eingeteilt, wobei 92% zum Zeitpunkt der ICD-Implantation unter 75 Jahre alt waren und 8% älter als 75 Jahre.¹⁶³ Ein gemeinsamer Endpunkt dieser Studie mit der vorliegenden Arbeit war die Gesamtmortalität nach fünf Jahren sowie adäquate ICD-Interventionen. Die Gesamtmortalität zeigte sich in der ≥ 75 Jahre Kohorte signifikant höher als bei den Patient:innen unter 75 Jahren (55% versus 21%, $p = 0,001$). Die erhöhte Sterblichkeit nach fünf Jahren bei den älteren Patient:innen bestätigt sich ebenso in der vorliegenden Arbeit (18% vs. 31%,

$p = 0,001$ / **Tabelle 3**, Seite 35, links unten). Ähnliche ICD-Studien wie der von Quan et. al oder Panotopoulos et. al beobachteten ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei der älteren Patient:innengruppe.^{164, 165} Panotopoulos et. al verglichen in ihrer Studie 74 Patient:innen die älter als 75 Jahre waren mit 695 Patient:innen die < 75 Jahre waren. Im Gegensatz zu den beiden Studien und der vorliegenden Arbeit, haben sowohl die ICD-Studien von Noseworthy et. al als auch von Duray et. al keine erhöhte Gesamtmortalität bei der älteren Patient:innengruppe identifizieren können.^{166, 167} Bei der ICD-Studie von Duray et. al beispielsweise werden zum einen die Gemeinsamkeiten als auch die Unterschiede der genannten ICD-Studien deutlich und können eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse geben. Es wurden 273 Patient:innen zu der jüngeren ICD-Gruppe und andererseits nur 102 Patient:innen zu der älteren ICD-Gruppe randomisiert. Es zeigt sich bei allen untersuchten Kohorten, wie auch bei der vorliegenden Arbeit, dass die ältere ICD-Gruppe stets wesentlich weniger Patient:innen einnimmt. Sowohl in dieser Studie als auch in der Analyse von Noseworthy et. al wird erklärt, dass möglicherweise mehr Komorbiditäten bei älteren Patient:innen zu diesem Selektionsbias geführt haben könnten und diese Gruppe dementsprechend kleiner und sich relativ gesehen, gesünder darstellte als die Vergleichsgruppe der jüngeren Patient:innen.^{166, 167} Von allen Autoren wird beschrieben, dass die erhöhte Mortalität aufgrund von bereits vorhanden Komorbiditäten wie einer Herzinsuffizienz oder einer nicht kardialen Vorerkrankung verursacht wird.^{164, 168} Diese Vermutung lässt auch die vorliegende Arbeit zu, wie die **Tabelle 2** (Seite 33) verdeutlicht. Die Patient:innen ≥ 75 Jahre leiden bereits häufiger an einer arteriellen Hypertonie (70% zu 60%, $p = 0,031$), einer Hyperlipidämie (48% zu 37%, $p = 0,026$), einem Diabetes Mellitus (33% zu 25%, $p = 0,057$) einer chronischen Nierenerkrankung (53% zu 40%, $p = 0,012$) und Vorhofflimmern (43% zu 30%, $p = 0,006$). Im Gegensatz zu den ICD-Studien unterscheidet sich die vorliegende Arbeit in einem entscheidenden Endpunkt. Die vorliegende Arbeit untersucht in dieser Hochrisikogruppe die Rezidivraten an VT. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko an wiederkehrenden VT bei den Patient:innen, die älter als 75 Jahre waren (43% vs. 49%, log-rank $p = 0,015$; HR 1,418; 95% KI 1,070–1,881; $p = 0,015$ / **Tabelle 3**, Seite 35, **Abbildung 8**, Seite 36). Dies könnte zum einen daran liegen, dass die Patient:innen ≥ 75 Jahre häufiger eine chronische Nierenerkrankung haben (53% zu 40%, $p = 0,012$, **Tabelle 2**, Seite 33) und dadurch hypothetisch durch Elektrolytveränderungen im Blut eher zu Herzrhythmusstörungen

neigen. Zum anderen zeigen die Patient:innen ≥ 75 Jahre bereits bei der ICD-Implantation ein Vorhofflimmern (43% zu 30%, $p = 0,006$, **Tabelle 2**, Seite 33). Dieser Zusammenhang konnte bereits in einer weiteren Studie der RACE-IT Arbeitsgruppe gezeigt werden.¹⁶⁹ In der vorliegenden Arbeit konnte ein weiterer Unterschied zu den hier diskutierten ICD-Studien festgestellt werden. Bei den ICD-Patient:innen ≥ 75 Jahre konnte gezeigt werden, dass sie häufiger eine adäquate ICD-Therapie (33% vs. 40%, log-Rang $p = 0,011$; HR 1,500; 95% KI 1,096–2,052; $p = 0,011$; **Abbildung 10**, Seite 38) erhalten haben. In der ICD-Studie von Grimm et. al konnte im Vergleich zu unserer Studie kein signifikanter Unterschied bei den ICD-Interventionen beobachtet werden (57% bei Patient:innen ≥ 75 Jahre zu 49% bei Patient:innen <75 Jahre, $p = 0,17$).¹⁶⁸ Ebenso konnte die ICD-Studie von Panotopoulos et. al keinen signifikanten Unterschied bei den adäquaten ICD-Interventionen darstellen (58% zu 57%, $p =$ nicht signifikant).¹⁶⁴ In der vorliegenden Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass die Patient:innen ≥ 75 Jahre häufiger innerhalb der fünfjährigen Beobachtungszeit ein ATP (35% zu 24%, $p = 0,005$, **Abbildung 11**, Seite 38) und ebenso häufiger einen adäquaten Schock erhielten (26% zu 19%, $p = 0,009$, **Abbildung 11**, Seite 38).

Ein weiterer Endpunkt in der vorliegenden Arbeit waren ICD-bezogene Therapien, sowohl die bereits erwähnte adäquate als auch inadäquate. Nach dem jahrelangen Bestreben, die ICD-Therapie bezüglich Parameter wie Größe und Funktionalität weiterzuentwickeln, hat sich auch die ICD-Programmierung in den letzten Jahren verändert. Besonders die Erkenntnisse aus der MADIT-RIT-Studie aus dem Jahr 2012 liefert einen großen Beitrag dafür.¹⁷⁰ MADIT-RIT konnte zeigen, dass sowohl durch die Programmierung der ICD auf eine höhere Interventionsfrequenz (> 200 Schläge pro Minute) als auch eine mäßige Interventionsfrequenz (> 170 Schläge pro Minute) ergänzt durch ein höheres Detektionsintervall die Anzahl der Therapieabgaben reduziert und die Gesamtmortalität positiv beeinflusst wird.¹⁷⁰ In den Jahren vor der MADIT-RIT-Studie sah die sogenannte konventionelle Programmierung vor, dass sowohl bei der mäßigen als auch der höheren Interventionsfrequenz das Detektionsintervall wesentlich kleiner war (bei > 170 Schläge/Minute 2,5 Sekunden, bei > 200 Schläge/Minute 1 Sekunde) als nach der MADIT-RIT-Studie.¹⁷⁰ Die Rekrutierung der meisten Patient:innen fand von 2002-2016 statt, so dass in der vorliegenden Arbeit aus dem „RACE-IT“ Register festgestellt werden kann, dass offensichtlich einige Patient:innen weiterhin mit

adäquaten ICD-Therapien bei niedrigen Schwellenwerten behandelt wurden. Daher liegt die Vermutung nahe, dass unterschiedliche ICD-Programmierungen unter Berücksichtigung ihres Implantationszeitraumes, die Endpunkte der vorliegenden Studie beeinflusst haben könnten; insbesondere die Rate an inadäquaten Schockabgaben und die Gesamtmortalität nach zwei Jahren in beiden Altersgruppen.

Daher ist es offensichtlich, dass es weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Debatte bleiben wird, ob auch ältere Patient:innen mit entsprechenden Kriterien zur Prophylaxe des SCD von einer primär- und sekundärpräventiven ICD-Therapie profitieren können. Deswegen ist es wichtig, genauer nach der Anzahl der rezidivierenden VT bei älteren Patient:innen zu schauen, um jene Patient:innen mit Sicherheit zu identifizieren, die von einer ICD-Therapie einen Benefit haben können. Zusätzlich ist es ein medizinisches sowie ethisches Problem, welches die tägliche klinische Praxis beeinträchtigt. Zur Durchführung einer ICD-Implantation bei älteren Patient:innen ist die korrekte Einschätzung der Komorbidität entscheidend. Dabei sollten die Lebensumstände der Patient:innen besonders berücksichtigt werden, die in verständlicher Weise über Nutzen und Grenzen der ICD-Therapie aufgeklärt werden müssen. Denn der Entscheidungsprozess für die ICD-Therapie ist sehr komplex. Das gilt besonders bei Patient:innen, die älter und gebrechlich sind, wobei das sogenannte „Frailty“ das biologische und nicht das biographische Alter des Patient:innen beeinträchtigt.¹⁷¹ Trotz des vermeintlich kleinen und routinierten Eingriffes sollte die Invasivität einer ICD-implantation in den Entscheidungsprozess mitberücksichtigt werden. Es können neben intraoperativen Komplikationen, Spätkomplikationen wie Infektionen oder Taschenerosionen, tiefen Venenthrombosen auch inadäquate Schocks auftreten.¹⁷² Auch in der bereits angesprochenen SCD-HeFT Studie hatten immerhin fünf Prozent der Patient:innen während der Implantation des ICD eine klinisch bedeutsame Komplikation. Diese Komplikationen können in der Folge wesentlich zu einer eingeschränkten Lebensqualität für ältere Patient:innen führen. Durch ein multidisziplinäres, unterstützendes Setting und ausreichende Zeit können gemeinsam mit den Patient:innen die therapeutischen Ziele diskutiert werden.¹⁷¹

Zusammenfassend veranschaulicht diese Studie, dass ein Alter ≥ 75 Jahre ein erhöhtes Risiko für rezidivierende VT bei Patient:innen mit einem ICD nach überlebten ventrikulären Tachyarrhythmien darstellt. Darüber hinaus zeigen diese

Patient:innen sich vulnerabler bezüglich ICD-Auslösungen und weisen eine erhöhte Gesamtmortalität nach fünf Jahren auf. Die Diskussion zeigt jedoch auch, dass die Komorbiditäten und das geschätzte Todesrisiko von älteren Patient:innen wichtiger sein könnten und in Betracht gezogen werden sollten, als sich allein auf das chronologische Alter zu beschränken.

4.2 Prognostischer Einfluss der Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist assoziiert mit einer gesteigerten Mortalität und geht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Rehospitalisierungen einher.¹²¹⁻¹²³ Allerdings zeigen Studien, dass in der Regel fast 80% der RCT Patient:innen mit einer Niereninsuffizienz in ihren Analysen ausschließen.¹²⁴⁻¹²⁶ Der prognostische Nutzen einer ICD-Therapie bei Patient:innen mit beispielsweise angeborenen Herzerkrankungen, eingeschränkter LVEF oder nach überlebtem Herzstillstand findet sich in verschiedenen internationalen Leitlinien als Eckpfeiler der Therapie wieder. Für Patient:innen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion fehlen jedoch noch entsprechende Empfehlungen. Aus diesem Grund wurden aus dem breit angelegten „RACE-IT“ Register Patient:innen mit einem implantierten ICD bei gleichzeitig vorliegender Niereninsuffizienz identifiziert, um deren prognostischen Einfluss auf die Rezidivrate von VT, die ICD-Qualität, die Rehospitalisierungsraten und die Gesamtmortalität nach fünf Jahren zu untersuchen. Diese Studie zeigt, dass Patient:innen in Gegenwart einer Nierenerkrankung eher rezidivierende VT bekommen können (50% vs. 40%, log-rank $p = 0,008$; HR = 1,423; 95% KI 1,047-1,934; $p = 0,026$, **Tabelle 5**, Seite 42 und **Abbildung 15**, Seite 43), was hauptsächlich auf VF und ES zurückgeführt werden kann, wie ebenfalls der **Tabelle 5** zu entnehmen ist (11% vs. 5%, $p = 0,007$ für VF und 10% vs. 5%; $p = 0,010$ für ES). Zusätzlich zeigt die vorliegende Studie in mehreren Punkten eindeutig, dass Patient:innen mit einer Nierenerkrankung signifikant häufiger von ICD-Interventionen betroffen sind als jene Patient:innen ohne einer vorbekannten Nierenschädigung. Beispielsweise wurden bei 19% der Patient:innen mit einer CKD ein ICD-Schock registriert, im Vergleich zu 11% bei Patient:innen ohne einer CKD ($p = 0,005$). Darüber hinaus konnten wir beobachten, dass bei Patient:innen ohne einer CKD innerhalb des fünfjährigen Beobachtungszeitraumes seltener eine adäquate ICD-Therapie notwendig war (41% vs. 30%, log rank $p = 0,002$; HR = 1,622; 95% KI

1,166-2,256; $p = 0,004$; **Abbildung 17, links**, Seite 45). Diese Zahlen könnten daher resultieren, dass es bei Patient:innen mit einer Nierenerkrankung häufiger zu einer Elektrolytentgleisung kommt und diese dann ursächlich für maligne Rhythmusstörungen sind und in der Folge eine ICD-Therapie notwendig wird. Diese Hypothese wird zusätzlich dadurch unterstützt, da wir in der vorliegenden Studie keinen Unterschied in beiden Gruppen bei den inadäquaten Interventionen feststellen konnten (**Abbildung 17, rechts**, Seite 45; $p = 0,308$). Diese prognostischen Auswirkungen einer CKD auf die ersten entsprechenden ICD-Interventionen blieben auch, einschließlich dem Propensity Score Matching, nach statistisch multivariablen Anpassungen bestehen. Darüber hinaus zeigten CKD-Patient:innen nach fünf Jahren eine erhöhte Gesamtsterblichkeit (30% vs. 14%; $p = 0,001$, **Tabelle 5**, Seite 42).

Die CKD ist ein bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor der Herzinsuffizienz sowie der KHK, die beide jeweils für sich wesentliche Prädiktoren für die Entwicklung einer VT darstellen.^{127, 173} Sowohl eine LVEF $< 35\%$ (HR=1,389; 95% KI 1,007-1,917; $p = 0,045$), als auch eine vorhandene CKD (HR=1,353; 95% KI 1,001-1,825; $p = 0,049$, **Abbildung 20**, Seite 47) sind in der vorliegenden Studie mit einem 1,4-fach erhöhten Risiko für erstmalige adäquate ICD-Therapien assoziiert. Die Präsenz einer LVEF $< 35\%$ ist wiederum mit der Entwicklung einer CKD verbunden, wobei sich dementsprechend im Kontext des kardio-renalen beziehungsweise reno-kardialen Syndroms Überschneidungen der Herz- und Nierenfunktionsstörungen ergeben.¹³¹ Die verschiedenen Arten des Syndroms konnten jedoch in dieser retrospektiven Kohorte des „RACE-IT“ Registers nicht genau identifiziert werden. Nichtsdestotrotz scheinen sowohl eine stark verminderte LVEF als auch eine CKD bei Patient:innen mit VT einen signifikanten Einfluss auf die Prognose zu haben. Wie bereits mehrfach erwähnt, gibt es relativ wenige ICD-Studien, die Patient:innen mit einer CKD einschließen. In einer Metanalyse aus dem Jahre 2014 versuchen Steinberg et.al diesen Umstand etwas genauer zu beleuchten. Dabei wurden 1771 ICD-Patient:innen mit einer Kontrollgruppe von 1577 ohne einen ICD miteinander verglichen. Die Studie war so aufgebaut, dass zusätzlich zwei Gruppen bestehend aus entweder < 2 Komorbiditäten und ≥ 2 Komorbiditäten hinsichtlich der Mortalität aufgestellt wurden. Unter anderen gehörten zu den Komorbiditäten auch Patient:innen mit einer CKD. Allerdings zeigten nur circa 40% der Studien-Patient:innen eine CKD, so dass die Ergebnisse selbstverständlich mit einer reinen

CKD-Studie nicht zu vergleichen sind. Nichtsdestotrotz veranschaulichen die Ergebnisse, dass zum einen die Patient:innen mit einem ICD allgemein eine signifikante Mortalitätsreduktion aufweisen und zum anderen die Mortalitätsrate in Abhängigkeit von der Anzahl der Komorbiditäten miteinander korreliert.

Da CKD-Patient:innen oft auch weitere Komorbiditäten haben, kann man zu der Aussage gelangen, dass die Ergebnisse der Studie mit unseren näherungsweise vergleichbar sind. Auch in der vorliegenden Arbeit haben CKD-Patient:innen nach fünf Jahren eine erhöhte Gesamtsterblichkeit (30% vs. 14%; $p = 0,001$, **Tabelle 5**, Seite 42). In der Zusammenfassung zeigt die Studie von Steinberg et. al, dass die Patient:innen mit weniger Komorbiditäten mehr von einem ICD profitieren als die Patient:innen mit mehreren Komorbiditäten und die Patient:innenauswahl hinsichtlich der Begleiterkrankungen wie eine CKD sorgfältig getroffen werden muss.¹⁷⁴ Das unterstreichen auch die Untersuchungen zweier Metaanalysen von Makki et. al. Mehrere Studien ergaben, dass bei insgesamt 17460 CKD-Patient:innen mit einem erhöhten SCD-Risiko ein Überlebensvorteil gegenüber Patient:innen ohne einen ICD gesehen werden konnte ($HR=0,65$, 95% $KI= 0,47-0,91$, $P < 0,05$), jedoch erhöhte sich bei der zweiten Metaanalyse (5233 Patient:innen) allein durch die CKD als Krankheit für sich die Gesamtmortalität der ICD-Patient:innen ($HR=2,86$, 95% $KI=1,91-4,27$, $P < 0,05$).¹⁷⁵

Bei Patient:innen mit einer ischämischen Kardiomyopathie und einer $LVEF < 30\%$ konnte in einer anderen Studie dargestellt werden, dass eine ICD-Therapie in der Zeit nach einem Myokardinfarkt (≥ 30 Tage) mit einer verringerten Langzeitmortalität verbunden ist, wohingegen der prognostische Nutzen einer ICD-Therapie in der akuten Phase (< 30 Tage) nicht nachgewiesen werden konnte.^{83, 85} Inwiefern Patient:innen mit einer CKD durch eine ICD-Therapie profitieren können, ist noch nicht vollständig verstanden. Im Gegensatz dazu wurde sogar bei CKD-Patient:innen mit einem ICD eine höhere Rate an Komplikationen im Zusammenhang mit dem Device, einschließlich zentraler Venenthrombosen und systemischen Infektionen, festgestellt.^{124, 137-139, 176}

In einem CKD-Register aus Cleveland wurden 631 Patient:innenpaare mit und ohne ICD-Implantate gegenübergestellt und verglichen. Bei einem medianen Follow-up von 2,9 Jahren war das Vorhandensein eines ICD mit einer geringeren Mortalität bei Patient:innen mit einer geschätzten GFR von 45–49 ml / min verbunden, was bei

Patient:innen mit einer GFR von < 30 ml / min nicht beobachtet werden konnte.¹⁷⁷ Diese Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtmortalitätsnachteils der CKD-Patient:innen decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (30% vs. 14%; $p = 0,001$, **Tabelle 5**, Seite 42). Der potenzielle Nutzen eines ICD bei nicht-dialysepflichtigen CKD-Patient:innen ist noch unklar und entsprechende Studien zur Bewertung des Risikos für rezidivierende VT bei diesen Patient:innen sind überhaupt selten.

Eine andere Studie aus Brasilien konzentrierte sich in einem prospektiven Studiendesign auf VT bei 76 ICD-Empfänger:innen mit einer CKD und einer nichtischämischen Kardiomyopathie (LVEF $< 35\%$) in einem 12-monatigem Follow-up.¹⁷⁸ Dabei wurden Patient:innen mit einer LVEF $> 35\%$, einer KHK und Herzklappenerkrankungen von dieser Studie ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Betrachtung legten nahe, dass das Risiko für SCD oder wiederkehrende VT mit fortgeschrittenen Stadien der CKD zunahm. Im Vergleich zu früheren Studien ist die Stärke der durchgeführten Studie dieser angestrebten Dissertation die längere Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren, die größere Stichprobengröße und der Vergleich mit Nicht-CKD-Patient:innen.

Neben dem bereits erwähnten Cardio-renalen-Syndrom liegen verschiedene Ansätze vor, die den Zusammenhang zwischen CKD und VT erklären. Erstens besteht bei CKD-Patient:innen ein Risiko einer QTc-Verlängerung von mehr als 500 ms aufgrund einer Beeinträchtigung der kardialen Repolarisation.¹⁷⁹ Die QTc-Verlängerung ist ein Risikofaktor für VT, von denen zwei Drittel aller CKD-Patient:innen betroffen sind. Zweitens sind CKD-Patient:innen, die sich einer Hämodialyse unterziehen müssen, von Elektrolytverschiebungen wie beispielsweise des Kalium- und Kalziumhaushaltes betroffen und unterliegen raschen Änderungen von Volumen und Blutdruck. Dies könnte infolgedessen zu einem mechanischen und elektrischen Ungleichgewicht der Kardiomyozyten führen, was das Auftreten von VT erleichtern könnte.¹⁸⁰ Und drittens könnte das elektrische Ungleichgewicht durch oxidativen Stress, erhöhtem Homocysteinspiegel, Hyperphosphatämie sowie die Anhäufung mehrerer kardiotoxischer Substanzen wie β_2 -Mikroglobulin, Nukleoside, Nebenschilddrüsenhormon beeinflusst werden,^{181, 182}

Schlussendlich muss weiterhin darüber debattiert werden, ob CKD-Patient:innen von einer ICD-Therapie, sei es aufgrund einer primär- oder sekundärpräventiven

Indikation, profitieren können. Es kann spekuliert werden, ob das Risiko für gerätebedingte Komplikationen den vermeintlich potenziellen Nutzen für die Vorbeugung von VT bei CKD-Patient:innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung rechtfertigt. Dementsprechend trägt die vorliegende Arbeit zum besseren Verständnis dieser wichtigen Hochrisiko-Untergruppe bei. Die substanzielle Frage bleibt weiterhin, inwieweit diese Risiko-Patient:innengruppe von einer ICD-Therapie profitiert oder durch nicht zu unterschätzende Komplikationen Schaden nimmt. In diesem Zusammenhang können zum Beispiel durch Verwendung epikardialer oder subkutaner Elektroden zentrale Venenthrombosen und gerätebedingte Infektionen in Zukunft weiter verhindert werden.¹³⁹

Aus diesem Grund wurde unter anderen für diese Risiko-Patient:innengruppe der s-ICD und nun für die Schrittmachertherapie auch der Leadless-Pacer entwickelt und in den aktuellen Leitlinien aufgenommen.¹⁸³

4.3 Prognostischer Einfluss der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

In dieser vorliegenden Analyse aus dem „RACE-IT“ Register wurden Daten hinsichtlich des prognostischen Einflusses der LVEF bei ICD-Patient:innen nach überlebtem Herzstillstand beziehungsweise nach Episoden ventrikulärer Tachyarrhythmien erhoben. Die VT-Rezidivrate, die ICD-Qualität, die Rehospitalisierungsrate sowie die Fünfjahresmortalität wurden auch bei dieser Untersuchung als Endpunkte charakterisiert. Diese Studie veranschaulicht, dass Patient:innen mit einer LVEF < 35% einem höheren Risiko an rezidivierenden ventrikulären Tachyarrhythmien (49% vs. 40%, log-rank $p = 0,014$; HR = 1,381; 95% KI 1,066-1,788; $p = 0,034$, **Tabelle 8**, Seite 50) und therapiebedürftigen ICD-Interventionen (41% vs. 28%, log-Rang $p = 0,001$; HR = 1,665; 95% KI 1,231-2,227; $p = 0,001$, **Abbildung 23**, Seite 53) ausgesetzt sind. Insbesondere kann eine LVEF < 35% die Wahrscheinlichkeit von anhaltenden VT (33% vs. 20%; $p = 0,001$) erhöhen, wohingegen inadäquate ICD-Auslösungen (14% vs. 12%; $p = 0,378$) von der LV-Funktion unbeeinflusst waren (**Tabelle 8**, Seite 50). Der nachteilige Effekt der LV-Funktion hinsichtlich eines früheren Auftretens erstmaliger rezidivierender ventrikulärer Tachyarrhythmien sowie adäquater ICD-Auslösungen zeigte sich auch nach dem Propensity Score Matching. Die Ergebnisse bestätigten sich statistisch mit

entsprechenden multivariaten Anpassungen. So zeigt im Forrest Plot eine LVEF < 35% den stärksten Zusammenhang (HR = 1,352; 95% KI 1,101-1,808; p = 0,042, **Abbildung 26**, Seite 55). Darüber hinaus kam es bei Patient:innen mit einer LVEF von < 35% nach fünf Jahren zu häufigeren Krankenhauseinweisungen (34% vs. 23%; p = 0,005, **Tabelle 8**, Seite 50) und sie wiesen, sowohl innerhalb der nicht angepassten als auch der angepassten Kohorte, eine höhere Gesamtmortalität auf (29% vs. 13%; p = 0,001, **Tabelle 8**, Seite 50).

ICD sind als Prävention von potenziell lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei Patient:innen mit einer Herzinsuffizienz indiziert und finden sich als Grundstein der Therapie zur Vermeidung des SCD in diversen Leitlinien wieder.^{4, 19, 143} Bis heute gab es eine Reihe randomisierter kontrollierter Studien, die gezeigt haben, dass die LV-Funktion in der Entscheidung pro oder contra einer ICD-Implantation eine wichtige Rolle einnimmt.^{79-81, 83, 84, 184}

Besonders im Hinblick auf die Primärprävention des SCD weisen die Fachgesellschaften die LVEF als empfohlenen Risikomarker aus.^{4, 19} Aktuelle Studien, wie beispielsweise die von van der Lingen et. al stützen mit ihren Ergebnissen diese Empfehlung.¹⁸⁵ In dieser Studie wurden 572 Patient:innen eingeschlossen und es konnte gezeigt werden, dass auch Patient:innen in einem NYHA I Stadium und zusätzlich einer LVEF < 35% von einer primärpräventiven ICD-Therapie profitieren. Ebenso ergab eine retrospektive Analyse von 349 ICD-Patient:innen mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie (NICMP) zur primären (70%) oder sekundären Prävention (30%) ein geringeres Risiko für adäquate Schocks bei Patient:innen mit einer verbesserten LVEF von $\geq 35\%$.¹⁸⁶ Diese Ergebnisse wurden durch eine prospektive Kohortenstudie von Zhang et al., an der 538 ischämische (ICMP) und NICMP-Patient:innen mit einer LVEF < 30% und implantierten ICD- oder CRT-D-Geräten zur Primärprävention teilnahmen, bestätigt.¹⁸⁷ Es konnte darin gezeigt werden, dass Patient:innen mit einer LVEF < 35% im Follow-up von 4,9 Jahren eine höhere Gesamtsterblichkeit aufweisen und sie im Vergleich zu Patient:innen mit einer LVEF $\geq 35\%$ vulnerabler für adäquate Schockabgaben bei ventrikulären Tachyarrhythmien sind. Diese Ergebnisse stimmen mit der vorliegenden Studie aus der Arbeitsgruppe „RACE-IT“ überein, die einen signifikanten Anstieg der rezidivierenden anhaltenden VT und adäquater ICD-Auslösungen (41% vs. 28%, log-Rang p = 0,001; HR = 1,665; 95% KI 1,231-2,227; p = 0,001, **Abbildung 23**, Seite 53) bei Patient:innen mit einer LVEF < 35% im

Vergleich zu Patient:innen mit einer LVEF $\geq 35\%$ nachweist. Daher könnte die LVEF bei Patient:innen mit primär präventiven ICD ein geeigneter Risikoprädiktor für wiederkehrende ventrikuläre Tachyarrhythmien sein.

Die Risikoevaluation in der Sekundärprävention zur Vermeidung des SCD basiert im Vergleich zur Primärprävention nicht ausschließlich auf dem Boden der LVEF. Daher spielt die LVEF eine eher untergeordnete Rolle bei der Bewertung der ICD-Therapie bei Patient:innen mit ventrikulären Tachyarrhythmien.^{4, 19} Dieser Ansatz wird durch die vorliegende Studie bestätigt. Hierbei wurde gezeigt, dass Patient:innen mit einem sekundärpräventiven ICD unabhängig von der zugrunde liegenden LVEF ähnliche Rezidivraten von VT / VF aufweisen (44% vs. 51%; $p = 0,379$; **Abbildung 22**, Seite 52). Ebenfalls konnten in einer Sub-Analyse der CASH-Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Patient:innen mit einer LVEF $< 35\%$ und Patient:innen mit einer LVEF $\geq 35\%$ beobachtet werden.⁹⁰ In der AVID-Studie, an der auch wiederbelebte Patient:innen mit anhaltender VT oder VF eingeschlossen wurden, konnte der Nutzen der ICD-Implantation aufgrund der Sekundärprävention unabhängig von einer LVEF $< 35\%$ oder $\geq 35\%$ nachgewiesen werden.⁸⁸ Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Implantation eines ICD zur Sekundärprävention nicht nur auf einer LVEF-Beeinträchtigung beruhen sollte. Die Beobachtungen der vorliegenden Studie unterstützen diesen Trend. Auswertungen weiterer Studien zeigen, dass die LV-Funktion nicht der maßgebliche Indikator zu sein scheint.^{78, 159} Dadurch rückt die Auswahl geeigneter Patient:innen mit entsprechender Risikostratifizierung immer wieder in den Mittelpunkt der wissenschaftlichen Debatte.

Nichtsdestotrotz bleibt die LVEF unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie ein zuverlässiger Prädiktor für einen SCD bei Patient:innen mit einer strukturellen Herzerkrankung.¹⁸⁸ Es bestehen allerdings weiterhin Einschränkungen hinsichtlich der Identifizierung aller gefährdeten Patient:innen. Dementsprechend zeigte innerhalb der vorliegenden Studie fast die Hälfte der Patient:innen mit einer LVEF $< 35\%$ nach fünf Jahren keine wiederkehrenden ventrikulären Tachyarrhythmien. Eine Metaanalyse der SCD-HeFT-Studie und der MADIT-II-Studie ergab, dass 80% der Patient:innen mit einer LVEF $< 35\%$ und eines primär präventivem ICD nach zweieinhalb Jahren keinen ICD-Schock hatten.¹⁴⁹ Eine prospektive Beobachtungsstudie unter Einbeziehung von Patient:innen mit einem sowohl primär als auch sekundär präventiven ICD ergab, dass die LVEF ein schlechter Prädiktor für

adäquate ICD-Schockabgaben darstellt, was klar im Gegensatz zur vorliegenden Studie steht.¹⁸⁹

Diese kontroversen Befunde könnten durch die Präsenz von proarrhythmischen Substraten wie beispielsweise einer Fibrose oder einer Myokardvernarbung erklärt werden, die unabhängig von der LVEF vorkommen können.^{187, 190} Insofern scheint die ausschließlich auf dem Boden der LVEF-Bewertung basierende ICD-Implantation aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität nicht die beste Lösung zu sein. Zusätzlich im Wissen, dass der SCD auch bei Patient:innen mit einer LVEF > 40% nicht selten auftritt.^{78, 191} Dieser Punkt wurde nicht zuletzt in die aktuellen Leitlinien der ESC zu ventrikulären Arrhythmien und Prävention des SCD bei Patient:innen mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie, einer LVEF < 35% und einer Herzinsuffizienz NYHA II-III mit aufgenommen, wodurch die ICD-Indikation zu einer IIa-Empfehlung herabgestuft wurde.¹⁹

Diese Entwicklung ist hauptsächlich auf die Ergebnisse der DANISH-Studie zurückzuführen.⁸⁷ Man hat erkannt, dass die EF allein betrachtet insbesondere bei der NICMP kein optimaler Risikomarker zu sein scheint. Die primärprophylaktische ICD-Implantation bei den Patient:innen mit einer NICM war nicht assoziiert mit einer signifikanten Reduktion der long-term Gesamtmortalität. Allerdings zeigen Ergebnisse der DANISH-Studie durchaus positive Effekte, welche viele Ärzte beeinflusst haben, ICD primärpräventiv bei Patient:innen mit einer NICMP zu implantieren und so auch in den Leitlinien empfohlen wurde.⁴ Bei dieser RCT wurden 556 Patient:innen mit einer NICMP und einer LVEF < 35% der ICD-Gruppe zugeteilt und mit 560 Patient:innen als Kontrollgruppe verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass der SCD bei den ICD-Patient:innen reduziert wurde (SCD bei 24 ICD-Patient:innen (4,3%) vs. 46 Patient:innen (8,2%) in der Kontrollgruppe, HR 0,50; 95% KI 0,45 zu 0,90; p = 0,005)) und die Gesamtmortalität bei den unter 68-jährigen mit einem ICD signifikant geringer war (HR 0,64; 95% KI 0,45 zu 0,90; p = 0,01). Zu den ähnlichen Ergebnissen kommt auch die Langzeitanalyse zur DANISH-Studie von Yafasova et.al aus dem Jahr 2022.¹⁹² Allerdings ist der Einfluss von der CRT-Therapie (58% der Patient:innen hatten einen CRT-System) unklar. Daher ist die Kritik nicht unberechtigt, wieso diese Studie die allgemeinen ICD-Empfehlungen so beeinflusst hatte. Wenn man wiederum nur die ICD-Gruppe anschaut, ist die Kohorte wesentlich kleiner. Außerdem haben 10,6% in der ICD-Gruppe keinen ICD erhalten beziehungsweise keinen ICD im Follow-up. Hingegen haben 4,2% der Patient:innen

in der Kontrollgruppe im Verlauf einen ICD erhalten, was zusätzlich den Effekt kleiner erscheinen lässt.⁸⁷

Allgemein findet sich in den aktuellen Leitlinien vermehrt der Konsens wieder, dass zusätzliche Parameter zur Diagnostik und Therapie von VT und Vermeidung des SCD's erforderlich sind, was positiv zu bewerten ist. Als Beispiel sollen hier die Aufwertung der genetischen Diagnostik sowie die zunehmende Bedeutung der kardialen MRT dienen.¹⁹ Selbstverständlich sind zukünftig weitere Studien notwendig, um einerseits die gefährdeten Patient:innen mit einer LVEF > 35% und andererseits die Patient:innen mit einer LVEF < 35% mit geringem Risiko für den SCD herauszufiltern.

Im Endeffekt lässt die vorliegende Studie aus dem „RACE-IT“ Register die Schlussfolgerung zu, dass ICD-Patient:innen mit einer LVEF < 35% einem höheren Risiko ausgesetzt sind und empfänglicher für rezidivierenden ventrikulären Tachyarrhythmien sowie häufigeren Schockabgaben zu sein scheinen. Folglich kommt es bei diesen Patient:innen zu häufigeren Krankenhauswiedervorstellungen im fünf Jahres Follow-up und die Gesamtmortalität zeigt sich erhöht. Aus diesem Grund können wir auf Basis der erhobenen Daten bestätigen, dass die LVEF als Risikovorhersage für wiederkehrende ventrikuläre Tachyarrhythmien weiter herangezogen werden soll, vor allem in der Primärprävention.

4.4 Studienlimitierungen

Die Ergebnisse dieser Dissertation entstammen dem „RACE-IT“ Register. Durch dem nicht-randomisierten Studiendesign und der retrospektiven Betrachtung der Registerdaten wird die Haupteinschränkung dieser Arbeit begründet. Dennoch bilden die verschiedenen dargestellten Analysen ein realistisches Bild über die Gesundheitsversorgung der Hochrisikopatient:innen von VT und SCD ab. In Bezug auf die Gesamtsterblichkeit als ein wesentlicher Endpunkt der Studien mussten aufgrund mangelnder Follow-up Daten nur wenige Patient:innen ausgeschlossen werden. Patient:innen, die nach Entlassung im Verlauf innerhalb eines Jahres nicht nachkontrolliert werden konnten, wurden der Analyse nicht zugeführt. Dadurch wurden Verfälschungen in der Auswertung hinsichtlich der Gesamtmortalität minimiert. Die Pharmakotherapie konzentrierte sich ausschließlich auf die

dokumentierte Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung an dem Indexevent. Um die Heterogenität in der Studienpopulation zu wahren, wurde schrittweise eine statistische Anpassung der ausgewerteten Daten durchgeführt. Dafür wurden multivariate Cox-Regressionen für mehrere wichtige Risikofaktoren und in der entsprechenden Kohorte zusätzlich ein Propensity Score Matching angewendet. Das Propensity Score Matching funktioniert jedoch nur für gemessene Störfaktoren, wohingegen nicht- gemessene Störfaktoren die Ergebnisse der Patient:innen mit ventrikulären Tachyarrhythmien möglicherweise weiter beeinflusst haben könnten. Daher wurden beispielsweise Patient:innen, die trotz Reanimationsmaßnahmen einen plötzlichen Herzstillstand außerhalb der Klinik nicht überlebt haben, nicht in die Studien mit einbezogen. Da die behandelnden Ärzt:innen im Klinikalltag möglicherweise geblendet gewesen wären, wurde die endgültige Datenanalyse durch einzelne unabhängige Kardiolog:innen durchgeführt. Dadurch wurde die Reliabilität der klinischen Ergebnisse gestärkt. Die vorliegenden Ergebnisse müssen allerdings in noch größeren und repräsentativeren Multicenter-Registerdaten neu bewertet werden, wobei der Fokus besonders auf die Wirkung der CKD, der LVEF und des Alters in den jeweils ausgewählten Subgruppen mit einer ICD-Therapie liegen sollte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der plötzliche Herztod ist eine besonders tragische Manifestation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die aufgrund ihrer hohen Häufigkeit und ihres oft unerwarteten Auftretens bei zuvor scheinbar gesunden Menschen besondere Beachtung verdient. In den meisten Fällen wird der plötzliche Herztod durch ventrikuläre Tachyarrhythmien wie ventrikuläre Tachykardien (VT) oder Kammerflimmern (VF) ausgelöst. Gelingt es, diese Arrhythmien in der Akutphase zu überleben und den plötzlichen Herztod (SCD) abzuwenden, umfasst die langfristige Therapie dieser Hochrisikopatient:innen in der Regel eine multimodale Behandlung. Diese besteht aus einer Gabe von Herz-Kreislauf-Medikamenten, einer Katheterablation bei VT sowie der Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD). ICD werden sowohl in der Primär- als auch Sekundärprävention von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen eingesetzt und sind als zentrale Säule der Therapie zur Vermeidung des plötzlichen Herztodes in verschiedenen Leitlinien verankert. In den vergangenen Jahren hat die Wissenschaft intensiv die Therapie zur Vermeidung des SCD erforscht und in zahlreichen Studien beindruckende Daten zur Wirksamkeit der ICD-Therapie präsentiert. Allerdings erfassen viele randomisierte kontrollierte Studien (RCT) nicht alle Patient:innengruppen gleichermaßen, insbesondere nicht Patient:innen mit Nierenerkrankungen oder ältere Patient:innen. Besonders die Komorbiditäten im fortgeschrittenen Lebensalter erschweren die Auswertung hinsichtlich des arrhythmogenen Herztodes und führen zu einem natürlichen Selektionsbias in RCT. Eine gezielte Untersuchung dieser speziellen Patient:innengruppen in Hinblick auf die Vermeidung des SCD ist daher sinnvoll und erforderlich.

In der vorliegenden Arbeit wurde der prognostische Einfluss des Lebensalters, der Nierenfunktion sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bei ICD-Patient:innen mit ventrikulären Tachyarrhythmien untersucht. Mithilfe des umfangreichen „RACE-IT“-Registers wurden drei separate Patient:innenkollektive gebildet und im Hinblick auf Endpunkte wie rezidivierende ventrikuläre Tachyarrhythmien, ICD-Interventionen und Gesamtmortalität eingehend untersucht. Das monozentrische Register erfasste konsekutiv alle Patient:innen, die zwischen 2002 und 2016 an der Universitätsmedizin aufgrund ventrikulärer Tachyarrhythmien

oder eines plötzlichen Herzstillstands aufgenommen wurden. Diese Daten wurden anschließend lückenlos und detailliert ausgewertet.

Vorrangiges Ziel der beabsichtigten Dissertation bestand darin zu untersuchen, inwieweit die Nierenfunktion, die Herzfunktion und das erhöhte Lebensalter unabhängige Risikofaktoren für das erneute Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien und damit für das Risiko eines plötzlichen Herztods darstellen. Zur Analyse der vordefinierten prognostischen Endpunkte kamen Kaplan-Meier-Analysen, multivariate Cox-Regressionsanalysen sowie die Methode des retrospektiven Propensity Score Matchings zum Einsatz.

Die vorliegende Arbeit hat insbesondere im Hinblick auf die bislang wenig erforschte ICD-Therapie bei älteren Patient:innen über 75 Jahre sowie bei Patient:innen mit Nierenerkrankungen wertvolle Assoziationen aufgedeckt. Es wurden ausschließlich ICD-Patient:innen berücksichtigt, die bereits eine Episode ventrikulärer Tachyarrhythmien überlebt hatten. Diese gezielte Auswahl sowie die Durchführung eines 1:1 Propensity Score Matching ermöglichten es, das ältere Patient:innenkollektiv sowie die Patient:innenkohorte mit einer Nierenerkrankung als Hochrisikopopulation zu klassifizieren. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl ältere Patient:innen als auch Patient:innen mit einer Nierenerkrankung nach fünf Jahren eine erhöhte Mortalität aufweisen. Darüber hinaus zeigten Patient:innen über 75 Jahren ein signifikant erhöhtes Risiko für rezidivierende VT (um das 1,5-fache) sowie ICD-Interventionen (um das 1,6-fache). Der prognostische Einfluss einer Nierenerkrankung in der entsprechenden Analyse auf die genannten Endpunkte war ähnlich ausgeprägt. So zeigten Patient:innen mit einer Nierenerkrankung ein erhöhtes Risiko an rezidivierenden VT sowie Schockabgaben. Angesichts der Tatsache, dass bis zu 80% der randomisiert kontrollierten Studien Patient:innen mit Nierenerkrankungen von ICD-Studien ausschließen, sind die Ergebnisse in dieser Subgruppe von 585 Patient:innen als wesentliche Stärke dieser Arbeit zu bewerten.

Hinsichtlich der Risikobewertung LVEF zur Prophylaxe und Vermeidung des SCD stimmen die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse mit den vorherrschenden Expertenmeinungen in aktuellen Leitlinien überein. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einer reduzierten LVEF und einem erhöhten Risiko für rezidivierende Tachyarrhythmien sowie ICD-Interventionen nachgewiesen werden. Diese

signifikanten Ergebnisse beziehen sich vor allem auf die primärpräventive ICD-Implantation zur Vermeidung eines SCD. Im Gegensatz dazu spielt die LVEF bei der Bewertung der sekundärpräventiven ICD-Therapie bei Patient:innen mit bereits bestehenden ventrikulären Tachyarrhythmien eine weniger zentrale Rolle, was sie weiterhin zum Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen macht.

Zusammenfassend konnte diese Dissertation aufzeigen, dass ICD-Patient:innen in allen untersuchten Subgruppen – sei es aufgrund der jeweiligen Morbidität oder des fortgeschrittenen Alters – eine schlechtere Prognose hinsichtlich rezidivierender ventrikulärer Tachyarrhythmien und, insbesondere durch die höhere Gesamtmortalität, einen ungünstigeren klinischen Verlauf aufwiesen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Gillum, RF: Geographic variation in sudden coronary death. *Am Heart J*, 119: 380-389, 1990.
2. Green, D, Roberts, PR, New, DI, Kalra, PA: Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis*, 57: 921-929, 2011.
3. Priori, SG, Aliot, E, Blomstrom-Lundqvist, C, Bossaert, L, Breithardt, G, Brugada, P, Camm, AJ, Cappato, R, Cobbe, SM, Di Mario, C, Maron, BJ, McKenna, WJ, Pedersen, AK, Ravens, U, Schwartz, PJ, Trusz-Gluza, M, Vardas, P, Wellens, HJ, Zipes, DP: Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 22: 1374-1450, 2001.
4. Priori, SG, Blomstrom-Lundqvist, C, Mazzanti, A, Blom, N, Borggrefe, M, Camm, J, Elliott, PM, Fitzsimons, D, Hatala, R, Hindricks, G, Kirchhof, P, Kjeldsen, K, Kuck, KH, Hernandez-Madrid, A, Nikolaou, N, Norekval, TM, Spaulding, C, Van Veldhuisen, DJ: 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 69: 176, 2016.
5. Bayes de Luna, A, Coumel, P, Leclercq, JF: Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*, 117: 151-159, 1989.
6. European Heart Rhythm, A, Heart Rhythm, S, Zipes, DP, Camm, AJ, Borggrefe, M, Buxton, AE, Chaitman, B, Fromer, M, Gregoratos, G, Klein, G, Moss, AJ, Myerburg, RJ, Priori, SG, Quinones, MA, Roden, DM, Silka, MJ, Tracy, C, Smith, SC, Jr., Jacobs, AK, Adams, CD, Antman, EM, Anderson, JL, Hunt, SA, Halperin, JL, Nishimura, R, Ornato, JP, Page, RL, Riegel, B, Priori, SG, Blanc, JJ, Budaj, A, Camm, AJ, Dean, V, Deckers, JW, Despres, C, Dickstein, K, Lekakis, J, McGregor, K, Metra, M, Morais, J, Osterspey, A, Tamargo, JL, Zamorano, JL, American College of, C, American Heart Association Task, F, European Society of Cardiology Committee for Practice, G: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmia

- and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*, 48: e247-346, 2006.
7. Bonny, A, Tibazarwa, K, Mbouh, S, Wa, J, Fonga, R, Saka, C, Ngantcha, M, Pan African Society of Cardiology Task Force on Sudden Cardiac, D: Epidemiology of sudden cardiac death in Cameroon: the first population-based cohort survey in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol*, 46: 1230-1238, 2017.
8. Byrne, R, Constant, O, Smyth, Y, Callagy, G, Nash, P, Daly, K, Crowley, J: Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J*, 29: 1418-1423, 2008.
9. Chugh, SS, Jui, J, Gunson, K, Stecker, EC, John, BT, Thompson, B, Ilias, N, Vickers, C, Dogra, V, Daya, M, Kron, J, Zheng, ZJ, Mensah, G, McAnulty, J: Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*, 44: 1268-1275, 2004.
10. de Vreede-Swagemakers, JJ, Gorgels, AP, Dubois-Arbouw, WI, van Ree, JW, Daemen, MJ, Houben, LG, Wellens, HJ: Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol*, 30: 1500-1505, 1997.
11. Fishman, GI, Chugh, SS, Dimarco, JP, Albert, CM, Anderson, ME, Bonow, RO, Buxton, AE, Chen, PS, Estes, M, Jouven, X, Kwong, R, Lathrop, DA, Mascette, AM, Nerbonne, JM, O'Rourke, B, Page, RL, Roden, DM, Rosenbaum, DS, Sotoodehnia, N, Trayanova, NA, Zheng, ZJ: Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*, 122: 2335-2348, 2010.
12. Hua, W, Zhang, LF, Wu, YF, Liu, XQ, Guo, DS, Zhou, HL, Gou, ZP, Zhao, LC, Niu, HX, Chen, KP, Mai, JZ, Chu, LN, Zhang, S: Incidence of sudden cardiac death in China: analysis of 4 regional populations. *J Am Coll Cardiol*, 54: 1110-1118, 2009.
13. Martens, E, Sinner, MF, Siebermair, J, Raufhake, C, Beckmann, BM, Veith, S, Duvel, D, Steinbeck, G, Kaab, S: Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. *Europace*, 16: 1752-1758, 2014.

14. Kong, MH, Fonarow, GC, Peterson, ED, Curtis, AB, Hernandez, AF, Sanders, GD, Thomas, KL, Hayes, DL, Al-Khatib, SM: Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. *J Am Coll Cardiol*, 57: 794-801, 2011.
15. Myerburg, RJ, Junttila, MJ: Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*, 125: 1043-1052, 2012.
16. Tomaselli, GF: Introduction to a compendium on sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and management. *Circ Res*, 116: 1883-1886, 2015.
17. Kapusta, ND, Tran, US, Rockett, IR, De Leo, D, Naylor, CP, Niederkrotenthaler, T, Voracek, M, Etzersdorfer, E, Sonneck, G: Declining autopsy rates and suicide misclassification: a cross-national analysis of 35 countries. *Arch Gen Psychiatry*, 68: 1050-1057, 2011.
18. Lunetta, P, Lounamaa, A, Sihvonen, S: Surveillance of injury-related deaths: medicolegal autopsy rates and trends in Finland. *Inj Prev*, 13: 282-284, 2007.
19. Zeppenfeld, K, Tfelt-Hansen, J, de Riva, M, Winkel, BG, Behr, ER, Blom, NA, Charron, P, Corrado, D, Dagres, N, de Chillou, C, Eckardt, L, Friede, T, Haugaa, KH, Hocini, M, Lambiase, PD, Marijon, E, Merino, JL, Peichl, P, Priori, SG, Reichlin, T, Schulz-Menger, J, Sticherling, C, Tzeis, S, Verstrael, A, Volterrani, M, Group, ESCSD: 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 43: 3997-4126, 2022.
20. Hayashi, M, Shimizu, W, Albert, CM: The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*, 116: 1887-1906, 2015.
21. Zipes, DP, Wellens, HJ: Sudden cardiac death. *Circulation*, 98: 2334-2351, 1998.
22. Van Camp, SP, Bloor, CM, Mueller, FO, Cantu, RC, Olson, HG: Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 27: 641-647, 1995.
23. Maron, BJ, Shirani, J, Poliac, LC, Mathenge, R, Roberts, WC, Mueller, FO: Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*, 276: 199-204, 1996.
24. Borjesson, M, Pelliccia, A: Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective. *Br J Sports Med*, 43: 644-648, 2009.

25. Choi, K, Pan, YP, Pock, M, Chang, RK: Active surveillance of sudden cardiac death in young athletes by periodic Internet searches. *Pediatr Cardiol*, 34: 1816-1822, 2013.
26. Maron, BJ, Doerer, JJ, Haas, TS, Tierney, DM, Mueller, FO: Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 119: 1085-1092, 2009.
27. Yousuf, O, Chrispin, J, Tomaselli, GF, Berger, RD: Clinical management and prevention of sudden cardiac death. *Circ Res*, 116: 2020-2040, 2015.
28. Antezano, ES, Hong, M: Sudden cardiac death. *J Intensive Care Med*, 18: 313-329, 2003.
29. Deo, R, Albert, CM: Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*, 125: 620-637, 2012.
30. Cupples, LA, Gagnon, DR, Kannel, WB: Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation*, 85: 111-18, 1992.
31. Buxton, AE: Risk stratification for sudden death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*, 6: 836-847, 2009.
32. Makikallio, TH, Barthel, P, Schneider, R, Bauer, A, Tapanainen, JM, Tulppo, MP, Perkiomaki, JS, Schmidt, G, Huikuri, HV: Frequency of sudden cardiac death among acute myocardial infarction survivors with optimized medical and revascularization therapy. *Am J Cardiol*, 97: 480-484, 2006.
33. Modi, S, Krahn, AD: Sudden cardiac arrest without overt heart disease. *Circulation*, 123: 2994-3008, 2011.
34. Maron, BJ, Towbin, JA, Thiene, G, Antzelevitch, C, Corrado, D, Arnett, D, Moss, AJ, Seidman, CE, Young, JB, American Heart, A, Council on Clinical Cardiology, HF, Transplantation, C, Quality of, C, Outcomes, R, Functional, G, Translational Biology Interdisciplinary Working, G, Council on, E, Prevention: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 113: 1807-1816, 2006.
35. Brieler, J, Breeden, MA, Tucker, J: Cardiomyopathy: An Overview. *Am Fam Physician*, 96: 640-646, 2017.

36. Frommeyer, G, Pott, C, Schulze-Bahr, E, Eckardt, L: [Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 23: 231-236, 2012.
37. Gourraud, JB, Barc, J, Thollet, A, Le Marec, H, Probst, V: Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*, 110: 188-195, 2017.
38. Hobbs, JB, Peterson, DR, Moss, AJ, McNitt, S, Zareba, W, Goldenberg, I, Qi, M, Robinson, JL, Sauer, AJ, Ackerman, MJ, Benhorin, J, Kaufman, ES, Locati, EH, Napolitano, C, Priori, SG, Towbin, JA, Vincent, GM, Zhang, L: Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA*, 296: 1249-1254, 2006.
39. Junttila, MJ, Sager, SJ, Freiser, M, McGonagle, S, Castellanos, A, Myerburg, RJ: Inferolateral early repolarization in athletes. *J Interv Card Electrophysiol*, 31: 33-38, 2011.
40. Heilbrunn, ES, Ssentongo, P, Chinchilli, VM, Oh, J, Ssentongo, AE: Sudden death in individuals with obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*, 8, 2021.
41. Fonseca, MI, Pereira, T, Caseiro, P: Death and disability in patients with sleep apnea--a meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*, 104: 58-66, 2015.
42. Trappe, H-J: Plötzlicher Herztod. *Der Kardiologe*, 1: 261-271, 2007.
43. Trappe, HJ: [Sudden cardiac death and automated external defibrillators. Where we are in 2012?]. *Herz*, 37: 416-423, 2012.
44. Klein, HU: [Prevention of sudden cardiac death]. *Internist (Berl)*, 47: 1040, 1042-1049, 2006.
45. Huikuri, HV, Makikallio, TH, Raatikainen, MJ, Perkiomaki, J, Castellanos, A, Myerburg, RJ: Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. *Circulation*, 108: 110-115, 2003.
46. Spooner, PM, Zipes, DP: Sudden death predictors: an inflammatory association. *Circulation*, 105: 2574-2576, 2002.
47. Tan, HL, Hofman, N, van Langen, IM, van der Wal, AC, Wilde, AA: Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*, 112: 207-213, 2005.

48. Pratt, CM, Francis, MJ, Luck, JC, Wyndham, CR, Miller, RR, Quinones, MA: Analysis of ambulatory electrocardiograms in 15 patients during spontaneous ventricular fibrillation with special reference to preceding arrhythmic events. *J Am Coll Cardiol*, 2: 789-797, 1983.
49. Hasselqvist-Ax, I, Riva, G, Herlitz, J, Rosenqvist, M, Hollenberg, J, Nordberg, P, Ringh, M, Jonsson, M, Axelsson, C, Lindqvist, J, Karlsson, T, Svensson, L: Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*, 372: 2307-2315, 2015.
50. Wyckoff, MH, Greif, R, Morley, PT, Ng, KC, Olasveengen, TM, Singletary, EM, Soar, J, Cheng, A, Drennan, IR, Liley, HG, Scholefield, BR, Smyth, MA, Welsford, M, Zideman, DA, Acworth, J, Aickin, R, Andersen, LW, Atkins, D, Berry, DC, Bhanji, F, Bierens, J, Borra, V, Bottiger, BW, Bradley, RN, Bray, JE, Breckwoldt, J, Callaway, CW, Carlson, JN, Cassan, P, Castren, M, Chang, WT, Charlton, NP, Chung, SP, Considine, J, Costa-Nobre, DT, Couper, K, Couto, TB, Dainty, KN, Davis, PG, de Almeida, MF, de Caen, AR, Deakin, CD, Djarv, T, Donnino, MW, Douma, MJ, Duff, JP, Dunne, CL, Eastwood, K, El-Naggar, W, Fabres, JG, Fawke, J, Finn, J, Foglia, EE, Folke, F, Gilfoyle, E, Goolsby, CA, Granfeldt, A, Guerguerian, AM, Guinsburg, R, Hirsch, KG, Holmberg, MJ, Hosono, S, Hsieh, MJ, Hsu, CH, Ikeyama, T, Isayama, T, Johnson, NJ, Kapadia, VS, Kawakami, MD, Kim, HS, Kleinman, M, Kloeck, DA, Kudenchuk, PJ, Lagina, AT, Lauridsen, KG, Lavonas, EJ, Lee, HC, Lin, YJ, Lockey, AS, Maconochie, IK, Madar, RJ, Malta Hansen, C, Masterson, S, Matsuyama, T, McKinlay, CJD, Meyran, D, Morgan, P, Morrison, LJ, Nadkarni, V, Nakwa, FL, Nation, KJ, Nehme, Z, Nemeth, M, Neumar, RW, Nicholson, T, Nikolaou, N, Nishiyama, C, Norii, T, Nuthall, GA, O'Neill, BJ, Ong, YG, Orkin, AM, Paiva, EF, Parr, MJ, Patocka, C, Pellegrino, JL, Perkins, GD, Perlman, JM, Rabi, Y, Reis, AG, Reynolds, JC, Ristagno, G, Rodriguez-Nunez, A, Roehr, CC, Rudiger, M, Sakamoto, T, Sandroni, C, Sawyer, TL, Schexnayder, SM, Schmolzer, GM, Schnaubelt, S, Semeraro, F, Skrifvars, MB, Smith, CM, Sugiura, T, Tijssen, JA, Trevisanuto, D, Van de Voorde, P, Wang, TL, Weiner, GM, Wyllie, JP, Yang, CW, Yeung, J, Nolan, JP, Berg, KM, Collaborators: 2022 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life

- Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. *Circulation*, 146: e483-e557, 2022.
51. Pollack, RA, Brown, SP, Rea, T, Aufderheide, T, Barbic, D, Buick, JE, Christenson, J, Idris, AH, Jasti, J, Kampp, M, Kudenchuk, P, May, S, Muhr, M, Nichol, G, Ornato, JP, Sopko, G, Vaillancourt, C, Morrison, L, Weisfeldt, M, Investigators, ROC: Impact of Bystander Automated External Defibrillator Use on Survival and Functional Outcomes in Shockable Observed Public Cardiac Arrests. *Circulation*, 137: 2104-2113, 2018.
 52. Valenzuela, TD, Roe, DJ, Nichol, G, Clark, LL, Spaite, DW, Hardman, RG: Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med*, 343: 1206-1209, 2000.
 53. Vallentin, MF, Granfeldt, A, Holmberg, MJ, Andersen, LW: Drugs during cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care*, 26: 242-250, 2020.
 54. Nicol, P: ICD-Implantation. 2017.
 55. Bryant, RM: How implantable cardioverter-defibrillators work and simple programming. *Cardiol Young*, 27: S121-S125, 2017.
 56. Wilkoff, BL, Williamson, BD, Stern, RS, Moore, SL, Lu, F, Lee, SW, Birgersdotter-Green, UM, Wathen, MS, Van Gelder, IC, Heubner, BM, Brown, ML, Holloman, KK, Investigators, PS: Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*, 52: 541-550, 2008.
 57. Baumann, S, Roeger, S, Becher, T, Akin, I, Borggrefe, M, Kuschyk, J: [A life-saving shock from a subcutaneous ICD during skydiving]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 28: 64-66, 2017.
 58. Curtis, JP, Luebbert, JJ, Wang, Y, Rathore, SS, Chen, J, Heidenreich, PA, Hammill, SC, Lampert, RI, Krumholz, HM: Association of physician certification and outcomes among patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator. *JAMA*, 301: 1661-1670, 2009.
 59. Parkash, R, Sapp, J, Gardner, M, Gray, C, Abdelwahab, A, Cox, J: Use of Administrative Data to Monitor Cardiac Implantable Electronic Device Complications. *Can J Cardiol*, 35: 100-103, 2019.
 60. Ruwald, AC, Schuger, C, Moss, AJ, Kutyifa, V, Olshansky, B, Greenberg, H, Cannom, DS, Estes, NA, Ruwald, MH, Huang, DT, Klein, H, McNitt, S, Beck,

- CA, Goldstein, R, Brown, MW, Kautzner, J, Shoda, M, Wilber, D, Zareba, W, Daubert, JP: Mortality reduction in relation to implantable cardioverter defibrillator programming in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT). *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7: 785-792, 2014.
61. Poole, JE, Johnson, GW, Hellkamp, AS, Anderson, J, Callans, DJ, Raitt, MH, Reddy, RK, Marchlinski, FE, Yee, R, Guarnieri, T, Talajic, M, Wilber, DJ, Fishbein, DP, Packer, DL, Mark, DB, Lee, KL, Bardy, GH: Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 359: 1009-1017, 2008.
62. Fastenrath, FP, Kuschyk, J, Borggrefe, M, Akin, I, Rudic, B: A shocking experience: inappropriate subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator shock at a public swimming pool. *Europace*, 20: 2020, 2018.
63. Makaryus, JN, Angert-Gilman, J, Yacoub, M, Patel, A, Goldner, B: Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks attributed to alternating-current leak in a swimming pool. *Tex Heart Inst J*, 41: 61-63, 2014.
64. Powell, BD, Asirvatham, SJ, Perschbacher, DL, Jones, PW, Cha, YM, Cesario, DA, Cao, M, Gilliam, FR, 3rd, Saxon, LA: Noise, artifact, and oversensing related inappropriate ICD shock evaluation: ALTITUDE noise study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 35: 863-869, 2012.
65. Kleemann, T, Becker, T, Doenges, K, Vater, M, Senges, J, Schneider, S, Saggau, W, Weisse, U, Seidl, K: Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*, 115: 2474-2480, 2007.
66. Burke, MC, Gold, MR, Knight, BP, Barr, CS, Theuns, D, Boersma, LVA, Knops, RE, Weiss, R, Leon, AR, Herre, JM, Husby, M, Stein, KM, Lambiase, PD: Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol*, 65: 1605-1615, 2015.
67. Lambiase, PD, Barr, C, Theuns, DA, Knops, R, Neuzil, P, Johansen, JB, Hood, M, Pedersen, S, Kaab, S, Murgatroyd, F, Reeve, HL, Carter, N, Boersma, L, Investigators, E: Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J*, 35: 1657-1665, 2014.

68. Kuschyk, J, Stach, K, Tulumen, E, Rudic, B, Liebe, V, Schimpf, R, Borggrefe, M, Roger, S: Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: First single-center experience with other cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm*, 12: 2230-2238, 2015.
69. Poole, JE, Gold, MR: Who should receive the subcutaneous implanted defibrillator?: The subcutaneous implantable cardioverter defibrillator (ICD) should be considered in all ICD patients who do not require pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6: 1236-1244; discussion 1244-1235, 2013.
70. Schlichting, A, Gosau, N: [Guideline-Based Indications on Pacing and ICD-Therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*, 143: 1599-1607, 2018.
71. Sohaib, SM, Finegold, JA, Nijjer, SS, Hossain, R, Linde, C, Levy, WC, Sutton, R, Kanagaratnam, P, Francis, DP, Whinnett, ZI: Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail*, 3: 327-336, 2015.
72. Cleland, JG, Calvert, MJ, Verboven, Y, Freemantle, N: Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CArdiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J*, 157: 457-466, 2009.
73. Neuzner, J, Gradaus, R: [ICD therapy in the primary prevention of sudden cardiac death: Risk stratification and patient selection]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 26: 75-81, 2015.
74. Myerburg, RJ: Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 12: 369-381, 2001.
75. Goldberger, JJ, Cain, ME, Hohnloser, SH, Kadish, AH, Knight, BP, Lauer, MS, Maron, BJ, Page, RL, Passman, RS, Siscovick, D, Siscovick, D, Stevenson, WG, Zipes, DP, American Heart, A, American College of Cardiology, F, Heart Rhythm, S: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 118: 1497-1518, 2008.

76. Goldberger, JJ, Subacius, H, Patel, T, Cunnane, R, Kadish, AH: Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 63: 1879-1889, 2014.
77. Passman, R, Goldberger, JJ: Predicting the future: risk stratification for sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, 125: 3031-3037, 2012.
78. Wellens, HJ, Schwartz, PJ, Lindemans, FW, Buxton, AE, Goldberger, JJ, Hohnloser, SH, Huikuri, HV, Kaab, S, La Rovere, MT, Malik, M, Myerburg, RJ, Simoons, ML, Swedberg, K, Tijssen, J, Voors, AA, Wilde, AA: Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J*, 35: 1642-1651, 2014.
79. 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, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial, I: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 352: 225-237, 2005.
80. Buxton, AE, Lee, KL, Fisher, JD, Josephson, ME, Prystowsky, EN, Hafley, G: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*, 341: 1882-1890, 1999.
81. Kadish, A, Dyer, A, Daubert, JP, Quigg, R, Estes, NA, Anderson, KP, Calkins, H, Hoch, D, Goldberger, J, Shalaby, A, Sanders, WE, Schaechter, A, Levine, JH, Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation, I: Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 350: 2151-2158, 2004.
82. Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS, Daubert, JP, Higgins, SL, Klein, H, Levine, JH, Saksena, S, Waldo, AL, Wilber, D, Brown, MW, Heo, M: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*, 335: 1933-1940, 1996.
83. Moss, AJ, Zareba, W, Hall, WJ, Klein, H, Wilber, DJ, Cannom, DS, Daubert, JP, Higgins, SL, Brown, MW, Andrews, ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial, III: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with

- myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 346: 877-883, 2002.
84. Goldenberg, I, Gillespie, J, Moss, AJ, Hall, WJ, Klein, H, McNitt, S, Brown, MW, Cygankiewicz, I, Zareba, W, Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation, T, II: Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*, 122: 1265-1271, 2010.
85. Hohnloser, SH, Kuck, KH, Dorian, P, Roberts, RS, Hampton, JR, Hatala, R, Fain, E, Gent, M, Connolly, SJ, Investigators, D: Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 351: 2481-2488, 2004.
86. Steinbeck, G, Andresen, D, Seidl, K, Brachmann, J, Hoffmann, E, Wojciechowski, D, Kornacewicz-Jach, Z, Sredniawa, B, Lupkovics, G, Hofgartner, F, Lubinski, A, Rosenqvist, M, Habets, A, Wegscheider, K, Senges, J, Investigators, I: Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 361: 1427-1436, 2009.
87. Kober, L, Thune, JJ, Nielsen, JC, Haarbo, J, Videbaek, L, Korup, E, Jensen, G, Hildebrandt, P, Steffensen, FH, Bruun, NE, Eiskjaer, H, Brandes, A, Thogersen, AM, Gustafsson, F, Egstrup, K, Videbaek, R, Hassager, C, Svendsen, JH, Hofsten, DE, Torp-Pedersen, C, Pehrson, S, Investigators, D: Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*, 375: 1221-1230, 2016.
88. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators, I: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*, 337: 1576-1583, 1997.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
 92. Mirowski, M, Reid, PR, Mower, MM, Watkins, L, Gott, VL, Schauble, JF, Langer, A, Heilman, MS, Kolenik, SA, Fischell, RE, Weisfeldt, ML: Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*, 303: 322-324, 1980.
 93. Alzaga, AG, Varon, J, Baskett, P: The resuscitation greats. Charles Kite: The clinical epidemiology of sudden cardiac death and the origin of the early defibrillator. *Resuscitation*, 64: 7-12, 2005.
 94. Sternbach, GL, Varon, J, Fromm, RE: The resuscitation greats. Claude Beck and ventricular defibrillation. *Resuscitation*, 44: 3-5, 2000.
 95. Zoll, PM, Linenthal, AJ, Gibson, W, Paul, MH, Norman, LR: Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med*, 254: 727-732, 1956.
 96. Kouwenhoven, WB: The development of the defibrillator. *Ann Intern Med*, 71: 449-458, 1969.
 97. Jude, JR, Kouwenhoven, WB, Knickerbocker, GG: An experimental and clinical study of a portable external cardiac defibrillator. *Surg Forum*, 13: 185-187, 1962.
 98. Niccoli, T, Partridge, L: Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol*, 22: R741-752, 2012.
 99. Writing Group, M, Mozaffarian, D, Benjamin, EJ, Go, AS, Arnett, DK, Blaha, MJ, Cushman, M, Das, SR, de Ferranti, S, Despres, JP, Fullerton, HJ, Howard, VJ, Huffman, MD, Isasi, CR, Jimenez, MC, Judd, SE, Kissela, BM, Lichtman, JH, Lisabeth, LD, Liu, S, Mackey, RH, Magid, DJ, McGuire, DK, Mohler, ER, 3rd, Moy, CS, Muntner, P, Mussolino, ME, Nasir, K, Neumar, RW, Nichol, G, Palaniappan, L, Pandey, DK, Reeves, MJ, Rodriguez, CJ, Rosamond, W, Sorlie, PD, Stein, J, Towfighi, A, Turan, TN, Virani, SS, Woo, D, Yeh, RW,

- Turner, MB, American Heart Association Statistics, C, Stroke Statistics, S: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133: e38-360, 2016.
100. Zipes, DP, Camm, AJ, Borggrefe, M, Buxton, AE, Chaitman, B, Fromer, M, Gregoratos, G, Klein, G, Moss, AJ, Myerburg, RJ, Priori, SG, Quinones, MA, Roden, DM, Silka, MJ, Tracy, C: [Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Executive summary]. *Rev Esp Cardiol*, 59: 1328, 2006.
 101. Hamczyk, MR, Nevado, RM, Barettino, A, Fuster, V, Andres, V: Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*, 75: 919-930, 2020.
 102. Gray, S, Kim, JK: New insights into insulin resistance in the diabetic heart. *Trends Endocrinol Metab*, 22: 394-403, 2011.
 103. Yu, Q, Gao, F, Ma, XL: Insulin says NO to cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 89: 516-524, 2011.
 104. Chaanine, AH, Hajjar, RJ: AKT signalling in the failing heart. *Eur J Heart Fail*, 13: 825-829, 2011.
 105. Milei, J, Ottaviani, G, Lavezzi, AM, Grana, DR, Stella, I, Matturri, L: Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol*, 24: 137-141, 2008.
 106. LaRocca, TJ, Martens, CR, Seals, DR: Nutrition and other lifestyle influences on arterial aging. *Ageing Res Rev*, 39: 106-119, 2017.
 107. Lee, DC, Brellenthin, AG, Thompson, PD, Sui, X, Lee, IM, Lavie, CJ: Running as a Key Lifestyle Medicine for Longevity. *Prog Cardiovasc Dis*, 60: 45-55, 2017.
 108. Lee, DC, Pate, RR, Lavie, CJ, Sui, X, Church, TS, Blair, SN: Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*, 64: 472-481, 2014.
 109. Mirza, M, Strunets, A, Shen, WK, Jahangir, A: Mechanisms of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med*, 28: 555-573, 2012.
 110. John, RM, Tedrow, UB, Koplan, BA, Albert, CM, Epstein, LM, Sweeney, MO, Miller, AL, Michaud, GF, Stevenson, WG: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet*, 380: 1520-1529, 2012.

111. Huang, DT, Sesselberg, HW, McNitt, S, Noyes, K, Andrews, ML, Hall, WJ, Dick, A, Daubert, JP, Zareba, W, Moss, AJ, Group, M-IR: Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18: 833-838, 2007.
112. Tang, AS, Ross, H, Simpson, CS, Mitchell, LB, Dorian, P, Goeree, R, Hoffmaster, B, Arnold, M, Talajic, M, Canadian Heart Rhythm, S, Canadian Cardiovascular, S: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society position paper on implantable cardioverter defibrillator use in Canada. *Can J Cardiol*, 21 Suppl A: 11A-18A, 2005.
113. Tracy, CM, Epstein, AE, Darbar, D, Dimarco, JP, Dunbar, SB, Estes, NA, 3rd, Ferguson, TB, Jr., Hammill, SC, Karasik, PE, Link, MS, Marine, JE, Schoenfeld, MH, Shanker, AJ, Silka, MJ, Stevenson, LW, Stevenson, WG, Varosy, PD: 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm*, 9: 1737-1753, 2012.
114. Healey, JS, Hallstrom, AP, Kuck, KH, Nair, G, Schron, EP, Roberts, RS, Morillo, CA, Connolly, SJ: Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J*, 28: 1746-1749, 2007.
115. Ermis, C, Zhu, AX, Vanheel, L, Sakaguchi, RN, Lurie, KG, Lu, F, Benditt, DG: Comparison of ventricular arrhythmia burden, therapeutic interventions, and survival, in patients < 75 and patients ≥ 75 years of age treated with implantable cardioverter defibrillators. *Europace*, 9: 270-274, 2007.
116. Aktas, MK, Goldenberg, I, Moss, AJ, Huang, DT, Kutyla, V, Wang, PJ, Brenyo, A, McNitt, S, Zareba, W, Barsheshet, A: Comparison of age (<75 Years versus ≥75 Years) to risk of ventricular tachyarrhythmias and implantable cardioverter defibrillator shocks (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *Am J Cardiol*, 114: 1855-1860, 2014.
117. Exposito, V, Rodriguez-Manero, M, Gonzalez-Enriquez, S, Arias, MA, Sanchez-Gomez, JM, Andres La Huerta, A, Bertomeu-Gonzalez, V, Arce-Leon, A, Barrio-Lopez, MT, Arguedas-Jimenez, H, Seara, JG, Rodriguez-Entem, F:

- Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator in elderly patients: results of a Spanish multicentre study. *Europace*, 18: 1203-1210, 2016.
118. Di Lullo, L, Rivera, R, Barbera, V, Bellasi, A, Cozzolino, M, Russo, D, De Pascalis, A, Banerjee, D, Floccari, F, Ronco, C: Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. *Int J Cardiol*, 217: 16-27, 2016.
 119. Meier, P, Vogt, P, Blanc, E: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. *Nephron*, 87: 199-214, 2001.
 120. Zannad, F, Rossignol, P: Cardiovascular Outcome Trials in Patients With Advanced Kidney Disease: Time for Action. *Circulation*, 135: 1769-1771, 2017.
 121. Go, AS, Chertow, GM, Fan, D, McCulloch, CE, Hsu, CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351: 1296-1305, 2004.
 122. Alqahtani, F, Almustafa, A, Shah, K, Akram, Y, Abbasi, D, Rattan, R, Subrayappa, N, Alkhoul, M, Munir, MB: Sudden cardiac arrest in end-stage renal disease patients on dialysis: A nationwide study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 pp 1467-1475.
 123. Patton, KK, Poole, JE: Defibrillator therapy in chronic kidney disease: is it worth it? *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7: 774-776, 2014.
 124. Charytan, D, Kuntz, RE: The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int*, 70: 2021-2030, 2006.
 125. Coca, SG, Krumholz, HM, Garg, AX, Parikh, CR: Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA*, 296: 1377-1384, 2006.
 126. Zannad, F, Alonso Garcia, MLA, Borer, JS, Stough, WG, Clutton-Brock, T, Rosenberg, Y, Packer, M: Role of Payers in the Development of Cardiovascular Therapeutics: Misalignment Between Approval and Reimbursement. *J Am Coll Cardiol*, 70: 2822-2830, 2017.
 127. McElwee, SK, Velasco, A, Doppalapudi, H: Mechanisms of sudden cardiac death. *J Nucl Cardiol*, 23: 1368-1379, 2016.

128. National Kidney, F: KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*, 66: 884-930, 2015.
129. Baigent, C, Landray, MJ, Reith, C, Emberson, J, Wheeler, DC, Tomson, C, Wanner, C, Krane, V, Cass, A, Craig, J, Neal, B, Jiang, L, Hooi, LS, Levin, A, Agodoa, L, Gaziano, M, Kasiske, B, Walker, R, Massy, ZA, Feldt-Rasmussen, B, Krairittichai, U, Ophascharoensuk, V, Fellstrom, B, Holdaas, H, Tesar, V, Wiecek, A, Grobbee, D, de Zeeuw, D, Gronhagen-Riska, C, Dasgupta, T, Lewis, D, Herrington, W, Mafham, M, Majoni, W, Wallendszus, K, Grimm, R, Pedersen, T, Tobert, J, Armitage, J, Baxter, A, Bray, C, Chen, Y, Chen, Z, Hill, M, Knott, C, Parish, S, Simpson, D, Sleight, P, Young, A, Collins, R, Investigators, S: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 377: 2181-2192, 2011.
130. Shastri, S, Tangri, N, Tighiouart, H, Beck, GJ, Vlagopoulos, P, Ornt, D, Eknayan, G, Kusek, JW, Herzog, C, Cheung, AK, Sarnak, MJ: Predictors of sudden cardiac death: a competing risk approach in the hemodialysis study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7: 123-130, 2012.
131. Di Lullo, L, Bellasi, A, Barbera, V, Russo, D, Russo, L, Di Iorio, B, Cozzolino, M, Ronco, C: Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An uptodate. *Indian Heart J*, 69: 255-265, 2017.
132. Piepoli, MF, Hoes, AW, Agewall, S, Albus, C, Brotons, C, Catapano, AL, Cooney, MT, Corra, U, Cosyns, B, Deaton, C, Graham, I, Hall, MS, Hobbs, FDR, Lochen, ML, Lollgen, H, Marques-Vidal, P, Perk, J, Prescott, E, Redon, J, Richter, DJ, Sattar, N, Smulders, Y, Tiberi, M, van der Worp, HB, van Dis, I, Verschuren, WMM: [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 18: 547-612, 2017.
133. Schwenger, V, Remppis, BA, Westenfeld, R, Weinreich, T, Brunkhorst, R, Schieren, G, Krumme, B, Haller, H, Schmieder, R, Schlieper, G, Frye, B,

- Hoppe, UC, Hoyer, J, Keller, T, Blumenstein, M, Schunkert, H, Mahfoud, F, Rump, LC: [Dialysis and ultrafiltration therapy in patients with cardio-renal syndrome: recommendations of the working group "heart-kidney" of the German Cardiac Society and the German Society of Nephrology]. *Dtsch Med Wochenschr*, 139: e1-8, 2014.
134. Munir, MB, Alqahtani, F, Aljohani, S, Bhirud, A, Modi, S, Alkhoul, M: Trends and predictors of implantable cardioverter defibrillator implantation after sudden cardiac arrest: Insight from the national inpatient sample. *Pacing Clin Electrophysiol*, 41: 229-237, 2018.
135. Herzog, CA, Li, S, Weinhandl, ED, Strief, JW, Collins, AJ, Gilbertson, DT: Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int*, 68: 818-825, 2005.
136. Charytan, DM, Patrick, AR, Liu, J, Setoguchi, S, Herzog, CA, Brookhart, MA, Winkelmayer, WC: Trends in the use and outcomes of implantable cardioverter-defibrillators in patients undergoing dialysis in the United States. *Am J Kidney Dis*, 58: 409-417, 2011.
137. Cuculich, PS, Sanchez, JM, Kerzner, R, Greenberg, SL, Sengupta, J, Chen, J, Faddis, MN, Gleva, MJ, Smith, TW, Lindsay, BD: Poor prognosis for patients with chronic kidney disease despite ICD therapy for the primary prevention of sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30: 207-213, 2007.
138. Robin, J, Weinberg, K, Tiongson, J, Carnethon, M, Reddy, M, Ciaccio, C, Quadrini, M, Hsu, J, Fan, J, Choi, P, Kadish, A, Goldberger, J, Passman, R: Renal dialysis as a risk factor for appropriate therapies and mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Heart Rhythm*, 3: 1196-1201, 2006.
139. Saad, TF, Hentschel, DM, Koplan, B, Wasse, H, Asif, A, Patel, DV, Salman, L, Carrillo, R, Hoggard, J, Workgroup, ACPC: Cardiovascular implantable electronic device leads in CKD and ESRD patients: review and recommendations for practice. *Semin Dial*, 26: 114-123, 2013.
140. Cleland, JG, Massie, BM, Packer, M: Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail*, 1: 41-45, 1999.
141. Gradman, A, Deedwania, P, Cody, R, Massie, B, Packer, M, Pitt, B, Goldstein, S: Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart

- failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 14: 564-570; discussion 571-562, 1989.
142. Adabag, AS, Casey, SA, Kuskowski, MA, Zenovich, AG, Maron, BJ: Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 pp 697-704.
143. Al-Khatib, SM, Stevenson, WG, Ackerman, MJ, Bryant, WJ, Callans, DJ, Curtis, AB, Deal, BJ, Dickfeld, T, Field, ME, Fonarow, GC, Gillis, AM, Granger, CB, Hammill, SC, Hlatky, MA, 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. *J Am Coll Cardiol*, 72: e91-e220, 2018.
144. Kjekshus, J: Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 65: 421-481, 1990.
145. Monserrat, L, Elliott, PM, Gimeno, JR, Sharma, S, Penas-Lado, M, McKenna, WJ: Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*, 42: 873-879, 2003.
146. Nava, A, Bauce, B, Basso, C, Muriago, M, Rampazzo, A, Villanova, C, Daliento, L, Buja, G, Corrado, D, Danieli, GA, Thiene, G: Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 36: 2226-2233, 2000.
147. Bansch, D, Antz, M, Boczor, S, Volkmer, M, Tebbenjohanns, J, Seidl, K, Block, M, Gietzen, F, Berger, J, Kuck, KH: Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*, 105: 1453-1458, 2002.
148. Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J, Krueger, S, Kass, DA, De Marco, T, Carson, P, DiCarlo, L, DeMets, D, White, BG, DeVries, DW, Feldman, AM, Comparison of Medical Therapy, P, Defibrillation in Heart Failure, I: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 350: 2140-2150, 2004.

149. Zeitler, EP, Al-Khatib, SM, Friedman, DJ, Han, JY, Poole, JE, Bardy, GH, Bigger, JT, Buxton, AE, Moss, AJ, Lee, KL, Dorian, P, Cappato, R, Kadish, AH, Kudenchuk, PJ, Mark, DB, Inoue, LYT, Sanders, GD: Predicting appropriate shocks in patients with heart failure: Patient level meta-analysis from SCD-HeFT and MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 28: 1345-1351, 2017.
150. Markman, TM, Nazarian, S: Treatment of ventricular arrhythmias: What's New? *Trends Cardiovasc Med*, 29: 249-261, 2019.
151. Deneke, T, Israel, CW, Krug, J, Nentwich, K, Muller, P, Mugge, A, Schade, A: [Indications for catheter ablation of ventricular tachycardia]. *Dtsch Med Wochenschr*, 138: 1952-1956, 2013.
152. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, CKDWG: KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 105: S117-S314, 2024.
153. Andrassy, KM: Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int*, 84: 622-623, 2013.
154. 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, Authors/Task Force, M, Document, R: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 18: 891-975, 2016.
155. Byrne, RA, Rossello, X, Coughlan, JJ, Barbato, E, Berry, C, Chieffo, A, Claeys, MJ, Dan, GA, Dweck, MR, Galbraith, M, Gilard, M, Hinterbuchner, L, Jankowska, EA, Juni, P, Kimura, T, Kunadian, V, Leosdottir, M, Lorusso, R, Pedretti, RFE, Rigopoulos, AG, Rubini Gimenez, M, Thiele, H, Vranckx, P, Wassmann, S, Wenger, NK, Ibanez, B, Group, ESCSD: [2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 25: e1-e112, 2024.

156. McDonagh, TA, Metra, M, Adamo, M, Gardner, RS, Baumbach, A, Bohm, M, Burri, H, Butler, J, Celutkiene, J, Chioncel, O, Cleland, JGF, Coats, AJS, Crespo-Leiro, MG, Farmakis, D, Gilard, M, Heymans, S, Hoes, AW, Jaarsma, T, Jankowska, EA, Lainscak, M, Lam, CSP, Lyon, AR, McMurray, JJV, Mebazaa, A, Mindham, R, Muneretto, C, Francesco Piepoli, M, Price, S, Rosano, GMC, Ruschitzka, F, Kathrine Skibelund, A, Group, ESCSD: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42: 3599-3726, 2021.
157. Austin, PC: An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*, 46: 399-424, 2011.
158. Ferdinand, D, Otto, M, Weiss, C: Get the most from your data: a propensity score model comparison on real-life data. *Int J Gen Med*, 9: 123-131, 2016.
159. Artico, J, Ceolin, R, Franco, S, Paldino, A, Biondi, F, Barbatì, G, Gentile, P, Cannata, A, Zecchin, M, Carriere, C, Merlo, M, Sinagra, G: ICD replacement in patients with intermediate left ventricular dysfunction under optimal medical treatment. *Int J Cardiol*, 2019.
160. Israel, CW: [ICD in elderly patients]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 28: 20-28, 2017.
161. Earley, A, Persson, R, Garlitski, AC, Balk, EM, Uhlig, K: Effectiveness of implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in subgroups a systematic review. *Ann Intern Med*, 160: 111-121, 2014.
162. Santangeli, P, Di Biase, L, Dello Russo, A, Casella, M, Bartoletti, S, Santarelli, P, Pelargonio, G, Natale, A: Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann Intern Med*, 153: 592-599, 2010.
163. Grimm, W: Outcomes of elderly heart failure recipients of ICD and CRT. *Int J Cardiol*, 125: 154-160, 2008.
164. Panotopoulos, PT, Axtell, K, Anderson, AJ, Sra, J, Blanck, Z, Deshpande, S, Biehl, M, Keelan, ET, Jazayeri, MR, Akhtar, M, Dhala, A: Efficacy of the implantable cardioverter-defibrillator in the elderly. *J Am Coll Cardiol*, 29: 556-560, 1997.
165. Quan, KJ, Lee, JH, Costantini, O, Konstantakos, AK, Murrell, HK, Carlson, MD, Mackall, JA, Biblo, LA, Geha, AS: Favorable results of implantable

- cardioverter-defibrillator implantation in patients older than 70 years. *Ann Thorac Surg*, 64: 1713-1717, 1997.
166. Duray, G, Richter, S, Manegold, J, Israel, CW, Gronefeld, G, Hohnloser, SH: Efficacy and safety of ICD therapy in a population of elderly patients treated with optimal background medication. *J Interv Card Electrophysiol*, 14: 169-173, 2005.
 167. Noseworthy, PA, Lashevsky, I, Dorian, P, Greene, M, Cvitkovic, S, Newman, D: Feasibility of implantable cardioverter defibrillator use in elderly patients: a case series of octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27: 373-378, 2004.
 168. Grimm, W, Stula, A, Sharkova, J, Alter, P, Maisch, B: Outcomes of elderly recipients of implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30 Suppl 1: S134-138, 2007.
 169. Rusnak, J, Behnes, M, Reiser, L, Schupp, T, Bollow, A, Reichelt, T, Borggrefe, M, Ellguth, D, Engelke, N, El-Battrawy, I, Ansari, U, Barre, M, Weidner, K, Muller, J, Barth, C, Meininghaus, DG, Akin, M, Bertsch, T, Taton, G, Akin, I: Atrial fibrillation increases the risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias in implantable cardioverter defibrillator recipients. *Arch Cardiovasc Dis*, 114: 443-454, 2021.
 170. Moss, AJ, Schuger, C, Beck, CA, Brown, MW, Cannom, DS, Daubert, JP, Estes, NA, 3rd, Greenberg, H, Hall, WJ, Huang, DT, Kautzner, J, Klein, H, McNitt, S, Olshansky, B, Shoda, M, Wilber, D, Zareba, W, Investigators, M-RT: Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*, 367: 2275-2283, 2012.
 171. Manian, U, Gula, LJ: Arrhythmia Management in the Elderly-Implanted Cardioverter Defibrillators and Prevention of Sudden Death. *Can J Cardiol*, 32: 1117-1123, 2016.
 172. Swindle, JP, Rich, MW, McCann, P, Burroughs, TE, Hauptman, PJ: Implantable cardiac device procedures in older patients: use and in-hospital outcomes. *Arch Intern Med*, 170: 631-637, 2010.
 173. Graham, I, Atar, D, Borch-Johnsen, K, Boysen, G, Burell, G, Cifkova, R, Dallongeville, J, De Backer, G, Ebrahim, S, Gjelsvik, B, Herrmann-Lingen, C, Hoes, A, Humphries, S, Knapton, M, Perk, J, Priori, SG, Pyorala, K, Reiner, Z, Ruilope, L, Sans-Menendez, S, Op Reimer, WS, Weissberg, P, Wood, D, Yarnell, J, Zamorano, JL, Walma, E, Fitzgerald, T, Cooney, MT, Dudina, A,

- Vahanian, A, Camm, J, De Caterina, R, Dean, V, Dickstein, K, Funck-Brentano, C, Filippatos, G, Hellemans, I, Kristensen, SD, McGregor, K, Sechtem, U, Silber, S, Tendera, M, Widimsky, P, Zamorano, JL, Altiner, A, Bonora, E, Durrington, PN, Fagard, R, Giampaoli, S, Hemingway, H, Hakansson, J, Kjeldsen, SE, Larsen m, L, Mancia, G, Manolis, AJ, Orth-Gomer, K, Pedersen, T, Rayner, M, Ryden, L, Sammut, M, Schneiderman, N, Stalenhoef, AF, Tokgozoglu, L, Wiklund, O, Zampelas, A, European Society of, C, European Association for Cardiovascular, P, Rehabilitation, Council on Cardiovascular, N, European Association for Study of, D, International Diabetes Federation, E, European Stroke, I, Society of Behavioural, M, European Society of, H, Europe, W, European Heart, N, European Atherosclerosis, S: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 14 Suppl 2: S1-113, 2007.
174. Steinberg, BA, Al-Khatib, SM, Edwards, R, Han, J, Bardy, GH, Bigger, JT, Buxton, AE, Moss, AJ, Lee, KL, Steinman, R, Dorian, P, Hallstrom, A, Cappato, R, Kadish, AH, Kudenchuk, PJ, Mark, DB, Inoue, LY, Sanders, GD: Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail*, 2: 623-629, 2014.
175. Makki, N, Swaminathan, PD, Hanmer, J, Olshansky, B: Do implantable cardioverter defibrillators improve survival in patients with chronic kidney disease at high risk of sudden cardiac death? A meta-analysis of observational studies. *Europace*, 16: 55-62, 2014.
176. Buiten, MS, MK, DEB, AC, VDH, Rotmans, JI, Bootsma, M, Marc Groeneveld, JH, Wolterbeek, R, Rabelink, TJ, Jukema, JW, Schalij, MJ, L, VANE: Chronic kidney disease and implantable cardioverter defibrillator related complications: 16 years of experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25: 998-1004, 2014.
177. Nakhoul, GN, Schold, JD, Arrigain, S, Harb, SC, Jolly, S, Wilkoff, BL, Nally, JV, Jr., Navaneethan, SD: Implantable cardioverter-defibrillators in patients with CKD: a propensity-matched mortality analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10: 1119-1127, 2015.

178. Kiuchi, MG, Chen, S, Purerfellner, H: Incidence of ventricular arrhythmic events in CKD patients with ICD. *Int J Cardiol*, 227: 312-317, 2017.
179. Sherif, KA, Abo-Salem, E, Panikkath, R, Nusrat, M, Tuncel, M: Cardiac repolarization abnormalities among patients with various stages of chronic kidney disease. *Clin Cardiol*, 37: 417-421, 2014.
180. Chan, CT, Levin, NW, Chertow, GM, Larive, B, Schulman, G, Kotanko, P, Frequent Hemodialysis Network Daily Trial, G: Determinants of cardiac autonomic dysfunction in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5: 1821-1827, 2010.
181. Fort, J: Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int Suppl*: S25-29, 2005.
182. Schiffrin, EL, Lipman, ML, Mann, JF: Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 116: 85-97, 2007.
183. Glikson, M, Nielsen, JC, Kronborg, MB, Michowitz, Y, Auricchio, A, Barbash, IM, Barrabes, JA, Boriani, G, Braunschweig, F, Brignole, M, Burri, H, Coats, AJS, Deharo, JC, Delgado, V, Diller, GP, Israel, CW, Keren, A, Knops, RE, Kotecha, D, Leclercq, C, Merkely, B, Starck, C, Thylen, I, Tolosana, JM, Group, ESCSD: 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 42: 3427-3520, 2021.
184. Samii, SM: Indications for pacemakers, implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Med Clin North Am*, 99: 795-804, 2015.
185. van der Lingen, ACJ, Timmer, SAJ, Allaart, LJH, Rijnierse, MT, van de Ven, PM, van Rossum, AC, Kemme, MJB, van Halm, VP, Allaart, CP: The Benefit of Prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Asymptomatic Heart Failure Patients With a Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*, 2019.
186. Schaer, B, Theuns, DA, Sticherling, C, Szili-Torok, T, Osswald, S, Jordaens, L: Effect of implantable cardioverter-defibrillator on left ventricular ejection fraction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 106: 1640-1645, 2010.
187. Zhang, Y, Guallar, E, Blasco-Colmenares, E, Butcher, B, Norgard, S, Nauffal, V, Marine, JE, Eldadah, Z, Dickfeld, T, Ellenbogen, KA, Tomaselli, GF, Cheng, A: Changes in Follow-Up Left Ventricular Ejection Fraction Associated With Outcomes in Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator and

- Cardiac Resynchronization Therapy Device Recipients. *J Am Coll Cardiol*, 66: 524-531, 2015.
188. Masarone, D, Limongelli, G, Rubino, M, Valente, F, Vastarella, R, Ammendola, E, Gravino, R, Verrengia, M, Salerno, G, Pacileo, G: Management of Arrhythmias in Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis*, 4, 2017.
189. Seegers, J, Bergau, L, Exposito, PM, Bauer, A, Fischer, TH, Luthje, L, Hasenfuss, G, Friede, T, Zabel, M: Prediction of Appropriate Shocks Using 24-Hour Holter Variables and T-Wave Alternans After First Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 118: 86-94, 2016.
190. Schliamser, JE, Kadish, AH, Subacius, H, Shalaby, A, Schaechter, A, Levine, J, Goldberger, JJ, Investigators, D: Significance of follow-up left ventricular ejection fraction measurements in the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial (DEFINITE). *Heart Rhythm*, 10: 838-846, 2013.
191. Buxton, AE: Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction \leq 30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation*, 111: 2537-2549; discussion 2537-2549, 2005.
192. Yafasova, A, Butt, JH, Elming, MB, Nielsen, JC, Haarbo, J, Videbaek, L, Olesen, LL, Steffensen, FH, Bruun, NE, Eiskjaer, H, Brandes, A, Thogersen, AM, Egstrup, K, Gustafsson, F, Hassager, C, Svendsen, JH, Hofsten, DE, Torp-Pedersen, C, Pehrson, S, Thune, JJ, Kober, L: Long-Term Follow-Up of DANISH (The Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure on Mortality). *Circulation*, 145: 427-436, 2022.

7 PUBLIKATIONEN

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, Akin I.

Publiziert in: Cardiology. 2020;145(6):359-369. doi: 10.1159/000504876

Coronary chronic total occlusions and mortality in patients with 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, Borggrefe M, Mashayekhi K.

Publiziert in: EuroIntervention. 2020 Feb 20;15(14):1278-1285. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00496

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, Akin I.

Publiziert in: Electrocardiol. 2020 Mar-Apr;59:174-180. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.02.009

Hypokalemia but not hyperkalemia is associated with recurrences of ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients.

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

Publiziert in: Clin Lab. 2020 Mar 1;66(3). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190645

Prognostic impact of potassium levels in patients with ventricular tachyarrhythmias.

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

Publiziert in: Clin Res Cardiol. 2020 Mar 31. doi: 10.1007/s00392-020-01624-x

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 El-Battrawy, Lang S, Nienaber CA, Mashayekhi K, Akin M, Bertsch T, Ferdinand D, Weiss C, Borggreffe M, Akin I.

Publiziert in: SKI Rep. 2019 Oct 3;9(1):14291. doi: 10.1038/s41598-019-49325-4

Prognostic impact of atrial fibrillation in electrical storm.

Müller 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, Akin I.

Publiziert in: Cardiology. 2019 Sep 17:1-9. doi: 10.1159/000500262

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 T1, Ellguth D, Engelke N, Rusnak J, Weidner K, Akin M, Mashayekhi K, Borggreffe M, Akin I.

Publiziert in: Cardiology. 2019;142(3):129-140. doi: 10.1159/000497271

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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Lipids Health Dis. 2019 May 24;18(1):119. doi: 10.1186/s12944-019-1011-x

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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Heart Vessels. 2019 May 10. doi: 10.1007/s00380-019-01415-z

Electrical storm is associated with impaired prognosis compared to ventricular tachyarrhythmias.

Behnes M, Müller J, Ellguth D, Schupp T, Taton G, Reiser L, Engelke N, Reichelt T, Bollow A, Kim SH, Barth C, Saleh A, Rusnak J, Weidner K, Nienaber CA, Mashayekhi K, Akin M, Bertsch T, Weiß C, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Int J Cardiol. 2019 Oct 1; 292:119-125. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.034

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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Coron Artery Dis. 2019 Jun;30(4):303-311. doi: 10.1097/MCA.0000000000000738

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

Müller 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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: J Interv Card Electrophysiol. 2019 Sep;55(3):307-315. doi: 10.1007/s10840-019-00525-y

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, Borggrefe M, Behnes M.

Publiziert in: Clin Res Cardiol. 2019 Aug;108(8):878-891. doi: 10.1007/s00392-019-01416-y

Prognostic impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers on recurrent ventricular tachyarrhythmias and implantable cardioverter-defibrillator 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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: J Cardiovasc Pharmacol. 2019 May;73(5):272-281. doi: 10.1097/FJC.0000000000000659

Impact of different pharmacotherapies on long-term outcomes in patients with electrical storm.

Schupp T, Behnes M, Ellguth D, Müller J, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Engelke N, Kim SH, Nienaber C, Akin M, Mashayekhi K, Bertsch T, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Pharmacology. 2019;103(3-4):179-188. doi: 10.1159/000496228

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, Borggrefe M, Mashayekhi K.

Publiziert in: EuroIntervention. 2019 Jan 22. pii: EIJ-D-18-00496. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00496

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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Clin Res Cardiol. 2019 Jun;108(6):669-682. doi: 10.1007/s00392-018-1396-y

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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Cardiol J. 2018 Dec 19. doi: 10.5603/CJ. a2018.0158

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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Respir Med. 2018 Dec; 145:153-160. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.019

Male sex increases mortality in 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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Intern Med J. 2019 Jun;49(6):711-721. doi: 10.1111/imj.14170

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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Int J Cardiol. 2019 Feb 15; 277:118-124. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.030

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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: J Am Heart Assoc. 2018 Oct 2;7(19): e010004. doi: 10.1161/JAHA.118.010004

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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Cardiovasc Diabetol. 2018 Sep 10;17(1):125. doi: 10.1186/s12933-018-0768-y

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, Borggrefe M, Akin I.

Publiziert in: Cardiovasc Drugs Ther. 2018 Aug;32(4):353-363. doi: 10.1007/s10557-018-6812-z

8 CURRICULUM VITAE

PERSONALIEN

Name: Thomas Werner Reichelt
Geburtsdatum: 21.02.1987
Geburtsort: Potsdam
Familienstand: ledig
Vater: Werner Reichelt
Mutter: Karin Reichelt (geb. Apel)

SCHULISCHER WERDEGANG

1993 – 1999 Solar-Gesamtschule (Grundschule), Beelitz
1993 – 1999 Sally-Bein-Gymnasium, Beelitz
23.06.2006 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2012/2013 Studium der Humanmedizin
- SS 2014 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg,
Medizinische Fakultät Mannheim
12.09.2014 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
WS 2014/2015 Hauptstudium der Humanmedizin an der
- SS 2018 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Fak. Mannheim
12.08.2017 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
16.11.2018 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05.12.2018 Approbation

9 DANKSAGUNG

Als erstes danke ich Herrn Prof. Dr. med. Martin Borggrefe und Herrn Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied als ehemaliger und aktueller Klinikdirektor der I. Medizinischen Klinik für die Möglichkeit mein Promotionsvorhaben in der Kardiologie der Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg durchführen zu können.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Ibrahim Akin für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Für die stets kollegiale, freundliche sowie hilfreiche Unterstützung und Betreuung der vorliegenden Promotionsarbeit verbunden mit größter Wertschätzung danke ich besonders Prof. Dr. med. Michael Behnes.

Auch möchte ich mich bei den ärztlichen Mitarbeiter:innen PD Dr. med. Kathrin Weidner, Dr. med. Jonas Rusnak und Dr. med. univ. Julian Müller für die sehr gute Zusammenarbeit bedanken.

Ganz besonderen Dank schulde ich all meinen Studienkolleg:innen der Arbeitsgruppe „RACE-IT“ Linda Reiser, Armin Bollow, Gabriel Taton, Tobias Schupp, Nico Engelke und Dominik Ellguth, ohne deren Hilfe das Erstellen des Registers sowie das Erarbeiten der Grafiken und Tabellen nicht möglich gewesen wäre.

Nicht vergessen möchte ich die Menschen, die mich während des Studiums am engsten begleitet haben und die im Laufe der Jahre zu Freunde geworden sind: Chris, Fabi, Luca, Lukas, Patrick, Philipp und Sabi. Vielen Dank für all Euren Rat, Eure Unterstützung und den Spaß inner- und außerhalb des Studiums.

Besonders möchte ich meiner Partnerin Marion danken. Danke dafür, dass Du mich in den letzten Jahren immer motiviert hast; mit Deiner Geduld und Deiner Zuwendung hast Du mich durch schwierige Zeiten getragen. Deine wissenschaftliche Expertise war von unschätzbarem Wert und die Fertigstellung dieser Arbeit wäre ohne Dich nicht möglich gewesen. Danke für alles!

Zuallerletzt danke ich von Herzen meinen Eltern, Karin und Werner Reichelt, sowie meiner Schwester Monika mit Holger und Jasper für die uneingeschränkte Unterstützung während des Studiums der Medizin und in allen anderen Lebenslagen.

Ihr hattet immer Geduld mit mir, standet mir mit Rat und Tat zur Seite und ich konnte mich zu jeder Zeit in verschiedensten Lebenssituationen auf Euch verlassen.