

Aus dem Zentrum für Kardiologie, Herzzentrum Ludwigshafen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Entwicklung eines neuen Therapiekonzeptes für Patienten mit adäquatem ICD-
Schock aufgrund von ventrikulären Tachyarrhythmien**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Eleni Lampropoulou
aus Marousi, Griechenland

Mainz, 2022

1. Tag der Promotion: 12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	9
2. Literaturdiskussion.....	13
2.1. Indikationen der ICD-Therapie.....	13
2.1.1. Primärprophylaktische ICD-Indikation.....	13
2.1.2. Sekundärprophylaktische ICD-Indikation.....	15
2.1.3. Einteilung ventrikulärer Tachyarrhythmien.....	17
2.1.4. Die Inzidenz adäquater ICD-Schocks und deren prognostische Relevanz.....	17
2.2. Herzinsuffizienz.....	20
2.3. Therapie von ventrikulären Tachyarrhythmien.....	21
2.3.1. Management von Patienten mit adäquatem ICD-Schock.....	24
3. Material und Methoden.....	25
3.1. Studienaufbau und Datengrundlage.....	25
3.2. Studienaufbau.....	27
3.2.1. Schritt 1: Retrospektive Analyse.....	27
3.2.3. Schritt 3: Prospektive Analyse.....	28
3.3. Definitionen.....	28
3.3.1.1. Definition eines Triggers.....	28
3.3.1.2. Definition ICD-Schock.....	28

3.3.1.3.	Definition Elektrischer Sturm	29
3.4.	ICD - Programmierung	29
3.5.	Statistische Analyse.....	30
3.5.1.	Vergleich kategorialer Merkmalsausprägungen zwischen den Gruppen	30
3.5.2.	Vergleich stetiger Merkmalsausprägungen zwischen den Gruppen	31
3.5.3.	Überlebenszeitanalysen.....	31
4.	Ergebnisse.....	33
4.1.	Patientencharakteristika.....	33
4.2.	Behandlungsschritte nach adäquatem ICD-Schock: das ToVAMI Konzept.....	39
4.3.	Analyse der einzelnen Behandlungsschritte	41
4.4.	Triggerfaktoren für adäquate ICD-Schocks.....	41
4.4.1.	Prognostische Relevanz der Triggerfaktoren in der retrospektiven Gruppe.....	45
4.4.2.	Ischämie als Triggerfaktor.....	47
4.4.3.	Compliance als Triggerfaktor	50
4.4.4.	Technisches Problem als Triggerfaktor	50
4.4.5.	Triggerfaktoren als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität.....	53
4.5.	Behandlung ventrikulärer Arrhythmien	54
4.6.	Medikamentöse und interventionelle Optimierung der Herzinsuffizienztherapie	59
4.7.	Vergleich der retrospektiven und prospektiven Gruppe	61
5.	Diskussion	62
5.1.	Entwicklung eines Behandlungskonzeptes	63

5.2.	Die einzelnen Schritte des ToVAMI-Behandlungskonzepts	66
5.2.1.	To - Trigger optimization - Erster Schritt.....	66
5.2.1.1.	Ischämie als Triggerfaktor	69
5.2.1.2.	Compliance als Triggerfaktor	71
5.2.1.3.	Stress als Triggerfaktor	72
5.2.1.4.	Technisches Problem als Triggerfaktor	73
5.2.1.5.	Endokrinologische Störungen als Triggerfaktor	76
5.2.1.6.	Medikamentenintoxikation als Triggerfaktor.....	78
5.2.1.7.	Systematische Anwendung von Triggern nach dem ICD-STEMi-Akronym.....	80
5.2.2.	VA - Ventrikuläre Arrhythmie - Therapie - der zweite Schritt.....	81
5.2.3.	MI - Medikamentöse und interventionelle prognostische Herzinsuffizienztherapie - der dritte Schritt.....	86
5.3.	Vergleich zwischen der ToVAMI- und der Kontrollgruppe	92
5.3.1.	Der Bedarf an Behandlungskonzepten in der klinischen Praxis	94
5.3.2.	Limitationen der Studie	96
6.	Zusammenfassung	97
7.	Danksagung	99
	Lebenslauf.....	100

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der einzelnen Schritte der Studienselektion	26
Abbildung 2: Schockcharakteristika.....	35
Abbildung 3: Antiarrhythmische Therapie zum Zeitpunkt des Schocks	37
Abbildung 4: Das ToVAMI-Konzept.....	39
Abbildung 5: ToVAMI-Protokoll	40
Abbildung 6: Triggeranteil in der retrospektiven und in der prospektiven Gruppe	43
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve: Vergleich der Überlebensraten zwischen Patienten mit und ohne Triggerfaktor.	46
Abbildung 8: Vergleich der Inzidenz von Rezidivschocks zwischen Patienten mit und ohne Triggerfaktor.....	46
Abbildung 9: Vergleich der Überlebensraten zwischen Patienten mit und ohne Koronarangiographie.....	49
Abbildung 10: Vergleich der Inzidenz eines erneuten adäquaten ICD-Schocks zwischen Patienten mit und ohne Koronarangiographie.....	49
Abbildung 11: Inadäquate ATP bei supraventrikulärer Tachykardie mit Induktion einer Kammertachykardie	51
Abbildung 12: Inadäquate ATP bei supraventrikulärer Tachykardie mit Induktion einer Kammertachykardie	52
Abbildung 13: Sondendefekt durch Kompression an der Klavikel	53

Abbildung 14: Vergleich der verschiedenen VA-Therapien zwischen retrospektiver und prospektiver Gruppe.....	56
Abbildung 15: Vergleich der Überlebensraten zwischen Patienten mit und ohne erhaltene VA-Therapie	57
Abbildung 16: Vergleich der Überlebensraten zwischen Patienten mit Trigger mit bzw. ohne zusätzliche VA-Therapie	58
Abbildung 17: Vergleich der Inzidenz Rezidiv ICD-Schocks zwischen Patienten mit Trigger und bzw. ohne zusätzliche VA-Therapie.....	58
Abbildung 18: Vergleich der MI-Therapie zwischen retrospektiver und prospektiver Gruppe.....	59
Abbildung 19: ToVAMI-Konzept - Vergleich zwischen der retrospektiven und prospektiven Gruppe.....	61
Abbildung 20: Die Triade des ICD-Schocks wird durch das Zusammenspiel der Faktoren Triggerfaktor, arrhythmogenes Substrat und Fortschreiten der Herzinsuffizienz bestimmt.	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Schocks.....	34
Tabelle 2: ICD-Charakteristika	36
Tabelle 3: Herzinsuffizienz-Therapie zum Zeitpunkt des Schocks	38
Tabelle 4: Symptomatik zum Zeitpunkt des Schocks	38
Tabelle 5: Verschiedene Ursachen für jeden Triggerfaktor	42
Tabelle 6: Behandlung mittels Trigger-Optimierung	44
Tabelle 7: Prädiktoren zur Revaskularisation	48
Tabelle 8: Cox Regression Analyse der Mortalitätsprädiktoren nach erstem adäquaten ICD-Schock in der retrospektiven Gruppe.....	54
Tabelle 9: Medikamentöse / Interventionelle Optimierung der Herzinsuffizienztherapie	60

1. Einleitung

Mit 50 bis 100 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr ist der plötzliche Herztod eine der häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Michel Mirowski, ein polnisch stämmiger Kardiologe, der ab 1968 am Sinai Hospital in Baltimore, USA, arbeitete, war einer der wenigen Ärzte, die bereits in den 1960er Jahren das Ausmaß dieses Problems erkannten. Das Konzept eines potenziell implantierbaren Defibrillators zur Vermeidung des plötzlichen Herztodes wurde erstmals 1970 veröffentlicht [1]. Zu dieser Zeit war die Therapie mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) noch nicht allgemein akzeptiert, und ihre Wirksamkeit und Sicherheit wurden angezweifelt [2]. Die Einführung der ICD-Therapie in die klinische Praxis erfolgte im Jahr 1980 mit der ersten ICD-Implantation. Nach mehr als zehn Jahren experimenteller Vorarbeiten wurde die erste ICD-Implantation von Michel Mirowski bei einer 57-jährigen Patientin mit rezidivierenden Episoden von Kammerflimmern nach einem vorangegangenen akuten Myokardinfarkt der Hinterwand durchgeführt [3]. Die ersten klinischen Studien, die die Wirksamkeit der ICD-Therapie zur sekundärprophylaktischen Prävention des plötzlichen Herztodes belegten, wurden in den 90er Jahren durchgeführt. Es handelte sich hierbei um die folgenden Studien: die "Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator study (AVID)" [4], die "Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS)" [5] und die "Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)" [6]. Eine Meta-Analyse dieser drei Studien zeigte eine signifikante 28%ige Reduktion der Gesamtmortalität unter der ICD-Therapie [7], so dass die ICD-Therapie als sekundärprophylaktische Maßnahme gegen den plötzlichen Herztod akzeptiert wurde [8]. Die Empfehlung zur primärprophylaktischen ICD-Implantation in den aktuellen Leitlinien stützt sich auf die Ergebnisse der "Sudden cardiac death in Heart Failure-Trial" (SCD-Heft Studie) [9] und der

"Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II" (MADIT-II) [10], die eine Reduktion der Mortalität durch ICD-Therapie bei Patienten mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion nachweisen konnte. Die ICD- Therapie hat sich damit zu einem weiteren wichtigen Aspekt der Herzinsuffizienztherapie entwickelt, so dass heutzutage allein in Deutschland jährlich etwa 25.000 ICDs implantiert werden [11].

Dass die Erfolgsgeschichte der ICD-Therapie auch Schattenseiten hat, ist spätestens seit 2005 klar geworden, als ICD-bedingte Komplikationen wie ICD-Sondendefekte oder Batterieprobleme bekannt wurden. ICD-Aggregate mussten aufgrund von Batterieproblemen vorzeitig ausgetauscht werden, und ICD-Schocksonden mussten aufgrund von gehäuften Defekten ersetzt werden [12, 13]. Darüber hinaus beschrieben Poole et al. ab 2010 das Paradoxon, dass der ICD zwar maligne Arrhythmien durch den ICD-Schock beendet, diese Patienten aber eine erhöhte Mortalität aufweisen [14]. Patienten, die einen adäquaten ICD-Schock erhielten, wiesen eine 5fach erhöhte Mortalität auf und solche mit inadäquatem Schock eine zweifach erhöhte Mortalität. Weitere Studien haben gezeigt, dass nicht der ICD- Schock per se eine erhöhte Mortalität verursacht, sondern der ICD-Schock einen Marker für den Progress der zugrundeliegenden kardialen Grunderkrankung darstellt [15].

Es drängt sich daher die Frage auf, wie Patienten nach einem ICD-Schock behandelt werden sollen. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang ein veröffentlichter Dankesbrief der Ehefrau eines Patienten, der 1984 einen ICD erhielt [16]. Die Ehefrau äußerte sich glücklich darüber, dass der ICD bei Ihrem Ehemann eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung mittels Schock terminiert hatte. Sie konnte

nicht wissen, dass das Sterberisiko Ihres Mannes aufgrund des aufgetretenen Schocks zumindest statistisch signifikant erhöht war und dass womöglich weitere Maßnahmen zur Besserung der Prognose sinnvoll gewesen wären. Ein Blick auf die aktuellen Leitlinien [17] zu diesem Thema zeigt, dass es auch heute noch an strukturierten Therapiestrategien nach dem Auftreten eines ICD-Schocks mangelt. Dies ist eine relevante Frage, da Patienten mit ICD-Schocks in der klinischen Praxis keine Seltenheit sind. In einer großen Kohorte von ICD-Patienten lag die Inzidenz eines ICD-Schocks nach einem Jahr und nach fünf Jahren bei 14% bzw. 38% [18]. Die aktuellen Leitlinien konzentrieren sich darauf, ob ein Patient mit adäquaten ICD- Schocks eine VT-Ablation erhalten sollte. Dabei ist klar, dass die Ablation von ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern zwar die Anzahl an erneuten ICD- Therapien reduziert [14, 19], aber keinen Einfluss auf die Prognose hat [17]. Die Prognose ist abhängig von der Therapie der kardialen Grunderkrankung und insbesondere von der Behandlung der Herzinsuffizienz. Die Therapie der Herzinsuffizienz hat sich in den letzten 20 Jahren stetig weiterentwickelt. Neben der Standardtherapie ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Aldosteronantagonist stehen moderne Medikamente wie Sacubitril/Valsartan oder Empagliflozin und Dapagliflozin zur Verfügung. Darüberhinaus haben auch interventionelle Therapien wie die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), die Pulmonalvenenisolation (PVI) oder das MitraClip®-Verfahren eine prognostische Besserung bei Herzinsuffizienzpatienten gezeigt [20-22]. Daher muss geprüft werden, inwieweit diese Optionen für ICD- Patienten mit ICD-Schock anwendbar und sinnvoll sind. Die Häufigkeit von ICD- Schocks in der klinischen Praxis und die erhöhte Mortalität nach ICD-Schock machen es dringend erforderlich, neue Therapiekonzepte für das Management dieser Patienten zu entwickeln.

Ziel dieser Dissertation ist es daher, die aktuelle Therapie von Patienten mit adäquatem ICD-Schock zu analysieren und darauf aufbauend ein strukturiertes Therapiekonzept für ICD-Patienten zu erarbeiten. Weiterhin soll die Rolle des Vorliegens eines Triggerfaktors zum Zeitpunkt des adäquaten Schocks untersucht werden.

2. Literaturdiskussion

2.1. Indikationen der ICD-Therapie

Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD) ist eine etablierte Maßnahme zur Prävention des plötzlichen Herztodes. Die Funktionen eines ICDs umfassen die interne Defibrillation durch Schockabgabe bei ventrikulären Tachyarrhythmien und die antitachykarde Stimulation bei ventrikulären Tachykardien. Der ICD wird primärprophylaktisch zur Prävention des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Kardiomyopathie und deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion oder sekundärprophylaktisch bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod oder hämodynamisch relevanten ventrikulären Tachyarrhythmien eingesetzt [17].

2.1.1. Primärprophylaktische ICD-Indikation

Aktuelle europäische Leitlinien empfehlen eine primärprophylaktische ICD-Therapie bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] II-III) und reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion ($LVEF \leq 35\%$) ischämischer sowie nicht-ischämischer Ätiologie. Außerdem muss der Patient mindestens drei Monate eine optimierte Herzinsuffizienztherapie erhalten haben und eine Lebenserwartung von >1 Jahr haben [17]. Die erste Studie zur ICD-Primärprävention war die "Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial" (MADIT-Studie), die Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt, $LVEF < 35\%$ und induzierbarer ventrikulärer Tachykardie ohne Suppression durch Procainamid einschloss. Diese Studie zeigte einen Überlebensvorteil von 23% in der ICD-Gruppe im Vergleich zur Amiodaron-Gruppe [23]. Die "Multicenter Unsustained Tachycardia

Trial" (MUSTT-Studie) zeigte ähnliche Ergebnisse eines Überlebensvorteils bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), einer LVEF von weniger als 40% und dokumentierten nicht anhaltenden und induzierbaren, aber nicht supprimierbaren ventrikulären Tachykardien [24]. Im Anschluss an diese Beobachtungen wurde die "Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II" (MADIT-II Studie) konzipiert und durchgeführt, in der Patienten nach Myokardinfarkt >1 Monat und einer LVEF \leq 30% auf eine medikamentöse Therapie mit oder ohne ICD-Implantation randomisiert wurden und eine 31% Reduktion der Gesamtmortalität in der ICD-Gruppe nachgewiesen werden konnte [10]. Diese ersten Studien bezogen sich auf Patienten mit Herzinsuffizienz ischämischer Genese. Die Tatsache, dass die Sterblichkeit in den ersten Wochen nach einem akuten Myokardinfarkt am höchsten ist, führte zu Studien, die untersuchten, ob das Mortalitätsrisiko nach einem akuten Myokardinfarkt durch eine ICD-Implantation reduziert werden kann. Die "Immediate Risk Stratification Improves Survival - Studie" (IRIS-Studie) und die "Defibrillator in Acute Myocardial Infarction - Studie" (DINAMIT-Studie) zeigten, dass zwar die arrhythmiebedingte Sterblichkeit reduziert wurde, die herzinsuffizienzbedingten Todesfälle jedoch zunahmen [25, 26].

Die SCD-Heft-Studie zeigte, dass die Therapie mit einem konservativ programmierten ICD zu einer Reduktion des absoluten Sterberisikos nach fünf Jahren um 7,2 Prozentpunkte führte. Ein wichtiges Ergebnis der Studie war, dass sich die Ergebnisse nicht nach ischämischen oder nicht-ischämischen Ursachen der Herzinsuffizienz unterschieden [9]. Dies war die Grundlage für die Empfehlung zur primärprophylaktischen ICD-Implantation in den aktuellen Leitlinien [9, 17].

Weitere Studien, die den Einfluss einer ICD-Therapie auf Herzinsuffizienzpatienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie untersuchten, waren die "Cardiomyopathy Trial - Studie" (CAT-Studie) und die "Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation - Studie" (Definite-Studie). Die CAT-Studie zeigte, dass die ICD-Therapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und signifikant eingeschränkter LV-Funktion keinen Überlebensvorteil in Bezug auf die Kurz- und Langzeitmortalität mit sich bringt [27]. Auch die Definite-Studie konnte bei Patienten mit schwerer nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie, die mit ACE-Hemmern und Betablockern behandelt wurden, keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität durch eine ICD-Therapie zeigen, obwohl das Risiko für einen plötzlichen Herztod signifikant geringer war [28]. Die 2016 veröffentlichte "Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure Trial" (DANISH- Studie), die nur Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und einer LVEF ≤ 35 % einschloss, konnte keinen Überlebensvorteil durch eine primärprophylaktische ICD-Implantation zeigen [29]. Dennoch empfehlen die aktuellen europäischen Leitlinien von 2015 und die amerikanischen Leitlinien von 2017 aufgrund der Ergebnisse der großen randomisierten Studien SCD-HeFT und MADIT-II [9, 10] und der Metaanalysen [30] die ICD-Therapie als Primärprävention des plötzlichen Herztodes auch bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie mit einem Empfehlungsgrad I B [17, 31].

2.1.2 Sekundärprophylaktische ICD-Indikation

Die sekundärprophylaktische Prävention bezieht sich auf die Prävention des plötzlichen Herztodes bei Patienten, die den plötzlichen Herztod überleben oder eine

hämodynamisch instabile ventrikuläre Tachykardie erlitten haben [17]. Die ICD-Therapie wurde in drei großen Studien mit der Therapie mit Antiarrhythmika verglichen [4-6]. In die "Antiarrhythmika-Versus-Implantierbare-Defibrillatoren-Studie" (AVID-Studie) wurden Patienten eingeschlossen, die einen Herzstillstand überlebt hatten oder eine dokumentierte anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmie aufwiesen. Diese Patienten wurden zu einer Amiodaron- oder ICD-Therapie mit einem primären Endpunkt der Gesamtmortalität randomisiert. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante 28%ige Reduktion der Gesamtmortalität in der ICD-Gruppe [4]. Die "Canadian implantable defibrillator study" (CIDS-Studie) mit ähnlichem Konzept zeigte eine 20%ige Reduktion der Gesamtmortalität in der ICD-Gruppe im Vergleich zur Amiodarontherapie [5]. In der "The Cardiac Arrest Study Hamburg trial" (CASH-Studie) wurden die Patienten entweder einer ICD-Therapie oder einer medikamentösen Antiarrhythmie-Therapie zugewiesen, und es wurde eine 23%ige Reduktion der Gesamtmortalität in der ICD-Gruppe festgestellt [6]. Eine Metaanalyse dieser Studien zeigte eine Reduktion der Gesamtmortalität und der arrhythmiebedingten Mortalität in der ICD-Gruppe um 28% bzw. 50% [7]. Diese Ergebnisse führten zu einer Klasse IA-Empfehlung in den aktuellen Leitlinien für die sekundärprophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit dokumentiertem Kammerflimmern oder hämodynamisch instabiler ventrikulärer Tachykardie ohne reversible Ursache oder vorherigem Myokardinfarkt in den letzten 48 Stunden (sekundärprophylaktische ICD-Indikation) [17].

2.1.3 Einteilung ventrikulärer Tachyarrhythmien

Das Spektrum ventrikulärer Arrhythmien schließt eine Vielfalt von Arrhythmien von ventrikulären Extrasystolen bis hin zum Kammerflimmern ein. Die Begleitsymptome reichen von asymptomatischen Patienten bis hin zum Herzstillstand [31]. Als ventrikuläre Tachykardie bezeichnet man eine kardiale Arrhythmie mit mehr als zwei aufeinanderfolgenden ventrikulären Schlägen mit einer Zykluslänge von weniger als 600ms. Ventrikuläre Tachykardien können in monomorphe ventrikuläre Tachykardien mit stabiler QRS-Morphologie und polymorphe ventrikuläre Tachykardien mit alternierenden QRS-Morphologien unterteilt werden [32]. Eine schnelle unregelmäßige elektrische Aktivität mit ausgeprägter Variabilität der elektrokardiographischen Wellenform und einer Zykluslänge von weniger als 200ms wird als Kammerflimmern bezeichnet [32]. Der elektrische Sturm betrifft einen Zustand elektrischer Instabilität definiert als \geq drei Episoden anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmien oder adäquater ICD-Schocks innerhalb von 24 Stunden [31, 33]. Als plötzlicher Herztod wird der Tod bezeichnet, der innerhalb einer Stunde nach Auftreten der Symptome oder bei Patienten eintritt, die leblos aufgefunden werden, obwohl sie innerhalb von 24 Stunden zuvor symptomfrei waren und von denen angenommen wird, dass sie an einer Herzrhythmusstörung gestorben sind [31].

2.1.4 Die Inzidenz adäquater ICD-Schocks und deren prognostische Relevanz

Adäquate ICD-Therapien umfassen ICD-Schocktherapien und antitachykarde Stimulation (ATP). Die Inzidenz adäquater Schocks in den beiden großen Studien MADIT-II und SCD-Heft war trotz unterschiedlicher Nachbeobachtungsdauer vergleichbar und betrug in der SCD-Heft-Studie 22,4% nach einer mittleren

Nachbeobachtungsdauer von 45,5 Monaten [14] und in der MADIT-Studie 23% nach 21 Monaten [34].

Das Auftreten eines adäquaten Schocks geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko [14, 15, 34] und einer verminderten Lebensqualität einher [35, 36]. Diese Beobachtung war unabhängig von anderen Einflussfaktoren und konnte sowohl bei Patienten mit ischämischer als auch mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie beobachtet werden [14]. In der MADIT-Studie wurde eine dreifach erhöhte Mortalität bei Patienten mit adäquater ICD-Therapie beobachtet [34]. Poole et al. wiesen nach, dass Patienten mit adäquatem ICD-Schock eine 5-fach erhöhte Mortalität und solche mit inadäquatem Schock eine 2-fach erhöhte Mortalität aufwiesen [14].

Inadäquate Schocktherapien, definiert als Schockabgabe, die durch Fehlsensing wie Artefaktsensing oder Tachykardien nicht ventrikulärer Genese ausgelöst wird, treten bei 8-40% der ICD-Träger auf [37]. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass auch inadäquate Schocks mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind [14, 37, 38]. Die Frage, ob der ICD-Schock das Herz schädigt und damit die erhöhte Mortalität verursacht, oder ob der ICD-Schock einen Indikator für eine Progression der zugrundeliegenden Herzerkrankung darstellt, wurde intensiv diskutiert [15, 34].

Es ist bekannt, dass nach Auftreten eines Schocks ein Troponinanstieg nachweisbar ist, der auf untergegangene Myokardzellen zurückgeführt werden kann [39-41]. Darüber hinaus haben zahlreiche Studien gezeigt, dass eine ICD-Umprogrammierung die ICD-Therapien und damit die Mortalität reduzieren kann [42, 43]. In der "Multicenter automatic defibrillator implantation trial: reduce inappropriate therapy" (MADIT-RIT-Studie) konnte gezeigt werden, dass die Verlängerung der Tachykardiedetektion vor der Therapieabgabe und die Programmierung einer

höheren Zone für die Detektion von ventrikulären Tachykardien die Anzahl der inadäquaten und unnötigen adäquaten Schocktherapien reduzierte. Die Programmierung einer hohen Detektionsgrenze führte zu einer Reduktion der Gesamtmortalität [42]. Die "Avoid DelivEring therAPIes for Non-sustained Arrhythmias in ICD PatiEnts III-Studie" (ADVANCE III - Studie) zeigte, dass durch das verlängerte Detektionsintervall eine Reduktion der abgegebenen Therapie durch spontane Terminierung der Arrhythmie erreicht wurde. Gleichzeitig waren die Gesamtmortalität und die Rate der arrhythmiebedingten Synkopen nicht signifikant unterschiedlich [44].

Im Gegensatz dazu betonen zahlreiche Studien, dass bereits das Auftreten einer Tachyarrhythmie mit einer Verschlechterung der zugrundeliegenden Herzerkrankung verbunden ist. Ein Großteil der inadäquaten Schocks entsteht durch tachykard übergeleitetes Vorhofflimmern, einschließlich eines hohen Anteils von neu diagnostiziertem Vorhofflimmern [15, 45]. Es ist bekannt, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und neu aufgetretenem Vorhofflimmern eine erhöhte Mortalitätsrate haben [14, 46, 47]. Kleemann et al. zeigten, dass je nach Art der Arrhythmie, ob Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern, die 5-Jahres-Mortalität um 10% erhöht war, wobei Patienten mit Kammerflimmern mit 55% die höchste 5-Jahres-Mortalität aufwiesen [15]. Biton et al. wiesen nach, dass ICD-Schocks und eine Überstimulation schneller ventrikulärer Tachykardien mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren, die Terminierung langsamer ventrikulärer Tachykardien durch ICD-Schock oder ATP jedoch nicht [48]. Diese letztgenannten Studien illustrieren gut, dass das Auftreten von malignen ventrikulären Tachyarrhythmien, die durch einen ICD-Schock beendet werden, mit einer Verschlechterung der zugrunde liegenden kardialen Erkrankung zusammenhängt und

diese Patienten daher eine besondere Aufmerksamkeit im Hinblick auf die Prävention und Behandlung einer fortschreitenden Herzinsuffizienz erfordern [34].

2.2. Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom von großer Bedeutung in der westlichen Welt. Die Prävalenz beträgt 1-2% in der Gesamtbevölkerung und bis zu >10% bei älteren Menschen >70 Jahre, je nach Definition [1]. Die Herzinsuffizienz wird nach der aktuellen europäischen Leitlinie in drei Gruppen eingeteilt: die Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) [4]. Die Unterteilung der Herzinsuffizienz-Patienten ist von großer Relevanz, da sich die Gruppen in Ätiologie, demographischen Merkmalen und Komorbiditäten unterscheiden [5]. Während es für Patienten mit HFpEF bislang keine therapeutischen Optionen gibt, die nachweislich die Mortalität oder Morbidität reduzieren, ist die medikamentöse Therapie für HFrEF gut validiert und strukturiert. Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptorenblocker senken die Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFrEF [49-51]. Beta-Blocker [52, 53] und Aldosteronantagonisten [54- 56] reduzieren ebenso die Mortalität und Morbidität. Darüber hinaus sind moderne Therapien wie Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren im Vergleich zu ACE- Hemmern wesentlich effektiver in der Reduktion von Morbidität und Mortalität bei HFrEF-Patienten [57]. Neuere Studien haben gezeigt, dass die Natrium-Glucose Co- Transporter 2-Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren) Dapagliflozin und Empagliflozin die kardiovaskuläre Mortalität und Krankenhauseinweisungen aufgrund von kardialer Dekompensation signifikant reduzieren [58, 59]. Ebenso etabliert in der HFrEF-

Therapie ist die Device-Therapie. Dazu gehören die ICD-Implantation sowie die kardiale Resynchronisationstherapie. Beide Devices führen ebenfalls zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität [60].

2.3. Therapie von ventrikulären Tachyarrhythmien

Zur Behandlung von ventrikulären Arrhythmien können potenziell verschiedene therapeutische Maßnahmen eingesetzt werden. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die VT-Ablation die Inzidenz von rezidivierenden adäquaten ICD-Therapien reduziert. Die VT-Ablation führt unabhängig von der kardialen Grunderkrankung zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz adäquater ICD-Schocks [61-66]. Eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [63, 65, 67].

Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und Rezidiv einer monomorphen ventrikulären Tachykardie unter chronischer Amiodaron-Therapie profitieren mehr von einer VT-Ablation im Vergleich zu einer Eskalation der antiarrhythmischen Therapie [33]. Der Nutzen der Ablationstherapie wurde auch bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und rezidivierenden monomorphen ventrikulären Tachykardien trotz antiarrhythmischer Therapie nachgewiesen [67-69].

Die "Substrate Mapping and Ablation in Sinus Rhythm to Halt VentricularTachycardia Trial" (SMASH-VT Studie) zeigte, dass bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und sekundärprophylaktischer ICD-Implantation die prophylaktische VT-Ablation die Inzidenz eine adäquate ICD-Therapie reduziert [65]. Studien an ICD-Patienten nach elektrischem Sturm zeigten ebenfalls eine signifikante Reduktion

adäquater ICD-Therapien nach Ablation mit jedoch unklaren Auswirkungen auf die Gesamtmortalität [70-72].

Ein Expertenkonsenspapier, basierend auf einer Metaanalyse, die niedrigere Raten einer adäquaten ICD-Therapie nach Katheterablation zeigte, empfahl, dass eine Katheterablation bei ICD-Trägern und erster monomorpher VT-Episode in Betracht gezogen werden sollte [73]. Bezüglich des richtigen Zeitpunkts zur Durchführung einer VT-Ablation wurde die Berliner VT-Studie durchgeführt [74]. Dabei zeigte sich, dass die präventive VT-Ablation vor der ICD-Implantation im Vergleich zur aufgeschobenen Ablationsstrategie weder die Mortalität noch die Hospitalisierung wegen Arrhythmie oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz während der 1-Jahres- Nachbeobachtung reduzierte [74].

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Katheterablation oder eine Amiodarontherapie bei rezidivierenden ICD-Schocks (Empfehlungsgrad IB) sowie bei unaufhörlichen ventrikulären Tachykardien oder nach elektrischem Sturm mit ICD Schocks (Empfehlungsgrad IB) [17].

Betablocker stellen eine weitere Option für die Therapie von ventrikulären Arrhythmien dar. Sie können das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien sowie das Auftreten des plötzlichen Herztodes reduzieren [52, 53] und sind daher die Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung von ventrikulären Arrhythmien [17]. Die antiarrhythmische Wirkung besteht aus der Blockade von Mechanismen, die durch das sympathische Nervensystem vermittelt werden, der Verlangsamung der Sinusknotenfrequenz und möglicherweise der Hemmung einer übermäßigen Kalziumfreisetzung in Rezeptorkanälen [17]. Mit Ausnahme der Betablockertherapie gibt es keine verfügbare antiarrhythmische Medikation, die prognostisch wirksam ist,

um Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien zu behandeln oder den plötzlichen Herztod zu verhindern. Die gleichzeitige Therapie mit Amiodaron und Betablockern bei ICD-Patienten reduzierte signifikant die Anzahl der wiederholten ICD-Therapien [75]. Antiarrhythmische Therapien haben jedoch potenziell klinisch relevante Nebenwirkungen, einschließlich proarrhythmischer Effekte [17]. Einzelne Studien zeigten, dass Amiodaron bei der Reduktion des Wiederauftretens von ventrikulären Tachykardien wirksam sein kann, die Ergebnisse sind aber widersprüchlich [76, 77]. Eine Reduktion der arrhythmiebedingten Todesfälle führte nicht zu einer Reduktion der Gesamtmortalität, zusätzlich reduzierten unerwünschte Ereignisse den Nutzen der Behandlung weiter.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen den Einsatz von Amiodaron sowie anderer antiarrhythmischer Medikation als zusätzliche Therapie zur Behandlung ventrikulärer Tachyarrhythmien unter engmaschiger Überwachung von potenziellen Nebenwirkungen [17]. Die Implementierung einer optimierten Herzinsuffizienz-Therapie reduziert die Inzidenz ventrikulärer Tachykardien und adäquater ICD-Schockabgaben bei Herzinsuffizienz-Patienten [54, 78]. Moderne Therapien wie der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor sind im Vergleich zu ACE-Hemmern wesentlich effektiver in der Reduktion der Inzidenz von ventrikulären Arrhythmien und adäquaten ICD-Therapien bei Herzinsuffizienz-Patienten [79]. Es ist nachgewiesen, dass die kardiale Resynchronisationstherapie bei ICD-Patienten zu einer Reduktion der Inzidenz des plötzlichen Herztodes sowie von ventrikulären Arrhythmien führt [20, 80]. Die interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren geht ebenso mit einer reduzierten Inzidenz von ventrikulären Arrhythmien einher [81].

2.3.1. Management von Patienten mit adäquatem ICD-Schock

Wie bereits erwähnt, ist ein adäquater ICD-Schock mit einer hohen Mortalität assoziiert. Dennoch fehlt in den aktuellen Leitlinien ein standardisiertes Vorgehen für Patienten, die einen solchen adäquaten ICD-Schock erleiden [17]. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine VT-Ablation nach elektrischem Sturm oder rezidivierenden ICD-Schocks, aber diese Maßnahmen haben keine prognostische Relevanz. Das Problem der zugrundeliegenden Herzerkrankung wird dabei nicht berücksichtigt. Triggerfaktoren wie Ischämie, Elektrolytstörungen oder psychischer Stress können ventrikuläre Tachyarrhythmien auslösen [82-84]. Dennoch ist die Bedeutung einer triggerorientierten Therapie nach einem adäquaten ICD-Schock unklar. Mögliche Therapien, die als Bestandteile des Therapiekonzeptes in Frage kämen, wären therapeutische Maßnahmen, die nachweislich die Inzidenz ventrikulärer Tachykardien reduzieren oder die Prognose der zugrundeliegenden Erkrankung verbessern. Antiarrhythmische Behandlungen wie die VT-Ablation oder Umstellung der antiarrhythmischen Therapie sowie medikamentöse Optimierung der Herzinsuffizienz-Therapie nach aktuellen Leitlinien oder die Durchführung einer prognostisch relevanten interventionellen Therapie wie die CRT-Therapie, Mitra-Clip oder transfemoraler Aortenklappenersatz (TAVI) sind verschiedene Therapieoptionen bei Patienten mit adäquaten ICD-Schock. Aufgrund der Komplexität sind jedoch eine strukturierte Abklärung und Behandlung von Patienten mit adäquatem ICD-Schock nach ICD-Implantation notwendig.

3. Material und Methoden

3.1. Studienaufbau und Datengrundlage

Die vorliegende Arbeit wurde in 3 Schritten durchgeführt (Abbildung 1). Im ersten Schritt wurden die Therapien von Patienten mit erstem adäquaten ICD Schock analysiert (retrospektiver Teil). In einem zweiten Schritt wurde auf Grundlage dieser Ergebnisse ein Therapiekonzept entwickelt, und in einem dritten Schritt wurde das neu entwickelte Therapiekonzept prospektiv und konsekutiv bei Patienten untersucht, die sich mit einem adäquaten ICD-Schock in der Klinik vorstellten. Patienten mit Ionenkanalerkrankungen und idiopathischen ventrikulären Arrhythmien wurden von der Analyse ausgeschlossen. Als Datengrundlage für die Studie diente das ICD- Register Ludwigshafen. Das ICD-Register Ludwigshafen ist ein unizentrisches Register, das seit 1992 konsekutiv Patienten erfasst, die im Klinikum Ludwigshafen einen primär- oder sekundärprophylaktischen ICD erhalten haben. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt. Alle Patienten der Studie nahmen am ICD-Register teil und hatten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme am Register abgegeben. Routinekontrollen der ICD-Patienten erfolgten regelmäßig alle drei bis sechs Monate in der Rhythmusambulanz des Klinikums Ludwigshafen oder vorzeitig bei Auftreten unvorhergesehener Ereignisse. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der retrospektiv eingeschlossenen Patienten nach dem Auftreten des ersten adäquaten ICD-Schocks betrug 51 Monate. Die Nachbeobachtung endete im November 2019. Die Nachbeobachtungszeit war definiert als der Zeitraum vom ersten adäquaten ICD-

Schock bis zum letzten Nachuntersuchungsbesuch oder Todesdatum. Die einzelnen Schritte der Patientenselektion sind in der Abbildung 1 dargestellt.

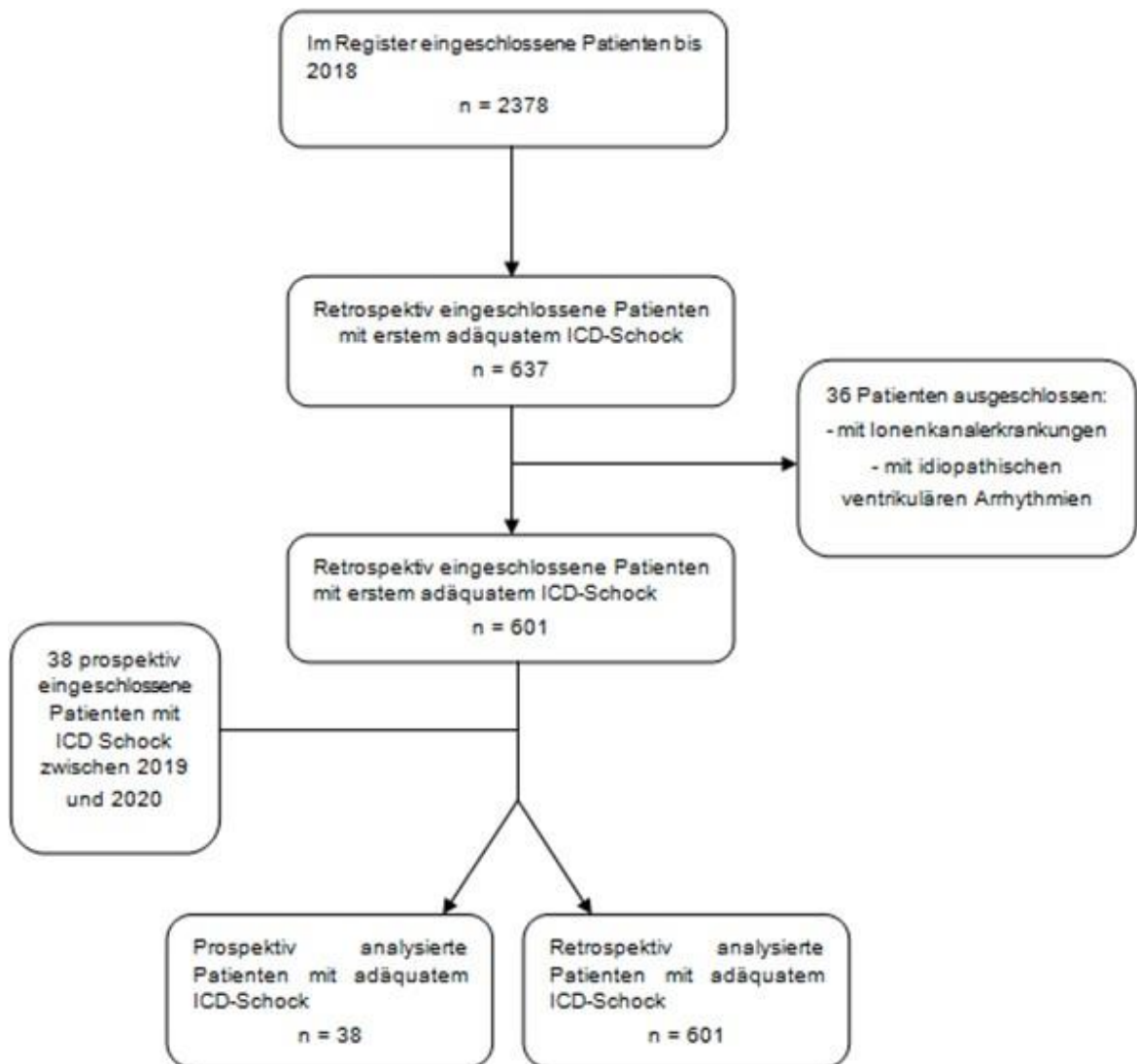


Abbildung 1: Flussdiagramm der einzelnen Schritte der Studienselektion

3.2. Studienaufbau

3.2.1. Schritt 1: Retrospektive Analyse

Im retrospektiven Teil der Studie wurden 601 von 2378 ICD-Patienten aus dem ICD-Register analysiert, die zwischen 2000 und 2018 einen ersten adäquaten ICD-Schock erlitten hatten. Die ICD-Schocks wurden entweder unmittelbar nach dem Auftreten, nach Vorstellung in der Rhythmusambulanz oder der zentralen Notaufnahme des Klinikums Ludwigshafen oder während routinemäßiger ICD-Kontrollen in der Rhythmusambulanz untersucht. Die Daten zur diagnostischen Abklärung der retrospektiv eingeschlossenen Patienten wurden den elektronischen Patientenakten entnommen oder durch Kontaktaufnahme mit den Patienten erhoben. Die Abklärung der Patienten mit adäquatem ICD-Schock umfasste die Anamneseerhebung einschließlich der medizinischen Vorgeschichte und aktuellen Symptome, die körperliche Untersuchung, die Abfrage des ICD-Gerätes sowie laborchemische Untersuchungen und ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG). Die Anamneseerhebung umfasste Patientencharakteristika wie Alter, Vorerkrankungen, aktuelle Medikamente und potenzielle Faktoren, die zu einem Schock führen, wie psychischer oder physischer Stress und Incompliance.

3.2.2. Schritt 2: Entwicklung eines Therapiekonzeptes

Nach Auswertung der erhobenen Informationen wurden die durchgeführten Behandlungsmethoden, Interventionen und Therapieoptimierungen auf Basis der Ergebnisse zusammengefasst und ein Therapiekonzept entwickelt.

3.2.3. Schritt 3: Prospektive Analyse

Im letzten Schritt wurde das neu entwickelte Therapiekonzept an 38 konsekutiven ICD-Patienten mit einem adäquaten ICD-Schock zwischen 11/2019 und 10/2020 prospektiv evaluiert. Patienten, die sich zwischen 11/2019 und 10/2020 mit einem adäquaten ICD-Schock in der zentralen Notaufnahme oder der Rhythmusambulanz vorstellten, wurden strukturiert nach dem entwickelten Therapiekonzept behandelt. Parallel dazu wurden die Daten der Patienten und die durchgeführten Therapien dokumentiert und ausgewertet.

3.3. Definitionen

3.3.1.1. Definition eines Triggers

Ein Trigger wurde definiert als eine eindeutige Ursache oder auslösende Ursache, die zur Entstehung eines adäquaten Schocks beigetragen hatte und zum Zeitpunkt des Auftretens präsent war [33, 85]. Diese Definition des Triggers wurde auch in früheren Studien verwendet [86, 87].

3.3.1.2. Definition ICD-Schock

Der Begriff ICD-Schock bezieht sich in dieser Studie auf eine adäquate ICD-Therapie, die durch ein einzelnes Rhythmusereignis ausgelöst wurde, unabhängig von der Gesamtzahl der abgegebenen ICD-Schocks, die notwendig waren, um die Tachykardie zu terminieren. Ein adäquater ICD-Schock wurde definiert als ein ICD-

Schock, der durch eine ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern ausgelöst wurde.

3.3.1.3. Definition Elektrischer Sturm

Im Laufe der Jahre wurden mehrere Definitionen des elektrischen Sturms vorgeschlagen. Die am weitesten akzeptierte definiert einen elektrischen Sturm als das Auftreten von drei oder mehr Episoden anhaltender ventrikulärer Arrhythmien innerhalb von 24 Stunden, die eine adäquate Therapie eines ICDs auslösen, mit mindestens 5 Minuten zwischen jedem Ereignis [31, 73, 88-90].

3.4. ICD - Programmierung

Das Protokoll für die Programmierung des ICDs war abhängig von der Indikation der ICD-Implantation und des Zeitpunkts der ICD-Implantation. Von 2000 bis 2005 erhielten alle Patienten zwei Therapiezonen: 1) eine VF-Zone, welche als eine Tachykardie-Episode ≥ 200 pro Minute mit mindestens 12 Schlägen eingestellt war; in dieser Zone war die Abgabe von bis zu sechs ICD-Schocks pro Episode möglich; 2) eine VT-Zone für eine VT zwischen 167-200 pro Minute mit mindestens 12 Schlägen. Nach drei ATP-Therapien war die Abgabe von bis zu fünf ICD-Schocks möglich, wenn die Tachykardie nicht zuvor terminierte. Ab 2005 wurde die Programmierung geändert. Die Patienten mit neu implantiertem ICD und primärprophylaktischer Implantation bekamen lediglich eine VF-Therapiezone, zusätzlich wurde eine Monitorzone zur Detektion von VTs mit Herzfrequenzen zwischen 167-200 Schlägen pro Minute programmiert. Falls eine VT in der Monitorzone während des Follow-Ups

auftrat, wurde die VT-Therapiezone aktiviert. Seit 2012 wurde die Geräteprogrammierung gemäß den Vorgaben der MADIT-Rit-Studie angepasst: 1) VT-Zone mit einer VT von mindestens 24 Schlägen zwischen 200 und 240 Schlägen pro Minute mit drei ATP-Therapien und bis zu fünf Schocks 2) VF-Zone mit einer schnellen VT/VF von mindestens 16 Schlägen von >240 Schlägen pro Minute mit einer ATP und bis zu 6 Schocks [42].

3.5. Statistische Analyse

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: retrospektive Gruppe (n = 601) und prospektive Gruppe (n = 38).

3.5.1. Vergleich kategorialer Merkmalsausprägungen zwischen den Gruppen

Die meisten Patientenmerkmale (einschließlich Geschlecht und ICD-Indikation) wurden nominal skaliert. SPSS 13.0 wurde verwendet, um die absolute und prozentuale Verteilung zu bestimmen, und die Ergebnisse wurden als % (n) ausgedrückt. Der statistische Test, der zum Vergleich kategorialer Daten verwendet wurde, war der Chi-Quadrat-Test. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\%$ angenommen. Alle p-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen. Für Merkmale mit geringen Ausprägungen (Fallzahlen $n < 5$) wurde anstelle des Chi-Quadrat-Tests der Fisher's Exact-Test gewählt.

3.5.2. Vergleich stetiger Merkmalsausprägungen zwischen den Gruppen

Die Verteilung der stetigen Variablen wurde durch Mittelwerte und Standardabweichung oder Mediane mit oberem/unterem Quartil beschrieben. Zur Prüfung auf eine Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Bei Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte der Vergleich mittels T-Test, bei fehlender Normalverteilung wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet. Alle p-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

3.5.3. Überlebenszeitanalysen

Kaplan-Meier und Cox-Regression wurden für die Überlebensanalyse verwendet. Unterschiede wurden mittels des Log-Rank-Tests verglichen. Es wurde nur die retrospektive Gruppe analysiert, da für die prospektive Gruppe nur Follow-up-Daten bis zum angegebenen Schock verfügbar waren. Der erste Endpunkt war die Langzeitmortalität, der zweite Endpunkt war der rezidivierende Schock im Langzeitverlauf. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 51 Monate.

Zunächst untersuchten wir die Triggerfaktoren für die Endpunkte Langzeitmortalität und rezidivierender Schock. Cox-Regressionsanalysen wurden für die Auswirkung der Triggerfaktoren auf die Langzeit-Mortalität durchgeführt. Die folgenden Parameter wurden für die multivariate Analyse verwendet: Alter >70 Jahre, weibliches Geschlecht, LVEF $<30\%$, Ischämie, Compliance, Dekompensation, Stress, Technische Probleme, Elektrolytstörungen/Endokrinologische Störungen und medikamentöse Intoxikation.

Anschließend wurden die Patienten mit koronarer Herzerkrankung genauer untersucht. Es wurden die Langzeitmortalität und die Inzidenz von den rezidivierenden ICD-Schocks in Abhängigkeit von der Durchführung einer Koronarangiographie anhand von Kaplan-Meier-Kurven analysiert. Eine Cox- Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für die Durchführung einer Revaskularisation zu identifizieren. Die folgenden Parameter wurden für die multivariate Analyse verwendet: Alter > 70 Jahre, weibliches Geschlecht, LVEF < 30%, koronare Herzerkrankung als kardiale Grunderkrankung und Dauer seit der ICD-Implantation.

Kaplan-Meier-Kurven wurden für die VT-Ablation im Vergleich zu neuen Antiarrhythmika und nicht erhaltener VA-Therapie berechnet. Eine Kaplan-Meier-Kurve wurde ebenso für den Vergleich der drei verschiedenen antiarrhythmischen Therapien verwendet. Um die Notwendigkeit einer VA-Therapie zusätzlich zur Triggeroptimierung zu untersuchen, wurden Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit getriggerten ICD-Schocks berechnet. Alle p-Werten waren zweiseitig. Die statistische Analyse wurde mit SPSS 13.0 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 639 Patienten mit adäquatem ICD-Schock in die Studie eingeschlossen, die in zwei Gruppen unterteilt wurden: die retrospektive Gruppe mit 601 Patienten und die prospektive Gruppe mit 38 Patienten.

Die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des adäquaten ICD-Schocks können der Tabelle 1 entnommen werden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt, die retrospektive (ICD-Schock zwischen 2000-2018) und die prospektive Gruppe (ICD-Schock zwischen 2019-2020). Die zwei Gruppen hatten ähnliche klinische Basischarakteristika in Bezug auf Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und zugrundeliegender kardialer Erkrankung. Eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion <30% war bei den Patienten in der prospektiven Gruppe häufiger als in der retrospektiven Gruppe. Die Zeit von der Implantation bis zum Auftreten des Schocks war in der prospektiven Gruppe signifikant länger. Dies kann dadurch erklärt werden, dass diese Gruppe auch Patienten mit rezidivierendem adäquatem ICD-Schock einschloss, im Gegensatz zur retrospektiven Gruppe, die nur Patienten mit erstem ICD-Schock enthielt.

Tabelle 1: Klinische Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Schocks

	Retrospektive Gruppe (n = 601)	Prospektive Gruppe (n = 38)	p-Wert
Alter (Jahre)*	68 ± 11	67 ± 11	n.s.
Weibliches Geschlecht	16% (97)	11% (4)	n.s.
Ejektionsfraktion < 30 %	63% (377)	87% (33)	0,003
Koronare Herzerkrankung	60% (363)	55% (21)	n.s.
Vorhofflimmern	41% (246)	52% (20)	n.s.
Arterielle Hypertonie	72% (435)	79% (30)	n.s.
Diabetes mellitus	30% (178)	32% (12)	n.s.
Niereninsuffizienz	26% (157)	32% (129)	n.s.
COPD	17% (104)	11% (4)	n.s.
Zeit von Implantation bis zum Schock (Monate)**	27 (5-60)	77 (23-126)	< 0,001

*Die Ergebnisse werden als mittlere Werte ±1 Standardabweichung präsentiert.

**Die Ergebnisse werden als Medianwerte mit dem 25. und dem 75. Perzentil dargestellt.

COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung.

Die Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, die den Schock verursachte, unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 2). Im Rahmen der Einschlusskriterien hatten alle Patienten in der retrospektiven Gruppe bei Studieneinschluss einen ersten adäquaten ICD-Schock, während etwa die Hälfte der Patienten in der prospektiven Gruppe einen Rezidiv-Schock hatte (100% vs 58%, $p < 0,001$, Abbildung 2).

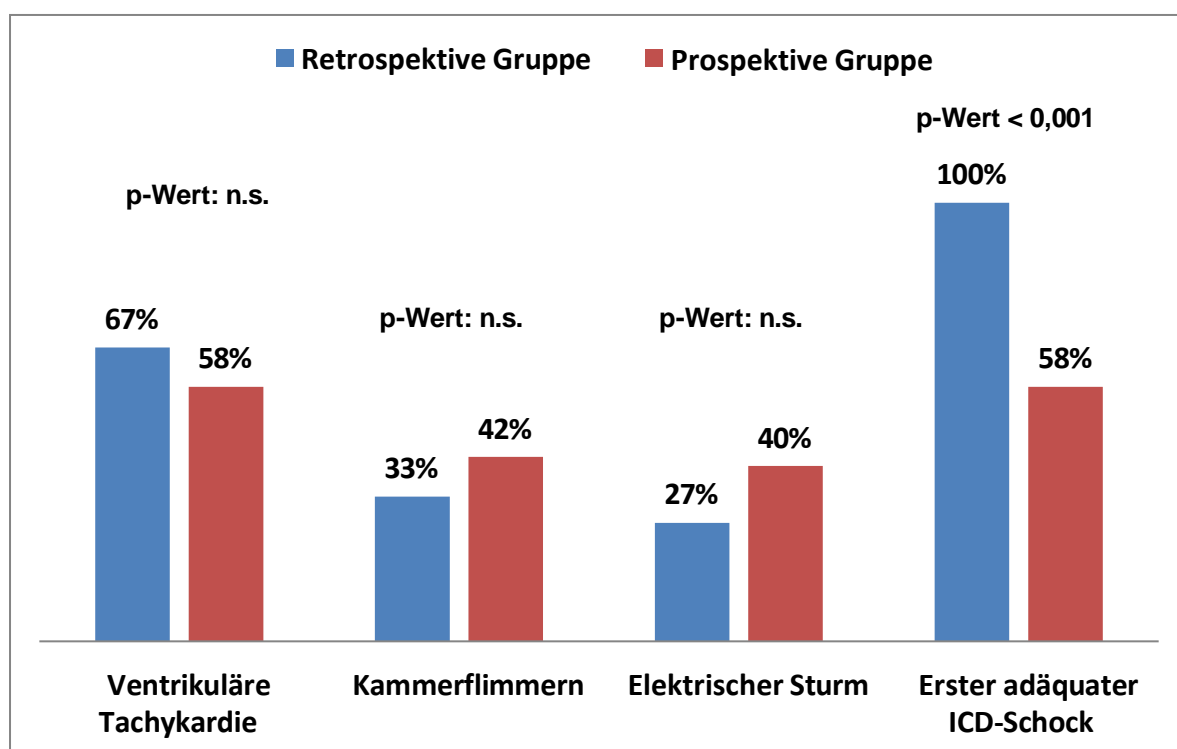


Abbildung 2: Schockcharakteristika

Die ICD-Charakteristika, insbesondere die Art der implantierten Geräte und die ICD-Indikation unterschieden sich nicht zwischen der retrospektiven und der prospektiven Gruppe (Tabelle 2).

Tabelle 2: ICD-Charakteristika

	Retrospektive Gruppe (n = 601)	Prospektive Gruppe (n = 38)	p-Wert
ICD-System			
Einkammer-ICD	40% (241)	36% (14)	n.s.
Zweikammer-ICD	37% (222)	39% (15)	n.s.
Dreikammer-ICD	23% (138)	24% (9)	n.s.
Primärprophylaktische Implantation	48% (288)	40% (15)	n.s.

ICD: implantierbarer Cardioverter Defibrillator

Die zum Zeitpunkt des adäquaten Schocks bestehende antiarrhythmische Therapie wies einen tendenziell signifikanten Unterschied in der Amiodaron-Therapie auf, die in der prospektiven Gruppe häufiger anzutreffen war (Abbildung 3). Der Grund für diesen Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass diese Patienten bereits häufiger einen vorherigen Schock erlitten hatten und daher möglicherweise nach dem ersten adäquaten Schock bereits eine Amiodarontherapie erhalten hatten.

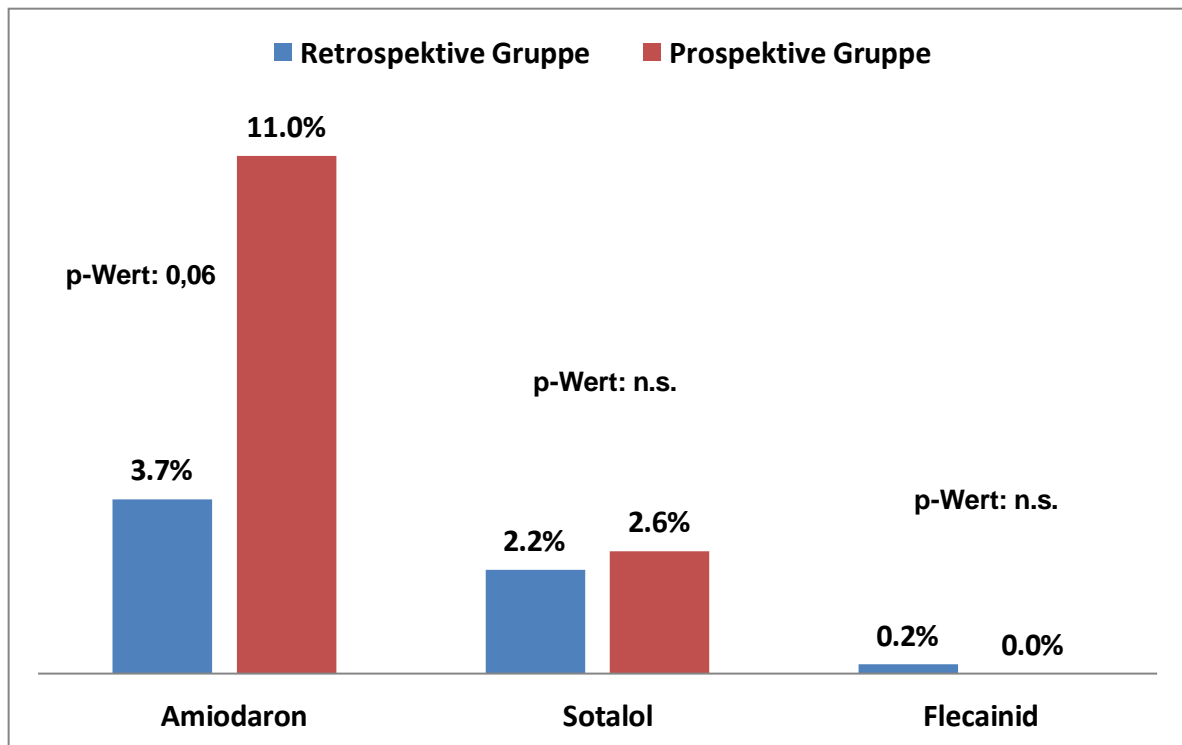


Abbildung 3: Antiarrhythmische Therapie zum Zeitpunkt des Schocks

Die Herzinsuffizienztherapie, die die Patienten zum Zeitpunkt des Schocks erhielten, war ebenfalls signifikant unterschiedlich (Tabelle 3). Der Einsatz von Betablockern sowie die Therapie mit Angiotensin konversionsenzym-Hemmern (ACE-Hemmern), AT1-Rezeptorblockern (ARBs) oder Sacubitril/Valsartan waren in der retrospektiven Gruppe häufiger, während Aldosteronantagonisten in der prospektiven Gruppe häufiger gegeben wurden. Die Therapie mit Aldosteronantagonisten wurde erst in den Jahren zwischen 2000 und 2010 allmählich etabliert, nachdem die "Randomized Aldactone Evaluation Study" (RALES-Studie) 1999 und die Ephesus-Studie 2003 deren Nutzen nachgewiesen hatten [55, 56]. Daher war diese Therapie im Einschlusszeitraum der retrospektiven Gruppe nicht immer etabliert.

Tabelle 3: Herzinsuffizienz-Therapie zum Zeitpunkt des Schocks

	Retrospektive Gruppe (n = 601)	Prospektive Gruppe (n = 38)	p-Wert
ACE-Hemmer/ARB/ARNI	95% (567)	87% (33)	0,07
Beta Blocker	95% (569)	82% (31)	0,006
Aldosteronantagonisten	44% (263)	74% (28)	< 0,001

ACE - Hemmer: Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer; ARB: AT1-Rezeptorantagonist; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren.

Tabelle 4: Symptomatik zum Zeitpunkt des Schocks

	Retrospektive Gruppe (n = 601)	Prospektive Gruppe (n = 38)	p-Wert
Synkope	13% (66)	37% (14)	< 0,001
Kardiale Dekompensation	14% (85)	24% (9)	n.s.
Angina pectoris	3% (18)	0% (0)	n.s.

Die Symptomatik zum Zeitpunkt des Schocks unterschied sich nur hinsichtlich des Auftretens von Synkopen zwischen den beiden Gruppen (13% vs 37%, $p < 0.001$) (Tabelle 4).

4.2. Behandlungsschritte nach adäquatem ICD-Schock: das ToVAMI Konzept

Eine Analyse der retrospektiven Patienten mit ICD Schock zeigte, dass die Behandlung von Patienten mit adäquatem ICD-Schock aus 3 wichtigen Bestandteilen besteht:

1. Triggeroptimierung (To)
2. Therapie der ventrikulären Arrhythmien mit Ablation oder Antiarrhythmika (VA)
3. Medikamentöse oder interventionelle Herzinsuffizienztherapie (MI)

Diese 3 Schritte lassen sich mit dem Akronym ToVAMI zusammenfassen.

To Triggeroptimierung	VA Therapie der ventrikulären Arrhythmien mittels Ablation oder Antiarrhythmika	MI Herzinsuffizienztherapie medikamentös oder interventionell
---------------------------------	---	---

Abbildung 4: Das ToVAMI-Konzept

Vorgehen nach adäquatem ICD-Schock – das ToVAMI-Konzept

Patientenetikett

1) To = Trigger-optimierung nach ICD-STEMI Schema

Ja	Nein		to do
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- I Ischämie? (TNI? AP? bek. KHK? ES? Letzte Coro >3 Jahre)	→ TNI, Coro (oder Szinti)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- C Complianceproblem? (Kontrolle Medis)	→ Aufklärung
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- D Dekompensation? (Z.n. kardialer Dekomp, neue Dyspnoe?)	→ Rekompensation
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- S Stress (emotional oder neue Begleiterkrankung)?	→ Therapie Begleiterkr.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- T Technisch (Gerätefehler, Analyse Arrhythmieinduktion)?	→ Geräteoptimierung
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- E Elektrolyt / endokrinologische Entgleisung?	→ E'lyte, BZ, TSH
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Mi Medikamentenintoxikation? (u.a. Long-QT, Digitisintox)	→ EKG, Medi-Spiegel

2) VA = VT-Ablation oder Antiarrhythmika (Amiodaron)

- VT-Ablation bei VT, Z.n. Myokardinfarkt, ES (electrical storm)
- falls keine Triggeroptimierung und keine Ablation, Amiodaron

3) MI = Medikamentöse oder Interventionelle prognostische Herzinsuffizienztherapie

- a) Medikamentöse Optimierung:
 - Entresto, BB, Spiro oder Dapagliflozin, Empagliflozin neu
- b) Interventionelle Optimierung: → EKG, Echo
 - Upgrade CRT bei LSB, SM-Stimulation
 - TAVI bei AS
 - Mitra-Clip bei MI III/IV
 - PVI bei neuem Vorhofflimmern < 1 Jahr, sonst ggf. AV-Knoten-Ablation
 - sonstige

Bemerkung:

Bitte ausfüllen und an Rhythmusambulanz faxen (Fax-Nr.: 4028)

Abbildung 5: ToVAMI-Protokoll

Es wurde ein Protokoll entwickelt, das in der prospektiven Gruppe konsekutiv bei Patienten mit adäquatem ICD-Schock angewandt wurde (Abbildung 5).

4.3. Analyse der einzelnen Behandlungsschritte

In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Behandlungsschritte analysiert, und die retrospektive Gruppe der prospektiven Gruppe gegenübergestellt.

4.4. Triggerfaktoren für adäquate ICD-Schocks

Bei der Analyse der retrospektiven Gruppe wurde erkannt, dass das Vorhandensein von einem oder mehreren Triggerfaktoren zum Zeitpunkt des Auftretens des adäquaten ICD-Schocks eine wichtige Rolle spielte. Diese Triggerfaktoren konnten in sieben Gruppen eingeteilt werden: Ischämie, Compliance, Dekompensation, Stress, technische Probleme, elektrolytische und endokrinologische Störungen sowie Medikamentenintoxikation. Die Erhebung der Triggerfaktoren und deren Optimierung wurde als erster Schritt in das neue Therapiekonzept aufgenommen.

Die verschiedenen Triggerfaktoren lassen sich unter dem Akronym ICD-STEMI zusammenfassen. Eine Übersicht der verschiedenen Zustände, die eine Triggergruppe enthielt, ist in Tabelle 5 zu sehen.

Tabelle 5: Verschiedene Ursachen für jeden Triggerfaktor

<p><u>Ischämie</u>: ST-Hebungsinfarkt, Non-ST-Hebungsinfarkt, instabile und stabile Angina pectoris</p>
<p><u>Compliance</u>: Umstellung der Herzinsuffizienz oder antiarrhythmischen Therapie durch den Patienten oder den behandelnden Arzt, Umstellung des Beta-Blockers auf Valsartan/Sacubitril, Elektrischer Sturm nach Koloskopie, Unfähigkeit des Patienten die Medikamente aufgrund des Corona-Lockdowns zu besorgen</p>
<p><u>Dekompensation</u>: Verschlechterung der Herzinsuffizienz, neu aufgetretenes Vorhofflimmern, Progress eines Klappenvitiums, Verschlechterung der klinischen Symptomatik</p>
<p><u>Stress</u>: schwere Begleiterkrankung, schwere Infektion, chirurgischer Eingriff, psychischer oder physischer Stress</p>
<p><u>Technisches Problem</u>: Induktion VT/VF durch inadäquate ATP mit anschließendem adäquatem Schock, Vorhofsendedefekt führt zu Short-Long-Short ventrikulärer Stimulation, wodurch eine VT induziert wird, rechtsventrikuläres Artefaktsensing führt zu inadäquatem ICD-Schock mit anschließender VF-Induktion</p>
<p><u>Elektrolyt-/endokrinologische Störungen</u>: Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypoglykämie, Hyperthyreose</p>
<p><u>Medikamenten-Intoxikation</u>: Digitalis, Theophyllin, Sotalol, Amiodaron</p>

ATP: antitachykarde Therapie; ICD: implantierbarer kardioverter Defibrillator; VF: Kammerflimmern; VT: ventrikuläre Tachykardie.

In der retrospektiven Gruppe wurde bei 28% mindestens ein Triggerfaktor zum Zeitpunkt des adäquaten ICD-Schocks gefunden. Die prospektive Evaluation der Trigger ergab einen Anteil von 57% an Patienten mit einem getriggerten ICD-Schock. Dieser Anteil war damit doppelt so hoch im Vergleich zur retrospektiven Gruppe (28% vs 57%, $p < 0,001$, Abbildung 6).

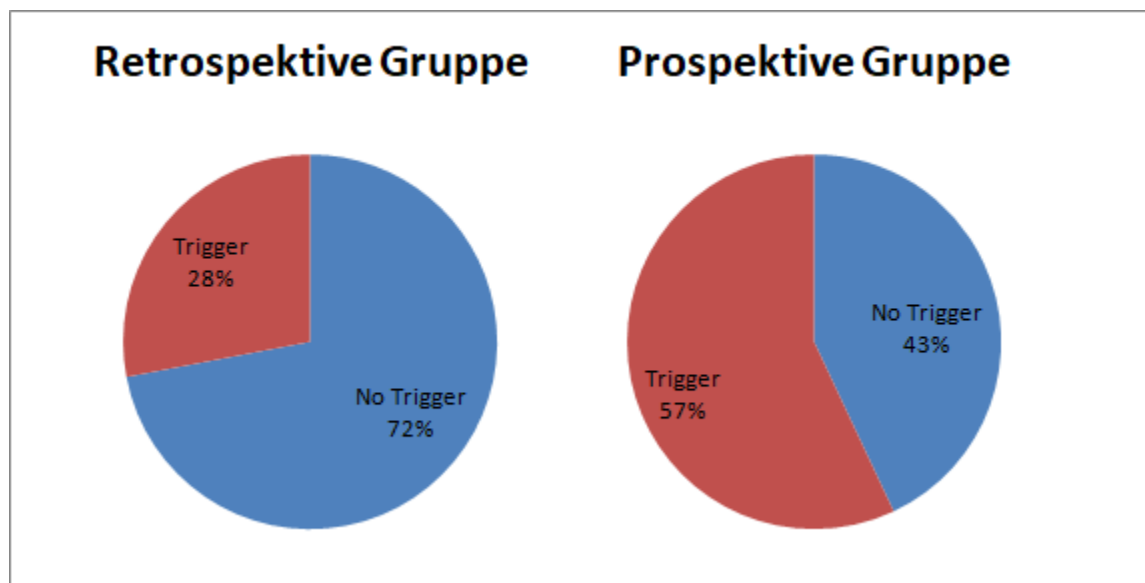


Abbildung 6: Triggeranteil in der retrospektiven und in der prospektiven Gruppe

Tabelle 6 zeigt die Verteilung der verschiedenen Triggerfaktoren bei allen Patienten mit getriggertem Schock sowohl in der retrospektiven als auch in der prospektiven Gruppe. Der häufigste Triggerfaktor war in beiden Gruppen die kardiale Dekompensation. Sie war in der prospektiven Gruppe dreimal so häufig wie in der retrospektiven Gruppe (34% vs. 11%, $p < 0,001$). Compliance-Probleme im Zusammenhang mit ICD-Schocks traten bei 16% (prospektive Gruppe) bzw. bei 2,2% (retrospektive Gruppe) der Patienten auf ($p < 0,001$). Jeder vierte Patient mit getriggertem Schock in der retrospektiven Gruppe und jeder fünfte der prospektiven

Gruppe litt zum Zeitpunkt des ersten adäquaten ICD-Schocks an einer Elektrolyt- oder endokrinologischen Störung.

Tabelle 6: Behandlung mittels Trigger-Optimierung

	Gruppe 1: 2010 - 2018 (n = 601)	Gruppe 2: 2019 -2020 (n=38)	p-Wert
To = Trigger-Optimierung	28%	57%	< 0,001
I-schämie	2,2% (13)	0% (0)	n.s.
Revaskularisation(PCI/ACB-OP)	5,5% (33)	5,3% (2)	n.s.
C-ompliance (Notwendigkeit einer Patientenberatung bzw. Beratung des behandelnden Arztes)	2,2% (13)	16% (6)	< 0,001
D-ekompensation (Notwendigkeit einer Rekompensation)	11% (64)	34% (13)	< 0,001
S-tress (Behandlung schwere Nebenerkrankung, Patientenberatung)	3,2% (19)	11% (4)	0,04
T-echnisches Problem (Notwendigkeit einer Umprogrammierung bzw. Sondenrevision)	1,5% (9)	0% (0)	n.s.
Korrektur Elektrolyt-/endokrinologische Störungen	7,3% (44)	11% (4)	n.s.
M-edikamentenumstellung nach Medikamentenintoxikation	1,7% (10)	0% (0)	n.s.

ACB-OP: aortokoronare Bypassoperation; PCI: perkutane Koronarintervention.

** Patienten konnten mehr als einen Trigger haben*

Die Inzidenz von Stress als Triggerfaktor war in der prospektiven Gruppe ebenso signifikant höher als in der retrospektiven Gruppe (11% vs 3,2%, $p=0,04$). Eine Ischämie als Trigger, Vorliegen eines technischen Problems und eine endokrinologische oder Elektrolytstörungen zum Zeitpunkt des Schocks zeigten keine signifikant unterschiedlichen Häufigkeiten zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt hatten neun Patienten mehr als einen Triggerfaktor zum Zeitpunkt des ICD-Schocks.

4.4.1. Prognostische Relevanz der Triggerfaktoren in der retrospektiven Gruppe

In der retrospektiven Gruppe hatten Patienten mit getriggertem ersten adäquaten ICD-Schock eine fast zweifach höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu Patienten in der Nontrigger-Gruppe (55% vs 38%, $p<0,001$, Abbildung 7). Die 5-Jahres-Mortalität betrug in der Trigger-Gruppe 58% und in der Non-Trigger-Gruppe 36% ($p<0,001$).

Die Rezidivrate im Langzeitverlauf eines adäquaten Schocks unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (46% vs 39%, $p = \text{n.s.}$, Abbildung 8). Die 5-Jahres-Rezidivrate betrug 43% in der Trigger- und 38% in der Non-Trigger-Gruppe ($p = \text{n.s.}$).

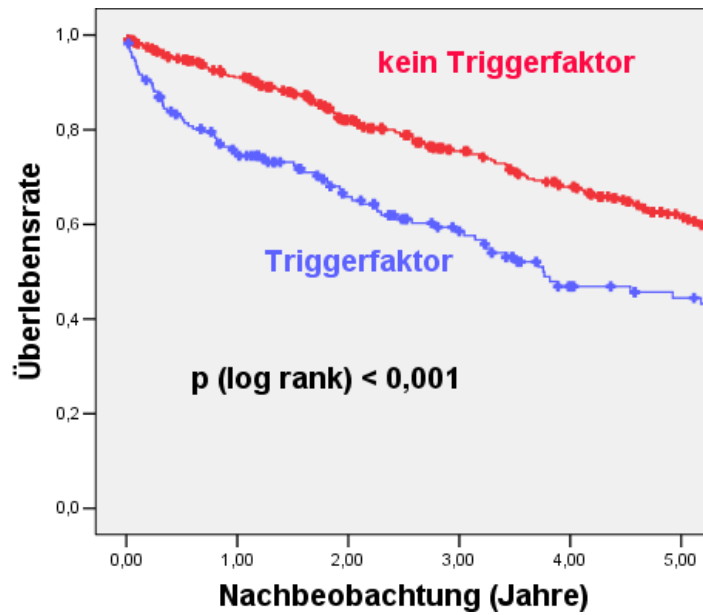


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve: Vergleich der Überlebensraten zwischen Patienten mit und ohne Triggerfaktor.

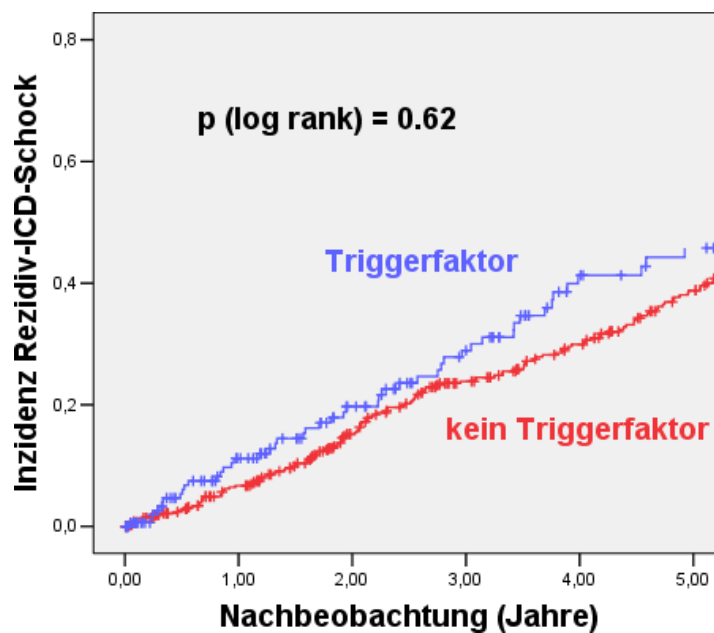


Abbildung 8: Vergleich der Inzidenz von Rezidivschöcks zwischen Patienten mit und ohne Triggerfaktor.

4.4.2. Ischämie als Triggerfaktor

In der retrospektiven Gruppe hatten 13 (2,2%) Patienten zum Zeitpunkt des adäquaten Schocks klinische Anzeichen einer Ischämie, während dies bei keinem Patienten in der prospektiven Gruppe der Fall war. Unter den Patienten mit Ischämiezeichen hatten 8 Patienten (62%) eine Koronarangiographie erhalten, und von diesen erhielten 7 (88%) eine perkutane Koronarintervention (PCI). Insgesamt, erhielten 85 Patienten unabhängig von Ischämiezeichen eine Koronarangiographie als Teil der Abklärung des adäquaten ICD-Schocks und von diesen erhielten 41% der Patienten eine PCI oder eine Bypass-Operation.

Der Nutzen einer Koronarangiographie nach Auftreten des ersten adäquaten ICD-Schocks wurde untersucht. Unabhängige Prädiktoren für die Durchführung einer Koronarangiographie waren die koronare Herzerkrankung als kardiale Grunderkrankung und das zunehmende Zeitintervall zwischen ICD-Implantation und Auftreten des ICD-Schocks. Die mediane Dauer von der ICD-Implantation bis zum Schock betrug 3 Jahre. Eine koronare Herzerkrankung als zugrundliegende kardiale Erkrankung und das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms waren die einzigen unabhängigen Prädiktoren für die Durchführung einer Revaskularisation. Das akute Koronarsyndrom war ein starker Prädiktor für eine Revaskularisation mit einer Hazard Ratio von 26 (Tabelle 7).

Tabelle 7: Prädiktoren zur Revaskularisation

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall		p-Wert
Alter	0,98	0,95	1,02	n.s.
Geschlecht	1,02	0,37	2,85	n.s.
LVEF < 30%	1,24	0,57	2,68	n.s.
Bekannte koronare Herzerkrankung	3,49	1,37	8,91	0,009
Akutes Koronarsyndrom	26,50	7,90	88,83	<0,001
Zeit von Implantation bis zum ersten Schock (Monate)	1,01	1,00	1,01	0,063

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bemerkenswert ist, dass 60% der Patienten, die sich im Rahmen der durchgeführten Koronarangiographie einer Revaskularisation unterzogen, außer dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien keine klinischen Hinweise für das Vorliegen einer Ischämie zeigten. Darüber hinaus hatten 4 (13%) revaskularisierte Patienten zum Zeitpunkt der ICD-Implantation eine nicht-ischämische Herzerkrankung als zugrunde liegende Herzerkrankung.

Die Langzeitmortalität und die Inzidenz eines Rezidivschocks unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen mit und ohne Koronarangiographie (Abbildung 9,10).

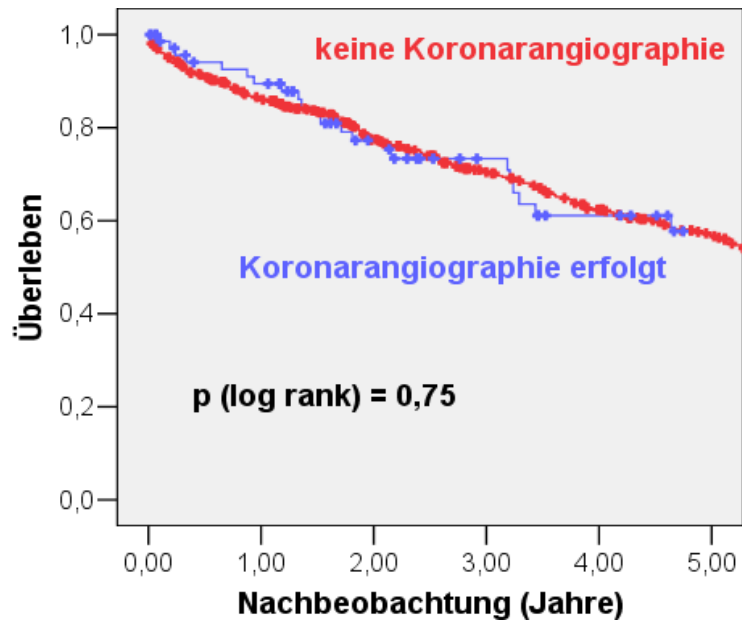


Abbildung 9: Vergleich der Überlebensraten zwischen Patienten mit und ohne Koronarangiographie

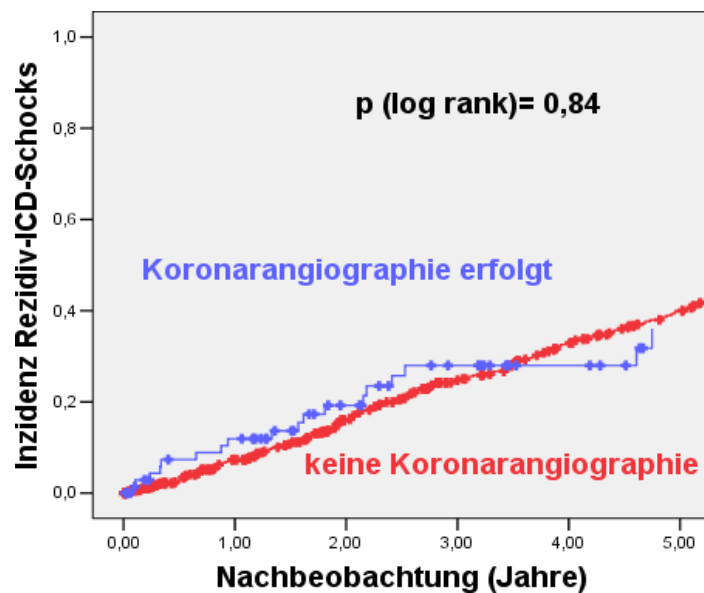


Abbildung 10: Vergleich der Inzidenz eines erneuten adäquaten ICD-Schocks zwischen Patienten mit und ohne Koronarangiographie

4.4.3. Compliance als Triggerfaktor

Insgesamt wurde eine Incompliance als Triggerfaktor für das Auftreten eines adäquaten ICD-Schocks bei 19 Patienten identifiziert, 16 in der retrospektiven Gruppe und 3 in der prospektiven Gruppe (2,2% vs 16%, $p < 0,001$, Tabelle 6). Der häufigste Grund für eine Incompliance war das Absetzen oder das Fehlen einer Betablockertherapie bei 7 Patienten. Die antiarrhythmische Therapie mit Sotalol bzw. Amiodaron wurde bei drei Patienten aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die Herzinsuffizienz-Medikation wurde bei einem Patienten komplett abgesetzt, bei einem anderen Patienten wurde die Spironolacton-Therapie abgebrochen, als eine Gynäkomastie auftrat. Weitere Gründe für eine Medikamentenincompliance waren ein eigenständiges Absetzen der Medikation durch die Patienten, eine Medikamentenunterbrechung aufgrund des Corona Lockdowns oder dem Vorliegen eines Alkoholabusus sowie das Pausieren der Medikation vor einer Koloskopie.

4.4.4. Technisches Problem als Triggerfaktor

Insgesamt 9 Patienten (1,4%) hatten aufgrund eines technischen Problems einen adäquaten Schock erhalten (Tabelle 6). Der häufigste Grund war eine inadäquate Überstimulationstherapie, ausgelöst durch Vorhofflimmern oder eine andere supraventrikuläre Tachykardie, die als ventrikuläre Tachykardien fehlinterpretiert wurde.

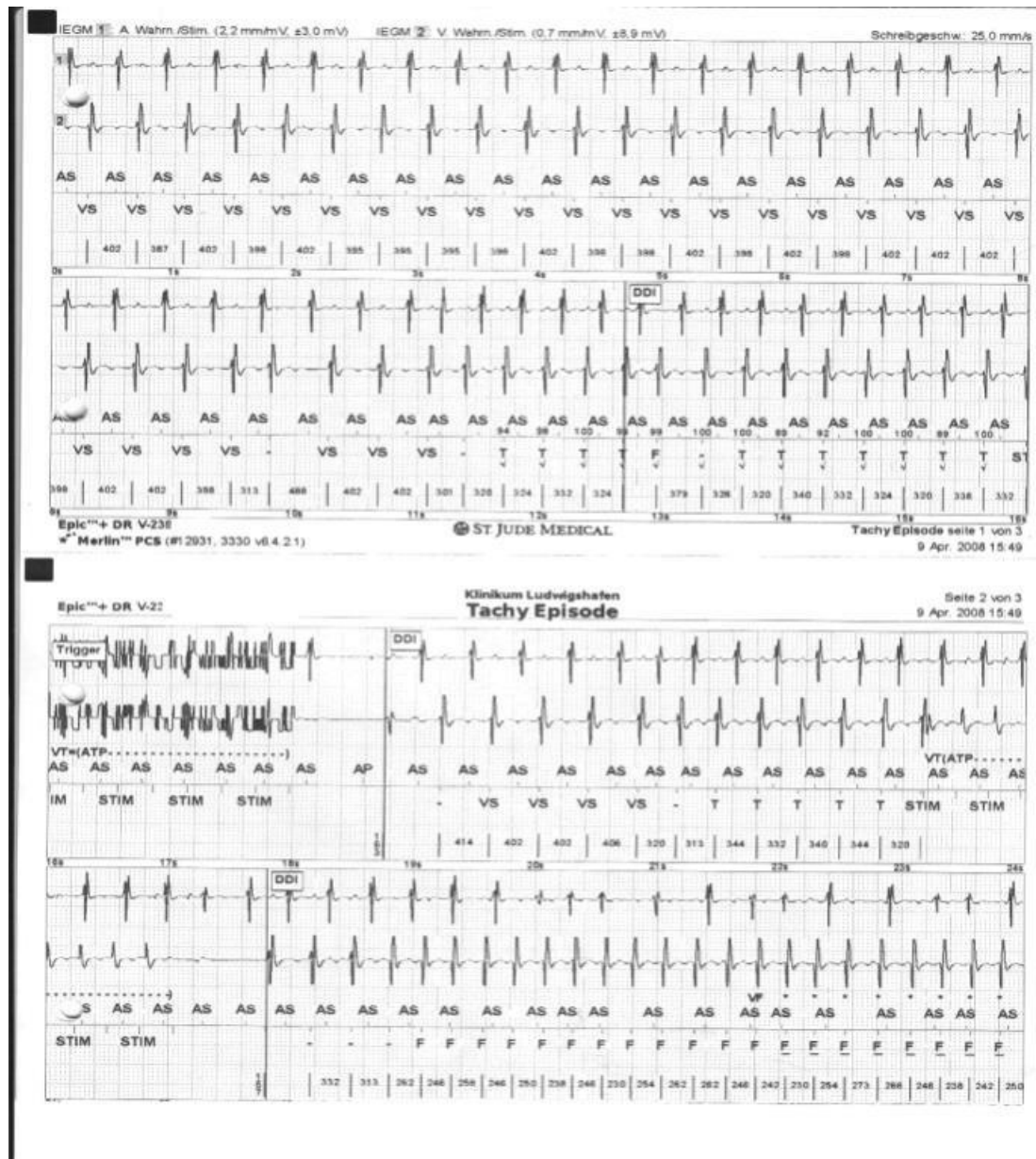


Abbildung 12: Inadäquate ATP bei supraventrikulärer Tachykardie mit Induktion einer Kammertachykardie

Eine Überstimulationstherapie führte zur Induktion einer ventrikulären Tachykardie oder eines Kammerflimmerns, das mit einem ICD-Schock terminierte (Abbildung 11, 12). Andere Ursachen waren Sondendefekte beim Subclavian-Crush-Syndrom (Abbildung 13), eine Ursache für transvenöse Elektrodendefekte, die durch die Kompression einer Elektrode zwischen Schlüsselbein und erster Rippe entstehen.

Hierbei kam es durch Artefaktsensing zu einer Short-Long-Short ventrikulären Stimulation mit Induktion einer ventrikulären Arrhythmie.

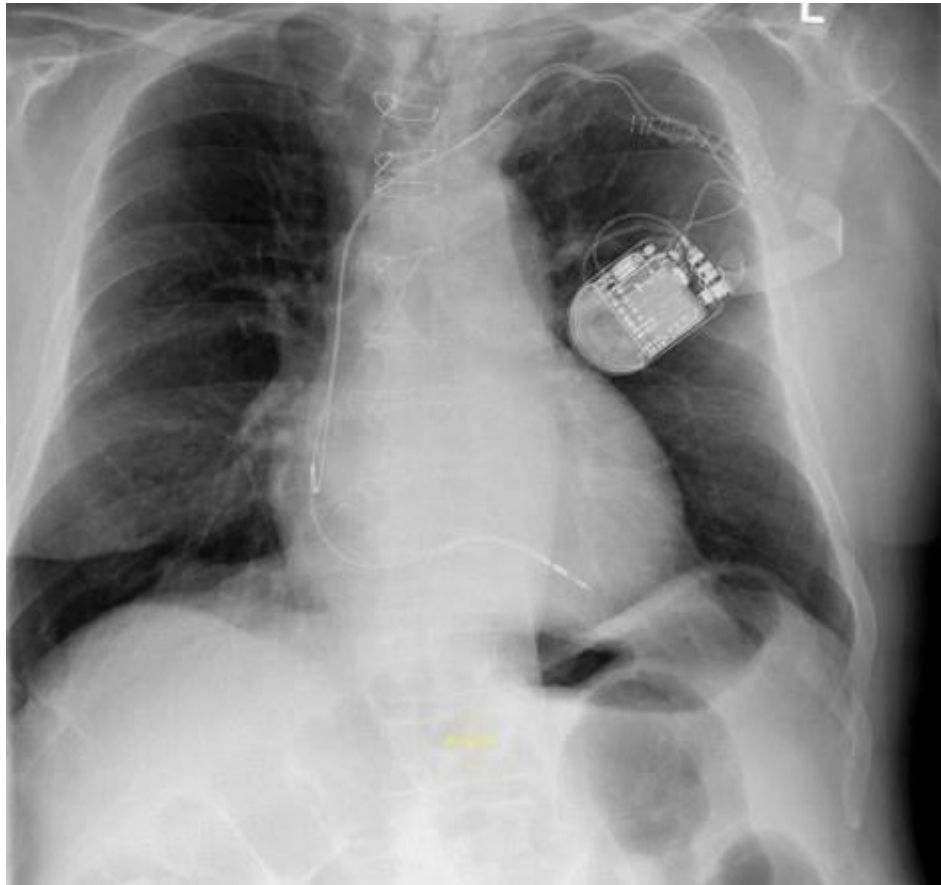


Abbildung 13: Sondendefekt durch Kompression an der Klavikel

4.4.5. Triggerfaktoren als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität

Unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität in der retrospektiven Gruppe waren die Triggerfaktoren Ischämie (HR 2,27, 95%CI 1,11 - 4,62, $p=0.02$), kardiale Dekompensation (HR 2.24, 95%CI 1.58-3.19, $p<0.001$), Stress (HR 2.52, 95%CI

1.34-4.71, p=0.004) und Elektrolyt-/endokrinologische Störungen (HR 1.67, 95%CI 1.10-2.52, p=0.02) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Cox Regression Analyse der Mortalitätsprädiktoren nach erstem adäquaten ICD-Schock in der retrospektiven Gruppe

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	P-Wert
Alter >70 Jahre	1,77	1,39 - 2,26	< 0,001
Ejektionsfraktion < 30%	1,43	1,11 - 1,84	0,005
Weiblich	1,00	0,73 - 1,38	n.s.
Ischämie	2,27	1,11 - 4,62	0,02
Compliance	0,18	0,03 - 1,32	n.s.
Kardiale Dekompensation	2,24	1,58 - 3,19	< 0,001
Stress	2,52	1,34 - 4,71	0,004
Technisches Problem	0,83	0,26 - 2,61	n.s.
Elektrolyt- / endokrinologische Störungen	1,67	1,10 - 2,52	0,02
Medikamentenintoxikation	1,84	0,68 - 4,96	n.s.

4.5. Behandlung ventrikulärer Arrhythmien

Der zweite Schritt in der Behandlung von Patienten mit ICD-Schock bestand in der Therapie der ventrikulären Arrhythmien mittels Ablation oder Antiarrhythmika. Insgesamt erhielten 199 Patienten eine VA-Therapie. Von den 199 Patienten mit einer VA-Therapie erhielten 48 Patienten eine VT-Ablation und 151 Patienten neue

Antiarrhythmika, 23 Patienten erhielten sowohl eine VT-Ablation als auch neue Antiarrhythmika.

Die klinischen Charakteristika der Patienten, die eine VT-Ablation oder eine antiarrhythmische Therapie erhielten, unterschieden sich nicht in Bezug auf Alter, Ejektionsfraktion und ICD-Indikation. Auch die Art der ventrikulären Tachyarrhythmie, die den Schock verursacht hatte, zeigte keine Unterschiede. Was sich jedoch signifikant unterschied, war der Anteil der Patienten mit koronarer Herzkrankheit als kardiale Grunderkrankung (79% vs 56%, $p = 0,004$) und eine bereits bestehende Amiodarontherapie zum Zeitpunkt des Schocks, der in der Ablationsgruppe höher war als in der medikamentösen Therapiegruppe (13% vs 4 %, $p = 0,04$).

Die Behandlung ventrikulärer Arrhythmien zwischen retrospektiver und prospektiver Gruppe zeigte einen signifikant höheren Prozentsatz von Patienten mit VT-Ablation oder Optimierung der antiarrhythmischen Therapie in der prospektiven Gruppe im Vergleich zur retrospektiven Gruppe (55% vs 30%, $p = 0,001$, Abbildung 14). Die Einleitung einer Amiodaron-Therapie war in der prospektiven Gruppe doppelt so häufig wie in der retrospektiven Gruppe (40% vs 19%, $p = 0,003$, Abbildung 14) und die Durchführung einer VT-Ablation war dreimal so häufig (6,7% vs 21%, $p = 0,005$, Abbildung 14). Das Einsetzen einer Sotalol-Therapie unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen und war relativ selten (3,3% vs 0%, $p = \text{n.s.}$, Abbildung 14).

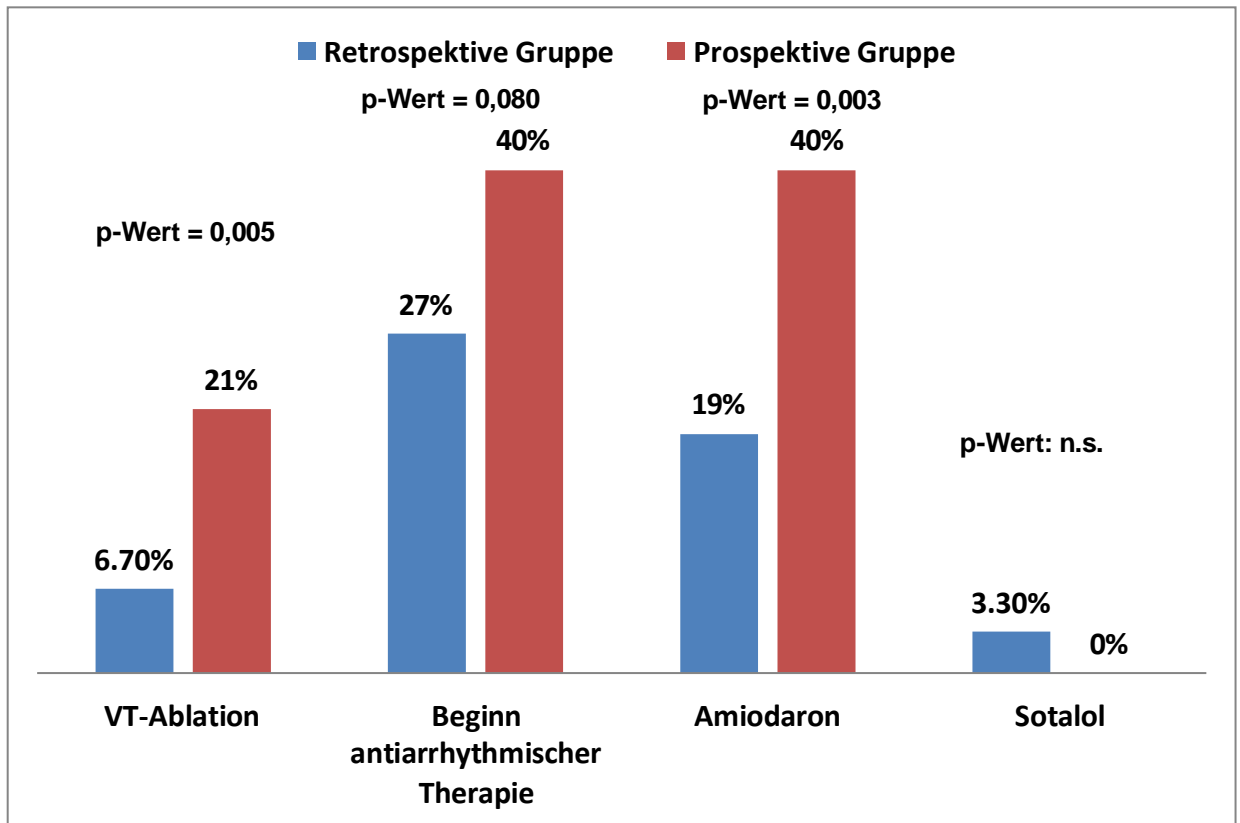


Abbildung 14: Vergleich der verschiedenen VA-Therapien zwischen retrospektiver und prospektiver Gruppe

Ein Vergleich der Überlebensraten zwischen Patienten mit VT-Ablation, antiarrhythmischer Therapie und keiner erhaltenen VA-Therapie zeigte keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 15). Die verschiedenen Antiarrhythmika wurden ebenfalls verglichen. Es gab keinen Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit neu begonnener Therapie mit Amiodaron, Sotalol oder Flecainid.

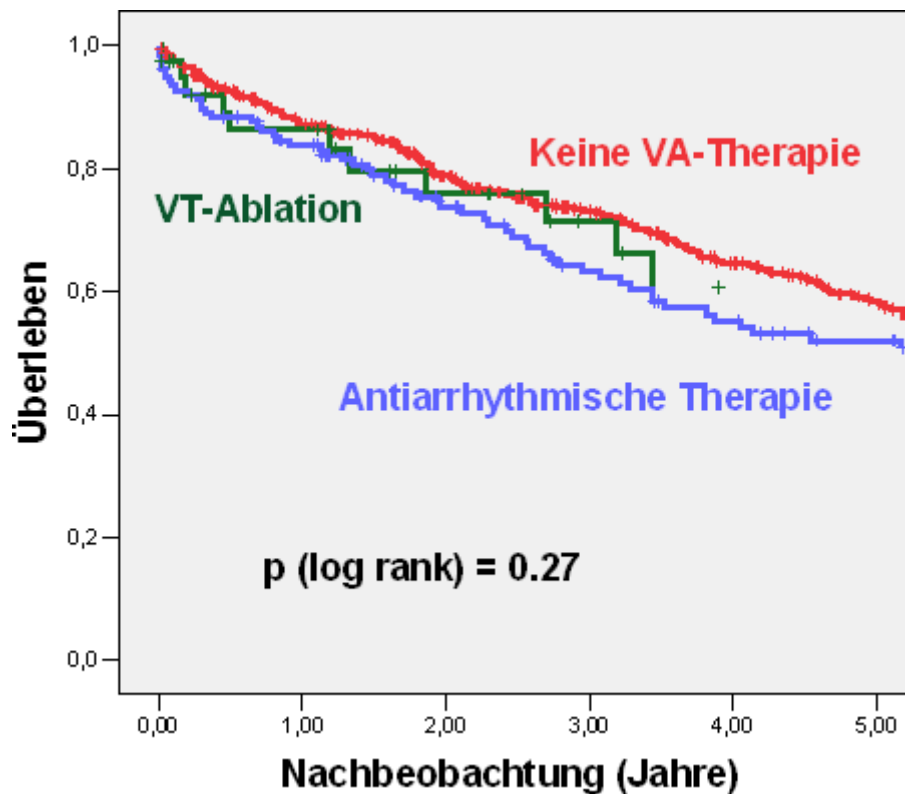


Abbildung 15: Vergleich der Überlebensraten zwischen Patienten mit und ohne erhaltene VA-Therapie

Es wurde die Frage untersucht, ob Patienten mit korrigierbarem Trigger von einer zusätzlichen VA-Therapie profitieren. Bei diesen Patienten mit ICD-Schock und korrigierbarem Trigger zeigte sich kein Unterschied in der Langzeit-Mortalität oder der Inzidenz von rezidivierenden ICD-Schock, wenn sie zusätzlich eine antiarrhythmische Therapie erhielten (Abbildung 16,17).

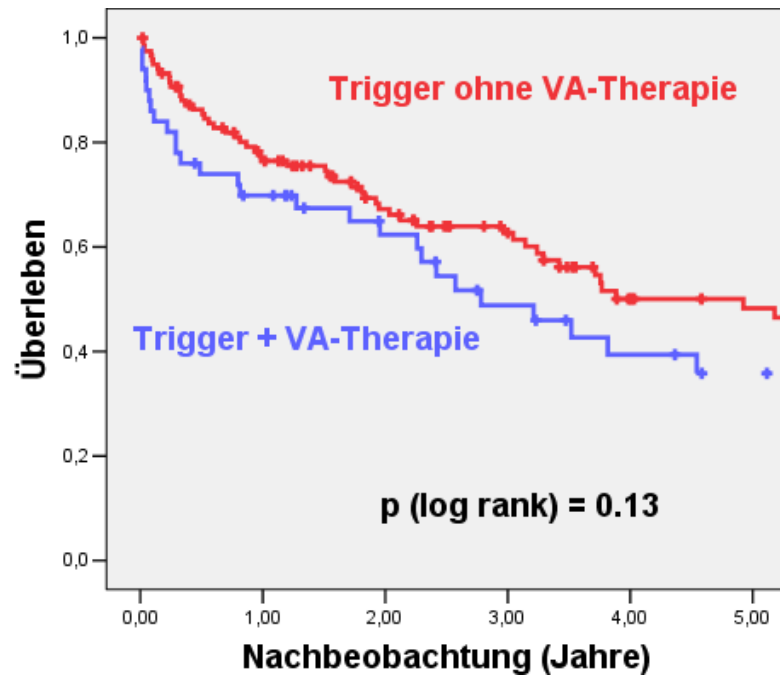


Abbildung 16: Vergleich der Überlebensraten zwischen Patienten mit Trigger mit bzw. ohne zusätzliche VA-Therapie

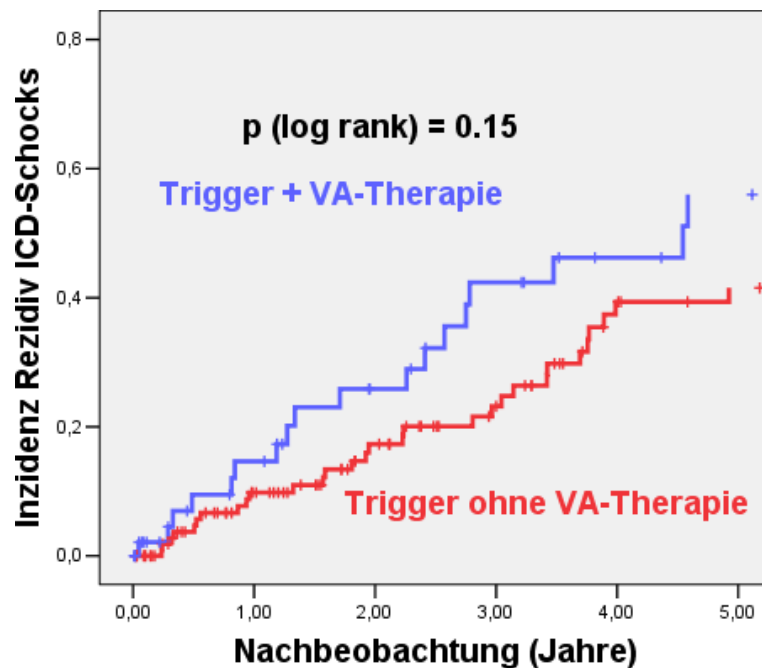


Abbildung 17: Vergleich der Inzidenz Rezidiv ICD-Schocks zwischen Patienten mit Trigger und bzw. ohne zusätzliche VA-Therapie

4.6. Medikamentöse und interventionelle Optimierung der Herzinsuffizienztherapie

Eine medikamentöse bzw. interventionelle Optimierung der Herzinsuffizienztherapie wurde häufiger in der prospektiven Gruppe im Vergleich zu der retrospektiven Gruppe unternommen (13% vs 53%, $p < 0,001$, Abbildung 19). Eine medikamentöse Optimierung wurde in der prospektiven Gruppe 7-mal häufiger durchgeführt (6% vs. 42%, $p < 0,001$, Abbildung 18), während eine interventionelle Optimierung fast 8-mal häufiger erfolgte (2,7% vs. 21%, $p < 0,001$, Abbildung 18).

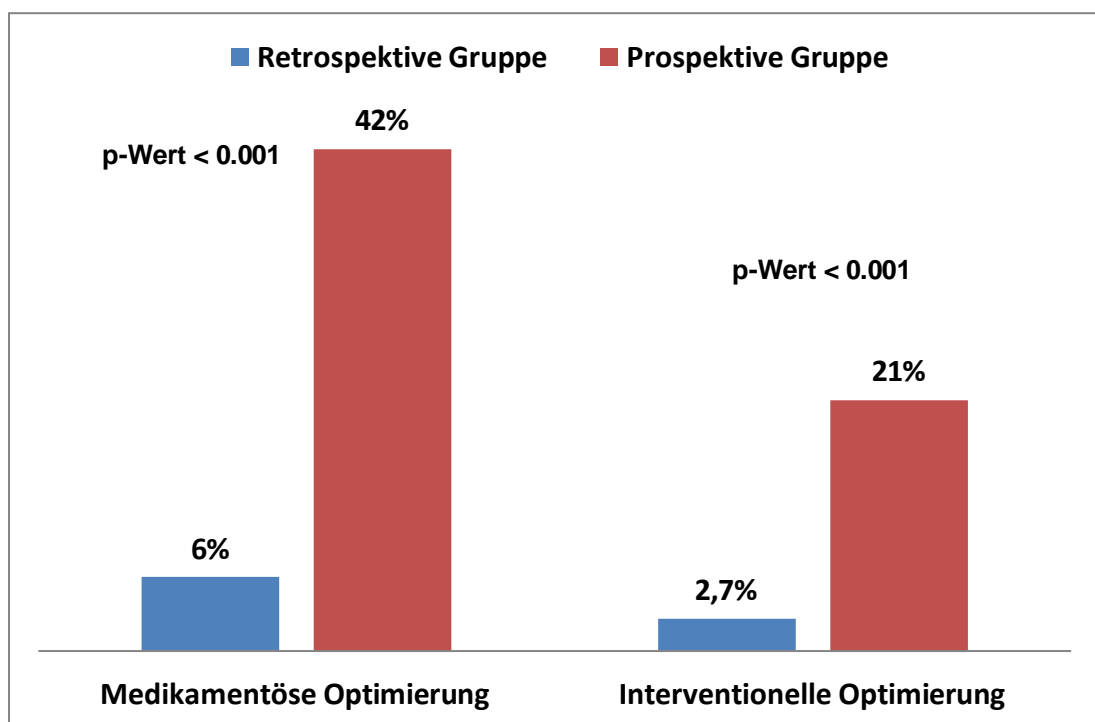


Abbildung 18: Vergleich der MI-Therapie zwischen retrospektiver und prospektiver Gruppe

Die Optimierung der Herzinsuffizienz-Therapie mit der Hinzunahme von Betablockern, Aldosteron-Antagonisten und Valsartan/Sacubitril war in der

prospektiven Gruppe signifikant häufiger (3% vs 11%, $p=0,036$, 2,7% vs 16%, $p=0,001$ bzw. 0,5% vs 26%, $p<0,001$, Tabelle 9). Hinsichtlich der interventionellen Optimierung war der größte Unterschied das Upgrade auf ein CRT-System, das in der prospektiven Gruppe ebenfalls häufiger durchgeführt wurde (0,8% vs. 18%, $p<0,001$, Tabelle 9).

Tabelle 9: Medikamentöse / Interventionelle Optimierung der Herinsuffizienztherapie

	Retrospektive Gruppe (n = 601)	Prospektive Gruppe (n=38)	P-Wert
Betablocker neu	3% (18)	11% (4)	0,036
Aldosteronantagonist neu	2,7% (16)	16% (6)	0,001
Valsartan/Sacubitril neu	0,5% (3)	26% (10)	< 0,001
Aufrüstung auf CRT-System	0,8% (5)	18% (7)	< 0,001
PVI, AV-Knotenablation, Isthmusablation	0,7% (4)	5,3% (2)	0,04
TAVI/operativer AKE	0,3% (2)	0 (0%)	n.s.
MitraClip/operativer MKE	0,8% (5)	0 (0%)	n.s.
<p><i>AKE: Aortenklappenersatz; AV: atrioventrikulär; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; MKE: Mitralklappenersatz; PVI: Pulmonalvenenisolation; TAVI: Transfemorale Aortenklappenimplantation;</i></p>			

Ebenso signifikant häufiger wurde eine elektrophysiologische Untersuchung mit Pulmonalvenenisolation, Isthmusablation oder AV-Knoten-Ablation durchgeführt (0,7% vs. 5,3%, $p=0,044$, Tabelle 9). Herzchirurgische Eingriffe oder ein interventioneller Mitral- oder Aortenklappenersatz wurden selten durchgeführt und unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 9).

4.7. Vergleich der retrospektiven und prospektiven Gruppe

Nach Anwendung des ToVAMI--Konzeptes war die Erkennung von Triggerfaktoren doppelt so hoch (28% vs 57%, $p < 0,001$, Abbildung 18). Ebenso war der Anteil der Patienten, die eine VA-Therapie oder eine Optimierung der Herzinsuffizienz-Therapie erhielten, höher (30% vs 55%, $p = 0,001$ bzw. 13% vs 53% $p < 0,001$, Abbildung 19).

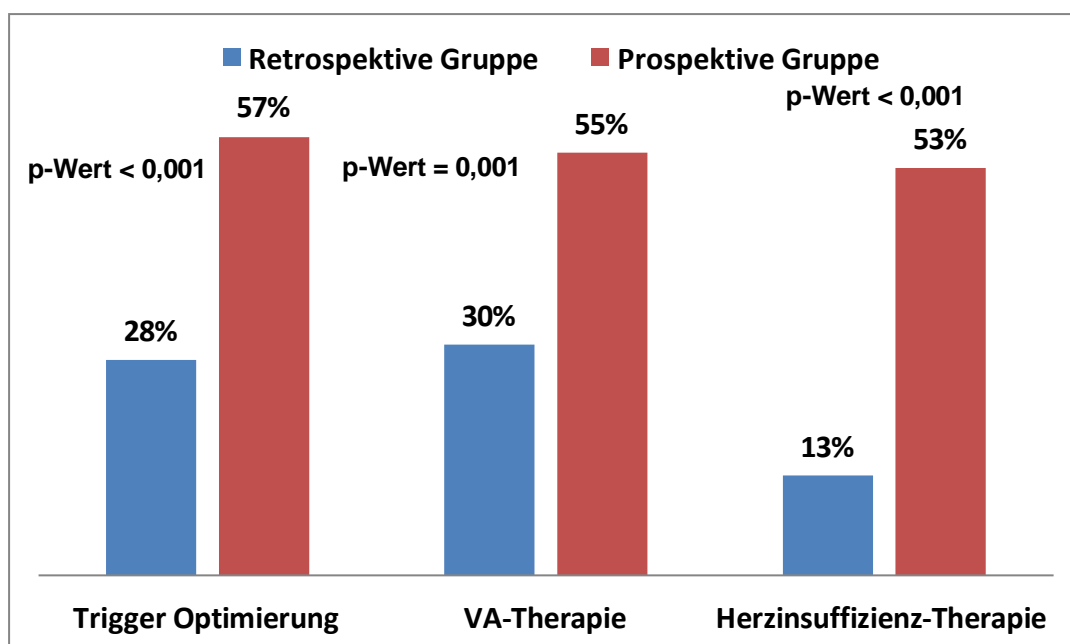


Abbildung 19: ToVAMI-Konzept - Vergleich zwischen der retrospektiven und prospektiven Gruppe

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Behandlung nach einem adäquaten ICD- Schock in drei wesentlichen Behandlungsschritten eingeteilt wurde und diese unter dem Akronym ToVAMI zusammengefasst werden können: Trigger-Optimierung, VA-Therapie, medikamentöse und interventionelle Herzinsuffizienz-Therapie.

In der prospektiven Gruppe wurde ein doppelt so hohes Vorhandensein von Triggerfaktoren erkannt und zusätzlich die Herzinsuffizienz-Therapie im Vergleich zu der retrospektiven Gruppe häufiger optimiert, was die Bedeutung und den Nutzen eines strukturierten Vorgehens bei dieser Patientengruppe unterstreicht. Das Vorliegen eines Triggerfaktors trat bei 28% der retrospektiven bzw. 57% der prospektiven Gruppe auf. Die Rolle des Triggerfaktors ist wichtig, da das Vorliegen eines Triggers mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert ist. Mögliche Triggerfaktoren lassen sich unter dem Akronym ICD-STEMi zusammenfassen: Ischämie, Compliance, Dekompensation, Stress, Technisches Problem, Elektrolyt- und endokrinologische Störungen, Medikamentenintoxikation.

Nach einem adäquaten ICD-Schock sollte zunächst das Vorliegen eines Triggerfaktors behandelt und die Herzinsuffizienztherapie verbessert werden. Eine antiarrhythmische Therapie ist keine notwendige Erstlinientherapie, da sie weder die Mortalität noch die Inzidenz von Rezidivschocks verbessert, wenn die Möglichkeit einer Optimierung der Herzinsuffizienztherapie besteht. Unsere Daten legen nahe, dass die Optimierung der Trigger- und Herzinsuffizienz-Therapie als erster therapeutischer Schritt ausreichend sein können.

Die Behandlung nach einem adäquaten ICD-Schock ist ein komplexes Thema und umfasst verschiedene Behandlungsmöglichkeiten. Das ToVAMI-Behandlungskonzept zielt darauf ab, die Behandlung dieser Patientengruppe und ihre Prognose zu verbessern. Der Kontakt mit ICD-Patienten sollte als Gelegenheit gesehen werden, die Behandlung der Herzinsuffizienz zu überprüfen und zu optimieren, gegebenenfalls unter Einbeziehung neuer Behandlungsoptionen. Schließlich sollte die Entscheidung über die Therapie ventrikulärer Arrhythmien nach dem Vorhandensein von Triggerfaktoren und der Möglichkeit zur Optimierung der Herzinsuffizienz sowie nach der Art der ventrikulären Arrhythmie getroffen werden.

5.1. Entwicklung eines Behandlungskonzeptes

Bisher gibt es kein strukturiertes Behandlungskonzept für das Management eines adäquaten ICD-Schocks. Nach aktuellen Leitlinien bestehen die Behandlungsoptionen nach adäquaten ICD-Schocks aus einer antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron oder einer Ablationstherapie [17]. Die Katheterablation wird empfohlen bei Patienten mit einem elektrischen Sturm (Klasse IB-Empfehlung), bei Patienten mit rezidivierenden ICD-Schocks aufgrund einer anhaltenden VT (Klasse I B-Empfehlung) und bei Patienten mit einer ersten Episode einer anhaltenden VT (Klasse IIa B-Empfehlung). Die letztgenannte Empfehlung wurde kürzlich in einem Expertenkonsensuspapier nach der Veröffentlichung der Berliner VT-Studie auf eine IIb-Empfehlung herabgestuft. Die Berliner VT-Studie zeigte, dass eine frühe Ablationsstrategie einer verzögerten Ablationsstrategie in Bezug auf den kombinierten Endpunkt von Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund von

rezidivierenden VT oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz nicht überlegen ist [73, 74].

Braunschweig et al. listeten in einem Übersichtsartikel über das akute und langfristige Management von Patienten mit ICD-Schocks die möglichen Optionen für die Behandlung eines adäquaten ICD-Schocks auf, darunter die Erkennung von Triggerfaktoren, die Optimierung der Programmierung, die antiarrhythmische Therapie oder VT-Ablation und die Herzinsuffizienz-Therapie, sowie die Behandlung von Stress-Situationen [91]. Eine Literaturübersicht von Gehi et al. beschrieb ebenfalls verschiedene Behandlungsmöglichkeiten wie die Behandlung reversibler Ursachen, Optimierung der ATP-Programmierung gegen Herzrhythmusstörungen oder die Einleitung einer antiarrhythmischen Therapie, die Verbesserung der Lebensqualität sowie die VT-Ablation oder LVAD-Implantation bei Patienten mit elektrischem Sturm [92]. Bradfield et al. befasste sich mit der Behandlung der ICD-Therapie im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz und empfahl eine Kombination aus medikamentösen, interventionellen und gerätebasierten Interventionen zur Behandlung dieser Herzinsuffizienz [93].

Frühere Studien haben sich in ähnlicher Weise mit Behandlungskonzepten für ICD-Patienten mit elektrischem Sturm befasst. Diese Studien umfassen das Management des elektrischen Sturms und des adäquaten ICD-Schocks, eine gründliche klinische Beurteilung, Intensivmanagement, die Erkennung auslösender Faktoren, eine ICD-Neuprogrammierung sowie medikamentöse Therapien und VT-Ablation [84, 94]. In einem Paper über die Behandlung des elektrischen Sturms in der Notaufnahme wurden ebenfalls verschiedene Maßnahmen diskutiert, darunter die Beseitigung von Triggerfaktoren, eine antiarrhythmische Therapie und kreislaufunterstützende

Maßnahmen. Die Senkung des Sympathikotonus mittels Sedierung wurde ebenfalls diskutiert [95].

All diese Studien geben wichtige Therapiehinweise für Patienten mit adäquatem ICD-Schock inklusive elektrischem Sturm. Es gibt jedoch kein strukturiertes Konzept für die Behandlung dieser Patienten, die diese verschiedenen Faktoren berücksichtigt und konzeptionell vereint, um eine systematische Anwendung im klinischen Alltag zu ermöglichen.

Das ToVAMI-Therapiekonzept

Basierend auf den Ergebnissen der retrospektiven Analyse konnte ein Therapiekonzept entwickelt werden, das aus drei Schritten besteht, die sich als ToVAMI-Behandlungskonzept zusammenfassen lassen: Triggeroptimierung unter Verwendung des Akronyms ICD-STEMi, die Therapie ventrikulärer Arrhythmien und die medizinische und interventionelle prognostische Herzinsuffizienzbehandlung. Die vorliegende Studie verdeutlicht den Bedarf an systematischen Arbeitsabläufen oder Konzepten für die Behandlung von Patienten mit adäquaten ICD-Schocks. Es wird verdeutlicht, dass die Therapie weitaus komplexer ist als die Durchführung einer VT-Ablation oder der Beginn einer neuen Therapie mit Antiarrhythmika. Die Therapie nach adäquaten ICD-Schocks besteht aus einer Vielzahl von therapeutischen Maßnahmen. Sie ist abhängig von Triggern und deren Optimierung sowie von den Möglichkeiten der Umsetzung einer modernen Herzinsuffizienztherapie.

Der erste Schritt nach dem Auftreten eines adäquaten ICD-Schocks besteht darin, einen möglichen Triggerfaktor zu identifizieren und diese Faktoren zu optimieren. Die

Behandlung nach Auftreten eines adäquaten ICD-Schocks umfasst je nach Vorhandensein eines Triggerfaktors eine Vielzahl unterschiedlicher Therapien wie Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) oder aortokoronarer Bypassoperation (ACB-OP), Beratung des Patienten bzw. des behandelnden Arztes, Rekompensation, Umprogrammierung des Gerätes, Behandlung zugrundeliegender begleitender Erkrankungen inklusiver Notfalloperation, Operative Sondenrevision, Korrektur der Elektrolyt- und endokrinologischen Störungen und Absetzen von Medikamenten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Die Therapie ventrikulärer Arrhythmien umfasst die Behandlung von ventrikulären Tachykardien, die hauptsächlich aus der Ablation der ventrikulären Tachykardie und der Optimierung der antiarrhythmischen Therapie besteht.

Der dritte Schritt, die Optimierung der Herzinsuffizienz-Therapie, besteht aus der medikamentösen und interventionellen Herzinsuffizienz-Therapie. Die Optimierung erfolgt durch die Überprüfung der aktuellen Medikation, die Einleitung prognostisch relevanter Herzinsuffizienz-Medikamente gemäß den aktuellen Leitlinien und die Implementierung von Interventionen, die nachweislich die zugrundeliegende Herzerkrankung verbessern.

5.2. Die einzelnen Schritte des ToVAMI-Behandlungskonzepts

5.2.1. To - Trigger optimization - Erster Schritt

Die Analyse von ICD-Patienten mit adäquatem ICD-Schock ergab, dass der erste Schritt bei der Behandlung von adäquaten Schocks die Analyse von Triggern ist, die das Auftreten der ventrikulären Tachyarrhythmie verursacht oder begünstigt haben.

Eine systematische Triggerbewertung ist wichtig, da das Auffinden von Triggern die Behandlung nach einem ICD-Schock direkt beeinflusst.

In unserer Studie wurden folgende Trigger identifiziert: Ischämie, Compliance-Probleme, Dekompensation, Stress, technische Probleme, elektrolytische / endokrinologische Störungen und Intoxikation. Diese Triggerfaktoren lassen sich unter dem Akronym ICD-STEMi zusammenfassen. Bei fast einem Drittel der Patienten mit erstem adäquaten ICD-Schock nach ICD-Implantation konnte ein Trigger identifiziert werden. Patienten in der retrospektiven Gruppe mit getriggertem ersten adäquaten ICD-Schock hatten eine fast doppelt so hohe 5-Jahres-Mortalität im Vergleich zu retrospektiv eingeschlossenen Patienten ohne Triggerfaktor. Unabhängige prognostische Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität in dieser Patientenkollektiva waren die Trigger Ischämie, Dekompensation, elektrolytische / endokrinologische Störungen und Stress.

Eine prospektive Anwendung des ToVAMI-Behandlungskonzepts ergab eine fast doppelt so hohe Prävalenz von Triggern im Vergleich zur retrospektiven. Der Anstieg der Trigger-Prävalenz in der prospektiven Gruppe kann durch die standardisierte prospektive Anwendung des ToVAMI-Protokolls erklärt werden, wohingegen Trigger in der retrospektiven Gruppe aufgrund der retrospektiven Analyse möglicherweise übersehen wurden.

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die die Rolle von Triggern bei adäquaten ICD-Schocks systematisch untersucht. Mehrere Studien haben versucht, Risikofaktoren für die Entwicklung eines elektrischen Sturms zu identifizieren. Identifizierbare Ursachen wie kongestive Herzinsuffizienz oder Elektrolytstörungen wurden in einigen Studien berichtet [87, 96]. Als sonstige auslösende Faktoren für einen elektrischen Sturm wurden eine Ischämie [97, 98] sowie Zustände identifiziert,

die mit einer erhöhten sympathikotonen Aktivierung wie zum Beispiel eine Hyperthyreose zusammenhängen [99]. Diese Studien befassten sich jedoch mit auslösenden Faktoren eines elektrischen Sturms und nicht mit einem isolierten adäquaten Schock. Ebenso wurden die Triggerfaktoren nicht systematisch evaluiert.

Dies spiegelt sich in den widersprüchlichen Daten über den Anteil der Patienten mit Auslösern eines ICD-Schocks wider. Die meisten Studien nennen einen Anteil von Patienten mit Triggerfaktoren von bis zu 26% [86, 87]. Greene et al. zeigten jedoch einen Anteil von 71% der Patienten mit Triggerfaktoren, die zum Auftreten des Schocks beigetragen haben können. Dazu gehörten dekompensierte Herzinsuffizienz, Alkoholkonsum, psychischer oder physischer Stress und Incompliance [100]. In dieser Studie wurde jedoch auch eine kürzliche ICD- Implantation als Triggerfaktor berücksichtigt, die bei 13% der Patienten auftrat.

In unserer Studie betrug der Prozentsatz der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Schocks ein Triggerfaktor vorlag, in der retrospektiven Gruppe 26%, während dieser Prozentsatz in der prospektiven Gruppe bei 57% lag. Folglich stimmen unsere Daten mit der Studie von Greene et al. überein, wenn die kürzliche ICD-Implantation nicht als Triggerfaktor mitberücksichtigt wird.

Die Diskrepanz zwischen der retrospektiven und prospektiven Gruppe sowie den verschiedenen Studien unterstreicht, dass eine systematische Evaluation der Triggerfaktoren durch eine ausführliche Anamnese, klinische Untersuchung und gezielte Diagnostik zu einer besseren Erkennung dieser Trigger und in der Folge zu mehr Behandlungsoptionen führt.

Die Bedeutung von Triggern wird durch das häufige Auftreten und die schlechtere Prognose von Patienten mit Triggern unterstrichen. Eine systematische

Triggerbeurteilung ist nicht nur wichtig, weil Patienten mit getriggerten ICD-Schocks eine fast doppelt so hohe Sterblichkeitsrate haben, sondern auch, weil das Auffinden von Triggern die Behandlung nach einem ICD-Schock direkt beeinflusst.

Aktuelle Leitlinien diskutieren hauptsächlich den Einsatz von Antiarrhythmika oder die Ablation nach adäquatem ICD-Schock, die Bedeutung von Triggern wird nicht erwähnt. Die vorliegende Studie zeigt jedoch, dass die Behandlung nach ICD-Schock in Abhängigkeit von den gefundenen Triggern wesentlich komplexer ist und neben der Therapie ventrikulärer Arrhythmien auch die chirurgische Revision defekter Elektroden, die Beratung von Patienten und Ärzten, die Umprogrammierung der Geräte, die Revaskularisierung oder die Optimierung der Herzinsuffizienzbehandlung umfasst.

5.2.1.1. Ischämie als Triggerfaktor

In der aktuellen Studie hatten 13 (2%) der Patienten einen Ischämie-assoziierten ICD-Schock, und 35 (5%) der Patienten unterzogen sich nach dem Auftreten eines ICD-Schocks einer Revaskularisation. Von den Patienten mit Ischämie-assoziiertem ICD-Schock präsentierten sich fast 70% mit Kammerflimmern (VF) oder elektrischem Sturm bei Kammerflimmern.

Eine myokardiale Ischämie ist eine bekannte Ursache für polymorphe und nicht für monomorphe anhaltende VT. Die monomorphe VT bei vorherigem Myokardinfarkt ist typischerweise auf einen narbenbedingten Reentry-Mechanismus und nicht auf eine akute Ischämie zurückzuführen [101]. Die Frage, ob eine Revaskularisation das elektrophysiologische Substrat verändert und damit die Entwicklung anhaltender ventrikulärer Arrhythmien beeinflusst, ist umstritten. In einer Gruppe von Patienten mit

dokumentierten ischämiebedingten Arrhythmien, hauptsächlich polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern, konnte die chirurgische Revaskularisation allein die Arrhythmie effektiv beseitigen [102, 103]. Andere Studien dokumentierten eine Reduktion der induzierbaren ventrikulären Arrhythmien und des Auftretens erneuter ventrikulärer Arrhythmien [104, 105]. Dennoch zeigten die Studien von Brugada et al. und Geelens et al., dass trotz erfolgreicher Revaskularisation die Induktion einer ventrikulären Arrhythmie nach Revaskularisation und die Inzidenz erneuter ventrikulärer Arrhythmien während der Nachbeobachtungszeit nicht signifikant reduziert wurden [101, 106].

Die ESC-Leitlinien für das Management ventrikulärer Arrhythmien [17] empfehlen eine dringende Koronarangiographie und Revaskularisation im Rahmen von VT/VF und akuten Koronarsyndromen sowie bei rezidivierenden VT/VF, wenn eine myokardiale Ischämie nicht ausgeschlossen werden kann [17]. Diese Empfehlungen werden auch durch die vorliegende Studie bekräftigt, in der sich das akute Koronarsyndrom als einen starken Prädiktor für eine Revaskularisation mit einer Hazard Ratio von 25 darstellte.

Interessanterweise hatten 60% der Patienten, die sich einer Revaskularisation unterzogen, außer ventrikulären Arrhythmien keine klinischen Anzeichen einer Ischämie. Außerdem hatten 4 (13%) Patienten eine nicht-ischämische Herzerkrankung als zugrundeliegende kardiale Erkrankung. Die koronare Herzkrankheit als zugrundeliegende kardiale Erkrankung war der einzige unabhängige Prädiktor für eine Revaskularisation. Darüber hinaus hatte die Hälfte der Patienten, die sich einer Revaskularisation unterzogen, einen VT-ICD-Schock. Man geht davon aus, dass die Rolle der Ischämie beim Auftreten monomorpher VT begrenzt ist. Die aktuellen Richtlinien legen nahe, dass eine Revaskularisierung allein

bei Patienten mit monomorpher ventrikulärer Tachykardie nicht wirksam ist [17]. In weiteren Studien sollte untersucht werden, bei welchen Patienten, zusätzlich zu denen mit akuten Koronarsyndromen, eine Koronarangiographie nach VT/VF-Schock durchgeführt werden sollte.

5.2.1.2. Compliance als Triggerfaktor

Compliance-Probleme definiert als ungünstige Änderung der Herzinsuffizienz- oder Antiarrhythmie-Therapie durch den Patienten oder Arzt, wurden bei 3% der Patienten beobachtet. Dazu gehörten das Absetzen aller Herzinsuffizienz-Medikamente durch den Patienten oder den behandelnden Arzt oder das Absetzen von Betablocker, Sotalol oder Amiodaron. Diese Beobachtungen unterstreichen die Notwendigkeit einer ausführlichen Information des Patienten und seiner behandelnden Ärzte nach dem Auftreten eines ICD-Schocks.

Bemerkenswert ist die Rate von 16% Compliance-Problemen in der prospektiven Gruppe. Interessanterweise resultierten mehr als 50% der Compliance-Probleme aus iatrogenen Medikamentenänderungen. Es ist bekannt, dass ein Anteil der Patienten nicht die optimierte Herzinsuffizienz-Therapie bekommen [107]. Zusätzlich stellt sich die Frage, wie die Ärzte im klinischen Alltag auf eine Besserung der LVEF reagieren. Es wurde festgestellt, dass die Herzinsuffizienz-Therapie bei einem Teil der Patienten mit gebesserter LVEF [108], von den behandelnden Ärzten abgesetzt wird. Halliday et al. zeigten jedoch, dass ein großer Anteil der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die eine Besserung der Ejektionfraktion unter eingenommener Therapie aufwiesen, nach Absetzen der Therapie einen Rückfall erlitten. Aufgrund dieser Ergebnisse wird empfohlen, die Behandlung auf unbestimmte Zeit

fortzusetzen, bis weitere Studien zuverlässige Prädiktoren für einen Rückfall identifizieren können [109].

Es ist bekannt, dass viele Patienten mit Herzinsuffizienz keine optimale Therapie erhalten, und es wurde festgestellt, dass fortgeschrittenes Alter (>75 Jahre) ein signifikanter Prädiktor für einen geringeren Einsatz der leitliniengerechten medikamentösen Therapie im Vergleich zu jüngeren Altersgruppen ist [110]. Eine ausführliche Patientenaufklärung sowie die verbesserte Umsetzung von Leitlinien könnten dazu beitragen, diese Art von ICD-Schocks zu reduzieren.

5.2.1.3. Stress als Triggerfaktor

In unserer Studie hatten insgesamt 23 Patienten einen ICD-Schock in Zusammenhang mit einer Stress-Situation, 19 (3,2%) in der retrospektiven und 4 (11%) in der prospektiven Gruppe. Der Trigger Stress umfasst, wie unsere Analysen zeigen, verschiedene belastende Situationen wie Infektionen, Sepsis oder nicht- kardiale chirurgische Eingriffe. Frühere Studien haben gezeigt, dass emotionale und physische Auslöser mit einer erhöhten Inzidenz von ventrikulären Arrhythmien assoziiert sind und dass individuelle emotionale Erlebnisse, wie Wut und Angst, ventrikuläre Arrhythmien auslösen können [111]. Stress als Triggerfaktor wurde zumeist in Studien zum elektrischen Sturm untersucht, da hierbei ein Teufelskreis aus emotionalem Stress und ICD-Entladungen besteht. Der ICD-Schock führt über den Schmerz und die Angst zu einer weiteren Aktivierung des sympathiko-adrenergen Systems, was das Wiederauftreten des elektrischen Sturms begünstigt [112]. Die therapeutische Wirkung von Betablockern im Vergleich zu Klasse-I-Antiarrhythmika, eine beobachtete reduzierte Baroreflex-Sensitivität und eine Häufung von

elektrischen Stürmen in den Morgenstunden unterstützen die Bedeutung des Sympathikotonus für das Auftreten eines elektrischen Sturms [87, 113, 114].

Die Assoziation zwischen der Auslösung einer myokardialen Ischämie und psychologischen Faktoren wurde bereits untersucht [115, 116]. Es konnte gezeigt werden, dass psychosoziale und verhaltenstherapeutische Interventionen, wie z. B. Stressbewältigung und Ärger reduzierende Maßnahmen das Auftreten rezidivierender ischämischer Ereignisse verringern können [117]. Die Anwendung ähnlicher Ansätze bei Patienten mit ICDs sollte ebenfalls untersucht werden.

5.2.1.4. Technisches Problem als Triggerfaktor

Obwohl der ICD bei der Behandlung des plötzlichen Herztodes bei Hochrisikopatienten wirksam ist, hat er ein proarrhythmisches Potenzial. Das potenzielle Proarrhythmie-Potenzial hängt sowohl mit einer suboptimalen Programmierung als auch mit technischen Einschränkungen des Geräts zusammen. Um das proarrhythmische Potenzial der ICD-Therapie zu minimieren, ist eine sorgfältige Programmierung basierend auf den Eigenschaften der ventrikulären Arrhythmie und des Geräts entscheidend [118].

So können technische Probleme wie eine inadäquate ATP-Therapie oder ein inadäquater Schock zu einer ventrikulären Tachyarrhythmie und anschließend einem adäquaten ICD-Schock führen. In unserer Studie lag der Prozentsatz der Patienten mit adäquaten ICD-Schocks aufgrund technischer Probleme bei 1,4 %. Sieben Patienten (1,1%) erhielten einen adäquaten Schock nach inadäquaten ATP- Therapien bei supraventrikulärer Tachykardie, und 2 (0,3%) Patienten hatten einen Schock aufgrund eines Sondendefektes.

Die Verhinderung von Proarrhythmien kann durch eine optimierte Geräteprogrammierung minimiert werden. In unserer Studie hatte die retrospektive Gruppe eine aggressivere Programmierung als die prospektive Gruppe, was zu gehäuftem ICD-Schocks führte, die mit der neuen leitlinienbasierten Programmierung hätten vermieden werden können.

Es wurden viele Studien durchgeführt, um unnötige Behandlung durch optimierte Programmierung zu reduzieren. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine Verlängerung der Detektionszeit zu einer Reduktion inadäquater Schocks führt und nicht schädlich ist [43, 119, 120]. Die "Avoid Delivering Therapies for Non-Sustained Arrhythmias in ICD Patients III - Studie" (ADVANCE III-Studie) war die erste Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer längeren Detektionszeit auch bei Patienten mit sekundärprophylaktischer Indikation und höherer Rate an Arrhythmie-Episoden nachwies [43].

In der MADIT-Rit-Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Inzidenz einer inadäquaten ATP-Therapie oder eines inadäquaten Schocks durch den Einsatz weniger aggressiver Programmierstrategien deutlich reduziert werden kann. Die weniger aggressiven Programmierstrategien führten zu einer geringeren Rate an inadäquaten ATP oder ICD-Schocks und sogar zu einer geringeren Mortalität [42]. Bei der MADIT-RIT-Studie handelte es sich um eine dreiarmlige Studie, in der eine konventionelle Programmierstrategie (eine 1s Detektionszeit für VF und eine 2,5s Detektionszeit für VT) mit einer hohen Therapiezone (VF-Zone ab 200/min) sowie einer Zone mit verzögerter Detektion (60s Detektionszeit für Raten zwischen 170- 199/min, 12s Detektionszeit für Raten zwischen 200-249/min und 2,5s Detektionszeit bei über 250/min) verglichen wurde. Es wurde eine signifikante Reduktion des ersten Auftretens einer inadäquaten Therapie sowohl in der Gruppe mit hoher Therapiezone

als auch in der Gruppe mit längerer Detektionszeit im Vergleich zu der Gruppe mit konventioneller Programmierung beobachtet. Die Tatsache, dass sowohl die hohe Therapiezone als auch die verzögerte Detektion die Zeit bis zum ersten Auftreten einer inadäquaten Therapie verlängerten, deutete darauf hin, dass diese beiden Programmierstrategien die Rate der inadäquaten Therapie reduzieren können. Darüber hinauszeigten sowohl die Gruppe mit hoher Therapiezone als auch die Gruppe mit verzögerter Detektion eine 44%ige bzw. 55%ige Reduzierung der Gesamtmortalität im Vergleich zur konventionellen Programmierung [42].

Eine Metaanalyse, die die Studien RELEVANT, MADIT-RIT, ADVANCE III und PROVIDE einschloss, untersuchte die Auswirkungen einer verlängerten Detektionszeit auf die Anzahl inadäquater Therapien und der Gesamtmortalität und beobachtete eine 50%-ige Reduktion inadäquater Schocks und eine Reduktion der Gesamtmortalität ohne erhöhtes Synkopenrisiko [121]. Die ReduceIT-Studie zeigte, dass Diskriminatoren supraventrikulärer Tachykardien (SVT-Diskriminatoren) die Rate inadäquater ICD-Schocks signifikant reduzieren, ohne die Patientensicherheit zu beeinträchtigen [122].

In der retrospektiven Gruppe war die Detektionszone niedriger und die Detektionszeit länger als in der prospektiven Gruppe, in der die ICD-Programmierung mit den neuesten ICD-Leitlinien vergleichbar war [123]. Eine weitere Verlängerung der VT/VF-Detektionszeit oder die Programmierung mehrerer ATP-Versuchen bei schnellen VTs stellen weitere Optimierungsmöglichkeiten dar, um ICD-Schocks zu reduzieren [124].

Neben einer nicht optimierten Programmierung können Sondendefekte ein proarrhythmisches Potential haben [125]. In dieser Studie hatten zwei Patienten ein

technisches Problem in Form eines Sondendefekts, der als auslösender Faktor für einen adäquaten Schocks angesehen werden konnte. Ein Patient erhielt einen inadäquaten Schock bei Kondensatoraufladung aufgrund eines ICD-Sondendefekts, der zu Kammerflimmern führte. Ein RV-Sondendefekt mit Missensing und anschließender fehlerhafter Stimulation induzierte in den anderen beiden Fällen eine Tachykardie durch eine short-long-short Stimulation.

Moderne Geräte besitzen Software-Algorithmen, um Sondendefekte oder supraventrikuläre Tachykardien besser von ventrikulären Tachyarrhythmien zu unterscheiden und damit das Auftreten von inadäquaten Therapien zu reduzieren. [126]. Technische Probleme, die zu ICD-Schocks führen, können zusammenfassend durch Neuprogrammierung, Diskriminierungsalgorithmen oder chirurgische Revision der Elektroden korrigiert werden. Daher sind eine detaillierte Geräteabfrage, Analyse des VT/VF-Induktionsmechanismus und die Geräte-Neuprogrammierung wichtige Bestandteile der Behandlung eines Patienten mit einem adäquaten ICD-Schock.

5.2.1.5. Endokrinologische Störungen als Triggerfaktor

Schwere endokrinologische oder elektrolytischen Störungen wurden bei 48 (7,5%) Patienten beobachtet. Die meisten dieser Patienten hatten zum Zeitpunkt des Schocks eine Hypokaliämie. Die Häufigkeit dieser Störung lässt sich durch die Tatsache erklären, dass Hypokaliämie in Zusammenhang mit höheren Dosen von Diuretika auftritt, die wiederum mit einer kardialen Dekompensation oder einem Fortschreiten der Herzinsuffizienz verbunden sind.

In unserer Studie hatte ein Patient eine Hypoglykämie, ein Patient eine Hyperglykämie und zwei Patienten hatten zum Zeitpunkt des Schocks eine

Hyperthyreose. Die Assoziation von endokrinologischen Störungen mit dem Auftreten ventrikulärer Tachykardien wurde vereinzelt durch Studien unterstützt. In einer Studie wurde über einen Patienten mit einem Noradrenalin sezernierenden extraadrenalen Phäochromozytom berichtet, der eine belastungsinduzierte ventrikuläre Tachykardie hatte [127]. Die Wirkung der vom Tumor produzierten Katecholamine auf Herz und Gefäße kann neben anderen ventrikulären Tachykardien zu potenziell tödlichen Arrhythmien führen [128].

Sowohl Hyper- als auch Hypoglykämie wurden unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien assoziiert [129]. Eine Studie legt nahe, dass eine Hypoglykämie einen proarrhythmischen Zustand mit einem höheren Risiko darstellt als eine Euglykämie oder Hyperglykämie. Die elektrophysiologischen Bedingungen während einer Hypoglykämie könnten durch verschiedene Mechanismen wie QT-Verlängerung oder sympathische Aktivierung zur Initiierung von ventrikulären Tachyarrhythmien führen [130].

Ventrikuläre Arrhythmien sind selten bei hyperthyreoten Patienten [131]. Eine QT-Verlängerung wurde jedoch bei Morbus Basedow mit Thyreotoxikose beschrieben [132]. Ebenso wurden wenige Fälle von isoliertem VF ohne strukturelle Herzerkrankung und Elektrolyt-Ungleichgewicht bei Hyperthyreose berichtet [133]. Eine Fall-Kontroll-Studie mit hypothyreoten und euthyreoten Patienten, zeigte eine höhere Prävalenz von VTs und ventrikulären Arrhythmien bei hypothyreoten Patienten [134].

In einem Positionspapier der European Heart Rhythm Association (EHRA) zum Thema Arrhythmie-Management und -therapie bei endokrinen Störungen wird diskutiert, dass Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit endokrinen Störungen theoretisch nicht ablatiert werden müssten, da sie spontan aufhören

sollten, sobald die Störung behandelt wird. Dennoch muss laut diesem Positionspapier bei Patienten mit akuten oder subakuten endokrinen Störungen manchmal eine Ablation durchgeführt werden. Dies kann auf Patienten mit schweren ventrikulären Tachyarrhythmien und elektrischem Sturm mit hämodynamischer Kompromittierung zutreffen, die mit anderen Methoden nicht effizient behandelt werden können [135].

In unserer Studie stellten die Patienten mit endokrinologischen Störungen nur einen kleinen Prozentsatz dar. Dennoch ist die Erkennung dieser Patienten von großer Bedeutung für die Behandlung der ventrikulären Tachykardie, da die Behandlung einfach ist und endokrinologische Störungen leicht zu korrigieren sind. Daher sollten endokrinologische Störungen berücksichtigt und korrigiert werden.

5.2.1.6. Medikamentenintoxikation als Triggerfaktor

Eine Medikamentenintoxikation lag bei 10 (1,5%) der Patienten zum Zeitpunkt der ICD-Schocks vor. Mögliche proarrhythmische Nebenwirkungen von Medikamenten wie Sotalol, Amiodaron, Digitalis oder Theophyllin sind bekannt [136-139] und sollten bei Verschreibung regelmäßig überprüft werden.

Eine Digitalisüberdosierung bewirkt eine Vielzahl zellulärer elektrophysiologischer Effekte und hat Einfluss auf das Nervensystem, so dass Arrhythmien bis zu ventrikulären Tachykardien auftreten können [136]. Der metabolische Mechanismus der Digitalis-Toxizität ist eine intensive Hemmung der Na-K-ATPase des Sarkolemmas, die zu Erhöhungen von intrazellulärem Na⁺ und Ca²⁺ und zu arrhythmogenen Membran-Ionenströmen führt. Die Hauptursachen der Digitalis-

Toxizität sind Überdosierung, verminderte renale Elimination und erhöhte myokardiale Empfindlichkeit [136].

Theophyllin wird oft als proarrhythmisch für ventrikuläre Extrasystolen angesehen. Die meisten prospektiven Studien zeigen jedoch, dass es in therapeutischer Dosierung die Häufigkeit des Auftretens von Extrasystolen nicht signifikant erhöht [140]. Bei Theophyllin-Toxizität können jedoch häufig ventrikuläre Extrasystolen und seltener ventrikuläre Tachykardien auftreten [140-142].

Sotalol ist als nicht-kardioselektiver Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität [143] für seine signifikanten proarrhythmischen Effekte bekannt [139, 144]. Waldo et al. wiesen eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion nach Myokardinfarkt unter Therapie mit Sotalol nach, die auf ein proarrhythmisches Potential zurückgeführt wurde [145].

Amiodaron ist ein Medikament der ersten Wahl zur Behandlung von ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen. Seine proarrhythmischen Nebenwirkungen werden in der Regel unterschätzt, da sie seltener auftreten als bei anderen Antiarrhythmika. Es wurden mehrere Fälle von Amiodaron-induzierten Torsades de pointes oder Kammerflimmern beschrieben [138, 146].

In der "Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients - Studie" (OPTIC-Studie), die eine Therapie mit Betablocker, Amiodaron plus Betablocker oder Sotalol hinsichtlich der Mortalität und der Inzidenz rezidivierender Schocks verglich, waren die Mortalitätsraten zwischen den Behandlungen nicht signifikant unterschiedlich. Es gab höhere Raten an unerwünschten Nebenwirkungen

und Fälle von symptomatischer Bradykardie in der Amiodaron plus B-Blocker- Gruppe. Es traten jedoch keine Fälle von Torsades de pointes auf [147].

Die Existenz dieser Triggergruppe trotz der geringen Anzahl der davon betroffenen Patienten unterstreicht die Bedeutung einer regelmäßigen Überwachung der Dosis potenziell toxischer Medikamente und die Wichtigkeit einer individualisierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Einleitung einer antiarrhythmischen Therapie. Darüber hinaus sollten Patienten unter antiarrhythmischer Therapie mit Medikamenten, die proarrhythmische Wirkungen oder Nebenwirkungen haben, regelmäßig evaluiert werden, um unerwünschte Wirkungen und mögliche Medikamentenintoxikationen zu vermeiden.

5.2.1.7. Systematische Anwendung von Triggern nach dem ICD-STEMi-Akronym

Die vorliegende Studie unterstreicht die Notwendigkeit einer systematischen Bewertung von Triggern. Auslöser haben wichtige prognostische Implikationen und zeigen eine große Vielfalt. Es gibt häufige Trigger wie die kardiale Dekompensation und andere, die nur in wenigen Fällen erkannt werden können. Jeder Auslöser ist wichtig, und besonders die weniger häufigen Auslöser wie technische Probleme, Medikamentenintoxikation oder endokrinologische Störungen können leicht korrigiert werden. Wenn sie übersehen werden, können sie das klinische Ergebnis negativ beeinflussen. Ein systematisches Schema wie das Akronym ICD-STEMi könnte in der täglichen klinischen Praxis nützlich sein und sollte in zukünftigen Studien prospektiv evaluiert werden.

5.2.2. VA - Ventrikuläre Arrhythmie - Therapie - der zweite Schritt

Der zweite Schritt des ToVAMI-Konzeptes ist die Therapie ventrikulärer Arrhythmien (VA-Therapie). Die VA-Therapie besteht aus einer VT-Ablation oder einer antiarrhythmischen Therapie.

Die antiarrhythmische Therapie bestand in unserer Studie am häufigsten aus einer Amiodaron-Therapie. Dies stimmt mit früheren Studien überein, in denen Amiodaron das wirksamste Medikament gegen VT/VF-Rezidive war [147].

Studien haben gezeigt, dass sowohl Antiarrhythmika als auch die VT-Ablation das Risiko einer rezidivierenden VT bei ICD-Trägern im Vergleich zur medizinischen Kontrolltherapie reduzieren, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen nachgewiesen wurde. Die signifikante Reduktion der rezidivierenden VT-Episoden scheint nicht zu einem Mortalitätsvorteil zu führen [148].

In unserer Studie war Amiodaron die am häufigsten eingesetzte antiarrhythmische Therapie in der retrospektiven Gruppe und die einzige antiarrhythmische Therapie in der prospektiven Gruppe. In der retrospektiven Gruppe wurde Amiodaron bei 115 (19%) eingesetzt, während Sotalol und Flecainid bei 20 (3,3%) bzw. 18 (3%) Patienten eingesetzt wurden.

Amiodaron wird in der Vaughan-Williams-Klassifikation der Klasse III zugeordnet, die aus Kaliumkanalblockern besteht. Amiodaron kann jedoch auch Natriumkanäle blockieren und auch als Betablocker oder Kalziumkanalblocker wirken [149]. Santangeliet al. legten in einer aktuellen Metaanalyse nahe, dass die Behandlung mit Amiodaron zu einer erhöhten Mortalität bei ICD-Patienten führen kann [148]. Dies könnte damit zu erklären sein, dass die Langzeitanwendung von Amiodaron mit Nebenwirkungen verbunden ist und den Einsatz dieses Medikaments einschränkt. Zu

den Nebenwirkungen gehören unter anderen Hornhautablagerungen, Photosensibilität, Lungen- und Hepatotoxizität sowie Schilddrüsenstörungen [150]. Eine Amiodaron-Therapie wurde bei 115 Patienten in der retrospektiven und 15 Patienten in der prospektiven Gruppe eingesetzt (19% vs 40%, $p = 0,003$).

Obwohl Sotalol eine Wirkung gegen das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien zeigt, hat es relevante proarrhythmische Effekte und verbessert die Mortalität nicht [144]. Darüber hinaus zeigte die "Survival With Oral d-Sotalol - Studie" (SWORD- Studie), dass D-Sotalol die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht [151]. Das Einsetzen einer Sotalol-Therapie bei Patienten mit hochgradig reduziertem Ejektionsfraktion wird aufgrund der Möglichkeit des Auftretens einer kardialen Dekompensation nicht empfohlen [31]. Daher ist der Einsatz der Sotalol-Therapie bei den ICD-Patienten insbesondere bei primärprophylaktischer Indikation und reduzierter Ejektionsfraktion in dieser Studie eingeschränkt. Laut der OPTIC-Studie reduziert Sotalol ICD-Schocks. Amiodaron und β -Blocker erwiesen sich jedoch als effektiver in der Reduktion von ICD-Schocks im Vergleich zu Sotalol allein, haben aber ein erhöhtes Risiko für medikamentenbedingte Nebenwirkungen [147].

Eine Flecainid-Therapie wurde in unserem Patientenkollektiv selten eingesetzt. In der retrospektiven Gruppe erhielten 19 (3%) Patienten mit erstem adäquatem Schock eine Flecainid-Therapie. In der "Cardiac Arrhythmia Suppression Trial" (CAST-Studie) führte die Behandlung von Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte mit Flecainid zu einer erhöhten Mortalität trotz Reduktion der ventrikulären Arrhythmien [152]. Basierend auf der CAST-Studie ist Flecainid bei Patienten mit Ischämie und vorherigem Myokardinfarkt kontraindiziert und wird bei Patienten mit anderen strukturellen Herzerkrankungen nicht empfohlen. Eine Flecainid-Therapie hat nur bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien ohne oder mit nur leichter struktureller

Herzerkrankung eine Rolle [31]. Dementsprechend wurde Flecainid bei Patienten in der prospektiven Gruppe nie eingesetzt.

Der Vergleich der drei verschiedenen antiarrhythmischen Therapien in unserer Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität und den rezidivierenden Schocks. Derzeit verfügbare Antiarrhythmika haben sich in randomisierten klinischen Studien nicht als wirksam in der Primärbehandlung von Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Tachykardien erwiesen. Nach den aktuellen Leitlinien können Antiarrhythmika vor allem als Zusatztherapie bei der Behandlung bestimmter Patientengruppen wirksam sein [17]. Da eine antiarrhythmische Therapie mit möglichen Nebenwirkungen verbunden ist und eine Amiodaron-Therapie mit zunehmender Dauer mit Nebenwirkungen behaftet ist [17], sollte die Entscheidung über die Einleitung, Fortführung oder Beendigung der Therapie individuell getroffen werden.

Die VT-Ablation hat sich zu einer wichtigen Behandlungsoption für Patienten mit VT entwickelt, insbesondere, wenn Antiarrhythmika unwirksam sind, nicht vertragen werden oder vom Patienten nicht gewünscht sind [31]. Ihre Rolle nach dem Auftreten eines adäquaten ICD-Schocks und der optimale Zeitpunkt für ihre Durchführung bleiben jedoch weiterhin umstritten. In der Regel ist eine Narbe das zugrunde liegende Substrat bei Patienten mit ventrikulärer Tachykardie [153], und monomorphe ventrikuläre Tachykardien haben in der Regel einen identifizierbaren Entstehungsort oder ein Substrat, die gezielt ablatiert werden können [17, 31]. Eine VT-Ablation ist bei polymorphen VT/VF nur dann eine Option, wenn eine auslösende ventrikuläre Extrasystole oder ein Substrat identifiziert werden kann [31].

Die VT-Ablation reduziert nachweislich die Rezidivrate bei Patienten mit monomorphen ventrikulären Tachykardien [63, 65] und sollte daher bei Patienten mit

ischämischer Kardiomyopathie und VT oder bei Patienten mit fehlgeschlagener Amiodarontherapie[33] durchgeführt werden. Patienten mit infarktbedingter Narbe bei ischämischer Kardiomyopathie haben tendenziell ein besseres Ergebnis nach Katheterablation als Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie [62]. Darüber hinaus wird die Katheterablation häufig eingesetzt, um unaufhörliche VT oder elektrische Stürme zu kontrollieren und um rezidivierende anhaltende VT-Episoden zu reduzieren oder zu verhindern [63, 65, 71, 154].

Die "Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs - Studie" (VANISH-Studie) untersuchte ICD-Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, bei denen trotz antiarrhythmischer medikamentöser Therapie eine VT auftrat. Sie zeigte eine geringere Rate des kombinierten primären Endpunkts aus Tod, elektrischem Sturm oder inadäquatem ICD-Schock bei Patienten, die sich einer Katheterablation unterzogen als bei Patienten, die eine Eskalation der antiarrhythmischen medikamentösen Therapie erhielten [33].

Andere Studien bei ICD-Patienten untersuchten hauptsächlich den Effekt der VT-Ablation nach dem Auftreten eines elektrischen Sturms. Die häufigste Tachyarrhythmie bei elektrischen Stürmen ist die monomorphe VT aufgrund einer Myokardnarbe [155]. Eine Meta-Analyse von Nayyar et al. analysierte 39 Publikationen über die Durchführung einer VT-Ablation nach elektrischem Sturm und zeigte, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als einem Jahr eine Überlebensrate von 83% sowie eine Freiheit von VT-Rezidiven von 60% nach VT- Ablation bestand [156].

Aktuelle Leitlinien empfehlen eine Katheterablation oder eine Amiodarontherapie bei rezidivierenden ICD-Schocks und bei unaufhörlichen ventrikulären Tachykardien oder nach einem elektrischen Sturm mit multiplen ICD-Schocks [17]. In einem

Expertenkonsensuspapier wird empfohlen, dass bei ICD-Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und erster Episode einer monomorphen VT eine VT-Ablation erwogen werden sollte, um das Risiko einer rezidivierenden VT oder ICD-Therapie zu reduzieren [73]. Die aktuellen Daten zur Behandlung einer VT-Episode bei ICD-Trägern mittels Katheterablation und antiarrhythmischer Therapie sind jedoch begrenzt. Bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie ist die VT-Ablation nicht die First-Line-Therapie und sollte nur bei Patienten mit rezidivierenden anhaltenden monomorphen VTs, bei denen Antiarrhythmika unwirksam, kontraindiziert oder nicht verträglich sind, und bei Patienten mit elektrischem Sturm, die auf eine medikamentöse Therapie refraktär sind, in Betracht gezogen werden [73].

Der Zeitpunkt der VT-Ablation wurde in der Berliner VT-Studie untersucht, in der eine frühe VT-Ablation im Vergleich zu einer verzögerten Ablationsstrategie nach drei ICD-Schocks weder die Mortalität noch die Hospitalisierung aufgrund von ventrikulären Arrhythmien oder Herzinsuffizienz reduzierte [74]. In der vorliegenden Studie unterschied sich das Ergebnis des Überlebens ohne Rezidiv-Schock nicht zwischen den Patienten, die keine VA-Therapie erhielten und denjenigen, in der eine VT-Ablation durchgeführt oder eine neue antiarrhythmische Therapie begonnen wurde. Es ist jedoch zu beachten, dass die VT-Ablationsgruppe relativ klein und sehr heterogen war. Darüber hinaus haben Patienten, die trotz moderner ICD- Programmierung ICD-Schocks erleiden, schnellere VTs oder VF und sind möglicherweise nicht so gut für eine VT-Ablation geeignet wie Patienten mit ATP- terminierten VTs oder langsamen VTs [73].

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Charakteristika der Patienten, die eine VT-Ablation erhielten und bei denen eine antiarrhythmische Therapie eingesetzt wurde, nicht in Bezug auf Alter, Geschlecht, Ejektionsfraktion und Indikation zur ICD-

Implantation. Ischämische Kardiomyopathie als zugrundeliegende kardiale Erkrankung (79% vs. 56%, $p = 0,004$) und eine vorbestehende Amiodarontherapie (13% vs. 4%, $p = 0,041$) waren häufiger bei Patienten, die eine VT-Ablation erhielten. Die Art der aufgetretenen ventrikulären Arrhythmie unterschied sich nicht zwischen der Ablationsgruppe und der Gruppe, die eine medikamentöse Antiarrhythmitherapie erhielt.

Dies steht im Einklang mit den aktuellen Leitlinien, nach denen bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und einem ICD, bei denen eine erste Episode einer monomorphen VT auftritt, eine Katheterablation in Betracht gezogen werden kann, um das Risiko einer rezidivierenden VT oder ICD-Therapie zu reduzieren [73]. In ähnlicher Weise steht die Durchführung einer VT-Ablation bei Patienten mit vorbestehender Amiodaron-Therapie im Einklang mit den aktuellen Leitlinien und der Empfehlung, dass bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, bei denen trotz chronischer Amiodaron-Therapie eine rezidivierende monomorphe VT auftritt, eine Katheterablation einer Eskalation der antiarrhythmischen Therapie vorzuziehen ist [73].

5.2.3. MI - Medikamentöse und interventionelle prognostische Herzinsuffizienztherapie - der dritte Schritt

Der dritte Schritt im ToVAMI-Konzept ist die Überprüfung der Herzinsuffizienz-Therapie und deren Optimierung. Theoretisch sollte die Herzinsuffizienz-Therapie aller Patienten zum Zeitpunkt der ICD-Implantation oder bei fortschreitender Herzinsuffizienz optimiert werden. Darüber hinaus sollte jeder Kontakt mit ICD-Patienten als Gelegenheit gesehen werden, ihre Behandlung der Herzinsuffizienz zu

optimieren. Es ist jedoch bekannt, dass die Therapieempfehlungen der Leitlinien in der klinischen Praxis nicht immer umgesetzt werden [157]. Beobachtungsstudien haben wiederholt gezeigt, dass Patienten potenziell lebensrettende Therapien nicht erhielten [158-160].

Mögliche Gründe dafür wurden in zahlreichen Studien untersucht, darunter patientenbezogene Faktoren wie Komorbiditäten und Alter, die zu Unverträglichkeit oder Kontraindikationen führen, verantwortliche oder arztbezogene Faktoren wie Abneigung gegen neu empfohlene Medikamente oder die Kombination mehrerer Therapien, Orientierung der Therapie nach Symptomlinderung statt auf Reduktion der Mortalität oder Angst vor möglichen Nebenwirkungen sowie nicht medizinische Gründe wie der Zugang zum Gesundheitssystem oder die Kosten der Therapien [159, 161-163]. Es gibt Hinweise darauf, dass in der klinischen Praxis die Mehrheit der Patienten suboptimale Dosen von ACE-Hemmer erhält [164]. Außerdem ist bekannt, dass die Dosierung von Medikamenten gegen Herzinsuffizienz häufig suboptimal ist [157]. Darüber hinaus werden neue Herzinsuffizienz-Medikamente zugelassen, die die bisherige Herzinsuffizienz-Therapie ergänzen sollten, wie zum Beispiel Sacubitril/Valsartan und die SGLT-2-Inhibitoren [59, 165, 166].

In unserer Studie lag in der retrospektiven Gruppe der Anteil an Patienten, die zum Zeitpunkt des Schocks eine Therapie mit Aldosteronantagonisten erhielten, unter 50%, was sich dadurch erklären lässt, dass in der Gruppe Patienten enthalten waren, die ihren ICD vor dem Jahr 2000 erhalten hatten. Die neu zugelassenen Therapien implizieren die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung eines Optimierungspotentials der Herzinsuffizienz-Therapie und Einleitung wirksamer neuer Therapien. Der Einsatz von Betablockern und ACE-Hemmern/ARB/ARNI in der prospektiven Gruppe stimmt mit den Prozentsätzen in anderen Studien überein [157].

Die etwas höheren Prozentsätze in der retrospektiven Gruppe können möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass die prospektive Gruppe aus Patienten besteht, die insgesamt kränker sind und eher Kontraindikationen für eine Betablocker- oder ACE-Hemmer-Therapie haben.

Komajda et al. zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2019, dass die gute Umsetzung von Leitlinienempfehlungen für fünf primäre Herzinsuffizienz-Therapien mit einer Reduktion der herzinsuffizienzassoziierten Mortalität und eines kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod [167] einherging. Die Ergebnisse einer Metaanalyse klinischer Studien zur Herzinsuffizienz, die zwischen 1987 und 2017 durchgeführt wurden, zeigten, dass die Kombination etablierter Herzinsuffizienz-Medikamenten in den letzten 30 Jahren zu einer progressiven Besserung der Mortalität und der Hospitalisierungsraten bei HFrEF-Patienten geführt hat [168].

Daher fordern unsere Ergebnisse im Einklang mit anderen Studien eine regelmäßige Optimierung der bereits eingenommenen Herzinsuffizienz-Medikation. Diese Optimierung umfasst die Patientenaufklärung, Verbreitung von Leitlinien oder die Verwendung von Protokollen oder Entscheidungshilfen [107, 169, 170].

Die Verbesserung der Prognose der Herzinsuffizienz durch eine Betablockertherapie [52, 53], ACE-Hemmer oder ARB [50, 171, 172] sowie die Gabe eines Aldosteronantagonisten [55, 56] ist gut belegt.

Neben der optimierten medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie gibt es zahlreiche interventionelle Therapien, die bei entsprechender Indikation die Prognose der Herzinsuffizienz verbessern können [20, 58, 79, 81]. Die transfemorale Aortenklappenimplantation verbessert die Mortalität bei Hochrisikopatienten mit

Aortenklappenstenose [173]. In der CASTLE-AF-Studie konnte gezeigt werden, dass die Ablation von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit signifikant niedrigeren Raten an Todesfällen und Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz assoziiert ist als die medikamentöse Therapie. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass es einen Vorteil für die Gesamtmortalität gab, der durch eine signifikant niedrigere Rate an kardiovaskulären Todesfällen in der Ablationsgruppe verursacht wurde. Außerdem konnte die Katheterablation die Ejektionsfraktion verbessern [21].

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass medikamentöse bzw. interventionelle Maßnahmen gegen Herzinsuffizienz ebenso die Rate an ventrikulären Arrhythmien senkt.

Die "Cardiac Resynchronization - Heart Failure - Studie" (CARE-HF-Studie) zeigte, dass die kardiale Resynchronisationstherapie mit einer 36%igen Reduktion der Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Herzinsuffizienz und kardialer Dyssynchronie einhergeht (0.64; 95% CI, 0.48 to 0.85; $P < 0.002$) [20]. Die Ergebnisse der "Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy - Studie" (MADIT-CRT-Studie) zeigen, dass bei Patienten mit leichten Herzinsuffizienzsymptomen, linksventrikulärer Dysfunktion und Linksschenkelblock eine frühe Intervention mit kardialer Resynchronisationstherapie mit einem signifikanten Langzeitüberlebensvorteil verbunden war [80]. Sapp et al. zeigten eine signifikante Reduktion der Inzidenz von ventrikulären Arrhythmien in der kardialen Resynchronisationstherapie-Gruppe im Vergleich zur ICD-Gruppe, mit einer Risikoreduktion von 14% (0,86; 95% CI, 0,74-0,99; $P = 0,044$). Dieser Effekt wurde jedoch bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien in der Vergangenheit nicht beobachtet [174]. Eine Erklärung könnte sein, dass der CRT-D das Fortschreiten

eines arrhythmogenen Substrats verzögert. Sobald aber dieses Substrat entstanden ist, entfällt die antiarrhythmische Wirkung der CRT-Therapie [174].

In der "Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (COAPT) trial" (COAPT-Studie) führte das MitraClip-Verfahren zu einer niedrigeren 2-Jahres- Gesamtmortalität als die alleinige medikamentöse Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und mittelschwerer bis schwerer sekundärer Mitralinsuffizienz, die trotz maximaler Dosen der leitliniengerechten medikamentösen Therapie symptomatisch blieben (29.1% vs. 46.1%; Hazardratio, 0.62; 95% CI, 0.46 to 0.82; $P < 0.001$) [22]. Ledwoch et al. im Jahr 2019 zeigten, dass die katheterbasierte Mitralklappen-Rekonstruktion mit dem MitraClip-Verfahren bei der Mehrzahl der Patienten mit einer reduzierten Prävalenz ventrikulärer Arrhythmien assoziiert war [81]. Eine kleine Untergruppe von Patienten zeigte trotz adäquater Reduktion der Mitralinsuffizienz mit dem MitraClip-Verfahren persistierende oder neu aufgetretene ventrikuläre Tachykardien bei der Nachuntersuchung. Diese Patienten waren durch ein Fortschreiten der Herzinsuffizienz mit Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion gekennzeichnet [81].

In der "Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Nepriysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial" (PARADIGM-HF-Studie), an der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion teilnahmen, ergab, dass die Sacubitri/Valsartan-Therapie der Enalapril-Therapie bei der Senkung der Gesamtmortalität nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten überlegen war. Die Sacubitri/Valsartan-Gruppe hatte ein 16% geringeres Sterberisiko als die Enalapril-Gruppe (0.84; 95% CI, 0.76 to 0.93; $P < 0.001$) [57]. In

einer Studie aus dem Jahr 2019 zeigten Martens et al, dass der Beginn einer Sacubitril/Valsartan-Therapie mit einer geringeren Rate an ventrikulären Arrhythmien und ICD-Therapie assoziiert war. Dieser Effekt auf die Rate an ventrikulären Arrhythmien könnte mit dem kardialen Reverse Remodeling zusammenhängen [165].

In der "Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - Studie" (DAPA-HF-Studie) war bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter Ejektionsfraktion das Risiko eines Todes durch kardiovaskuläre Ursachen bei denjenigen, die Dapagliflozin erhielten, geringer als bei denjenigen, die Placebo erhielten, unabhängig davon, ob ein Diabetes vorlag oder nicht [58]. Die "Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 - Studie" (DECLARE-TIMI 58- Studie) zeigte eine Reduktion der Gesamtmortalität in der Dapagliflozin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Herzinsuffizienz mit eingeschränkter LV-Funktion [175].

In der vorliegenden Studie führte die systematische Anwendung des ToVAMI-Protokolls zu einer 5-fachen Steigerung der Optimierungsrate der Herzinsuffizienzbehandlung. Dies kann teilweise durch die spätere Entwicklung neuer prognostischer Medikamente wie Sacubitril/Vasartan oder die Entwicklung neuer interventioneller Therapien wie Vorhofflimmerablation oder MitraClip erklärt werden, die neue Perspektiven in der Behandlung der Herzinsuffizienz bieten.

Sowohl die Optimierung der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz als auch die interventionelle Optimierung unterschieden sich signifikant zwischen der prospektiven und der retrospektiven Gruppe. Insgesamt wurde die medikamentöse Therapie bei 37 (6,2%) Patienten in der retrospektiven Gruppe gegenüber 15 (42%) Patienten in der prospektiven Gruppe optimiert. Der größte Unterschied bestand in der neuen Herzinsuffizienztherapie mit Valsartan/Sacubitril (0,5% vs 26%, $p < 0,001$).

Die Durchführung von prognostisch relevanten Interventionen war in der prospektiven Gruppe ebenfalls signifikant häufiger. Ein Upgrade auf ein CRT-System wurde bei 5 (0,8%) Patienten und eine Pulmonalvenenisolation bei 4 (0,7%) Patienten in der retrospektiven Gruppe durchgeführt, während die entsprechenden Prozentsätze in der prospektiven Gruppe signifikant höher waren (0,8% vs 18%, $p < 0,001$ bzw. 0,7% vs 5,3% $p = 0,044$). Eine transfemorale Aortenklappenimplantation wurde bei 2 (0,3%) Patienten und ein MitraClip-Eingriff bei 5 (0,8%) Patienten in der retrospektiven Gruppe durchgeführt.

Der ICD-Schock ist ein wichtiger Moment im Verlauf der Herzinsuffizienzbehandlung, nicht nur weil er ein Warnsignal für eine schlechtere Prognose ist, sondern auch weil der Patient und die behandelnden Ärzte hoch motiviert sind, alle empfohlenen Maßnahmen zu ergreifen, um einen weiteren ICD-Schock zu verhindern.

Unsere Daten legen nahe, dass es ein großes Potenzial zur Verbesserung der Herzinsuffizienz-Therapie gibt. Der strukturierte therapeutische Ansatz ermöglicht es, eine adäquate ICD-Therapie als Chance zu nutzen, um bei jedem Patienten das Potenzial zur Verbesserung der Behandlung auszuschöpfen und eine optimale Prognose mit möglichst wenigen Rezidivschocks anzustreben.

5.3. Vergleich zwischen der ToVAMI- und der Kontrollgruppe

Die Anwendung des ToVAMI-Behandlungskonzepts verbesserte die Therapie nach einem adäquaten ICD-Schock und führte zu einer häufigen Erkennung von Triggerfaktoren. Allerdings ist der Vergleich der beiden Gruppen durch unterschiedliche Patientencharakteristika eingeschränkt: Die Basischarakteristika

waren unterschiedlich. Die ToVAMI-Gruppe war deutlich kränker als die Kontrollgruppe. Letzteres könnte eine Folge der neuen Leitlinien zur ICD-Programmierung [176] seit der MADIT-Rit-Studie sein. Patienten erhalten viel häufiger Schocks im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Herzinsuffizienz als Patienten in früheren Zeiten. Optimierte ICD-Programmierungsstrategien wie lange Detektionszeit, optimaler Einsatz der ATP-Therapie und Vermeiden unnötiger ICD-Therapien haben einen großen Einfluss auf das Auftreten von ICD-Schocks [123]. In der vorliegenden Studie wies die retrospektive Gruppe eine niedrigere Detektionszone und eine längere Detektionszeit auf als die prospektive Gruppe, in der die ICD- Programmierung mit den kürzlich empfohlenen ICD-Leitlinien vergleichbar war [123].

Trotz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen war die Anwendung des ToVAMI-Konzepts möglich. Die vorliegende Studie unterstreicht, dass das Auftreten von malignen ventrikulären Tachyarrhythmien und deren Behandlung durch das Zusammenspiel der Faktoren Auslöser, arrhythmogenes Substrat und Progression der Herzinsuffizienz bestimmt werden (Abbildung 20). Ein ähnliches Modell wurde von Kowlgı et al. für den pathophysiologischen Mechanismus ventrikulärer elektrischer Stürme vorgeschlagen, aber die Rolle der Progression der zugrunde liegenden Herzerkrankung wurden im Modell nicht berücksichtigt [94].

Die vorliegende Studie legt nahe, dass die Entwicklung einer ventrikulären Tachykardie ein komplexes Phänomen ist und von drei Faktoren beeinflusst wird, die miteinander in Beziehung stehen und interagieren: Triggerfaktoren, arrhythmogenes Substrat und das Fortschreiten der Herzinsuffizienz (Abbildung 20).

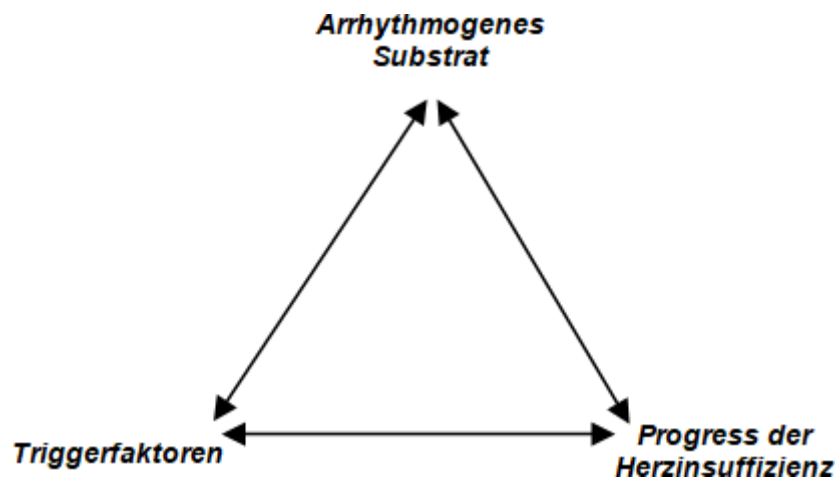


Abbildung 20: Die Triade des ICD-Schocks wird durch das Zusammenspiel der Faktoren Triggerfaktor, arrhythmogenes Substrat und Fortschreiten der Herzinsuffizienz bestimmt.

Das ToVAMI-Konzept greift genau an diesen drei verschiedenen Stellen an, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung von malignen Arrhythmien wichtig sind. Das systematische Screening von Triggern ist ebenso wichtig wie die optimale Behandlung der zugrundeliegenden Herzerkrankung, um rezidivierende ICD-Schocks zu reduzieren. Dies sollte bei jedem Patienten je nach Möglichkeit optimiert werden.

5.3.1. Der Bedarf an Behandlungskonzepten in der klinischen Praxis

Die kürzlich veröffentlichten ESC-Leitlinien zum Vorhofflimmern betonen die praktische Anwendung von Akronymen zur strukturierten Analyse und Therapie von Vorhofflimmern [177]. Akronyme wie ToVAMI und ICD-STEMi können helfen, das

Management von Patienten mit geeigneten ICD-Schocks zu verbessern. ICD-STEMi erinnert unweigerlich an das Wort STEMI. Nicht nur die Anfangsbuchstaben bezeichnen eine entsprechende Triggergruppe, sondern das Wort STEMI im Akronym ICD-STEMi soll die Botschaft vermitteln, dass der ICD-Schock der STEMI des ICD ist und eine Notfallsituation bezeichnet, die einen sehr starken prognostischen Einfluss auf den weiteren Verlauf hat. Schnelles und genaues Handeln ist hier direkt gefordert.

Die Anwendung des ToVAMI-Behandlungskonzepts führte zu einer bemerkenswert höheren Optimierungsrate der medikamentösen oder interventionellen prognostischen Herzinsuffizienztherapie. Die vorliegende Studie zeigt, dass Patienten mit geeignetem ICD-Schock eine gründliche Beurteilung der zugrundeliegenden Herzerkrankung und eine Bewertung der verschiedenen modernen Behandlungsmöglichkeiten in der Herzinsuffizienztherapie benötigen. Es soll an dieser Stelle betont werden, dass sich das klinische Profil von Herzinsuffizienz-Patienten mit einer alternden Bevölkerung und der Zunahme von multiplen Komorbiditäten verändert, was alle drei oben genannten Faktoren auf vielfältige Weise beeinflusst. Das Vorhandensein vieler Komorbiditäten führt zu Situationen wie Operationen oder Infektionen, die zum Triggerfaktor Stress gezählt werden können, aber auch zu Elektrolytstörungen. Polypharmazie, die aus der Multimorbidität der Patienten resultiert, ist ebenfalls ein häufiger Faktor, der zu Incompliance führt. Komorbiditäten tragen ebenfalls häufig zur Progression der Herzinsuffizienz bei.

Damit wird deutlich, dass die Behandlung dieser Patienten bereits jetzt, aber im Laufe der Jahre noch komplexer und anspruchsvoller werden wird. Diese Tatsache wird durch die Veränderung der Charakteristika der Tachyarrhythmie und der Patienten, die einen Schock erhalten, begünstigt.

5.3.2. Limitationen der Studie

Da es sich bei der aktuellen Studie um ein monozentrisches Register handelt, können unsere Beobachtungen und Schlussfolgerungen nicht unbedingt verallgemeinert werden. Die ICDs wurden über einen langen Zeitraum von 2000 bis 2020 implantiert, so dass die Entwicklung und Ausweitung von Leitlinien für die ICD-Implantation, die Geräteprogrammierung und die pharmakologische Behandlung von Arrhythmien zu einer heterogenen Population geführt haben. Nichtsdestotrotz war die Anwendung des ToVAMI-Konzepts in der aktuellen ICD-Population praktikabel und könnte in Zukunft mit der Entwicklung neuer Therapien für Herzinsuffizienz an Relevanz gewinnen. Die vorliegende Studie konzentrierte sich nur auf Patienten mit ICD- Schocks. Ob das ToVAMI-Konzept auch für Patienten mit ATP-terminierten VTs oder langsamen VTs geeignet ist, sollte in zukünftigen Studien evaluiert werden.

6. Zusammenfassung

Das ToVAMI-Konzept ist ein neu entwickeltes Konzept für die Behandlung von Patienten mit adäquaten ICD-Schocks. Der erste Schritt sollte die Überprüfung und Optimierung von Triggern darstellen, die das Auftreten des ICD-Schocks verursacht oder begünstigt haben. Mögliche Triggerfaktoren lassen sich unter dem Akronym ICD-STEMi zusammenfassen und umfassen: Ischämie, Compliance-Probleme, Dekompensation, Stress, technische Probleme, elektrolytische und endokrine Störungen sowie Medikamentenintoxikation. Ein Triggerfaktor wurde bei fast einem Drittel der Patienten in der retrospektiven Gruppe gefunden, während der Prozentsatz in der prospektiven Gruppe doppelt so hoch war (28% vs 57%, $p < 0,001$). Der häufigste Triggerfaktor in beiden Gruppen war die kardiale Dekompensation zum Zeitpunkt des adäquaten Schocks, die in der prospektiven Gruppe dreimal so häufig auftrat wie in der retrospektiven Gruppe (34% vs 11%, $p < 0,001$).

Nach der Triggeroptimierung sollte geklärt werden, ob die Möglichkeit einer Therapieoptimierung der Herzinsuffizienz besteht. Dazu gehören bewährte prognostisch relevante Maßnahmen, sowohl medikamentöse als auch interventionelle. Letztlich sollte individuell abgewogen werden, ob eine Modifikation des arrhythmogenen Substrats durch eine VA-Therapie vorgenommen werden sollte.

Durch die Verwendung des ToVAMi-Konzepts konnte nachweislich die Therapie nach einem ICD-Schock verbessert werden. Der Nachweis eines Triggerfaktors war in der prospektiven Gruppe doppelt so hoch wie in der retrospektiven Gruppe (28% vs 57%, $p < 0,001$). Nach Anwendung des TOVAMI-Konzepts wurde in der prospektiven Gruppe signifikant häufiger eine medikamentöse oder interventionelle Optimierung der Herzinsuffizienztherapie vorgenommen als in der retrospektiven Gruppe (13% vs

53%, $p < 0,001$). Ebenfalls höher war der Anteil der Patienten, bei denen eine VA-Therapie durchgeführt wurde (30% vs. 55%, $p = 0,001$).

Ob das ToVAMI-Konzept zu einer Verbesserung der Mortalität oder einer Reduktion der Inzidenz von rezidivierenden ICD-Schocks führt, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Literaturverzeichnis

1. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI. *Standby automatic defibrillator. An approach to prevention of sudden coronary death.* Arch Intern Med, 1970. **126**(1): p. 158-61.
2. Lown B, Axelrod P. *Implanted standby defibrillators.* Circulation, 1972. **46**(4): p. 637-9.
3. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML. *Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings.* N Engl J Med, 1980. **303**(6): p. 322-4.
4. 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, 1997. **337**(22): p. 1576-83.
5. 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, 2000. **101**(11): p. 1297-302.
6. 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, 2000. **102**(7): p. 748-54.
7. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. *Meta-analysis*

of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J, 2000. **21**(24): p. 2071-8.

8. 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 HJZipes DP. *Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J, 2001. **22**(16): p. 1374-450.

9. 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, 2005. **352**(3): p. 225-37.

10. 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, 2002. **346**(12): p. 877-83.

11. Markewitz A. Bundesfachgruppe Herzschrittmacher und D. [*Annual report 2018 of the German pacemaker and defibrillator registry-part 1: cardiac pacemakers : Working group on cardiac pacemakers and cardioverter-defibrillators at IQTIG- Institute for Quality Assurance and Transparency in Healthcare*]. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2020.

12. Bhargava K, Arora V, Jaswal A, Vora A. Indian Heart Rhythm S. *Premature battery depletion with St. Jude Medical ICD and CRT-D devices: Indian Heart Rhythm Society Guidelines for physicians*. Indian Heart J, 2019. **71**(1): p. 12-14.
13. Zeitler EP, Patel D, Hasselblad V, Sanders GD, Al-Khatib SM. *Complications from prophylactic replacement of cardiac implantable electronic device generators in response to United States Food and Drug Administration recall: A systematic review and meta-analysis*. Heart Rhythm, 2015. **12**(7): p. 1558-64.
14. 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, 2008. **359**(10): p. 1009-17.
15. Kleemann T, Strauss M, Kouraki K, Werner N, Zahn R. *Prognostic relevance of new onset arrhythmia and ICD shocks in primary prophylactic ICD patients*. Clin Res Cardiol, 2020. **109**(1): p. 89-95.
16. Klein HU, Nisam S. *Michel Mirowski and the beginning of a new era of fighting sudden arrhythmic death*. Herzschriltmacherther Elektrophysiol, 2015. **26**(2): p. 61-9.
17. 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: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by:*

Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J, 2015. **36**(41): p. 2793-2867.

18. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, Meyer TE, Jones PW, Boehmer JP. *Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study*. Circulation, 2010. **122**(23): p. 2359-67.

19. Kamphuis HC, de Leeuw JR, Derksen R, Hauer RN, Winnubst JA. *Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study*. Europace, 2003. **5**(4): p. 381-9.

20. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure Study I. *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. N Engl J Med, 2005. **352**(15): p. 1539-49.

21. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D, Investigators C-A. *Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure*. N Engl J Med, 2018. **378**(5): p. 417-427.

22. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, Investigators C. *Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure*. N Engl J Med, 2018. **379**(24): p. 2307-2318.

23. 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, 1996. **335**(26): p. 1933-40.

24. 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, 1999. **341**(25): p. 1882-90.

25. 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, 2004. **351**(24): p. 2481-8.

26. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic 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, 2009. **361**(15): p. 1427-36.

27. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger JK, Kuck KH. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation, 2002. **105**(12): p. 1453-8.

28. 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, 2004. **350**(21): p. 2151-8.

29. 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, 2016. **375**(13): p. 1221-30.

30. Golwala H, Bajaj NS, Arora GA, Arora P. *Implantable Cardioverter-Defibrillator for Nonischemic Cardiomyopathy: An Updated Meta-Analysis.* Circulation, 2017. **135**(2): p. 201-203.

31. 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 R, Page RL. *2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.* Heart Rhythm, 2018. **15**(10): p. e190-e252.

32. Buxton AE, Calkins H, Callans DJ, DiMarco JP, Fisher JD, Greene HL, Haines DE, Hayes DL, Heidenreich PA, Miller JM, Poppas A, Prystowsky EN, Schoenfeld MH, Zimetbaum PJ, Heidenreich PA, Goff DC, Grover FL, Malenka DJ, Peterson ED, Radford MJ, Redberg RF, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: a report of the American College of*

Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (ACC/AHA/HRS Writing Committee to Develop Data Standards on Electrophysiology). J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(11): p. 2360-96.

33. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, Thibault B, Rivard L, Gula L, Leong-Sit P, Essebag V, Nery PB, Tung SK, Raymond JM, Sterns LD, Veenhuyzen GD, Healey JS, Redfearn D, Roux JF, Tang AS. *Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs.* N Engl J Med, 2016. **375**(2): p. 111-21.

34. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, Daubert JP, McNitt S, Andrews ML, Elkin AD. *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator.* Circulation, 2004. **110**(25): p. 3760-5.

35. Pedersen SS, den Broek KC, Theuns DA, Erdman RA, Alings M, Meijer A, Jordaens L, Denollet J. *Risk of chronic anxiety in implantable defibrillator patients: a multi-center study.* Int J Cardiol, 2011. **147**(3): p. 420-3.

36. Sears SF, Jr, Conti JB. *Quality of life and psychological functioning of icd patients.* Heart, 2002. **87**(5): p. 488-93.

37. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, Schuger C, Steinberg JS, Higgins SL, Wilber DJ, Klein H, Andrews ML, Hall WJ, Moss AJ. *Investigators MI. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact.* J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(14): p. 1357-65.

38. van Rees JB, Borleffs CJ, de Bie MK, Stijnen T, van Erven L, Bax JJ, Schalij MJ. *Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality.* J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(5): p. 556-62.
39. Larsen GK, Evans J, Lambert WE, Chen Y, Raitt MH. *Shocks burden and increased mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients.* Heart Rhythm, 2011. **8**(12): p. 1881-6.
40. Sweeney MO, Sherfese L, DeGroot PJ, Wathen MS, Wilkoff BL. *Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients.* Heart Rhythm, 2010. **7**(3): p. 353-60.
41. Hurst TM, Hinrichs M, Breidenbach C, Katz N, Waldecker B. *Detection of myocardial injury during transvenous implantation of automatic cardioverter-defibrillators.* J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(2): p. 402-8.
42. 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, 2012. **367**(24): p. 2275-83.
43. Schwab JO, Gasparini M, Lunati M, Proclemer A, Kaup B, Santi E, Ligorio G, Klersy C, J DES, Okreglicki A, Arenal A, Wijffels M, Lemke B. *Avoid delivering therapies for nonsustained fast ventricular tachyarrhythmia in patients with implantable cardioverter/defibrillator: the ADVANCE III Trial.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. **20**(6): p. 663-6.

44. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JB, Hersi A, Gulaj M, Wijfels MC, Santi E, Manotta LArenal A. *Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial.* JAMA, 2013. **309**(18): p. 1903-11.
45. Kleemann T, Hochadel M, Strauss M, Skarlos A, Seidl KZahn R. *Comparison between atrial fibrillation-triggered implantable cardioverter-defibrillator (ICD) shocks and inappropriate shocks caused by lead failure: different impact on prognosis in clinical practice.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2012. **23**(7): p. 735-40.
46. Benza RL, Tallaj JA, Felker GM, Zabel KM, Kao W, Bourge RC, Pearce D, Leimberger JD, Borzak S, O'Connor C M, Gheorghiade MInvestigators O-C. *The impact of arrhythmias in acute heart failure.* J Card Fail, 2004. **10**(4): p. 279-84.
47. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen CPoole-Wilson P. *Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET.* Eur Heart J, 2005. **26**(13): p. 1303-8.
48. Biton Y, Daimee UA, Baman JR, Kutiyifa V, McNitt S, Polonsky B, Zareba WGoldenberg I. *Prognostic Importance of Defibrillator-Appropriate Shocks and Antitachycardia Pacing in Patients With Mild Heart Failure.* J Am Heart Assoc, 2019. **8**(6): p. e010346.
49. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, Investigators CCommittees. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic*

function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet, 2003. **362**(9386): p. 772-6.

50. Group CTS. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS).* N Engl J Med, 1987. **316**(23): p. 1429-35.

51. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr, Cohn JN. *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions.* N Engl J Med, 1992. **327**(10): p. 685- 91.

52. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial.* Lancet, 1999. **353**(9146): p. 9-13.

53. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).* Lancet, 1999. **353**(9169): p. 2001-7.

54. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghide M, Aschermann M, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Krum H, Mukherjee R, Vincent J, Investigators E. *Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(3): p. 425-31.

55. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure ESURVIVAL Study I. *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients*

with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med, 2003. **348**(14): p. 1309-21.

56. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky JWittes J. *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.* N Engl J Med, 1999. **341**(10): p. 709-17.

57. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P- HCommittees. *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.* N Engl J Med, 2014. **371**(11): p. 993-1004.

58. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, Committees D-HTInvestigators. *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.* N Engl J Med, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.

59. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi D-J, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca H-P, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde M-F, Spinar J,

Squire I, Taddei S, Wanner CZannad F. *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*. New England Journal of Medicine, 2020.

60. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L Daubert JC. *Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(6): p. 628-34.

61. Dinov B, Arya A, Bertagnolli L, Schirripa V, Schoene K, Sommer P, Bollmann A, Rolf SHindricks G. *Early referral for ablation of scar-related ventricular tachycardia is associated with improved acute and long-term outcomes: results from the Heart Center of Leipzig ventricular tachycardia registry*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014. **7**(6): p. 1144-51.

62. Dinov B, Fiedler L, Schonbauer R, Bollmann A, Rolf S, Piorkowski C, Hindricks GArya A. *Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study*. Circulation, 2014. **129**(7): p. 728-36.

63. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PSgroup Vs. *Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2010. **375**(9708): p. 31-40.

64. Proietti R, Essebag V, Beardsall J, Hache P, Pantano A, Wulffhart Z, Jutta R, Tsang B, Joza J, Nascimento T, Pegoraro V, Khaykin YVerma A. *Substrate-guided*

ablation of haemodynamically tolerated and intolerated ventricular tachycardia in patients with structural heart disease: effect of cardiomyopathy type and acute success on long-term outcome. Europace, 2015. **17**(3): p. 461-7.

65. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME. *Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy.* N Engl J Med, 2007. **357**(26): p. 2657-65.

66. Tung R, Vaseghi M, Frankel DS, Vergara P, Di Biase L, Nagashima K, Yu R, Vangala S, Tseng CH, Choi EK, Khurshid S, Patel M, Mathuria N, Nakahara S, Tzou WS, Sauer WH, Vakil K, Tedrow U, Burkhardt JD, Tholakanahalli VN, Saliaris A, Dickfeld T, Weiss JP, Bunch TJ, Reddy M, Kanmanthareddy A, Callans DJ, Lakkireddy D, Natale A, Marchlinski F, Stevenson WG, Della Bella P, Shivkumar K. *Freedom from recurrent ventricular tachycardia after catheter ablation is associated with improved survival in patients with structural heart disease: An International VT Ablation Center Collaborative Group study.* Heart Rhythm, 2015. **12**(9): p. 1997-2007.

67. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, Furniss S, Kuhlkamp V, Lacroix D, C DEC, Almendral J, Caponi D, Kuck KH, Kottkamp H. *Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-study.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. **21**(1): p. 47-53.

68. Marchlinski FE, Haffajee CI, Beshai JF, Dickfeld TL, Gonzalez MD, Hsia HH, Schuger CD, Beckman KJ, Bogun FM, Pollak SJ, Bhandari AK. *Long-Term Success of Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation of Sustained Ventricular Tachycardia: Post-Approval THERMOCOOL VT Trial.* J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(6): p. 674-683.

69. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, Gonzalez MD, Worley SJ, Daoud EG, Hwang C, Schuger C, Bump TE, Jazayeri M, Tomassoni GF, Kopelman HA, Soejima K, Nakagawa H. Multicenter Thermocool VTATI. *Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial*. *Circulation*, 2008. **118**(25): p. 2773- 82.
70. Arya A, Bode K, Piorkowski C, Bollmann A, Sommer P, Gaspar T, Wetzel U, Husser D, Kottkamp H, Hindricks G. *Catheter ablation of electrical storm due to monomorphic ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy: acute results and its effect on long-term survival*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010. **33**(12): p. 1504-9.
71. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, Riva S, Moltrasio M, Cireddu M, Veglia F, Della Bella P. *Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study*. *Circulation*, 2008. **117**(4): p. 462-9.
72. Muser D, Liang JJ, Pathak RK, Magnani S, Castro SA, Hayashi T, Garcia FC, Supple GE, Riley MP, Lin D, Dixit S, Zado ES, Frankel DS, Callans DJ, Marchlinski F, Santangeli P. *Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Electrical Storm in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Compared With Ischemic Cardiomyopathy*. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017. **3**(7): p. 767-778.
73. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P,

d'Avila A, Deal BJ, Bella PD, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Saenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Jr., Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma NZeppenfeld K. *2019 HRS/EHRA/APHRS/LAQRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary*. *J Arrhythm*, 2020. **36**(1): p. 1-58.

74. Willems S, Tilz RR, Steven D, Kaab S, Wegscheider K, Geller L, Meyer C, Heeger CH, Metzner A, Sinner MF, Schluter M, Nordbeck P, Eckardt L, Bogossian H, Sultan A, Wenzel B, Kuck KHInvestigators BV. *Preventive or Deferred Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Defibrillator (BERLIN VT): A Multicenter Randomized Trial*. *Circulation*, 2020. **141**(13): p. 1057-1067.

75. Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R, Gent M, Israel CW, Fain E, Champagne JConnolly SJ. *Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial*. *Circulation*, 2006. **114**(2): p. 104-9.

76. *Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials*. *Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators*. *Lancet*, 1997. **350**(9089): p. 1417-24.

77. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG, Gent M, Janse MJ, Dorian PFrangin G. *Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT*

(*Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial*) databases. *The EMIAT and CAMIAT Investigators*. *Circulation*, 1999. **99**(17): p. 2268-75.

78. AlJaroudi WA, Refaat MM, Habib RH, Al-Shaar L, Singh M, Gutmann R, Bloom HL, Dudley SC, Ellinor PT, Saba SF, Shalaby AA, Weiss R, McNamara DM, Halder I, London B. Genetic Risk Assessment of Defibrillator Events I. *Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers on appropriate implantable cardiac defibrillator shock in patients with severe systolic heart failure (from the GRADE Multicenter Study)*. *Am J Cardiol*, 2015. **115**(7): p. 924-31.

79. de Diego C, Gonzalez-Torres L, Nunez JM, Centurion Inda R, Martin-Langerwerf DA, Sangio AD, Chochowski P, Casasnovas P, Blazquez JCA, Almendral J. *Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices*. *Heart Rhythm*, 2018. **15**(3): p. 395- 402.

80. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. *Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(18): p. 1694-701.

81. Ledwoch J, Nommensen A, Keelani A, Meyer-Saraei R, Stiermaier T, Saad M, Poss J, Desch S, Tilz R, Thiele H, Eitel C. *Impact of transcatheter mitral valve repair on ventricular arrhythmias*. *Europace*, 2019. **21**(9): p. 1385-1391.

82. Burg MM, Lampert R, Joska T, Batsford W, Jain D. *Psychological traits and emotion-triggering of ICD shock-terminated arrhythmias*. *Psychosom Med*, 2004. **66**(6): p. 898-902.
83. Gorenek B, Blomstrom Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, Kirchhof P, Kuck KH, Kudaiberdieva G, Lin T, Raviele A, Santini M, Tilz RR, Valgimigli M, Vos MA, Vrints C, Zeymer U, Lip GY, Potpara T, Fauchier L, Sticherling C, Roffi M, Widimsky P, Mehilli J, Lettino M, Schiele F, Sinnaeve P, Boriani G, Lane DS, Savelieva I. *Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force*. *Europace*, 2014. **16**(11): p. 1655-73.
84. Mishkin JD, Saxonhouse SJ, Woo GW, Burkart TA, Miles WM, Conti JB, Schofield RS, Sears SF, Aranda JM, Jr. *Appropriate evaluation and treatment of heart failure patients after implantable cardioverter-defibrillator discharge: time to go beyond the initial shock*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(22): p. 1993-2000.
85. Wood MA, Simpson PM, Stambler BS, Herre JM, Bernstein RC, Ellenbogen KA. *Long-term temporal patterns of ventricular tachyarrhythmias*. *Circulation*, 1995. **91**(9): p. 2371-7.
86. Hohnloser SH, Al-Khalidi HR, Pratt CM, Brum JM, Tatla DS, Tchou P, Dorian P, Investigators SHIEWA. *Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(24): p. 3027-32.

87. Credner SC, Klingenheben T, Mauss O, Sticherling CHohnloser SH. *Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(7): p. 1909-15.
88. Exner DV, Pinski SL, Wyse DG, Renfroe EG, Follmann D, Gold M, Beckman KJ, Coromilas J, Lancaster S, Hallstrom APDefibrillators AIAVI. *Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial*. Circulation, 2001. **103**(16): p. 2066-71.
89. Gao DSapp JL. *Electrical storm: definitions, clinical importance, and treatment*. Curr Opin Cardiol, 2013. **28**(1): p. 72-9.
90. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggreffe M, Della-Bella P, Dickfeld T, Dorian P, Huikuri H, Kim YH, Knight B, Marchlinski F, Ross D, Sacher F, Sapp J, Shivkumar K, Soejima K, Tada H, Alexander ME, Triedman JK, Yamada T, Kirchhof P, Lip GY, Kuck KH, Mont L, Haines D, Indik J, Dimarco J, Exner D, Iesaka Y, Savelieva IEp-Europace UK. *EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias*. Heart Rhythm, 2014. **11**(10): p. e166-96.
91. Braunschweig F, Boriani G, Bauer A, Hatala R, Herrmann-Lingen C, Kautzner J, Pedersen SS, Pehrson S, Ricci RSchalij MJ. *Management of patients receiving implantable cardiac defibrillator shocks: recommendations for acute and long-term patient management*. Europace, 2010. **12**(12): p. 1673-90.
92. Gehi AK, Mehta DGomes JA. *Evaluation and management of patients after implantable cardioverter-defibrillator shock*. JAMA, 2006. **296**(23): p. 2839-47.

93. Bradfield J, Tung R, Boyle NG, Shivkumar K. *Managing patients with ICD shocks and programming tachycardia therapies during acute heart failure syndromes*. *Heart Fail Rev*, 2011. **16**(5): p. 449-56.
94. Kowligi GN, Cha YM. *Management of ventricular electrical storm: a contemporary appraisal*. *Europace*, 2020. **22**(12): p. 1768-1780.
95. Schade A, Nentwich K, Muller P, Krug J, Kerber SD, Deneke T. *[Electrical storm in the emergency room: clinical pathways]*. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2014. **25**(2): p. 73-81.
96. Verma A, Kilicaslan F, Marrouche NF, Minor S, Khan M, Wazni O, Burkhardt JD, Belden WA, Cummings JE, Abdul-Karim A, Saliba W, Schweikert RA, Tchou PJ, Martin DN, Natale A. *Prevalence, predictors, and mortality significance of the causative arrhythmia in patients with electrical storm*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004. **15**(11): p. 1265-70.
97. Lombardi F, Verrier RL, Lown B. *Relationship between sympathetic neural activity, coronary dynamics, and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion*. *Am Heart J*, 1983. **105**(6): p. 958-65.
98. Perzanowski CP, Pai SM. *Electrical storm after coronary artery bypass grafting due to a kinked left internal mammary artery graft*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004. **27**(4): p. 545-6.
99. Marketou ME, Simantirakis EN, Manios EG, Vardas PE. *Electrical storm due to amiodarone induced thyrotoxicosis in a young adult with dilated cardiomyopathy: thyroidectomy as the treatment of choice*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001. **24**(12): p. 1827-8.

100. Greene M, Newman D, Geist M, Paquette M, Heng DDorian P. *Is electrical storm in ICD patients the sign of a dying heart? Outcome of patients with clusters of ventricular tachyarrhythmias.* *Europace*, 2000. **2**(3): p. 263-9.
101. Brugada J, Aguinaga L, Mont L, Betriu A, Mulet JSanz G. *Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic phase of a myocardial infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome.* *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(2): p. 529-33.
102. Berntsen RF, Gunnes P, Lie MRasmussen K. *Surgical revascularization in the treatment of ventricular tachycardia and fibrillation exposed by exercise-induced ischaemia.* *Eur Heart J*, 1993. **14**(10): p. 1297-303.
103. Rasmussen K, Lunde PILie M. *Coronary bypass surgery in exercise-induced ventricular tachycardia.* *Eur Heart J*, 1987. **8**(5): p. 444-8.
104. Kelly P, Ruskin JN, Vlahakes GJ, Buckley MJ, Jr., Freeman CSGaran H. *Surgical coronary revascularization in survivors of prehospital cardiac arrest: its effect on inducible ventricular arrhythmias and long-term survival.* *J Am Coll Cardiol*, 1990. **15**(2): p. 267-73.
105. Manolis AS, Rastegar HEstes NA, 3rd. *Effects of coronary artery bypass grafting on ventricular arrhythmias: results with electrophysiological testing and long-term follow-up.* *Pacing Clin Electrophysiol*, 1993. **16**(5 Pt 1): p. 984-91.
106. Geelen P, Primo J, Wellens FBrugada P. *Coronary artery bypass grafting and defibrillator implantation in patients with ventricular tachyarrhythmias and ischemic heart disease.* *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999. **22**(8): p. 1132-9.

107. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Pieper K, Sun JL, Yancy CW, Young JB, Investigators O-HHospitals. *Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF)*. Arch Intern Med, 2007. **167**(14): p. 1493-502.
108. Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, Pratibhu P, Stevenson LW, Desai AS. *Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity*. J Card Fail, 2011. **17**(7): p. 527-32.
109. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dzungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. *Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial*. Lancet, 2019. **393**(10166): p. 61-73.
110. Lainscak M, Milinkovic I, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD, Laroche C, Ferrari R, Coats AJS, McDonagh T, Filippatos G, Maggioni AP, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Simic D, Asanin M, Eicher JC, Yilmaz MB, Seferovic PM, European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry Investigators G. *Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry*. Eur J Heart Fail, 2020. **22**(1): p. 92-102.

111. Lampert R, Joska T, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA, Jain D. *Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia*. *Circulation*, 2002. **106**(14): p. 1800-5.
112. Zarse M, Bogossian H, Lemke B. [*Electrical storm in ICD patients: prevention and treatment*]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2014. **25**(2): p. 66-72.
113. Fries R, Heisel A, Huwer H, Nikoloudakis N, Jung J, Schafers HJ, Schieffer HO, Zbek C. *Incidence and clinical significance of short-term recurrent ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillator*. *Int J Cardiol*, 1997. **59**(3): p. 281-4.
114. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM. *Treating electrical storm : sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy*. *Circulation*, 2000. **102**(7): p. 742-7.
115. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC, Friedman R, Benson HM, Muller JE. *Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators*. *Circulation*, 1995. **92**(7): p. 1720-5.
116. Moller J, Hallqvist J, Diderichsen F, Theorell T, Reuterwall CA, Ahlbom A. *Do episodes of anger trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP)*. *Psychosom Med*, 1999. **61**(6): p. 842-9.
117. Linden W, Stossel CM, Maurice J. *Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis*. *Arch Intern Med*, 1996. **156**(7): p. 745-52.

118. Pinski SL, Fahy GJ. *The proarrhythmic potential of implantable cardioverter-defibrillators*. *Circulation*, 1995. **92**(6): p. 1651-64.
119. Gasparini M, Menozzi C, Proclemer A, Landolina M, Iacopino S, Carboni A, Lombardo E, Regoli F, Biffi M, Burrone V, Denaro A, Boriani G. *A simplified biventricular defibrillator with fixed long detection intervals reduces implantable cardioverter defibrillator (ICD) interventions and heart failure hospitalizations in patients with non-ischaemic cardiomyopathy implanted for primary prevention: the RELEVANT [Role of long detection window programming in patients with Left Ventricular dysfunction, Non-ischemic etiology in primary prevention treated with a biventricular ICD] study*. *Eur Heart J*, 2009. **30**(22): p. 2758-67.
120. 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*, 2008. **52**(7): p. 541-50.
121. Scott PA, Silberbauer J, McDonagh T, Murgatroyd FD. *Impact of prolonged implantable cardioverter-defibrillator arrhythmia detection times on outcomes: a meta-analysis*. *Heart Rhythm*, 2014. **11**(5): p. 828-35.
122. Geller JC, Wohrle A, Busch M, Elsasser A, Kleemann T, Birkenhauer F, Bramlage P, Veltmann C. *Reduction of inappropriate implantable cardioverter-defibrillator therapies using enhanced supraventricular tachycardia discriminators: the ReduceIT study*. *J Interv Card Electrophysiol*, 2020.

123. Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, Wilkoff BL. *2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing*. Heart Rhythm, 2020. **17**(1): p. e220-e228.
124. Dallaglio PD, Anguera I, Martinez Ferrer JB, Perez L, Vinolas X, Porres JM, Fontenla A, Alzueta J, Martinez JG, Rodriguez A, Basterra NS, Sabate X. *Shock Reduction With Antitachycardia Pacing Before and During Charging for Fast Ventricular Tachycardias in Patients With Implantable Defibrillators*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018. **71**(9): p. 709-717.
125. Catanchin A, Anderson L, Jones S, Ward D. *When life-saving devices terminate life*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. **19**(3): p. 316-8.
126. Swerdlow CD, Gunderson BD, Ousdigian KT, Abeyratne A, Sachanandani H, Ellenbogen KA. *Downloadable software algorithm reduces inappropriate shocks caused by implantable cardioverter-defibrillator lead fractures: a prospective study*. Circulation, 2010. **122**(15): p. 1449-55.
127. Michaels RD, Hays JH, O'Brian JT, Shakir KM. *Pheochromocytoma associated ventricular tachycardia blocked with atenolol*. J Endocrinol Invest, 1990. **13**(11): p. 943-7.
128. Nazari MA, Rosenblum JS, Haigney MC, Rosing DR, Pacak K. *Pathophysiology and Acute Management of Tachyarrhythmias in Pheochromocytoma: JACC Review Topic of the Week*. J Am Coll Cardiol, 2020. **76**(4): p. 451-464.

129. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. *Suboptimal glycemic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in a high-risk population.* Pacing Clin Electrophysiol, 2006. **29**(1): p. 9-14.
130. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. *Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk.* Diabetes, 2014. **63**(5): p. 1738-47.
131. von Olshausen K, Bischoff S, Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Beyer JM, Meyer J. *Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism.* Am J Cardiol, 1989. **63**(13): p. 930-3.
132. Kulairi Z, Deol N, Tolly R, Manocha RN, Naseer M. *QT Prolongation due to Graves' Disease.* Case Rep Cardiol, 2017. **2017**: p. 7612748.
133. Kobayashi H, Haketa A, Abe M, Tahira K, Hatanaka Y, Tanaka S, Ueno T, Soma M. *Unusual Manifestation of Graves' Disease: Ventricular Fibrillation.* Eur Thyroid J, 2015. **4**(3): p. 207-12.
134. Kannan L, Kotus-Bart JA, Amanullah A. *Prevalence of Cardiac Arrhythmias in Hypothyroid and Euthyroid Patients.* Horm Metab Res, 2017. **49**(6): p. 430-433.
135. Gorenek B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, Kudaiberdieva G, Lip GYH, Mahajan R, Potpara T, Ramirez JD, Vos MA, Marin FG, ESCSD. *European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS).* Europace, 2018. **20**(6): p. 895-896.
136. Bigger JT, Jr. *Digitalis toxicity.* J Clin Pharmacol, 1985. **25**(7): p. 514-21.

137. Bittar GFriedman HS. *The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants.* Chest, 1991. **99**(6): p. 1415-20.
138. Middlekauff HR, Stevenson WG, Saxon LAStevenson LW. *Amiodarone and torsades de pointes in patients with advanced heart failure.* Am J Cardiol, 1995. **76**(7): p. 499-502.
139. Soyka LF, Wirtz CSpangenberg RB. *Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias.* Am J Cardiol, 1990. **65**(2): p. 74A-81A; discussion 82A-83A.
140. Sessler CNCohen MD. *Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study.* Chest, 1990. **98**(3): p. 672-8.
141. Siemons LJParizel G. *Prolonged runs of ventricular tachycardia as a complication of theophylline intoxication. Report of a case.* Acta Cardiol, 1986. **41**(6): p. 457-64.
142. Taniguchi A, Ohe TShimorura K. *Theophylline-induced ventricular tachycardia in a patient with chronic lung disease. Sensitivity to verapamil.* Chest, 1989. **96**(4): p. 958-9.
143. Senges J, Lengfelder W, Jauernig R, Czygan E, Brachmann J, Rizos I, Cobbe SKubler W. *Electrophysiologic testing in assessment of therapy with sotalol for sustained ventricular tachycardia.* Circulation, 1984. **69**(3): p. 577-84.
144. Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J, Bosch RFSeipel L. *Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison of d,l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment.* J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(1): p. 46-52.

145. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. *Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol.* Lancet, 1996. **348**(9019): p. 7-12.
146. Brown MA, Smith WM, Lubbe WF, Norris RM. *Amiodarone-induced torsades de pointes.* Eur Heart J, 1986. **7**(3): p. 234-9.
147. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH. *Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients I. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial.* JAMA, 2006. **295**(2): p. 165-71.
148. Santangeli P, Muser D, Maeda S, Filtz A, Zado ES, Frankel DS, Dixit S, Epstein AE, Callans DJ, Marchlinski FE. *Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Heart Rhythm, 2016. **13**(7): p. 1552-9.
149. Vaughan Williams EM. *Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation.* J Clin Pharmacol, 1992. **32**(11): p. 964-77.
150. Vassallo PT, Trohman RG. *Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications.* JAMA, 2007. **298**(11): p. 1312-22.
151. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pitt B, Pratt CM, Rodda BE, Schwartz PJ. *Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular*

dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial). Am J Cardiol, 1995. **75**(15): p. 1023-7.

152. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HLet al. *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*. N Engl J Med, 1991. **324**(12): p. 781-8.

153. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge NLahpor JR. *Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation*. Circulation, 1993. **88**(3): p. 915-26.

154. Calkins H, Epstein A, Packer D, Arria AM, Hummel J, Gilligan DM, Trusso J, Carlson M, Luceri R, Kopelman H, Wilber D, Wharton JMStevenson W. *Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(7): p. 1905-14.

155. Stevenson WG. *Ventricular scars and ventricular tachycardia*. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2009. **120**: p. 403-12.

156. Nayyar S, Ganesan AN, Brooks AG, Sullivan T, Roberts-Thomson KCSanders P. *Venturing into ventricular arrhythmia storm: a systematic review and meta- analysis*. Eur Heart J, 2013. **34**(8): p. 560-71.

157. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, Tavazzi LInvestigators Q. *Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(5): p. 514-22.

158. Chang LL, Xu H, DeVore AD, Matsouaka RA, Yancy CW, Fonarow GC, Allen LA, Hernandez AF. *Timing of Postdischarge Follow-Up and Medication Adherence Among Patients With Heart Failure*. *J Am Heart Assoc*, 2018. **7**(7).
159. Chin MH, Friedmann PD, Cassel CK, Lang RM. *Differences in generalist and specialist physicians' knowledge and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for congestive heart failure*. *J Gen Intern Med*, 1997. **12**(9): p. 523-30.
160. Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiu M, Heywood JT, McBride ML, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds DW, Walsh MN. *Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF*. *Circ Heart Fail*, 2008. **1**(2): p. 98-106.
161. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, Balk AH, Komajda M, Swedberg K, Follath F, Jimenez-Navarro M, Simoons-Selinger M, Cleland JG. *Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(24): p. 2706-13.
162. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, Gavazzi A, Van Gilst WH, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J, Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(5): p. 464-74.
163. Hickling JA, Nazareth I, Rogers S. *The barriers to effective management of heart failure in general practice*. *Br J Gen Pract*, 2001. **51**(469): p. 615-8.

164. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P Group ESCSD. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
165. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, Van Herendael H, Vercammen J, Ceysens W, Luwel E, Dupont M, Mullens W. *Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction*. Clin Res Cardiol, 2019. **108**(10): p. 1074-1082.
166. McMurray JJV, Solomon SD, Docherty KF, Hund PS. *The Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) in context*. Eur Heart J, 2020.
167. Komajda M, Schope J, Wagenpfeil S, Tavazzi L, Bohm M, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS, Cowie MR, Investigators Q. *Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry*. Eur J Heart Fail, 2019. **21**(7): p. 921-929.
168. Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Pannaux M, Swedberg K. *Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis*. Eur J Heart Fail, 2018. **20**(9): p. 1315-1322.

169. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, Sipsma H, Wang Y, Walsh MN, Goldmann D, White N, Pina IL, Krumholz HM. *Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013. **6**(4): p. 444-50.
170. Kul S, Barbieri A, Milan E, Montag I, Vanhaecht K, Panella M. *Effects of care pathways on the in-hospital treatment of heart failure: a systematic review*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012. **12**: p. 81.
171. Garg R, Yusuf S. *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure*. *Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials*. *JAMA*, 1995. **273**(18): p. 1450-6.
172. Teo KK, Mitchell LB, Pogue J, Bosch J, Dagenais G, Yusuf S, Investigators H. *Effect of ramipril in reducing sudden deaths and nonfatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure or left ventricular dysfunction*. *Circulation*, 2004. **110**(11): p. 1413-7.
173. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, Investigators PT. *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(23): p. 2187- 98.
174. Sapp JL, Parkash R, Wells GA, Yetisir E, Gardner MJ, Healey JS, Thibault B, Sterns LD, Birnie D, Nery PB, Sivakumaran S, Essebag V, Dorian PT, Tang AS. *Cardiac Resynchronization Therapy Reduces Ventricular Arrhythmias in Primary but Not*

Secondary Prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillator Patients: Insight From the Resynchronization in Ambulatory Heart Failure Trial. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2017. **10**(3).

175. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Bonaca MP, Ruff CT, Desai AS, Goto S, Johansson PA, Gause-Nilsson I, Johanson P, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. *Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus.* Circulation, 2019. **139**(22): p. 2528-2536.

176. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, Morillo CA, Al-Khatib SM, Almendral J, Aguinaga L, Berger RD, Cuesta A, Daubert JP, Dubner S, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Fenelon G, Garcia FC, Gasparini M, Haines DE, Healey JS, Hurtwitz JL, Keegan R, Kolb C, Kuck KH, Marinskis G, Martinelli M, McGuire M, Molina LG, Okumura K, Proclemer A, Russo AM, Singh JP, Swerdlow CD, Teo WS, Uribe W, Viskin S, Wang CC, Zhang S. *2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing.* J Arrhythm, 2016. **32**(1): p. 1-28.

177. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, Group ESCSD. *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).* Eur Heart J, 2021. **42**(5): p. 373-498.