

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Insuffiziente Versorgung von Implantierbaren Defibrillatoren (ICD) in einem
deutschen Universitätsklinikum mit Maximalversorgung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Menghua Maier
aus Qingtian, Provinz Zhejiang, China

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	- 4 -
Abbildungsverzeichnis	- 5 -
Tabellenverzeichnis	- 6 -
Zusammenfassung	- 7 -
Abstract	- 8 -
1 Einleitung	- 9 -
1.1 Definition von Herzinsuffizienz	- 9 -
1.2 Formen der Herzinsuffizienz	- 9 -
1.3 Stadien der chronischen Herzinsuffizienz	- 11 -
1.4 Epidemiologie, Ätiologie und Prognose der Herzinsuffizienz	- 11 -
1.5 Diagnostik der Herzinsuffizienz	- 14 -
1.5.1 Echokardiographie	- 16 -
1.6 Therapie der Herzinsuffizienz	- 17 -
1.6.1 Pharmakologische Therapie	- 17 -
1.6.2 Device Therapie	- 18 -
1.6.2.1 Kardiale Resynchronisationstherapien	- 19 -
1.6.2.2 Implantierbarer Cardioverter Defibrillator	- 19 -
2 Fragestellung	- 23 -
3 Methodik	- 24 -
3.1 Patientenkollektiv und Ein- und Ausschlusskriterien	- 24 -
3.2 Datensammlung und Verarbeitung	- 24 -
3.3 Statistische Analyse	- 25 -
4 Ergebnisse	- 26 -
4.1 Durchführung der Datensammlung	- 26 -
4.2 Charakterisierung der Studienpopulation	- 26 -
4.3 Verteilung der behandelnden Fachabteilungen	- 27 -
4.4 Verteilung der NYHA-Klassen und LVEF	- 29 -
4.5 Geräte der Patientenpopulation	- 30 -
4.6 Medikation der Patientenpopulation	- 30 -
4.7 Patientenpopulation mit hochgradig eingeschränkten LVEF	- 32 -

5	Diskussion	- 49 -
5.1	Interpretation der eigenen Daten.....	- 49 -
5.2	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den vorliegenden Literaturdaten.....	- 54 -
5.3	Gründe einer fehlenden Versorgung.....	- 60 -
5.4	Limitation der Arbeit.....	- 62 -
6.	Schlussfolgerung und Ausblick	- 64 -
	Literaturverzeichnis	- 65 -
	Eidesstattliche Versicherung	- 79 -
	Lebenslauf	- 80 -
	Danksagung	- 81 -

Abkürzungsverzeichnis

ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
aHT	Arterielle Hypertonie
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
BNP	Brain natriuretisches Peptid
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator
CRT-P	Kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacher
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
ESC	European Society of Cardiology
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzinsuffizienz
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HRST	Herzrhythmusstörung
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikulären Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
MRA	Aldosteron-Antagonist (Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist)
NT-proBNP	N-terminales Fragment des Prohormons des BNP
NYHA	New York Heart Association
p-Wert	Signifikanzwert
SM	Herzschrittmacher
SCD	Plötzlicher Herztod
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gegenüberstellung der behandelnden Fachabteilung Kardiologie zu den nichtkardiologischen Fachabteilungen mit Aufteilung in linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$ und LVEF $> 35\%$ zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie	- 28 -
Abbildung 2: Korrelation der NYHA-Klasse mit der LVEF zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie	- 29 -
Abbildung 3: Anzahl der Herzinsuffizienzmedikamente der Patienten mit einer LVEF $< 55\%$ vor der Indexechokardiographie mit Darstellung der LVEF.	- 32 -
Abbildung 4: Flowchart über den Prozess zur Identifizierung der Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und dem Versorgungstatus mit ICD/CRT-D sowie LifeVest	- 33 -
Abbildung 5: Gegenüberstellung der behandelten Patienten in der kardiologischen Fachabteilung im Verhältnis zu den anderen Fachabteilungen bei den Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ ohne ICD/CRT-D oder LifeVest zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie	- 36 -
Abbildung 6: Ätiologie der Herzinsuffizienz der Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ ohne ICD/CRT-D oder LifeVest.....	- 37 -
Abbildung 7: Flowchart über die Behandlung der Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ ohne ICD/CRT-D oder LifeVest zur Indexechokardiographie und im Follow-up-Zeitraum .	- 40 -
Abbildung 8: Gegenüberstellung der behandelnden Fachabteilung Kardiologie im Vergleich zu den anderen Fachabteilungen bei den Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ ohne ICD/CRT-D oder LifeVest und fehlender ICD Evaluation im Follow-up-Zeitraum.....	- 44 -
Abbildung 9: Flowchart über die ICD-Therapie der Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ ohne ICD/CRT-D oder LifeVest im Follow-up-Zeitraum und erweitertem Follow-up-Zeitraum.....	- 46 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) entsprechend der ESC-Leitlinie (Übersetzung durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ²)	- 10 -
Tabelle 2: Demographische Daten und Komorbiditäten von der Gesamtstudienpopulation zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie	- 27 -
Tabelle 3: Verteilung der implantierten Geräte oder LifeVest zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie	- 30 -
Tabelle 4: Eingenommene Medikamente der Patienten mit einer LVEF < 55 % vor der Indexechokardiographie	- 31 -
Tabelle 5: Demographische Daten und Komorbiditäten der Patienten mit einer LVEF ≤ 35% im Vergleich zu Patienten mit einer LVEF > 35 % zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie	- 34 -
Tabelle 6: Demographische Daten der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % und ohne ICD/CRT-D oder LifeVest bei Indexechokardiographie	- 35 -
Tabelle 7: Darstellung der verordneten Medikamente der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest vor und nach klinischer Behandlung zum Indexechokardiographie	- 41 -
Tabelle 8: Demographische Daten und Komorbiditäten der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest mit Vergleich der ICD-Therapie im Follow-up-Zeitraum	- 43 -
Tabelle 9: Demographische Daten und Komorbiditäten der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest mit Vergleich der ICD-Therapie im Follow-up-Zeitraum	- 48 -
Tabelle 10: Studienlage über die Unterversorgung von ICD von 1998 bis 2013.	- 58 -

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) und hochgradig eingeschränkter systolischer Linksventrikulärer-Funktion haben ein hohes Risiko an einem Plötzlichen Herztod (SCD) zu versterben. Eine leitliniengerechte implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) - Therapie verhindert diesen effektiv. Bisherige Daten zeigen eine Unterversorgung der ICD-Therapie zwischen 1,2 % bis 95,6 %. Ziel dieser Studie ist, die Versorgungslage mit ICD-Systemen in einer großen deutschen Universitätsklinik zu untersuchen.

Methodik und Ergebnisse

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse der Patientenakte über das Patientenmanagementsystem führten wir eine Qualitätsanalyse der ICD-Therapie durch. Hierbei stellten wir im Rahmen von 1500 konsekutiver Echokardiographien bei 13,6 % der 132 Patienten mit primär-prophylaktischer ICD-Indikation fest, dass weder ein ICD implantiert noch eine weitere Nachverfolgung einer ICD-Therapie initiiert wurde. Prozentual ergab, dass die von der Fachabteilung Kardiologie zur Echokardiographie zugewiesenen Patienten, im Vergleich zu den nicht kardiologischen Fachabteilungen, eine bessere Versorgung eines ICD-Systems (90 %: 50 %) hatten.

Schlussfolgerung

Diese Arbeit gibt einen Einblick in die Versorgungssituation der ICD-Therapie an einer deutschen Universitätsklinik. Es bedürfen weitere multizentrische Studien mit Fokus auf klinischen Prozessen nach Dokumentation einer ICD-Indikation zur Analyse der ICD-Unterversorgung und Bedeutung für den klinischen Alltag.

Abstract

Background and aims:

Sudden cardiac death (SCD) is a very frequent cause of death in patients with structural heart disease. An evidence-based implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy improves the survival of those patients. Data has shown an undersupply of ICD therapy between 1.2 % and 95.6 %. The aim of this study is to examine the supply situation with ICD systems in a large German university clinic.

Methods and Results:

We performed a quality analysis of the ICD therapy due to a retrospective analysis of patient records using the patient management system. During 1500 consecutive echocardiography's, we found that 13.6 % of the 132 patients with primary prophylactic ICD indication neither an ICD was implanted nor any further follow-up of ICD therapy was initiated. Proportionally, patients who were assigned to echocardiography by the cardiology department had better supply of an ICD system (90 %: 50 %) compared to the non-cardiology departments.

Conclusion:

This study gives an insight into the supply situation of ICD therapy at a German university clinic. Further multicenter studies with a focus on clinical processes after documentation of an ICD indication to analyze the ICD undersupply and its value for daily clinical practice are required.

1 Einleitung

1.1 Definition von Herzinsuffizienz

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) definiert die Herzinsuffizienz (HF) als ein klinisches Syndrom, das durch typische Symptome wie Dyspnoe, verminderte Belastbarkeit, Abgeschlagenheit und Müdigkeit geprägt ist. Diese Symptome zeigen sich meist mit einer Flüssigkeitsretention, beispielsweise mit Stau in der Vena jugularis externa, einer pulmonalen Stauung sowie peripheren Ödemen. Die Symptome werden durch eine kardiale Struktur- und Funktionsstörung hervorgerufen, welche zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des Gewebes in Ruhe- sowie unter Belastungsbedingungen führen ¹.

Patienten mit strukturellen oder funktionellen Anomalien, die zu linksventrikulären (LV) Dysfunktionen führen, können klinisch asymptomatisch erscheinen. Des Weiteren können klinische Symptome in frühen Stadien der HF und bei Patienten mit Diuretika-Therapie fehlen.

1.2 Formen der Herzinsuffizienz

Die HF kann anhand verschiedener Kriterien eingeteilt werden. Zum einen kann in Bezug auf den Zeitverlauf die HF akut als Folge eines akuten Myokardinfarkts oder Arrhythmien auftreten, sich über Jahre schleichend entwickeln und chronisch bestehen. Zum anderen ist eine HF stabil, wenn die Symptomatik der HF einen Monat lang konstant bleibt. Bei Symptomverschlechterung spricht man von einer dekompensierten HF, die stationär behandelt werden muss. Weiterhin wird zwischen einer Linksherzinsuffizienz, einer Rechtsherzinsuffizienz und einer globalen HF unterschieden.

Eine weitere wichtige Einteilung der HF ist die Unterscheidung nach der Pumpfunktion des Herzens. Hierzu wird meist die echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) benutzt. Die HF umfasst alle Patienten mit einer normalen bis hochgradig eingeschränkten LVEF. HF-Patienten mit einer normalen LVEF von $\geq 50\%$ wurden als HF mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) bezeichnet. HF-Patienten mit einer LVEF $< 40\%$ wurden als HF mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) bezeichnet. Die vormals verwendete Bezeichnung systolische/diastolische HF wurde ersetzt. Bisher wurde die HFpEF kaum in den Therapiestudien untersucht. Deshalb gibt es bisher kaum evidente Therapieempfehlungen für HFpEF. In der neuen Leitlinie vom ESC wurde als wichtige Neuerung für die HF-Patienten mit einer LVEF von 40-49 % ein neuer Terminus

eingeführt. Diese graue Zone wurde durch die ESC als HF mit mäßiggradig eingeschränkter LVEF (HFmrEF) bezeichnet ¹. Das Ziel durch die Abgrenzung der HFmrEF ist eine bessere Charakterisierung der HF und die Entwicklung neuer Therapiestandards. Als zusätzliche Kriterien werden die Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide, strukturellen Herzerkrankungen und die diastolische Dysfunktion für die Definition der HFmrEF und HFpEF einbezogen. Die Subgruppen werden in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) entsprechend der ESC-Leitlinie (Übersetzung durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie²)

HF-Typ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	1	Symptome ± Zeichen ^a	Symptome ± Zeichen ^a	Symptome ± Zeichen ^a
	2	LVEF < 40 %	LVEF 40-49 %	LVEF ≥ 50 %
	3	-	1) Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide ^b 2) Mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a) Relevante Strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b) Diastolische Dysfunktion ^c	1) Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide ^b 2) Mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a) Relevante Strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b) Diastolische Dysfunktion ^c
BNP = B-Typ natriuretischen Peptide; HF = Herzinsuffizienz; LAE = Vergrößerung des linken Vorhofs (linksatrialer Volumenindex > 34ml/m ²); LVH = linksventrikuläre Hypertrophie (linksventrikulärer Muskelmassenindex ≥ 115 g/m ² für Männer und ≥95 g/m ² für Frauen); NT-proBNP = N-terminale proBNP ^a Zeichen können in frühen Stadien der Herzinsuffizienz (insbesondere bei HFpEF) und bei Diuretika-behandelten Patienten fehlen ^b BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml ^c E/e'-Quotient ≥ 13, mittlere (septale und laterale) e'-Geschwindigkeit < 9 cm/s				

Die Differenzierung der HF-Patienten basierend auf der LVEF ist aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie, Ko-Morbidität und Ansprache auf Therapien wichtig².

1.3 Stadien der chronischen Herzinsuffizienz

Bereits 1928 wurde die HF basierend auf dem subjektiven Schweregrad der klinischen Symptomatik in vier verschiedene Graduierungen durch die New York Heart Association (NYHA) eingeteilt^{1, 3}. Als Symptome werden Belastungsdyspnoe, Palpitationen oder inadäquate Erschöpfung bzw. Leistungsminderung herangezogen.

Die NYHA-Klassifikation ist eine effektive Methode zur Evaluation der Einschränkungen der täglichen Aktivitäten durch die Symptome der HF. Als ein etabliertes Klassifikationssystem zur HF wird die NYHA Klassifikation in vielen Studien verwendet. Sie ist daher auch die Grundlage für die Empfehlungen der Leitlinien^{1, 4}. Neben der besonderen Bedeutung in den Studien erlaubt die NYHA-Klassifikation die Objektivierung der Symptomverschlechterung und dient als Feedback der Therapie^{1, 3}. Studien haben gezeigt, dass höhere NYHA Klassen mit erhöhter Mortalität und Hospitalisation korrelieren. Sie dient als ein prognostischer Parameter. Die Symptomstärke korreliert sehr unterschiedlich mit der eigentlichen LV Funktion⁵⁻¹⁰. Dank der einfachen Bestimmung und Nutzen ist die NYHA-Klassifikation ein fester Bestandteil der klinischen Routine für die Behandlung der HF-Patienten.

1.4 Epidemiologie, Ätiologie und Prognose der Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der HF beträgt ca. 1-2 % der erwachsenen Population in den Industrienationen. Die Prävalenz der HF ist stark abhängig vom Alter und Geschlecht. Studien zeigen jedoch insgesamt, dass je älter die Bevölkerung ist, desto höher ist die Prävalenz. Sie steigt bis auf über 10% bei über 70-jährigen^{1, 11-14}. Für Männern ist die Prävalenz einer HF im Vergleich zu Frauen in den jüngeren Altersklassen (<70 Jahre) höher. In den älteren Altersklassen sind die Frauen mehr betroffen¹⁵. Aktuelle Daten zeigen den Anstieg der Prävalenz der HF. Schätzungsweise haben hiervon etwa 50 % der Patienten HFpEF. Die Prävalenz der HFpEF ist steigend bei nahezu gleichbleibender Prävalenz der HFrEF¹⁶. Bisherige Daten zeigen, dass HFpEF Patienten im Vergleich zu HFrEF Patienten älter sind. Der Frauenanteil ist dabei größer und diese Patienten haben weniger Myokardinfarkte (MI)^{16, 17}. Es ist dem medizinischen Fortschritt mit verbesserten Überlebenschancen von Patienten bei akuten Myokardinfarkten, Kardiomyopathien,

Herzklappenerkrankungen und anderen kardialen Erkrankungen sowie Altersverschiebung geschuldet¹⁸⁻²⁰. Das Risiko bis zum 55. Lebensjahr eine HF zu entwickeln, beträgt 33 % für Männer und 28 % für Frauen¹³.

Die Inzidenz lag laut amerikanischer Daten in den letzten Jahren konstant bei etwa 375 pro 100.000 Neuerkrankungen bei Männern und 290 pro 100.000 Neuerkrankungen bei Frauen jährlich^{11, 21, 22}. Aktuelle Daten wie von Levy et al. oder Roger et al. deuten auf eine absinkende Inzidenz mehr für HFrEF als HFpEF hin^{22, 23}. Daten aus dem Deutschen Herzbericht 2018 zeigen, dass die Inzidenz in Deutschland seit Jahren zunimmt²⁴. Deutschlandweit sind über zwei Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz erkrankt²⁵.

Die Ätiologie der HF ist divers. Eine HF wird durch strukturelle und/oder funktionale Anomalitäten an dem Perikardium, Myokardium, Endokardium, an den Herzklappen sowie an der elektrophysiologischen Reizweiterleitung mit Herzrhythmusstörungen hervorgerufen. Meist ist mehr als eine Anomalität für die Entstehung einer HF zuständig^{1, 20}. Als Ergebnis entstehen eine reduzierte kardiale Leistung und/oder ein erhöhter intrakardialer Druck in Ruhe oder bei Belastung. Das Herz wird myokardial geschädigt durch vaskuläre/ischämische (arterielle Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, Koronare Herzerkrankungen), toxische (Alkohol, Chemotherapie, Rauchen), immunologische (Infektionen), metabolische Faktoren (Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas), Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) oder durch genetische Anomalien (hereditäre Kardiomyopathien). Bei abnormaler Ventrikelfüllung wird das Herz beispielsweise durch Hypertension, strukturelle Klappen- und Myokardiumdefekte, perikardiale und endokardiale Pathologien und Volumenüberladung geschädigt. Pathologisch erfolgt beispielsweise ein Remodeling des Herzens mit Hypertrophie, Dilatation oder valvulärer Dysfunktion. HFpEF zeichnet sich vor allem durch eine konzentrische Hypertrophie mit diastolischer Dysfunktion und einer verlängerten aktiven Relaxationszeit sowie einer verlangsamten Füllung und einer erhöhten passiven Steifigkeit des linken Ventrikels aus^{26, 27}. Die HFrEF zeigt sich vor allem durch eine eingeschränkte Kontraktilität mit einer exzentrischen Hypertrophie mit Fibrosierung und Dilatation des Ventrikels aus²⁸.

Die therapeutische Weiterentwicklung in der medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapie hat in den letzten Jahrzehnten das Überleben und die Hospitalisationsrate der Patienten mit HFrEF deutlich reduziert. Es besteht jedoch weiterhin ein hohes Mortalitätsrisiko^{22, 23, 29, 30}. Im Gegensatz zu HFrEF sind bislang keine Therapiestandards mit positiven Studiendaten für HFpEF vorhanden. Bezüglich der Prognose der HFpEF

werden verschiedene Meinungen vertreten. Studien haben bisher gegensätzliche Ergebnisse gezeigt: Von reduzierter Mortalität bei HFpEF-Patienten gegenüber HFrEF-Patienten, bis zu keiner Differenz in beiden Subgruppen in Hinblick auf die Mortalität³¹⁻³⁵. In der ESC-HF Pilot Studie wiesen die stationären und ambulanten Patienten mit HF eine 17 % bzw. 7 % allgemeine Sterblichkeit und eine 44 % bzw. 32 % Hospitationsrate innerhalb des ersten Jahres auf³⁴. Die Ergebnisse aus dem ESC Heart Failure Langzeitregister zeigen, dass HFrEF Patienten eine signifikant höhere allgemeine Mortalität haben als HFmrEF- oder HFpEF Patienten³⁶. Anzumerken ist, dass die nicht kardiovaskulären Todesursachen bei der HFpEF signifikant häufiger auftreten, während kardiovaskuläre Todesursachen bei der HFrEF deutlich häufiger auftreten^{33, 36}.

Dem Herzbericht nach waren es alleine im Jahr 2017 464.724 stationär versorgte Fälle, was im Vergleich zu 2015 einen Anstieg von fast 7% darstellt²⁸. Daten zeigen, dass Patienten ab 65 Jahren etwa 13-fach mehr stationär aufgenommen werden²⁸. Im Jahr 2017 ist die HF die häufigste Einzeldiagnose mit 511 pro 100.000 Einwohner bei vollstationär behandelten Patienten. Die Rate der vollstationären Behandlung der HF steigt exponentiell ab dem 50. Lebensjahr²⁸. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit HF aufgrund einer kardialen Dekompensation stationär behandelt werden muss, ist sehr hoch. Die Fallzahlen zeigen, dass im Jahr 2000 noch 1550 stationäre Behandlungen je 100.000 Einwohner ab 65 Jahren waren, während bereits im Jahr 2015 die stationäre Behandlung auf 2296 Fälle je 100.000 Einwohner gestiegen ist. Studien haben gezeigt, dass Patienten mit HF eine sehr hohe Rehospitalisierungsrate haben. Etwa 25 % der HF-Patienten werden innerhalb von 30 Tagen nach ihrer Entlassung wieder stationär aufgenommen^{37, 38}.

Die meisten Patienten versterben an kardiovaskulären Ereignissen, vor allem SCD und durch Verschlechterung der HF. Man schätzt, dass ca. 50 % der kardiovaskulären Sterbefälle dem SCD zuzurechnen sind. In den USA versterben jährlich mindestens 300.000 Patienten an SCD³⁹⁻⁴¹. Jedes Jahr versterben in Deutschland etwa 65.000 Menschen an SCD. Insgesamt ist die Anzahl der Sterbeziffer durch HF seit 1990 rückläufig. Von 65.377 Todesfällen im Jahr 1990 sanken die Todesfälle durch SCD auf 40334 im Jahr 2016²⁸. Damit war die HF in Deutschland die vierthäufigste Todesursache im Jahr 2016. Bei Männern ist die HF die fünfhäufigste Todesursache mit 15.016 Todesfällen. Bei Frauen ist die HF sogar die zweithäufigste Todesursache mit 25.318 Todesfällen⁴². Das Herzbericht 2018 zeigte, dass die Mortalität an HF im Jahr 2016 bei

Frauen um 64,1 % höher ist gegenüber den Männern. Bei beiden Geschlechtern ist die Mortalität durch die HF ab dem 70. Lebensjahr exponentiell steigend ²⁸.

1.5 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Symptome und klinische Zeichen sind meist nicht spezifisch zur Differenzierung der HF von anderen Erkrankungen mit ähnlichen Beschwerden. Sie ist nicht pathognomonisch und die interindividuelle Ausprägung ist bei jedem Patienten unterschiedlich. Auch ist die Erkennung und Interpretation der Symptome und der klinischen Zeichen erschwert bei adipösen Patienten, sehr alten Patienten und bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD). Jüngere Patienten mit HF unterscheiden sich im Vergleich zu älteren Patienten durch eine andere Ätiologie der HF, eine mildere klinische Symptomatik und ein besseres Überleben ⁴³.

Ziel bei der Diagnostik ist es, die HF von anderen Erkrankungen abzugrenzen. Hierbei muss neben der Erfassung der Symptome und der klinischen Zeichen auch die Funktionsstörung am Herzen erfasst werden. Durch die Kontrolle der HF-Symptome kann die Effektivität der medikamentösen Therapie sowie die Stabilität der Patienten über längere Zeit effizient überwacht werden. Die Persistenz der Symptomatik trotz Therapie würde auf eine unzureichende Behandlung hindeuten und somit die Erweiterung des Therapiestandards erfordern. Eine Verschlechterung der Symptomatik trotz Therapie erfordert eine Reevaluation der Therapie.

Die American College of Cardiology/American Heart Association und die ESC-Leitlinien haben ausführliche Algorithmen zur Diagnose der HF und der Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik ^{1, 20}. Wie bei allen anderen Erkrankungen auch sollte eine detaillierte Anamnese sowie klinische Untersuchung durchgeführt werden. Die HF ist unüblich bei Patienten ohne relevante Vorerkrankungen wie eine arterielle Hypertonie (aHT), eine koronare Herzerkrankung (KHK) oder einen MI ^{44, 45}. Ist der Verdacht eine HF nach der Anamnese und Untersuchung weiterhin gegeben, sollte ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) mit Basislabordiagnostik mit Blutbild, Serumelektrolyten, Serum Kreatinin, Nüchternblutzucker, Leberenzymen, Schilddrüsenhormonstatus, Blutfetten, Gesamteiweiß, Serumalbumin, Urinstatus und inklusive Brain-natriuretischen Peptide (BNP) oder dem N-terminalen Fragment des Prohormons des BNP (NT-proBNP) erfolgen. Patienten mit HF zeigen meist Anomalien im Elektrokardiogramm (EKG) und können Hinweise auf die Ätiologie der HF geben ⁴⁶. Das EKG kann Rhythmusstörungen (Bradykardie, Tachykardie, Extrasystolie,

Vorhofflimmern), Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock, AV-Blockierungen), Herzhypertrophie oder Schädigungszeichen (Sokolow-Index, Q-Zacken, ST-T-Alterationen) und Infarktzeichen aufweisen. Durch Hinzuziehung des EKGs kann man mit einer Sensitivität von 89 % bei Patienten mit einem normalen EKG eine HF ausschließen⁴⁵. Mit dem Basislabor können differentialdiagnostische Erkrankungen wie Anämie, Elektrolytentgleisungen oder Schilddrüsenfunktionsstörungen ausgeschlossen werden. Die BNP und sein Abfallprodukt, dem NT-proBNP, werden aus Herzmuskelzellen sekretiert. Da BNP und NT-proBNP durch das Alter, Body-Mass-Index (BMI), Geschlecht, Begleitmedikation und Komorbidität beeinflusst werden, müssen die Werte im Gesamtkontext zu den anderen klinischen Ergebnissen betrachtet werden^{47,48}. Der obere normale Referenzwert für die BNP liegt bei 35 pg/ml und für NT-proBNP bei 125 pg/ml. Die BNP- und NT-proBNP-Werte können die HF mit einem hohen negativ prädiktiven Wert von 0,94-0,98 ausschließen^{49, 50}. Patienten mit einem erhöhten BNP oder NT-proBNP sollten mit Hilfe der Echokardiographie weiter untersucht werden¹. Mit einem hohen negativ prädiktiven Wert liegt die klinische Wertigkeit der BNP und NT-proBNP im Ausschluss der HF¹. Ergänzend ist die Röntgenuntersuchung des Thorax bei akut auftretender Symptomatik nützlich, um pulmonale Differentialdiagnosen wie eine Pneumonie auszuschließen, aber auch um klinischen Zeichen einer pulmonal-venösen Stauung oder ein Lungenödem zu diagnostizieren.

Die kardiale Bildgebung ist nicht nur für die Diagnose der HF sehr wichtig, sondern auch für die Wahl der Therapie. Hierzu stehen vorrangig die Echokardiographie mit einer Klasse IC Empfehlung zur Diagnostik der HF im Vordergrund¹. Neben der Echokardiographie stehen die Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie (RNV), die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR), die Single-Photon-Emissions-Computertomographie, die Positron-Emissionstomographie, Computertomographie und die Koronarangiographie zur Verfügung. Die unterschiedlichen Methoden über- oder unterschätzen methodisch bedingt die tatsächliche LVEF⁴. Die CMR gilt als Goldstandard und ist die wichtigste Alternative der Echokardiographie für die Bestimmung von Volumen, Masse und EF⁵¹. Die Identifizierung der zugrunde liegenden Problematik ist für die spezifische Therapie entscheidend, wie zum Beispiel Klappenersatz bei Klappenerkrankungen oder Betablocker bei Tachykardmyopathie.

1.5.1 Echokardiographie

Mit der Echokardiographie sind alle kardialen Ultraschalltechniken, einschließlich der 2D- und 3D-Echokardiographie, Farbduplex-, Gewebe-, gepulste und kontinuierliche Doppler, der Stress- und transösophagealen Echokardiographie, gemeint. Die Echokardiographie gibt Informationen über die myokardiale Struktur und Funktion wie Kammervolumen, ventrikuläre systolische und diastolische Funktion, Wanddicke, Klappenfunktion und pulmonal arteriellen Druck sowie Pleura- und Perikardergüsse ⁵²⁻⁵⁵. Das 2D-Echo ist genau und reproduzierbar ⁵⁶. Die dreidimensionale Echokardiographie hat die beste Genauigkeit im Vergleich zur CMR ⁵⁷. Die Transthorakale Echokardiographie (TTE) ist die Methode der Wahl für die Bestimmung der ventrikulären systolischen und diastolischen Funktion ⁵³. Die LVEF entspricht dem prozentualen Anteil des ausgestoßenen Blutvolumens in der Endsystole im Verhältnis zum Blutvolumen in der Enddiastole ^{1, 57, 58}. Für die Bestimmung der Volumina und Auswurfraction (EF) des linken Ventrikels sind die linearen Messungen nicht geeignet. Hierfür wird die „Scheibchen“-Methode nach der Simpson-Regel empfohlen ⁵⁹.

Die Empfehlung für die Echokardiographie basiert auf Expertenkonsens, da hierzu nicht genügend Ergebnisse aus diagnostischen Studien vorhanden sind. Bei weiterbestehendem Verdacht auf HF sollte eine 2D-TTE mit Doppler erfolgen ⁴. Die Echokardiographie ist eine effektive Methode, um bei Patienten mit dem pathologischen Erscheinungsbild einer HF wie beispielsweise einer systolischen, diastolischen Dysfunktion oder Klappenerkrankung, für die Diagnose zu objektivieren und zu quantifizieren. Insbesondere erfolgt mittels Echokardiographie die Unterteilung in HFpEF, HFmrEF und HFrfEF nach ESC ¹. Mittels Echokardiographie erfolgt auch die Evaluierung der Patienten bei Verschlechterung der HF-Symptomatik und die Entscheidung für eine ICD-Therapie bei maximaler medikamentöser Ausschöpfung der HF ¹. Die Echokardiographie ist die Methode der Wahl, da sie genaue Messwerte wiedergibt, weit verfügbar und mobil sowie nicht invasiv und kostengünstig durchführbar ist ^{53, 57}.

Die Echokardiographie ist wie jede andere sonographische Untersuchung stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Erkrankungen wie die chronische Lungenerkrankung beeinflussen die Ergebnisse der Untersuchung ^{60, 61}. Die Aussagekraft bei der Quantifizierung der LVEF ist daher schwierig. Hierfür wurden daher Qualitätsstandards entwickelt ⁶²⁻⁶⁴. Die Echokardiographie sollte daher die Aspekte der linksventrikulären Funktion, Wandbewegungsstörungen, diastolischen Funktion, Wanddicke, Vitien, des pulmonalarteriellen Drucks und der intrakardialen Thromben

beurteilen. Ergebnisse von Fuat et. al. zeigen, dass die Betrachtung aller Messwerte einer Echokardiographie eigenständig durch den behandelnden Arzt eine Gesamtbeurteilung ohne Informationsverlust ermöglicht ⁶⁵.

1.6 Therapie der Herzinsuffizienz

Das Ziel in der Therapie von HF-Patienten ist es, den klinischen Status, die Funktionsfähigkeit sowie die Lebensqualität zu verbessern, die Krankheitsprogression zu verlangsamen und die Rate der Rehospitalisierung und die Mortalität zu verringern. Viele verschiedene Medikamente verbessern das Langzeitergebnis ¹. Nichtmedikamentös kann durch die Lifestyle-Änderung mit Nikotinkarenz, Alkoholkarenz, körperlichem Training bei NYHA I-III, Flüssigkeit- und Salzrestriktion, Rehabilitation und Gewichtskontrolle die Belastbarkeit und Lebensqualität gesteigert werden ^{1, 20, 66}. Viele Studien zeigen, dass durch die Behandlung der arteriellen Hypertonie die Entstehung einer HF verzögert und die Überlebenszeit verlängert wird. In diesem Zusammenhang sind vor allem die Diuretika am effektivsten in der Verhinderung einer HF ⁶⁷. Durch die Kontrolle und Therapie der Prognosefaktoren wie KHK, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Anämien, Kachexie oder maligne Erkrankungen kann die Progression der HF verlangsamt werden ⁴. Die Ursachenbehandlung der HF führt zu einer Symptomlinderung bis hin zu einer kompletten Remission der HF. Hierzu gehören beispielsweise die Behandlung der Schilddrüsenfunktionsstörungen, Arrhythmien, aHT oder Vitien ⁴. Durch frühzeitige Behandlung in der asymptomatischen Phase kann die Mortalität vermindert werden ^{68, 69}. Die rechtzeitige Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren verzögert oder verhindert die Entstehung einer HF ⁵¹. Aufgrund der hohen Komorbidität der HF-Patienten ist es wichtig, die Indikation aller Medikamente regelmäßig zu überprüfen und bei fehlender Indikation abzusetzen ⁶⁶. Die Medikamente wie nichtsteroidale Antirheumatika oder Antiarrhythmika der Klasse I und III, welche den klinischen Zustand von HFrEF-Patienten negativ beeinflussen, sollen nur nach strenger Abwägung eingesetzt werden ⁷⁰.

1.6.1 Pharmakologische Therapie

Die ESC empfiehlt zur Verbesserung der Prognose mit Reduzierung von Hospitalisationsrate und Mortalität der Patienten mit HFrEF unabhängig der NYHA-Klasse eine Basistherapie mit Medikamenten ¹. Die Basistherapie beginnt mit einer

kombinierten Gabe von Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-I) oder Angiotensin1-Rezeptorantagonisten (ARB) zusammen mit einem Beta-Blocker. Zusätzlich wird bei persistierender Symptomatik der HFrEF unter maximal tolerierter Dosis eines ACE-I/ARB und eines Beta-Blockers die Gabe eines Mineralkortikoidrezeptorantagonisten (MRA) zur Reduktion der Hospitalisationsrate und Mortalität empfohlen. Der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor Sacubitril reduziert die Hospitalisationsrate und die kardiovaskuläre Mortalität. Die Gabe von Diuretika lindert HF-Symptome. Die zusätzliche Gabe von If-Kanal-Blocker Ivabradin und Digitalis wird bei entsprechender Indikation empfohlen.

Für HFpEF und HFmrEF besteht bisher im Gegensatz zur HFrEF eine unzureichende Evidenzlage für die medikamentöse Therapie zur Verringerung der Mortalität und Morbidität bei HF ¹. Die ESC empfiehlt für die Therapie der HFpEF die Behandlung der Komorbiditäten und Risikofaktoren sowie bei Flüssigkeitsretention die symptomatische Therapie mit Diuretika ¹. Bei der HFmrEF sollte sich die Therapie an dem Behandlungsstandard bei HFrEF orientieren ⁶⁶.

Die Behandlung der Komorbiditäten hat in der Leitlinie immer mehr Gewicht genommen, da die Prognose der HF durch die Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, aHT, Eisenmangel und Anämie, stark beeinflusst werden ⁵¹.

1.6.2. Device Therapie

Bei bradykarden Herzrhythmusstörungen (HRST), ausgelöst durch Dysfunktionen am Sinusknoten oder Reizweiterleitungsstörungen wie dem AV Block III. Grades, werden Schrittmacher (SM) implantiert. Hochfrequente und lebensbedrohliche HRST, wie Kammerflattern und Kammerflimmern, werden durch eine Kardioversion behandelt. Zwar können die Medikamente eine Progression der Herzerkrankung verlangsamen und somit die jährliche SCD vermindern, jedoch hat es einen kleinen Effekt auf das Lebenszeitrisiko für SCD und therapiert nicht das Ereignis der Arrhythmie. Im Zeitpunkt eines Ereignisses geht es um Minuten, daher kommt hier ein ICD zum Einsatz. Die neueren Geräte beinhalten neben der Defibrillatorfunktion die Funktion eines SM, eines Eventrekorders und einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT), sodass gleichzeitig bis zu vier Funktionen übernommen werden können.

1.6.2.1 Kardiale Resynchronisationstherapien

Reizleitungsstörungen wie der Linksschenkelblock können dazu führen, dass die Ventrikel asynchron kontrahieren mit Verringerung der Pumpleistung und folglich die Mortalität erhöhen. Bei etwa einem Drittel der HFrEF-Patienten mit NYHA III-IV wurden asynchrone Ventrikelbewegungen beobachtet⁷¹. Durch die simultane Stimulation beider Ventrikel wird eine Resynchronisation der Ventrikel erreicht. Die medikamentöse Therapie plus CRT verringert die Mortalität, Hospitalisationsrate, kardiale Dekompensationen, Symptomatik und verbessert die Lebensqualität^{72, 73}.

Hierfür werden Systeme mit einer Elektrode im rechten Vorhof und je einer Elektrode in den Herzkammern verwendet. Wird eine Vorhoferregung detektiert, wird mittels elektrischer Stimulation die Ventrikelkontraktion synchronisiert und die Pumpfunktion des Herzens verbessert. Neben dem CRT mit Schrittmacherfunktion (CRT-P) werden Kombinationsgeräte mit CRT und Defibrillatorfunktion (CRT-D) implantiert. Damit werden die Herzinsuffizienz und ein SCD durch lebensbedrohliche Rhythmusstörungen behandelt. Bei HFpEF-Patienten treten ebenfalls häufig asynchrone Wandbewegungen auf. Jedoch ist der Nutzen der CRT bislang nicht hinreichend evident⁶⁶.

1.6.2.2 Implantierbarer Cardioverter Defibrillator

Der erste ICD wurde am 04. Februar 1980 in Baltimore, USA, implantiert. Ein ICD besteht aus drei Komponenten. Ein ICD beinhaltet eine Batterie, einen Kondensator zur Speicherung und Entladung der Schocks, einen Mikroprozessor für die Erfassung, Speicherung sowie für die Therapiekontrolle und ein bis drei Elektroden, welche meist venös über die Vena cephalica oder die Vena subclavia am Herzen verankert werden⁷⁴. Anschließend wird der ICD infraklavikulär subcutan, subfaszial oder submuskulär implantiert. In Deutschland wird bevorzugt die Vena subclavia (67,1 %) als venöser Zugang verwendet²⁸. Als Aggregatposition wird bevorzugt infraklavikulär submuskulär 41 %, subfaszial 36,6 % und subkutan 20,8 % implantiert⁷⁵. Ähnlich wie beim Herzschrittmacher ist die ICD-Implantation heutzutage ein Routineeingriff mit niedriger Komplikationsrate. Durch permanente Ableitung der Herzmuskeleregungen werden ventrikuläre Tachyarrhythmien wie die ventrikulären Tachykardien, Flattern oder Flimmern vom Computer des ICD detektiert und aufgezeichnet. Der ICD gibt daraufhin einen Schock oder ein Anti Tachycardia Pacing ab. Alle Myokardzellen werden depolarisiert, somit wird ein Kammerflimmern oder Kammerflattern unterbunden und folglich wird ein SCD verhindert⁷⁴. Ein Zweikammer-ICD hat, neben der Elektrode in der

rechten Herzkammer, eine zusätzliche Elektrode im rechten Vorhof. Damit ist es dem ICD möglich, vorhofsynchronisiert die SM Funktion zu übernehmen. Der ICD wird bei der Implantation durch den Kardiologen eingestellt, kann jedoch nachträglich durch einen Programmierkopf nachprogrammiert werden. Die aufgezeichneten Daten können auf dieselbe Weise zur Auswertung abgelesen werden und der Batteriestatus kann kontrolliert werden. In Deutschland werden am häufigsten verwendet: das VVI System 39,4 %, der DDD AV-universelle stimulierender Zweikammer-ICD 22,8 % und das CRT-D 33,2 % ⁷⁵ .

Studien konnten zeigen, dass im Vergleich zur optimalen medikamentösen Therapie die ICD-Therapie effektiver SCD in Patienten mit ischämischen und nicht ischämischen Kardiomyopathien verhindern kann. In randomisiert kontrollierten Studien fand man, dass eine ICD-Therapie in Hochrisikogruppen die Inzidenz von SCD signifikant senken kann ⁷⁶⁻⁸⁰. Weltweit wurden die Ergebnisse der Studien in die Leitlinien aufgenommen ^{1, 4, 81, 82}. Zur Verhinderung eines SCD unterscheidet die Indikation eines ICD zwischen der primären Prävention vor dem Erstereignis einer ventrikulären Tachyarrhythmie und der sekundären Prävention zur Verhinderung einer neuen ventrikulären Tachyarrhythmie nach überlebtem Ereignis. Die Multi-Center-Studie MADIT-II belegte die Effektivität, Sicherheit und Kosteneffektivität von ICD-Implantationen ⁸³.

HFrEF Patienten mit einer symptomatischen NYHA Klasse II-III und einer LVEF ≤ 35 %, trotz mindestens drei monatiger optimaler medikamentöser Therapie, und einer Lebenserwartung von über einem Jahr werden als Hochrisikopatienten angesehen und sollten primärpräventiv mit einem ICD versorgt werden. Die Implantation soll frühestens 41 Tage nach Myokardinfarkt erfolgen. Aufgrund der unterschiedlichen Evidenzlage empfiehlt die ESC bei ischämischer Herzerkrankung mit einem Empfehlungsgrad IA und bei nichtischämischer Kardiomyopathie mit einem Empfehlungsgrad IB die primärprophylaktische Implantation eines ICD ¹. Die Danish-Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie über einen Zeitraum von fünf Jahren, welche nach der Veröffentlichung der ESC Leitlinien 2016 erschienen ist. Diese zeigte, dass die prophylaktische Implantation eines ICD bei symptomatischer HF, welche nicht durch KHK verursacht ist, zu keiner signifikanten Verringerung der allgemeinen Sterblichkeit im Vergleich zur kommerziellen klinischen Therapie führt (HR, 0.50; 95 % CI, 0.31 to 0.82; P=0.005) ⁸⁴. Ein wichtiger Bias ist, dass in der Danish-Studie 58 % der Patienten mit einem CRT-System behandelt worden sind. Dadurch kann es zu einer möglichen

statistischen Abschwächung der Wirkung des ICD bei der Mortalität führen ⁶⁶. Die ICD-Therapie bei nichtischämischer HF ist nicht evident ^{4, 66}.

Bei der sekundären Prävention sollen die Patienten mit einer überlebten hämodynamisch instabilen ventrikulären Arrhythmie und einer Lebenserwartung von über einem Jahr mit einem Empfehlungsgrad IA mit einem ICD versorgt werden, um ein Zweitereignis zu verhindern ¹.

In Deutschland wurden im Jahr 2017 insgesamt 25846 ICD stationär implantiert, wobei dies bei 68,1 % der Patienten primärpräventiv erfolgte ²⁸. Im Jahr 2015 waren es noch 30002 ICD-Implantationen ⁷⁵. Der Rückgang der ICD-Implantation wird mit den Studienergebnissen der Danish-Studie assoziiert ⁸⁴. Ambulante Daten werden leider nicht erfasst. Man schätzt jedoch, dass die Zahl im unteren vierstelligen Bereich liegt, mit steigender Tendenz in der Zukunft ²⁸⁷⁵. Die Anzahl der implantierenden Einrichtungen ist steigend und es werden mehr ICD bei männlichen Patienten (77,9 % zu 22,1 %) implantiert. Die Patienten sind zu 75,1 % zwischen 60 und 90 Jahre alt. In Deutschland werden am meisten die Fabrikate der Firmen Medtronic 33,3 %, St. Jude Medical 28,6 % und Biotronik 23,2 % verbaut. Laut Markewitz et al. liegt die Leitlinienkonformität 2015 bei 93,8 % und im Vergleich zu den Vorjahren nahezu konstant ⁷⁵. Die Zahlen der letzten Jahre zeigen einen stetigen Anstieg. Die Daten des deutschen ICD Registers sowie die aus der Schweiz, Schweden, Dänemark, Großbritannien und aus der European Heart Rhythm Association (EHRA) White Book 2016 zeigen, dass Deutschland in absoluter und in relativer Zahl zur Population europaweit am meisten ICDs implantiert und vermutlich weltweit führend ist ^{75, 85}. In Deutschland werden etwa 365 ICD auf eine Million Einwohner implantiert. Das entspricht etwa dem Doppelten wie der Schweiz (146 ICD auf eine Million Einwohner), Schweden (153 ICD auf eine Million Einwohner) und Dänemark (192 ICD auf eine Million Einwohner). Der Anteil der ≥80-jährigen Patienten lag in Deutschland bei 11,9 %. Im Vergleich hierzu war der Anteil in Dänemark und der Schweiz 4,7 % sowie in Schweden 4,1 %. Es haben geschätzt etwa 5-10 % der HF-Patienten eine Indikation für eine CRT. Aktuelle Daten zeigen, dass allein 2017 22.429 Operationen mit CRT-Systemen in Deutschland erfolgten. Davon waren 17467 CRT-D und 4962 CRT-P Systeme ⁸⁶. Die Zahlen zeigen, dass die Anzahl der Operationen stetig steigt. Im Jahr 2010 waren es im Vergleich nur 13.971 Operationen mit CRT-Systemen in Deutschland ⁸⁶. Die CRT und ICD sind mit peri- und postoperativen Komplikationen wie Blutungen bis zu Taschenhämatomen, Sondendislokationen, Aggregatausfall, Infektionen,

Pneumothorax oder Perikarditis verbunden. Diese sind meist mit Revisionen zur Behandlung der Komplikationen verbunden. 2017 waren es rund 1,5 % perioperative Komplikationen bei Neuimplantationen bei ICD ²⁸.

2 Fragestellung

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass ein ICD effektiver SCD bei Patienten mit ischämischen und nicht ischämischen Kardiomyopathien gegenüber der medikamentösen Therapie verhindert und somit die Mortalität verbessert. Das EUROMED Register sowie das nationale Register in Deutschland zeigen, dass es eine steigende Tendenz der ICD-Implantationsrate gibt ^{75, 87-91}. Eine wachsende Anzahl an Studien zeigt jedoch, dass es durch Abweichung von den gültigen Leitlinien zu einer Unterversorgung an ICD kommt ⁹²⁻⁹⁵. Man schätzt, dass nur ein Drittel der Patienten mit einer ICD-Indikation auch tatsächlich einen ICD implantiert bekommen hat ⁹⁶. Die Studie von Shah et al. zeigt, dass im Schnitt nur 11 % der ICD geeigneten Patienten ein ICD erhalten ⁹⁷. Als Barrieren wurden in den Studien fehlende Überleitungen zu implantierenden Kardiologen, Lücken in den finanziellen Ressourcen, regionalen Fachkenntnissen wie auch in den nationalen Guidelines genannt ^{94, 98-102}.

Deutschland ist mit 25846 implantierten ICD im Jahr 2017 sowohl absolut als auch relativ zur Population europaweit führend. In Deutschland gab es bisher keine vergleichbare Studie, in der der Versorgungsstatus der Patienten mit einem ICD untersucht wurde.

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob an einem deutschen Universitätsklinikum der Maximalversorgung eine Unterversorgung der ICD vorherrscht.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt.

1. Es besteht eine Unterversorgung mit einem ICD an einem deutschen Universitätsklinikum der Maximalversorgung.
2. Die Fachabteilung Kardiologie zeigt im Vergleich zu den anderen Fachabteilungen eine bessere ICD-Versorgung.
3. Es besteht ein Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und einer ICD-Implantation.

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv und Ein- und Ausschlusskriterien

Das vorliegende Forschungsprojekt ist eine Querschnittsstudie. Die Patientenrekrutierung erfolgte über das Echokardiographielabor der Universitätsmedizin-Charité, Berlin, Standort Campus Virchow Klinikum. Im Echokardiographielabor werden sowohl Patienten aus den stationären als auch aus den ambulanten Fachabteilungen des Universitätsklinikums echokardiographiert. Wir haben im Zeitraum vom 08.06.2015 bis 30.12.2016 unabhängig von der aktuellen Erkrankung oder klinischen Symptomatik konsekutiv Patienten über 18 Jahren vor einer transthorakalen oder transösophagealen Echokardiographie nach Dyspnoe befragt und durch die Einteilung in den NYHA-Klassen objektiviert. Das Einschlusskriterium ist eine NYHA Klasse II-IV zum Zeitpunkt der Index-Echokardiographie. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die das 18. Lebensjahr zum Zeitpunkt des Indexechos nicht erreicht hatten, sowie eine NYHA Klasse I hatten. Als Studienpopulation wurde die Zahl 1500 festgelegt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité unter der Nummer EA1/356/16 überprüft.

3.2 Datensammlung und Verarbeitung

Es erfolgte eine systematische retrospektive Analyse der Patientenakten über das Patientenmanagementsystem bis zum 01.03.2017. Außerdem wurde am 01.03.2017 das Berliner Melderegister abgefragt. Zur erweiterten Analyse wurden bei einigen spezifischen Patientengruppen bis zum 10.06.2020 die Behandlungsdaten über das Patientenmanagementsystem und das Berliner Melderegister abgefragt. Die Dokumentation der Primärdaten erfolgte mithilfe von Microsoft Excel® (Version 2013). Dabei wurden detailliert die demographischen Daten inklusive Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, NYHA-Klasse, medikamentöser Therapie, Komorbiditäten und LVEF aufgezeichnet. Es wurde neben der stationären bzw. der ambulanten Behandlung auch die überweisende Fachabteilung notiert. Zudem wurden die HF-Therapie und der Verlauf der Behandlung zum Index-Echo analysiert. Unser Augenmerk lag insbesondere auf dem Behandlungsverlauf der Hochrisikopatienten für einen SCD, die die Kriterien für eine primärprophylaktische Implantation eines ICDs erfüllen. Hier wurde explizit nach Dokumentationen bezüglich einer ärztlichen Diskussion, Planung, Ablehnung einer ICD-Therapie gesucht.

Für die weitere Analyse wurden die 1500 Patienten aufgrund ihrer LVEF, Komorbidität und Behandlungsverlauf in unterschiedlichen Gruppen eingeteilt. Als ICD-Therapie wurden der Ein- bis Mehrkammer-ICD und die CRT-D inkludiert. Für den Vergleich der Schwere der Komorbidität, also der Schwere der Begleiterkrankungen und damit die Wahrscheinlichkeit einer hospitalen Mortalität, wurde der updated Charlson Komorbiditätsindex (CCI) von Quan et al. als Index zur Prognose für die 1-Jahres-Mortalität bei multimorbiden Patienten bestimmt. Ein CCI-Wert ≤ 3 wird als geringes, ein CCI-Wert > 3 wird als ein hohes 1-Jahres-Mortalitätsrisiko eingestuft.

Die behandelnden Ärzte der einzelnen Fachabteilungen des Campus Virchow Klinikums waren sich nicht bewusst, dass Patientendaten im Rahmen dieser retrospektiven Studie analysiert und ausgewertet werden.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit der SPSS®-Statistik-Software 25.0 (IBM® Inc.) für Windows® (Microsoft) durchgeführt. Die deskriptive Statistik wurde in absoluten und prozentualen Häufigkeiten angegeben. Zur Untersuchung auf das Vorliegen einer Normalverteilung für einen Parameter wurden Histogramme verwendet. In Fällen des Vorliegens einer Normalverteilung wurden die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Bei einer Normalverteilung wurden die metrischen Variablen mittels t-Test für unabhängige Stichproben verglichen, ob die Mittelwerte der Stichproben verschieden sind. Bei fehlender Normalverteilung wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verwendet. Nominale Variablen wurden mittels Qi-Quadrat-Test verglichen. P-Werte wurde auf drei Ziffern hinter dem Komma aufgerundet. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet. Zahlen und Prozentwerte wurden auf eine bzw. auf zwei Stellen hinter dem Komma aufgerundet.

4 Ergebnisse

4.1 Durchführung der Datensammlung

Als Studienpopulation wurden im Zeitraum zwischen dem 08.06.2015 bis 30.12.2016 konsekutiv insgesamt 1500 Patienten in die Studie eingeschlossen. Es wurden bis auf elf Patienten die Patientenakten im Patientenmanagementsystem aufgearbeitet. Bei den elf Patienten fehlten zu der ambulanten bzw. stationären Behandlung die jeweiligen Arztbriefe bzw. Epikrisen. Bei der Abfrage des Berliner Melderegisters waren 13 Patienten, die eine Indikation bzw. Evaluationswürdigkeit für eine ICD-Therapie haben, nicht im Berliner Melderegister identifizierbar bzw. lag eine Auskunftssperre vor. Drei weitere Patienten waren weggezogen und konnten daher nicht mehr durch das Berliner Melderegister nachverfolgt werden.

4.2 Charakterisierung der Studienpopulation

Die Tabelle 2 fasst die demographischen und klinischen Charakteristika der Gesamtpopulation zusammen. In der Gesamtstudienpopulation waren demographisch 58,2 % der Patienten männlich und das mittlere Alter betrug $67,33 \pm 13,68$ Jahre. Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug $28,12 \pm 6,2$ kg/m². 498 (33,2 %) Patienten waren 75 Jahre alt oder älter. Bei 464 (30,9 %) Patienten bestand ein Nikotinabusus. 1202 (80,1 %) der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie. 269 (17,9 %) Patienten hatten einen Myokardinfarkt in der Vergangenheit. Von einer koronaren Herzerkrankung waren 616 (41,1 %) Patienten betroffen. 128 (8,5 %) Patienten hatten einen coronary artery bypass graft (CABG). Vorhofflimmern wurde bei 543 (36,2 %) Patienten diagnostiziert. 95 (6,3 %) Patienten hatten eine aktive bzw. befanden sich im Zustand nach überstandener Myokarditis. Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 war bei 442 (29,5 %) Patienten festgestellt worden. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wurde bei 229 (15,3 %) Patienten diagnostiziert. 125 (8,3 %) Patienten hatten eine chronische Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) <60 ml/min. 171 (11,4 %) Patienten hatten eine Lungenarterienembolie (LAE) in der Vergangenheit. 295 (19,7 %) Patienten hatten eine maligne Tumorerkrankung.

Tabelle 2: Demographische Daten und Komorbiditäten von der Gesamtstudienpopulation zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie

	n = 1500
Männlich	873 (58,2)
Weiblich	627 (41,8%)
Alter (Jahre) Mittelwert \pm SD	67,33 \pm 13,68
Alter \geq 75 Jahren	498 (33,2)
Body-Mass-Index: kg/m ² \pm SD	28,12 \pm 6,18
Nikotinabusus	464 (30,9)
Arterielle Hypertonie	1202 (80,1)
Z.n. Myokardinfarkt	269 (17,9)
Koronare Herzerkrankung	616 (41,1)
Z.n. CABG	128 (8,5)
Vorhofflimmern	543 (36,2)
Aktive und Z.n. Myokarditis	95 (6,3)
Diabetes mellitus Typ 1 oder 2	442 (29,5)
COPD	229 (15,3)
Chronische Niereninsuffizienz (GFR <60ml/min)	125 (8,3)
Z.n. Lungenarterienembolie	57 (3,7)
Z.n Schlaganfall	171 (11,4)
Maligne Tumorerkrankungen	295 (19,7)

Die Daten werden entweder als Mittelwert \pm SD (Standardabweichung) oder als n (%) dargestellt. CABG = coronary artery bypass graft; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

4.3 Verteilung der behandelnden Fachabteilungen

Die Abbildung 1 zeigt eine Gegenüberstellung der behandelnden Fachabteilung Kardiologie zu den anderen Fachabteilungen mit Aufteilung in linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) \leq 35 % und LVEF $>$ 35 % zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie. Es wurden 1049 (69,9 %) Patienten von der Fachabteilung Kardiologie und 451 (21,1%) Patienten von einer nicht kardiologischen Fachabteilung zur Echokardiographie zugewiesen. Die genaue Aufteilung der nicht kardiologischen Fachabteilungen wird in der Abbildung 1 aufgelistet. Von den 1049 von der Fachabteilung

Kardiologie zugewiesenen Patienten hatten 263 (24,9 %) Patienten in der Echokardiographie eine hochgradig eingeschränkte LVEF. Im Vergleich hatten lediglich 28 (7 %) Patienten, die nicht von einer nicht kardiologischen Fachabteilung zur Echokardiographie zugewiesen wurde, eine hochgradig eingeschränkte LVEF.

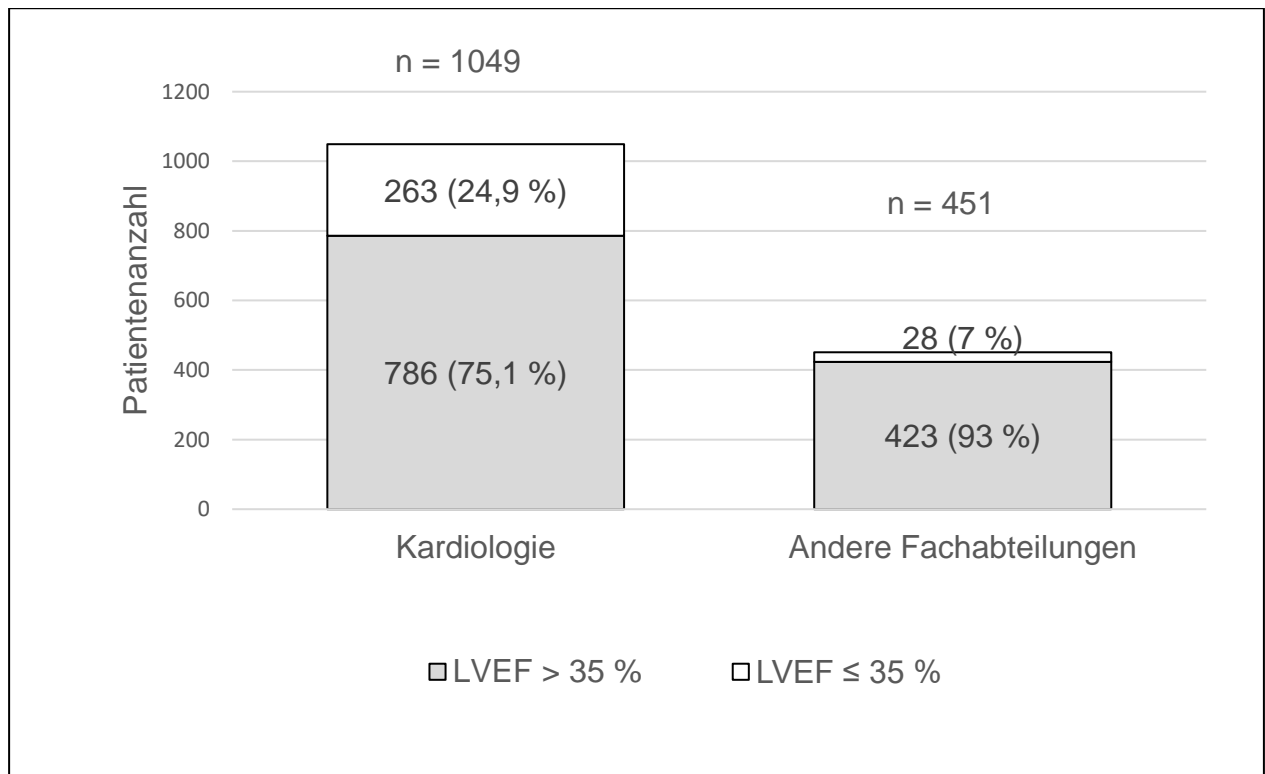


Abbildung 1: Gegenüberstellung der behandelnden Fachabteilung Kardiologie zu den nichtkardiologischen Fachabteilungen mit Aufteilung in linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 35 % und LVEF > 35 % zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie

Andere Fachabteilungen beinhalten die Allgemeinchirurgie (n=35), Angiologie (n=1), Augenheilkunde (n=6), Gastroenterologie (n=35), Geriatrie (n=2), Gynäkologie (n=20), Hämatonkologie (n=89), Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (n=2), Immunologie (n=1), Infektiologie (n=49), Intensivmedizin (n=5), Mukoviszidosestation (n=3), Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (n=11), Nephrologie (n=90), Neurologie (n=57), Neurochirurgie (n=6), , Rettungsstelle (n=7), Strahlentherapie (n=7), Transplantationschirurgie (n=6) und die Unfallchirurgie (n=19). LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

4.4 Verteilung der NYHA-Klassen und LVEF

Die Abbildung 2 stellt die Korrelation von NYHA-Klassen mit der LVEF zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie dar. 901 (60 %) Patienten hatten eine NYHA Klasse II. 485 (32,3 %) Patienten hatten eine NYHA Klasse III und 114 (7,6 %) Patienten eine NYHA Klasse IV. 423 (28,2 %) Patienten hatten eine LVEF zwischen 36-54 % und 786 (52,4 %) Patienten hatten eine LVEF ≥ 55 %. Die Abbildung 2 zeigt, dass der prozentuale Anteil der Patienten mit NYHA II mit hochgradig eingeschränkter LVEF niedriger ist. Patienten mit NYHA III und IV haben prozentual häufiger eine schlechtere LVEF. 544 (69,2 %) Patienten mit normaler LVEF hatten eine NYHA II. Lediglich 118 (40,5 %) Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF hatten eine NYHA II. Eine NYHA IV hatten 32 (11 %) Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF. Im Vergleich dazu hatten 47 (6 %) Patienten mit normaler LVEF eine NYHA IV.

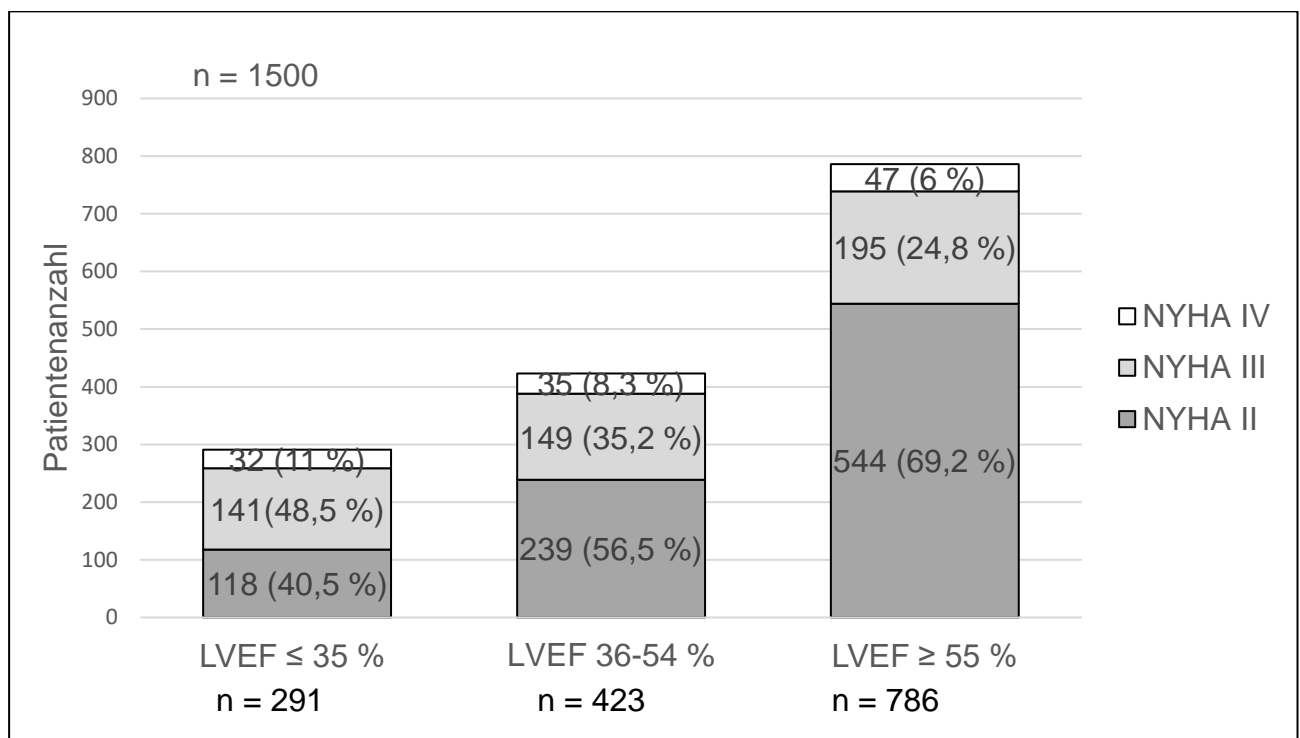


Abbildung 2: Korrelation der NYHA-Klasse mit der LVEF zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA = New York Heart Association.

4.5 Geräte der Patientenpopulation

Von den 1500 Patienten hatten 333 Patienten bereits zur Indexechokardiographie ein implantiertes Gerät bzw. eine LifeVest. Der Anteil der Patienten mit ICD bzw. CRT-D liegt bei 12,8 %. 18 (1,2 %) Patienten hatten eine LifeVest zur Prävention eines SCD. Von diesen Patienten hatten 154 Patienten zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie noch eine hochgradig eingeschränkte LVEF ≤ 35 %. 17 dieser Patienten trugen eine LifeVest zur SCD-Prävention. Die Tabelle 3 zeigt die Auflistung der implantierten Geräte bzw. tragbarer LifeVest.

Tabelle 3: Verteilung der implantierten Geräte oder LifeVest zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie

	Gesamt n =1500
SM	115 (7,7)
ICD	91 (6,1)
CRT-D	101 (6,7)
CRT-P	7 (0,5)
LifeVest	18 (1,2)

Die Daten werden als n (%) dargestellt. CRT-D = Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator; CRT-P = Kardialen Resynchronisationstherapie-Schrittmacher; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SM = Schrittmacher.

4.6 Medikation der Patientenpopulation

Tabelle 4 zeigt die Medikamente der Patienten mit einer LVEF < 55 % vor der Behandlung mit der Indexechokardiographie. 630 (88,1 %) Patienten nahmen ACE-I / AT1-A ein. 631 (88,4 %) Patienten bekamen Betablocker. Aldosteronantagonisten nahmen 310 (43,4 %) Patienten ein. Schleifen/Thiazid-Diuretika bekamen 511 (71,6 %) Patienten. Herzglykoside nahmen 56 (7,8 %) Patienten ein. Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ bekamen 115 (16,1 %) Patienten. Eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder einem direkten oralen Antikoagulans bekamen 306 (42,9 %) Patienten. Das entspricht 56,4 % aller Patienten mit einem diagnostizierten VHF. Eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure oder einem P2Y₁₂-Receptor-Antagonisten nahmen 306 (42,9 %) ein. 382 (53,2 %) Patienten bekamen ein

Statin. Die Herzinsuffizienzmedikamente Nephilysinhibitoren und If-Chanelblocker wurden in dieser Tabelle aufgrund unvollständiger Daten ausgelassen.

Tabelle 4: Eingenommene Medikamente der Patienten mit einer LVEF < 55 % vor der Indexechokardiographie

	Gesamt n = 714
Herzinsuffizienz Medikamente	
ACE-I / AT1-A	630 (88,1)
Betablocker	631 (88,4)
Aldosteronantagonisten	310 (43,4)
Schleifen/Thiazid-Diuretika	511 (71,6)
Herzglykoside	56 (7,8)
Andere Medikamente	
Calciumantagonist vom Nifedipin-Typ	115 (16,1)
Antiarrhythmikum Klasse III und IV	65 (9,1)
Vitamin-K-Antagonisten/DOAKs	306 (42,9)
Acetylsalicylsäure und P2Y ₁₂ -Rezeptor-Antagonist	370 (51,7)
Statin	382 (53,5)

Die Daten werden als n (%) dargestellt. ACE-I/AT1-A = Angiotensin converting enzyme inhibitor/Angiotensin1 antagonist; DOAKs = Direkte orale Antikoagulantien; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Die Abbildung 3 zeigt die Anzahl der verordneten Herzinsuffizienzmedikamente der Patienten mit einer LVEF <55 % vor Indexechokardiographie. 29 (4,1 %) Patienten nahmen keine Herzinsuffizienzmedikamente ein. 32 (4,5 %) Patienten erhielten eine Monotherapie. 653 Patienten (91,5 %) nahmen mindestens zwei Herzinsuffizienzmedikamente ein. Die Abbildung 3 zeigt den Trend, dass die Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF prozentual, im Vergleich zu den Patienten mit besserer LVEF, mehr Herzinsuffizienzmedikamente erhalten. Patienten, die vier oder mehr Herzinsuffizienzmedikamente einnehmen, hatten mit über 60 % eine hochgradig eingeschränkte LVEF.

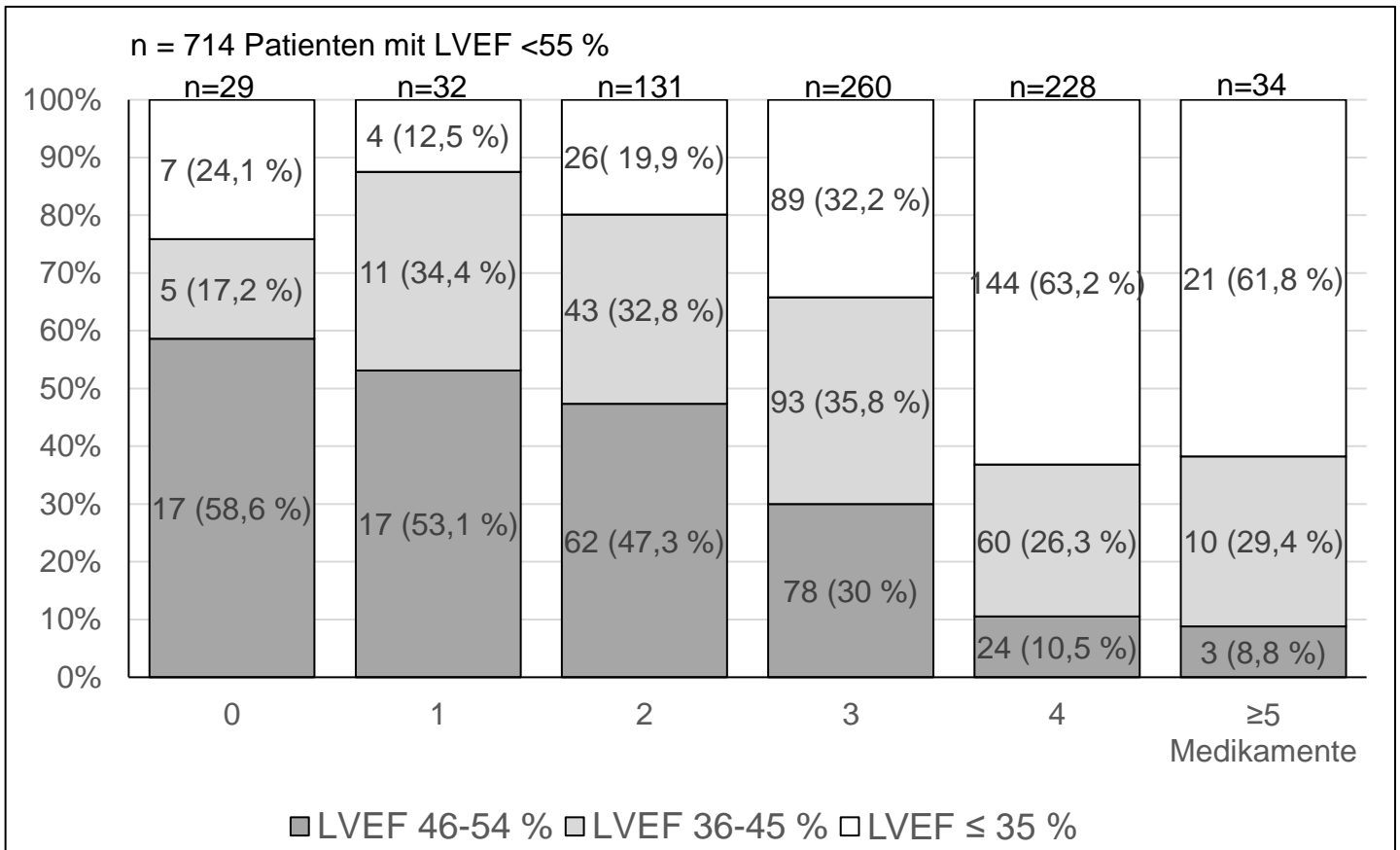


Abbildung 3: Anzahl der Herzinsuffizienzmedikamente der Patienten mit einer LVEF < 55 % vor der Indexechokardiographie mit Darstellung der LVEF.

LVEF - linksventrikuläre Ejektionsfraktion

4.7 Patientenpopulation mit hochgradig eingeschränkten LVEF

Die Abbildung 4 zeigt den Prozess zur Identifizierung der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % und den Versorgungstatus mit ICD/CRT-D sowie LifeVest als Flowchart. Von 1500 Patienten mit einer NYHA ≥ 2 hatten 291 Patienten zur Indexechokardiographie eine hochgradig eingeschränkte LVEF (≤ 35 %). Zur Indexechokardiographie wurden bereits zur Prophylaxe eines SCD bei 17 (5,8 %) Patienten mit einer LifeVest versorgt und bei 137 (47,1 %) Patienten wurde ein ICD bzw. CRT-D implantiert. 137 (47,1 %) Patienten hatten noch keinen implantierten Defibrillator oder keine LifeVest zur SCD Prophylaxe erhalten.

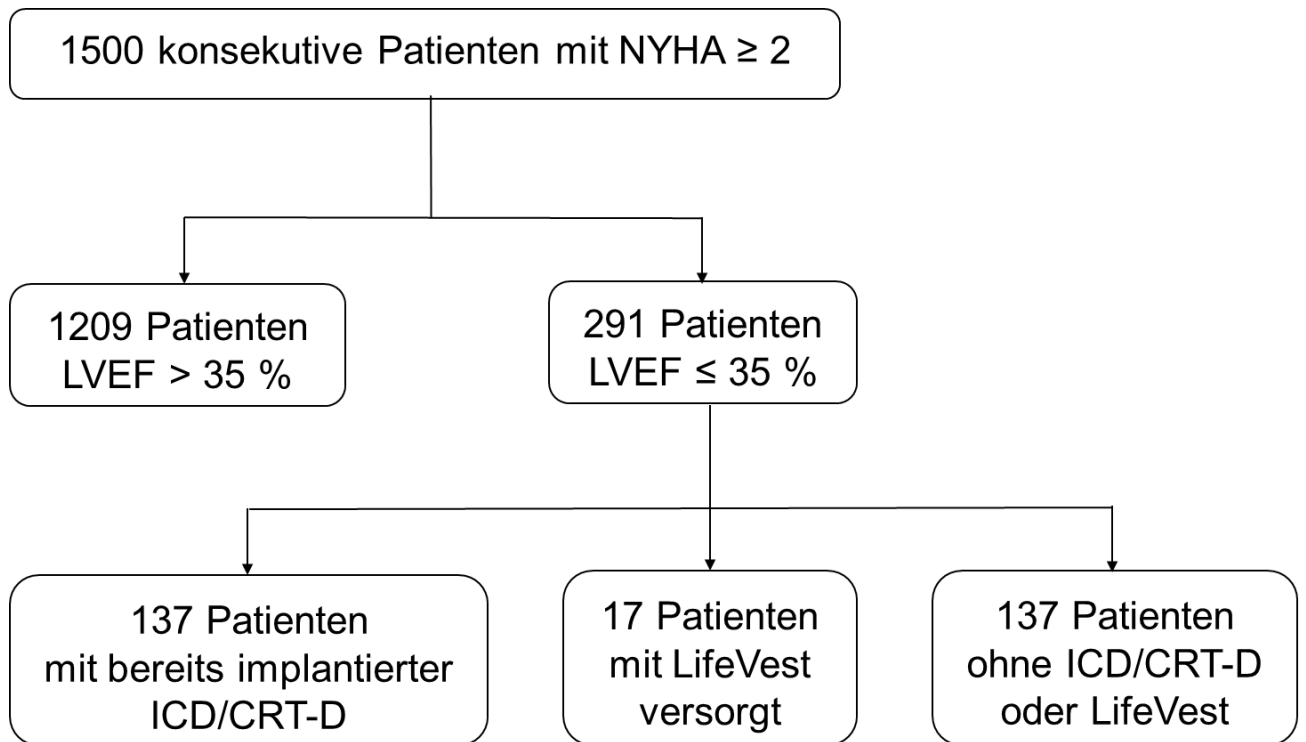


Abbildung 4: Flowchart über den Prozess zur Identifizierung der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % und dem Versorgungstatus mit ICD/CRT-D sowie LifeVest

ICD/CRT-D = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator /Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association

Die Tabelle 5 zeigt die demographischen Daten und Komorbiditäten der Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF im Vergleich zu den Patienten mit einer LVEF > 35 %. 216 (74,2 %) Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % waren männlich. Es hatten signifikant ($p < 0,001$) mehr männliche Patienten im Vergleich zu Frauen eine LVEF ≤ 35 %. 657 (54,3 %) männliche Patienten hatten eine LVEF > 35 %. Das mittlere Alter der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % betrug $66,89 \pm 13,36$ Jahre. Das mittlere Alter der Patienten mit einer LVEF > 35 % lag bei $67,44 \pm 13,76$ Jahre. In der Altersgruppe ≥ 75 Jahre bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen mit einer LVEF ≤ und >35 %.

Beim Vergleich der Komorbiditäten zwischen den Patientengruppen LVEF ≤ und >35% zeigten die Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % signifikant häufiger einen Nikotinabusus, einen Z.n. Myokardinfarkt, eine Koronare Herzerkrankung, einen Z.n. CABG, Vorhofflimmern und einen aktiven bzw. einen Z.n. Myokarditis. Im Gegensatz hierzu hatten signifikant mehr Patienten mit einer LVEF > 35 % eine maligne Tumorerkrankung.

Wir sahen keinen signifikanten Unterschied in den Komorbiditäten Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, COPD, chronische Niereninsuffizienz mit einer GFR < 60 ml/min, Z.n. Lungenarterienembolie und Z.n. Schlaganfall.

Tabelle 5: Demographische Daten und Komorbiditäten der Patienten mit einer LVEF ≤ 35% im Vergleich zu Patienten mit einer LVEF > 35 % zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie

	LVEF ≤ 35 % n = 291	LVEF > 35 % n = 1209	p-Wert
Männlich	216 (74,2)	657 (54,3)	< 0,001
Weiblich	75 (25,8)	552 (45,7)	< 0,001
Alter (Jahre) Mittelwert ± SD	66,89 ± 13,36	67,44 ± 13,76	0,804
Alter ≥ 75 Jahren	100 (34,4)	398 (32,9)	0,639
Body-Mass-Index: kg/m ² ± SD	27,44 ± 5,42	28,29 ± 6,35	
Nikotinabusus	121 (41,6)	343 (28,4)	< 0,001
Arterielle Hypertonie	234 (80,4)	968 (80,1)	0,894
Z.n. Myokardinfarkt	82 (28,2)	177 (14,6)	< 0,001
Koronare Herzerkrankung	169 (58,1)	470 (38,9)	< 0,001
Z.n. CABG	38 (13,1)	90 (7,4)	0,002
Vorhofflimmern	122 (41,9)	431 (35,7)	0,046
Aktive und Z.n. Myokarditis	30 (10,3)	64 (5,3)	< 0,001
Diabetes mellitus Typ 1 oder 2	87 (29,9)	355 (29,4)	0,858
COPD	44 (15,1)	185 (15,3)	0,938
Chronische Niereninsuffizienz (GFR <60ml/min)	26 (8,9)	99 (8,2)	0,679
Z.n. Lungenarterienembolie	9 (3,1)	48 (4)	0,482
Z.n Schlaganfall	35 (12)	136 (11,2)	0,708
Maligne Tumorerkrankungen	35 (12)	260 (21,5)	< 0,001

Die Daten werden entweder als Mittelwert ± SD (Standardabweichung) oder als n (%) dargestellt. p-Wert < 0,05 wird als signifikant gewertet. CABG = coronary artery bypass graft; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SD = Standardabweichung

Die Tabelle 6 zeigt die demographischen Daten der Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und ohne ICD/CRT-D oder LifeVest zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie.

Tabelle 6: Demographische Daten der Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und ohne ICD/CRT-D oder LifeVest bei Indexechokardiographie

	Gesamt n = 137
Männlich	93 (67,9%)
Weiblich	44 (32,1)
Alter (Jahre) Mittelwert \pm SD	66,14 \pm 14,37
Alter ≥ 75 Jahren	48 (35%)

Die Daten werden entweder als Mittelwert \pm SD oder als n (%) dargestellt. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SD = Standardabweichung

Die Abbildung 5 stellt die behandelnde Fachabteilung Kardiologie mit den anderen Fachabteilungen von den Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und ohne ICD/CRT-D oder LifeVest zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie gegenüber. 123 (89,8 %) Patienten dieser Patientengruppe wurden von der kardiologischen Fachabteilung behandelt. Das Verhältnis bei der Gesamtpopulation von 1500 Patienten zwischen der behandelnden Fachabteilung Kardiologie und nichtkardiologischen Fachabteilungen lag bei 69,9 %: 30,1 %. Die restlichen 14 (10,2 %) Patienten wurden durch eine nichtkardiologische Abteilung (1 Gastroenterologie, 2 Hämatookologie, 2 Infektiologie, 1 Intensivmedizin, 3 Nephrologie, 1 Neurologie, 1 Neurochirurgie, 2 Unfallchirurgie) betreut.

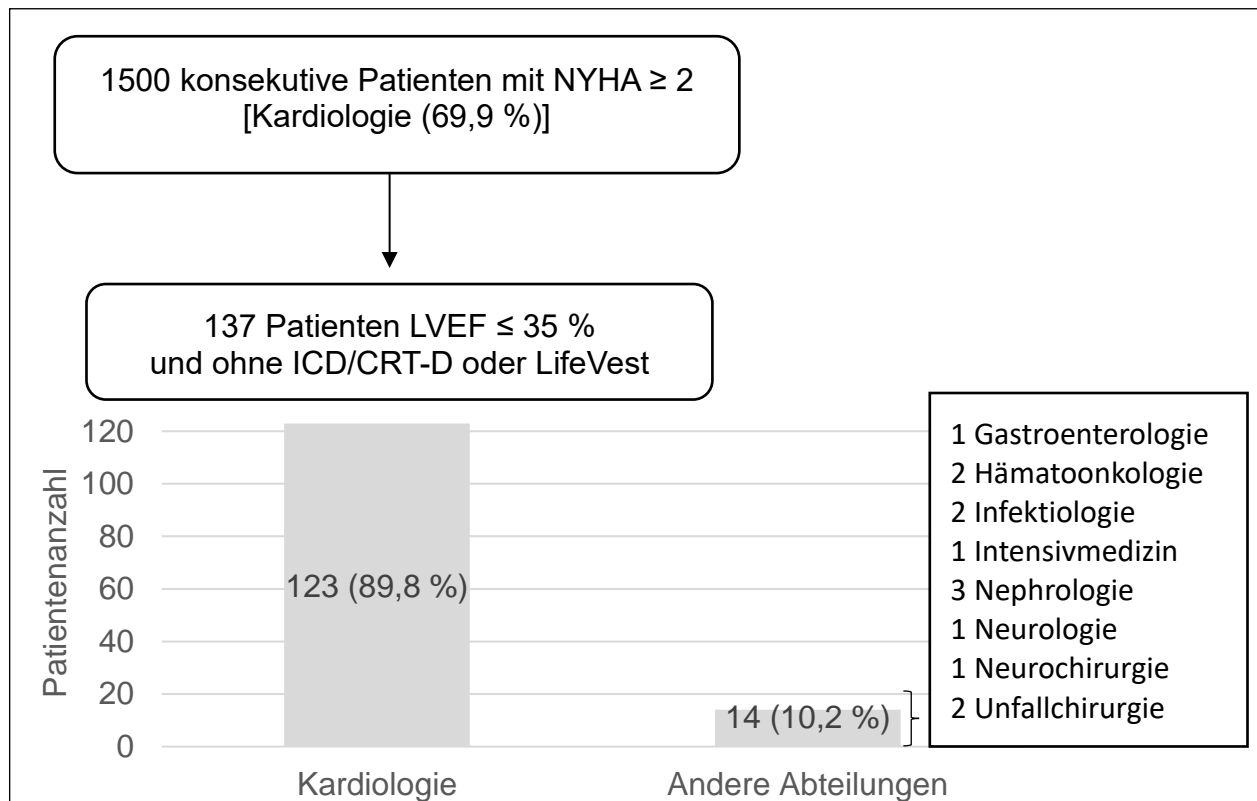


Abbildung 5: Gegenüberstellung der behandelten Patienten in der kardiologischen Fachabteilung im Verhältnis zu den anderen Fachabteilungen bei den Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ ohne ICD/CRT-D oder LifeVest zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie

ICD/CRT-D = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator /Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator;; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Abbildung 6 zeigt die Ätiologie der Herzinsuffizienz der Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und ohne ICD-Versorgung. Von 137 Patienten war bei 68 (49,6 %) Patienten die ischämische Kardiomyopathie die Hauptursache für die Herzinsuffizienz. Die dilatative Kardiomyopathie war bei 25 (18,2 %) Patienten die Ursache für die HF. Eine Myokarditis war bei 11 (8 %) Patienten ätiologisch für die HF, wobei 6 (4,4 %) Patienten zum Zeitpunkt der Indexechokardiographie eine aktive Myokarditis zeigten und bei sich 5 weitere (3,5 %) Patienten im Zustand nach Myokarditis befanden. Die valvuläre Kardiomyopathie war bei 9 (6,6 %) Patienten der Auslöser für die HF. Unter andere Kardiomyopathien werden in dieser Abbildung die Tachykardmyopathie, Non Compaction Kardiomyopathie, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und die toxische Kardiomyopathie zusammengefasst. Bei 12

(8,8 %) Patienten war die Ätiologie der Herzinsuffizienz nach weitreichender Diagnostik unklar.

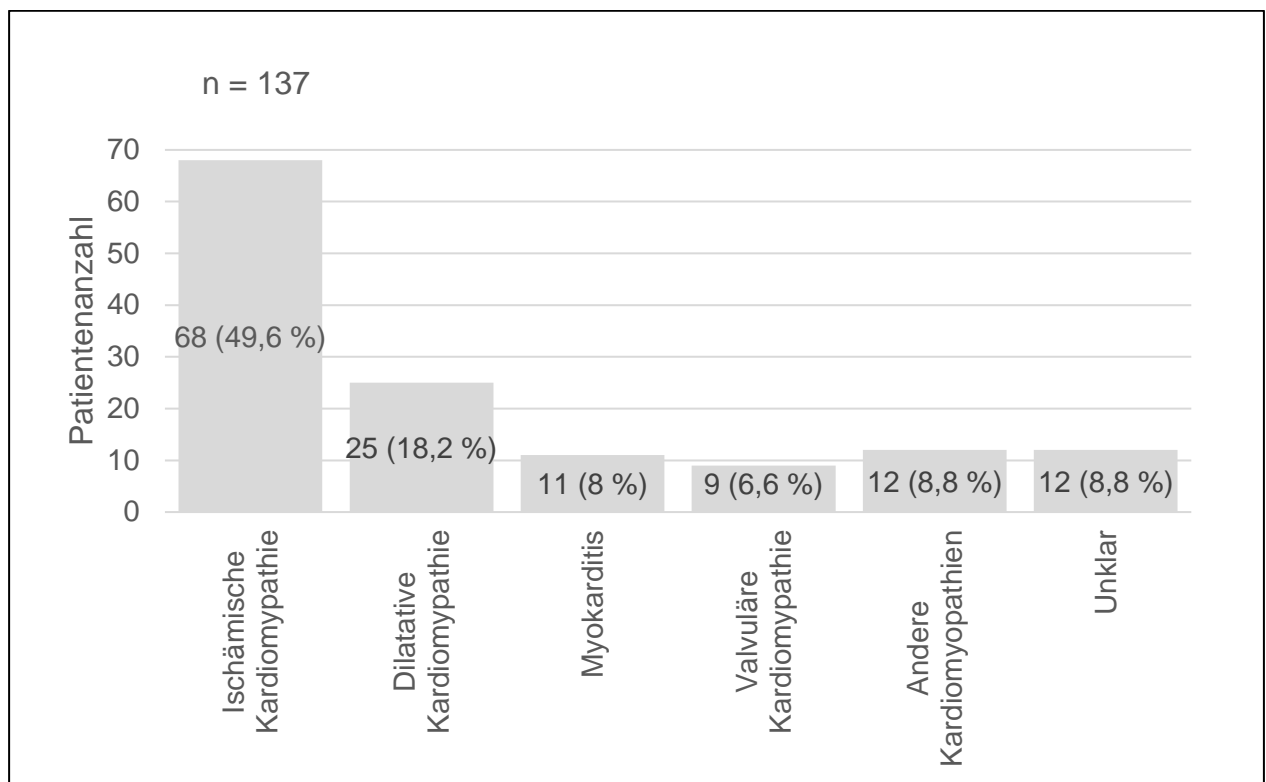


Abbildung 6: Ätiologie der Herzinsuffizienz der Patienten mit einer LVEF \leq 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest

Andere Kardiomyopathien beinhalten: Tachykardmyopathie (n=5), Non compaction Kardiomyopathie (n=3), Tako-Tsubo Kardiomyopathie (n=2) und Toxische Kardiomyopathie (n=2). ICD/CRT-D = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator /kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Abbildung 7 stellt den Behandlungsverlauf der Patienten mit einer LVEF \leq 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest in einem Flowchart dar. Das mittlere Follow-up betrug $13,4 \pm 4,8$ Monaten. Von 137 Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF sind insgesamt 23 Patienten in der Follow-up Periode bis zum 01.03.2017 verstorben. Hiervon wurden 20 (87 %) Patienten initial zur Indexechokardiographie von der kardiologischen Fachabteilung behandelt. Die restlichen drei Patienten wurden in der Hämatonkologie, Gastroenterologie oder auf der Intensivstation behandelt.

Nach detaillierter Ausarbeitung der Patientendaten hatten elf Patienten bereits im Rahmen des klinischen Aufenthaltes bei der Indexechokardiographie eine ICD-Therapie

trotz ärztlicher Empfehlung abgelehnt. Ein Grund für diese Entscheidung konnte im Patientenmanagementsystem nicht gefunden werden. Drei dieser Patienten verstarben noch im Follow-up-Zeitraum. Alle drei Patienten wurden initial zur Indexkardiographie von der Kardiologie behandelt.

Zwei Patienten verstarben noch während des klinischen Aufenthaltes der Indexechokardiographie. Bei zwei Patienten war die geschätzte Überlebensdauer aufgrund der Komorbiditäten unter einem Jahr. Beide Patienten verstarben noch im Follow-up-Zeitraum. Hierbei handelte es sich um einen Patienten mit einem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) Stadium IVB mit Anschluss an eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung sowie um einen multimorbiden Patienten mit sehr schlechtem Allgemeinzustand mit kardialer Dekompensation und akut auf chronischem Nierenversagen. Bei einem Patienten wurde vor Indexechokardiographie der ICD auf Patientenwunsch vor geplanter Strahlentherapie bei NSCLC Stadium IIIB explantiert.

Bei 24 (17,5 %) Patienten wurde entweder ein ICD implantiert oder ein Termin für die ICD-Implantation vereinbart. Bei 79 (57,7 %) Patienten wurde eine mögliche ICD-Implantation im Arztbrief evaluiert. Innerhalb dieser Untergruppe betrug das mittlere Follow-up $13,5 \pm 4,5$ Monate. Im Zeitraum des Follow-ups besserte sich bei 25 (18,2 %) Patienten die LVEF in den Nachkontrollen zu einer mittleren bis normalen LVEF, sodass eine primärprophylaktische Implantation eines ICD/CRT-D nicht mehr indiziert war. Zwei Patienten lehnten eine ICD-Implantation im Verlauf trotz ärztlichem Rat ab, obwohl eine primärprophylaktische Indikation bestand. Bei einem Patienten wurde eine ICD-Implantation ärztlich abgeraten, aufgrund der Multimorbidität, dem hohen Alter von 86 Jahren und einer beginnenden Demenz. Bei 16 (20,3 %) Patienten wurde im Rahmen des Follow-up-Zeitraums ein ICD/CRT-D implantiert, bzw. ein Termin für eine ICD/CRT-D-Implantation vereinbart. Zwei kardiologisch behandelte Patienten verstarben stationär während des Follow-up-Zeitraums. Insgesamt waren 32 (40,5 %) Patienten lost-to-follow-up, da diese Patienten während des Follow-up-Zeitraums nicht mehr an der Universitätsmedizin-Charité in Behandlung waren, obwohl ein Kontrolltermin für eine weitere Evaluation vereinbart worden ist. In dieser Gruppe fallen die beiden Patienten mit Tako-Tsubo Kardiomyopathie als Ursache der hochgradig eingeschränkten LVEF. Sechs (18,8 %) von diesen 32 Patienten verstarben während des Follow-up-Zeitraums. Bei einem Patienten wurde im Follow-up-Zeitraum keine weitere Evaluation einer ICD-Implantation gemacht, obwohl weiterhin eine hochgradig eingeschränkte LVEF dokumentiert wurde.

Bei 18 (13,1 %) Patienten wurde bei echokardiographisch festgestellter hochgradig eingeschränkter LVEF, im Behandlungsbericht nicht über eine mögliche SCD-Prävention mittels ICD/CRT-D oder LifeVest diskutiert. Innerhalb dieser Untergruppe betrug das mittlere Follow-up $14,9 \pm 5,2$ Monate. In dieser Untergruppe wurden 12 (55,6 %) in der Kardiologie behandelt. Im Follow-up-Zeitraum sind acht (44,4 %) verstorben. Sechs (38,9 %) Patienten waren lost-to-follow-up. Zwei von sechs Patienten sind im Follow-up-Zeitraum verstorben. Diese beiden Patienten wurden jeweils von der Kardiologie und Gastroenterologie behandelt. Zwei Patienten verstarben während eines klinischen Aufenthaltes im Follow-up-Zeitraum an einem Subduralhämatom bzw. an einem malignen Mediainfarkt rechts. Diese beiden Patienten wurde initial bei der Indexechokardiographie durch die Fachabteilung Kardiologie behandelt. Bei sieben (38,9 %) Patienten wurde in den weiteren klinischen Aufenthalten an der Universitätsmedizin-Charité weiterhin nicht über eine mögliche SCD-Prävention mittels ICD/CRT-D oder LifeVest diskutiert. Vier (47,1 %) dieser Patienten verstarben im Follow-up-Zeitraum. In einem Fall wurde ein Patient im Rahmen einer erneuten Aufnahme bei einer Synkope aufgrund einer gastrointestinalen Blutung über die Notfallaufnahme aufgenommen und anschließend ein ICD primärprophylaktisch implantiert. Bei zwei (11,1 %) Patienten besserte sich die LVEF in den Nachkontrollen zu einer mittleren bis normalen LVEF, sodass eine primärprophylaktische Implantation eines ICD/CRT-D nicht mehr indiziert war. Im Patientenmanagementsystem konnten keine Gründe für die Ablehnung einer ICD/CRT-D-Implantation eruiert werden. Lediglich die Ablehnung wurde verzeichnet.

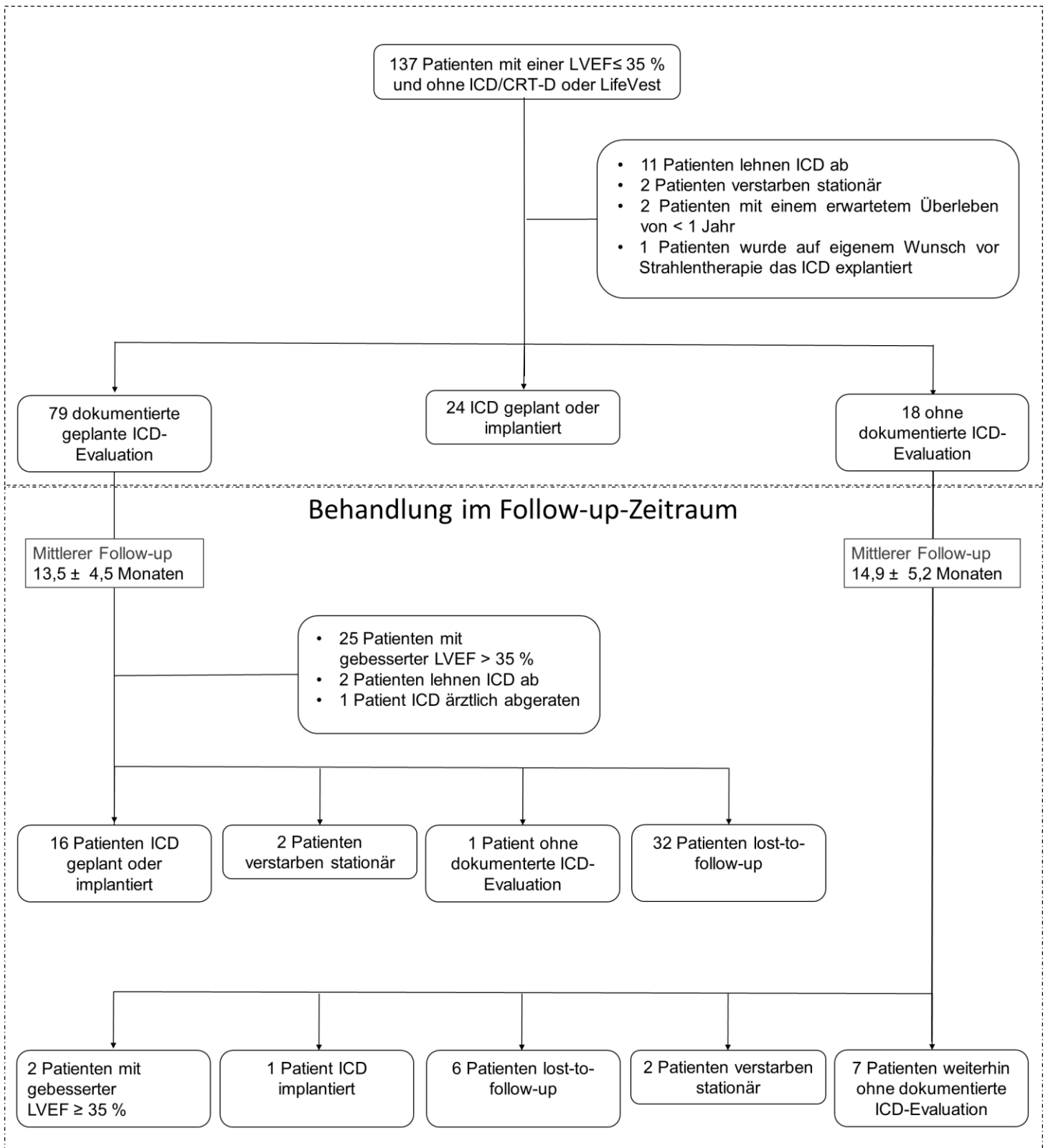


Abbildung 7: Flowchart über die Behandlung der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest zur Indexechokardiographie und im Follow-up-Zeitraum

ICD/CRT-D = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator /kardiale Resynchronisationstherapie Defibrillator,
LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Tabelle 7 zeigt die verordneten Medikamente der Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ ohne ICD/CRT-D oder LifeVest vor und nach stationärer bzw. ambulanter Behandlung, von der Indexechokardiographie dar. Die Tabelle trennt zwischen den HF-Medikamenten ACE-I / AT1-A, Betablocker, Aldosteronantagonisten, Schleifen/Thiazid-Diuretika, Herzglykoside und andere Medikamente Calciumantagonisten, Antiarrhythmikum der Klasse III und IV, Statine und Medikamente für eine orale Antikoagulation und zur Thrombozytenaggregationshemmung. Bei den HF-Medikamenten sehen wir jeweils nach der Behandlung eine erhöhte Verordnung der jeweiligen HF-Medikamente.

Tabelle 7: Darstellung der verordneten Medikamente der Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ ohne ICD/CRT-D oder LifeVest vor und nach klinischer Behandlung zum Indexechokardiographie

	Vor der Behandlung n = 137	Nach der Behandlung n = 137
Herzinsuffizienz Medikamente		
ACE-I / AT1-A	120 (87,6)	130 (95,5)
Betablocker	119 (86,9)	132 (96,4)
Aldosteronantagonisten	62 (45,3)	84 (61,3)
Schleifen/Thiazid-Diuretika	89 (65)	105 (76,6)
Herzglykoside	8 (5,8)	11 (8)
Andere Medikamente		
Calciumantagonist vom Nifedipin-Typ	19 (13,9)	19 (13,9)
Antiarrhythmikum Klasse III und IV	5 (3,7)	7 (5,1)
Vitamin-K-Antagonisten/DOAKs	40 (29,2)	54 (39,4)
Acetylsalicylsäure und P2Y ₁₂ -Rezeptor-Antagonist	13 (9,5)	35 (25,5)
Statin	75 (54,7)	80 (58,4)

Die Daten werden als n (%) dargestellt. ACE-I/AT1-A = Angiotensin converting enzyme inhibitor/Angiotensin1 antagonist; DOAKs = direkte orale Antikoagulantien; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Die Tabelle 8 stellt die demographischen Parameter Alter, Geschlecht und die Komorbiditäten der Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF entsprechend dem Flowchart Abbildung 7 dar. Die Patienten wurden in den zwei Gruppen „ICD berücksichtigt“ und „ohne ICD-Evaluation“ aufgeteilt. Die Gruppe „ICD berücksichtigt“ beinhaltet die Patienten, die in der klinischen Behandlung zur Indexechokardiographie eine ICD-Evaluation bzw. einen Termin zur ICD-Implantation erhalten hatten und die Patienten, die eine ICD-Implantation bekommen hatten. Die Gruppe „ohne ICD-Evaluation“ beinhaltet die Patienten ohne dokumentierte ICD-Evaluation im Arztbrief.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Demographie zwischen den Gruppen „ICD berücksichtigt“ und „Ohne ICD-Evaluation“ gesehen werden. Die Patienten waren in beiden Gruppen überwiegend männlich (67 %: 72,2 %). Die Patientengruppe „Ohne ICD-Evaluation“ war älter ($71,24 \pm 11,79$ Jahre) als die Patientengruppe „ICD berücksichtigt“ ($65,45 \pm 14,99$ Jahren). Der Anteil der Patienten ≥ 75 Jahren war ebenfalls höher mit 72,2 % in der Patientengruppe „ohne ICD-Evaluation“ als in der Patientengruppe „ICD berücksichtigt“ mit 34 %. In der Gegenüberstellung der Komorbiditäten zwischen den beiden Patientengruppen sehen wir keinen signifikanten Unterschied bei den Erkrankungen arterielle Hypertonie, Zustand nach Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Zustand nach CABG, Vorhofflimmern, aktive und Zustand nach Myokarditis, Diabetes mellitus Typ 1 und 2, chronische Niereninsuffizienz, Zustand nach Schlaganfall und maligne Tumorerkrankung. Die Patientengruppe „ohne ICD-Evaluation“ hat signifikant ($p = 0,004$) mehr COPD Erkrankte. Zum Vergleich der Komorbidität wurde der CCI berechnet. Die Patientengruppe „ohne ICD-Evaluation“ hat einen signifikant ($p = 0,006$) höheren CCI von > 3 Punkten und somit nach CCI eine erhöhte Mortalität innerhalb eines Jahres von mindestens 52 %.

Tabelle 8: Demographische Daten und Komorbiditäten der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest mit Vergleich der ICD-Therapie im Follow-up-Zeitraum

	ICD berücksichtigt		Ohne ICD Evaluation n = 18	p-Wert
	ICD in Evaluation n = 79	ICD Therapie n = 24		
Alter (Jahre) Mittelwert ± SD	65,45 ± 14,99		71,24 ± 11,79	0,769
Alter ≥ 75 Jahren	23 (29,1)	12 (50)	7 (38,9)	0,747
Männlich	53 (67)	16 (66,7)	13 (72,2)	0,661
Weiblich	26 (33)	8 (33,3)	5 (27,8)	0,661
Arterielle Hypertonie	60 (75,9)	20 (83,3)	14 (77,8)	0,934
Z.n. Myokardinfarkt	18 (22,8)	9 (37,5)	8 (44,4)	0,139
Koronare Herzerkrankung	39 (49,4)	17 (70,8)	14 (77,8)	0,074
Z.n. CABG	3 (3,8)	6 (25)	3 (16,6)	0,299
Vorhofflimmern	23 (29,1)	11 (45,8)	7 (38,9)	0,375
Aktive und Z.n. Myokarditis	13 (16,5)	1 (4,2)	0	
Diabetes mellitus Typ 1 und 2	16 (20,3)	9 (37,5)	3 (16,6)	0,432
COPD	8 (10,1)	1 (4,2)	6 (33,3)	0,004
Chronische Niereninsuffizienz (GFR <60ml/min)	6 (7,6)	4 (16,6)	2 (11,1)	0,854
Z.n. Lungenarterienembolie	1 (1,4)	1 (4,2)	0	
Z.n. Schlaganfall	5 (6,3)	0	3 (16,6)	0,106
Maligne Tumorerkrankung	7 (8,9)	4 (16,6)	3 (16,6)	0,464
Charlson Komorbiditätsindex > 3	39 (49,4)	17 (70,8)	16 (88,9)	0,006

Die Daten werden entweder als Mittelwert ± SD (Standardabweichung) oder als n (%) dargestellt. p-Wert < 0,05 wird als signifikant gewertet. CABG = coronary artery bypass graft; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SD = Standardabweichung

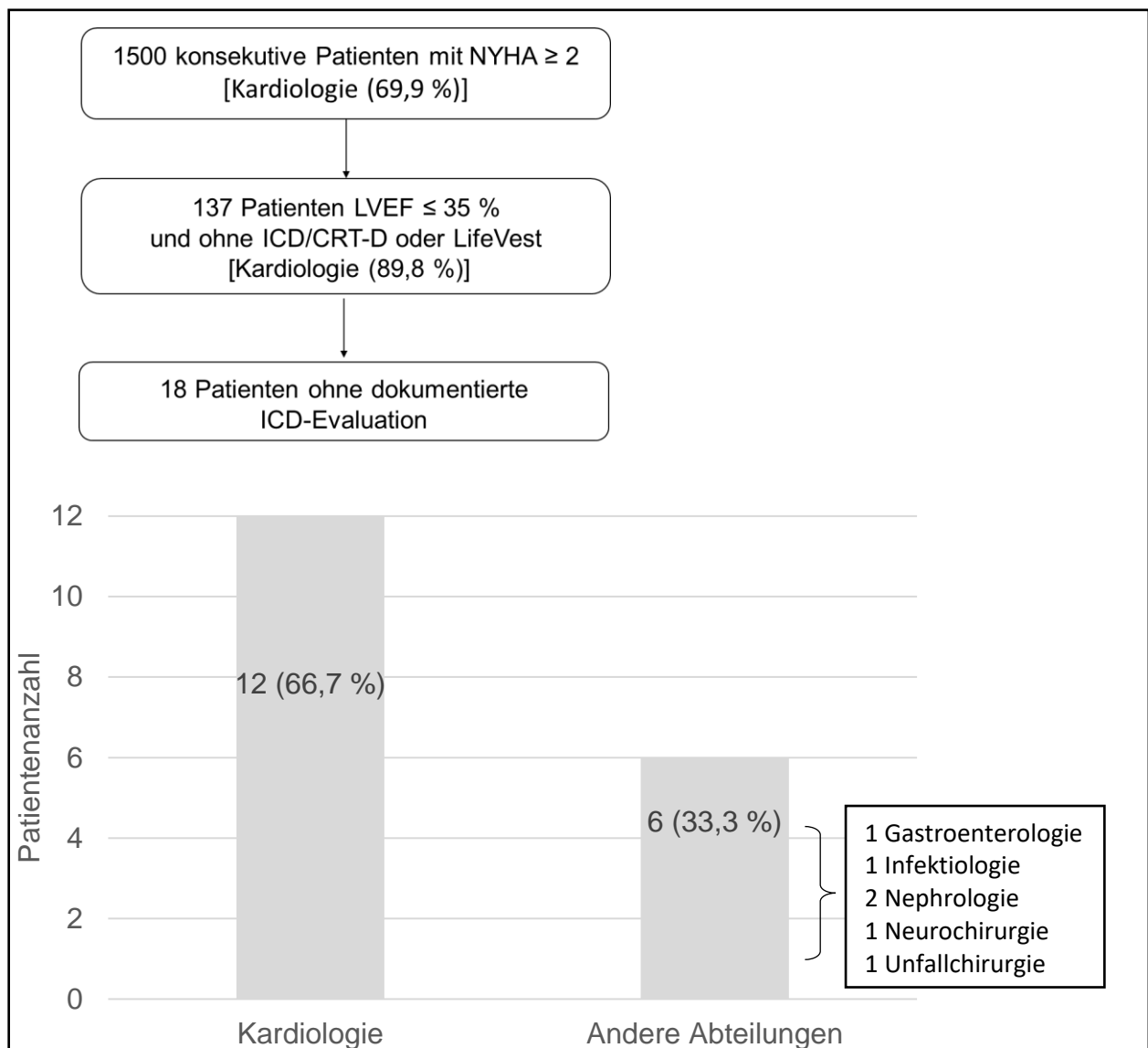


Abbildung 8: Gegenüberstellung der behandelnden Fachabteilung Kardiologie im Vergleich zu den anderen Fachabteilungen bei den Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest und fehlender ICD Evaluation im Follow-up-Zeitraum

ICD/CRT-D = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator /kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Abbildung 8 stellt die behandelnde Fachabteilung Kardiologie im Vergleich zu den anderen Fachabteilungen bei den Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest und fehlender ICD-Evaluation in der Behandlung von der Indexechokardiographie dar. Entsprechend dem Flowchart Abbildung 7 haben insgesamt 18 Patienten keine dokumentierte ICD-Evaluation erhalten. 12 (66,7 %) Patienten wurden durch die Fachabteilung Kardiologie behandelt. 6 (33,3 %) Patienten wurden durch

andere Fachabteilungen behandelt, davon 1 Patient in der Gastroenterologie, 1 Patient in der Infektiologie, 2 Patienten in der Nephrologie, 1 Patient in der Neurochirurgie und 1 Patient in der Unfallchirurgie. In der Abbildung 8 sehen wir, dass die Fachabteilung Kardiologie in der Gesamtpopulation ($n = 1500$) bereits über zwei Drittel (69,9 %) der Patienten behandelt hat. Von den 137 Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % und ohne ICD-Therapie wurden ebenfalls über zwei Drittel (89,8 %) der Patienten durch die Fachabteilung Kardiologie behandelt.

Die Abbildung 9 betrachtet den Behandlungsverlauf der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest über den Follow-up-Zeitraum bis zum 01.03.2017 und einem erweiterten Follow-up-Zeitraum bis zum 10.06.2020 im Fokus einer Versorgung oder Nicht-Versorgung von ICD/CRT-D und stellt es in einem Flowchart dar. Von 137 Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF besserte sich bei 27 Patienten (19,7 %) im Follow-up-Zeitraum die LVEF zur mittleren bis normalen LVEF in den Nachkontrollen, sodass eine primärprophylaktische Implantation eines ICD/CRT-D nicht mehr indiziert war ¹. Insgesamt verbleiben 101 Patienten (73,7 %) mit einer möglichen Indikation für eine ICD/CRT-D. 41 Patienten (40,6 %) wurde ein ICD/CRT-D implantiert oder sie haben einen geplanten Termin für eine Implantation erhalten. Bei 60 Patienten (59,4 %) fand keine ICD/CRT-D-Implantation statt. Davon haben insgesamt 13 Patienten (21,7 %) eine ICD-Implantation im Follow-up-Zeitraum trotz ärztlichem Rat abgelehnt. Hiervon sind drei Patienten während des Follow-up-Zeitraums verstorben. 38 Patienten (63,3 %) waren während des Follow-up-Zeitraums nicht mehr an der Universitätsmedizin-Charité in Behandlung im Sinne eines lost-to-follow-up, wovon acht Patienten im Follow-up-Zeitraum verstarben. Bei acht Patienten (13,3 %) erfolgte in weiteren klinischen Aufenthalten weiterhin keine Evaluation einer ICD/CRT-D. Hiervon verstarb die Hälfte im ersten Follow-up-Zeitraum bis zum 01.03.2017.

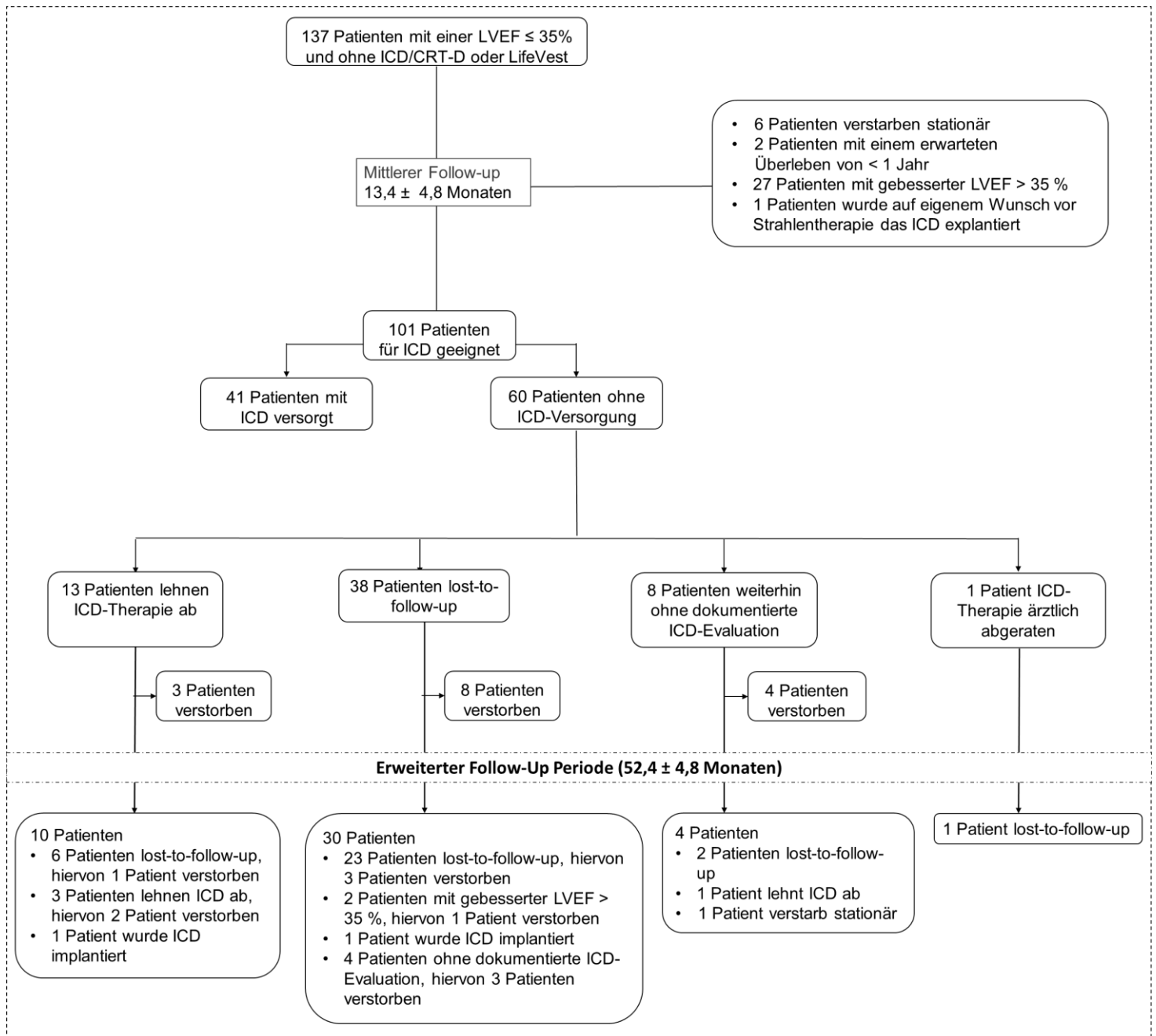


Abbildung 9: Flowchart über die ICD-Therapie der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest im Follow-up-Zeitraum und erweitertem Follow-up-Zeitraum

ICD/CRT-D = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator /kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Im erweiterten Follow-up-Zeitraum von weiteren 39 Monaten bis zum 10.06.2020 verstarben 11 Patienten. Von 137 Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF sind insgesamt 34 Patienten in der Follow-up-Periode bis zum 10.06.2020 verstorben. Im erweiterten Follow-up-Zeitraum sehen wir, entsprechend Abbildung 9, dass von den zehn

Patienten, die eine ICD-Therapie abgelehnt hatten, bei einem Patienten ein ICD implantiert wurde. Drei Patienten lehnen die ICD-Therapie weiterhin ab. Eine Begründung wurde im Patientenmanagementsystem nicht dokumentiert. Zwei dieser Patienten verstarben im erweiterten Follow-up-Zeitraum. Sechs Patienten waren lost-to-follow-up, wovon ein Patient im erweiterten Follow-up-Zeitraum verstarb. Von den 30 lebenden Patienten mit lost-to-follow-up bleiben 23 Patienten weiterhin lost-to-follow-up. Drei Patienten dieser Gruppe verstarben im erweiterten Follow-up-Zeitraum. Zwei Patienten hatten eine gebesserten LVEF > 35 % und folglich keine entsprechende Indikation mehr für eine ICD-Therapie. Bei einem Patienten wurde ein ICD implantiert. Vier Patienten waren im erweiterten Follow-up-Zeitraum an der Universitätsmedizin-Charité in Behandlung. Bei diesen vier Patienten wurde trotz weiter bestehender hochgradig eingeschränkter LVEF keine ICD-Evaluation durchgeführt bzw. ein ICD implantiert. Bei den vier Patienten ohne dokumentierte ICD-Evaluation lehnte ein Patient in einem weiteren Aufenthalt eine ICD-Therapie ab. Ein Patient verstarb während eines klinischen Aufenthaltes. Zwei Patienten waren lost-to-follow-up.

Die Tabelle 9 stellt die demographischen Parameter Geschlecht, Alter und BMI sowie die Komorbiditäten der Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF entsprechend dem Flowchart Abbildung 9 dar. Die Patienten wurden dementsprechend in zwei Gruppen „ICD versorgt“ und „ohne ICD-Versorgung“ aufgeteilt.

Die Patienten, die einen ICD/CRT-D implantiert bekommen haben oder eine ICD/CRT-D-Implantation bereits geplant ist, waren mehrheitlich männlich und signifikant ($p = 0,006$) älter als 75 Jahre. Es gibt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Komorbiditäten und des CCI im Vergleich beider Gruppen.

Tabelle 9: Demographische Daten und Komorbiditäten der Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % ohne ICD/CRT-D oder LifeVest mit Vergleich der ICD-Therapie im Follow-up-Zeitraum

Demographie/ Komorbidität	ICD-Therapie n = 41 (%)	Keine ICD-Therapie n = 60 (%)	p-Wert
Alter (Jahre) Mittelwert ± SD	68,74 ± 13,87	66,93 ± 14,12	0,198
Alter ≥ 75 Jahren	22 (53,7)	19 (31,7)	0,006
Männlich	29 (70,7)	41 (68,3)	0,8
Weiblich	12 (29,3)	19 (31,7)	0,8
Arterielle Hypertonie	35 (85,4)	45 (75)	0,449
Z.n. Myokardinfarkt	15 (36,6)	18 (30)	0,389
Koronare Herzerkrankung	28 (68,3)	33 (55)	0,477
Z.n. CABG	7 (17,1)	6 (10)	0,118
Vorhofflimmern	18 (44)	20 (33,3)	0,339
CHA2DS2-VASc-Score ≥ 2	36 (87,8)	50 (83,3)	0,535
Aktive und Z.n. Myokarditis	3 (7,3)	6 (10)	0,636
Diabetes mellitus Typ 1 und 2	12 (29,3)	15 (25)	0,772
COPD	3 (7,3)	10 (16,7)	0,168
Chronische Niereninsuffizienz (GFR <60ml/min)	7 (17,1)	5 (8,3)	0,325
Z.n. Lungenarterienembolie	1 (2,4)	0	
Z.n. Schlaganfall	2 (4,9)	6 (10)	0,559
Maligne Tumorerkrankungen	5 (12,2)	7 (11,7)	0,949
Charlson Komorbiditätsindex >3	28 (68,3)	35 (58,3)	0,466

Die Daten werden entweder als Mittelwert ± SD oder als n (%) dargestellt; CABG = coronary artery bypass graft; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; NYHA = New York Heart Association; SD = Standardabweichung

5 Diskussion

5.1 Interpretation der eigenen Daten

Mit Hilfe der vorliegenden retrospektiven Querschnittsstudie konnte die Leitlinienadhärenz der Ärzte eines Universitätsklinikums mit Maximalversorgung im Sinne einer Qualitätsanalyse untersucht werden. Es wurden sowohl ambulante und stationäre Patienten als auch kardiologische und nichtkardiologische Stationen und die Ambulanzen beobachtet. Im Zeitraum vom 08.06.2015 bis 30.12.2016 wurden unabhängig von der aktuellen Erkrankung und dem Alter konsekutiv 1500 Patienten über das Echokardiographielabor mit einer NYHA \geq II in die vorliegende Studie eingeschlossen. Somit bestand keine künstliche Vorselektion der Patienten aufgrund des Alters oder der Komorbiditäten. Die behandelnden Ärzte der Stationen und Ambulanzen wurden nicht über die Studie informiert, sodass eine künstliche Beeinflussung der Patientenbehandlung zur Untersuchung der Leitlinienadhärenz minimiert werden konnte. In der vorliegenden Studie orientierten wir uns an der ESC Leitlinie 2012 bezüglich der ICD-Therapie.

Die Studienpopulation von 1500 Patienten war im Schnitt 67 Jahre alt und zu 58 % männlich. Die Kohorte enthielt viele alte Patienten. Etwa ein Drittel der Patienten war älter oder gleich 75 Jahre alt. Dementsprechend bestanden viele relevante Komorbiditäten. Eine aHT hatten vier von fünf Patienten. Eine KHK bestand bei zwei von fünf Patienten. Etwa ein Drittel der Patienten hatte einen Diabetes mellitus. Ein Fünftel der Patienten hatte eine maligne Tumorerkrankung. Erwartungsgemäß wurden die meisten Patienten durch die Fachabteilung Kardiologie, mit insgesamt 1049 (69,9 %) Patienten, zur Echokardiographie überwiesen. Die Nephrologie hatte als nichtkardiologische Fachabteilung, mit 90 (6 %) Patienten, am meisten Patienten zur Echokardiographie überwiesen. Erwartungsgemäß hatten Patienten mit einer geringeren NYHA-Klasse eine bessere LVEF und Patienten mit einer höheren NYHA-Klasse eine schlechtere LVEF. 69,2 % der Patienten mit einer HFpEF hatten eine NYHA II. Im Vergleich dazu hatten lediglich 40,5 % der HFrEF-Patienten eine NYHA II. Ebenso erwartungsgemäß ist die höhere Anzahl an verordneten HF-Medikamente bei den Patienten mit HFrEF. Zudem stellten wir fest, dass Patienten mit einer LVEF \leq 35 % im Vergleich zu den Patienten mit einer LVEF $>$ 35 % signifikant mehr kardiovaskuläre Komorbiditäten wie aHT, KHK, Zustand nach Myokardinfarkt oder Vorhofflimmern hatten. Insgesamt sehen wir, dass

Patienten mit einer HFrEF mehr Symptomatik im Sinne von NYHA und mehr kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen.

Nach retrospektiver Analyse der Patientenakten über das Patientenmanagementsystem bis zum 10.06.2020 in Bezug auf die Leitlinien-Adhärenz der ICD Versorgung stellen wir fest, dass von 1500 Patienten bereits 220 Patienten zur Indexechokardiographie ein implantiertes oder tragbares Gerät mit Defibrillatorfunktion zur Prävention eines SCDs hatten. Wie in Abbildung 4 abgebildet, hatten 291 Patienten eine LVEF $\leq 35\%$ und damit ein erhöhtes Risiko an einem SCD zu versterben³⁹⁻⁴¹. Bisherige Studien haben gezeigt, dass trotz Reanimation die Sterblichkeit der Patienten mit HFrEF sehr hoch ist¹⁰³. Im Vergleich zur medikamentösen Therapie ist die ICD-Therapie effizienter zur Verhinderung eines SCD und senkt die Mortalität durch HFrEF⁷⁶⁻⁸⁰. 154 Patienten hatten daher bereits zur Indexechokardiographie einen implantierten Defibrillator oder waren mit einer LifeVest versorgt. Die restlichen 137 Patienten hatten zur Indexechokardiographie noch keine ICD oder LifeVest. Erwartungsgemäß war die ischämische Kardiomyopathie prozentual mit 49,6 % die häufigste Ursache der HF bei dieser Patientengruppe. In retrospektiver Analyse können wir unsere erste Hypothese bestätigen, dass eine Unterversorgung mit einem ICD an einem deutschen Universitätsklinikum der Maximalversorgung besteht. Nach Exklusion von fünf Patienten aus unserer Berechnung aufgrund von einer erwarteten Lebenserwartung < 1 Jahr, Exitus letalis auf Station und Z.n. ICD Explantation stellen wir eine Unterversorgung einer ICD-Therapie bei 18 Patienten (13,6 %) fest. Diese Patienten erhielten trotz echokardiographisch festgestellter hochgradig eingeschränkter LVEF von $\leq 35\%$ keine ICD-Therapie bzw. deren Evaluation. Die Lebenserwartung wurde aufgrund des Alters und der Komorbiditäten klinisch eingeschätzt.

Die Patienten ohne ICD-Therapie sind damit potentiell gefährdet an einem SCD zu versterben. Im erweiterten Beobachtungszeitraum sehen wir, dass ein Großteil der Patienten ohne ICD-Versorgung (31 von 45, 68,9 %) sich lost-to-follow-up zeigen. Insgesamt sind 34 (25 %) der nicht mit ICD versorgten Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben. Aufgrund des Studiendesigns ist die Todesursache unbekannt, statistisch gesehen ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer kardiovaskulären Todesursache bei HFrEF auszugehen^{33, 36}. Bisherige Studien haben gezeigt, dass eine hochgradig eingeschränkte LVEF mit einer erhöhten Mortalität

assoziiert ist ^{22, 23, 29, 30, 39-41}. Bisherige Epidemiologische Daten wiesen einen ca. 50%ige Mortalität durch SCD bei allen kardiovaskulären Sterbefällen auf. In Deutschland versterben jährlich etwa 40.000 Menschen an SCD, damit stellt ein SCD die vierhäufigste Todesursache in Deutschland ⁴². In der retrospektiven Aufarbeitung der Patientenakten fiel ein Patientenfall besonders auf. Hierbei wurde eine ICD-Therapie bzw. deren Evaluation im Rahmen der Indexechokardiographie nicht durchgeführt. Erst in einem zweiten stationären Aufenthalt im Rahmen einer notfallmäßigen Behandlung bei einer gastrointestinalen Blutung erfolgte eine primärprophylaktische ICD-Implantation zur SCD Prävention. Zu diskutieren ist, ob eine ICD-Therapie durch den/die behandelnde Arzt/In mit dem Patienten erfolgt ist, jedoch diese nicht explizit im Arztbrief dokumentiert wurde. In der retrospektiven Analyse fanden wir bei sieben weiteren Patienten im Arztbrief keine Dokumentation der ICD-Therapie bzw. deren Evaluation im Aufenthalt der ambulanten bzw. stationären Behandlung zur Indexechokardiographie und in den folgenden Behandlungen während des Follow-up-Zeitraumes. Inwiefern eine mögliche Besprechung einer ICD-Therapie mit dem Patienten erfolgte, jedoch ohne dessen Dokumentation, kommt im klinischen Alltag in Frage. Zumindest gehen wir in einem Fall davon aus, dass höchstwahrscheinlich mit dem Patienten eine ICD-Therapie besprochen wurde, jedoch aufgrund des hohen Alters (91 Jahre) und der vielen Komorbiditäten eine ICD-Therapie ärztlich abgeraten wurde. Lediglich dessen Dokumentation im Arztbrief fehlte. Eine genaue Ursache der fehlenden Dokumentation ist aufgrund des Studiendesigns nicht im Detail bestimmbar. In unserer Kohorte wurde lediglich bei einem Patienten die ärztliche Entscheidung zur Nichtversorgung eines ICD-Systems trotz Indikation nach Leitlinie dokumentiert. Spekulativ ist es möglich, dass die Patienten mit lost-to-follow-up in dieser Studie, eine ICD-Therapie und deren Evaluation in einem anderen Krankenhaus oder einer ambulanten kardiologischen Behandlung erhielten. Ebenso wäre eine Verbesserung der LVEF > 35 % bei dieser Patientengruppe unter adäquater HF-Medikation vorstellbar. Retrospektiv sahen wir eine erhöhte Verordnung der HF-Medikamente nach der Behandlung im Rahmen der Indexechokardiographie. In unserer Kohorte hatte insgesamt 29 (21,2 %) von 137 Patienten mit LVEF ≤ 35 % ohne ICD-Therapie im Beobachtungszeitraum eine gebesserte LVEF > 35 % und somit keine weiter bestehende Indikation für eine ICD-Therapie. Weitere Studien zur genauen Qualitätsanalyse werden hierfür benötigt.

Zum anderen stellen wir fest, dass die von der Fachabteilung Kardiologie zur Echokardiographie zugewiesenen Patienten im Vergleich zu den nichtkardiologischen Fachabteilungen, prozentual eine bessere Versorgung eines ICD-Systems (90 %: 50%) hatten. Das Verhältnis der Fachabteilung Kardiologie zu den anderen nichtkardiologischen Fachabteilungen betrug 69,9 % zu 30,1 % bei der Gesamtpopulation. In der Untergruppe der 137 Patienten mit einer LVEF \leq 35 % ohne ICD-Therapie bestand eine Verteilung von 89,8 % zu 10,2 % zwischen der Fachabteilung Kardiologie und den nichtkardiologischen Fachabteilungen. Unsere Daten suggerieren eine bessere ICD-Therapie durch die Fachabteilung Kardiologie im Vergleich zu nichtkardiologischen Fachabteilungen. Eine statistisch fundierte Aussage bedarf jedoch weiterer multizentrischen Studien mit Fokus auf den klinischen Prozessen nach Dokumentation einer ICD-Indikation und Therapie mit ausreichender Follow-up-Zeit.

Unsere Ergebnisse beantworten die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und einer ICD-Implantation gibt, nicht konkret. Zum einen sehen wir anhand der Tabelle 8, abgesehen von dem CCI, keine signifikanten Unterschiede in der Demographie und in den Nebenerkrankungen zwischen den Patienten, wo eine ICD-Therapie berücksichtigt wurde und den Patienten die keine ICD-Evaluation erhielten. Die Daten suggerieren jedoch, dass Patienten ohne ICD-Evaluation älter ($71,24 \pm 11,79$: $65,45 \pm 14,99$) sind und überwiegend männlich sind (72,2 %: 67 %). In den Nebenerkrankungen finden wir ebenfalls prozentual höhere Zahlen bei den Patienten ohne ICD-Evaluation. Insbesondere bei der KHK mit 77,8 % im Vergleich zu 54,4 % und beim Zustand nach Myokardinfarkt mit 61,1 % im Vergleich zu 26,2 % sind die prozentualen Unterschiede sehr groß. Erwartungsgemäß finden wir ein erhöhtes Vorkommen der ischämischen Kardiomyopathien als Ursache der HF mit 61,1 % bei den Patienten ohne ICD-Evaluation im Vergleich zu den Patienten mit Berücksichtigung der ICD-Therapie mit 43,7 %.

Im direkten Vergleich zwischen den Patienten mit erfolgter bzw. geplanter ICD-Implantation und den Patienten ohne ICD-Implantation nach Ausschluss von 36 Patienten entsprechend Abbildung 9 fällt einzig auf, dass die Patienten mit erfolgter bzw. geplanter ICD-Versorgung im Vergleich zu Patienten ohne ICD-Implantation signifikant ($p=0,006$) älter als 75 Jahren waren.

Andererseits stellen wir einen signifikanten ($p=0,006$) Unterschied im CCI zwischen den beiden Gruppen fest. Der CCI ist ein Score mit der die Wahrscheinlichkeit der 1-Jahres-Mortalität bei multimorbiden Patienten berechnet werden kann. Ab einem CCI von 3 Punkten besteht eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität von 52 %. Es gewährt damit eine mögliche Erklärung, warum die Patientengruppe ohne ICD-Evaluation keine ICD-Evaluation erhalten haben. Entsprechend den Leitlinien sind Patienten mit vermindertem 1-Jahres-Überleben für die primärprophylaktische Implantation einer ICD ausgeschlossen. Damit ist es verstärkend zu der weiter oben beschriebenen Hypothese, dass eine ICD-Therapie mit dem Patienten besprochen wurde und dabei eine aktive Entscheidung gegen eine ICD-Therapie getroffen wurde mit fehlender Dokumentation im Behandlungsbericht.

Wir finden allerdings keinen signifikanten Unterschied im CCI-Score im direkten Vergleich zwischen den Patienten mit erfolgter bzw. geplanter ICD-Implantation und den Patienten ohne ICD-Implantation nach Ausschluss von 36 Patienten entsprechend Abbildung 9. Außerdem spielt das Alter eine ausschlaggebende Rolle in der Berechnung des CCI. Die Lebensdekade zwischen 70-79 Jahren entsprechen bereits 3 Punkte im CCI und die Lebensdekade 80-89 entsprechen 4 Punkte im CCI. Das mittlere Alter in der Gruppe „Keine-ICD Evaluation“ lag bei $71,24 \pm 11,79$. Der Anteil von ≥ 75 -jährigen Patienten lag bei 38,9 %. In unserer Patientenpopulation-Gruppe spielte das Alter alleine bereits einen enormen Punkt in der Berechnung des CCIs.

Die randomisierte kontrollierte Danish-Studie wurde nach der Veröffentlichung der ESC Leitlinie Ende 2016 veröffentlicht. In dieser Studie von Køber et al. gab es einen Hinweis, dass die prophylaktische Implantation eines ICD bei symptomatischer HF, welche nicht durch eine KHK verursacht ist, zu keiner signifikanten Verringerung der allgemeinen Sterblichkeit im Vergleich zur kommerziellen klinischen Therapie führt (HR, 0.50; 95 % CI, 0.31: 0.82; $p=0.005$)⁸⁴. Ein wichtiger Bias der Danish-Studie ist, dass 58 % der Patienten zusätzlich mit einem CRT-System behandelt worden sind. Dadurch kann es zu einer möglichen statistischen Abschwächung der Wirkung des ICDs bei der Mortalität kommen⁶⁶. In Subgruppenanalysen wurde ein Nutzen der ICD-Therapie bei jüngeren Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie, im Gegensatz zu älteren Patienten, festgestellt. Die ICD-Therapie bei nichtischämischer HF ist demnach nicht evident^{4, 66}. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Leitlinie ESC 2016. Wenn wir die Ergebnisse der Danish-Studie berücksichtigen, gäbe es in unserer Untersuchung immer noch 57

Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und hochgradig eingeschränkter LVEF mit Indikation zur ICD-Therapie/Evaluation. Hiervon wurde bei 29 (50,9 %) Patienten eine ICD-Evaluation dokumentiert, bei zehn (17,5 %) Patienten eine ICD-Implantation geplant, bei sieben (12,3 %) Patienten wurde ein ICD implantiert und bei 11 (19,3 %) Patienten fehlte die ICD-Evaluation.

Anhand unserer Daten sehen wir auch ein Problem der medizinischen Betreuung. Von den Patienten, wo eine ICD-Reevaluation geplant war, sind ca. 40 % nicht zur Reevaluation wieder vorstellig geworden. Gründe für das Nichterscheinen in einer retrospektiven Studie sind spekulativ. Auch ist aufgefallen, dass lediglich die Ablehnung einer ICD-Therapie, jedoch nicht der Ablehnungsgrund dokumentiert wurde. Die vom Gesundheitsministerium geplante Dokumentation und Speicherung der medizinischen Daten in der elektronischen Patientenakte wird zeigen, ob mit Hilfe der Digitalisierung die Patientensicherheit durch besseren Informationsaustausch der behandelnden Ärzte verbessert werden kann.

5.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den vorliegenden Literaturdaten

Die Datenlage zeigt, dass die ICD-Implantationsrate weltweit steigt. Deutschland implantiert in absoluter und relativer Zahl zur Population europaweit am meisten ICD und ist vermutlich weltweit führend^{75, 85}. In Deutschland werden etwa 365 ICD auf eine Million Einwohner implantiert. Damit werden im Vergleich zur Schweiz, Schweden und Dänemark annähernd mehr als das Doppelte an ICDs implantiert (Schweiz: 146 ICD auf eine Million Einwohner, Schweden: 153 ICD auf eine Million Einwohner und Dänemark: 192 ICD auf eine Million Einwohner).

Daten von Markewitz et al. zeigen, dass die Leitlinienkonformität der implantierten ICD im Jahr 2015 bei 93,8 % lag und im Vergleich zu den Vorjahren nahezu konstant war⁷⁵. Die Daten wurden aus dem ICD-Register Deutschlands erarbeitet und betrachten damit nur die Leitlinienkonformität der bereits implantierten ICDs, ob die primär- und sekundärprophylaktische Indikation erfüllt wurde oder nicht. Nach unserem Wissen ist unsere Studie die erste Studie dieser Art, welche in Deutschland den direkten ICD-Versorgungsstatus der Patienten untersucht. Unsere Daten wiesen eine geringe Unterversorgung der ICD-Therapie mit 13,6 % an einem deutschen Universitätsklinikum der Maximalversorgung auf.

Jedes Jahr versterben in Deutschland etwa 65.000 Menschen an SCD. Zur Prävention wurden im Jahr 2017 insgesamt 25846 ICD in Deutschland stationär implantiert. Hierbei wurden 68,1 % der ICDs primärpräventiv implantiert ²⁸. Im Jahr 2015 waren es noch 30002 ICD-Implantationen ⁷⁵. Der Rückgang der ICD-Implantation wird auf die Studienergebnisse der Danish-Studie begründet ⁸⁴. Passend zu den Daten vom Herzbericht (77,9 %) wurden auch bei unserer Patientenpopulation (70,7 %) mehr ICD bei männlichen Patienten implantiert. Ambulante Daten werden leider nicht erfasst und liegen schätzungsweise im unteren vierstelligen Bereich ⁷⁵. Die Anzahl der ambulanten Implantationen wird in Zukunft voraussichtlich weiter ansteigen ²⁸. Castelanos et al. haben in ihrer Umfrage herausgefunden, dass es deutliche Wissenslücken in der Versorgung von ICD bei ambulant tätigen Ärzten gibt ¹⁰⁴. Patienten, bei welchen ambulant eine hochgradig eingeschränkte LVEF diagnostiziert wird und welche nicht im Krankenhaus eine ICD-Evaluation erhalten, können möglicherweise in Bezug auf eine ICD-Therapie unterversorgt sein. Aufgrund der hohen Implantationsrate sind weitere Studien zur Qualitätsanalyse wichtig.

Bisher hat eine wachsende Anzahl an Studien den nichtleitlinienkonformen Ansatz der ICD-Therapie gezeigt ⁹²⁻⁹⁵. Die Kollegen von Pillarisetti, J. et al. haben zwischen 1998 und 2006 den ICD-Versorgungsstatus an einer Klinik der Maximalversorgung retrospektiv untersucht und stellten eine ICD-Unterversorgung von 23,2 % fest bei einer Studienpopulation von 707 Patienten ¹⁰⁵. Eine Ursache für die Diskrepanz zwischen Leitlinie und klinischer Praxis konnte nicht eruiert werden.

In einer retrospektiven Untersuchung von Bradfiled et al. zwischen 2002 bis 2006 wurde festgestellt, dass von 780 Patienten mit ICD-Indikation nur 240 (30,8%) Patienten eine ICD-Therapie erhielten. Bei 540 (69,2 %) Patienten wurde kein ICD implantiert. Bei 425 (78,7 %) war eine fehlende Überweisung zum Elektrophysiologen der Grund für fehlende ICD-Therapie ¹⁰². Die retrospektive Studie von T. Mohamad et al. zeigte eine Unterversorgungsrate von 95,6 % bei 137 für ICD-Therapie geeignete Patienten. Eine genaue Differenzierung der Gründe für die fehlende ICD-Therapie wurde nicht benannt. Spekulativ ist möglicherweise die Unterversorgungsrate nach Abzug von möglichen Fällen mit beispielsweise Ablehnung der ICD-Therapie durch den Patienten, fehlende finanzielle Ressourcen und schlechter Gesundheitszustand geringer. Eine Umfrage von T. Mohamad et al. bei 35 Hausärzten erbrachte als mögliche Ursache einer ICD-Unterversorgung die fehlende Verfügbarkeit von Elektrophysiologen (34 %), das fehlende

Bewusstsein über ICD (22,85 %), Patienten ohne optimale medikamentöse Therapie (25,7 %) und schlechte Lebensqualität der Patienten (25,7 %) ¹⁰⁶. In Lakshmanadoss et al. wurde zwischen Januar 2005 bis Mai 2008 die ICD-Versorgung bei Patienten in einer ambulanten kardiologischen Praxis retrospektiv beobachtet. Dabei wurde eine Unterversorgung der ICD-Therapie von 18,5 % bei 275 ICD geeigneten Patienten festgestellt. Bei diesen Patienten war keine ICD-Evaluation dokumentiert worden. Die ICD-Therapie wurde bei 10 % der Patienten abgelehnt und ist vergleichbar mit unseren Daten, welche ebenfalls eine Ablehnungsrate von 10 % durch Patienten aufwiesen. Frauen hatten signifikant weniger ICD-Implantationen (35 %: 65 %) wie auch in unserer Studienpopulation (28,3 %: 70,7 %). Auch in unserer Studie waren es mehr Männer mit einer ICD-Implantation. Gründe können vermehrte Komplikationen einer ICD-Implantation bei Frauen sein oder auch die Unsicherheit der Ärzte mit Umgang von ICD bei Frauen ^{107, 108}.

Die Kollegen von Maggioni et al. haben im Rahmen der prospektiven ESC-HF Pilot Multi-Center-Studie zwischen Oktober 2009 bis Mai 2010 eine Unterversorgung der ICD-Therapie von 67,3 % bei 1109 geeigneten Patienten für einen ICD gesehen ⁹⁶. In der weiterführenden prospektiven ESC-HF Long-Term Registry haben Maggioni et al. zwischen Mai 2011 bis April 2013 die ICD-Versorgung weiter beobachtet. Bei 2476 Patienten wurde bei 2153 (87 %) Patienten ein ICD implantiert beziehungsweise eine ICD-Implantation geplant. Bei 731 (13 %) Patienten wurde keine ICD-Implantation geplant ³⁴. Im Rahmen der prospektiven Studie konnten die Gründe einer Nichtimplantation erarbeitet werden. Nichtimplantationsgründe waren bei 81 (25,1 %) Patienten eine Patientenablehnung, bei 51 (15,8 %) Patienten Gründe von logistischer und Kostennatur. Bei 30 (9,3 %) Patienten war der Grund unklar. Bezogen auf die Patientenpopulation mit ICD-Indikation bestand damit eine Unterversorgung von 1,2 % bei der ICD-Therapie in dieser Long-Term Registry. Bei den Patienten der ESC-HF Pilot Multi-Center-Studie und der ESC-HF Long-Term Registry wurde jedoch beim gesamten Studienkollektiv im Rahmen der prospektiven Studie eine ICD-Evaluation durchgeführt. Zusätzlich muss man beachten, dass die Rekrutierung der Patienten nur aus kardiologischen Kliniken erfolgte und damit eine Vorselektion vorhanden war. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit der vorliegenden retrospektiven Studie war nicht möglich. Wir haben untersucht, welche Patienten trotz hochgradig eingeschränkter LVEF keine ICD-Evaluation erhalten haben. Die Rekrutierung erfolgte zudem über alle klinischen Abteilungen.

Die Kollegen L. Zhang et al. untersuchten retrospektiv vom Februar bis Oktober 2013 die ICD Implantationsrate und beeinflussende Faktoren einer ICD-Implantation an einem Klinikum der Maximalversorgung, das Cedars-Sinar Medical Center in Los Angeles, USA¹⁰⁹. Die Rekrutierung erfolgte, wie in unserer Studie, über das Echokardiographielabor. Es geht jedoch nicht hervor, ob es eine Vorselektion der behandelnden Klinik gab. In einem Patientenkollektiv von 220 Patienten wurden 110 Patienten mit einem ICD versorgt. Von den restlichen 110 Patienten wurde 47 Patienten eine ICD Implantation empfohlen und bei insgesamt 63 Patienten lag keine Dokumentation über eine ICD-Evaluation oder Implantation vor. Damit bestand an der Cedars-Sinar Medical Center in Los Angeles, USA, im Zeitraum zwischen Februar bis Oktober 2013 eine Unterversorgung der ICD-Therapie von 28,6 %. Bei unserem Patientenkollektiv bestand hingegen nur eine Unterversorgung der ICD-Therapie von 13,6 %. Die Kollegen von L. Zhang et al. konnten keine Ursache für die Diskrepanz zwischen Leitlinie und klinischer Praxis eruieren. Demographisch zeigte sich, dass die unterversorgten Patienten beider Studienpopulationen älter ($71,24 \pm 11,79$ und $68,0 \pm 18,2$: $65,45 \pm 14,99$ und $62,1 \pm 15,0$) waren. Der hohe CCI (>3) war in unserer Studienpopulation bei den unterversorgten Patienten signifikant höher (88,9 %: 54,4 %; $p = 0,006$), wohingegen die Studienpopulation von L. Zhang et al. keinen signifikanten Unterschied (38,2 %: 37,3 %; $p = 0,89$) zeigte.

Tabelle 10: Studienlage über die Unterversorgung von ICD von 1998 bis 2013.

Autor	Zeitraum	Studiendesign	Untersuchende Institution	Ort der Rekrutierung	Studiengröße	ICD Unterversorgungsrate
Pillariseti, J. et al	1998 – 2006	Retrospektiv	Maximalversorger	Kansas, USA	707	23,2 %
Bradflled et al.	04/2002 – 06/2006	Retrospektiv	Maximalversorger	Los Angelas, USA	1200	78,7 %
T. Mohamad et al.	08/2004 – 03/2006	Retrospektiv	Maximalversorger	Detroit, USA	137	95,6 %
Lakshmanadoss et al.	01/2005 – 05/2008	Retrospektiv	Ambulante kardiologische	Rochester, USA	275	18,5 %
Maggioni et al.	10/2009 – 04/2010	Prospektiv	Multicenter Maximalversorger	21 europäische Länder	1109	67,3 %
Maggioni et al.	05/2011 – 04/2013	Prospektiv	Multicenter Maximalversorger	12 europäische Länder	7401	1,2 %
L. Zhang et al.	02/2013 – 10/2013	Retrospektiv	Maximalversorger	Los Angelas, USA	220	28,6 %

Die Tabelle 10 stellt die Studienlage über die ICD-Unterversorgung der letzten 20 Jahre dar. Trotz der vielen Studien über die Unterversorgung der ICD-Therapie stellen wir trotzdem noch im Jahr 2015 bis 2016 fest, dass eine Unterversorgung der ICD-Therapie vorhanden ist. Unsere Untersuchung an einem Universitätsklinikum und Maximalversorger zeigte eine ICD-Unterversorgungsrate von 13,6 %. Sie zeigt damit eine bessere ICD-Versorgung im Vergleich zu den vorherigen Studien in USA. Ein Zeichen, dass die Awareness für die ICD-Therapie besser geworden ist.

Studien von M. Chokshi et al. haben zudem zeigen können, dass mit Hilfe eines kleinen Hinweises auf dem Echokardiographiebefund „Patienten mit einer $EF \leq 35\%$ zeigen verbesserte Mortalität unter ICD“ eine erhöhte Überweisungsrate zu Elektrophysiologen (68 %: 51 %; $p=0,003$), eine erhöhte ICD-Evaluation (71 %: 54 %; $p=0,02$) und damit eine erhöhte Implantationsrate (52 %: 38 %; $p=0,11$) erreicht werden kann ¹¹⁰. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch L. M. Gravelin et al. ¹¹¹.

Auf der anderen Seite haben Studien auch gezeigt, dass es auch zu einer Überimplantation von ICD kommt und folglich eine höhere Mortalität bzw. Komplikationsrate entsteht ¹¹². Studien von Al-Khatib et al. haben teilweise entgegengesetzte Ergebnisse bezüglich der ICD-Therapie gezeigt. Al-Khatib et al. fanden heraus, dass bei 22,5 % der implantierten Patienten trotz fehlender Indikation für eine ICD-Therapie ein ICD in den USA implantiert wurde ¹¹². Untersuchungen des deutschen ICD-Registers haben eine deutlich geringere Rate als nicht leitlinienkonformen ICD-Implantationen festgestellt. Im Jahr 2015 lag die Leitlinienkonformität der implantierten ICDs im Jahr 2015 bei 93,8 % ⁷⁵.

Die Ursache für die Diskrepanz zwischen Leitlinie und klinischer Praxis ist weiterhin schlecht erforscht. Hierfür müssen weitere Umfragen bei den Hausärzten, Kardiologen, aber auch fachfremden Ärzten erfolgen.

5.3 Gründe einer fehlenden Versorgung

Wir stellen im obigen Abschnitt eine Unterversorgung an ICD-Therapie fest. Es stellt sich die Frage, warum ein Defizit in der leitlinienkonformen Anwendung der ICD-Therapie vorhanden ist. Aufgrund des Studiendesigns war eine genaue Analyse der Gründe nicht möglich. Folgende Ansätze sind jedoch prinzipiell möglich.

Zum einen spielt die Patientenablehnung der ICD-Therapie eine bedeutende Rolle. In unserer Studienpopulation haben 10 % der Patienten eine ICD-Therapie abgelehnt. Eine Begründung der Ablehnung ist nicht in den Patientenakten dokumentiert. Mögliche Ablehnungsgründe für die ICD-Therapie könnte die Angst vor einer Operation mit peri- und postoperativen Komplikationen sein. Darunter fallen Blutungen bis hin zu Taschenhämatomen, Sondendislokationen, Aggregatausfall, Infektionen, Pneumothorax und Perikarditis, aber auch die Angst vor einem Elektroschock oder gar einem irregulären Schock mit Einschränkungen auf die Lebensqualität. Zudem haben Studien bisher gezeigt, dass ein ICD zu einer reduzierten Lebensqualität und reduzierten psychologischen Funktionen führen könnte ^{113, 114}.

Außerdem ist eine unzureichende Aufklärung durch den betreuenden Arzt sowie eine fehlende finanzielle Ressource ein möglicher Faktor für eine Ablehnung der ICD-Therapie, obwohl das letztere im deutschen sozialen Gesundheitssystem zu vernachlässigen ist. Unterschiede in den finanziellen Ressourcen sind prinzipiell möglich. L. Zhang et al. konnten aufzeigen, dass privatversicherte Patienten eher eine ICD-Therapie erhalten als gesetzlich Versicherte ¹⁰⁹.

Eine Ablehnung aufgrund eines fehlenden Lebenswillens mit Ablehnung jeglicher lebensverlängernder Maßnahmen ist ebenfalls zu berücksichtigen. Ist eine Therapieablehnung dokumentiert, ist es möglich, dass dadurch weitere Arzt-Patienten Gespräche bezüglich ICD-Therapie ausfallen. Die Ablehnungsgründe einer ICD sollten dokumentiert werden, sodass im Verlauf die Punkte durch den weiterbehandelnden Arzt aufgegriffen werden können und eine ICD-Therapie im Verlauf durch bessere Aufklärung noch erfolgen kann.

Bei fehlender Dokumentation ist nicht zu eruieren, weshalb die ICD-Evaluation trotz hochgradig eingeschränkter LVEF nicht erfolgte. Zum können Lücken und fehlende Sicherheit in den Fachkenntnissen in den europäischen und nationalen Leitlinien möglich sein. Ein falsches Verständnis der Leitlinie führt zur Fehlversorgung und Überversorgung. Castellanos et al. fanden heraus, dass 15 % (n=212, 95 % CI 13-17 %) der Ärzte in ihrer

Umfrage glaubten, dass ein ICD nur bei ventrikulärer Arrhythmie indiziert sei. Unsicherheiten in der ICD-Therapie haben dazu geführt, dass die Patienten mit ICD-Indikation nicht zum Elektrophysiologen zur ICD-Evaluation überwiesen wurden ¹⁰⁴. Auch haben bereits Studien gezeigt, dass die Ärzte der Grundversorgung weniger in der HF-Leitlinie belesen waren als Kardiologen. So haben Studien bekräftigt, dass es wichtig ist, die Informationsübermittlung von Leitlinien an Ärzte der Grundversorgung zu verbessern, um die ICD-Implantationsrate zu erhöhen ^{104, 107, 115}.

Zuletzt könnte aufgrund von schweren Komorbiditäten eine ICD-Therapie mit dem Patienten diskutiert, aber nicht dokumentiert worden sein. Lakshmanadoss et al. stellten eine Nichtversorgung von 28 % der 275 Patienten aufgrund von schweren Komorbiditäten, wie schwerer Demenz, malignen Erkrankungen mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von < 1 Jahr, Immunsuppression, schwerem chronischen Nierenversagen, schweren chronischen Herzinsuffizienzpatienten mit Hospizversorgung und über 90-jährigen Patienten, fest ¹¹⁶. Studien haben bisher suggeriert, dass Alter, Rasse, Geschlecht, Komorbiditäten, ärztliche und krankenhausspezifische Faktoren die Versorgung von ICD beeinflussen ¹¹⁶⁻¹¹⁸. Das Alter der Patienten ist mit dem Vorhandensein von Komorbiditäten und somit dem Nutzen von ICD auf die Lebensqualität stark vergesellschaftet. Stross et al. konnten zeigen, dass signifikant weniger Ärzte bei Patienten, die 80 oder älter sind, einen ICD diskutieren würden ¹¹⁵. Die Substudie von MADIT II zeigte den gleichen Benefit von ICD bei der SCD-Prävention bei Patienten ≥ 75 Jahre und jüngeren Patienten ¹¹⁹. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass ein kleinerer Überlebensvorteil einer ICD-Implantation bei Patienten > 80 Jahre erreicht werden kann als bei jüngeren Patienten zwischen 50 und 60 Jahren ¹²⁰. Auch wenn keine klare Altersgrenze in den Leitlinien beschrieben ist, spricht die Leitlinie über ein erwartetes Überleben ≥ 1 Jahr. Das Alter sollte nicht hinderlich werden. Ärzte sollten vielmehr die Schwere der Komorbiditäten, die kognitiven Funktion und den funktionellen Status bei der ICD-Implantation beurteilen. Dabei sollte mit dem Patienten und den Familienangehörigen der potentielle Nutzen, die Risiken und Alternativen einer ICD-Therapie besprochen werden, um eine Entscheidung für eine ICD-Therapie aus medizinischen sowie ethischen und ökonomischen Punkten zu treffen. Die individuelle Entscheidung für oder gegen eine ICD-Therapie ist deshalb häufig sehr schwierig ⁶⁶. Eine ordentliche Dokumentation der Entscheidung ist daher essentiell für die weitere

Behandlung. Fehldokumentation führt zu falschem Informationsfluss und mehr materiellen und immateriellen Ressourcen sowie zu einer Fehlbehandlung.

5.4 Limitation der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sind einige Limitierungen vorhanden. Zum einen ist die Studienpopulation relativ klein. Möglicherweise vorhandene Signifikanzen könnten durch die geringe Fallzahl maskiert werden. Zum anderen wurden alle Patienten über das Echokardiographielabor der Charité am Standort Campus Virchow-Klinikum rekrutiert. Als eines der größten Universitätskliniken Europas haben die Patienten oftmals komplexe Erkrankungen mit vielen Komorbiditäten, sodass die Patientenpopulation und deren Behandlung nicht repräsentativ für alle Krankenhäuser sind. Die Metanalyse von Au et al. hat gezeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede im Outcome der Patienten in lehrenden und nicht lehrenden Häusern gibt ¹²¹. Wir vermuten jedoch, dass es in der ICD-Versorgung Unterschiede gibt zwischen Universitätskliniken, lehrenden Kliniken und nicht lehrenden Kliniken. Hierzu sind Multi-Center-Studien nötig, um eine genauere Aussage treffen zu können.

Des Weiteren wurde angenommen, dass eine ICD-Evaluation nicht stattgefunden hat, wenn es nicht dokumentiert wurde. Wie oben bereits diskutiert, erfolgte möglicherweise eine ICD-Evaluation, wurde jedoch nicht dokumentiert. Bei der Todesursache wurde nur die allgemeine Sterblichkeit untersucht. Ein Tod durch SCD konnte aufgrund des Studiendesigns nicht erarbeitet werden. Zudem wurde die Mortalität der ICD versorgten Patienten nicht untersucht, somit ist kein Vergleich der Mortalität der ICD versorgten und nicht versorgten Patienten möglich. Es konnte zudem nicht komplett auf das Sterberegister zugegriffen werden und somit ist eine höhere Mortalität nicht ausgeschlossen.

Eine mögliche Limitation ist die Veröffentlichung der neuen ESC Leitlinie zur Herzinsuffizienz in der Rekrutierungszeit. Inwiefern es Auswirkungen auf die Ergebnisse dieser Arbeit hat, kann leider nicht eruiert werden.

Eine weitere Limitation aufgrund des Studiendesigns ist, dass nur Daten im Rahmen der klinischen Routine erfasst wurden. Fehlende Daten sind höher als bei prospektiven randomisierten Studien und somit Ursache für Bias mit Verzerrung der Ergebnisse. Durch das multiple Testen kann es zu falsch hohen Signifikanzen gekommen sein und damit Ergebnisse zufälliger Natur erzeugen ¹²².

Zuletzt besteht die Limitation, dass von den Patienten ohne erneute Vorstellung Daten fehlen. Wir haben keine Information, ob sich die LVEF gebessert hat oder, ob diese Patienten in einer anderen Klinik mit einem ICD versorgt worden sind.

6. Schlussfolgerung und Ausblick

Leitliniengerechte ICD-Therapie verhindert nach aktueller Studienlage bei Patienten mit Herzinsuffizienz und hochgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion den plötzlichen Herztod effizienter als eine ausschließlich medikamentöse Therapie. Die klinische Praxis zeigt jedoch häufig Abweichungen zu den Leitlinien. Dies ist auch im Rahmen der ICD-Therapie bereits nachgewiesen worden. Es konnte eine Unterversorgung mit antitachykarden Systemen wie ICD und CRT-D zwischen 1,2 % und 95,6 % nachgewiesen werden ⁹²⁻⁹⁵.

Diese Studie widmete sich der Versorgungslage mit ICD-Systemen in einer großen deutschen Universitätsklinik. Es ergab sich, dass im Rahmen 1500 konsekutiver Echokardiografien bei 13,6 % der 132 Patienten mit primär-prophylaktischer ICD-Indikation letztendlich weder ein ICD implantiert noch eine weitere Nachverfolgung des Patienten initiiert wurde. Von 132 Patienten wurden 120 (90,9 %) Patienten von der Fachabteilung Kardiologie und 12 (9,1 %) Patienten von einer nichtkardiologischen Fachabteilung zur Echokardiographie zugewiesen. Prozentual ergab sich bei den Patienten, die von der Fachabteilung Kardiologie zur Echokardiographie zugewiesen wurden, im Vergleich zu den nicht kardiologischen Fachabteilungen, eine bessere Versorgung eines ICD-Systems (90 %: 50 %). Eine wichtige Limitation der Studie war neben der monozentrischen retrospektiven Analyse die eventuell lückenhafte Dokumentation der Arzt-Patienten-Kommunikation zum Thema ICD-Implantation. In Einzelfällen sprach die klinische Gesamtsituation (hohes Alter, schwere Komorbiditäten) für eine bewusste Entscheidung gegen den ICD, obwohl dies beispielsweise nicht im Arztbrief festgehalten wurde.

Diese Arbeit gibt einen Einblick in die Versorgungssituation an einer Universitätsklinik. Weitere multizentrische Studien mit Fokus auf klinische Prozesse nach Dokumentation einer ICD-Indikation sollten mit ausreichender Nachverfolgungszeit folgen, um den tatsächlichen Anteil einer der ICD-Therapie und ihre Bedeutung für den klinischen Alltag zu analysieren.

Literaturverzeichnis

1. Ponikowski, P.; Voors, A. A.; Anker, S. D.; Bueno, H.; Cleland, J. G. F.; Coats, A. J. S.; Falk, V.; González-Juanatey, J. R.; Harjola, V. P.; Jankowska, E. A.; Jessup, M.; Linde, C.; Nihoyannopoulos, P.; Parissis, J. T.; Pieske, B.; Riley, J. P.; Rosano, G. M. C.; Ruilope, L. M.; Ruschitzka, F.; Rutten, F. H.; van der Meer, P., 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **2016**, 69 (12), 1167.
2. Butler, J.; Fonarow, G. C.; Zile, M. R.; Lam, C. S.; Roessig, L.; Schelbert, E. B.; Shah, S. J.; Ahmed, A.; Bonow, R. O.; Cleland, J. G.; Cody, R. J.; Chioncel, O.; Collins, S. P.; Dunmon, P.; Filippatos, G.; Lefkowitz, M. P.; Marti, C. N.; McMurray, J. J.; Misselwitz, F.; Nodari, S.; O'Connor, C.; Pfeffer, M. A.; Pieske, B.; Pitt, B.; Rosano, G.; Sabbah, H. N.; Senni, M.; Solomon, S. D.; Stockbridge, N.; Teerlink, J. R.; Georgiopoulou, V. V.; Gheorghiade, M., Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* **2014**, 2 (2), 97-112.
3. Bennett, J. A.; Riegel, B.; Bittner, V.; Nichols, J., Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* **2002**, 31 (4), 262-70.
4. Bundesärztekammer (BÄK), K. B. K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. 2017; Vol. 2. Auflage. Version 3.
5. Dunlay, S. M.; Redfield, M. M.; Weston, S. A.; Therneau, T. M.; Hall Long, K.; Shah, N. D.; Roger, V. L., Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* **2009**, 54 (18), 1695-702.
6. Chen, J.; Normand, S. L.; Wang, Y.; Krumholz, H. M., National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* **2011**, 306 (15), 1669-78.
7. McMurray, J. J., Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* **2010**, 362 (3), 228-38.
8. Muntwyler, J.; Abetel, G.; Gruner, C.; Follath, F., One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J* **2002**, 23 (23), 1861-6.
9. Ahmed, A.; Aronow, W. S.; Fleg, J. L., Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* **2006**, 151 (2), 444-50.

10. Scrutinio, D.; Lagioia, R.; Ricci, A.; Clemente, M.; Boni, L.; Rizzon, P., Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. The role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and Holter monitoring. *Eur Heart J* **1994**, *15* (8), 1089-95.
11. McMurray, J. J.; Stewart, S., Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* **2000**, *83* (5), 596-602.
12. Mosterd, A.; Hoes, A. W.; de Bruyne, M. C.; Deckers, J. W.; Linker, D. T.; Hofman, A.; Grobbee, D. E., Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* **1999**, *20* (6), 447-55.
13. Bleumink, G. S.; Knetsch, A. M.; Sturkenboom, M. C.; Straus, S. M.; Hofman, A.; Deckers, J. W.; Witteman, J. C.; Stricker, B. H., Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* **2004**, *25* (18), 1614-9.
14. Murphy, N. F.; Simpson, C. R.; Jhund, P. S.; Stewart, S.; Kirkpatrick, M.; Chalmers, J.; MacIntyre, K.; McMurray, J. J., A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* **2007**, *93* (5), 606-12.
15. Bursi, F.; Weston, S. A.; Redfield, M. M.; Jacobsen, S. J.; Pakhomov, S.; Nkomo, V. T.; Meverden, R. A.; Roger, V. L., Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* **2006**, *296* (18), 2209-16.
16. Owan, T. E.; Hodge, D. O.; Herges, R. M.; Jacobsen, S. J.; Roger, V. L.; Redfield, M. M., Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **2006**, *355* (3), 251-9.
17. (MAGGIC), M.-a. G. G. i. C. H. F., The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* **2012**, *33* (14), 1750-7.
18. Stewart, S.; MacIntyre, K.; Capewell, S.; McMurray, J. J., Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* **2003**, *89* (1), 49-53.
19. Neumann, T.; Biermann, J.; Erbel, R.; Neumann, A.; Wasem, J.; Ertl, G.; Dietz, R., Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* **2009**, *106* (16), 269-75.
20. Yancy, C. W.; Jessup, M.; Bozkurt, B.; Butler, J.; Casey, D. E.; Colvin, M. M.; Drazner, M. H.; Filippatos, G. S.; Fonarow, G. C.; Givertz, M. M.; Hollenberg, S. M.;

- Lindenfeld, J.; Masoudi, F. A.; McBride, P. E.; Peterson, P. N.; Stevenson, L. W.; Westlake, C., 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* **2017**, *23* (8), 628-651.
21. Roger, V. L.; Weston, S. A.; Redfield, M. M.; Hellermann-Homan, J. P.; Killian, J.; Yawn, B. P.; Jacobsen, S. J., Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* **2004**, *292* (3), 344-50.
 22. Roger, V. L., Epidemiology of heart failure. *Circ Res* **2013**, *113* (6), 646-59.
 23. Levy, D.; Kenchaiah, S.; Larson, M. G.; Benjamin, E. J.; Kupka, M. J.; Ho, K. K.; Murabito, J. M.; Vasan, R. S., Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* **2002**, *347* (18), 1397-402.
 24. Beckmann, A.; Meyer, R.; Lewandowski, J.; Frie, M.; Markewitz, A.; Harringer, W., German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* **2018**, *66* (8), 608-621.
 25. Ohlmeier, C.; Mikolajczyk, R.; Frick, J.; Prütz, F.; Haverkamp, W.; Garbe, E., Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol* **2015**, *104* (8), 688-96.
 26. Sharma, K.; Kass, D. A., Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res* **2014**, *115* (1), 79-96.
 27. Plitt, G. D.; Spring, J. T.; Moulton, M. J.; Agrawal, D. K., Mechanisms, diagnosis, and treatment of heart failure with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* **2018**, *16* (8), 579-589.
 28. Schmidt AG, P. B., Die diastolische Herzinsuffizienz - Pathophysiologische Grundlagen, diagnostische Strategien, therapeutische Optionen. *J Kardiol*; 2012; Vol. 19, pp 107-17.
 29. Dunlay, S. M.; Roger, V. L., Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* **2014**, *11* (4), 404-15.
 30. Laribi, S.; Aouba, A.; Nikolaou, M.; Lassus, J.; Cohen-Solal, A.; Plaisance, P.; Pavillon, G.; Jois, P.; Fonarow, G. C.; Jouglu, E.; Mebazaa, A.; network, G., Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail* **2012**, *14* (3), 234-9.

31. Somaratne, J. B.; Berry, C.; McMurray, J. J.; Poppe, K. K.; Doughty, R. N.; Whalley, G. A., The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail* **2009**, *11* (9), 855-62.
32. Bhatia, R. S.; Tu, J. V.; Lee, D. S.; Austin, P. C.; Fang, J.; Haouzi, A.; Gong, Y.; Liu, P. P., Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* **2006**, *355* (3), 260-9.
33. Hamaguchi, S.; Kinugawa, S.; Sobirin, M. A.; Goto, D.; Tsuchihashi-Makaya, M.; Yamada, S.; Yokoshiki, H.; Tsutsui, H.; Investigators, J.-C., Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction: report from the registry of hospitalized heart failure patients. *Circ J* **2012**, *76* (7), 1662-9.
34. Maggioni, A. P.; Dahlström, U.; Filippatos, G.; Chioncel, O.; Crespo Leiro, M.; Drozd, J.; Fruhwald, F.; Gullestad, L.; Logeart, D.; Fabbri, G.; Urso, R.; Metra, M.; Parissis, J.; Persson, H.; Ponikowski, P.; Rauchhaus, M.; Voors, A. A.; Nielsen, O. W.; Zannad, F.; Tavazzi, L.; (HFA), H. F. A. o. t. E. S. o. C., EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* **2013**, *15* (7), 808-17.
35. Pocock, S. J.; Ariti, C. A.; McMurray, J. J.; Maggioni, A.; Køber, L.; Squire, I. B.; Swedberg, K.; Dobson, J.; Poppe, K. K.; Whalley, G. A.; Doughty, R. N.; Failure, M.-A. G. G. i. C. H., Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* **2013**, *34* (19), 1404-13.
36. Dunlay, S. M.; Roger, V. L.; Redfield, M. M., Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* **2017**, *14* (10), 591-602.
37. Rohr, R., Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* **2009**, *361* (3), 311-2; author reply 312.
38. Bernheim, S. M.; Grady, J. N.; Lin, Z.; Wang, Y.; Savage, S. V.; Bhat, K. R.; Ross, J. S.; Desai, M. M.; Merrill, A. R.; Han, L. F.; Rapp, M. T.; Drye, E. E.; Normand, S. L.; Krumholz, H. M., National patterns of risk-standardized mortality and readmission for acute myocardial infarction and heart failure. Update on publicly reported outcomes measures based on the 2010 release. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **2010**, *3* (5), 459-67.
39. Zheng, Z. J.; Croft, J. B.; Giles, W. H.; Mensah, G. A., Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* **2001**, *104* (18), 2158-63.
40. Rosamond, W.; Flegal, K.; Friday, G.; Furie, K.; Go, A.; Greenlund, K.; Haase, N.; Ho, M.; Howard, V.; Kissela, B.; Kittner, S.; Lloyd-Jones, D.; McDermott, M.; Meigs,

- J.; Moy, C.; Nichol, G.; O'Donnell, C. J.; Roger, V.; Rumsfeld, J.; Sorlie, P.; Steinberger, J.; Thom, T.; Wasserthiel-Smoller, S.; Hong, Y.; Subcommittee, A. H. A. S. C. a. S. S., Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* **2007**, *115* (5), e69-171.
41. Myerburg, R. J.; Junttila, M. J., Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* **2012**, *125* (8), 1043-52.
42. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). <http://www.gbe-bund.de> (accessed 25.05.2019).
43. Wong, C. M.; Hawkins, N. M.; Petrie, M. C.; Jhund, P. S.; Gardner, R. S.; Ariti, C. A.; Poppe, K. K.; Earle, N.; Whalley, G. A.; Squire, I. B.; Doughty, R. N.; McMurray, J. J.; Investigators, M., Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J* **2014**, *35* (39), 2714-21.
44. Oudejans, I.; Mosterd, A.; Bloemen, J. A.; Valk, M. J.; van Velzen, E.; Wielders, J. P.; Zuithoff, N. P.; Rutten, F. H.; Hoes, A. W., Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* **2011**, *13* (5), 518-27.
45. Mant, J.; Doust, J.; Roalfe, A.; Barton, P.; Cowie, M. R.; Glasziou, P.; Mant, D.; McManus, R. J.; Holder, R.; Deeks, J.; Fletcher, K.; Qume, M.; Sohanpal, S.; Sanders, S.; Hobbs, F. D., Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* **2009**, *13* (32), 1-207, iii.
46. Hoppe, U. C.; Böhm, M.; Dietz, R.; Hanrath, P.; Kroemer, H. K.; Osterspey, A.; Schmaltz, A. A.; Erdmann, E.; e.V, V. d. D. G. f. K.-.-H.-u. K., [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol* **2005**, *94* (8), 488-509.
47. Arnold, J. M.; Howlett, J. G.; Dorian, P.; Ducharme, A.; Giannetti, N.; Haddad, H.; Heckman, G. A.; Ignaszewski, A.; Isaac, D.; Jong, P.; Liu, P.; Mann, E.; McKelvie, R. S.; Moe, G. W.; Parker, J. D.; Svendsen, A. M.; Tsuyuki, R. T.; O'Halloran, K.; Ross, H. J.; Rao, V.; Sequeira, E. J.; White, M., Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* **2007**, *23* (1), 21-45.
48. Rottlaender, D.; Michels, G.; Hoppe, U. C., [Natriuretic peptides--when should they be used in heart failure?]. *Dtsch Med Wochenschr* **2008**, *133* (5), 196-200.

49. Roberts, E.; Ludman, A. J.; Dworzynski, K.; Al-Mohammad, A.; Cowie, M. R.; McMurray, J. J.; Mant, J.; Failure, N. G. D. G. f. A. H., The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* **2015**, *350*, h910.
50. Zaphiriou, A.; Robb, S.; Murray-Thomas, T.; Mendez, G.; Fox, K.; McDonagh, T.; Hardman, S. M.; Dargie, H. J.; Cowie, M. R., The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* **2005**, *7* (4), 537-41.
51. Laufs, U., Anker, S.D., Falk, V., Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. 2017.
52. Marwick, T. H.; Raman, S. V.; Carrió, I.; Bax, J. J., Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* **2010**, *3* (4), 429-39.
53. Kirkpatrick, J. N.; Vannan, M. A.; Narula, J.; Lang, R. M., Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* **2007**, *50* (5), 381-96.
54. Sugimoto, T.; Dulgheru, R.; Bernard, A.; Ilardi, F.; Contu, L.; Addetia, K.; Caballero, L.; Akhaladze, N.; Athanassopoulos, G. D.; Barone, D.; Baroni, M.; Cardim, N.; Hagendorff, A.; Hristova, K.; Lopez, T.; de la Morena, G.; Popescu, B. A.; Moonen, M.; Penicka, M.; Ozyigit, T.; Rodrigo Carbonero, J. D.; van de Veire, N.; von Bardeleben, R. S.; Vinereanu, D.; Zamorano, J. L.; Go, Y. Y.; Rosca, M.; Calin, A.; Magne, J.; Cosyns, B.; Marchetta, S.; Donal, E.; Habib, G.; Galderisi, M.; Badano, L. P.; Lang, R. M.; Lancellotti, P., Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2017**, *18* (8), 833-840.
55. Saura, D.; Dulgheru, R.; Caballero, L.; Bernard, A.; Kou, S.; Gonjilashvili, N.; Athanassopoulos, G. D.; Barone, D.; Baroni, M.; Cardim, N.; Hagendorff, A.; Hristova, K.; Lopez, T.; de la Morena, G.; Popescu, B. A.; Penicka, M.; Ozyigit, T.; Rodrigo Carbonero, J. D.; Van De Veire, N.; Von Bardeleben, R. S.; Vinereanu, D.; Zamorano, J. L.; Gori, A. S.; Cosyns, B.; Donal, E.; Habib, G.; Addetia, K.; Lang, R. M.; Badano, L. P.; Lancellotti, P., Two-dimensional transthoracic echocardiographic normal reference ranges for proximal aorta dimensions: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2017**, *18* (2), 167-179.

56. Otterstad, J. E.; Froeland, G.; St John Sutton, M.; Holme, I., Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* **1997**, *18* (3), 507-13.
57. Lang, R. M.; Badano, L. P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F. A.; Foster, E.; Goldstein, S. A.; Kuznetsova, T.; Lancellotti, P.; Muraru, D.; Picard, M. H.; Rietzschel, E. R.; Rudski, L.; Spencer, K. T.; Tsang, W.; Voigt, J. U., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2015**, *16* (3), 233-70.
58. Cameli, M.; Mondillo, S.; Solari, M.; Righini, F. M.; Andrei, V.; Contaldi, C.; De Marco, E.; Di Mauro, M.; Esposito, R.; Gallina, S.; Montisci, R.; Rossi, A.; Galderisi, M.; Nistri, S.; Agricola, E.; Mele, D., Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsion. *Heart Fail Rev* **2016**, *21* (1), 77-94.
59. Kuroda, T.; Seward, J. B.; Rumberger, J. A.; Yanagi, H.; Tajik, A. J., Left ventricular volume and mass: Comparative study of two-dimensional echocardiography and ultrafast computed tomography. *Echocardiography* **1994**, *11* (1), 1-9.
60. de Simone, G.; Galderisi, M., Quantitation of left ventricular mass and function: balancing evidence with dreams. *Ital Heart J* **2002**, *3* (10), 562-70.
61. McGowan, J. H.; Cleland, J. G., Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* **2003**, *146* (3), 388-97.
62. Hoffmann, R.; DGK, A. K. U. d., [Position paper on quality standards in echocardiography]. *Z Kardiol* **2004**, *93* (12), 975-86.
63. Voelker, W.; DGK, A. K. U. d., [A structured report data set for documentation of echocardiographic studies--Update 2004]. *Z Kardiol* **2004**, *93* (12), 987-1004.
64. Nixdorff, U.; Buck, T.; Engberding, R.; Hoffmann, R.; Kruck, I.; Rosée, K. L.; Fehske, W., Positionspapier zur Qualifikation und Zertifizierung von Untersuchern in der Echokardiographie. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: 2006.
65. Fuat, A.; Hungin, A. P.; Murphy, J. J., Barriers to accurate diagnosis and effective management of heart failure in primary care: qualitative study. *BMJ* **2003**, *326* (7382), 196.
66. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2017; Vol. 2. Auflage. Version 3.

67. Sciarretta, S.; Palano, F.; Tocci, G.; Baldini, R.; Volpe, M., Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* **2011**, *171* (5), 384-94.
68. Wang, T. J.; Evans, J. C.; Benjamin, E. J.; Levy, D.; LeRoy, E. C.; Vasan, R. S., Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* **2003**, *108* (8), 977-82.
69. Yusuf, S.; Pitt, B.; Davis, C. E.; Hood, W. B.; Cohn, J. N.; Investigators, S., Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* **1992**, *327* (10), 685-91.
70. Page, R. L.; O'Bryant, C. L.; Cheng, D.; Dow, T. J.; Ky, B.; Stein, C. M.; Spencer, A. P.; Trupp, R. J.; Lindenfeld, J.; Cardiology, A. H. A. C. P. a. H. F. a. T. C. o. t. C. o. C.; Anesthesia, C. o. C. S. a.; Nursing, C. o. C. a. S.; Research, a. C. o. Q. o. C. a. O., Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2016**, *134* (6), e32-69.
71. Farwell, D.; Patel, N. R.; Hall, A.; Ralph, S.; Sulke, A. N., How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* **2000**, *21* (15), 1246-50.
72. Sohaib, S. M.; Finegold, J. A.; Nijjer, S. S.; Hossain, R.; Linde, C.; Levy, W. C.; Sutton, R.; Kanagaratnam, P.; Francis, D. P.; Whinnett, Z. I., Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* **2015**, *3* (4), 327-36.
73. Woods, B.; Hawkins, N.; Mealing, S.; Sutton, A.; Abraham, W. T.; Beshai, J. F.; Klein, H.; Sculpher, M.; Plummer, C. J.; Cowie, M. R., Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* **2015**, *101* (22), 1800-6.
74. van Welsenes, G. H.; Borleffs, C. J.; van Rees, J. B.; Atary, J. Z.; Thijssen, J.; van der Wall, E. E.; Schalij, M. J., Improvements in 25 Years of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Neth Heart J* **2011**, *19* (1), 24-30.
75. Markewitz, A.; Herzschrittmacher, B., [Annual report 2015 of the German cardiac pacemaker and defibrillator register-Part 2: implantable cardioverter-defibrillators :

Cardiac pacemaker working group at the IQTIG - Institute for quality assurance and transparency in health care]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiologie* **2018**.

76. Moss, A. J.; Zareba, W.; Hall, W. J.; Klein, H.; Wilber, D. J.; Cannom, D. S.; Daubert, J. P.; Higgins, S. L.; Brown, M. W.; Andrews, M. L.; Investigators, M. A. D. I. T. I., Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* **2002**, *346* (12), 877-83.

77. Investigators, A. v. I. D. A., A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* **1997**, *337* (22), 1576-83.

78. Bardy, G. H.; Lee, K. L.; Mark, D. B.; Poole, J. E.; Packer, D. L.; Boineau, R.; Domanski, M.; Troutman, C.; Anderson, J.; Johnson, G.; McNulty, S. E.; Clapp-Channing, N.; Davidson-Ray, L. D.; Fraulo, E. S.; Fishbein, D. P.; Luceri, R. M.; Ip, J. H.; Investigators, S. C. D. i. H. F. T. S.-H., Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* **2005**, *352* (3), 225-37.

79. Moss, A. J.; Hall, W. J.; Cannom, D. S.; Daubert, J. P.; Higgins, S. L.; Klein, H.; Levine, J. H.; Saksena, S.; Waldo, A. L.; Wilber, D.; Brown, M. W.; Heo, M., Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* **1996**, *335* (26), 1933-40.

80. Buxton, A. E.; Lee, K. L.; Fisher, J. D.; Josephson, M. E.; Prystowsky, E. N.; Hafley, G., A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* **1999**, *341* (25), 1882-90.

81. Pieske, U. L. S. D. A. S. B. C. B. V. F. C. A. P. B., Pocket-Leitlinie: Herzinsuffizienz (Version 2016). Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, 2. Auflage: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2017) ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz, Version 2016., 2017.

82. Brozena, S. C.; Jessup, M., The new staging system for heart failure. What every primary care physician should know. *Geriatrics* **2003**, *58* (6), 31-6; quiz 38.

83. Zwanziger, J.; Hall, W. J.; Dick, A. W.; Zhao, H.; Mushlin, A. I.; Hahn, R. M.; Wang, H.; Andrews, M. L.; Mooney, C.; Moss, A. J., The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* **2006**, *47* (11), 2310-8.

84. Køber, L.; Thune, J. J.; Nielsen, J. C.; Haarbo, J.; Videbæk, L.; Korup, E.; Jensen, G.; Hildebrandt, P.; Steffensen, F. H.; Bruun, N. E.; Eiskjær, H.; Brandes, A.; Thøgersen, A. M.; Gustafsson, F.; Egstrup, K.; Videbæk, R.; Hassager, C.; Svendsen, J. H.; Høfsten, D. E.; Torp-Pedersen, C.; Pehrson, S.; Investigators, D., Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* **2016**, *375* (13), 1221-30.
85. Boveda, S.; Lenarczyk, R.; Haugaa, K.; Fumagalli, S.; Madrid, A. H.; Defaye, P.; Broadhurst, P.; Dagres, N., Implantation of subcutaneous implantable cardioverter defibrillators in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* **2016**, *18* (9), 1434-9.
86. Bundesärztekammer (BÄK), B.; Kreislaufforschung, D. G. f. K. H.-u.; (DGK), D.; Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK); Düsseldorf; Rehabilitation, D. G. f. P. u.; (DGPR), K.; Deutsche Gesellschaft für Thorax-, H.-u. G.; (DGTHG), B.; Deutsche Rentenversicherung (DRV Bund), B.; im, I. f. A. Q. u. F.; Gesundheitswesen (AQUA), G.; Transparenz, I. f. Q. u.; im Gesundheitswesen (IQTIG), B.; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), B.; Robert Koch-Institut, B.; Statistisches Bundesamt, W.; Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), B.; Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), F.; Datenanalyse, D. u.; BQS Institut für Qualität & Patientensicherheit, D.; ProMedCon GmbH, E., Deutscher Herzbericht 2018. 2019.
87. van Veldhuisen, D. J.; Maass, A. H.; Priori, S. G.; Stolt, P.; van Gelder, I. C.; Dickstein, K.; Swedberg, K., Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail* **2009**, *11* (12), 1143-51.
88. Markewitz, A.; Herzschrittmacher, B., [Annual report 2014 of the German cardiac pacemaker and defibrillator register-Part 2: implantable cardioverter-defibrillators : Cardiac pacemaker working group at the IQTIG - Institute for quality assurance and transparency in health care]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiologie* **2017**.
89. Markewitz, A., [Annual report 2011 of the German pacemaker and defibrillator register: Section pacemakers and AQUA-Institute for Applied Quality Improvement and Research in Health Care]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* **2013**, *24* (4), 223-48.
90. Markewitz, A., [Annual Report 2012 of the German Heart pacemaker defibrillator round register: Section on pacemaker and AQUA Institute for Applied Quality Improvement and Research in Health Care GmbH]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* **2014**, *25* (4), 284-312.

91. Markewitz, A., [Annual report 2013 of the German Cardiac Pacemaker And Defibrillator Register--Part 2: implantable cardioverter-defibrillators. Pacemaker and AQUA Institute for Applied Quality Improvement and Research in Health Care GmbH workgroup]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* **2015**, 26 (4), 399-423.
92. Ruskin, J. N.; Camm, A. J.; Zipes, D. P.; Hallstrom, A. P.; McGrory-Usset, M. E., Implantable cardioverter defibrillator utilization based on discharge diagnoses from Medicare and managed care patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2002**, 13 (1), 38-43.
93. Voigt, A.; Ezzeddine, R.; Barrington, W.; Obiaha-Ngwu, O.; Ganz, L. I.; London, B.; Saba, S., Utilization of implantable cardioverter-defibrillators in survivors of cardiac arrest in the United States from 1996 to 2001. *J Am Coll Cardiol* **2004**, 44 (4), 855-8.
94. Maggioni, A. P.; Anker, S. D.; Dahlström, U.; Filippatos, G.; Ponikowski, P.; Zannad, F.; Amir, O.; Chioncel, O.; Leiro, M. C.; Drozd, J.; Erglis, A.; Fazlibegovic, E.; Fonseca, C.; Fruhwald, F.; Gatzov, P.; Goncalvesova, E.; Hassanein, M.; Hradec, J.; Kavoliuniene, A.; Lainscak, M.; Logeart, D.; Merkely, B.; Metra, M.; Persson, H.; Seferovic, P.; Temizhan, A.; Tousoulis, D.; Tavazzi, L.; ESC, H. F. A. o. t., Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* **2013**, 15 (10), 1173-84.
95. Narayanan, K.; Reinier, K.; Uy-Evanado, A.; Teodorescu, C.; Chugh, H.; Marijon, E.; Gunson, K.; Jui, J.; Chugh, S. S., Frequency and determinants of implantable cardioverter defibrillator deployment among primary prevention candidates with subsequent sudden cardiac arrest in the community. *Circulation* **2013**, 128 (16), 1733-8.
96. Maggioni, A. P.; Dahlström, U.; Filippatos, G.; Chioncel, O.; Leiro, M. C.; Drozd, J.; Fruhwald, F.; Gullestad, L.; Logeart, D.; Metra, M.; Parissis, J.; Persson, H.; Ponikowski, P.; Rauchhaus, M.; Voors, A.; Nielsen, O. W.; Zannad, F.; Tavazzi, L.; (HFA), H. F. A. o. E., EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* **2010**, 12 (10), 1076-84.
97. Shah, B.; Hernandez, A. F.; Liang, L.; Al-Khatib, S. M.; Yancy, C. W.; Fonarow, G. C.; Peterson, E. D.; Committee, G. W. T. G. S., Hospital variation and characteristics of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with heart failure: data from the GWTG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure) registry. *J Am Coll Cardiol* **2009**, 53 (5), 416-22.

98. McHale, B.; Harding, S. A.; Lever, N. A.; Larsen, P. D., A national survey of clinician's knowledge of and attitudes towards implantable cardioverter defibrillators. *Europace* **2009**, *11* (10), 1313-6.
99. Redberg, R. F., Disparities in use of implantable cardioverter-defibrillators: moving beyond process measures to outcomes data. *JAMA* **2007**, *298* (13), 1564-6.
100. Hernandez, A. F.; Fonarow, G. C.; Liang, L.; Al-Khatib, S. M.; Curtis, L. H.; LaBresh, K. A.; Yancy, C. W.; Albert, N. M.; Peterson, E. D., Sex and racial differences in the use of implantable cardioverter-defibrillators among patients hospitalized with heart failure. *JAMA* **2007**, *298* (13), 1525-32.
101. Curtis, L. H.; Al-Khatib, S. M.; Shea, A. M.; Hammill, B. G.; Hernandez, A. F.; Schulman, K. A., Sex differences in the use of implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prevention of sudden cardiac death. *JAMA* **2007**, *298* (13), 1517-24.
102. Bradfield, J.; Warner, A.; Bersohn, M. M., Low referral rate for prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators in a tertiary care medical center. *Pacing Clin Electrophysiol* **2009**, *32 Suppl 1*, S194-7.
103. Nichol, G.; Thomas, E.; Callaway, C. W.; Hedges, J.; Powell, J. L.; Aufderheide, T. P.; Rea, T.; Lowe, R.; Brown, T.; Dreyer, J.; Davis, D.; Idris, A.; Stiell, I.; Investigators, R. O. C., Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* **2008**, *300* (12), 1423-31.
104. Castellanos, J. M.; Smith, L. M.; Varosy, P. D.; Dehlendorf, C.; Marcus, G. M., Referring physicians' discordance with the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator guidelines: a national survey. *Heart Rhythm* **2012**, *9* (6), 874-81.
105. Pillarisetti, J.; Emert, M.; Biria, M.; Chotia, R.; Guda, R.; Bommana, S.; Pimentel, R.; Vacek, J.; Dendi, R.; Berenbom, L.; Dawn, B.; Lakkireddy, D., Under-Utilization of Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with Heart Failure - The Current State of Sudden Cardiac Death Prophylaxis. *Indian Pacing Electrophysiol J* **2015**, *15* (1), 20-9.
106. Mohamad, T.; Jacob, S.; Kommuri, N. V.; Modi, S.; Aravindhakshan, R.; Lieberman, R., Low referral pattern for implantable defibrillator therapy in a tertiary hospital: referral physician survey and Monte Carlo simulation. *Am J Ther* **2011**, *18* (5), 350-4.
107. Sherazi, S.; Zareba, W.; Daubert, J. P.; McNitt, S.; Shah, A. H.; Aktas, M. K.; Block, R. C., Physicians' knowledge and attitudes regarding implantable cardioverter-defibrillators. *Cardiol J* **2010**, *17* (3), 267-73.

108. Peterson, P. N.; Daugherty, S. L.; Wang, Y.; Vidaillet, H. J.; Heidenreich, P. A.; Curtis, J. P.; Masoudi, F. A.; Registry, N. C. D., Gender differences in procedure-related adverse events in patients receiving implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Circulation* **2009**, *119* (8), 1078-84.
109. Zhang, L.; Narayanan, K.; Chugh, H.; Shiota, T.; Zheng, Z. J.; Chugh, S. S., Factors influencing utilization of the primary prevention implantable defibrillator. *PLoS One* **2015**, *10* (3), e0121515.
110. Chokshi, M.; McNamara, R. L.; Rajeswaran, Y.; Lampert, R., Effect of a Reminder Statement on Echocardiography Reports on Referrals for Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention. *Am J Cardiol* **2017**, *119* (3), 478-482.
111. Gravelin, L. M.; , J. Y.; , M. R.; , M. R.; , J. F.; , a. R. L., Use of a Screening Tool Improves Appropriate Referral to an Electrophysiologist for Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* **2011**, 152-156.
112. Al-Khatib, S. M.; Hellkamp, A.; Curtis, J.; Mark, D.; Peterson, E.; Sanders, G. D.; Heidenreich, P. A.; Hernandez, A. F.; Curtis, L. H.; Hammill, S., Non-evidence-based ICD implantations in the United States. *JAMA* **2011**, *305* (1), 43-9.
113. Irvine, J.; Dorian, P.; Baker, B.; O'Brien, B. J.; Roberts, R.; Gent, M.; Newman, D.; Connolly, S. J., Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J* **2002**, *144* (2), 282-9.
114. Mark, D. B.; Anstrom, K. J.; Sun, J. L.; Clapp-Channing, N. E.; Tsiatis, A. A.; Davidson-Ray, L.; Lee, K. L.; Bardy, G. H.; Investigators, S. C. D. i. H. F. T., Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N Engl J Med* **2008**, *359* (10), 999-1008.
115. Stross, J. K.; Harlan, W. R., The dissemination of new medical information. *JAMA* **1979**, *241* (24), 2622-4.
116. Lakshmanadoss, U.; Sherazi, S.; Aggarwal, A.; Hsi, D.; Aktas, M. K.; Daubert, J. P.; Shah, A. H., Underutilization of Implantable Cardioverter Defibrillator in Primary Prevention of Sudden Cardiac Arrest. *Cardiol Res* **2011**, *2* (1), 1-6.
117. Mezu, U.; Ch, I.; Halder, I.; London, B.; Saba, S., Women and minorities are less likely to receive an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death. *Europace* **2012**, *14* (3), 341-4.

118. Chae, S. H.; Koelling, T. M., Patient and physician determinants of implantable cardioverter defibrillator use in the heart failure population. *Congest Heart Fail* **2010**, *16* (4), 141-6.
119. Huang, D. T.; Sesselberg, H. W.; McNitt, S.; Noyes, K.; Andrews, M. L.; Hall, W. J.; Dick, A.; Daubert, J. P.; Zareba, W.; Moss, A. J.; Group, M.-I. R., Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2007**, *18* (8), 833-8.
120. Santangeli, P.; Di Biase, L.; Dello Russo, A.; Casella, M.; Bartoletti, S.; Santarelli, P.; Pelargonio, G.; Natale, A., Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann Intern Med* **2010**, *153* (9), 592-9.
121. Au, A. G.; Padwal, R. S.; Majumdar, S. R.; McAlister, F. A., Patient outcomes in teaching versus nonteaching general internal medicine services: a systematic review and meta-analysis. *Acad Med* **2014**, *89* (3), 517-23.
122. Victor, A.; Elsässer, A.; Hommel, G.; Blettner, M., Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* **2010**, *107* (4), 50-6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Menghua Maier, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Insuffiziente Versorgung von Implantierbaren Defibrillatoren (ICD) in einem deutschen Universitätsklinikum mit Maximalversorgung | Insufficient supply of implantable defibrillators (ICD) in a German university hospital with maximum care“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Menghua Maier

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke Herrn PD. Dr. Florian Blaschke und Herrn Dr. Philipp Lacour für die langjährige Betreuung mit enormer Unterstützung und Zeitaufwand und den vielen konstruktiven Ratschlägen bei dieser Arbeit.

Ich möchte mich bei meiner Frau Luyan Wang bedanken. Ohne ihre Unterstützung und Motivation wäre es mir nicht gelungen diese Arbeit fertig zu bringen. Ich danke Luyan und unserem Sohn Zihan Wang für die schönen und fröhlichen Momente in den sehr anstrengenden und anspruchsvollen Jahren während dieser Dissertation.

Zudem danke ich Herrn PD. Dr. med. Heiko Franz und Frau Dr. dent. med. Franziska Franz für die konstruktive sowie moralische Unterstützung und bei der grammatikalischen Korrektur dieser Arbeit.