

Klinik der Technischen Universität München  
Deutsches Herzzentrum München  
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert

**Auswirkungen einer schnellen Ventrikelstimulation auf die Freisetzung von high-sensitive Troponin T im Rahmen von Defibrillatorimplantationen**

Clara Franziska Barbara Deutschmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

**Vorsitzender:** Prof. Dr. Jürgen Schlegel

**Prüfer der Dissertation:**

1. apl. Prof. Dr. Christof Kolb
2. Priv. - Doz. Dr. Maria I. Bernlochner

Die Dissertation wurde am 08.08.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.04.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
Abkürzungsverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1 Der plötzliche Herztod .....	6
1.2 Der Implantierbare Kardioverter Defibrillator .....	7
1.2.1 Entwicklung .....	7
1.2.2 Indikation .....	8
1.3 Therapiemöglichkeiten .....	9
1.3.1 Defibrillation .....	9
1.3.2 Antitachykarde Therapie.....	10
1.4 Hintergrund der Dissertation.....	12
2. Methoden .....	14
2.1 Studiendesign.....	14
2.2 Patienteneinschluss.....	14
2.2.1 Einschlusskriterien.....	14
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	14
2.3 Studienablauf.....	15
2.4 Nullhypothese und Endpunkte.....	17
2.5 Statistik und Fallzahlabschätzung .....	17
3. Ergebnisse .....	19
3.1 Patientencharakteristika der Gesamtgruppe .....	19
3.2. Primärer Endpunkt.....	24
3.3 Sekundäre Endpunkte .....	26
3.4 Per-Protocol-Analyse.....	29
4. Diskussion .....	30
4.1 Einführung MADIT-RIT .....	30
4.2 Studiendesign der My-Date-Studie.....	31

4.2.1 Assoziation ATP und hsTnT .....	31
4.2.2 Assoziation hsTnT und Mortalität .....	32
4.3 Ergebnisse der My-Date-Studie .....	34
4.3.1 Haupterkenntnisse.....	34
4.3.2 Einordnung in die Literatur .....	35
4.3.3 Klinische Relevanz .....	37
5. Limitationen .....	40
6. Schlussfolgerungen .....	42
7. Zusammenfassung .....	43
8. Eigene Veröffentlichungen .....	44
9. Literaturverzeichnis .....	45
10. Danksagung .....	54

## Abkürzungsverzeichnis

ATP	antitachykarde Stimulation
bspw.	beispielsweise
CRF	Case Report Form
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase MB
CRT-D	ICD-Gerät mit kardialer Resynchronisationstherapie
DDD	Zweikammer
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
hsTnT	high sensitive Troponin T
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
u.a.	unter anderem
VT	ventrikuläre Tachykardie
VVI	Einkammer
Z.n.	Zustand nach

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: EKG Abbildung einer ATP-Abgabe während einer ICD-Implantation, Deutsches Herzzentrum München
- Abbildung 2: Differenz post- und präoperativer hsTnT Werte der beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe
- Abbildung 3: Differenz post- und präoperativer CK Werte der beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe
- Abbildung 4: Differenz post- und präoperativer CK-MB Werte der beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe
- Abbildung 5: Differenz präoperativer und Baseline hsTnT Werte der beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe

## **Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1: Basisdaten der Patienten in den Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe
- Tabelle 2: Grunderkrankungen und Risikofaktoren in den Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe
- Tabelle 3: Medikation in den Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe
- Tabelle 4: Operationsdaten in den Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe

# 1. Einleitung

## 1.1 Der plötzliche Herztod

Der plötzliche Herztod, durch den in Deutschland circa jährlich 81 Patienten pro 100 000 Einwohner versterben, gehört zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen (Martens et al. 2014). Weltweit sterben jährlich 17 Millionen Menschen aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen; der Anteil des plötzlichen Herztodes beträgt ungefähr 25% (Mendis et al. 2011, Priori et al. 2015).

In einer Studie über die Inzidenz des plötzlichen Herztodes in Deutschland wurde gezeigt, dass die Häufigkeit für das Auftreten des plötzlichen Herztodes innerhalb eines Zeitraums von acht Jahren stabil war und sich 34% der Todesfälle vor dem 65. Lebensjahr ereigneten. Weiterhin erkannten die Autoren, dass Frauen (31%) weitaus seltener betroffen waren als Männer (69%). (Martens et al. 2014)

In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die häufigste Ursache für das Auftreten des plötzlichen Herztodes mit 80% die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist. Weitere angeborene oder erworbene Ursachen sind unter anderem (u.a.): Kardiomyopathien, Myokarditis, Intoxikationen z.B. durch Alkohol, das Long-QT-Syndrom, Speichererkrankungen, traumatische Ursachen oder Medikamente, wie beispielsweise (bspw.) Antidepressiva oder Antiarrhythmika. (Arntz et al. 2013)

Weiterhin zählt auch die psychische Erkrankung der Depression zu einem Risikofaktor für das Auftreten des plötzlichen Herztodes, so dass die Behandlung von Patienten mit depressiver Symptomatik in die präventiven Maßnahmen zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes miteinbezogen werden sollte (Shi et al. 2017). Die individuellen Strategien zur Vermeidung des plötzlichen Herztodes sind komplex, beinhalten jedoch als zentralen Bestandteil immer die optimale Therapie der kardialen Grunderkrankung. In den letzten Jahren wurde untersucht, inwiefern der Implantierbare Kardioverter Defibrillator (ICD) zur Prävention des plötzlichen Herztodes bei Patienten eingesetzt werden kann (Moss et al. 2002, Bardy et al. 2005).

In einer im Jahre 1996 durchgeführten Studie wurde erkannt, dass bei Patienten mit Zustand nach (Z.n.) Myokardinfarkt und hohem Risiko für das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien die Gesamtmortalität durch eine ICD-Implantation im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie signifikant gesenkt werden konnte. Als Konsequenz sollte der ICD als therapeutischer Standard bei Hochrisikopatienten eingesetzt werden. (Moss et al. 1996)

Verglichen mit der Amiodarontherapie, war der ICD in der Lage, die Mortalität bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA) Stadium II/III und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) von  $\leq 35\%$  um 23% zu reduzieren (Bardy et al. 2005). Der ICD ist mittlerweile als Standardtherapie zur Prävention des plötzlichen Herztodes etabliert und findet seinen Einsatz sowohl in der Primär-, als auch Sekundärprophylaxe (Moss et al. 2002, Bardy et al. 2005, Wilkoff et al. 2008, Priori et al. 2015).

## **1.2 Der Implantierbare Kardioverter Defibrillator**

### **1.2.1 Entwicklung**

Klein und Inama beschreiben, wie die Entwicklung des ICD Ende der 1960er Jahre begann und maßgeblich von Dr. Mirowski und Dr. Mower beeinflusst wurde: Dr. Mirowski begann im Jahre 1954 im Krankenhaus Tel Hashomer in Tel Aviv seine erste Stelle als Arzt. Später verstirbt sein Vorgesetzter und zugleich guter Freund Dr. Heller unerwartet am plötzlichen Herztod. Der Tod von Dr. Heller motivierte Dr. Mirowski herauszufinden, wie maligne Arrhythmien in der Zukunft besser therapiert werden könnten. Nach Aufenthalt in den USA, Mexiko und Israel begannen Dr. Mirowski und Dr. Mower im Sinai Krankenhaus in Baltimore an der Entwicklung eines ICD zu arbeiten. (Klein und Inama 2010)

Im Jahre 1978 veröffentlichten Mirowski et al. die Studie „A Chronically Implanted System for Automatic Defibrillation in Active Conscious Dogs“ bei der erstmalig eine ICD-Implantation und der ICD-Einsatz erfolgreich an Hunden durchgeführt wurde. In der Studie bestand der erste Defibrillator aus einem Titangehäuse. Er wog 250g, hatte ein Volumen von 145ml, überwachte durchgehend die Herzaktivität und circa 15 Sekunden nach dem Auftreten von Kammerflimmern wurde automatisch die Defibrillation durch den ICD durchgeführt. (Mirowski et al. 1978)

Die erste Implantation im Tierversuch war ein entscheidender Schritt in der Weiterentwicklung des ICD. Es konnte gezeigt werden, dass es prinzipiell möglich ist, lebensbedrohliche Arrhythmien automatisch durch ein Implantat zu erkennen und zu beenden.

Im Jahre 1980 erfolgte schließlich die erste Studie bei der ICD-Implantationen am Menschen durchgeführt wurden. Dr. Mirowski schloss im Johns Hopkins Hospital in Baltimore eine 57-jährige Frau, einen 16-jährigen Jungen und einen 43-jährigen Mann in seine Studie ein. Wie auch bei der zuvor durchgeführten Implantation bei Tieren bestand der Defibrillator aus einem Titangehäuse und war mit Lithiumbatterien ausgestattet, die circa drei Jahre hielten



und für 100 Schockabgaben ausgelegt waren. Der ICD war erfolgreich in der Lage, die bei den drei Patienten auftretenden ventrikulären Tachyarrhythmien zu terminieren. (Mirowski et al. 1980) In der Folgezeit entwickelte sich der ICD zu einem unverzichtbaren Bestandteil des elektrophysiologischen Behandlungsspektrums.

### **1.2.2 Indikation**

Herz-Kreislaufkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Insbesondere der plötzliche Herztod ist eine Herausforderung und gilt als Indikation zur Implantation des ICD. In einer Übersichtsarbeit wurden die wichtigsten Punkte zur Implantation von Defibrillatoren zusammengefasst: generell wird bei der ICD-Implantation zwischen Primär- oder Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztods unterschieden. Ziel der Primärprophylaxe ist es, Patienten mit hohem Risiko für das Auftreten von lebensgefährlichen ventrikulären Tachykardien noch vor dem Auftreten einer solchen Arrhythmie prophylaktisch mit einem ICD zu versorgen. In der Sekundärprophylaxe werden Patienten mit z.n. lebensbedrohlicher Arrhythmie oder erfolgreicher Reanimation therapiert. (Jung et al. 2006)

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) erstellt in regelmäßigen Abständen Leitlinien u.a. für die Behandlung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und zur Prävention des plötzlichen Herztodes (Priori et al. 2015). Im folgenden Abschnitt sind wichtige Empfehlungen bezüglich Primär- und Sekundärprävention aus den ESC Leitlinien 2015 dargestellt:

Der ICD-Einsatz bei Patienten für die Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes und bei ventrikulärer Tachykardie sollte erfolgen

- bei Patienten mit Kammerflimmern oder
- bei Patienten mit hämodynamisch instabiler ventrikulärer Tachykardie,

sofern keine reversible Ursache für die Kammerarrhythmie vorliegt, sich das Rhythmusereignis nicht innerhalb der ersten 48 Stunden nach Myokardinfarkt ereignet hat und eine Lebenserwartung von über einem Jahr angenommen werden darf (The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators 1997, Connolly et al. 2000, Kuck et al. 2000, Priori, et al. 2015).

Darüber hinaus sollte die Implantation des ICD in der Sekundärprävention erwogen werden

- bei Patienten mit wiederkehrenden anhaltenden ventrikulären Tachykardien (nicht innerhalb von 48h nach Z.n. Myokardinfarkt), die bereits eine optimale medikamentöse Therapie erhalten, eine normale LV-EF und eine Lebenserwartung von über einem Jahr haben (Priori et al. 2015).

Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion wird bezüglich der Primärprävention des plötzlichen Herztodes folgendes Vorgehen von der ESC empfohlen. Die ICD-Implantation sollte durchgeführt werden

- bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA Stadium II-III) und einer LV-EF  $\leq 35\%$  nach  $\geq$  drei Monaten optimaler medikamentöser Therapie und einer Lebenserwartung von über einem Jahr bei
  - I. Ischämischer Ätiologie (mindestens 6 Wochen nach Myokardinfarkt) (Moss et al. 2002, Bardy et al. 2005),
  - II. Nicht- ischämischer Ätiologie (Desai et al. 2004, Kadish et al. 2004, Bardy et al. 2005, Priori et al. 2015).

Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen ist neben der Implantation des ICD eine optimale Therapie der kardialen Grunderkrankung.

## **1.3 Therapiemöglichkeiten**

### **1.3.1 Defibrillation**

Der ICD verfügt über verschiedene Therapiemodalitäten, um ventrikuläre Tachykardien zu terminieren. Eine Möglichkeit besteht in der Abgabe der Kardioversion/Defibrillation mit dem Ziel mittels einer Schockabgabe den Sinusrhythmus wiederherzustellen. Ziel ist es, ventrikuläre Tachykardien durch die Applikation von Strom zu beenden und den physiologischen Herzrhythmus wiederherzustellen. Durch die gleichzeitige Depolarisation des Herzmuskelgewebes werden ektope Reizbildungen terminiert oder kreisende Erregungen unterbrochen, sodass der Sinusknoten seine Schrittmacherfunktion wiederaufnehmen kann (Lown et al. 1962). Ein Vorteil des ICD gegenüber medikamentöser Therapie ist das Fehlen potentiell auftretender Nebenwirkungen durch Antiarrhythmika. Hierzu gehören z.B. eine Intoxikation bei Digitalis Überdosierung oder eine Verringerung der kardialen Kontraktilität verursacht durch Chinidin (Lown et al. 1962).

Die Schockabgabe bei Patienten mit hohem Risiko für das Auftreten lebensgefährlicher ventrikulärer Tachykardien kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt erfolgen. Aufgrund der Unberechenbarkeit des Abgabezeitpunkts ist es wichtig, mögliche psychologische Auswirkungen auf den Patienten hinsichtlich der Schockabgabe zu überprüfen. Eine retrospektive Studie von Ahmad et al. konnte zeigen, dass 54% der Patienten ein Warnsignal durch den ICD vor der Schockabgabe befürworten würden, wohingegen 31% dies ablehnten. Weiterhin wurde in dieser Studie das Erleben der Patienten bei der Schockabgabe genauer untersucht und gesehen, dass im Patientenkollektiv ein Großteil der Patienten die Schockabgaben aufgrund ihrer lebensrettenden Funktion akzeptierten, jedoch 23% sich vor dem erneuten Auftreten des Schocks fürchteten. 5% der Patienten würden sogar lieber auf die Implantation des ICD verzichten. (Ahmad et al. 2000)

Durch die Entwicklung des ICD haben Dr. Michel Mirowski und seine Kollegen die Therapie von Herzrhythmusstörungen revolutioniert (Klein und Inama 2010). Dabei ist es wichtig, mögliche durch den ICD ausgelöste Nebenwirkungen zu identifizieren.

Eine Veröffentlichung stellte fest, dass die Höhe der abgegebenen Schockenergie die Mortalität der Patienten beeinflusst, insbesondere beim Vorhandensein einer eingeschränkten LV-EF oder Vorhofflimmern. Die Autoren fanden heraus, dass Patienten, die mit einer Schockenergie von  $\geq 182$  Joule behandelt werden ein höheres Mortalitätsrisiko, als Patienten die eine Schockenergie  $< 182$  Joule erhalten. (Tenma et al. 2018)

Andere Studien legen nahe, dass die Schockabgabe selbst negative Auswirkungen auf das Myokard haben kann (Larsen et al. 2011, Sham'a et al. 2014). Durch die Schockabgabe verursachte kardiale Mikroläsionen konnten anhand einer Erhöhung der Plasmakonzentration des Surrogatparameters high sensitive Troponin T (hsTnT) nachgewiesen werden (Semmler et al. 2015, Brewster et al. 2017).

### **1.3.2 Antitachykarde Therapie**

Die antitachykarde Stimulation (aus dem Englischen: antitachycardia Pacing, ATP), auch Überstimulation genannt, ist eine weitere Therapiemöglichkeit des ICD, um Herzrhythmusstörungen zu beenden. In den 1960er Jahren wurden Studien durchgeführt, die die Auswirkungen elektrischer Stimulationen (Pacing) auf das Herz untersuchten und erkannten, dass durch die Applikation von Impulsen bspw. Vorhofflattern terminiert werden konnte (Haft et al. 1967, Hunt et al. 1968). Das Prinzip der Überstimulation besteht darin, dass durch die Abgabe von elektrischen Impulsen spontan auftretende Tachyarrhythmien

beendet werden (Escher 1969). Die Überstimulation stoppt kreisende Erregungen, indem vorzeitig Myokardgewebe depolarisiert und der Reentrykreis - durch die sich anschließende Refraktärphase im Gewebe - beendet wird (Lüderitz et al. 1986).

Die Kombination der Überstimulation mit dem ICD-Gerät war bedeutend für den weiteren Einsatz der antitachykarden Stimulation (Manz et al. 1986, Lüderitz 1991). Manz et al. untersuchten, inwiefern die Überstimulation und der ICD in einem Gerät zusammen eingesetzt werden können (Manz et al. 1986). Durch die neue Kombination von ATP und dem ICD gelang es erstmalig für den Patienten schmerzfrei einen Großteil der Tachyarrhythmien zu beenden und nur für den Fall der Ineffektivität der Überstimulation die Kardioversion oder Defibrillation einzusetzen (Lüderitz 1991).

Je nach vorheriger Programmierung können verschiedene ATP Algorithmen bei der Überstimulation eingesetzt werden. Die "Burst" Stimulation kann schnell und effektiv wiederkehrende ventrikuläre Tachykardien bei Patienten beenden (Fisher et al. 1978). "Burst" und "Ramp" sind zwei häufig eingesetzte Stimulationsformen der ATP Therapie: beim "Burst" Modus handelt es sich um eine Folge von Stimulationen mit fester und bei "Ramp" um eine Folge von Stimulationen mit abnehmender Zykluslänge (Baenkler et al. 2001).

Gillis et al. verglichen beide Stimulationsformen: die Therapieformen "Burst" und "Ramp" eigneten sich für die Beendigung von ventrikulären Tachykardien und unterschieden sich nicht signifikant. Weiterhin war die Inzidenz von Akzelerationen beim Einsatz von "Burst" und "Ramp" ähnlich gering in beiden Vergleichsgruppen. (Gillis et al. 1993, Kantoich et al. 1993) Fortschritte in der ATP Therapie führten dazu, dass durch die Überstimulation die Anzahl der Schockabgaben reduziert werden konnten (Wathen et al. 2001). ATP wird mittlerweile standardmäßig in der Primär- und Sekundärprophylaxe eingesetzt und zeichnet sich durch seine Effektivität und Schmerzfreiheit aus (Wathen et al. 2001, Wathen et al. 2004, Cantillon und Wilkoff 2015).

## 1.4 Hintergrund der Dissertation

Der ICD ist heutzutage ein wichtiger Bestandteil bei der Behandlung von Patienten mit Herzrhythmusstörungen. Aufgrund der deutlichen Überlegenheit im Vergleich zur medikamentösen Therapie und wegen der mortalitätssenkenden Wirkung hat sich der ICD zur Prävention des plötzlichen Herztodes als therapeutischer Standard bei Hochrisikopatienten etabliert (Moss et al. 1996, Moss et al. 2002, Bardy et al. 2005).

Die Therapieoption der Schockabgabe war ein bedeutender Fortschritt in der ICD-Therapie. In den letzten Jahren jedoch machten Studien auf folgende Auswirkungen der Schockabgabe aufmerksam. Zum einen stellt die teilweise auftretende hohe Schmerzhaftigkeit während der Defibrillation einen großen Nachteil dar. Zum anderen kann die Ungewissheit und Angst vor einer oder weiteren Schockabgaben negative Auswirkungen auf die Psyche der Patienten haben. (Herrmann et al. 1997, Sears et al. 2018)

Weiterhin wiesen Veröffentlichungen darauf hin, dass sowohl adäquate als auch inadäquate Schockabgaben bei Hochrisikopatienten mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (Daubert et al. 2008, Poole et al. 2008). In diesem Zusammenhang konnte nach der ICD-Schockabgabe auch eine erhöhte Konzentration des Biomarkers hsTnT festgestellt werden; die Erhöhung des Herzenzyms legt nahe, dass der Schock myokardiale Mikroschäden verursacht (Semmler et al. 2015). Patienten ohne Schockabgaben profitieren von weniger Nebenwirkungen, niedrigeren Hospitalisierungsraten und einer insgesamt besseren Prognose (Sanders et al. 2018).

Im Gegensatz dazu überzeugt ATP als sichere und schmerzfreie Therapiealternative bei der Beendigung von Arrhythmien (Wathen et al. 2001, Cantillon und Wilkoff 2015). Durch eine optimale ICD-Programmierung und gezielten ATP Einsatz ist es möglich, die Anzahl der schmerzhaften Schockabgaben zu verringern, bei gegebenen Indikationen zu ersetzen und insgesamt die Morbidität zu reduzieren (Wathen 2007, Wilkoff et al. 2008).

Weiterhin führt die antitachykarde Stimulation verglichen mit der Schockabgabe zu einer höheren Akzeptanz bei Patienten bezüglich des ICD-Einsatz und zu einer Erhöhung der Lebensqualität (Wathen et al. 2004, Sears et al. 2018).

Mögliche Nebenwirkungen oder potentiell langfristige negative Folgen von ATP bezogen auf Mortalität und Prognose der Patienten mit ICD-Therapie waren bisher nicht bekannt. Die im Jahre 2012 durchgeführte prospektive, randomisierte MADIT-RIT Studie legte jedoch nahe,

dass möglicherweise besonders die antitachykarde Stimulation zu einer Erhöhung der Mortalität führen und insbesondere die Reduzierung von ATP die Langzeitprognose deutlich verbessern könnte. Moss et al. untersuchten, inwiefern Änderungen in der ICD-Programmierung die Anzahl der ICD-Aktivitäten verändern und somit mögliche Nebenwirkungen verhindert werden. Anders als in bisherigen Studien wurde durch ICD-Modifizierung vor allem die Anzahl der adäquaten oder inadäquaten antitachykarden Stimulationen signifikant reduziert und mit einer Reduktion der Gesamtmortalität in Verbindung gebracht. (Moss et al. 2012)

In welchem direkten Zusammenhang ATP und die Erhöhung der Mortalität stehen, wurde nicht nachgewiesen (Moss et al. 2012). Ob ähnlich wie bei der Schockabgabe die Überstimulation möglicherweise negative Auswirkungen auf das Myokard hat (Larsen et al. 2011, Sham'a et al. 2014, Semmler et al. 2015), ist nicht ausreichend untersucht.

Eine sehr sensitive Möglichkeit das Ausmaß kardialer Mikroläsionen zu bestimmen, bietet die Bestimmung der Plasmakonzentration von hsTnT (Giannitsis et al. 2010, Weber et al. 2011). Ziel der prospektiven, multizentrischen, randomisierten My-Date-Studie war es daher zu untersuchen, ob die Abgabe von ATP Einfluss auf die Freisetzung von hsTnT - als Surrogatparameter für eine akute myokardiale Schädigung - hat. Der Name der Studie ist ein Akronym und steht für: „Myocardial Minimal Damage after rapid ventricular pacing“.

## **2. Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

My-Date wurde als eine international durchgeführte multizentrische, randomisierte und prospektive Studie angelegt. Hauptstudienzentrum war die Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums in München. Weitere Studienzentren waren zum einen in Deutschland das Klinikum Coburg und der Klinikverbund Kempten und zum anderen das Kantonsspital Freiburg und das Universitätsspital Lausanne in der Schweiz. Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigte den Ethikantrag des Deutschen Herzzentrums. Für die anderen Studienzentren wurden separate Ethikanträge gestellt und von den vor Ort zuständigen Ethikkommissionen genehmigt. Nach dem Erreichen der erforderlichen Zahl an auswertbaren Datensätzen wurde die Studie frühzeitig beendet. Dies lag daran, dass die erwartete Drop-Out-Rate niedriger war, als eigentlich angenommen. Die Teilnehmerzahl von 160 Patienten war nicht mehr erforderlich, um den statistischen Überlegungen genüge zu leisten. Insgesamt wurden also 150 Patienten eingeschlossen.

### **2.2 Patienteneinschluss**

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden volljährige Patienten mit der Indikation zur Neuimplantation eines transvenösen ICD oder CRT-D (ICD-Gerät mit kardialer Resynchronisationstherapie) zur Primär- oder Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes. Die implantierten Geräte, die die Patienten erhielten, waren von dem Hersteller Sorin. Geplant waren die Durchführung einer linkspektoralen ICD-Lage und eine apikale Lage der rechtsventrikulären Defibrillationselektrode.

#### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Falls Patienten eines oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, wurden sie von der Studie ausgeschlossen:

- Reanimation, herzchirurgischer Eingriff, akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, jegliche Koronarrevaskularisation, Kardioversion oder Ablation in den vorangegangenen 4 Wochen sofern das Baseline hsTnT erhöht ist
- bekannte stenosierte Koronargefäße mit Indikation zur Koronarintervention oder operativen Revaskularisierung
- intrakardiale Thromben oder das Vorhandensein allgemeiner Kontraindikationen gegen ventrikuläre Burst-Stimulation oder intraoperative ICD-Testung
- atypischer Sondenimplantation, so dass eine Bestimmung der Defibrillationsschwelle mittels Kammerflimmerinduktion indiziert ist
- rechtsseitige Aggregatimplantation
- geplante Elektrokardioversion
- Sondenexplantation-, oder extraktionen im Rahmen der ICD-Implantation
- Revisionsoperation (mit Ausnahme der alleinigen zusätzlichen Implantation einer rechtsventrikulären ICD-Elektrode)
- liegende passagere Schrittmachersonde
- ASA Risikoklassifikation  $\geq$  IV oder NYHA Stadium IV
- Kardiogener Schock
- Lungenembolie, Schlaganfall oder Dialyse in den letzten vier Wochen
- Teilnahmeverweigerung des Patienten
- Patienten jünger als 18 Jahre

## 2.3 Studienablauf

Vor dem Einschluss wurden die Patienten ausführlich über Ziel der Studie, Studienablauf, Nutzen und Risiko der Teilnehmer informiert und dokumentierten schriftlich ihr Einverständnis. Die Randomisierung der My-Date-Studie erfolgte in einem 1:1 Verhältnis in Blöcken von variierender Größe und stratifiziert für CRT-D versus Ein-/Zweikammer ICD auf

**1. Implantation eines ICD/CRT-D ohne intraoperative Abgabe von ATP und ohne intraoperative Defibrillationsschwellentestung**

oder

**2. Implantation eines ICD/CRT-D mit intraoperativer Abgabe von ATP und ohne intraoperative Defibrillationsschwellentestung**



Die für die My-Date-Studie relevanten Patienteninformationen wurden unter Zuhilfenahme eines Fragebogens, der sogenannten Case Report Form (CRF), dokumentiert. Um zu quantifizieren, inwiefern die ATP Stimulation zu myokardialen Schäden führt, wurde den Patienten jeweils am Aufnahmetag (Baseline), präoperativ und postoperativ (am Morgen nach der Implantation) peripher venöses Blut abgenommen. Folgende Parameter wurden bestimmt: hsTnT, Kreatinkinase (CK), Kreatinkinase-MB (CK-MB) und Kreatinin. Eine Nachbestimmung der Parameter war möglich, sofern das Blut bereits entnommen wurde. Darüber hinaus wurden u.a. folgende Patientendaten sowie prozedurale Charakteristika erhoben und im CRF dokumentiert:

- Basisdaten: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht
- Betriebsmodus Schrittmacher: Einkammer(VVI)/Zweikammer(DDD)/CRT-D
- kardiologische Risikofaktoren: Diabetes Mellitus, Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Dyslipoproteinämie
- Herzinsuffizienz: NYHA Stadium, LVEF (in %)
- Vorhofflattern und Vorhofflimmern, Ischämische Kardiomyopathie, Nicht-ischämische Kardiomyopathie, Niereninsuffizienz
- Medikamentöse Therapie: Beta-Blocker, Diuretika, Antiarrhythmika
- Anzahl der Sondenrepositionierungen
- operationsbezogene Daten: Operationsdauer, Durchleuchtungszeit, Kontrastmittelmenge, retropectorale Aggregatlage, Adverse events

Unter Kontrolle der Vitalparameter wurde der ICD in moderater bis tiefer Analgosedierung implantiert. Patienten aus der Gruppe ohne intraoperative ATP-Abgabe erhielten nach der ICD-Implantation keine weiteren Maßnahmen bis auf die postoperative Blutentnahme am nächsten Tag. Bei „mit ATP“ randomisierten Patienten wurde die schnelle Ventrikelstimulation intraoperativ wie folgt durchgeführt:

**1 x Burst-Stimulation (8 Impulse; 6V; 1,0 ms) mit einer Zykluslänge von 290 ms**

gefolgt von

**1 x Burst-Stimulation (8 Impulse; 6V; 1,0 ms) mit einer Zykluslänge von 280 ms**

Die Burst-Stimulationen wurden abgegeben, ohne dass dadurch eine ventrikuläre Arrhythmie ausgelöst werden sollte. Die gewählte Zykluslänge der Burststimulation entsprach der

mittleren Zykluslänge von Überstimulationen zur Behandlung spontan aufgetretener ventrikulärer Tachykardien. Die Höhe der Impulsenergie für die Stimulation wurde anhand üblicher Programmierungen von Überstimulationen ausgewählt. Eine intraoperative Defibrillationsschwellentestung erfolgte nicht.

## **2.4 Nullhypothese und Endpunkte**

Ziel der My-Date-Studie war es zu zeigen, wie sich die Plasmakonzentration von hsTnT nach ICD-Implantation ohne und mit intraoperativer ATP Testung verhält. Die Nullhypothese kann angenommen werden, wenn kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Randomisierungsarmen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe nach ICD-Implantation festgestellt wird.

Primärer Endpunkt der My-Date-Studie bildete die Bestimmung der Konzentration von hsTnT im Plasma postoperativ. Weiterhin wurde die Differenz zwischen postoperativen und präoperativen hsTnT Werten berechnet als Surrogatparameter für kardiale Mikroschäden. Als sekundäre Endpunkte galten die Konzentration von CK, CK-MB postoperativ, sowie deren post- und präoperative Differenz und die Plasmakonzentration von hsTnT im Verlauf (Baseline und präoperativ).

## **2.5 Statistik und Fallzahlabschätzung**

In einer primären Untersuchung wurde betrachtet, ob eine intraoperative ATP-Abgabe im Gegensatz zur Vergleichsgruppe ohne intraoperative ATP-Abgabe zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von hsTnT führt. Da bereits die ICD-Implantation per se zu einem Anstieg von hsTnT führt, wurde ein Basiswert bezüglich hsTnT Erhöhung bei ICD-Implantation definiert, der noch nicht als myokardialer Schaden zu werten ist. Mittels vorheriger Analysen der hsTnT Plasmakonzentrationen durch die TropShock-Studie wurden präoperative hsTnT Plasmakonzentrationen von 0,032ng/ml und ein implantationsbedingter Anstieg des hsTnT von  $0,027\text{ng/ml} \pm 0,025\text{ng/ml}$  festgelegt (Semmler et al. 2015).

Es war somit anzunehmen, dass postoperative hsTnT Plasmakonzentrationen von 0,059ng/ml allein durch die ICD-Implantation entstehen können. Werte von hsTnT Plasmakonzentrationen  $>0,059\text{ng/ml}$  wiesen auf eine zusätzliche myokardiale Schädigung hin, die ggf. ähnlich wie bei der Schockabgabe durch die Überstimulation ausgelöst wurde. Die TropShock Studie zeigte, dass bei 67% der Patienten mit intraoperativer Schockabgabe

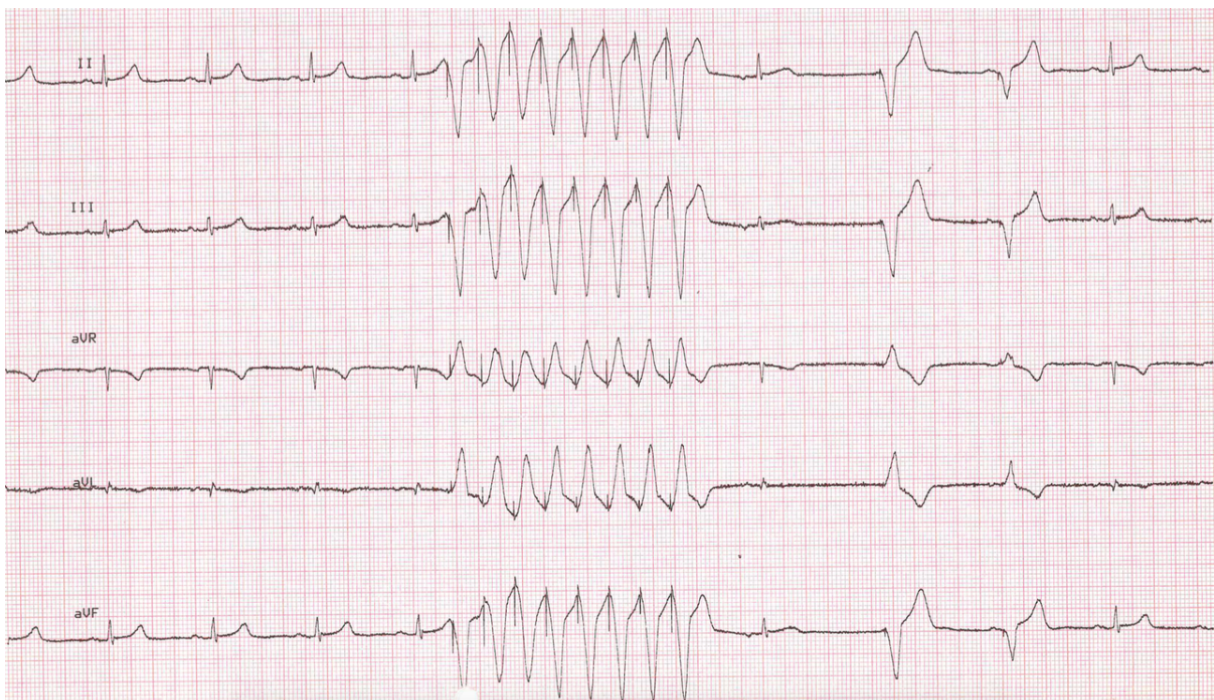
und bei 41% der Patienten ohne intraoperative Schockabgabe postoperative hsTnT Werte  $>0,059\text{ng/ml}$  vorhanden waren. Für die Fallzahlkalkulation wurde angenommen, dass das ATP eine hsTnT-Freisetzung in gleicher Höhe wie eine Schockabgabe hervorruft. Bei Anwendung eines zweiseitigen Tests (Fisher-Test), einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  mussten insgesamt 128 Patienten (64 Patienten pro Gruppe) eingeschlossen werden. Es wurde bei 10% der Patienten im Randomisierungsarm „mit ATP“ eine Induktion von ventrikulären oder supraventrikulären Tachykardien durch die intraoperative ATP-Abgabe angenommen, die mittels Defibrillation/Kardioversion beendet werden muss. Für diese Patienten ist nicht differenzierbar, ob eine mögliche hsTnT-Freisetzung durch die Überstimulation oder die Kardioversion/Defibrillation hervorgerufen wurde. Sie können daher in einer Per-Protocol-Analyse nicht ausgewertet werden. Zusätzlich wurde für alle eingeschlossenen Patienten eine Drop-Out-Rate von 10% angenommen, bspw. verursacht durch fehlende Probenentnahmen im Studienverlauf. Daraus folgte, dass in der My-Date-Studie insgesamt ein Patientenkollektiv von 160 Patienten (80 pro Gruppe) benötigt wurde. Die primäre Analyse wurde als Per-Protocol-Analyse und eine weitere Analyse als Intention-to-Treat Analyse geplant.

In einer sekundären Analyse wurde untersucht, ob es bei der Patientengruppe mit intraoperativer ATP Testung zu einem implantationsbedingten hsTnT Anstieg von  $>50\%$  kommt im Vergleich zur Patientengruppe ohne intraoperative ATP Testung. Erneut an Anlehnung der TropShock hsTnT Werte wurde bei dem Vorhandensein einer Nicht-Normalverteilung, einer Power von 80%, einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  bei nicht-parametrischem Test (Wilcoxon), sowie einer 1:1 Randomisierung eine Fallzahl von 38 Patienten pro Gruppe für diese Analyse definiert. Bei einer angenommenen Drop-Out-Rate von 20% wurden insgesamt 96 Patienten (48 Patienten pro Gruppe) berechnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika der Gesamtgruppe

Die multizentrische, prospektive, randomisierte My-Date-Studie erfolgte in einem Zeitraum von September 2014 bis Juni 2017. Insgesamt nahmen 150 Patienten an der Studie teil. Im Deutschen Herzzentrum in München wurden 128 Patienten, im Klinikverbund Kempten 6 Patienten, Im Universitätsspital Lausanne drei Patienten, im Kantonsspital Freiburg ein Patient und im Klinikum Coburg 12 Patienten eingeschlossen. Vorab wurden zwei Randomisierungsarme definiert: ICD-Implantation ohne oder mit intraoperativer Überstimulation. Bei insgesamt 74 Patienten wurde eine ICD-Implantation ohne intraoperative ATP-Abgabe durchgeführt. 76 Patienten erhielten eine ICD-Implantation mit intraoperativer ATP-Abgabe. In folgender Abbildung ist die Überstimulation während einer ICD-Implantation im EKG zu sehen.



**Abbildung 1: EKG Abbildung einer ATP-Abgabe während einer ICD-Implantation, Deutsches Herzzentrum München**

Insgesamt erhielt der Großteil der Patienten (n=140, 93,3%) primärpräventiv eine ICD-Implantation. In der Gruppe „ohne ATP“ waren es 68 (91,9%) und in der Gruppe „mit ATP“ waren es 72 (94,7%) Patienten. Von den eingeschlossenen Patienten lag der Mittelwert der Patienten ohne intraoperative ATP-Abgabe bei 67.5 Jahren (SD=  $\pm$  11,7). Bei den Patienten

mit intraoperativer ATP-Abgabe lag der Mittelwert bei 65 Jahren (SD= ± 11,2). Überwiegend Männer waren an der Studie beteiligt (n=122) und das durchschnittliche Gewicht im Patientenkollektiv betrug 85,5 kg (SD= ± 20,7). Insgesamt unterschieden sich die Basisdaten der Gesamtgruppe nicht signifikant und sind in folgender Tabelle aufgeführt.

**Tabelle 1: Basisdaten der Patienten in den Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe**

	<b>Patientenkollektiv (n=150)</b>	<b>Ohne ATP (n=74)</b>	<b>Mit ATP (n=76)</b>	<b>p-Wert</b>
Primärprävention n (%)	140 (93,3)	68 (91,9)	72 (94,7)	0,327
Alter [Jahre] M ± SD	66,2 ± 11,5	67,5 ± 11,7	65,0 ± 11,2	0,083
Geschlecht männlich n (%)	122 (81,3)	57 (77,0)	65 (84,2)	0,212
Größe [cm] M ± SD	173,6 ± 8,5	173,0 ± 8,3	174,2 ± 8,7	0,499
Gewicht [kg] M ± SD	85,5 ± 20,7	85,2 ± 17,9	85,8 ± 23,2	0,755

(M = Mittelwert, n = Anzahl, SD = Standardabweichung)

Aus Tabelle 2 können Grunderkrankungen, sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren der Studienteilnehmer entnommen werden. 77 (51,3%) der Patienten litten an einer ischämischen Kardiomyopathie mit insgesamt 35 Patienten (47,3%) in der Gruppe ohne intraoperative ATP-Abgabe und 42 (55,3%) mit intraoperativer ATP-Abgabe. Im Patientenkollektiv waren insgesamt 44 (30,3) Patienten an Niereninsuffizienz erkrankt mit 23 (23,9%) Patienten in der Gruppe „ohne ATP“ und 21 (28,0%) Patienten in der Gruppe „mit ATP“. Mit Ausnahme der LV-EF unterschieden sich die Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Die LV-EF bei den Patienten ohne intraoperative ATP-Abgabe betrug 31,3% (SD= ± 10,0) und bei Patienten mit intraoperativer ATP-Abgabe 27,8% (SD= ± 6,7).

**Tabelle 2: Grunderkrankungen und Risikofaktoren in den Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe**

	<b>Patientenkollektiv (n=150)</b>	<b>Ohne ATP (n=74)</b>	<b>Mit ATP (n=76)</b>	<b>p-Wert</b>
LV-EF [%] M +- SD	29,5 ± 8,7	31,3 ± 10,0	27,8 ± 6,7	0,019
Z.n. Myokardinfarkt n (%)	50 (33,3)	21 (28,4)	29 (38,2)	0,228
Ischämische Kardiomyopathie n (%)	77 (51,3)	35 (47,3)	42 (55,3)	0,414
Hypertensive Kardiomyopathie n (%)	9 (6,0)	7 (9,5)	2 (2,6)	0,096
Hypertrophe Kardiomyopathie n (%)	5 (3,3)	3 (4,1)	2 (2,6)	0,679
Dilatative Kardiomyopathie n (%)	60 (40,0)	31 (41,9)	29 (38,2)	0,739
Valvuläre Kardiomyopathie n (%)	9 (6,0)	5 (6,8)	4 (5,3)	0,744
Paroxysmales Vorhofflimmern n (%)	19 (12,7)	11 (14,9)	8 (10,5)	0,469
Persistierendes Vorhofflimmern n (%)	36 (24,0)	21 (28,4)	15 (19,7)	0,253
Aortenklappen- stenose n (%)	14 (9,3)	8 (10,8)	6 (7,9)	0,585
Mitralklappen- insuffizienz n (%)	10 (6,7)	8 (10,8)	2 (2,6)	0,098
Niereninsuffizienz n (%)	44 (30,3)	23 (23,9)	21 (28,0)	0,589
Hypertonie n (%)	125 (83,3)	62 (83,8)	63 (82,9)	0,612

Diabetes mellitus n (%)	53 (35,3)	29 (39,2)	24 (31,6)	0,211
Hypercholesterinämie n (%)	113 (75,3)	56 (75,7)	57 (75,0)	0,537
Raucher n (%)	41 (27,3)	22 (29,7)	19 (25)	0,584

(LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, M = Mittelwert, n = Anzahl, SD = Standardabweichung, Z.n. = Zustand nach)

Die Tabelle 3 zeigt eine Übersicht wichtiger Medikamente in den beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe. Die am häufigsten eingesetzten Medikamente im Patientenkollektiv waren Antiarrhythmika der Klasse II (n=142, 94,7%), ACE Inhibitoren (n=145 (96,7%), Spironolacton (n=124, 82,7%) und andere Diuretika (n=126, 84,0%). Auch hier unterschieden sich die Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Antiarrhythmika der Klasse II bspw. wurden in der Gruppe ohne intraoperative ATP-Abgabe bei 72 (97,3%) und mit intraoperativer ATP-Abgabe bei 70 (92,1%) Patienten eingesetzt.

**Tabelle 3: Medikation in den Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe**

	<b>Patientenkollektiv (n=150)</b>	<b>Ohne ATP (n=74)</b>	<b>Mit ATP (n=76)</b>	<b>p-Wert</b>
Klasse-I- Antiarrhythmika n (%)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,3)	1,000
Klasse-II- Antiarrhythmika n (%)	142 (94,7)	72 (97,3)	70 (92,1)	0,276
Klasse-III- Antiarrhythmika n (%)	6 (4,0)	4 (5,4)	2 (2,6)	0,439
Klasse-IV- Antiarrhythmika n (%)	1 (0,7)	1 (1,4)	0 (0,0)	0,493
ACE-Inhibitoren n (%)	145 (96,7)	70 (94,6)	75 (98,7)	0,206
Herzglykoside n (%)	7 (4,7)	6 (8,1)	1 (1,3)	0,061

Spironolacton n (%)	124 (82,7)	61 (82,4)	63 (82,9)	1,000
Andere Diuretika n (%)	126 (84,0)	60 (81,1)	66 (86,8)	0,379

(n= Anzahl)

Der Tabelle 4 können prozedurale Daten der Implantation entnommen werden. Der Großteil der Patienten erhielt einen VVI-ICD mit 71 (47,3%) Patienten, gefolgt von der Implantation des CRT-D mit 45 (30,0%) Patienten. Bei 34 (22,7%) Patienten wurde ein DDD-ICD implantiert. In dem Randomisierungsarm „ohne ATP“ erfolgte die Sondenposition apikal im rechten Ventrikel bei 63 (85,1%) und im Patientenkollektiv „mit ATP“ bei insgesamt 61 (80,3%) der Patienten. Die Operationsdaten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe.

**Tabelle 4: Operationsdaten in den Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe**

	<b>Patientenkollektiv (n=150)</b>	<b>Ohne ATP (n=74)</b>	<b>Mit ATP (n=76)</b>	<b>p-Wert</b>
VVI-ICD n (%)	71 (47,3)	34 (45,9)	37 (48,7)	0,545
DDD-ICD n (%)	34 (22,7)	19 (25,7)	15 (19,7)	0,438
CRT-D n (%)	45 (30,0)	21 (28,4)	24 (31,6)	0,723
Aggregatlage submuskulär n (%)	55 (36,6)	24 (32,4)	31 (40,8)	0,313
Rechter Ventrikel Sondenposition apikal n (%)	124 (82,6)	63 (85,1)	61 (80,3)	0,519
Rechter Ventrikel Sondenposition mittseptal n (%)	17 (11,3)	7 (9,5)	10 (13,2)	0,608
Schnitt-Nahtzeit [min] MD (Min. - Max.)	57,0 (18,0 – 238,0)	58,0 (18,0 – 238,0)	56,5 (26,0 -216,0)	0,103
Flächendosisprodukt [cGycm <sup>2</sup> ]	119 (6 – 8252)	107 (8,8 – 1950)	125,0 (6,0 –	0,316



MD (Min. – Max.)			8252,0)	
Kontrastmittel [ml]	0	0	0	0,557
MD (Min. – Max.)	(0-100)	(0-100)	(0-100)	
Anzahl intraoperative RV Sondenpositionen [n]	2,0 (1 - 10)	2,0 (1 - 10)	1,5 (1 - 6)	0,846
MD (Min. – Max.)				
Zeit ATP/Naht – hsTnT [min]	1104 (667 – 2581)	1124 (769 – 2581)	1061 (667 – 1579)	0,103
MD (Min. – Max.)				
Zeit ATP/Naht – hsTnT [min]	1107,4± 224,5	1142,0 ± 259,2	1076,5 ± 184,4	0,103
M ± SD				

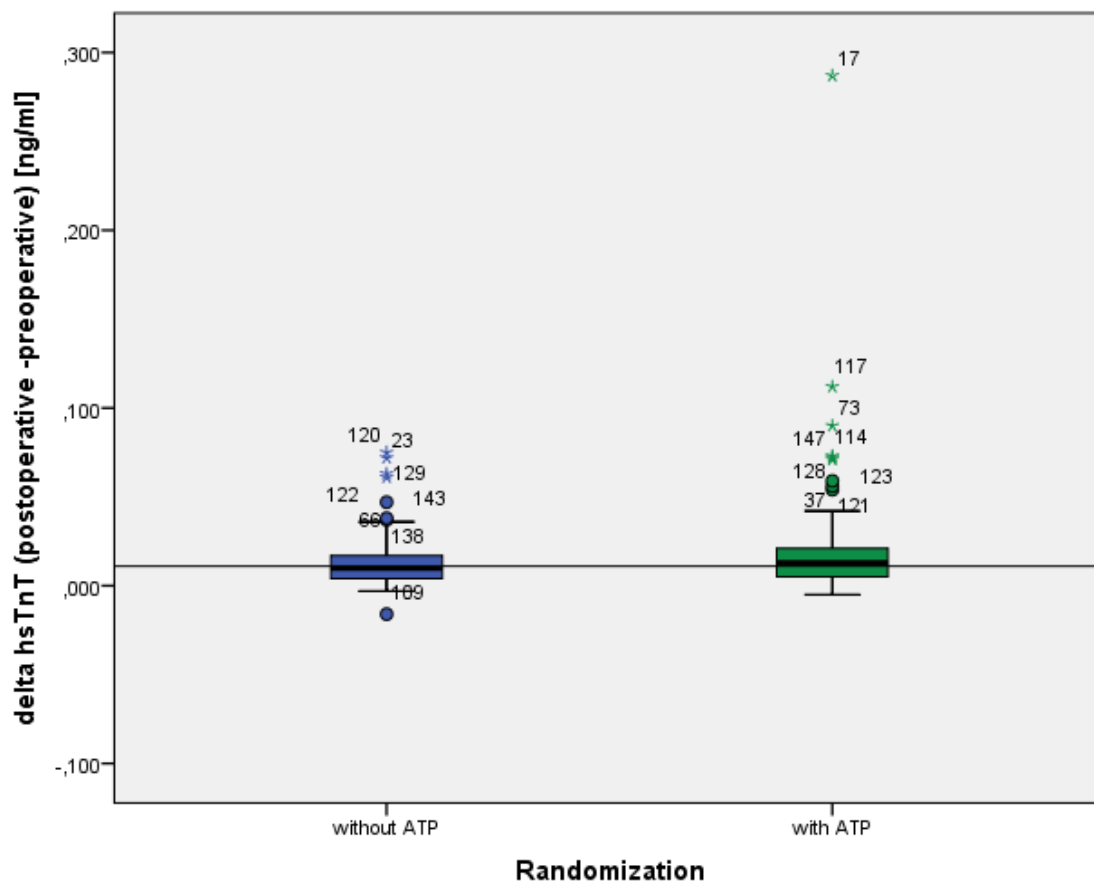
(ATP = antitachykarde Stimulation, CRT-D = ICD-Gerät mit kardialer Resynchronisationstherapie, DDD-ICD = Zweikammer-ICD, hsTnT = high sensitive Troponin T, M = Mittelwert, Max. = Maximum, MD = Median, Min. = Minimum, n = Anzahl, RV = rechtsventrikulär, VVI-ICD = Einkammer-ICD)

### 3.2. Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt der Studie wurden die postoperative hsTnT Plasmakonzentration, sowie die Differenz zwischen prä- und postoperativer hsTnT Werte definiert. Für die Berechnung des primären Endpunktes konnten insgesamt die Daten von 141 Patient verwendet werden und eine Intention-to-Treat Analyse wurde durchgeführt. Der Grund warum nur 141 anstatt 150 Patienten eingeschlossen werden konnten ist, dass insgesamt 9 Patienten als Drop-Out ausgeschlossen werden mussten. Dies war vor allem auf nicht durchgeführte hsTnT Messungen zurückzuführen.

Wie im Studienprotokoll festgelegt, galten hsTnT Werte >0,059ng/dl als relevanter kardialer Mikroschaden. hsTnT Werte von >0,059ng/dl wurden bei 16 Patienten (21,9%) mit intraoperativer ATP-Abgabe und bei zehn Patienten (14,7%) ohne intraoperative ATP-Abgabe festgestellt, p=0,287. Weiterhin nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren die postoperativen hsTnT Plasmakonzentrationen zwischen den beiden Randomisierungsarmen ohne und mit ATP-Abgabe. Der Median der postoperativen hsTnT Werte ergab 0,028ng/ml (min. 0,008ng/ml – max. 0,168ng/ml) bei Patienten ohne intraoperative ATP-Abgabe. In dem Randomisierungsarm mit intraoperativer ATP-Abgabe war der Median 0,030ng/ml (min. 0,011ng/ml – max. 0,297ng/ml), p=0,421. Betrachtet man die Differenz zwischen

postoperativen und präoperativen hsTnT Plasmakonzentrationen zwischen den beiden Gruppen, so war der Median des Randomisierungsarms ohne intraoperative ATP-Abgabe 0,010ng/ml (min. -0,016ng/ml – max. 0,075ng/ml) und der Median mit intraoperativer ATP-Abgabe 0,013ng/ml (min. -0,005ng/ml – max. 0,287ng/ml),  $p=0,323$ . Somit sind auch die Werte bezüglich der Differenz zwischen postoperativen und präoperativen hsTnT Plasmakonzentrationen zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Abbildung 2 stellt die die Differenz post- und präoperativer hsTnT Werte zwischen den beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe dar.

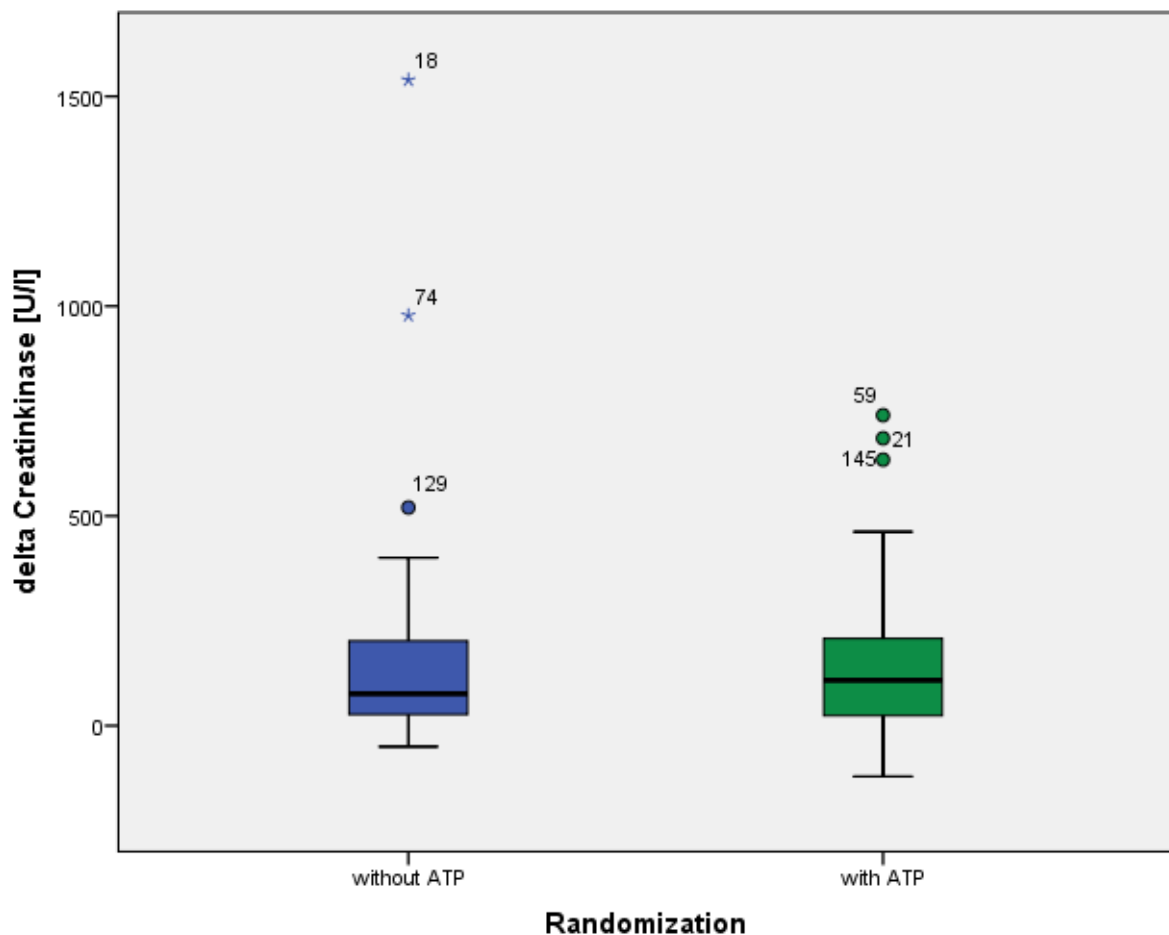


**Abbildung 2: Differenz post- und präoperativer hsTnT Werte der beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe**

### 3.3 Sekundäre Endpunkte

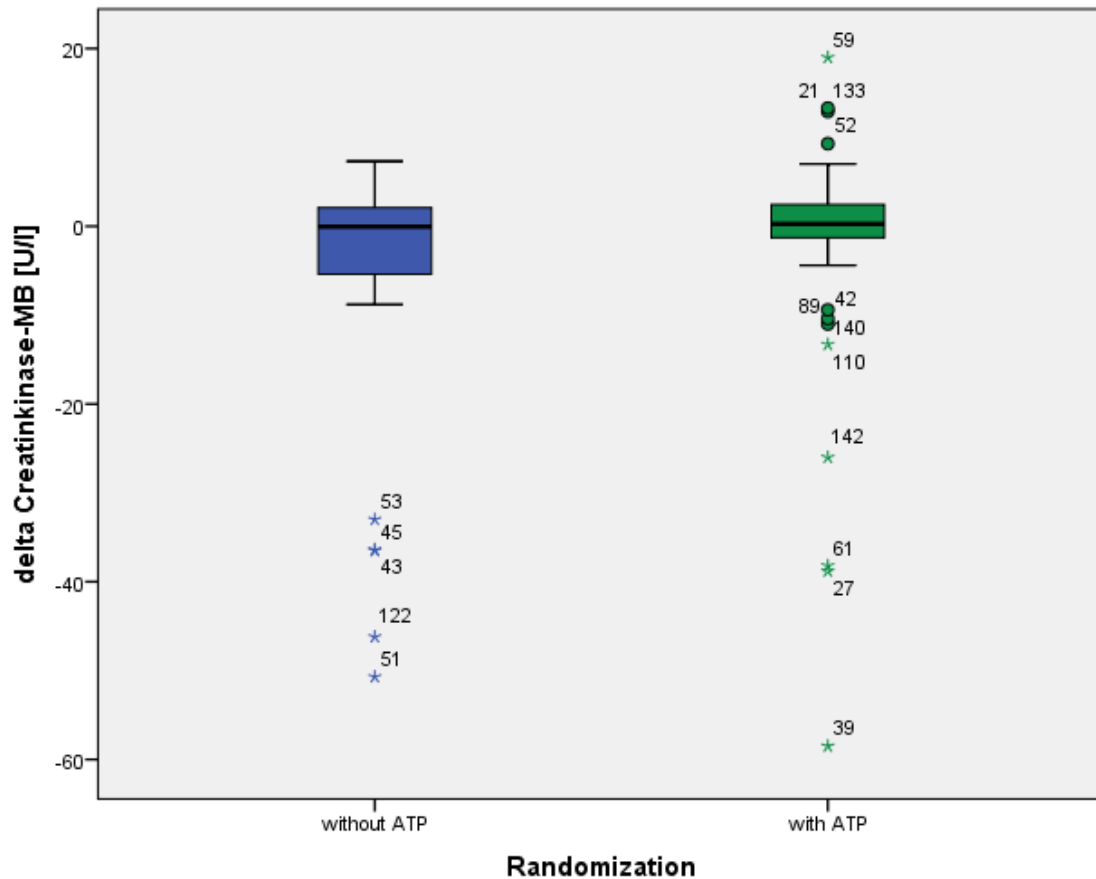
Für die sekundären Endpunkte wurden die postoperative Plasmakonzentration von CK, CK-MB, die Differenz der Plasmakonzentration von CK, CK-MB post- und präoperativ, sowie die Plasmakonzentration von hsTnT im Verlauf festgelegt. Für die Auswertung der sekundären Endpunkte konnten insgesamt die Daten von 138 Patienten verwendet werden. Der Median der Differenz der CK Werte ergab bei Patienten ohne intraoperative ATP-Abgabe 76U/l (min. -50U/l – max. 1539U/l) und der Median in der Gruppe mit intraoperativer ATP-Abgabe war 108U/l (min. -121U/l – max. 740U/l),  $p=0,896$ . Diese Ergebnisse sind somit statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Die Abbildung 3 stellt die die Differenz post- und präoperativer CK-Werte zwischen den beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe dar.



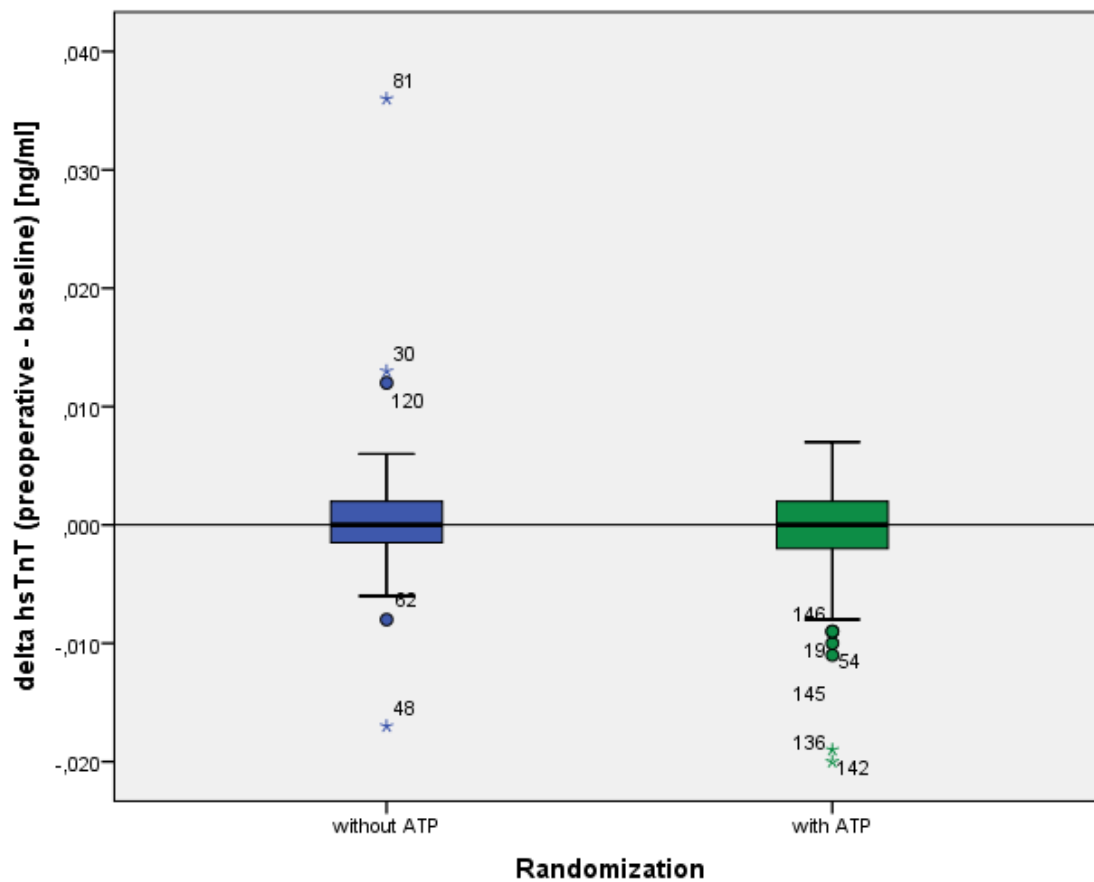
**Abbildung 3: Differenz post- und präoperativer CK Werte der beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe**

Bezüglich der Differenz der CK-MB Werte war der Median bei Patienten ohne intraoperative ATP-Abgabe -0,1U/l (min. -50,7U/l – max. 7,3U/l) und bei Patienten mit intraoperativer ATP-Abgabe 0,3U/l (min. -58,5U/l – max. 19U/l),  $p=0,384$ . Wie auch bei der Analyse der CK Werte war kein Unterschied der CK-MB Werte zwischen den beiden Gruppen vorhanden. In Abbildung 4 wird die Differenz post- und präoperativer CK-MB Werte bei Patienten ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe graphisch gegenübergestellt.



**Abbildung 4: Differenz post- und präoperativer CK-MB Werte der beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe**

Weiterhin wurde die Stabilität der hsTnT Plasmakonzentration im Verlauf gemessen. Um dies zu berechnen wurde die Differenz aus den präoperativen hsTnT Werten mit den Baseline hsTnT Werten gebildet. Bei den Patienten ohne intraoperative ATP-Abgabe betrug der Median der Differenz 0,000ng/ml (min. -0,017ng/ml – max. 0,036ng/ml) und bei Patienten mit intraoperativer ATP-Abgabe wurde als Median 0,000ng/ml (min. -0,020ng/ml – max. 0,070ng/ml),  $p=0,063$  ermittelt. Das Resultat ist, wie auch bei den anderen Berechnungen der sekundären Endpunkte, nicht signifikant. Der Verlauf von hsTnT bleibt im Verlauf stabil und unterscheidet sich nicht zwischen den beiden Gruppen. In Abbildung 5 wird hsTnT im Verlauf (Differenz hsTnT präoperativ - Baseline) zwischen den beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe graphisch dargestellt.



**Abbildung 5: Differenz präoperativer und Baseline hsTnT Werte der beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe**

### **3.4 Per-Protocol-Analyse**

Bei insgesamt zehn Patienten musste vom Studienprotokoll abgewichen werden, sodass ein Patientenkollektiv von 140 Patienten für die Per-Protocol-Analyse eingeschlossen wurde. Der Grund für die fehlenden Patientendaten waren hauptsächlich nicht vorgenommene hsTnT Messungen. Dies traf bei sechs Patienten aus dem Randomisierungsarm der ICD-Implantation ohne intraoperative ATP-Abgabe und bei drei Patienten aus der Gruppe mit intraoperativer ATP-Abgabe zu. Bei einem Patienten - aus der Gruppe mit intraoperativer ATP-Abgabe - konnte das Studienprotokoll nicht eingehalten werden, da während der Operation durch die ATP-Abgabe eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie induziert wurde, die durch eine Schockabgabe (42J) beendet werden musste. Die Auswertung der Per-Protocol-Analyse auf der Basis von 140 Patienten zeigte die gleichen Ergebnisse, wie die Intention-to-Treat Analyse. Bezüglich der absoluten hsTnT Werte, sowie bei der Differenz der hsTnT, CK und CK-MB Werte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

## 4. Diskussion

### 4.1 Einführung MADIT-RIT

Zu Beginn der Dissertation wurden die verschiedenen Therapieformen des ICD erläutert. Beide Möglichkeiten - die Schockabgabe und die schnelle Ventrikelstimulation - sind effizient, erfolgreich und spielen eine bedeutende Rolle in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Moss et al. 2002, Wathen et al. 2004, Bardy et al. 2005, Cantillon und Wilkoff 2015). Im Jahr 2012 jedoch legte die von Moss et al. publizierte MADIT-RIT Studie nahe, dass möglicherweise besonders die antitachykarde Stimulation zu einer Erhöhung der Mortalität führen und insbesondere die Reduzierung von ATP die Langzeitprognose deutlich verbessern könne (Moss et al. 2012).

In "Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming" untersuchten Moss et al. mit welchen Maßnahmen die Anzahl inadäquater Therapien durch den ICD reduziert werden könne. In der prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studie wurden insgesamt 1.500 Patienten eingeschlossen mit primärprophylaktischer Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-Defibrillators. Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1:1 Verhältnis bei drei Patientengruppen mit unterschiedlichen ICD-Detektionsalgorithmen. In der ersten Gruppe (high-rate therapy) wurde die Reaktionsschwelle des Defibrillators nach oben korrigiert, so dass erst ab einer Verzögerung von 2,5 Sekunden und einer Herzfrequenz von 200/min die Überstimulation oder die Schockabgabe induziert wurden. In der zweiten Gruppe (delayed therapy) wurde die ICD-Reaktionszeit verlängert und folgendermaßen installiert:

1. 60 Sekunden Verzögerung bei einer Herzfrequenz von 170-199/min
2. 12 Sekunden Verzögerung bei einer Herzfrequenz von 200- 249/min
3. 2,5 Sekunden Verzögerung bei einer Herzfrequenz von  $\geq 250$ /min

In der dritten Gruppe (conventional therapy) der MADIT-RIT Studie erfolgte die ICD-Therapie entweder mit einer 2,5 Sekunden Verzögerung bei einer Herzfrequenz von 170-199/min oder einer ein Sekunden Verzögerung bei einer Herzfrequenz von  $\geq 200$ /min. Der primäre Endpunkt der MADIT-RIT Studie wurde definiert als das erste Auftreten einer inadäquaten Überstimulation oder Schockabgabe. Sekundäre Endpunkte waren das Vorkommen einer Synkope und die Mortalitätsrate im Patientenkollektiv. (Moss et al. 2012)

Das Ergebnis der MADIT-RIT Studie umfasst zwei wichtige Aussagen. Zum einen zeigten Moss et al., dass durch die Veränderung der ICD-Programmierung (high-rate therapy oder delayed therapy) im Vergleich zur konventionellen Gruppe die Anzahl inadäquater Therapien, insbesondere durch die Verringerung inadäquater ATP-Abgaben, signifikant reduziert wurde. Zum anderen stellten die Autoren fest, dass die Mortalität vor allem in der "high-rate therapy" Gruppe und in der "delayed therapy" Gruppe signifikant geringer war, als in der konventionellen Gruppe. Daraus wurde eine mögliche Assoziation zwischen der Überstimulation und einer erhöhten Mortalitätsrate bei den Patienten geschlossen. Auf Grundlage dessen stellen Moss et al. in Frage, ob die Effektivität und Sicherheit eines empirischen Einsatzes der Überstimulation weiterhin gewährleistet ist und fordern weitere Studien, die kausale Zusammenhänge zwischen dem ATP Einsatz und der Mortalitätsrate überprüfen. (Moss et al. 2012)

## **4.2 Studiendesign der My-Date-Studie**

### **4.2.1 Assoziation ATP und hsTnT**

Um der Thematik in MADIT-RIT näher zu kommen, müssen mögliche negative Folgen der Überstimulation untersucht werden. Anhand der Plasmakonzentration des Biomarkers hsTnT können myokardiale Läsionen detektiert werden. Myokardschäden könnten Ursache für eine Mortalitätssteigerung bei Patienten sein. Eine Untersuchung in welchem Zusammenhang der ATP Einsatz und die hsTnT Plasmakonzentration stehen, erfolgte bisher jedoch nicht. Es ist unbekannt, ob oder in welchem Maße die Überstimulation die Freisetzung von hsTnT beeinflusst und welche Folgen dies hat. Ziel der prospektiven, randomisierten, multizentrischen My-Date-Studie war es daher, die Auswirkungen der Überstimulation auf die Freisetzung von hsTnT bei einer ICD-Implantation ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe zu untersuchen.

Das in My-Date erhobene Patientenkollektiv repräsentiert typische Patientencharakteristika bei ICD-Implantationen. Ein Großteil der Patienten war männlich, zwischen 60 und 70 Jahre alt, erfüllte mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor und erhielt primärpräventiv eine ICD-Implantation. Kardiale Vorerkrankungen und bspw. das Alter - insbesondere bei Patienten über 50 Jahre - stellen einen entscheidenden Risikofaktor für das Auftreten des plötzlichen Herztodes dar (Schirdewahn et al. 2004). Insgesamt sind mehr Männer betroffen (Müller-Nordhorn et al. 2001), was auch der My-Date-Studie mit insgesamt 81,3% eingeschlossenen Männern und 18,7% Frauen entsprach. Der My-Date Datenerhebungsbogen stützte sich auf die Erfassung wichtiger kardialer Erkrankungen, wie



z.B. Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen oder Klappenvitien, die oftmals Grundlage für die Entstehung des plötzlichen Herztodes sein können (Myerburg et al. 1992).

Um myokardiale Läsionen zu detektieren, spielt die Auswahl des Biomarkers eine besondere Rolle. Troponin ist ein wichtiger Parameter, der besonders sensitiv und spezifisch Verletzungen am Myokard anzeigt und aufgrund dessen standardmäßig in der Diagnostik bspw. beim "Akuten Koronarsyndrom" erhoben wird. Um selbst geringe Veränderungen oder Läsionen am Myokard zu erkennen, verwendeten wir hsTnT als Surrogatparameter in der My-Date-Studie. Bei hsTnT handelt es sich um eine diagnostische Weiterentwicklung, die hocheffektiv und präzise nekrotischen Untergang am Herzmuskelgewebe markiert und exakte Diagnostik ermöglicht (Giannitsis et al. 2010, Weber et al. 2011).

#### **4.2.2 Assoziation hsTnT und Mortalität**

Die Auswahl von hsTnT als Biomarker in der My-Date-Studie ist aufgrund von zwei Punkten von Bedeutung. Zum einen quantifizieren erhöhte hsTnT Plasmakonzentrationen kardiale Läsionen. Zum anderen ist der Biomarker assoziiert mit der Langzeitprognose der Patienten (Vamos et al. 2016). In der SIMPLE Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass die normalerweise durchgeführte Defibrillationsschwellentestung zu keiner Erhöhung der Effektivität der ICD-Therapie führte (Healey et al. 2015). Einige Zeit später wurde dieses Ergebnis von der NORDIC-ICD Studie bestätigt (Bänsch et al. 2015). Die Prognose der Patienten verbesserte sich nicht und in der Konsenserklärung der Experten der HRS/EHRA/APHR/SOLAECE wurde die Defibrillationsschwellentestung während der ICD-Implantation nicht mehr standardmäßig empfohlen (Wilkoff et al. 2016).

Durch Vamos et al. wurde dann im Jahr 2016 eine Substudie des SIMPLE Trials durchgeführt. Bei 2200 von 2500 Patienten wurde 6 bis 24h nach der ICD-Implantation untersucht, inwiefern die Defibrillationsschwellentestung kardiale Marker als Zeichen für Mikroschäden erhöht. Dies erfolgte anhand von Messungen des Surrogatparameters Troponin. Vamos et al. analysierten, welche Auswirkungen die gemessenen Troponinlevel auf die Gesamtmortalität des Patientenkollektivs hatten. Zum einen wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Z.n. Defibrillationsschwellentestung das postoperative Troponin erhöht war. Dies legt einen Zusammenhang zwischen ICD-Schockabgabe und myokardialer Schädigung nahe. Zum anderen hatten Patienten mit erhöhten postoperativen Troponinspiegeln eine schlechtere Prognose, als Patienten mit niedrigeren Troponinspiegeln - unabhängig davon, ob eine intraoperative Defibrillationsschwellentestung durchgeführt wurde. Erhöhte Troponin

Plasmakonzentrationen stellten sich als Parameter für eine ungünstige Prognose heraus. (Vamos et al. 2016)

Mögliche Zusammenhänge zwischen Troponin und Prognose forderten weitere Aufklärung. Bei der ICD-Schockabgabe wurden bereits Assoziationen zwischen diesen Faktoren gezeigt (Poole et al. 2008, Sweeney et al. 2010, Larsen et al. 2011, Semmler et al. 2015, Vamos et al. 2016, Tenma et al. 2018). Im Jahre 2015 veröffentlichten Semmler et al. die Studie "ICD Shock, Not Ventricular Fibrillation, Causes Elevation of High Sensitive Troponin T after Defibrillation Threshold Testing — The Prospective, Randomized, Multicentre TropShock-Trial". Insgesamt wurden 194 ICD-Patienten eingeschlossen und in folgende Randomisierungsarme unterteilt:

1. ICD-Implantation ohne Durchführung einer Defibrillationsschwellentestung
2. Durchführung der Defibrillationsschwellentestung ohne Induktion einer Arrhythmie
3. Durchführung der Defibrillationsschwellentestung mit Induktion einer Arrhythmie

Durch Messungen von postoperativem hsTnT untersuchten Semmler et al., ob entweder die Schockabgabe oder die Induktion der ventrikulären Arrhythmie für myokardiale Mikroläsionen verantwortlich sind und legten nahe, dass die Defibrillation kardiale Schädigungen hervorruft. (Semmler et al. 2015)

Auch in einer anderen Veröffentlichung wurde gezeigt, dass voraussichtlich die Schockabgaben myokardiale Schäden verursachen. Es wurde beobachtet, dass bei ansonsten hämodynamisch stabilen Probanden, inadäquate Schockabgaben aufgrund von Sondendefekten zu erhöhten Troponinwerten führten. (Sham'a et al. 2014)

Patienten mit primärpräventiver Indikation zur ICD-Implantation haben ein höheres Mortalitätsrisiko, wenn sie Schockabgaben erhalten (Poole et al. 2008). Die Defibrillation wirkt mortalitätssteigernd und Patienten ohne ICD-Schockabgaben erzielen eine bessere Prognose (Poole et al. 2008, Sweeney et al. 2010, Larsen et al. 2011, Tenma et al. 2018). Die ICD-Schockabgabe erhöht die Troponin Plasmakonzentration (Semmler et al. 2015) und die Mortalität (Sweeney et al. 2010); eine Assoziation zwischen Troponinspiegel und Mortalität liegt nahe (Vamos et al. 2016). Ob diese Assoziation auch für die Überstimulation, gilt, ist entscheidend herauszufinden für den zukünftigen Einsatz von ATP Therapien bei Defibrillatoren.

## 4.3 Ergebnisse der My-Date-Studie

### 4.3.1 Haupterkenntnisse

Die Haupterkenntnisse der My-Date-Studie waren:

1. Die postoperative Plasmakonzentration von hsTnT unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen ohne und mit ATP-Abgabe nicht signifikant; folglich führt die Überstimulation nicht zu einer relevanten Erhöhung von hsTnT.
2. Die postoperative Plasmakonzentration von CK und CK-MB unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen ohne und mit ATP-Abgabe nicht signifikant; folglich führt die Überstimulation nicht zu einer relevanten Erhöhung von CK und CK-MB.
3. Die Plasmakonzentration von hsTnT blieb im Verlauf der Baseline und präoperativen Messungen konstant und unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ohne und mit ATP-Abgabe.
4. Die Induktion einer VT durch eine intraoperative ATP-Abgabe ist sehr selten.

Die My-Date-Studie zeigt, dass sich weder die postoperativen Plasmakonzentrationen, noch die Differenz der post- und präoperativen Plasmakonzentrationen von hsTnT, CK und CK-MB signifikant unterscheiden zwischen den beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe. Die ATP-Abgabe führt zu keiner hsTnT Erhöhung - im Gegensatz zur ICD-Schockabgabe. Dies ist ein Hinweis dafür, dass die Überstimulation keine kardialen Läsionen verursacht und nicht schädlich ist. Um die Ergebnisse besser einordnen zu können, wurden die Messungen nicht nur mithilfe von hsTnT, sondern auch anhand der Parameter CK und CK-MB durchgeführt. Da keiner der verschiedenen Biomarker postoperativ signifikant nach ATP-Abgabe erhöht war, bekräftigt dies, dass die Überstimulation keine kardialen Läsionen verursacht.

Ein weiterer Vorteil der sich durch die Verwendung von hsTnT ergab, war die geringe Varianz der hsTnT Plasmakonzentration von den Patienten. Ein hsTnT Peak - ausgelöst durch ATP - wäre aufgrund dessen deutlich sichtbar gewesen. Das Gegenteil war jedoch der Fall. Die zwei - zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfassten - präoperativen hsTnT Werte erlagen in beiden Gruppen keinen signifikanten Schwankungen. Die Plasmakonzentration von hsTnT war stabil.

Die unterschiedlichen LV-EF der Patientengruppen zeigten, ob ATP als Moderator agierte und die Herzleistung möglicherweise verschlechterte. Trotz der geringeren LV-EF in der Gruppe mit ATP waren die postoperativen hsTnT Werte gleichauf mit den Patienten ohne ATP. Hätte ATP negative Effekte wäre die Schädigung beim vorerkrankten Herzen umso größer und sichtbar gewesen anhand erhöhter hsTnT Plasmakonzentrationen. Dies und die

Tatsache, dass die intraoperativen VT-Induktionsraten durch die Überstimulation sehr gering waren, sind weitere Hinweise dafür, dass ATP keine myokardialen Schäden verursacht. Die My-Date-Studie reiht sich in den Konsens anderer Veröffentlichungen ein, dass die ATP-Abgabe insgesamt sicher und effektiv ist (Fromer et al. 1992, Wathen et al. 2004, Wathen 2007, Cantillon und Wilkoff 2015, Sanders et al. 2018).

#### **4.3.2 Einordnung in die Literatur**

Die Ergebnisse von My-Date und die Assoziation zwischen ATP-Abgabe und Mortalität in MADIT-RIT scheinen konträr. Es muss in Betracht gezogen werden, dass der Zusammenhang zwischen ATP und der Mortalitätserhöhung in MADIT-RIT zufällig entstanden sein könnte. Weiterhin könnte es sein, dass die kardialen Grunderkrankungen der Patienten maßgeblich die Prognose beeinflussen, nicht jedoch kardiale Mikroschäden verursacht durch die Überstimulation (Bencardino et al. 2014, Kleemann et al. 2015).

MADIT-RIT legte nahe, dass möglicherweise die antitachykarde Stimulation mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Allerdings ist kein kausaler Zusammenhang bekannt, wie die Überstimulation die Mortalität beeinflusst (Moss et al. 2012). Um diese Assoziation zu überprüfen, wurde von Ruwald et al. eine Subanalyse von MADIT-RIT durchgeführt. Die Autoren untersuchten, welche spezifischen Faktoren zu einer Erhöhung der Mortalität bei MADIT-RIT beitrugen. Folgende Faktoren waren unabhängig voneinander mit einem Risiko für eine erhöhte Mortalität verbunden: adäquate Schockabgaben, inadäquate ICD-Therapie und die Randomisierung in die konventionelle Therapiegruppe. Adäquate ATP-Abgaben waren nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Darüber hinaus stellten Ruwald et al. fest, dass unabhängig voneinander bspw. das Alter, ein niedriger diastolischer Blutdruck, eine niedrige LV-EF, die ischämische Kardiomyopathie, sowie das Vorhandensein eines Diabetes Mellitus jeweils signifikant mit einer erhöhten Gesamtmortalität in Verbindung gebracht wurden. Ruwald et al. zeigten, dass zwar die inadäquate ATP Therapie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, die adäquate ATP Therapie jedoch nicht zu den Risikofaktoren erhöhter Sterblichkeit zählt. Die Ursache, wie sich dieser Unterschied zwischen adäquater und inadäquater Therapie erklären lässt, sei, laut Ruwald et al. multifaktoriell bedingt und bestehe u.a. möglicherweise aufgrund der Tatsache, dass inadäquate ATP Sequenzen häufiger abgegeben werden, als adäquate ATP Sequenzen in der konventionellen Therapiegruppe. Eine abschließende Erklärung, warum inadäquates ATP die Mortalität steigert, wurde jedoch nicht gefunden. (Ruwald et al. 2014)

Ein anderer Ansatz wurde in einer Studie von Bencardino et al. verfolgt, in der insgesamt 573 Patienten mit Z.n. ICD-Implantation eingeschlossen wurden. Das Patientenkollektiv wurde in folgende drei Gruppen unterteilt:

1. Patienten ohne ICD-Intervention
2. Patienten mit ATP-Intervention
3. Patienten mit Schock-Intervention (Defibrillation oder Kardioversion)

Ziel der Studie war es die Langzeitfolgen der verschiedenen ICD-Interventionen zu untersuchen und mögliche langfristige Auswirkungen auf die Mortalität zu analysieren. Die Gesamtmortalität des Patientenkollektivs galt als Endpunkt der Studie. In einer Analyse zeigten Bencardino et al., dass folgende Parameter Prädiktoren bezüglich der Gesamtmortalität waren:

1. Alter
2. LVEF
3. ATP-Interventionen
4. Schock Interventionen

Bencardino et al. erkannten, dass unabhängig, ob die Patienten in der Gruppe mit ATP oder mit Schockabgabe waren, sie mit einer ICD-Intervention ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko, als ohne ICD-Intervention hatten. Dabei fanden Bencardino et al. keinen Unterschied, ob es sich bei der ICD-Intervention um eine Überstimulation oder eine Schockabgabe handelte. Die Autoren schlussfolgerten, dass nicht so sehr die ICD-Modalität entscheidend war für die hohe Mortalitätsrate. Vielmehr gingen sie davon aus, dass die zugrundeliegende Herzrhythmusstörung per se für die negativen Langzeitfolgen des Patienten verantwortlich sein kann. (Bencardino et al. 2014)

Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Studie von Kleemann et al. Die Autoren schlossen in der monozentrischen, prospektiven Studie 1.398 Patienten mit primär- oder sekundärprophylaktischer Indikation zur ICD-Implantation ein. Es wurden drei Patientengruppen verglichen:

1. Patienten mit ATP Therapie
2. Patienten mit adäquaten Schockabgaben
3. Patienten ohne adäquate ATP oder Schockabgaben

Kleemann et al. beschreiben, dass bei dreiviertel aller eingeschlossenen Patienten ATP abgegeben wurde. Ein Drittel der Patienten erhielt nach der ATP-Abgabe zusätzlich einen ICD-Schock. Kleemann et al. erläutern, dass Patienten, deren ventrikuläre Tachykardie mit ATP terminiert wurde - unabhängig davon - ob sie danach einen ICD-Schock erhielten oder nicht - eine höhere Mortalitätsrate aufwiesen. Als mögliche Erklärung erläutern auch Kleemann et al., dass die adäquate ATP-Abgabe potentiell das Voranschreiten einer kardialen Erkrankung repräsentiert. (Kleemann et al. 2015)

Zusammenfassend wird die Langzeitprognose am ehesten zum einen von der kardialen Grunderkrankung der Patienten und zum anderen von der Auswahl der ICD-Therapie beeinflusst (Bencardino et al. 2014, Ruwald et al. 2014, Kleemann et al. 2015). Ein sehr kranker Patient mit einer ungünstigen Prognose und postoperativ hohen Troponinwerten wird die ICD-Therapie schlechter tolerieren und wahrscheinlich einen schwierigeren Verlauf erleben, als gesündere Patienten (Sonel et al. 2007, Blendea et al. 2009, Vamos et al. 2016).

#### **4.3.3 Klinische Relevanz**

Studien, wie MADIT-RIT sind wichtig, um die ICD-Behandlung kontinuierlich zu verbessern und bestehende Therapien, wie die Überstimulation, kritisch zu hinterfragen. Die My-Date-Studie wurde als akute Studie angelegt und kann keine Aussagen über längere Zeiträume treffen. Jedoch zeigt sie, dass keine akute Schädigung von der Überstimulation ausgeht. Die klinische Relevanz von ATP wird mithilfe weiterer Studien eingeordnet. Die Überstimulation hat - verglichen mit der Schockabgabe - viele Vorteile (Wathen et al. 2004, Sanders et al. 2018, Sears et al. 2018). Dagegen kann - die Kritik an ATP - es würde ggf. vermehrt zur VT-Induktion führen - nicht bestätigt werden (Schaumann et al. 1998, Wathen et al. 2004).

Die Lebensqualität von Patienten, die häufig einen Schock erleben, ist vermindert und die Anzahl der Schockabgaben korreliert mit psychologischem Stress (Herrmann et al. 1997). Die PainFREE Rx II Studie zeigte Ähnliches: Wathen et al. verglichen die ICD-Schockabgabe mit der Überstimulation bei Beendigung schneller ventrikulärer Tachykardien und erhoben Daten bezüglich der Lebensqualität. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Lebensqualität der Patienten durch die Abgabe von ATP gesteigert wurde. (Wathen et al. 2004) In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Z. n. nach Schockabgabe die Angst vor dem nächsten Schock zwei Jahre lang signifikant erhöht war, unabhängig davon ob die Schockabgabe adäquat oder inadäquat erfolgte (Sears et al. 2018). Im Gegensatz zur Überstimulation sind bei den ICD-Schockabgaben zahlreiche und teils schwerwiegende Nebenwirkungen bekannt (Herrmann et al. 1997, Daubert et al. 2008,

Poole et al. 2008, Semmler et al. 2015, Sears et al. 2018). Die Schockabgabe ist meist schmerzhaft und für die Patienten traumatischer und belastender, als die Beendigung von ventrikulären Tachyarrhythmien durch eine Stimulation von ATP (Herrmann et al. 1997, Wathen 2007, Sears et al. 2018).

In einer Veröffentlichung wurden die Auswirkungen verschiedener ICD-Therapien bei Patienten mit primärprophylaktischer Indikation zur ICD-Implantation untersucht und erkannt, dass sich die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen bei Patienten unterschied, je nachdem ob sie eine ATP Therapie oder eine Schockabgabe erhielten. Die Autoren zeigten, dass die Schockabgabe im Vergleich zur ATP Therapie mit einer erhöhten Mortalitätsrate und einer schlechteren Prognose assoziiert war, sowie bei Patienten mit mindestens einem Schock eine höhere Anzahl von Komplikationen auftraten. Weiterhin erkannten sie, dass der Einsatz von ATP zu insgesamt geringeren Kosten und einer niedrigeren Krankenhausaufenthaltsrate führte. (Sanders et al. 2018)

In einer anderen Studie wurde untersucht, inwiefern die ICD-Therapie die Überlebensrate beeinflusst. Die Autoren betonten, dass bei Patienten, deren ventrikuläre Arrhythmie mittels Schockabgabe therapiert wurde, die Prognose schlechter war, als bei nur mit ATP versorgten Patienten. (Sweeney et al. 2010) Ein häufiger Kritikpunkt gegenüber ATP ist, dass die Überstimulation Herzrhythmusstörungen induzieren könne (Duru und Candinas 1999, Fang et al. 2018). In der My-Date-Studie wurde gezeigt, dass das Risiko einer VT-Induktion bei ATP-Abgabe in den Grundrhythmus sehr gering ist. Dies bestätigte auch eine Studie von Schaumann et al., in der das Akzelerationsrisiko von ATP als niedrig eingestuft wurde. In ihrer Studie lag das Risiko für die Akzeleration einer ventrikulären Tachykardie je nach Randomisierungsarm bei 2% und 5%. (Schaumann et al. 1998)

In der PainFREE Rx II Studie verglichen die Autoren ATP mit der konventionellen ICD-Schockabgabe für die Behandlung von schnellen ventrikulären Tachykardien. Wathen et al. zeigten, dass ATP genauso sicher und effektiv, wie die Schockabgaben schnelle ventrikuläre Tachykardien mit einer Herzfrequenz von über 200/min behandelt. Darüber hinaus sprachen sie die Empfehlung aus, dass ATP ggf. bei schnellen ventrikulären Tachykardien die Schockabgabe ersetzen sollte. Weiterhin sei das Risiko einer Akzeleration durch ATP, unabhängig des Randomisierungsarms, sehr niedrig. Durch ATP entstand eine Akzeleration bei vier von 273 Patienten (2%) bei monomorphen ventrikulären Tachykardien, während es sich um zwei von 145 Patienten (1%) bei der Schockabgabe handelte. (Wathen et al. 2004) Diese neue Erkenntnis rückt ATP immer mehr in den Mittelpunkt der ICD-Therapie wohingegen die Defibrillation immer mehr in den Hintergrund gerät und nur als Notlösung eingesetzt werden sollte.

Bei der Abwägung von Nutzen und Risiken werden die vielen Vorteile der Überstimulation deutlich (Fromer et al. 1992, Wathen et al. 2004, Sweeney et al. 2010). Während die Schockabgabe zunehmend zurückhaltend eingesetzt werden sollte (Larsen et al. 2011), entfaltet ATP großes Potenzial als elegante und flexible Therapiealternative bei lebensgefährlichen tachykarden Herzrhythmusstörungen mit erheblichen Vorteilen für den Patienten (Wathen et al. 2001, Wathen et al. 2004, Wilkoff et al. 2008, Sweeney et al. 2010, Sanders et al. 2018).



## 5. Limitationen

Die My-Date-Studie wurde als Akutstudie konzipiert. Aufgrund dessen war es nicht möglich, langfristige Effekte der antitachykarden Stimulation zu untersuchen. In der Studie wurden die ICD-Implantationen mit Geräten eines Herstellers durchgeführt, um einheitliche Energiemengen und Zykluslängen anzuwenden. Es ist unwahrscheinlich, dass das Verwenden der Geräte von anderen Herstellern das Studienergebnis wesentlich verändert hätte.

In der My-Date-Studie wurde die Burst-Stimulation eingesetzt. Diese Stimulationsform entspricht der aktuell empfohlenen Überstimulationssequenz. Es kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob andere Stimulationsformen einen Einfluss auf die Freisetzung von hsTnT ausgeübt hätten. Dies gilt auch für die Auswahl des Fixierungsmechanismus. Aktuell werden die ICD-Implantationen vor allem mittels Schraubelektroden durchgeführt. Alternativ gibt es die Möglichkeit, die Sonden mit einem Anker zu fixieren. Auch in der My-Date-Studie verwendeten wir Schraubelektroden. Aussagen, inwiefern die Verwendung eines Ankers zur Sondenfixierung zu einer unterschiedlichen perioperativen Freisetzung von hsTnT geführt hätte, konnten aus diesem Grund in der My-Date Studie nicht getroffen werden. Eine andere randomisierte Studie im Jahre 2018 zeigte jedoch bereits bei Schrittmachersonden, dass kein signifikanter Unterschied in der Freisetzung von hsTnT besteht, unabhängig davon, ob Anker- oder Schraubelektroden während der Implantation verwendet werden (Blazek et al. 2018). Aufgrund der Tatsache, dass sich die Defibrillator- und Schrittmacherelektroden vom Aufbau ähneln, kann davon ausgegangen werden, dass auch bei der ICD-Implantation kein signifikanter Unterschied zwischen Schraub- und Ankersonden bezüglich perioperativer hsTnT Freisetzung besteht.

Um eine möglichst hohe Patientenzahl innerhalb angemessener Zeit zu rekrutieren, führten wir die My-Date-Studie multizentrisch und international durch. Die Multizentrität birgt einerseits das Risiko, dass sich intraoperative Standards und Vorgehensweisen der Operateure unterscheiden und dies möglicherweise Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat. Andererseits bildet eine multizentrische Studie die realen Gegebenheiten einer ICD-Implantation besser ab. Der Zeitpunkt der höchsten Serumkonzentration von hsTnT beträgt circa 6 Stunden nach Trauma oder Intervention (Giannitsis et al. 2010). Bei der My-Date-Studie erfolgte die postoperative Blutentnahme am nächsten Tag. Diese wurde morgens durchgeführt und im Rahmen einer ohnehin erforderlichen Laboruntersuchung abgenommen. Aufgrund dessen ist es wahrscheinlich, dass die höchste Konzentration von hsTnT nicht erfasst wurde. Um eine Vergleichbarkeit

innerhalb der Studienzentren zu schaffen, definierten wir im Studienprotokoll Ziele, die mindestens erreicht werden mussten. Für die postoperative Blutentnahme wurde ein Zeitfenster von 14 bis 20 Stunden nach der ICD-Implantation für die Studienzentren definiert. Bezüglich des Zeitintervalls zwischen ICD-Implantation und postoperativer Blutentnahme bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe. Angesichts der relativ langen biologischen Halbwertszeit von hsTnT ist es unwahrscheinlich, dass der Zeitpunkt der Blutentnahme das Ergebnis der Studie wesentlich beeinflusst hat, insbesondere da die hsTnT Plasmakonzentrationen bei beiden Patientengruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe im Verlauf aller drei Bestimmungen stabil waren.

## **6. Schlussfolgerungen**

Im Rahmen der My-Date-Studie wurde gezeigt, dass die Überstimulation keine statistisch oder klinisch signifikante perioperative Erhöhung von hsTnT verursacht im Vergleich zu einer ICD-Implantation ohne intraoperative ATP-Abgabe. Dies zeigt, dass die ATP-Abgabe zu keinen relevanten myokardialen Schäden führt. Die antitachykarde Stimulation sollte weiterhin als Therapie der Wahl zur Beendigung von ventrikulären Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden.

## 7. Zusammenfassung

Die ICD-Therapie spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Patienten mit Herzrhythmusstörungen und bei der Prävention des plötzlichen Herztodes (Moss et al. 2002, Bardy et al. 2005). Die Therapiemöglichkeiten des ICD bestehen aus der Abgabe von ATP und der Defibrillation/Kardioversion. Im Gegensatz zur Schockabgabe sind die Folgen der Überstimulation auf die Plasmakonzentration von hsTnT nicht ausreichend untersucht. Ziel der prospektiven, multizentrischen, randomisierten My-Date-Studie war es daher zu detektieren, ob die ATP-Abgabe Einfluss auf die Freisetzung von hsTnT - als Surrogatparameter für eine akute myokardiale Schädigung - hat.

Insgesamt wurden 150 Patienten mit Indikation zur Neuimplantation eines ICD oder CRT-D mit geplanter ICD-Lage linkspektoral und apikaler Lage der rechtsventrikulären Defibrillationselektrode eingeschlossen. Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis auf 2 Behandlungsarme randomisiert und die Randomisierung erfolgte für Ein-/Zweikammer-ICD und CRT-D stratifiziert. In dem einen Randomisierungsarm erfolgte eine ICD-Implantation ohne intraoperative Abgabe von ATP und in dem zweiten Randomisierungsarm eine ICD-Implantation mit intraoperativer ATP-Abgabe. In beiden Fällen erfolgte keine intraoperative Defibrillationsschwellentestung. Der primäre Endpunkt der Studie war die postoperative Plasmakonzentration von hsTnT. Sekundäre Endpunkte bildeten die postoperative Plasmakonzentration von CK, CK-MB und hsTnT im Verlauf. In einer primären Analyse wurde betrachtet, ob es postoperativ zu einem relevanten Anstieg der Biomarker bei intraoperativer ATP-Abgabe im Gegensatz zur Vergleichsgruppe ohne ATP-Abgabe kommt. In einer sekundären Analyse wurde untersucht, ob bei dem einen Patientenkollektiv die ATP-Abgabe zu einem Anstieg von >50% der Biomarker führt, verglichen mit der Plasmakonzentration der Vergleichsgruppe ohne intraoperative ATP-Abgabe.

Die Hauptergebnisse von My-Date sind, dass die postoperativen Plasmakonzentrationen von hsTnT, CK und CK-MB sich zwischen den beiden Gruppen ohne und mit intraoperativer ATP-Abgabe nicht signifikant unterscheiden. Weiterhin gibt es im Vergleich beider Randomisierungsarme keinen Unterschied in der Differenz aus post- und präoperativen hsTnT, CK oder CK-MB Werten. Daraus folgt, dass die Überstimulation zu keiner relevanten postoperativen Erhöhung der Biomarker führt. Weiterhin bleiben die Plasmakonzentrationen von hsTnT im Verlauf stabil und unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Schließlich wurde auch gezeigt, dass die Induktion einer ventrikulären Tachykardie durch ATP sehr selten auftritt. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass von ATP keine relevante akute myokardiale Schädigung ausgeht.

## 8. Eigene Veröffentlichungen

Semmler, V., Deutschmann, C., Haller, B., Lennerz, C., Brkic, A., Grebmer, C., Blazek, P., Weigand, S., Karch, M., Busch, S., Kolb, C. (2018). Myocardial Minimal Damage after rapid ventricular pacing – the prospective randomized multicentre MyDate-Trial. Postersitzung "Rhythmologie Varia", Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herztage Berlin

Semmler, V., Deutschmann, C., Haller, B., Lennerz, C., Brkic, A., Grebmer, C., Blazek, P., Weigand, S., Karch, M., Busch, S., Kolb, C. (2019). Myocardial Minimal Damage after rapid ventricular pacing – the prospective randomized multicentre MyDate-Trial. Postersitzung "Implantable Cardioverter/Defibrillator", Europäische Gesellschaft für Kardiologie, EHRA Congress Lisbon

Semmler, V., Deutschmann, C., Haller, B., Lennerz, C., Brkic, A., Grebmer, C., Blazek, P., Weigand, S., Karch, M., Busch, S., Kolb, C. (2020). Myocardial Minimal Damage after rapid ventricular pacing – the prospective randomized multicentre MyDate-Trial. *Scientific Reports* 10, Article number: 4753

## 9. Literaturverzeichnis

Ahmad, M., L. Bloomstein, M. Roelke, A. D. Bernstein and V. Parsonnet (2000). "Patients' attitudes toward implanted defibrillator shocks." Pacing and clinical electrophysiology **23**(6): 934-938.

Arntz, H., H. Mochmann and J. Breckwoldt (2013). "Plötzlicher Herztod." Notfall Rettungsmed **16**: 22-26.

Baenkler, H.-W., D. Fritze and H. S. Füleßl, et al. , Eds. (2001). Innere Medizin Taschenbuch. Duale Reihe, MLP Georg Thieme Verlag Stuttgart

Bänsch, D., H. Bonnemeier, J. Brandt, F. Bode, J. H. Svendsen, M. Táborský, S. Kuster, C. Blomström-Lundqvist, A. Felk and T. Hauser (2015). "Intra-operative defibrillation testing and clinical shock efficacy in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the NORDIC ICD randomized clinical trial." European heart journal **36**(37): 2500-2507.

Bardy, G. H., K. L. Lee, D. B. Mark, J. E. Poole, D. L. Packer, R. Boineau, M. Domanski, C. Troutman, J. Anderson, G. Johnson, S. E. McNulty, N. Clapp-Channing, L. D. Davidson-Ray, E. S. Fraulo, D. P. Fishbein, R. M. Luceri and J. H. Ip (2005). "Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure." N Engl J Med **352**(3): 225-237.

Bencardino, G., A. Di Monaco, T. Rio, A. Frontera, P. Santangeli, M. Leo, G. Pelargonio, F. Perna, M. L. Narducci, F. Gabrielli, G. A. Lanza, F. Bellocchi, A. Rebuzzi and F. Crea (2014). "The association between ICD interventions and mortality is independent of their modality: clinical implications." J Cardiovasc Electrophysiol **25**(12): 1363-1367.

Blazek, P., J. Ferri-Certic, H. Vrazic, C. Lennerz, C. Grebmer, K. Kaitani, M. Karch, B. Starcevic, V. Semmler and C. Kolb (2018). "Pacemaker Implantation Associated Myocardial Micro-Damage: A Randomised Comparison between Active and Passive Fixation Leads." Sci Rep **8**(1): 4870.

Blendea, D., M. Blendea, J. Banker and C. A. McPherson (2009). "Troponin T elevation after implanted defibrillator discharge predicts survival." Heart **95**(14): 1153-1158.

Brewster, J., T. Sexton, G. Dhaliwal, R. Charnigo, G. Morales, K. Parrott, Y. Darrat, J. Gurley, S. Smyth and C. S. Elayi (2017). "Acute Effects of Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks on Biomarkers of Myocardial Injury, Apoptosis, Heart Failure, and Systemic Inflammation." Pacing Clin Electrophysiol **40**(4): 344-352.

Cantillon, D. J. and B. L. Wilkoff (2015). "Antitachycardia pacing for reduction of implantable cardioverter-defibrillator shocks." Heart Rhythm **12**(6): 1370-1375.

Connolly, S., A. Hallstrom, R. Cappato, E. Schron, K.-H. Kuck, D. Zipes, H. Greene, S. Boczor, M. Domanski and D. Follmann (2000). "Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials." European heart journal **21**(24): 2071-2078.

Connolly, S. J., M. Gent, R. S. Roberts, P. Dorian, D. Roy, R. S. Sheldon, L. B. Mitchell, M. S. Green, G. J. Klein and B. O'Brien (2000). "Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone." Circulation **101**(11): 1297-1302.

Daubert, J. P., W. Zareba, D. S. Cannom, S. McNitt, S. Z. Rosero, P. Wang, C. Schuger, J. S. Steinberg, S. L. Higgins, D. J. Wilber, H. Klein, M. L. Andrews, W. J. Hall and A. J. Moss (2008). "Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact." J Am Coll Cardiol **51**(14): 1357-1365.

Desai, A. S., J. C. Fang, W. H. Maisel and K. L. Baughman (2004). "Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials." Jama **292**(23): 2874-2879.

Duru, F. and R. Candinas (1999). "Potential proarrhythmic effects of implantable cardioverter-defibrillators." Clin Cardiol **22**(2): 139-146.

Escher, D. J. (1969). "The treatment of tachyarrhythmias by artificial cardiac pacing." American heart journal **78**(6): 829-832.

Fang, Y., K. Gu, B. Yang, W. Ju, H. Chen, M. Li, H. Liu, J. Wang, G. Yang and M. Chen (2018). "What factors lead to the acceleration of ventricular tachycardia during antitachycardia pacing?—Results from over 1000 episodes." Journal of arrhythmia **34**(1): 36-45.

Fisher, J. D., R. Mehra and S. Furman (1978). "Termination of ventricular tachycardia with bursts of rapid ventricular pacing." Am J Cardiol **41**(1): 94-102.

Fromer, M., J. Brachmann, M. Block, J. Siebels, E. Hoffmann, J. Almendral, O. J. Ohm, K. den Dulk, P. Coumel, A. J. Camm and et al. (1992). "Efficacy of automatic multimodal device therapy for ventricular tachyarrhythmias as delivered by a new implantable pacing cardioverter-defibrillator. Results of a European multicenter study of 102 implants." Circulation **86**(2): 363-374.

Giannitsis, E., M. Becker, K. Kurz, G. Hess, D. Zdunek and H. A. Katus (2010). "High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission." Clinical chemistry **56**(4): 642-650.

Giannitsis, E., K. Kurz, K. Hallermayer, J. Jarausch, A. S. Jaffe and H. A. Katus (2010). "Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay." Clinical chemistry **56**(2): 254-261.

Gillis, A. M., J. W. Leitch, R. S. Sheldon, C. A. Morillo, D. G. Wyse, R. Yee, G. J. Klein and L. B. Mitchell (1993). "A prospective randomized comparison of autodecremental pacing to burst pacing in device therapy for chronic ventricular tachycardia secondary to coronary artery disease." Am J Cardiol **72**(15): 1146-1151.

Haft, J. I., B. D. Kosowsky, S. H. Lau, E. Stein and A. N. Damato (1967). "Termination of atrial flutter by rapid electrical pacing of the atrium." Am J Cardiol **20**(2): 239-244.

Healey, J. S., S. H. Hohnloser, M. Glikson, J. Neuzner, P. Mabo, X. Vinolas, J. Kautzner, G. O'Hara, L. VanErven, F. Gadler, J. Pogue, U. Appl, J. Gilkerson, T. Pochet, K. M. Stein, B. Merkely, S. Chrolavicius, B. Meeks, C. Foldesi, B. Thibault and S. J. Connolly (2015). "Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE)." Lancet **385**(9970): 785-791.

Herrmann, C., F. von zur Muhlen, A. Schaumann, U. Buss, S. Kemper, C. Wantzen and B. D. Gonska (1997). "Standardized assessment of psychological well-being and quality-of-life in patients with implanted defibrillators." Pacing Clin Electrophysiol **20**(1 Pt 1): 95-103.



Hunt, N. C., F. R. Cobb, M. B. Waxman, H. J. Zeft, R. H. Peter and J. J. Morris, Jr. (1968). "Conversion of supraventricular tachycardias with atrial stimulation. Evidence for re-entry mechanisms." Circulation **38**(6): 1060-1065.

The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators 1997, T. A. v. I. D. (1997). "A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias." New England Journal of Medicine **337**(22): 1576-1584.

Jung, W., D. Andresen, M. Block, D. Bocker, S. H. Hohnloser, K. H. Kuck and J. Sperzel (2006). "[Guidelines for the implantation of defibrillators]." Clin Res Cardiol **95**(12): 696-708.

Kadish, A., A. Dyer, J. P. Daubert, R. Quigg, N. M. Estes, K. P. Anderson, H. Calkins, D. Hoch, J. Goldberger and A. Shalaby (2004). "Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy." New England Journal of Medicine **350**(21): 2151-2158.

Kantoch, M. J., M. S. Green and A. S. Tang (1993). "Randomized cross-over evaluation of two adaptive pacing algorithms for the termination of ventricular tachycardia." Pacing Clin Electrophysiol **16**(8): 1664-1672.

Kleemann, T., M. Strauss, K. Kouraki and R. Zahn (2015). "Clinical course and prognostic relevance of antitachycardia pacing-terminated ventricular tachyarrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients." Europace **17**(7): 1068-1075.

Klein, H. U. and G. Inama (2010). "Implantable defibrillators: 30 years of history." G Ital Cardiol (Rome) **11**(10 Suppl 1): 48s-52s.

Kuck, K. H., R. Cappato, J. Siebels and R. Ruppel (2000). "Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)." Circulation **102**(7): 748-754.

Larsen, G. K., J. Evans, W. E. Lambert, Y. Chen and M. H. Raitt (2011). "Shocks burden and increased mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients." Heart Rhythm **8**(12): 1881-1886.

Lown, B., R. Amarasingham and J. Neuman (1962). "New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge." Jama **182**: 548-555.

Lüderitz, B. (1991). "The impact of antitachycardia pacing with defibrillation." Pacing Clin Electrophysiol **14**(2 Pt 2): 312-316.

Lüderitz, B., J. Nitsch, L. Seipel, G. Steinbeck and J. Witte (1986). Herzschrittmacher: Therapie und Diagnostik kardialer Rhythmusstörungen. Berlin Heidelberg New York Tokyo, Springer Verlag Berlin Heidelberg.

Manz, M., U. Gerckens, H. D. Funke, P. G. Kirchhoff and B. Lüderitz (1986). "Combination of antitachycardia pacemaker and automatic implantable cardioverter/defibrillator for ventricular tachycardia." Pacing Clin Electrophysiol **9**(5): 676-684.

Martens, E., M. F. Sinner, J. Siebermair, C. Raufhake, B. M. Beckmann, S. Veith, D. Duvel, G. Steinbeck and S. Kaab (2014). "Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony." Europace **16**(12): 1752-1758.

Mendis, S., P. Puska and B. Norrving (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control, World Health Organization.

Mirowski, M., M. M. Mower, A. Langer, M. S. Heilman and J. Schreiber (1978). "A chronically implanted system for automatic defibrillation in active conscious dogs. Experimental model for treatment of sudden death from ventricular fibrillation." Circulation **58**(1): 90-94.

Mirowski, M., P. R. Reid, M. M. Mower, L. Watkins, V. L. Gott, J. F. Schauble, A. Langer, M. S. Heilman, S. A. Kolenik, R. E. Fischell and M. L. Weisfeldt (1980). "Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings." N Engl J Med **303**(6): 322-324.

Moss, A. J., W. J. Hall, D. S. Cannom, J. P. Daubert, S. L. Higgins, H. Klein, J. H. Levine, S. Saksena, A. L. Waldo, D. Wilber, M. W. Brown and M. Heo (1996). "Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators." N Engl J Med **335**(26): 1933-1940.

Moss, A. J., C. Schuger, C. A. Beck, M. W. Brown, D. S. Cannom, J. P. Daubert, N. A. Estes, 3rd, H. Greenberg, W. J. Hall, D. T. Huang, J. Kautzner, H. Klein, S. McNitt, B. Olshansky, M. Shoda, D. Wilber and W. Zareba (2012). "Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming." N Engl J Med **367**(24): 2275-2283.

Moss, A. J., W. Zareba, W. J. Hall, H. Klein, D. J. Wilber, D. S. Cannom, J. P. Daubert, S. L. Higgins, M. W. Brown and M. L. Andrews (2002). "Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction." N Engl J Med **346**(12): 877-883.

Müller-Nordhorn, J., H.-R. Arntz, H. Löwel and S. Willich (2001). "Epidemiologie des plötzlichen Herztodes." Intensivmedizin und Notfallmedizin **38**(6): 499-507.

Myerburg, R. J., K. M. Kessler and A. Castellanos (1992). "Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk." Circulation **85**(1 Suppl): I2-10.

Poole, J. E., G. W. Johnson, A. S. Hellkamp, J. Anderson, D. J. Callans, M. H. Raitt, R. K. Reddy, F. E. Marchlinski, R. Yee, T. Guarnieri, M. Talajic, D. J. Wilber, D. P. Fishbein, D. L. Packer, D. B. Mark, K. L. Lee and G. H. Bardy (2008). "Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure." N Engl J Med **359**(10): 1009-1017.

Priori, S. G., C. Blomstrom-Lundqvist, A. Mazzanti, N. Blom, M. Borggrefe, J. Camm, P. M. Elliott, D. Fitzsimons, R. Hatala, G. Hindricks, P. Kirchhof, K. Kjeldsen, K. H. Kuck, A. Hernandez-Madrid, N. Nikolaou, T. M. Norekval, C. Spaulding and D. J. Van Veldhuisen (2015). "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 **36**(41): 2793-2867.

Ruwald, A. C., C. Schuger, A. J. Moss, V. Kutyifa, B. Olshansky, H. Greenberg, D. S. Cannom, N. A. Estes, M. H. Ruwald, D. T. Huang, H. Klein, S. McNitt, C. A. Beck, R. Goldstein, M. W. Brown, J. Kautzner, M. Shoda, D. Wilber, W. Zareba and J. P. Daubert (2014). "Mortality reduction in relation to implantable cardioverter defibrillator programming in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT)." Circ Arrhythm Electrophysiol **7**(5): 785-792.

Sanders, P., A. T. Connolly, Y. Nabutovsky, A. Fischer and M. Saeed (2018). "Increased Hospitalizations and Overall Healthcare Utilization in Patients Receiving Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks Compared With Antitachycardia Pacing." JACC Clin Electrophysiol **4**(2): 243-253.

Schaumann, A., F. von zur Mühlen, B. Herse, B.-D. Gonska and H. Kreuzer (1998). "Empirical versus tested antitachycardia pacing in implantable cardioverter defibrillators: a prospective study including 200 patients." Circulation **97**(1): 66-74.

Schirdewahn, P., A. Dorszewski, G. Hindricks, R. Kobza, H. Kottkamp and H. Tanner (2004). "Plötzlicher herztod und icd-therapie." Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology **11**(A-Forum Rhythmologie): 3-10.

Sears, S. F., L. Rosman, S. Sasaki, Y. Kondo, L. D. Sterns, E. J. Schloss, T. Kurita, A. Meijer, J. Rajmakers, B. Gerritse and A. Auricchio (2018). "Defibrillator shocks and their effect on objective and subjective patient outcomes: Results of the PainFree SST clinical trial." Heart Rhythm **15**(5): 734-740.

Semmler, V., J. Biermann, B. Haller, C. Jilek, N. Sarafoff, C. Lennerz, H. Vrazic, B. Zrenner, S. Asbach and C. Kolb (2015). "ICD Shock, Not Ventricular Fibrillation, Causes Elevation of High Sensitive Troponin T after Defibrillation Threshold Testing--The Prospective, Randomized, Multicentre TropShock-Trial." PLoS One **10**(7): e0131570.

Sham'a, R. A., P. Nery, M. Sadek, D. Yung, C. Redpath, M. Perrin, B. Sarak and D. Birnie (2014). "Myocardial injury secondary to ICD shocks: insights from patients with lead fracture." Pacing Clin Electrophysiol **37**(2): 237-241.

Shi, S., T. Liu, J. Liang, D. Hu and B. Yang (2017). "Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Arrhythmias: A Meta-Analysis." Psychosom Med **79**(2): 153-161.

Sonel, A. F., A. Shalaby, J. P. McConnell, T. Czarnecki, S. Hogen, M. Zahid and M. Amidi (2007). "Detectable troponin levels predict poor prognosis in patients with left ventricular dysfunction undergoing internal defibrillator implantation." Pacing Clin Electrophysiol **30**(7): 839-844.

Sweeney, M. O., L. Sherfese, P. J. DeGroot, M. S. Wathen and B. L. Wilkoff (2010). "Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients." Heart Rhythm **7**(3): 353-360.

Tenma, T., H. Yokoshiki, H. Mitsuyama, M. Watanabe, K. Mizukami, R. Kamada, M. Takahashi, R. Sasaki, M. Maeno, K. Okamoto, Y. Chiba and T. Anzai (2018). "Relation between total shock energy and mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillator." Int J Cardiol **259**: 94-99.

Vamos, M., J. S. Healey, J. Wang, G. Z. Duray, S. J. Connolly, L. van Erven, X. Vinolas, J. Neuzner, M. Glikson and S. H. Hohnloser (2016). "Troponin levels after ICD implantation with and without defibrillation testing and their predictive value for outcomes: Insights from the SIMPLE trial." Heart Rhythm **13**(2): 504-510.

Wathen, M. (2007). "Implantable cardioverter defibrillator shock reduction using new antitachycardia pacing therapies." Am Heart J **153**(4 Suppl): 44-52.

Wathen, M. S., P. J. DeGroot, M. O. Sweeney, A. J. Stark, M. F. Otterness, W. O. Adkisson, R. C. Canby, K. Khalighi, C. Machado, D. S. Rubenstein and K. J. Volosin (2004). "Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results." Circulation **110**(17): 2591-2596.

Wathen, M. S., M. O. Sweeney, P. J. DeGroot, A. J. Stark, J. L. Koehler, M. B. Chisner, C. Machado and W. O. Adkisson (2001). "Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease." Circulation **104**(7): 796-801.

Weber, M., O. Bazzino, J. L. Navarro Estrada, R. de Miguel, S. Salzberg, J. J. Fuselli, C. Liebetrau, M. Woelken, H. Moellmann, H. Nef and C. Hamm (2011). "Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome." Am Heart J **162**(1): 81-88.

Wilkoff, B. L., L. Fauchier, M. K. Stiles, C. A. Morillo, S. M. Al-Khatib, J. Almendral, L. Aguinaga, R. D. Berger, A. Cuesta, J. P. Daubert, S. Dubner, K. A. Ellenbogen, N. A. Estes, 3rd, G. Fenelon, F. C. Garcia, M. Gasparini, D. E. Haines, J. S. Healey, J. L. Hurtwitz, R. Keegan, C. Kolb, K. H. Kuck, G. Marinskis, M. Martinelli, M. McGuire, L. G. Molina, K. Okumura, A. Proclemer, A. M. Russo, J. P. Singh, C. D. Swerdlow, W. S. Teo, W. Uribe, S. Viskin, C. C. Wang and S. Zhang (2016). "2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing." Europace **18**(2): 159-183.

Wilkoff, B. L., B. D. Williamson, R. S. Stern, S. L. Moore, F. Lu, S. W. Lee, U. M. Birgersdotter-Green, M. S. Wathen, I. C. Van Gelder, B. M. Heubner, M. L. Brown and K. K. Holloman (2008). "Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study." J Am Coll Cardiol **52**(7): 541-550.

## **10. Danksagung**

Ich möchte mich bei Herrn Professor Kolb für die freundliche Überlassung des spannenden Themas, sowie für die kontinuierliche und außerordentliche Unterstützung im Rahmen meiner Dissertation bedanken. Mein Dank gilt in besonderem Maße auch Frau Dr. Semmler, die mir all die Jahre stets mit großem Engagement beiseite stand und mein wissenschaftliches Arbeiten sehr bereichert hat. Das Arbeiten an der Doktorarbeit hat mir große Freude gemacht - nicht zuletzt aufgrund der exzellenten Betreuung.

Weiterhin möchte ich mich gerne bei Herrn Dr. Blazek für die Unterstützung, sowie bei Herrn Dr. Lennerz, Herrn Dr. Grebmer, Herrn Dr. Brkic und den Schwestern des Implantations-OP für ihre Unterstützung bei der Patientenrekrutierung bedanken. Nicht zuletzt gilt mein Dank insbesondere meinem Bruder und meinen Eltern, die mich während meines ganzen Studiums bestärkt haben und an meiner Seite standen.