

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie  
Campus Benjamin Franklin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Maligne Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit LifeVest-  
Versorgung und Herzinsuffizienz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dennis Wielander

aus Meran (Südtirol, Italien)

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

## **Vorwort**

Teile der Ergebnisse dieser Dissertation wurden vorab bereits veröffentlicht in:

Tscholl, V., Wielander, D., Kelch, F., Stroux, A., Attanasio, P., Tschöpe, C., Landmesser, U., Roser, M., Huemer, M., Heidecker, B., and Nagel, P. (2021) Benefit of a wearable cardioverter defibrillator for detection and therapy of arrhythmias in patients with myocarditis. *ESC Heart Failure*, 8: 2428– 2437. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13353>.

# Inhaltverzeichnis

<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abstrakt .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>12</b>
1.1 Maligne Herzrhythmusstörungen und Plötzlicher Herztod .....	12
1.2 Herzinsuffizienz .....	13
1.2.1 Definition und Klassifikation .....	13
1.2.2 Epidemiologie .....	14
1.2.3 Risikofaktoren und Ursachen .....	15
1.2.4 Prognose .....	16
1.3 Wearable Cardioverter-Defibrillator .....	16
1.3.1 Aufbau und Einstellung .....	16
1.3.2 Ablauf der Behandlungssequenz .....	18
1.3.3 Limitationen .....	19
1.3.4 Indikationen und aktuelle Empfehlungen .....	20
1.3.5 Aktueller Stand der Forschung .....	23
1.4 Fragestellung .....	24
<b>2. Material und Methodik .....</b>	<b>25</b>
2.1 Studienpopulation .....	25
2.2 Studienendpunkte .....	26
2.3 Datenerhebung .....	26
2.3.1 Erhobene Parameter aus der elektronischen Patientenakte der Charité .....	26
2.3.2 Erhobene Parameter aus der ZOLL® Online-Datenbank .....	28
2.4 Rhythmusanalyse .....	28
2.5 Statistisches Analyseverfahren .....	29
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
3.1 Patientenselektion und zugrundeliegende Diagnose .....	31
3.2 Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs .....	32
3.3 WCD - Daten Zusammenfassung .....	34
3.3.1 LifeVest - Tragedauer .....	34
3.3.2 LifeVest - Aufzeichnungen .....	35
3.3.3 LifeVest - Alarme .....	35
3.4 Studienergebnisse zum Ende der WCD-Nutzung .....	36
3.4.1 Ventrikuläre Rhythmusstörungen und Mortalität während der WCD-Tragezeit .....	36
3.4.2 Unterschiede der Baseline-Charakteristika bei Patienten mit und ohne HRST während der WCD-Nutzung .....	38
3.4.3 Herzinsuffizienzdynamik bei Patienten mit und ohne HRST während der WCD-Nutzungsdauer .....	42
3.4.4 ICD Versorgung und Indikationen .....	47
3.5 Ergebnisse nach Diagnosegruppe .....	49
3.5.1 Vergleich der Baseline-Charakteristika .....	49
3.5.2 WCD-Daten .....	53
3.5.3 Ventrikuläre Rhythmusstörungen während der WCD-Nutzung nach Diagnosegruppe .....	53
3.5.3.1 Ischämische Kardiomyopathie .....	53
3.5.3.2 Dilatative Kardiomyopathie .....	54
3.5.3.3 Myokarditis .....	55

3.5.3.4	ICD-Explantation .....	55
3.5.3.5	Genetische Kardiomyopathie .....	56
3.5.3.6	Peripartale und hypertrophe Kardiomyopathie.....	56
3.5.4	Zeitliche Dynamik der Herzinsuffizienz nach Diagnosegruppe.....	58
3.5.4.1	Ischämische Kardiomyopathie.....	58
3.5.4.2	Dilatative Kardiomyopathie.....	58
3.5.4.3	Myokarditis.....	59
3.5.4.4	ICD-Explantation .....	60
3.5.4.5	Genetische Kardiomyopathie .....	61
3.5.4.6	Peripartale und hypertrophe Kardiomyopathie.....	61
3.5.5	Zusatzabschnitt Myokardbiopsie .....	62
3.6	Studienergebnisse des Nachsorgezeitraumes .....	64
3.6.1	Herzinsuffizienzdynamik bis zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung.....	64
3.6.2	Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit ICD .....	66
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>67</b>
4.1	WCD-Adhärenz.....	67
4.2	Rhythmusstörungsdetektion, Defibrillationsraten und Mortalität beim Einsatz von WCD-Systemen.....	68
4.2.1	Detektion von Rhythmusstörungen .....	68
4.2.2	Schockabgaben durch das WCD-System .....	69
4.2.3	Mortalität .....	70
4.3	Einfluss von Demografie, Vorerkrankungen und kardialer Funktionsparameter auf das Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen .....	71
4.3.1	Demografie .....	71
4.3.2	Vorerkrankungen .....	72
4.3.3	Kardiale Funktionsparameter .....	74
4.3.4	Weitere Risikofaktoren .....	75
4.3.5	Risikobewertung für maligne HRST in dieser Studienpopulation .....	75
4.4	SCD-Risiko bei WCD-Patienten nach Herzinsuffizienzätiologie .....	76
4.4.1	ICM.....	76
4.4.2	NICM/DCM .....	78
4.4.3	Myokarditis.....	79
4.4.4	ICD-Explantation, peripartale Kardiomyopathie, genetische Kardiomyopathie .....	80
4.5	Herzinsuffizienzdynamik über den Zeitraum der WCD-Nutzung.....	82
4.6	Notwendigkeit der ICD-Implantation nach WCD-Nutzung.....	84
4.7	Schlussfolgerung .....	85
4.8	Limitationen.....	86
4.9	Forschungsbedarf.....	88
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>101</b>
	<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>102</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>103</b>
	<b>Komplette Publikationsliste.....</b>	<b>104</b>
	<b>Danksagungen .....</b>	<b>105</b>

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung	1	EKG-Beispiele für die Detektion einer Rhythmusstörungen [1], Initiierung eines Alarms [2], Abgabe eines Schocks [3] durch die LifeVest und manuelle Verzögerung einer Schockabgabe durch den Patienten [4].....	29
Abbildung	2	Patientenselektion und Diagnosegruppen.....	31
Abbildung	3	Korrelation zwischen Patientenalter und Dauer der LifeVest-Nutzung.....	34
Abbildung	4	Korrelation zwischen Patientenalter und täglicher LifeVest-Nutzung.....	35
Abbildung	5	Boxplot zur LVEF-Entwicklung bis zum Ende der WCD-Tragezeit.....	42
Abbildung	6	Boxplot zur LVEF-Entwicklung bis zum Ende der WCD-Tragezeit in Abhängigkeit vom Auftreten von HRST.....	43
Abbildung	7	ICD-Versorgung.....	48
Abbildung	8	Device-Versorgung von Patienten mit dokumentierter HRST während der LifeVest-Tragezeit.....	48
Abbildung	9	Patientenalter in Abhängigkeit von der Diagnose.....	49
Abbildung	10	Initiale LVEF innerhalb der verschiedenen Diagnosegruppen.....	50
Abbildung	11	Anteil der Patienten in den jeweiligen Diagnosegruppen mit dokumentierten nsVT, VT und VF während der WCD-Nutzungszeit.....	57
Abbildung	12	Eventrate nach ausschlaggebender Diagnose für die WCD-Verschreibung.....	57
Abbildung	13	Herzinsuffizienzdynamik bis zum Ende der WCD-Tragezeit für die verschiedenen Gruppen.....	61
Abbildung	14	LVEF-Entwicklung über den Beobachtungszeitraum.....	64

## Tabellenverzeichnis

Tabelle	1	Einteilung der Herzinsuffizienz nach ESC Leitlinien (20).....	14
Tabelle	2	Indikationen und Empfehlungsgrad für die WCD Nutzung in amerikanischen und europäischen Leitlinien (angelehnt an Cheung et al. 2020 (60)).....	21
Tabelle	3	Baseline-Charakteristika der Studienkohorte (n=247).....	33
Tabelle	4	Gegenüberstellung von Baseline-Parametern bei Patienten mit und ohne dokumentierte Rhythmusstörung während der WCD-Nutzung...	40
Tabelle	5	Unterschiede zwischen Patienten, die am Ende der LifeVest-Tragezeit eine LVEF von über und unter 35% hatten.....	45
Tabelle	6	Vergleich von Baseline-Charakteristika der Patienten mit den Diagnose ICM, DCM und Myokarditis.....	51
Tabelle	7	WCD-Tragezeiten nach der zugrundeliegenden Diagnose für die WCD-Anpassung.....	53
Tabelle	8	Übersicht der Myokardbiopsieresultate (n = 57).....	62

## Abkürzungsverzeichnis

ACE:	Angiotensin Converting Enzyme
ACS:	Akutes Koronarsyndrom
AHA:	American Heart Association
AHT:	Arterielle Hypertonie
AT1:	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AVB:	Atrioventrikulärer Block
BMI:	Body Mass Index
BNP:	Brain Natriuretic Peptid
CABG:	Coronary artery bypass graft
CDI:	Cardiac device infection
CI:	Konfidenzintervall
CK-MB:	Kreatinkinase (Muscle-Brain-Type)
CM:	Kardiomyopathie
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT-D:	Cardiac Resynchronisation Therapy-Defibrillator
CRT-P:	Cardiac Resynchronisation Therapy-Pacemaker
DCM:	Dilatative Kardiomyopathie
DM:	Diabetes Mellitus
EBV:	Epstein-Barr-Virus
eGFR:	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG:	Elektrokardiogramm
EPU:	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC:	European Society of Cardiology
FDA:	Food and Drug Administration
GCM:	Genetische Kardiomyopathie
HCM:	Hypertrophe Kardiomyopathie
HFmrEF:	Herzinsuffizienz mit „mid-range“ Ejektionsfraktion
HFpEF:	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF:	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HHV6:	Humanes Herpesvirus 6
HRST:	Herzrhythmusstörung

ICD:	Implantable Cardioverter-Defibrillator
ICM:	Ischemic cardiomyopathy/ischämische Kardiomyopathie
IRSB:	Inkompletter Rechtsschenkelblock
KHK:	Koronare Herzkrankheit
LAHB:	Linksanteriorer Hemiblock
LAV:	Linksatriales Volumen
LSB:	Linksschenkelblock
LVAD:	Linksventrikuläres Assisting Device
LVEDD:	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT:	Magnetresonanztomographie
NI:	Niereninsuffizienz
NICM:	Non-ischemic cardiomyopathy
nsVT:	Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie
NTproBNP:	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptid
NYHA:	New York Heart Association Klassifikation der Herzinsuffizienz
OR:	Odds Ratio
OSAS:	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
PCI:	Perkutane Koronarintervention
PHT:	Pulmonale Hypertonie
RCT:	Randomisiert-Kontrollierte-Studie
RSB:	Rechtsschenkelblock
SA-Block:	Sinuatraler Block
SCD:	Sudden cardiac death
SD:	Standardabweichung
S-ICD:	Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator
TAPSE:	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TnT-hs:	Hochsensitives Troponin T
VF:	Ventrikuläre Fibrillation/Kammerflimmern
VHF:	Vorhofflimmern
VT:	Ventrikuläre Tachykardie
WCD:	Wearable Cardioverter-Defibrillator
Ø:	Durchschnitt/arithmetisches Mittel



## Abstrakt

### Einleitung:

Rund drei Millionen Menschen weltweit versterben jährlich am plötzlichen Herztod (SCD) und speziell für Patienten mit einer Herzinsuffizienz ist das Risiko dafür besonders hoch. Häufig sind jedoch sowohl die Herzinsuffizienz als auch das damit verbundene SCD-Risiko zeitlich begrenzt und der Einsatz von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) in der initialen Phase nach Erstdiagnose nicht indiziert. Um Patienten in dieser Zeit trotzdem vor potenziell fatalen Herzrhythmusstörungen zu schützen, können tragbare Kardioverter-Defibrillatoren (WCD) eingesetzt werden.

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, welche Patienten von einer SCD-Risikoreduktion durch den Einsatz von WCD-Systemen profitieren und welche Parameter sich für eine Prädiktion von malignen Herzrhythmusstörungen eignen.

### Methodik:

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden klinische und WCD-Daten aller Patienten mit dokumentierter Herzinsuffizienz, die zwischen Januar 2009 und Dezember 2017 am Campus Benjamin Franklin der Charité ein WCD-System erhielten, analysiert und ausgewertet.

### Ergebnisse:

247 Patienten mit verschiedenen Herzinsuffizienzursachen erfüllten die Einschlusskriterien für diese Studie. Bei 17 Patienten (6,8%) konnte das WCD-System insgesamt 61 Episoden ventrikulärer Rhythmusstörungen aufzeichnen, wobei 24 dieser Episoden (39%) auf anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern zurückgingen. Zwei Patienten erhielten adäquate Schocks durch das WCD-System, wodurch die zugrundeliegende Rhythmusstörung erfolgreich terminiert wurde. Drei Patienten verstarben während der WCD-Nutzungsperiode, jedoch ging keiner dieser Todesfälle auf Arrhythmien zurück. Maligne Herzrhythmusstörungen waren in der vorliegenden Kohorte unter anderem mit den Vorerkrankungen Diabetes Mellitus und Niereninsuffizienz assoziiert.

Von initial 177 Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) konnten 77 Patienten (43,5%) diese bis zum Ende der WCD-Nutzung soweit

verbessern, dass eine primärprophylaktische ICD-Implantation nicht mehr notwendig war. Besonders hohe Erholungsraten zeigten Patienten mit Myokarditis. Das Vorliegen von koronarer Herzkrankheit und älteren Myokardinfarkten war hingegen mit einer bleibend niedrigen LVEF assoziiert.

Schlussfolgerung:

WCD-Systeme sind ein nützliches und effektives Werkzeug, um Risikopatienten vor SCD zu schützen, vor allem wenn dieses Risiko nur temporär besteht. Um WCD-Systeme in Zukunft effizienter einsetzen zu können, benötigen wir jedoch noch genauere Methoden für die Einschätzung des individuellen SCD-Risikos von Patienten.

## Abstract

### Background:

An estimated three million people worldwide die of sudden cardiac death (SCD) annually and the risk is especially high for patients with heart failure. Often though, heart failure and the accompanying risk for SCD is temporary and the use of implantable cardioverter-defibrillators (ICD) is not guideline recommended in the initial phase after diagnosis of heart failure. In order to still protect patients at risk from potentially fatal cardiac arrhythmias, wearable cardioverter-defibrillators (WCD) can be utilized.

The aim of this study was to investigate which patients profit from risk reduction for SCD through the use of WCD and which parameters might be suitable for ventricular arrhythmia prediction in those patients.

### Methods:

In this retrospective observational study, the clinical and WCD data of all patients with documented heart failure who received a WCD at the Campus Benjamin Franklin of the Charité University Hospital, between January 2009 and December 2017, were analyzed and evaluated.

### Results:

247 Patients with different etiology of heart failure met the inclusion criteria for this study. In 17 patients (6.8%) the WCD recorded a total of 61 Episodes of ventricular arrhythmia, whereof 24 Episodes (39%) comprised sustained ventricular tachycardias or ventricular fibrillations. Two patients were adequately shocked by the WCD, thereby successfully terminating the underlying arrhythmia. Three patients died during the WCD use period. However, there was no case of arrhythmic death. Malign cardiac arrhythmias in this cohort were associated with pre-existing conditions such as diabetes and renal failure. Out of 177 patients with initially severely reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) 77 patients (43.5%) were able to recover until the end of WCD usage, to a point that primary preventive ICD placement was no longer necessary. The LVEF recovery rate was especially high among patients with myocarditis. Coronary heart disease and past

myocardial infarctions on the other hand were associated with a persisting LVEF reduction.

Conclusion:

WCD are a valuable and effective tool to protect patients from SCD, particularly when the risk is only temporarily elevated. However, in order to be able to utilize this tool more efficiently in the future, we need more precise methods to assess the individual SCD risk of a patient.

# 1. Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Maligne Herzrhythmusstörungen und Plötzlicher Herztod

Unter dem Begriff der malignen Herzrhythmusstörungen werden kardiale Arrhythmien zusammengefasst, die zu einem plötzlichen Herztod (SCD: vom Englischen „sudden cardiac death“) führen können (1). In der vorliegenden Arbeit bezieht sich der Begriff vor allem auf folgende Herzrhythmusstörungen (HRST): ventrikuläre Tachykardien (VT), Kammerflimmern (VF: vom Englischen „ventricular fibrillation“) und Asystolien.

Die WHO definiert SCD als plötzlichen und unerwarteten kardialen Todesfall, der innerhalb einer Stunde nach Beginn von ersten Symptomen eintritt. Falls es keine Zeugen für den Vorfall gibt, gilt es dennoch als SCD, wenn die Person in den letzten 24 Stunden noch lebend und symptomfrei angetroffen wurde (2). Weltweit versterben jährlich schätzungsweise 17,3 Millionen Menschen an den Folgen von kardiovaskulären Erkrankungen. Davon lassen sich circa 15-20% auf SCD zurückführen (3, 4). Die Inzidenz von SCD, bei Anwendung dieser Kriterien, wird derzeit je nach Region auf 30-53 Fälle pro 100.000 Patientenjahre geschätzt (5-9). Das Risiko ist dabei für männliche Personen höher und steigt mit dem Alter stark an, was mit der im Alter ebenso steigenden Inzidenz von koronarer Herzkrankheit in Verbindung gebracht wird (4, 10). Allerdings entfällt ein Teil der SCD-Fälle auch auf Kinder und junge Erwachsene (11).

Die häufigsten Ursachen für SCD sind Arrhythmien, die auf der Grundlage von Kardiomyopathien, allen voran ischämischen Kardiomyopathien (ICM), entstehen. Weitere Ursachen, vor allem bei jungen Betroffenen, sind genetische Ionenkanalerkrankungen, Myokarditiden und Substanzmissbrauch (4, 10-13).

VT und VF sind die vorrangig ermittelten HRST beim Eintreten von SCD. Insgesamt wurden diese zwei Rhythmusstörungen in bis zu 73% der Fälle von plötzlichem Herztod nachgewiesen, wenn dieser bei Patienten mit EKG-Monitoring eintrat. In den restlichen Fällen waren Asystolien oder atrioventrikuläre Blockierungen (AVB) die Ursache (14). Ungefähr die Hälfte der Patienten, die einen plötzlichen Herztod erleiden, waren bis dahin herzgesund. Allerdings finden sich in Autopsien auch dort meist Hinweise für eine koronare Herzkrankheit (KHK) (15). Die SCD-Rate ist in den letzten Jahren rückläufig, was auf eine bessere Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen sowie Fortschritte bei der Patientenversorgung im Rahmen der Reanimation, der Identifikation von

Hochrisikopatienten und der primärprophylaktischen Implantation von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) zurückgeführt wird (15-17).

Obwohl in den letzten Jahrzehnten intensiv am plötzlichen Herztod geforscht wurde, mangelt es an verlässlichen Parametern, um das Risiko für SCD verlässlich zu ermitteln. Der bisher einzige klinische Indikator, der reproduzierbar mit dem Risiko für SCD korreliert, ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (15, 18, 19).

## **1.2 Herzinsuffizienz**

### **1.2.1 Definition und Klassifikation**

Von einer Herzinsuffizienz spricht man, wenn die Herzleistung durch strukturelle oder funktionelle Anomalien eingeschränkt ist und aufgrund dieser Leistungsminderung klinische Symptome auftreten (20).

Typische Symptome umfassen unter anderem Dyspnoe, Tachykardie, abnehmende Belastbarkeit, Fatigue und Ödeme. Jedoch ist keines der Symptome herzinsuffizienzspezifisch und die Ausprägungen können von Patient zu Patient sehr variabel sein. Zudem korrelieren die Beschwerden nicht immer mit messbaren Parametern, was Klassifikationssysteme vor eine Herausforderung stellt (21, 22).

Das gängigste Modell zur Klassifikation der Herzinsuffizienz ist die „New York Heart Association functional classification“, kurz NYHA, welche sich auf das maximale Aktivitätsniveau stützt, das dem Patienten im Rahmen seiner Erkrankung noch möglich ist. Diese Einschätzung ist jedoch sowohl von Seiten des Patienten als auch von Seiten des Arztes eine subjektive Einschätzung und oft nur schlecht reproduzierbar (23).

Um das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz objektiver zu machen, werden oft weitere Parameter erhoben. Den größten Stellenwert hat in diesem Zusammenhang die Messung der LVEF. Sie stellt eine Möglichkeit dar, die systolische Herzaktivität zu quantifizieren. Jedoch konnten Studien zeigen, dass die LVEF, vor allem bei Männern, stark eingeschränkt sein kann, ohne dabei symptomatisch zu werden (22).

Viele Herzinsuffizienzstudien in den letzten Jahren nutzten die LVEF als Einschlusskriterium (20). Allerdings fallen bei dieser Rekrutierungsmethode Patienten mit Einschränkungen der diastolischen Herzaktivität durch das Raster. Die aktuellen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zum Management

von Herzinsuffizienz empfehlen deshalb, sich bei der Diagnose der Herzinsuffizienz in erster Linie auf die Symptomatik zu stützen und die LVEF als Werkzeug zur Differenzierung zwischen drei verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz zu nutzen (siehe Tabelle 1) (20).

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach ESC Leitlinien (20)

Abkürzung	Bezeichnung	LVEF	Weitere Kriterien
HF <sub>r</sub> EF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	< 40%	
HF <sub>mr</sub> EF	Herzinsuffizienz mit „mid-range“ Ejektionsfraktion	40-49%	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erhöhte Serumkonzentration von BNP<sup>1</sup> und/oder NTproBNP<sup>2</sup></li> <li>2. Mindestens ein zusätzliches Kriterium: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Vorliegen von linksventrikulärer Hypertrophie und/oder Vergrößerung des linken Atriums</li> <li>b) Diastolische Dysfunktion</li> </ol> </li> </ol>
HF <sub>p</sub> EF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion	≥ 50%	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erhöhte Serumkonzentration von BNP<sup>1</sup> und/oder NTproBNP<sup>2</sup></li> <li>2. Mindestens ein zusätzliches Kriterium: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Vorliegen von linksventrikulärer Hypertrophie und/oder Vergrößerung des linken Atriums</li> <li>b) Diastolische Dysfunktion</li> </ol> </li> </ol>

<sup>1</sup> Brain Natriuretic Peptid

<sup>2</sup> N-terminales pro Brain Natriuretic Peptid

## 1.2.2 Epidemiologie

Epidemiologisch gesehen gehört die Herzinsuffizienz mit einer Prävalenz von 1-2% sowie einer Inzidenz von 5 bis 10 pro 1000 Personenjahre in der europäischen Erwachsenenbevölkerung zu den häufigen Erkrankungen. Dabei nimmt die Prävalenz mit dem Alter stetig zu und steigt ab dem 50. Lebensjahr stark an. So wird die Prävalenz in der Altersgruppe von 55 bis 64 Jahren mit 1% betitelt, wohingegen mehr als 10% der über 85-Jährigen betroffen sind (24, 25). Die Inzidenz der Herzinsuffizienz ist, je nach Quelle, über die letzten Jahrzehnte weitgehend konstant geblieben (26, 27) oder sogar

leicht gesunken (28, 29). Allerdings soll die Gesamtprävalenz in der Bevölkerung Schätzungen zufolge in den nächsten Jahren stark ansteigen. Aktuelle Prognosen gehen davon aus, dass die Zahl der Herzinsuffizienzpatienten in den USA bis 2030 um 23% wachsen wird (30). Als Gründe dafür werden das steigende Alter der Bevölkerung, die steigende Zahl der Personen mit Risikofaktoren sowie die stetig besser werdende medizinische Versorgung und die damit verbundene Mortalitätssenkung angeführt (31-34).

Großangelegte Gesundheitsstudien wie die Framingham- und die Rotterdam-Studie sowie das „Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project“ beziffern das derzeitige Lebenszeitrisiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit 20-30%. Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie (AHT) und Adipositas trugen in diesen Studien maßgeblich dazu bei, das Lebenszeitrisiko zu erhöhen (35-37).

### 1.2.3 Risikofaktoren und Ursachen

Die bisher identifizierten Risikofaktoren für Herzinsuffizienz entsprechen zum Großteil auch den generellen kardiovaskulären Risikofaktoren. Dazu zählen: Rauchen, Diabetes Mellitus (DM), AHT, Übergewicht und Bewegungsmangel (34, 38-41). Der Grund dafür, warum diese Risikofaktoren auch einen Einfluss auf die Herzinsuffizienzentwicklung haben, ist darauf zurückzuführen, dass ein Großteil der Herzinsuffizienzen auf Vorerkrankungen wie AHT und ICM zurückgeführt werden können (34, 40). Eine Gesundheitsstudie an über 20.000 Ärzten konnte zeigen, dass das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Studienteilnehmern, die einen gesunden Lebensstil pflegten, also nicht rauchten, normalgewichtig waren, wenig Alkohol tranken und regelmäßig Sport trieben, von 20% auf 10% sank. Auch Studienteilnehmer mit Vorerkrankungen wie AHT, DM oder früheren Myokardinfarkten profitierten in ähnlichem Maße von einem gesunden Lebensstil, obwohl AHT das Lebenszeitrisiko unabhängig vom Lebensstil um 2-4 Prozentpunkte anhub (42).

Obwohl Herzinsuffizienz in vielen Fällen auf einen oder mehrere Auslöser, wie beispielsweise Ischämien, AHT oder Herzklappenerkrankungen zurückgeführt werden können, ist der Anteil von Herzinsuffizienzfällen ohne fassbare Ursache erheblich. Eine großangelegte europäische Herzinsuffizienzstudie bezifferte den Anteil an Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (DCM) in ihrer Kohorte mit knapp 30% (43).



## 1.2.4 Prognose

Die Mortalitätsdaten sind in der Literatur, je nach Zusammensetzung der Kohorte und dem Ort des Studiensettings, sehr variabel. Erste Daten aus großen europäischen Herzinsuffizienz-Registern beschreiben die 1-Jahres-Mortalitätsrate mit 8,8-17,4% (43, 44). Daten zur 5-Jahres-Mortalität aus diesen Registern wurden noch nicht veröffentlicht. Diese lag in bisherigen Studien meist zwischen 40 und 50% (26, 45). Obwohl sich die Prognose bei der Diagnose Herzinsuffizienz in den letzten Jahren gebessert hat, ist sie nach wie vor schlecht (29, 46). Zudem profitierte nur ein Teil der Herzinsuffizienzpatienten von der Prognoseverbesserung. So sanken die Mortalitätsraten für Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) in den letzten Jahren, wohingegen Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) eine unveränderte Mortalität aufweisen (47). Die Todesursache ist in mehr als 50% der Fälle auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen. Die häufigsten nicht-kardiovaskulären Todesursachen waren respiratorische und neurologische Erkrankungen sowie Neoplasien (43, 44).

## 1.3 Wearable Cardioverter-Defibrillator

Beim Wearable Cardioverter-Defibrillator (WCD) handelt es sich um ein, in eine Weste integriertes, Defibrillationsgerät. Diese Weste ermöglicht es, den Defibrillator rund um die Uhr in Defibrillationsbereitschaft am Körper zu tragen und in Folge, im Falle des Auftretens von malignen Rhythmusstörungen, einen schnellen und effektiven Schutz vor SCD zu bieten (48).

### 1.3.1 Aufbau und Einstellung

Derzeit (Stand 2020) gibt es nur wenige WCD-Modelle, die ausnahmslos von der in Pittsburgh (USA) ansässigen Firma ZOLL unter dem Markennamen LifeVest® vertrieben werden. Die Erstzulassung in Europa erfolgte laut Herstellerangaben im Jahr 2000 und ein Jahr später in den USA (49).

Die LifeVest besteht aus zwei Teilen, der Weste und dem Monitor. Die Weste enthält die Elektroden, welche zur Ableitung des kardialen Rhythmus und zur eventuellen

Schockabgabe nötig sind und wird unter der Kleidung direkt auf der Haut getragen (48). Bei den Elektroden handelt es sich um vier Elektroden zur Rhythmusableitung, die vorne und hinten jeweils links und rechts angeordnet sind, sowie um drei Defibrillator-Elektroden. Eine davon befindet sich vorne und liegt der linken Thoraxvorderwand auf, die anderen zwei befinden sich beidseits auf dem Rücken im Bereich der Schulterblätter. Zudem befindet sich am Elektrodengürtel auf der Rückseite der Weste auch ein Vibrationskästchen, welches Teil des Alarmsystems darstellt (50).

Im Falle einer Herzrhythmusstörung, die einer Defibrillation bedarf, können die Elektroden vor dem Schock automatisch ein Gel auf die Haut applizieren (48, 50, 51). Dieses dient dazu, optimalen Hautkontakt herzustellen und den elektrischen Widerstand möglichst gering zu halten, um etwaige Stromschäden bei Schockapplikation zu minimieren (50).

Der eigentliche Defibrillator, der Akku und das Alarmsystem inklusive Lautsprecher und Reaktionstaste zur Alarmunterdrückung befinden sich im sogenannten Monitor. Dabei handelt es sich um eine Einheit mit kleinem Bildschirm, die über ein Kabel mit der Weste verbunden ist und durch einen Tragegurt umgeschnallt werden kann (48, 50). Der Monitor erfüllt auch die Funktion eines Ereignisrekorders, der Tachykardien, Bradykardien und Asystolien automatisch aufzeichnet (48, 51). Der Patient kann auch eigenhändig eine Aufzeichnung initiieren. Vermutet der Patient beispielsweise, dass gerade eine HRST vorliegt, das Gerät aber von selbst keine Aufzeichnung einleitet bzw. kein Alarmsignal gibt, kann das Ereignis so trotzdem für eine spätere Auswertung registriert werden. Bei automatisch aufgezeichneten Ereignissen wird das Elektrokardiogramm (EKG) von 30 Sekunden vor dem Alarm bis 15 Sekunden nach dem Alarm gespeichert (48). Die aufgezeichneten EKG werden im Anschluss an die Onlinedatenbank von ZOLL übermittelt, wo der behandelnde Arzt diese einsehen kann. Das EKG beinhaltet zwei Ableitungen, die durch die untypische Lage der Elektroden nicht den normalen Standardableitungen entsprechen. Die Ableitungen erfolgen „side to side“ und „front to back“ (50).

Einige Parameter der LifeVest lassen sich individuell einstellen. Diese umfassen beispielsweise die VT- und VF-Zone, also die Geschwindigkeit, die eine ventrikuläre Tachykardie oder ein Kammerflimmern erreichen muss, um vom Algorithmus als solche erfasst zu werden. Empfohlene Standardeinstellungen sind Herzfrequenzen von 170-220 für VT und >220 für VF (50, 51). Es ist sinnvoll diese individuell einzustellen, da verschiedene Grenzen unterschiedliche Vor- und Nachteile mit sich bringen. So kann

eine zu hohe Grenze gegebenenfalls dazu führen, dass langsame ventrikuläre Tachykardien durch das Raster fallen. Andererseits erhöht eine niedrige Grenze die Wahrscheinlichkeit, dass Alarmer durch Artefakte oder nicht maligne Rhythmusstörungen ausgelöst werden (50). Andere manuell einstellbare Parameter sind die Dauer der Alarmsequenz, also die Zeit von der Erkennung der jeweiligen Rhythmusstörung bis zur Schockabgabe und die Schockenergie, welche normalerweise zwischen 75 und 150J liegt (48). Eine längere Sequenzdauer hat den Vorteil, dass der Patient mehr Zeit hat, einen nicht notwendigen Schock zu vermeiden, falls der Alarm losgeht und er bei vollem Bewusstsein ist. Nachteilig daran ist allerdings, dass die Defibrillation etwas verzögert wird, falls sie wirklich erforderlich ist (48, 50, 51).

### 1.3.2 Ablauf der Behandlungssequenz

Sollte die LifeVest eine potenziell lebensgefährliche HRST feststellen, erfolgt die Triggerung eines Alarms. Die LifeVest kennt drei unterschiedliche Arten von Alarmen. Einen Vibrationsalarm, der beim Akkuwechsel und bei der Erkennung eines bedrohlichen Rhythmus, am Rücken des Patienten zu spüren ist. Einen Gongalarm, der mit einem tiefen Ton im Sekundentakt auf eine Meldung auf dem Monitor aufmerksam macht, die Anweisungen zum weiteren Vorgehen gibt. Einen Sirenen-Alarm, der den Anfang einer Behandlungssequenz anzeigt und im Verlauf derselben an Lautstärke zunimmt (50). Des Weiteren kann die LifeVest Sprachaufforderungen ausgeben, um den Patienten sowie Personen in der Umgebung über den Status der Behandlungssequenz und weitere Maßnahmen zu informieren. Bei Erkennung einer bedrohlichen HRST beginnt ein fünfsekündiger Vibrationsalarm, gefolgt von einem fünfsekündigen leisen Sirenenalarm. Nach weiteren fünf Sekunden wird der Sirenenalarm lauter, bevor zusätzlich zum Alarm Sprachaufforderungen ausgegeben werden, um den Patienten auf die Gefahr eines bevorstehenden Schocks hinzuweisen, sowie umstehende Personen im Falle eines Schockes darauf aufmerksam zu machen, den Patienten nicht zu berühren (50, 51). Kurz nach der ersten Sprachaufforderung erfolgt die Applikation des Gels durch die Defibrillatorelektroden. Nach erfolgtem Schock weist die LifeVest mittels Sprachaufforderung mögliche umstehende Personen darauf hin, einen Notruf abzusetzen. Nach Herstellerangaben erfolgt der Schock innerhalb einer Minute nach Einsetzen der HRST (48). Nach Einsetzen des ersten Alarms hat der Patient im Schnitt

circa 25 Sekunden Zeit, um zu beweisen, dass er noch bei Bewusstsein ist, indem er die Tasten zur Unterdrückung der Behandlungssequenz betätigt. Werden die Verzögerungstasten nur einmal betätigt, so wird der Behandlungsablauf kurzzeitig verzögert. Werden die Tasten dauerhaft gedrückt, so wird die Behandlungssequenz eingestellt. Sollte der Patient die Tasten nicht oder bei andauerndem Alarm nicht ständig betätigen, so geht das System davon aus, dass der Patient das Bewusstsein verloren hat und leitet die Schocksequenz ein (50).

Sollte die maligne HRST nach erfolgtem Schock weiterhin bestehen, kann die LifeVest die Behandlungssequenz bis zu fünf Mal wiederholen. Bei stabilen VT's kann die LifeVest R-Zacken erkennen und den Schock synchron dazu abgeben, um dadurch die Gefahr zu senken, ein Kammerflimmern auszulösen (48, 51).

### 1.3.3 Limitationen

Da die LifeVest außen am Körper angebracht ist, ist sie im Vergleich zum ICD-System anfälliger für bewegungsabhängige Störungen. Bewegungsinduzierte EKG-Artefakte stehen dabei im Vordergrund. Um dem entgegenzuwirken, überprüft die LifeVest den richtigen Hautkontakt mittels „microampere alternating current“ (48). Der Algorithmus ist darauf abgestimmt, die Ableitung zu präferieren, deren ermittelte Signalqualität besser ist und Störsignale durch Bewegung und schlecht anhaftende Elektroden möglichst effizient als solche zu erkennen (48, 50). Trotzdem kam es im Zuge der Anwendung bei bis zu 0,4-0,6% der Patienten zu einer inadäquaten Schockabgabe (52-54).

Eine weitere Limitation, die in der Literatur diskutiert wird, ist das Fehlen einer Schrittmacherfunktion. Die LifeVest zeichnet zwar Asystolien und Bradykardien (<20/min) auf, besitzt allerdings nicht die Fähigkeit zum antibradykarden Pacing sowie zum antitachykarden Overdrive-Pacing (48, 55).

In der bisher einzigen kontrolliert-randomisierten Studie (RCT) zur LifeVest waren 12,5% der Todesfälle in der WCD-Gruppe auf Asystolien zurückzuführen (53).

Das Tragen eines implantierten Schrittmachers stellt keine Kontraindikation für eine LifeVest-Versorgung dar. Jedoch sollte darauf geachtet werden, dass die Schrittmacherartefakte klein genug sind, damit die LifeVest sie als solche erkennt. Ansonsten könnte das dazu führen, dass das System auch bei einer malignen

Rhythmusstörung den Schrittmacherimpuls als regelmäßige Herzaktion wertet (50, 51). Mindestens ein Fall ist bekannt, bei dem das WCD-Gerät eine polymorphe VT erkannt hat, die Behandlungssequenz aber aufgrund der Schrittmachersignale abgebrochen wurde und der Patient daraufhin verstarb (56). Es wurde auch ein Fall beschrieben, bei dem Schrittmacheraktionen als HRST erkannt wurden. Dabei wurde das Zusammenspiel von breiten P-Wellen sowie breiten QRS-Komplexen aufgrund einer ventrikulären Schrittmacherstimulation bei AVB dritten Grades vom WCD-System als ventrikuläre Rhythmusstörung gewertet. Die Schockabgaben konnten jedoch vom Patienten verhindert werden (57).

Viele Patienten beklagen sich über das Gewicht sowie die Größe der LifeVest und die damit verbundenen Einschränkungen im Alltag. Auch Schlafprobleme durch Fehlalarme und Hautreizungen werden in der Literatur beschrieben. Mangelnder Tragekomfort, Hautprobleme und Schlafstörungen stellen die häufigsten Gründe dar, warum Patienten die LifeVest nicht durchgehend tragen oder die WCD-Versorgung frühzeitig beenden (55). In Studien traten bis zu dreiviertel aller Todesfälle in Zeiträumen auf, in denen das WCD-Gerät nicht am Körper getragen wurde (53).

#### 1.3.4 Indikationen und aktuelle Empfehlungen

Sowohl die europäische als auch die amerikanische Leitlinie zur Prävention von SCD haben sich in den letzten Jahren mit dem Einsatz des WCD-Systems befasst und Empfehlungen für dessen Nutzung ausgesprochen (15, 58, 59).

Eine Zusammenfassende Darstellung der in den Leitlinien genannten möglichen Indikationen für WCD-Systeme wird in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Indikationen und Empfehlungsgrad für die WCD-Nutzung in amerikanischen und europäischen Leitlinien (angelehnt an Cheung et al. 2020 (60))

Risikokonstellation	Indikation	ESC 2015	AHA 2016	AHA 2017
Eingeschränkte LVEF und erhöhtes Risiko für SCD	Überbrückung bis zur Transplantation	IIb LoE C	IIa LoE C	IIb LoE B-NR
	Überbrückung bis zur ICD Implantation	IIb LoE C	IIa LoE C	IIa LoE B-NR
	Peripartale Kardiomyopathie	IIb LoE C		
	Aktive Myokarditis	IIb LoE C		IIb LoE B-NR
	Inflammatorische Kardiomyopathie mit elektrischer Instabilität	IIa LoE C		
	Neu diagnostizierte NICM		IIb LoE C	IIb LoE B-NR
	Sekundäre Kardiomyopathie		IIb LoE C	
	Systemische Infektion			IIb LoE B-NR
Myokardinfarkt < 40 Tage	LVEF < 35%	IIb LoE C	IIb LoE C	IIb LoE B-NR
	Vorbestehende Linksventrikuläre Dysfunktion	IIb LoE C		
	Inkomplette Revaskularisation	IIb LoE C		
	Ventrikuläre HRST > 48h nach Beginn des ACS	IIb LoE C		
	Auftreten polymorpher VT oder VF	IIb LoE C		
Revaskularisation < 90 Tage	LVEF ≤ 40%			IIb LoE B-NR

Laut der aktuellen Leitlinie der ESC zum Management von Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen und zur Prävention von SCD aus dem Jahr 2015 kann eine WCD-Versorgung erwogen werden, wenn erwachsene Patienten mit eingeschränkter LVEF ein temporär erhöhtes Risiko aufweisen, aufgrund eines arrhythmischen Events zu versterben, gleichzeitig jedoch nicht für eine ICD-Implantation in Frage kommen. Zudem kann eine WCD-Verschreibung auch bei Patienten erwogen werden, welche innerhalb der letzten 40 Tage einen Myokardinfarkt erlitten haben, falls diese gewisse Kriterien erfüllen (15) (siehe Tabelle 2).

Die Empfehlungen der American Heart Association (AHA) zum Einsatz von WCD-Systemen aus dem Jahr 2016 legen eine WCD-Nutzung nahe, wenn eine klare Indikation zur ICD-Versorgung besteht, diese aber vorübergehend unterbrochen werden muss oder temporär kontraindiziert ist. Ebenso kann die Verwendung eines WCD-Systems bei der Überbrückung von Zeiträumen mit erhöhtem SCD-Risiko erwogen werden. Entweder wenn eine endgültige Versorgung (z.B. Transplantation) erwartet wird oder wenn das Risiko im Laufe der Zeit bzw. durch adäquate Therapie gesenkt werden kann. Des Weiteren erwähnt die AHA, dass Situationen, in denen ICD-Systeme zu einer Verringerung von SCD führten, aber die Gesamtsterblichkeit senkten, ein zusätzliches Anwendungsgebiet von WCD-Systemen darstellen können. Nicht empfohlen wird der Einsatz von WCD-Systemen hingegen, falls das Risiko für Arrhythmien von anderen Risiken überschattet wird, vor allem, wenn die voraussichtliche Lebenserwartung 6 Monate nicht übersteigt (59).

In den 2017 erschienenen amerikanischen Leitlinien zur Prävention von SCD wird die Verwendung eines WCD-Systems empfohlen, falls ein bereits implantierter ICD temporär entfernt werden muss und der Patient in der Vergangenheit ventrikuläre Rhythmusstörungen erlitten hat oder falls Patienten mit erhöhtem Risiko für SCD nicht für eine ICD-Versorgung in Frage kommen (58).

Aufgrund der mangelnden Datenlage zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung (Level of Evidence B-NR bis C), insbesondere durch das Fehlen randomisiert-kontrollierter Studien, sprachen sowohl die ESC als auch die AHA nur schwache bis moderate Empfehlungen zur WCD-Nutzung aus (15, 58, 59).

Die aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zum Einsatz von WCD-Systemen aus dem Jahr 2019 befürworten den WCD-Einsatz nach ICD-Explantation oder temporärer ICD-Kontraindikation sowie beim Vorliegen einer kardialen

Sarkoidose oder einer peripartalen Kardiomyopathie. Die Indikation zur WCD-Nutzung soll bei ischämischer sowie dilatativer Kardiomyopathie jedoch zurückhaltend und nach individueller Risikoabwägung gestellt werden (61).

### 1.3.5 Aktueller Stand der Forschung

Derzeit (Stand 2020) gibt es nur eine randomisiert-kontrollierte Studie zum Einsatz von WCD-Systemen. Beim sogenannten „Vest Trial“ wurde der Nutzen der LifeVest bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt untersucht. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Verwendung von einem WCD-System in diesem Zusammenhang keinen Überlebensvorteil erbrachte (53). Der Großteil der Studiendaten zum Einsatz von WCD-Systemen entspringt retrospektiv durchgeführten Studien. Diese reichen von der Beschreibung einzelner Fälle bis zur Auswertung von Nutzungsdaten eines ganzen Landes (54, 62). Einige dieser Studien untersuchten spezielle Patientengruppen oder Indikationen der LifeVest genauer. Dazu gehören: Patienten unmittelbar nach koronarer Revaskularisation (63), Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie (64), peripartale Kardiomyopathien (65, 66) und der Einsatz bei Kindern (67). All diese Studien zogen positive Bilanzen aus der WCD-Nutzung und sprachen sich für die Planung von prospektiven und randomisiert-kontrollierten Studien aus, um die positiven Erfahrungen in diesem Kontext verifizieren zu können.

Es gibt bisher eine kleine Zahl prospektiv angelegter Studien, die konsekutiv alle Patienten mit WCD-Verschreibung, unabhängig der Indikation, einschlossen. Die Autoren dieser Studien waren der Ansicht, dass die Ergebnisse einen Nutzen der LifeVest zur Überbrückung von Zeiträumen mit erhöhtem SCD-Risiko, in denen eine ICD-Implantation nicht indiziert ist, nahelegten (52, 68).

Insgesamt besteht jedoch noch Forschungsbedarf, um den Stellenwert der LifeVest für die Überbrückung von Zeiträumen mit erhöhtem SCD-Risiko bei verschiedenen Krankheitsbildern genauer differenzieren und bewerten zu können. Auch fehlen bislang zuverlässige Indikatoren, die eine Risikostratifikation im Hinblick auf das Auftreten maligner HRST ermöglichen.

Ziel dieser Arbeit war es, das Auftreten von HRST in verschiedenen Diagnosegruppen mit leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie zu untersuchen, mögliche Parameter für



eine SCD-Risikobewertung zu identifizieren und Einflussfaktoren auf die zeitliche Dynamik der Herzinsuffizienz zu erfassen.

## **1.4 Fragestellung**

### **Hauptfragestellung:**

Welche Patienten mit Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz profitieren von einer WCD-Nutzung im Hinblick einer Reduktion des Risikos für SCD?

### **Sekundärfragen:**

- Hat die Ätiologie der Herzinsuffizienz Einfluss auf das Auftreten von Herzrhythmusstörungen?
- Gibt es Unterschiede hinsichtlich Vorerkrankungen, kardialer Funktions- und Laborparameter zwischen Patienten mit und ohne detektierte ventrikuläre Rhythmusstörungen im Beobachtungszeitraum?
- Gibt es Parameter, die sich für die Risikostratifizierung von Patienten mit malignen HRST in dieser Studienpopulation eignen?
- Wie viele Patienten mit initial hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod weisen nach WCD-Nutzung keine Indikationen zur ICD-Implantation mehr auf?
- Wie unterscheidet sich die Änderung der LVEF über den Verlauf der WCD-Nutzung je nach Herzinsuffizienzätiologie?

## 2. Material und Methodik

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie, bei der die klinischen Daten aus bereits bestehenden Datenbanken, wie den klinischen Informationssystemen SAP® und CARDAS® sowie dem LifeVest®-Network von ZOLL®, extrahiert und analysiert wurden. Dabei wurden die ethischen Richtlinien aus der Deklaration von Helsinki (69) sowie die Datenschutzleitlinien der Charité berücksichtigt. Die Studie erhielt im Vorfeld ein positives Votum durch den Ethikausschluss 4 der Ethikkommission Charité am Campus Benjamin Franklin (Ethiknummer EA4/117/17).

### 2.1 Studienpopulation

Mittels der Online-Datenbank der Firma ZOLL®, wurde eine Liste aller Patienten generiert, welche von Januar 2009 bis Dezember 2017 an der Klinik für Kardiologie am Campus Benjamin Franklin, der Charité - Universitätsmedizin Berlin, mit einem WCD-System (LifeVest®) der genannten Firma ausgestattet wurden. Im Abgleich mit der elektronischen Patientenakte der Charité wurden die Patienten dieser Liste anschließend nach dem Kriterium einer bestehenden Herzinsuffizienz selektiert.

#### Einschlusskriterien:

- Der/Die Patient/in wurde im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2017 am Campus Benjamin Franklin der Charité mit einem WCD-System (LifeVest®) ausgestattet.
- Der/Die Patient/in hatte zum Zeitpunkt der Verschreibung des WCD-Systems klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz, entsprechend einer HFrEF, HFmrEF oder HFpEF (vgl. Kapitel 1.2.1)
- Der/Die Patient/in war zum Zeitpunkt der Verschreibung des WCD-Systems volljährig.

#### Ausschlusskriterien:

- Der/Die Patient/in war zum Zeitpunkt der Verschreibung des WCD-Systems minderjährig.
- Der/Die Patient/in hat eine Mindesttragedauer von einem Tag nicht erreicht.

## 2.2 Studienendpunkte

Die Studienendpunkte unserer Untersuchung waren:

- 1) Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen während der Nutzung eines WCD-Systems
- 2) Auftreten von adäquaten oder inadäquaten Schockabgaben durch das WCD-System
- 3) Tod durch kardiale Ursache bei WCD-Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes
- 4) Tod jeglicher Ursache innerhalb des Beobachtungszeitraumes
- 5) Untersuchung der zeitlichen Dynamik der Herzinsuffizienz anhand der Veränderung der klinischen Parameter bei Ende der WCD-Versorgung und zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Vorstellung (Stand: Januar 2018)
- 6) Implantation eines ICD-Systems nach WCD-Tragezeit
- 7) Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen nach dem Ende der WCD-Nutzung

## 2.3 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden die Online-Datenbank der Firma ZOLL® sowie die Patientenakte der Charité verwendet. Der Online-Datenbank wurden die LifeVest®-spezifischen Daten, insbesondere alle aufgezeichneten Alarme und Elektrokardiogramme entnommen, die während der Tragezeit automatisch oder manuell durch den Patienten gespeichert worden sind. Daten zur Erstvorstellung, erfolgter Diagnostik, klinischem Verlauf und Nachsorge der Patienten wurden aus der Patientenakte der Charité extrahiert und anonymisiert in tabellarischer Form dokumentiert.

### 2.3.1 Erhobene Parameter aus der elektronischen Patientenakte der Charité

Aus den klinischen Informationssystemen SAP® und CARDAS® wurden die für die Verschreibung des WCD-Systems ausschlaggebenden Diagnosen, Datumsangaben für die Berechnung von Behandlungsdauer und Beobachtungszeitraum sowie klinische Daten entnommen. Letztere wurden für drei verschiedene Zeiträume erfasst. Diese

Zeiträume entsprechen dem initialen Krankenhausaufenthalt, der Zeitspanne von der Anpassung bis zur Rückgabe der LifeVest® und der Zeitspanne vom Ablegen der LifeVest® bis zur letzten klinischen Reevaluation des Patienten in der Klinik. Nachfolgend sind die erhobenen klinischen Parameter gelistet.

Soziodemographische Daten: Alter, Geschlecht

Körpermaße: Gewicht, Größe

Kardiologische Grunderkrankungen: stattgehabte Myokardinfarkte, KHK, Kardiomyopathien, NYHA-Klassifikation, Myokarditis, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, AVB, Sinuatrialer-Block (SA-Block), Sick-Sinus-Syndrom, ventrikuläre Rhythmusstörungen, AHT, pulmonale Hypertonie (PHT)

Allgemeine Grunderkrankungen: Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Anämie, Schlafapnoe

Diagnostische Maßnahmen:

- Labor: hochsensitives Troponin T (TnT-hs), Brain Natriuretic Peptid (BNP), N-terminales pro Brain Natriuretic Peptid (NTproBNP), geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Kreatinkinase Muscle-Brain type (CK-MB)
- EKG: Rhythmus, Herzfrequenz, Linksschenkelblock (LSB), linksanteriorer Hemiblock (LAHB), Rechtsschenkelblock (RSB), inkompletter Rechtsschenkelblock (IRSB)
- Echokardiogramm: Klappenvitien, morphologische Auffälligkeiten, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), linksatriales Volumen (LAV), LVEF, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)
- Kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT): Gadolinium-Early-Enhancement, Gadolinium-Late-Enhancement, T2 Signalanhebung, LVEF
- Koronarangiographie
- elektrophysiologische Untersuchung (EPU)
- Myokardbiopsie: Diagnose, Virennachweis, Virenlast, virale Replikationszeichen, histopathologische Marker, Fibrosen, Nekrosen

Therapeutische Maßnahmen:

- Medikamentöse Therapien: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonist (AT1-Antagonist),

Aldosteronantagonist, Beta-Blocker, andere Antiarrhythmika, Ivabradin, Diuretika, Neprilysin-Inhibitor

- Interventionelle und operative Maßnahmen: Stenteinlagen, Ablationen, Koronarbyässe, Herztransplantationen, Einsetzung von linksventrikulären assisting devices (LVAD), Implantationen oder Explantationen von ICD bzw. kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator oder Schrittmacher (CRT-D/P)
- Myokarditis-spezifische Therapien: Immunsuppression, antivirale Therapie

### 2.3.2 Erhobene Parameter aus der ZOLL® Online-Datenbank

Datum der Anpassung der LifeVest®, Datum der Abgabe der LifeVest®, Tragedauer, tägliche Tragezeit, Anzahl der Aufzeichnungen eingeteilt nach Aufnahmetyp (Automatisch/Manuell/Asystolie), Datum der Aufzeichnungen, Einstellungen der LifeVest® zum Zeitpunkt der Aufzeichnungen sowie das zugehörige EKG.

## 2.4 Rhythmusanalyse

Alle von der LifeVest® aufgezeichneten Elektrokardiogramme sind online im LifeVest®-Network durch den behandelnden Arzt einsehbar. Alle Elektrokardiogramme wurden je nach Grund für die jeweilige Anfertigung automatisch einem von fünf Aufnahmetypen (Baseline/Manuell/Automatisch/Treatment/Asystolie) zugeordnet. Als Baseline ist das EKG definiert, welches bei Anpassung der LifeVest® für jeden Patienten aufgezeichnet wird. Dieses soll den normalen Grundrhythmus des Patienten darstellen und kann für spätere Vergleiche herangezogen werden, falls eine künftige Aufzeichnung nicht eindeutig beurteilbar sein sollte. Die Patienten haben zudem die Möglichkeit, selbst Aufzeichnungen zu starten, falls sie eine Herzrhythmusstörung vermuten, um diese später beurteilen lassen zu können. Diese EKGs werden als „manuelle Events“ klassifiziert. Die verbleibenden drei Aufnahmetypen werden von der LifeVest® selbst initiiert. Stellt das WCD-System eine Rhythmusstörung fest, so wird diese als „automatisches Event“ gespeichert. Sollte es im Zuge einer detektierten Rhythmusstörung zu einer Schockabgabe kommen, so wird die dazugehörige Aufzeichnung als „Treatment Event“ abgespeichert. Ist keine Herzaktion messbar, wird

diese Aufnahme als „Asystolie Event“ gesichert. Das Erkennen einer Herzrhythmusstörung, das Einsetzen des Alarms, die Abgabe eines Schocks sowie das Einschreiten des Patienten durch das Drücken der Tasten zur Verzögerung der Therapieeinleitung, werden unter Verwendung von Symbolen im EKG vermerkt (Abbildung 1).

Alle über den Zeitraum von Januar 2009 bis einschließlich Dezember 2017 entstandenen Aufzeichnungen der selektierten Patienten wurden in Anwesenheit eines Oberarztes für Kardiologie mit dem Schwerpunkt Rhythmologie ausgewertet. Der Fokus lag dabei auf der Identifizierung und Klassifikation von ventrikulären Rhythmusstörungen und dem Verhalten des WCD-Systems bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Aufzeichnung.



Abbildung 1: EKG-Beispiele für die Detektion einer Rhythmusstörungen [1], Initiierung eines Alarms [2], Abgabe eines Schocks [3] durch die LifeVest und manuelle Verzögerung einer Schockabgabe durch den Patienten [4].

## 2.5 Statistisches Analyseverfahren

Metrische Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, nominale Variablen in absoluten und relativen Häufigkeiten. Aufgrund dessen, dass die meisten quantitativen Messungen nicht normalverteilt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test für

den Vergleich unabhängiger Gruppen und der Spearman Korrelationskoeffizient für Assoziationen zwischen quantitativen Variablen benutzt.

Kategorische Daten wurden mittels  $\chi^2$ -test verglichen. Der Wilcoxon-Test wurde für den Vergleich verbundener, nicht normalverteilter Stichproben verwendet. Einfache und multiple logistische Regressionsanalysen wurden mittels Odds Ratios und Konfidenzintervallen dargestellt.

Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS® (Version 25) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenselektion und zugrundeliegende Diagnose

Im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2017 wurden insgesamt 259 Patienten mit Herzinsuffizienz am Campus Benjamin Franklin der Charité auf Basis verschiedener Indikationen mit einem WCD-System ausgestattet. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Verschreibung der LifeVest volljährig. 12 Patienten wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen, da sie die LifeVest weniger als einen Tag lang getragen haben.

Die übrigen 247 Patienten hatten aufgrund unterschiedlicher kardialer Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für SCD, weshalb ihnen eine LifeVest angepasst wurde. Die häufigsten Diagnosen, die zur Verschreibung einer LifeVest führten, waren ischämische Kardiomyopathien (n = 85; 34,4%), dilatative Kardiomyopathien (n = 81; 32,8%) und inflammatorische Kardiomyopathien bzw. Myokarditiden (n = 60; 24,3%). Seltenerer Grunderkrankungen, die zur Verschreibung einer LifeVest geführt haben, waren genetische Kardiomyopathien (GCM) (n = 9; 3,6%), die zeitweilige Explantation eines ICD aufgrund eines lokalen oder systemischen Infektionsgeschehens (n = 8; 3,2%), peripartale Kardiomyopathien (n = 2; 0,8%) und hypertrophe Kardiomyopathien (HCM) (n = 2; 0,8%) (siehe Abbildung 2).

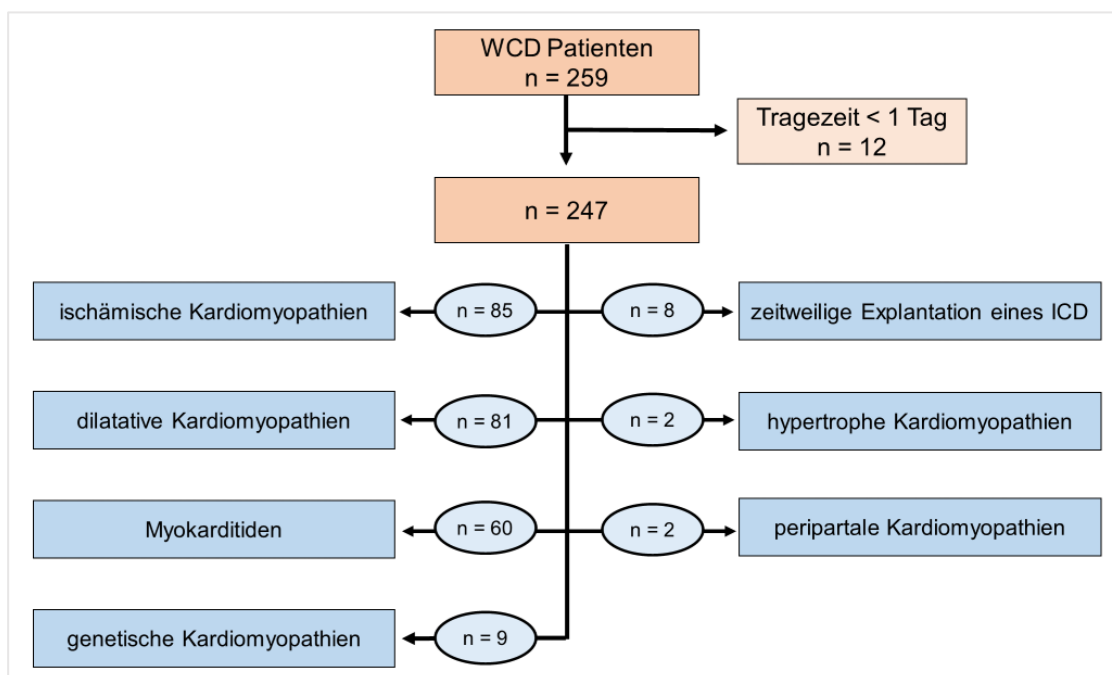


Abbildung 2: Patientenselektion und Diagnosegruppen



## 3.2 Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs

Die 247 Patienten waren im Durchschnitt  $56 \pm 15$  Jahre alt und der überwiegende Teil des Patientenkollektivs war männlich ( $n = 202$ , 82%). Zudem war das Kollektiv mit einem mittleren Body Mass Index (BMI) von  $27 \pm 5 \text{ kg/m}^2$  übergewichtig. 81% der Patienten ( $n = 166$  von 204) berichteten bei der initialen Hospitalisierung über eine Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend einer NYHA-Klassifikation  $\geq 2$ .

Im Zuge der Datenerhebung wurde das Vorliegen einiger Vorerkrankungen (siehe Kapitel 2.3.1) miterfasst. Die am häufigsten erfassten Nebenerkrankungen in der Studienpopulation waren: arterielle Hypertonie ( $n = 131$ ; 53%), Niereninsuffizienz (NI) ( $n = 75$ ; 30%), Vorhofflimmern (VHF) ( $n = 59$ ; 24%) und Diabetes Mellitus ( $n = 56$ ; 23%).

Im initialen EKG wiesen 200 Patienten (82,6%) einen Sinusrhythmus mit einer durchschnittlichen Frequenz von  $85 \pm 23$  Schlägen pro Minute auf. Die restlichen Patienten stellten sich mit Vorhofflimmern ( $n = 38$ ; 15,4%) vor. Eine Ausnahme bildete ein Patient (0,4%), bei dem das Aufnahme-EKG eine hämodynamisch stabile anhaltende VT dokumentierte. Bei 4 Patienten (1,6%) war das initiale EKG nicht in der elektronischen Patientenakte vermerkt.

Das durchschnittliche TnT-hs im Aufnahmelaor war mit  $401 \pm 918 \text{ ng/l}$ , bei einem von Labor angegebenen Referenzbereich von  $< 50 \text{ ng/l}$ , erhöht. Ebenso erhöhte Laborparameter waren NTproBNP mit durchschnittlich  $6642 \pm 9963 \text{ ng/l}$  und CK-MB mit  $60 \pm 115 \text{ U/l}$  im Mittel.

Alle Patienten wurden während des initialen Krankenhausaufenthaltes echokardiographisch untersucht. Im Schnitt war die linksventrikuläre Funktion mit einer Ejektionsfraktion von  $32 \pm 14\%$  stark reduziert und der linke Ventrikel geringgradig dilatiert (LVEDD  $61 \pm 9 \text{ mm}$ ). Die rechtsventrikuläre Funktion lag im Mittel im Normbereich (TAPSE  $20 \pm 5 \text{ mm}$ ).

Eine Übersichtsdarstellung der Baseline-Charakteristika der Patienten ist in Tabelle 3 gelistet.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Studienkohorte (n=247)

Parameter	Wert	Parameter	Wert
Alter in Jahren, $\bar{x} \pm SD$	55,9 $\pm$ 15,0	EKG bei Aufnahme	
Weibliches Geschlecht, n (%)	45 (18,2)	Rhythmus	
BMI, kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm SD$	27,2 $\pm$ 5,1	Sinusrhythmus, n (%)	200 (81,0)
NYHA bei Diagnosestellung		VHF/Flutter, n (%)	38 (15,4)
I, n (%)	38 (15,4)	Pacing, n (%)	4 (1,6)
II, n (%)	61 (24,7)	VT, n (%)	1 (0,4)
III, n (%)	87 (35,2)	fehlend, n (%)	4 (1,6)
IV, n (%)	18 (7,3)	Frequenz, bpm, $\bar{x} \pm SD$	85 $\pm$ 23
Fehlend, n (%)	43 (17,4)	Blockbilder	
Vor- und Begleiterkrankungen		LSB, n (%)	56 (22,7)
AHT, n (%)	131 (53,0)	LAHB, n (%)	15 (6,1)
PHT, n (%)	8 (3,2)	RSB, n (%)	23 (9,3)
NI, n (%)	75 (30,4)	IRSB, n (%)	1 (0,4)
Anämie, n (%)	40 (16,2)	Aufnahmelabor	
DM, n (%)	56 (22,7)	TnT-hs, ng/l, $\bar{x} \pm SD$	400,9 $\pm$ 918,0
COPD, n (%)	34 (13,8)	NTproBNP, ng/l, $\bar{x} \pm SD$	6641,8 $\pm$ 9963,2
OSAS, n (%)	5 (2,0)	CK-MB, U/l, $\bar{x} \pm SD$	60,4 $\pm$ 115,2
KHK	113 (45,7)	eGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm SD$	67,2 $\pm$ 21,3
I, n (%)	39 (15,8)	Echokardiographie bei Aufnahme	
II, n (%)	27 (10,9)	LVEF, %, $\bar{x} \pm SD$	31,9 $\pm$ 13,9
III, n (%)	47 (19,0)	LAV, ml, $\bar{x} \pm SD$	87,6 $\pm$ 37,1
VHF	59 (23,9)	LVEDD, mm, $\bar{x} \pm SD$	60,5 $\pm$ 8,8
Paroxysmal, n (%)	29 (11,7)	TAPSE, mm, $\bar{x} \pm SD$	19,8 $\pm$ 5,0
Persistierend, n (%)	27 (10,9)	Medikamente bei Entlassung	
Permanent, n (%)	3 (1,2)	ACE-Hemmer, n (%)	193 (78,1)
Vorhofflattern, n (%)	17 (6,9)	AT1-Antagonisten, n (%)	40 (16,2)
AVB	25 (10,1)	$\beta$ -Blocker, n (%)	233 (94,3)
I, n (%)	20 (8,1)	Aldosteronantagonisten, n (%)	192 (77,7)
II, n (%)	2 (0,8)	Diuretika, n (%)	208 (84,2)
III, n (%)	3 (1,2)	Ivabradin, n (%)	19 (7,7)
Sick-Sinus-Syndrom, n (%)	3 (1,2)	Nepriylisin-Antagonisten, n (%)	4 (1,6)
Z.n. Myokardinfarkt		Dauer der initialen Hospitalisierung	
Vor > 40 Tagen, n (%)	24 (9,7)	In Tagen, $\bar{x} \pm SD$	10,7 $\pm$ 8,7
Vor < 40 Tagen, n (%)	54 (21,9)		
Ventrikuläre HRST in der Vorgeschichte			
nsVT, n (%)	41 (16,6)		
VT, n (%)	37 (15,0)		
VF, n (%)	19 (7,7)		

### 3.3 WCD - Daten Zusammenfassung

#### 3.3.1 LifeVest - Tragedauer

Die WCD-Tragedauer variierte stark zwischen den einzelnen Patienten und umfasste eine Spanne von 2 bis 381 Tagen. Die durchschnittliche Verschreibungsdauer der LifeVest im Gesamtkollektiv entsprach  $70 \pm 56$  Tagen. Dabei trugen die Patientin das WCD-System im Schnitt für  $20,5 \pm 4,4$  Stunden am Tag, wobei auch hier eine breite Nutzungsspanne von 2,96 bis 23,98 Stunden täglich zu beobachten war. Summiert über alle Patienten ergab sich eine kumulative Gesamttragezeit von 47,6 Jahren.

Sowohl bei der Anzahl der Tragetage als auch bei der täglichen Nutzung der LifeVest ließ sich ein Unterschied abhängig vom Alter des Patienten feststellen. So zeigte sich eine statistisch signifikante schwach-negative Korrelation ( $R = -0,24$ ;  $p < 0,001$ ) zwischen dem Patientenalter und der Anzahl der Tragetage. Demnach sank die Anzahl der Tragetage mit zunehmendem Alter des Patienten (Abbildung 3).

Umgekehrt verhielt es sich mit der täglichen Tragedauer. Dort war eine schwache positive Korrelation ( $R = 0,28$ ;  $p < 0,001$ ) zwischen dem Patientenalter und der täglichen Nutzung des WCD-Systems zu verzeichnen. Folglich stieg die Nutzungszeit mit steigendem Alter des Patienten (Abbildung 4).

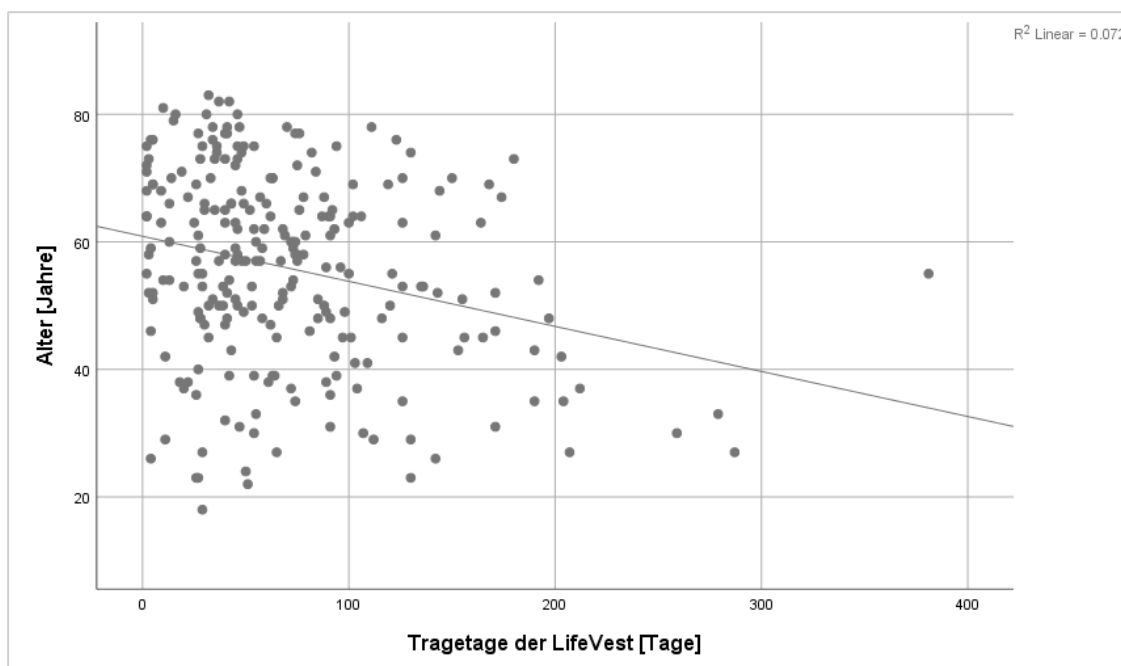


Abbildung 3: Korrelation zwischen Patientenalter und Dauer der LifeVest-Nutzung

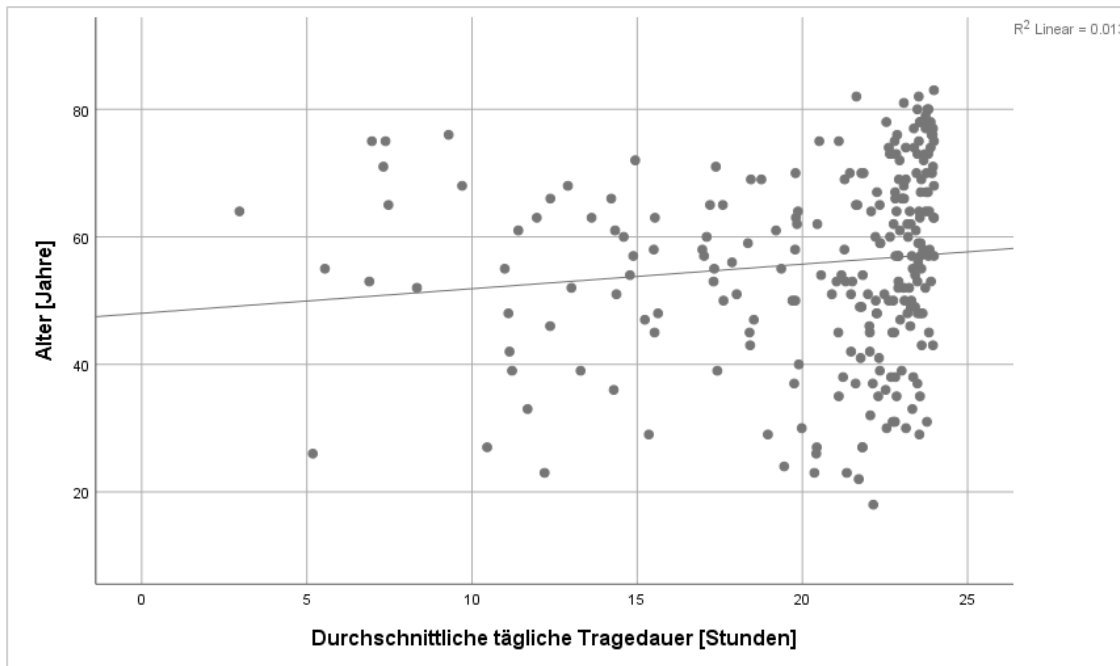


Abbildung 4: Korrelation zwischen Patientenalter und täglicher LifeVest-Nutzung

### 3.3.2 LifeVest - Aufzeichnungen

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 6637 Events dokumentiert, im Schnitt  $27 \pm 104$  pro Patient. 4% ( $n = 285$ ) der Events waren Baseline Aufzeichnungen, die der Dokumentation des Grundrhythmus und als Vergleichsbasis für die Interpretation künftiger Aufzeichnungen dienen. Der Anteil an Aufzeichnungen, die Patienten selbst initiiert haben, belief sich auf 22% ( $n = 1440$ ). 74% ( $n = 4912$ ) der Aufzeichnungen wurden automatisch durch die LifeVest initiiert. 18 Aufzeichnungen davon wurden aufgrund einer vermuteten Asystolie gestartet. 2 Aufzeichnungen enthielten eine Therapiesequenz, die zur Abgabe eines adäquaten Schocks führte. Es wurden keine inadäquaten Schocks verzeichnet.

### 3.3.3 LifeVest - Alarme

Da eine automatische Aufzeichnung nur dann erfolgt, wenn das WCD-System einen gefährlichen Rhythmus vermutet, wird diese immer von einem Alarm begleitet. Demnach wurde 4912 Mal ein Alarm ausgelöst. 98,9% ( $n = 4856$ ) dieser Alarme waren nicht auf eine maligne Herzrhythmusstörung oder eine Asystolie zurückzuführen. Die häufigsten

Ursachen für Fehlalarme waren Bewegungsartefakte, nicht ausreichende Signalstärke und schnell übergeleitetes Vorhofflimmern mit bestehender Störung der kardialen Reizweiterleitung, wie beispielsweise bei Vorliegen eines Links- oder Rechtsschenkelblocks.

### **3.4 Studienergebnisse zum Ende der WCD-Nutzung**

#### **3.4.1 Ventrikuläre Rhythmusstörungen und Mortalität während der WCD-Tragezeit**

Die Auswertung der WCD-Aufzeichnungen ergaben, dass 17 Patienten (6,8%) Episoden von ventrikulären Rhythmusstörungen aufwiesen. Insgesamt wurden 61 ventrikuläre Rhythmusstörungen vom WCD-System registriert. Davon entfielen 37 auf Episoden von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien (nsVT), 23 auf anhaltende ventrikuläre Tachykardien und eine auf Kammerflimmern. Das entspricht einer Ereignisfrequenz von 128 Episoden ventrikulärer Rhythmusstörungen pro 100 Patientenjahre. Davon sind 78 Episoden nsVT, 48 Episoden anhaltende VT und 2 Episoden VF. Die Defibrillationsrate in dieser Kohorte betrug 4,2 pro 100 Patientenjahre.

In zwei Fällen (3%) endete die von der LifeVest initiierte Therapiesequenz mit der Abgabe eines adäquaten Schocks. Ein Patient erhielt eine einmalige Defibrillation mit 150J zwei Tage nach WCD-Anpassung aufgrund eines registrierten Kammerflimmerns mit einer Herzfrequenz von 375 Schlägen pro Minute, wodurch das Kammerflimmern nach 68 Sekunden erfolgreich in den Sinusrhythmus zurückgeführt werden konnte. Der Patient hatte die LifeVest aufgrund der Erstdiagnose einer DCM mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung (LVEF 12%) erhalten. Eine ICM konnte mittels Koronarangiographie ausgeschlossen werden. Im kardialen MRT zeigten sich Bereiche mit Gadolinium-Late-Enhancement, die entnommenen Myokardbiopsien waren jedoch unauffällig.

Der andere Schock erfolgte drei Tage nach Beginn der WCD-Nutzung aufgrund einer VT mit einer Frequenz von 270 Schlägen pro Minute, die nach einer Dauer von 54 Sekunden erfolgreich durch einmalige Kardioversion mit 150J terminiert werden konnte. Bei diesem Patienten bestand die Indikation zur WCD-Versorgung aufgrund einer vorbekannten ICM

mit neu aufgetretener Einschränkung der linksventrikulären Funktion (LVEF 30%). In beiden Fällen wurde die Schockabgabe nicht durch ein Eingreifen seitens des Patienten verzögert, was für die hämodynamische Relevanz der Episoden bzw. das Vorliegen einer Bewusstlosigkeit spricht. Beide Patienten wurden unmittelbar nach der Defibrillation hospitalisiert und erhielten sekundärprophylaktisch einen ICD.

Es kam in diesem Patientenkollektiv nicht zur Abgabe inadäquater Schocks.

In 49 Fällen (80%) wurde die Schockabgabe zurückgehalten. Entweder erfolgte eine Spontankonversion in den Grundrhythmus, innerhalb des von der LifeVest eingeräumten Reaktionszeitraumes von ca. 25 Sekunden, oder die Schockabgabe wurde aktiv durch den Patienten verhindert, da dieser noch bei Bewusstsein war und die Verzögerungstaste bis zur spontanen Terminierung der Rhythmusstörung gedrückt halten konnte. 29 Aufzeichnungen enthielten nsVT-Episoden mit einer durchschnittlichen Frequenz von  $194 \pm 25$  Schlägen pro Minute und einer mittleren Dauer von  $12 \pm 8$  Sekunden. 20 WCD-Elektrokardiogramme zeigten ventrikuläre Tachykardien mit einer durchschnittlichen Frequenz von  $188 \pm 36$  Schlägen pro Minute und einer mittleren Dauer von  $67 \pm 39$  Sekunden.

10 Episoden (17%) ventrikulärer Rhythmusstörungen wurden nicht automatisch vom WCD-System detektiert. In diesen Fällen wurden die Aufzeichnungen, welche die Rhythmusstörungen erfassten, von den Patienten selbst initiiert. Beim Großteil handelte es sich dabei um nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien ( $n = 8$ ; 80%). Darunter befanden sich allerdings auch zwei Episoden (20%) von anhaltenden ventrikulären Tachykardien. Allen gemein war, dass die Frequenzen der Rhythmusstörungen, mit durchschnittlich  $142 \pm 20$  Schlägen pro Minute, unterhalb der voreingestellten Detektionsgrenze der LifeVest lagen.

18 Aufzeichnung wurden von der LifeVest aufgrund einer vermuteten Asystolie initiiert. Bei der Auswertung dieser Aufzeichnungen bestätigte sich dieser Verdacht in keinem der Fälle. Es zeigte sich in allen Aufzeichnungen lediglich eine starke Abschwächung des registrierten elektrischen Signals.

3 Patienten (1,2%) dieser Studienkohorte verstarben während der Nutzungsperiode der LifeVest, jedoch keiner an einem arrhythmischen Ereignis. Ein Patient verstarb aufgrund

eines akuten Linksherzversagens, ein Patient an einer Hypoxie im Rahmen eines Aspirationsereignisses und ein Patient mit metastasiertem Bronchialkarzinom verstarb durch respiratorisches Versagen.

### 3.4.2 Unterschiede der Baseline-Charakteristika bei Patienten mit und ohne HRST während der WCD-Nutzung

Es zeigten sich in dieser Arbeit keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Auftrittswahrscheinlichkeit von anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien in den verschiedenen Diagnosegruppen. Jedoch traten nsVT-Ereignisse häufiger bei Patienten mit genetischer Kardiomyopathie und bei Patienten mit temporärer ICD-Explantation auf ( $p = 0,006$ ).

Bei der Gegenüberstellung von Patienten, mit und ohne dokumentierte nsVT-, VT- und/oder VF-Ereignisse während der WCD-Nutzung, zeigten sich keine Unterschiede im Hinblick auf das Patientenalter, die Geschlechtsverteilung, das Ausmaß der initial angegebenen Beschwerden, die Dauer der initialen Hospitalisierung sowie die echokardiografisch bestimmten Parameter.

Allerdings zeigten sich, bei der Betrachtung von Vorerkrankungen, initialem EKG, medikamentöser Einstellung und WCD-Trageverhalten, Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

So hatten Patienten, die eine maligne Rhythmusstörung entwickelten, signifikant häufiger Diabetes Mellitus als Vorerkrankung (47,1% vs. 20,9%;  $p = 0,013$ ) und VT-Ereignisse in der Anamnese (35,3% vs. 13,5%;  $p = 0,015$ ). Ebenso wiesen diese Patienten häufiger eine Niereninsuffizienz auf (58,8% vs. 28,3%;  $p = 0,008$ ), was sich in der dokumentierten eGFR widerspiegelte ( $53,3 \pm 24,3$  vs.  $68,1 \pm 20,8$ ;  $p = 0,035$ ).

Die Unterschiede im initial angefertigten EKG zwischen Patienten mit und ohne Auftreten von malignen Rhythmusstörungen begrenzten sich auf die anfänglich gemessene Herzfrequenz. Diese war bei Patienten, die später eine Rhythmusstörung entwickelten niedriger als in der Gruppe ohne Rhythmusstörungen ( $71,0 \pm 16,9$  vs.  $86,0 \pm 23,4$  Schläge pro Minute;  $p = 0,006$ ).

Hinsichtlich der medikamentösen Einstellung hatten Patienten, die eine Rhythmusstörung entwickelten, signifikant seltener einen ACE-Hemmer (58,8% vs. 79,9%;  $p = 0,041$ ) und einen Aldosteronantagonisten (52,9% vs. 79,9%;  $p = 0,010$ ) im

Therapieschema. Eine multiple logistische Regressionsanalyse identifizierte das Vorliegen einer Niereninsuffizienz (OR 3,47; CI 1,13-10,66;  $p = 0,030$ ) sowie die bei Aufnahme gemessene Herzfrequenz (OR 0,96; CI 0,93-0,99;  $p = 0,016$ ) als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer HRST in dieser Studienpopulation. Insgesamt trugen Patienten mit aufgezeichneter Rhythmusstörung die LifeVest über einen längeren Zeitraum ( $108,4 \pm 69,5$  Tage vs.  $67,6 \pm 54,8$  Tage;  $p = 0,008$ ) und auch die tägliche Nutzung war höher als in der Vergleichsgruppe ( $22,1 \pm 3,1$  Stunden/Tag vs.  $20,3 \pm 4,5$  Stunden/Tag;  $p = 0,037$ ).

Eine ausführliche Gegenüberstellung wird in Tabelle 4 dargestellt.



Tabelle 4: Gegenüberstellung von Baseline-Parametern bei Patienten mit und ohne dokumentierte Rhythmusstörung während der WCD-Nutzung.

Parameter	HRST <sup>†</sup>		p-Wert
	Ja n = 17	Nein n = 230	
Alter in Jahren, $\bar{x} \pm SD$	56,0 $\pm$ 18,3	55,9 $\pm$ 14,8	0,770
Weibliches Geschlecht, n (%)	2 (11,8)	43 (18,7)	0,475
BMI, kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm SD$	27,9 $\pm$ 5,9	27,2 $\pm$ 5,1	0,794
NYHA bei Diagnosestellung			0,453
I, n (%)	5 (29,4)	33 (14,3)	
II, n (%)	4 (23,5)	57 (24,8)	
III, n (%)	5 (29,4)	82 (35,7)	
IV, n (%)	2 (11,8)	16 (7,0)	
Fehlend, n (%)	1 (5,9)	42 (18,3)	
Vor- und Begleiterkrankungen			
AHT, n (%)	8 (47,1)	123 (53,5)	0,609
PHT, n (%)	1 (6,3)	7 (3,0)	0,484
NI, n (%)	10 (58,8)	65 (28,3)	0,008*
Anämie, n (%)	5 (29,4)	35 (15,2)	0,125
DM, n (%)	8 (47,1)	48 (20,9)	0,013*
COPD, n (%)	1 (5,9)	33 (14,3)	0,328
OSAS, n (%)	1 (5,9)	4 (1,7)	0,242
KHK    gesamt, n (%)	8 (47,1)	105 (45,7)	0,911
I, n (%)	3 (17,6)	36 (15,7)	
II, n (%)	2 (11,8)	25 (10,9)	
III, n (%)	3 (17,6)	44 (19,1)	
VHF    gesamt, n (%)	4 (23,5)	55 (23,9)	0,971
Paroxysmal, n (%)	1 (5,9)	28 (12,2)	
Persistierend, n (%)	3 (17,6)	24 (10,4)	
Permanent, n (%)	0 (0,0)	3 (1,3)	
Vorhofflattern, n (%)	1 (5,9)	16 (7,0)	0,866
AVB    gesamt, n (%)	2 (11,8)	23 (10,0)	0,816
I, n (%)	2 (11,8)	18 (7,8)	
II, n (%)	0 (0,0)	2 (0,9)	
III, n (%)	0 (0,0)	3 (1,3)	
Sick-Sinus-Syndrom, n (%)	0 (0,0)	3 (1,3)	0,636
Z.n. Myokardinfarkt			
Vor > 40 Tagen, n (%)	2 (11,8)	22 (9,6)	0,768
Vor < 40 Tagen, n (%)	2 (11,8)	52 (22,6)	0,297
Ventrikuläre HRST in der Vorgeschichte			
nsVT, n (%)	3 (17,6)	38 (16,5)	0,904
VT, n (%)	6 (35,3)	31 (13,5)	0,015*
VF, n (%)	1 (5,9)	18 (7,8)	0,772

EKG bei Aufnahme			
Rhythmus			0,890
Sinusrhythmus, n (%)	15 (88,2)	185 (81,9)	
VHF/Flutter, n (%)	2 (11,8)	36 (15,9)	
Pacing, n (%)	0 (0,0)	4 (1,8)	
VT, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	
Frequenz, bpm, $\bar{x}$ ±SD	71,0 ± 16,9	86,0 ± 23,4	0,006*
Blockbilder			
LSB, n (%)	6 (35,3)	50 (22,2)	0,302
RSB, n (%)	3 (17,6)	20 (8,9)	0,479
Aufnahmelabor			
TnT-hs, ng/l, $\bar{x}$ ±SD	200,1 ± 376,1	414,5 ± 942,6	0,671
NTproBNP, ng/l, $\bar{x}$ ±SD	3993,4 ± 2726,6	6792,3 ± 10208,0	0,959
CK-MB, U/l, $\bar{x}$ ±SD	40,4 ± 44,9	61,6 ± 118,1	0,726
eGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> , $\bar{x}$ ±SD	53,3 ± 24,3	68,1 ± 20,8	0,035*
Echokardiographie bei Aufnahme			
LVEF, %, $\bar{x}$ ±SD	34,8 ± 15,0	31,7 ± 13,8	0,291
LAV, ml, $\bar{x}$ ±SD	95,6 ± 49,0	87,0 ± 36,2	0,762
LVEDD, mm, $\bar{x}$ ±SD	59,8 ± 10,3	60,6 ± 8,7	0,531
TAPSE, mm, $\bar{x}$ ±SD	19,9 ± 5,0	19,8 ± 5,1	0,956
Medikamente bei Entlassung			
ACE-Hemmer, n (%)	10 (58,8)	183 (79,9)	0,041*
AT1-Antagonisten, n (%)	4 (23,5)	36 (15,7)	0,400
$\beta$ -Blocker, n (%)	16 (94,1)	217 (94,8)	0,909
Aldosteronantagonisten, n (%)	9 (52,9)	183 (79,9)	0,010*
Diuretika, n (%)	13 (76,5)	195 (85,2)	0,339
Ivabradin, n (%)	1 (5,9)	18 (7,9)	0,768
Nepriylisin-Antagonisten, n (%)	0 (0,0)	4 (1,7)	0,583
Dauer der initialen Hospitalisierung in Tagen, $\bar{x}$ ±SD	11,5 ± 19,2	10,7 ± 7,5	0,123
WCD-Daten			
Tragezeit in Tagen, $\bar{x}$ ±SD	108,4 ± 69,5	67,6 ± 54,8	0,008*
Tägliche Tragezeit, h, $\bar{x}$ ±SD	22,1 ± 3,1	20,3 ± 4,5	0,037*
Rehospitalisationen mit LifeVest			
Anzahl der Rehosp., $\bar{x}$ ±SD	0,6 ± 0,9	0,2 ± 0,5	0,054
Tage, $\bar{x}$ ±SD	2,9 ± 5,6	1,4 ± 3,8	0,075

<sup>1</sup> Unter HRST wurden hier nsVT, VT und VF zusammengefasst

### 3.4.3 Herzinsuffizienzynamik bei Patienten mit und ohne HRST während der WCD-Nutzungsdauer

Initial hatten 177 der 247 Patienten (71,7%) eine LVEF von 35% oder weniger, was einer stark eingeschränkten Auswurfleistung des linken Ventrikels entspricht. Von 2 Patienten (0,8%) war der anfängliche Wert der LVEF nicht in der elektronischen Patientenakte vermerkt und für 13 Patienten gab es keinen dokumentierten Verlaufswert.

Im Schnitt betrug die LVEF vor Beginn der WCD-Nutzung in diesem Patientenkollektiv  $31,9 \pm 13,9\%$ . Bis zum Ende der WCD-Nutzungszeit stieg diese auf durchschnittliche  $40,9 \pm 13,9\%$  an. Auch der Median verbesserte sich von 30,0 auf 38,5%. Diese Verbesserung war mit  $p < 0,001$  hoch signifikant (siehe Abbildung 5).

Infolgedessen sank die Zahl der Patienten, bei denen die linksventrikuläre Auswurfleistung nach WCD-Nutzung immer noch stark eingeschränkt war, auf 100 Personen (40,5%). Auch diese Änderung war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Bei 18 Patienten (7,3%) konnte aufgrund fehlender Wiedervorstellung nach Ende der WCD-Verwendung keine echokardiografische Verlaufskontrolle durchgeführt werden.

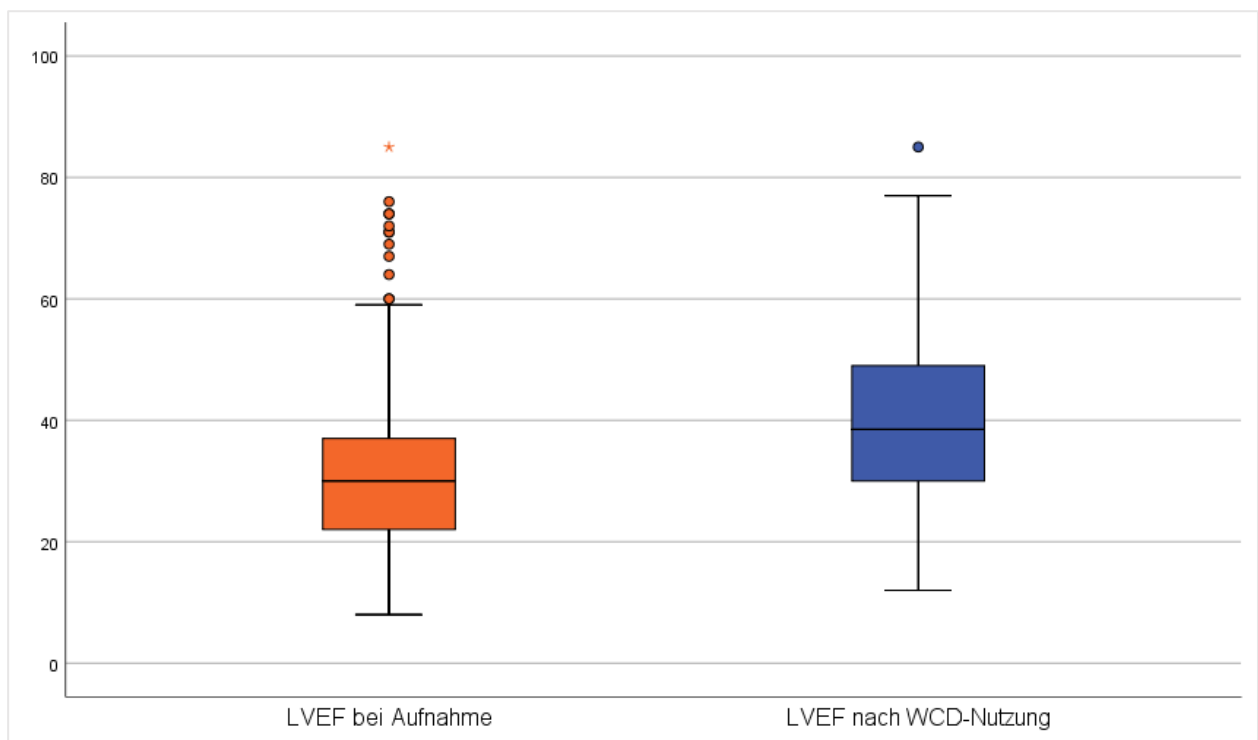


Abbildung 5: Boxplot zur LVEF-Entwicklung bis zum Ende der WCD-Tragezeit.

Wie aus Tabelle 4 zu entnehmen, war der Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Herzrhythmusstörung bezüglich der anfänglichen linksventrikulären Pumpfunktion nicht signifikant. Im Verlauf der WCD-Nutzung zeigten Patienten mit dokumentierter ventrikulärer Rhythmusstörung jedoch einen geringeren Anstieg der LVEF, als Patienten ohne HRST. So stieg die LVEF der Patienten ohne ventrikuläre Herzrhythmusstörung von initial  $31,7 \pm 13,8\%$  auf  $41,0 \pm 14,1\%$  am Ende der LifeVest-Tragezeit an ( $p < 0,001$ ). Im Vergleich dazu stieg die LVEF bei Patienten mit dokumentierter Rhythmusstörung im gleichen Zeitraum nur von  $34,8 \pm 15,0\%$  auf  $38,1 \pm 12,2\%$  und erreichte dabei keine statistische Signifikanz ( $p = 0,195$ ) (siehe Abbildung 6).

Die mittlere Änderung der LVEF lag bei der Gruppe ohne Rhythmusstörungen bei  $9,1 \pm 10,8$  Prozentpunkten, verglichen mit  $3,4 \pm 11,0$  Prozentpunkten in der Gruppe mit ventrikulären Rhythmusstörungen ( $p = 0,052$ ).

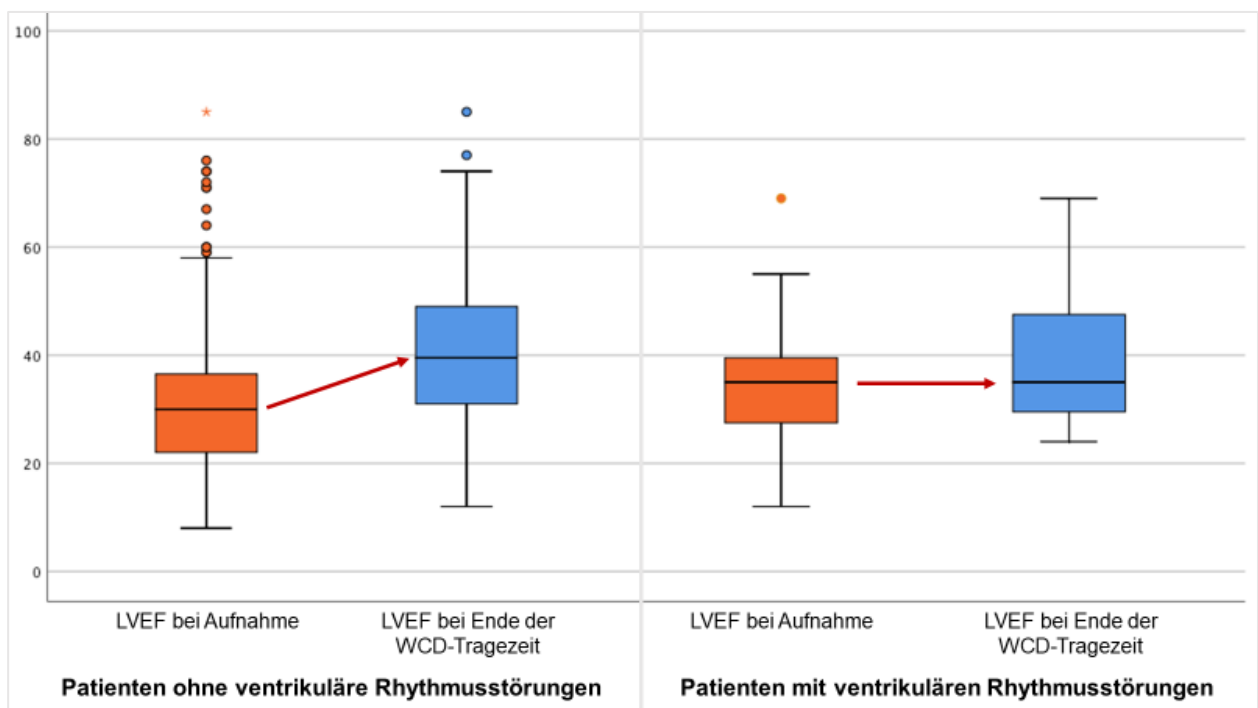


Abbildung 6: Boxplot zur LVEF-Entwicklung bis zum Ende der WCD-Tragezeit in Abhängigkeit vom Auftreten von HRST.

In Tabelle 5 werden Patienten, die bis zum Ende der WCD-Nutzungszeit eine LVEF  $> 35\%$  erreicht haben, mit denen verglichen, die zum selben Zeitpunkt weiterhin eine LVEF  $< 35\%$  aufwiesen. Als Vergleichsbasis dienen die erhobenen Baseline-Charakteristika. Patienten, deren LVEF sich auf über 35 Prozentpunkte erholen konnte, waren im Schnitt

jünger ( $53,5 \pm 14,8$  vs.  $59,5 \pm 13,2$  Jahre;  $p = 0,005$ ), hatten deutlich seltener eine vorliegende KHK ( $36,6\%$  vs.  $52,7\%$ ;  $p = 0,041$ ) und eine etwas höhere, wenn auch immer noch stark eingeschränkte, initiale LVEF ( $26,8 \pm 6,3\%$  vs.  $24,1 \pm 7,4\%$ ;  $p = 0,018$ ). Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt zeigten eine geringere Erholungstendenz der LVEF, wenn sich das Infarktereignis über 40 Tage vor Beginn der WCD-Nutzung zugetragen hatte ( $4,2\%$  vs.  $14,0\%$ ;  $p = 0,037$ ). Zudem zeigte sich, dass Patienten, deren LVEF sich bis zum Ende der LifeVest-Tragezeit über die 35% Marke erholte, initial länger im Krankenhaus verweilten ( $11,5 \pm 6,5$  vs.  $10,1 \pm 8,3$  Tage;  $p = 0,030$ ) und die LifeVest insgesamt länger trugen ( $85,7 \pm 70,1$  vs.  $61,6 \pm 44,7$  Tage;  $p = 0,046$ ). Eine multiple logistische Regressionsanalyse ergab die höchste Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine LVEF-Verbesserung unter Berücksichtigung des Patientenalters (OR 0,96; CI 0,94-0,99;  $p = 0,004$ ), der initialen LVEF (OR 1,10; CI 1,04-1,16;  $p = 0,001$ ) sowie der positiven Myokardinfarktanamnese (OR 0,21; CI 0,05-0,82;  $p = 0,025$ ).

Tabelle 5: Unterschiede zwischen Patienten, die am Ende der LifeVest-Tragezeit eine LVEF von über und unter 35% hatten.

Parameter	Verbesserung der LVEF auf >35% bei Ende der WCD-Nutzung		p-Wert
	Ja n = 71	Nein n = 93	
Alter in Jahren, Ø±SD	53,5 ± 14,8	59,5 ± 13,2	0,005*
Weibliches Geschlecht, n (%)	9 (12,7)	18 (19,4)	0,253
BMI, kg/m <sup>2</sup> , Ø±SD	27,2 ± 5,2	27,6 ± 5,1	0,506
NYHA bei Diagnosestellung			0,169
I, n (%)	4 (5,6)	3 (3,2)	
II, n (%)	22 (31,0)	21 (22,6)	
III, n (%)	31 (43,7)	42 (45,2)	
IV, n (%)	6 (8,5)	11 (11,8)	
Fehlend, n (%)	8 (11,3)	16 (17,2)	
Vor- und Begleiterkrankungen			
AHT, n (%)	40 (56,3)	52 (55,9)	0,957
PHT, n (%)	4 (5,6)	3 (3,3)	0,459
NI, n (%)	21 (29,6)	37 (39,8)	0,176
Anämie, n (%)	12 (16,9)	17 (18,3)	0,819
DM, n (%)	16 (22,5)	29 (31,2)	0,219
COPD, n (%)	10 (14,1)	17 (18,3)	0,473
OSAS, n (%)	2 (2,8)	2 (2,2)	0,784
KHK gesamt, n (%)	26 (36,6)	49 (52,7)	0,041*
I, n (%)	10 (14,1)	11 (11,8)	
II, n (%)	8 (11,3)	14 (15,1)	
III, n (%)	8 (11,3)	24 (25,8)	
VHF gesamt, n (%)	15 (21,1)	26 (28,0)	0,317
Paroxysmal, n (%)	9 (12,7)	9 (9,7)	
Persistierend, n (%)	5 (7,0)	16 (17,2)	
Permanent, n (%)	1 (1,4)	1 (1,1)	
Vorhofflattern, n (%)	4 (5,6)	6 (6,5)	0,828
AVB gesamt, n (%)	4 (5,6)	11 (11,8)	0,173
I, n (%)	3 (4,2)	11 (11,8)	
II, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	
III, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sick-Sinus-Syndrom, n (%)	0 (0,0)	1 (1,1)	0,381
Z.n. Myokardinfarkt			
Vor > 40 Tagen, n (%)	3 (4,2)	13 (14,0)	0,037*
Vor < 40 Tagen, n (%)	12 (16,9)	23 (24,7)	0,225
Ventrikuläre HRST in der Vorgeschichte			
nsVT, n (%)	14 (19,7)	12 (12,9)	0,236
VT, n (%)	5 (7,0)	7 (7,5)	0,906

VF, n (%)	4 (5,6)	4 (4,3)	0,695
EKG bei Aufnahme			
Rhythmus			0,164
Sinusrhythmus, n (%)	60 (85,7)	69 (75,0)	
VHF/Flutter, n (%)	10 (14,3)	21 (22,8)	
Pacing, n (%)	0 (0,0)	2 (2,2)	
VT, n (%)	0 (0,0)	(0,0)	
Frequenz, bpm, $\bar{x}$ ±SD	88,2 ± 21,9	88,2 ± 20,8	0,935
Blockbilder			
LSB, n (%)	11 (15,7)	28 (30,8)	0,065
RSB, n (%)	8 (11,4)	3 (3,3)	0,063
Aufnahmelabor			
TnT-hs, ng/l, $\bar{x}$ ±SD	287,5 ± 756,3	303,0 ± 750,3	0,120
NTproBNP, ng/l, $\bar{x}$ ±SD	8459,4 ± 14061,4	6360,5 ± 6450,6	0,664
CK-MB, U/l, $\bar{x}$ ±SD	69,2 ± 160,4	44,8 ± 54,3	0,251
eGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> , $\bar{x}$ ±SD	64,2 ± 23,4	65,2 ± 20,9	0,957
Echokardiographie bei Aufnahme			
LVEF, %, $\bar{x}$ ±SD	26,8 ± 6,3	24,1 ± 7,4	0,018*
LAV, ml, $\bar{x}$ ±SD	93,3 ± 30,2	97,1 ± 41,4	0,915
LVEDD, mm, $\bar{x}$ ±SD	62,2 ± 8,4	62,5 ± 8,3	0,641
TAPSE, mm, $\bar{x}$ ±SD	18,8 ± 4,7	18,9 ± 4,5	0,937
Medikamente bei Entlassung			
ACE-Hemmer, n (%)	60 (84,5)	77 (82,8)	0,770
AT1-Antagonisten, n (%)	9 (12,7)	17 (18,3)	0,330
$\beta$ -Blocker, n (%)	70 (98,6)	90 (96,8)	0,455
Aldosteronantagonisten, n (%)	63 (88,7)	81 (87,1)	0,751
Diuretika, n (%)	69 (97,2)	86 (92,5)	0,189
Ivabradin, n (%)	8 (11,3)	8 (8,6)	0,569
Neprilysin-Antagonisten, n (%)	1 (1,4)	2 (2,2)	0,725
Dauer der initialen Hospitalisierung in Tagen, $\bar{x}$ ±SD	11,5 ± 6,5	10,1 ± 8,3	0,030*
WCD-Daten			
Tragezeit in Tagen, $\bar{x}$ ±SD	85,7 ± 70,1	61,6 ± 44,7	0,046*
Tägliche Tragezeit, h, $\bar{x}$ ±SD	21,6 ± 2,7	20,0 ± 4,7	0,146
Rehospitalisationen mit LifeVest			
Anzahl der Rehosp., $\bar{x}$ ±SD	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,552
Tage, $\bar{x}$ ±SD	1,5 ± 4,1	1,8 ± 4,2	0,519

#### 3.4.4 ICD-Versorgung und Indikationen

8 Patienten (3,2%) wurden mit einem WCD-System versorgt, da ein bereits vorliegender ICD temporär entfernt werden musste. Grund dafür waren Infektionsgeschehen im Bereich des Implantates. 7 Patienten konnten nach WCD-Versorgung wieder erfolgreich mit einem ICD versorgt werden. Ein Patient stellte sich nach Anpassung der LifeVest nicht mehr in unserer Klinik vor.

Insgesamt wurden 100 Patienten (40,5%) nach Tragen der LifeVest mit einem ICD-System versorgt. Zu 10 Patienten gab es über die Verwendung der LifeVest hinaus keine weiteren Daten mehr.

52 Devices waren transvenöse 1- bzw. 2-Kammer ICD-Systeme, 16 Devices waren subkutane ICD-Systeme (S-ICD), und 33 Devices waren CRT-D Systeme. In einer Instanz wurde ein S-ICD nachträglich zu einem ICD umgerüstet, womit eine Gesamtzahl von 101 Implantationen durchgeführt wurden (siehe Abbildung 7).

Von den 17 Patienten mit dokumentierter Rhythmusstörung im Zeitrahmen der WCD-Verwendung wurden im Anschluss 12 (70,6%) mit einem ICD-System versorgt, darunter 6 Patienten mit nsVT-Episoden, 5 Patienten mit VT und ein Patient mit VF. Zu einem Patienten mit einer dokumentierten nsVT-Episode gibt es nach Rückgabe der LifeVest keine weiteren Beobachtungsdaten. 2 Patienten mit VT-Ereignissen in den LifeVest-Aufzeichnungen erhielten eine Katheterablation im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung. Ein Patient mit DCM und VT, dessen LVEF sich bis zum Ablegen des WCD-Systems normalisiert hatte, wurde nicht mit einem ICD versorgt. Ein weiterer Patient mit dokumentierter VT und am Ende der LifeVest-Nutzung unveränderter LVEF von 35%, lehnte eine ICD-Implantation ab (siehe Abbildung 8).



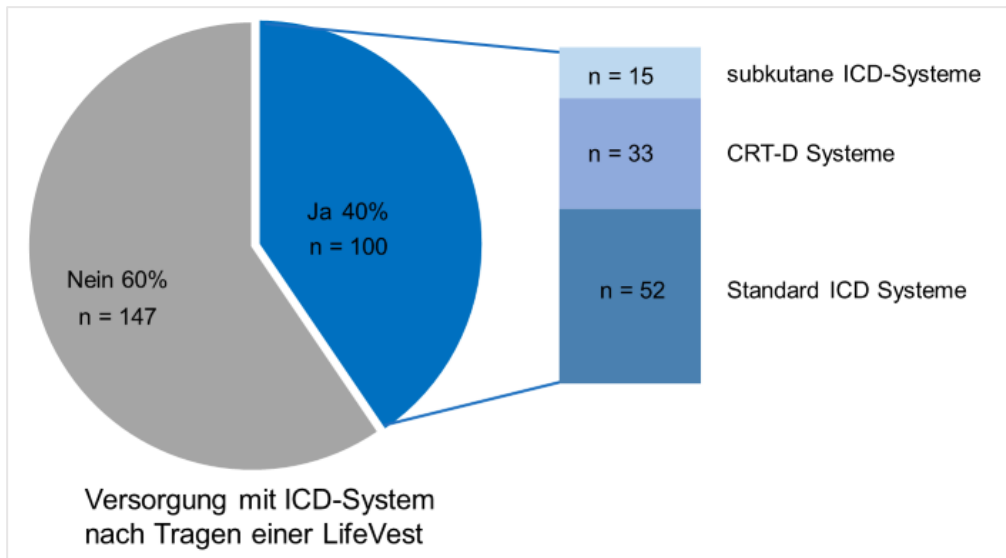


Abbildung 7: ICD-Versorgung

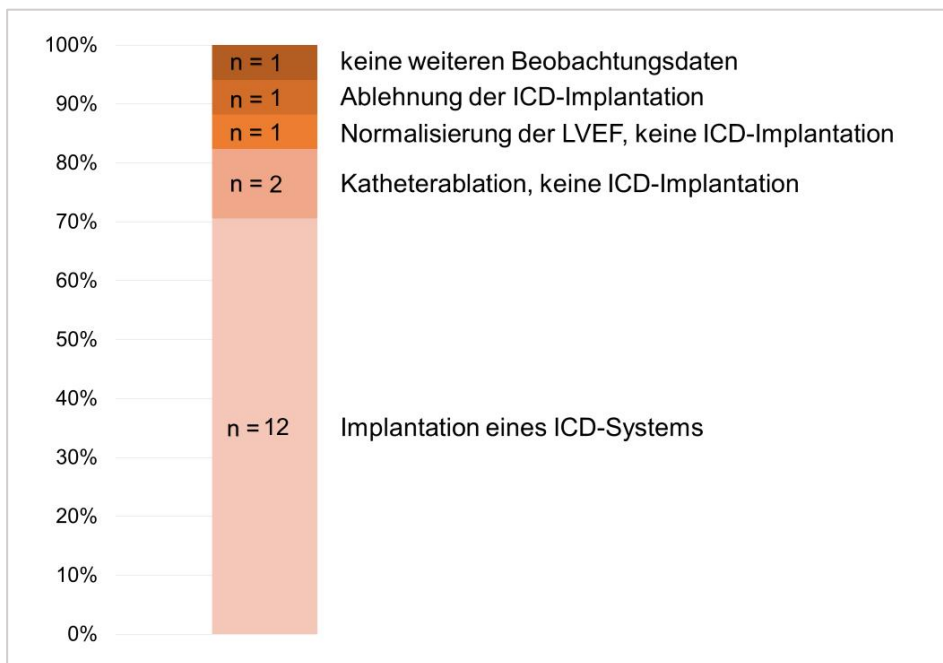


Abbildung 8: Device-Versorgung von Patienten mit dokumentierter HRST während der LifeVest-Tragezeit

### 3.5 Ergebnisse nach Diagnosegruppe

Im folgenden Abschnitt werden die Patienten anhand der initial für die Herzinsuffizienz bzw. WCD-Verschreibung verantwortlichen Diagnose gruppiert und im Hinblick auf das Auftreten von Rhythmusstörungen und die zeitliche Dynamik der Herzinsuffizienz untersucht.

#### 3.5.1 Vergleich der Baseline-Charakteristika

Bei Clusterung der Patienten nach Diagnose zeigten sich beim Vergleich von Baseline-Charakteristika Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Ein detaillierter Überblick zum Vergleich der Baseline-Charakteristika der verschiedenen Diagnosegruppen wird in Tabelle 6 dargestellt.

Ein deutlicher Unterschied war beim Alter der Patienten in den verschiedenen Diagnosegruppen zu vermerken. So waren Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienzgenese ( $65 \pm 10$  Jahre) deutlich älter als Patienten mit den Diagnosen Myokarditis ( $47 \pm 14$  Jahre) oder genetische Kardiomyopathie ( $38 \pm 13$  Jahre) (vgl. Abbildung 9).

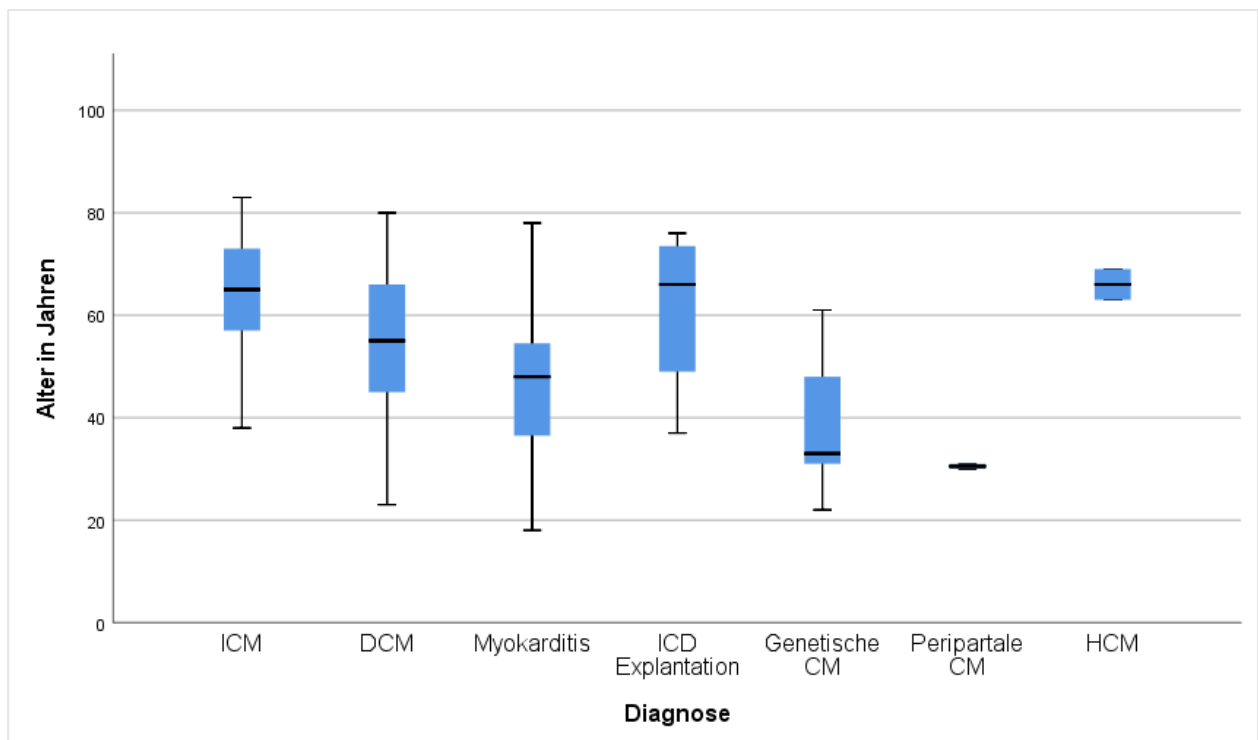


Abbildung 9: Patientenalter in Abhängigkeit von der Diagnose

Mit Ausnahme der Diagnosegruppe der peripartalen Kardiomyopathie, war der überwiegende Teil der Patienten in allen Gruppen männlich. Am stärksten ausgeprägt war dieser Unterschied bei Patienten mit ICM. Dort betrug der Anteil männlicher Patienten 88%.

Die häufigsten Vorerkrankungen im Gesamtpatientenkollektiv waren Bluthochdruck (n = 131), KHK (n = 113), NI (n = 75). Die Verteilung innerhalb der Diagnosegruppen war jedoch sehr heterogen. So war der Anteil der Patienten mit KHK in der ICM Gruppe definitionsgemäß am höchsten (100%) und in den übrigen Gruppen entsprechend niedriger (z.B. 8,3% in der Myokarditisgruppe). Ähnlich verhielt es sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Auch dort fand sich die höchste Prävalenz mit 80,0% in der ICM Gruppe. Damit schloss allein die ICM Gruppe 52% aller Patienten mit AHT des Gesamtstudienkollektivs ein.

Laborparameter wie TnT-hs und CK-MB, die mit Myokardschädigung assoziiert sind, waren in den Gruppen unterschiedlich ausgeprägt und zeigten in den Gruppen ICM und Myokarditis die stärkste Erhöhung.

Die linksventrikuläre Funktion war, mit Ausnahme der Patienten mit genetischer Kardiomyopathie, in allen Gruppen stark eingeschränkt. Am deutlichsten war die Reduktion der LVEF in der Gruppe der DCM Patienten (vgl. Abbildung 10). Die Gruppen zeigten auch signifikante Unterschiede bezüglich der übrigen erhobenen echokardiographischen Parameter (vgl. Tabelle 6).

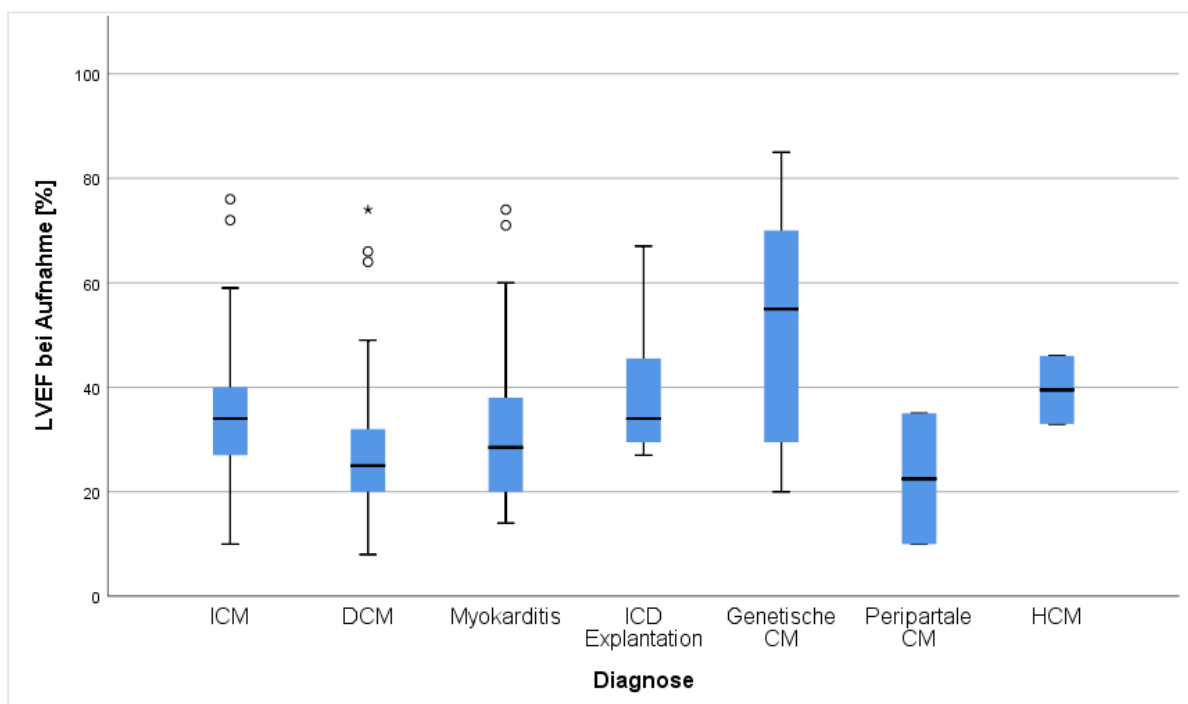


Abbildung 10: Initiale LVEF innerhalb der verschiedenen Diagnosegruppen

Tabelle 6: Vergleich von Baseline-Charakteristika der Patienten mit den Diagnose ICM, DCM und Myokarditis.

Parameter	ICM (n = 85)	DCM (n = 81)	Myokarditis (n = 60)	p-Wert
Alter in Jahren, $\bar{x} \pm SD$	64,9 $\pm$ 10,2	55,1 $\pm$ 13,9	46,9 $\pm$ 14,0	< 0,001*
Weibliches Geschlecht, n (%)	10 (11,8)	18 (22,2)	12 (20,0)	0,182
BMI, kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm SD$	27,5 $\pm$ 5,4	27,2 $\pm$ 5,4	27,0 $\pm$ 4,3	0,823
NYHA bei Diagnosestellung				0,091
I, n (%)	14 (16,5)	6 (7,4)	11 (18,3)	
II, n (%)	15 (17,6)	21 (25,9)	21 (35,0)	
III, n (%)	30 (35,3)	32 (39,5)	21 (35,0)	
IV, n (%)	4 (4,7)	9 (11,1)	4 (6,7)	
Fehlend, n (%)	22 (25,9)	13 (16,0)	3 (5,0)	
Vor- und Begleiterkrankungen				
AHT, n (%)	68 (80,0)	35 (43,2)	22 (36,7)	< 0,001*
PHT, n (%)	1 (1,2)	4 (4,9)	3 (5,0)	0,335
NI, n (%)	29 (34,1)	23 (28,4)	16 (26,7)	0,577
Anämie, n (%)	21 (24,7)	7 (8,6)	9 (15,0)	0,019*
DM, n (%)	24 (28,2)	16 (19,8)	12 (20,0)	0,350
COPD, n (%)	17 (20,0)	13 (16,0)	3 (5,0)	0,038*
OSAS, n (%)	2 (2,4)	2 (2,5)	1 (1,7)	0,944
KHK	85 (100,0)	16 (19,8)	5 (8,3)	<0,001*
I, n (%)	24 (28,2)	9 (11,1)	1 (1,7)	
II, n (%)	18 (21,2)	6 (7,4)	3 (5,0)	
III, n (%)	43 (50,6)	1 (1,2)	1 (1,7)	
VHF	22 (25,9)	19 (23,5)	15 (25,0)	0,936
Paroxysmal, n (%)	9 (10,6)	11 (13,6)	7 (11,7)	
Persistierend, n (%)	11 (12,9)	8 (9,9)	7 (11,7)	
Permanent, n (%)	2 (2,4)	0 (0,0)	1 (1,7)	
Vorhofflattern, n (%)	7 (8,2)	7 (8,6)	2 (3,3)	0,416
AVB	11 (12,9)	9 (11,1)	3 (5,0)	0,280
I, n (%)	10 (11,8)	6 (7,4)	2 (3,3)	
II, n (%)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,7)	
III, n (%)	1 (1,2)	2 (2,5)	0 (0,0)	
Sick-Sinus-Syndrom, n (%)	2 (2,4)	1 (1,2)	0 (0,0)	0,474
Z.n. Myokardinfarkt				
Vor > 40 Tagen, n (%)	19 (22,4)	1 (1,2)	0 (0,0)	<0,001*
Vor < 40 Tagen, n (%)	47 (55,3)	5 (6,2)	1 (1,7)	<0,001*
Ventrikuläre HRST in der Vorgeschichte				
nsVT, n (%)	10 (11,8)	13 (16,0)	15 (25,0)	0,108
VT, n (%)	13 (15,3)	7 (8,6)	9 (15,0)	0,371
VF, n (%)	13 (15,3)	1 (1,2)	2 (3,3)	0,001*
EKG bei Aufnahme				

Rhythmus				0,452
Sinusrhythmus, n (%)	71 (83,5)	64 (79,0)	46 (76,7)	
VHF/Flutter, n (%)	11 (12,9)	13 (16,0)	12 (20,0)	
Pacing, n (%)	3 (3,5)	1 (1,2)	0 (0,0)	
VT, n (%)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	
fehlend, n (%)	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (3,3)	
Frequenz, bpm, $\bar{x}$ ±SD	83 ± 20	87 ± 27	78 ± 22	0,699
Blockbilder				
LSB, n (%)	14 (16,5)	26 (32,1)	11 (18,3)	0,033*
LAHB, n (%)	4 (4,7)	8 (9,9)	3 (5,0)	0,336
RSB, n (%)	9 (10,6)	7 (8,6)	4 (6,7)	0,766
IRSB, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)	0,236
Aufnahmelabor				
TnT-hs, ng/l, $\bar{x}$ ±SD	802,8 ± 1287,5	72,4 ± 103,0	218,1 ± 512,1	< 0,001*
NTproBNP, ng/l, $\bar{x}$ ±SD	6962,0 ± 8668,3	6620,9 ± 8469,0	6831,5 ± 12767,6	0,889
CK-MB, U/l, $\bar{x}$ ±SD	108,3 ± 173,2	24,6 ± 16,3	38,7 ± 44,0	<0,001*
eGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> , $\bar{x}$ ±SD	62,6 ± 23,7	69,0 ± 18,1	74,0 ± 18,5	0,039*
Echokardiographie bei Aufnahme				
LVEF, %, $\bar{x}$ ±SD	34,3 ± 12,2	27,1 ± 11,5	31,6 ± 14,4	<0,001*
LAV, ml, $\bar{x}$ ±SD	74,3 ± 28,3	91,5 ± 37,0	97,5 ± 40,9	0,026*
LVEDD, mm, $\bar{x}$ ±SD	58,2 ± 8,3	62,3 ± 8,8	61,8 ± 8,6	0,018*
TAPSE, mm, $\bar{x}$ ±SD	20,0 ± 5,0	19,6 ± 4,8	19,1 ± 5,1	0,447
Medikamente bei Entlassung				
ACE-Hemmer, n (%)	66 (77,6)	64 (79,0)	54 (90,0)	0,133
AT1-Antagonisten, n (%)	19 (22,4)	13 (16,0)	5 (8,3)	0,080
β-Blocker, n (%)	84 (98,8)	76 (93,8)	57 (95,0)	0,231
Aldosteronantagonisten, n (%)	65 (76,5)	70 (86,4)	47 (78,3)	0,238
Diuretika, n (%)	75 (88,2)	73 (90,1)	49 (81,7)	0,310
Ivabradin, n (%)	2 (2,4)	11 (13,6)	6 (10,0)	0,029*
Nepriylisin-Antagonisten, n (%)	1 (1,2)	2 (2,5)	1 (1,7)	0,817
PCI + Stent, n (%)	64 (75,3)	11 (13,6)	2 (3,3)	< 0,001*
Kardiale Bypassoperation, n (%)	6 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,008*
Dauer der initialen Hospitalisierung In Tagen, $\bar{x}$ ±SD	11,9 ± 8,6	8,1 ± 4,6	11,5 ± 6,8	< 0,001*
WCD-Daten				
Tragezeit in Tagen, $\bar{x}$ ±SD	56,3 ± 38,2	71,0 ± 63,4	86,5 ± 61,7	0,026*
Tägliche Tragezeit, h, $\bar{x}$ ±SD	21,2 ± 4,2	20,0 ± 4,8	20,2 ± 3,8	0,015*
Rehospitalisationen mit LifeVest				
Anzahl der Rehosp., $\bar{x}$ ±SD	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,7	0,020*
Tage, $\bar{x}$ ±SD	2,0 ± 4,3	1,1 ± 3,6	1,1 ± 3,3	0,029*

### 3.5.2 WCD-Daten

Die Tragezeit der LifeVest sowie deren tägliche Nutzung variierte teilweise stark zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen, wobei die geringste durchschnittliche Tragedauer in der ICM Gruppe und die höchste in der Gruppe der genetischen Kardiomyopathie mit durchschnittlichen 93 Tagen zu verorten war. Die Gruppen mit den höchsten täglichen Nutzungsdauern waren die der peripartalen, hypertrophen und ischämischen Kardiomyopathien, mit durchschnittlich 23,0 bzw. 21,4 und 21,2 Stunden pro Tag. Die WCD-Nutzungsdaten für die einzelnen Diagnosegruppen sind in Tabelle 7 und dargestellt.

Tabelle 7: WCD-Tragezeiten nach der zugrundeliegenden Diagnose für die WCD-Anpassung.

Diagnose	WCD -Daten		
	Tragedauer in Tagen, Ø±SD	Tägliche Nutzung in Stunden, Ø±SD	Kumulative Gesamttragezeit in Jahren
ICM	56,3 ± 38,2	21,2 ± 4,2	13,1
DCM	71,0 ± 63,4	20,0 ± 4,8	15,7
Myokarditis	86,5 ± 61,7	20,2 ± 3,8	14,2
ICD-Explantation	77,5 ± 51,6	20,7 ± 5,7	1,7
Genetische CM	92,9 ± 86,4	18,3 ± 5,5	2,3
Peripartale CM	77,0 ± 42,4	23,0 ± 0,2	0,4
HCM	22,5 ± 24,7	21,4 ± 3,7	0,1

### 3.5.3 Ventrikuläre Rhythmusstörungen während der WCD-Nutzung nach Diagnosegruppe

#### 3.5.3.1 Ischämische Kardiomyopathie

In der Untergruppe der Patienten mit ICM wurden von der LifeVest bei 5 Patienten (6%) insgesamt 10 ventrikuläre Rhythmusstörungen aufgezeichnet. Dabei handelte es sich um 3 anhaltende und 7 nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien. Es wurde keine Episode von Kammerflimmern dokumentiert. Eine VT wurde durch eine Schockabgabe durch das WCD-System erfolgreich terminiert.

Das entspricht einer Ereignisrate von 76 Episoden pro 100 Patientenjahre in dieser Patientenuntergruppe, wovon 53 auf nsVT und 23 auf VT Episoden entfallen.

Der Vergleich der klinischen Parameter von Patienten mit und ohne ventrikuläre Rhythmusstörungen der ICM Gruppe ergab keine Unterschiede hinsichtlich der erhobenen soziodemographischen Daten sowie der initial erhobenen EKG-, Labor- und Echokardiographie-Werten.

Bezüglich der Vorerkrankungen, der WCD-Tragezeit und der medikamentösen Einstellung der Patienten gab es jedoch Unterschiede. So waren Patienten mit dokumentierter Rhythmusstörung in dieser Untergruppe signifikant häufiger Diabetiker (100,0% vs. 23,8%;  $p < 0,001$ ) und hatten eine bekannte Niereninsuffizienz (80,0% vs. 31,3%;  $p = 0,026$ ).

Patienten mit Rhythmusstörung trugen das WCD-System im Schnitt deutlich länger ( $111,0 \pm 70,4$  vs.  $52,88 \pm 33,2$  Tage;  $p = 0,034$ ). Die Zeit der täglichen Nutzung unterschied sich allerdings nicht.

Bei Vergleich der Medikamentenlisten, zeigte sich, dass Patienten mit maligner Herzrhythmusstörung seltener einen Aldosteron-Antagonisten erhielten (40,0% vs. 78,8%;  $p = 0,048$ ).

### 3.5.3.2 Dilatative Kardiomyopathie

5 Patienten (6%) aus der DCM Untergruppe verzeichneten während der WCD-Nutzungsperiode insgesamt 11 Episoden ventrikulärer Rhythmusstörungen (siehe Abbildung 11). Bei den aufgezeichneten Rhythmusstörungen handelte es sich in 4 Fällen um anhaltende und in 6 Fällen um nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien sowie um eine Episode von Kammerflimmern. Letzteres wurde durch eine Schockabgabe durch das WCD-System erfolgreich terminiert.

Hochgerechnet entsprechen diese Daten einer Eventrate von 70 Episoden ventrikulärer Rhythmusstörungen pro 100 Patientenjahre in dieser Patientenuntergruppe, wovon 38 Episoden auf nicht anhaltende VT, 26 auf VT und 6 auf VF entfallen.

Patienten mit der Diagnose DCM und dokumentierten Rhythmusstörungen unterschieden sich anhand der erhobenen klinischen Daten nicht wesentlich von Patienten ohne ventrikuläre arrhythmische Ereignisse. Die statistische Auswertung zeigte, dass Patienten, die schon einmal eine anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörung erlitten

hatten, eine erhöhte Auftretswahrscheinlichkeit für ebendiese Rhythmusstörung aufwiesen. Das war für anamnestisch eruierbare Episoden von anhaltenden ventrikulären Tachykardien (40,0% vs. 6,6%;  $p = 0,010$ ) sowie Episoden von Kammerflimmern zutreffend (20% vs. 0%;  $p < 0,001$ ).

### 3.5.3.3 Myokarditis

Bei den Myokarditispatienten dieser Studienkohorte zeichnete die LifeVest bei 3 Patienten (5%) insgesamt 6 ventrikuläre Rhythmusstörungen auf. Es handelte sich dabei um 4 anhaltende und 2 nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien. Es wurde keine Episode von Kammerflimmern dokumentiert und es erfolgte keine Schockabgabe in dieser Patientenuntergruppe.

Die Anzahl der ventrikulären Rhythmusstörungen in dieser Patientenuntergruppe entspricht bei Hochrechnung einer Ereignisrate von 42 Events pro 100 Patientenjahre. Davon entfallen 28 Events auf anhaltende und 14 Events auf nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien.

Eine Gegenüberstellung von Patienten, mit und ohne von der LifeVest dokumentierte ventrikuläre Rhythmusstörung, ergab keine Unterschiede hinsichtlich der erhobenen soziodemographischen Daten. Das galt auch für die initial erhobenen EKG-, Labor- und Echokardiographie-Werte, WCD-Tragezeiten und Rehospitalisierungsraten.

Unterschiede zeigten sich jedoch hinsichtlich der Vorerkrankungen und der medikamentösen Einstellung der Patienten. So wiesen Patienten mit dokumentierter Rhythmusstörung in dieser Untergruppe signifikant häufiger pulmonale Hypertonien (33,3% vs. 3,5%;  $p = 0,021$ ) und Vorhofflattern (33,3% vs. 1,8%;  $p = 0,003$ ) auf.

Beim Vergleich der Medikamentenlisten, zeigte sich, dass Patienten mit maligner Herzrhythmusstörung seltener einen ACE-Hemmer erhielten (33,3% vs. 93,0%;  $p = 0,001$ ).

### 3.5.3.4 ICD-Explantation

2 von 8 Patienten (25%) mit temporärer ICD-Explantation hatten während der WCD-Nutzungsperiode 2 Episoden ventrikulärer Rhythmusstörungen. Bei den aufgezeichneten



Rhythmusstörungen handelte es sich in beiden Fällen um nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien, die spontan terminierten. Es kam zu keinerlei Schockabgabe in dieser Untergruppe.

Die hochgerechnete Eventrate für diese Patienten entspräche 118 Episoden nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien in 100 Patientenjahren.

Ein statistischer Vergleich zwischen Patienten, mit und ohne HRST, wurde in dieser sowie anderen Untergruppen mit weniger als 10 Patienten nicht durchgeführt.

### 3.5.3.5 Genetische Kardiomyopathie

Von den 9 Patienten mit GCM zeichnete die LifeVest bei 2 Patienten (22%) eine Gesamtanzahl von 32 ventrikulären Rhythmusstörungen auf. Dabei handelte es sich um 12 anhaltende und 20 nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien. Es wurde keine Episode von Kammerflimmern sowie keine Schockabgabe dokumentiert. Das entspricht einer Ereignisrate von 1391 Episoden pro 100 Patientenjahre in dieser Patientenuntergruppe, wovon 869 auf nsVT und 522 auf VT Episoden entfallen (siehe Abbildung 12).

### 3.5.3.6 Peripartale und hypertrophe Kardiomyopathie

In diesen beiden Patientenuntergruppen mit insgesamt 4 Patienten wurden vom WCD-System keine ventrikulären Rhythmusstörungen registriert.

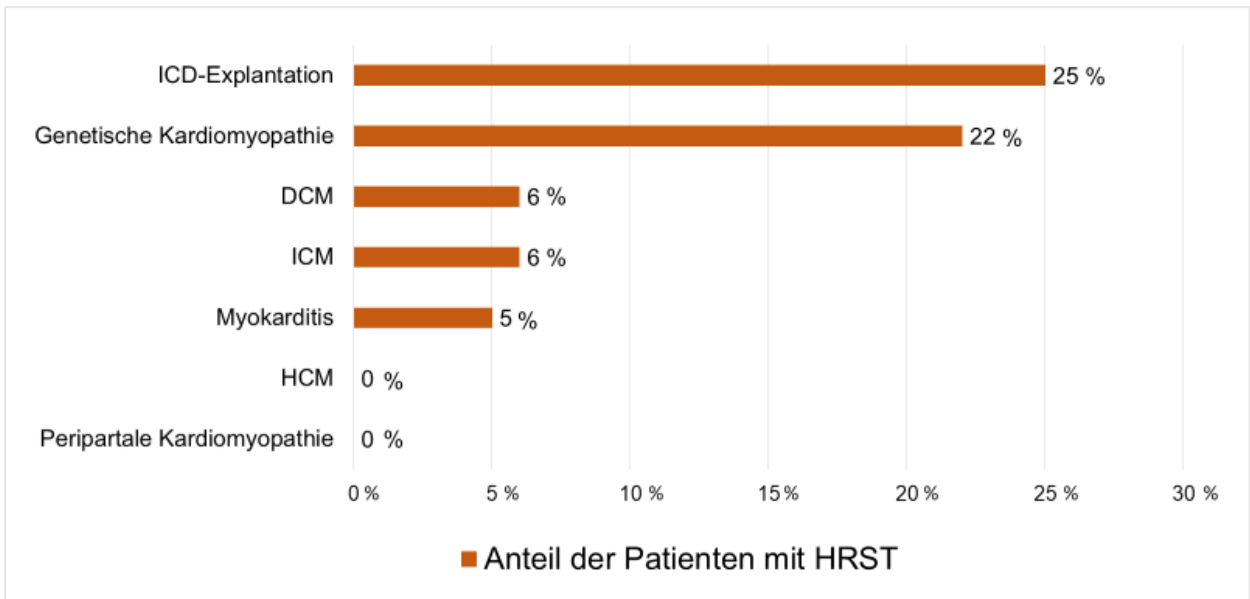


Abbildung 11: Anteil der Patienten in den jeweiligen Diagnosegruppen mit dokumentierten nsVT, VT und VF während der WCD-Nutzungszeit.

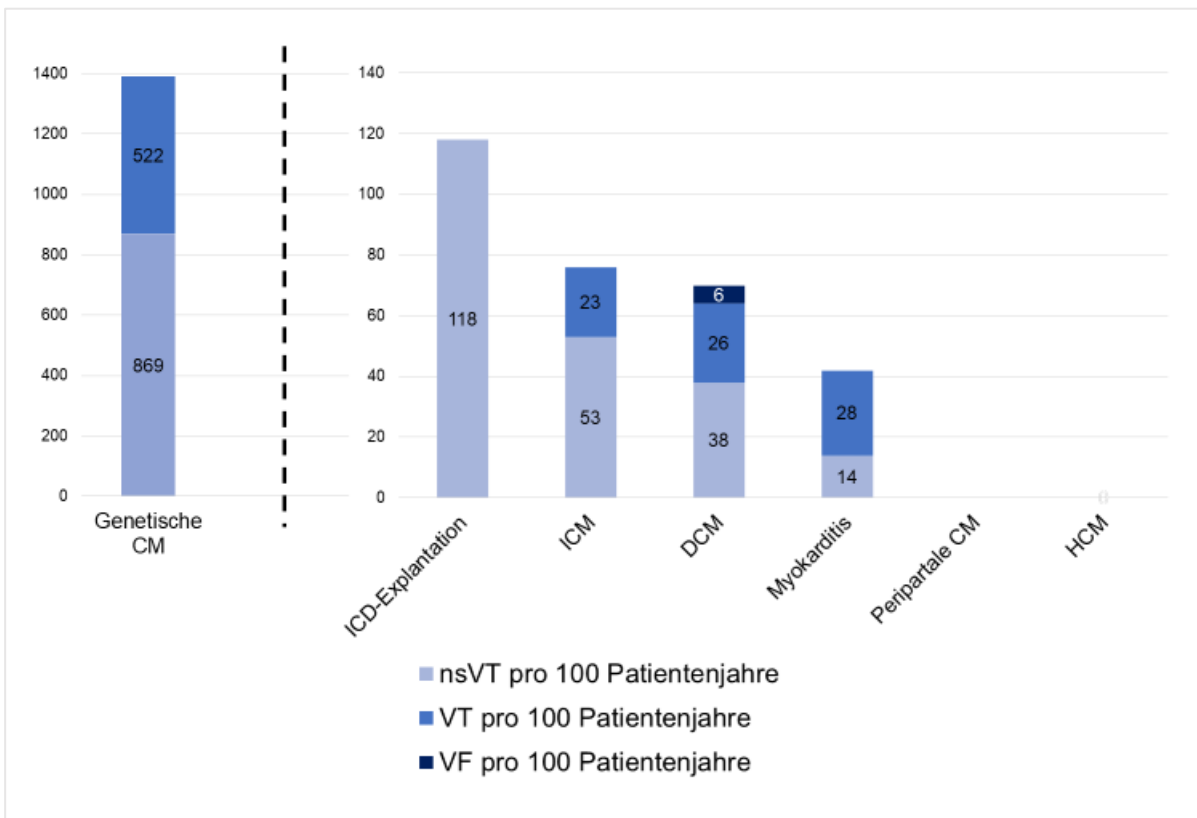


Abbildung 12: Eventrate nach ausschlaggebender Diagnose für die WCD-Verschreibung

### 3.5.4 Zeitliche Dynamik der Herzinsuffizienz nach Diagnosegruppe

#### 3.5.4.1 Ischämische Kardiomyopathie

In dieser Untergruppe hatten 55 Patienten (64,7%) initial eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer Auswurffraktion von 35% oder kleiner. Bei 19 Patienten (34,5%) verbesserte sich diese bis zur Rückgabe der LifeVest auf > 35%. Von den Patienten, die initial eine LVEF > 35% hatten, verschlechterten sich 2 auf einen Wert von < 35%, womit am Ende der WCD-Tragezeit die Anzahl der Patienten mit einer LVEF  $\leq$  35% auf insgesamt 38 Patienten (44,7%) gesunken ist (siehe Abbildung 13).

Die durchschnittliche initiale LVEF betrug in dieser Untergruppe  $34,3 \pm 12,2\%$  und stieg bis zum Ende der WCD-Nutzung nach durchschnittlich 56 Tagen auf  $41,1 \pm 13,3\%$ . Diese Veränderung war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Die Patienten mit dokumentierter HRST zeigten im Schnitt keine Verbesserung der LVEF, mit einem Wert von  $34,0 \pm 11,3\%$  am Ende der LifeVest-Tragezeit. Der mittlere Anstieg der LVEF bis zum Ablegen der LifeVest betrug  $6,9 \pm 9,6\%$  bei Patienten ohne ventrikulärer Rhythmusstörung und war mit  $-0,4 \pm 5,7\%$  bei Patienten mit aufgezeichneten ventrikulären Tachykardien leicht negativ. Der Unterschied bei der Veränderung der Auswurfleistung zwischen Patienten mit und ohne Rhythmusstörung in dieser Untergruppe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,054$ ).

Des Weiteren zeigte sich, dass bei Patienten der ICM Gruppe, die ihre LVEF nicht verbessern konnten, ein initial kleineres LAV messbar war ( $63,0 \pm 21,2$  vs.  $92,9 \pm 17,7$  ml;  $p = 0,005$ ). Eine einfache logistische Regressionsanalyse konnte einen Einfluss des initialen LAV auf die Erholung der LVEF jedoch nicht bestätigen (OR 1,15; CI 0,99-1,34;  $p = 0,071$ ).

#### 3.5.4.2 Dilatative Kardiomyopathie

70 Patienten (86,4%) aus der Diagnosegruppe der dilatativen Kardiomyopathie hatten initial eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer Auswurffraktion von 35% oder kleiner. Bei 29 Patienten (41,4%) verbesserte sich diese bis zur Rückgabe der LifeVest auf > 35%. Von den Patienten, die initial eine LVEF > 35% hatten,

verschlechterte sich 1 Patient auf einen Wert von  $< 35\%$ , womit am Ende der WCD-Tragezeit die Anzahl der Patienten mit einer LVEF  $\leq 35\%$  auf insgesamt 34 Patienten (42,0%) gesunken ist.

Die durchschnittliche initiale LVEF betrug in dieser Untergruppe  $27,1 \pm 11,5\%$  und stieg bis zum Ende der WCD-Nutzung auf  $37,9 \pm 12,0\%$  an. Diese Veränderung war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Die Patienten mit dokumentierter HRST zeigten im Schnitt eine geringere Verbesserung der LVEF, mit einem Wert von  $34,0 \pm 8,1\%$  am Ende der LifeVest-Tragezeit. Der mittlere Anstieg der LVEF bis zum Ablegen der LifeVest betrug  $11,9 \pm 10,3\%$  bei Patienten ohne ventrikulärer Rhythmusstörung und  $6,4 \pm 9,5\%$  bei Patienten mit aufgezeichneten malignen HRST. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ( $p = 0,304$ ).

Patienten der DCM Untergruppe, die ihre LVEF bis zum Ablegen des WCD-Systems steigern konnten, waren im Schnitt jünger ( $52,5 \pm 13,9$  vs.  $59,6 \pm 12,8$  Jahre;  $p = 0,034$ ) und hatten eine im Verhältnis höhere initiale LVEF ( $30,0 \pm 12,8\%$  vs.  $22,7 \pm 7,3\%$ ;  $p = 0,004$ ). Eine logistische Regressionsanalyse bestätigte den Einfluss des Alters auf die LVEF Regeneration (OR 0,94; CI 0,90-0,98;  $p = 0,007$ ). Der Einfluss der initialen LVEF auf den LVEF-Anstieg bis zum Ende der WCD-Tragezeit zeigte sich in der logistischen Regressionsanalyse nicht (OR 1,08; CI 1,00-1,18;  $p = 0,062$ ).

#### 3.5.4.3 Myokarditis

In dieser Untergruppe hatten 42 Patienten (70,0%) initial eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer Auswurffraktion von 35% oder kleiner. Bei 21 Patienten (50,0%) verbesserte sich diese bis zur Rückgabe der LifeVest auf  $>35\%$ . Von den Patienten, die initial eine LVEF  $> 35\%$  hatten, verschlechterte sich einer auf einen Wert von  $< 35\%$ . 6 Patienten stellten sich nach Ablegen der LifeVest nicht mehr in unserer Klinik vor, wodurch keine echokardiographische Verlaufskontrolle möglich war. Insgesamt sank die Zahl der Patienten, die am Ende der WCD-Tragezeit nachweislich eine LVEF  $\leq 35\%$  aufwiesen, auf 20 Patienten (33,3%).

Die durchschnittliche initiale LVEF betrug in dieser Untergruppe  $31,6 \pm 14,4\%$  und stieg bis zum Ende der WCD-Nutzung auf  $42,7 \pm 15,2\%$  an. Diese Veränderung war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Die Patienten mit dokumentierter HRST hatten hinsichtlich der linkventrikulären Auswurfleistung einen ähnlichen Ausgangswert wie die restlichen Myokarditispatienten. Bis zum Ende der LifeVest-Tragezeit verbesserte sich dieser Wert um  $14,7 \pm 10,2\%$  auf  $46,3 \pm 4,6\%$ . Damit war der LVEF-Anstieg bei Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen höher als in der Gruppe ohne ventrikuläre Rhythmusstörungen, in der sich die LVEF um durchschnittlich  $11,8 \pm 11,4\%$  verbesserte. Der Unterschied erreichte jedoch nicht die Signifikanzgrenze ( $p = 0,541$ ).

Myokarditispatienten, deren LVEF sich nicht auf einen Wert  $> 35\%$  erholen konnte, wiesen bei Aufnahme eine höhere Herzfrequenz auf ( $94,3 \pm 22,4$  vs.  $86,1 \pm 26,1$  Schläge pro Minute;  $p = 0,022$ ) und hatten im Vergleich eine noch niedrigere initiale LVEF ( $21,6 \pm 5,6\%$  vs.  $26,0 \pm 5,5\%$ ;  $p = 0,020$ ). Mittels logistischer Regressionsanalyse ließ sich der Einfluss der initialen LVEF auf die LVEF-Erholung bis zum Ende der WCD-Tragezeit bestätigen (OR 1,15; CI 1,02-1,29;  $p = 0,026$ ).

#### 3.5.4.4 ICD-Explantation

In dieser Untergruppe hatten 4 Patienten (50,0%) initial eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer Auswurfleistung von 35% oder kleiner. Bei einem Patienten verbesserte sich diese bis zur Rückgabe der LifeVest auf  $> 35\%$ . Von den Patienten, die initial eine LVEF  $> 35\%$  hatten, verschlechterte sich einer auf einen Wert von  $< 35\%$ . Insgesamt blieb die Zahl der Patienten mit einer stark reduzierten linksventrikulären Auswurfleistung im Zuge der WCD-Nutzung konstant.

Die durchschnittliche initiale LVEF betrug in dieser Untergruppe  $39,7 \pm 15,1\%$  und änderte sich bis zum Ende der WCD-Nutzung nur geringfügig auf  $43,0 \pm 15,4\%$  ( $p = 0,655$ ).

### 3.5.4.5 Genetische Kardiomyopathie

In dieser Untergruppe hatten 3 Patienten (33,3%) initial eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Bei keinem dieser Patienten war eine Steigerung der LVEF bis zum Ende der WCD-Nutzungszeit auf > 35% zu beobachten.

Die durchschnittliche initiale LVEF betrug in dieser Untergruppe  $51,8 \pm 23,4\%$  und stieg bis zum Ende der WCD-Nutzung geringfügig auf  $55,0 \pm 20,7\%$  an ( $p = 0,593$ ).

### 3.5.4.6 Peripartale und hypertrophe Kardiomyopathie

Beide Patientinnen der Diagnosegruppe der peripartalen Kardiomyopathie hatten initial eine stark eingeschränkte Pumpfunktion. Eine Patientin konnte ihre LVEF bis zum Zeitpunkt der WCD-Rückgabe von 35% auf 42% verbessern. Der anderen Patientin gelang keine Erholung der anfänglich drastisch eingeschränkten LVEF von 10%.

Die zwei HCM Patienten hatten eine LVEF von 33% und 46%, die sich jedoch im Laufe der WCD-Tragezeit nicht änderte.

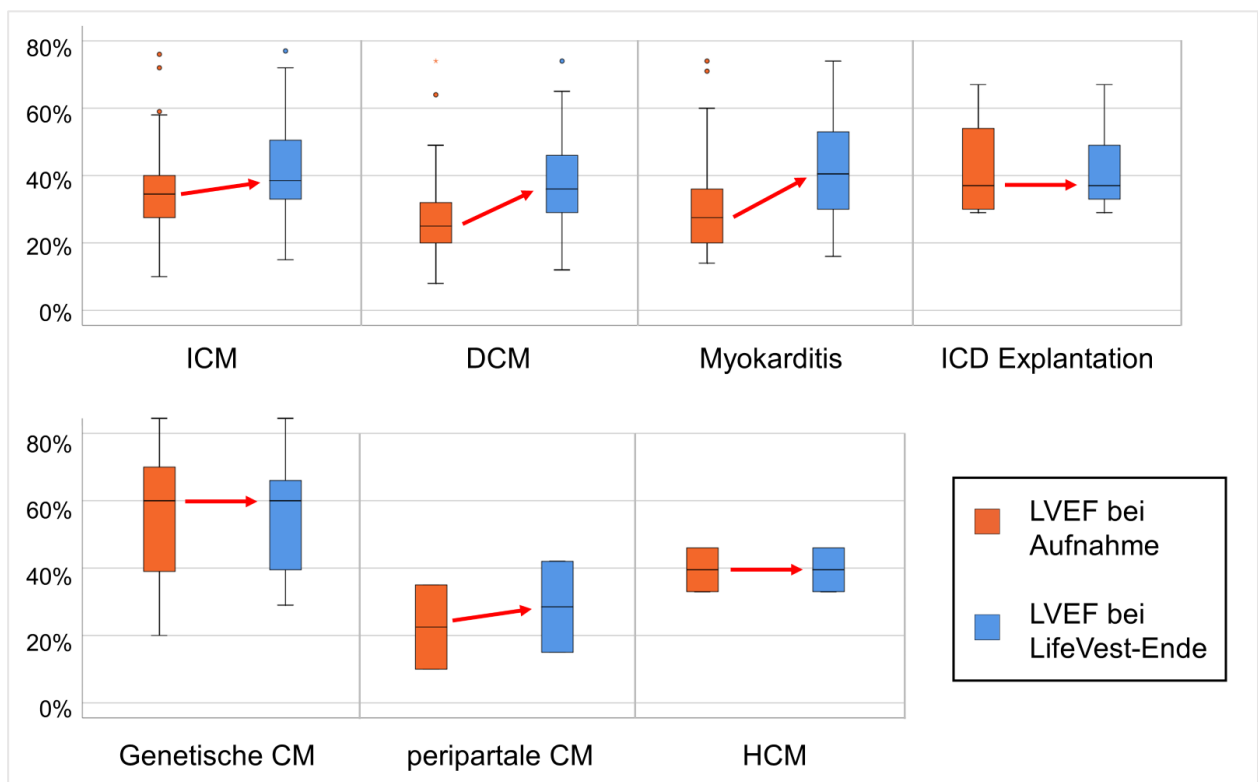


Abbildung 13: Herzinsuffizienzynamik bis zum Ende der WCD-Tragezeit für die verschiedenen Gruppen

### 3.5.5 Zusatzabschnitt Myokardbiopsie

Bei 57 von 60 Patienten (95%) wurde die Diagnose Myokarditis, zusätzlich zur klinischen und bildgebenden Diagnostik, mittels Myokardbiopsie histologisch gesichert, wodurch eine genauere Klassifizierung sowie der Nachweis von kardiotropen Viren möglich war. Die fünf Entitäten bei der Myokarditisklassifikation waren: lymphozytäre, eosinophile, polymorphe, Riesenzell-Myokarditis und kardiale Sarkoidose. Mit 79% der Fälle (n = 45) war die lymphozytäre Myokarditis die am häufigsten vertretene Myokarditisgruppe in dieser Kohorte. Viele dieser Myokarditiden (n = 33; 58%) wurden histologisch als Borderline-Myokarditiden eingestuft. Man spricht von Borderline-Myokarditis, wenn die entzündlichen Infiltrate im Myokard nur verstreut und/oder histologisch keine bzw. nur eine geringe Schädigung der Kardiomyozyten (z.B. Nekrosen) nachgewiesen werden kann. (70) Die häufigsten kardiotropen Viren in dieser Kohorte waren Erythroviren, welche in 39 Biopsaten (68%) nachgewiesen werden konnten. In einigen Fällen lagen Co-Infektionen verschiedener kardiotroper Viren vor. Bei 17 Biopsaten (30%) war keine Isolierung kardiotroper Viren möglich. Eine Übersicht über die histologische Klassifikation und die Virennachweise in dieser Patientenuntergruppe ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Übersicht der Myokardbiopsieresultate (n = 57)

Myokardistyp	Anzahl	Borderline-Myokarditis	Virennachweis				
			Erythrovirus	EBV	HHV6	Enterovirus	Virusnegativ
Lymphozytäre Myokarditis	45	30	32*	3*	5*	1*	12
Eosinophile Myokarditis	2	0	2	0	0	0	0
Polymorphe Myokarditis	6	3	4*	0	1*	0	2
Riesenzell-myokarditis	3	0	1*	1*	0	0	2
Kardiale Sarkoidose	1	0	0	0	0	0	1
Summe	57	33	39	4	6	1	17

\* Co-Infektionen

Beim Vergleich der Biopsieergebnisse von Patienten, welche im Laufe der WCD-Nutzungszeit eine HRST entwickelten (n = 3) mit denjenigen, bei denen keine Rhythmusstörung (n = 54) aufgezeichnet wurde, fiel folgendes auf: Alle Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen wiesen histologisch das Bild einer lymphozytären

Myokarditis auf ( $p = 0,358$ ), bei allen Patienten wurde diese als Borderlinemyokarditis klassifiziert ( $p = 0,129$ ) und alle Patienten hatten einen positiven Virusnachweis für Erythroviren ( $p = 0,227$ ). Diese Gemeinsamkeiten waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich der Erholungstendenz der LVEF bis zum Zeitpunkt der LifeVest-Rückgabe zeigten sich zwischen den verschiedenen Myokarditistypen keine wesentlichen Unterschiede. Auch Virennachweise hatten nicht zu Unterschieden in der Erholungstendenz geführt. Allerdings sind in der Gruppe der Patienten, deren linksventrikuläre Funktion sich nicht erholen konnte, verhältnismäßig mehr Patienten mit der Diagnose Borderline-Myokarditis (43,8% vs. 78,9%;  $p = 0,014$ ).



### 3.6 Studienergebnisse des Nachsorgezeitraumes

Die Patienten dieses Studienkollektivs wurden im Schnitt  $16 \pm 18$  Monate lang kardiologisch an unserer Klinik weiterbetreut.

In diesem Nachsorgezeitraum verstarben 5 Patienten (2,0%). In drei Fällen war die Todesursache nicht kardial bedingt. Von den zwei kardial bedingten Toden verstarb ein Patient aufgrund einer Asystolie und ein Patient verstarb an Kammerflimmern, nach vergeblichen Defibrillationen durch das ICD-System. Keiner dieser Patienten hatte im Beobachtungszeitraum andere dokumentierte ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

#### 3.6.1 Herzinsuffizienzdynamik bis zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung

Die mittlere LVEF der Studienkohorte zum Ende der WCD-Tragezeit betrug  $40,9 \pm 13,9$  % und stieg bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge auf  $43,4\% \pm 14,4\%$  an ( $p < 0,001$ ). Im Zuge dessen erreichten im Verlauf weitere 13 Patienten eine LVEF von über 35%, womit am Ende der Beobachtungszeit die Anzahl der Patienten, mit einer weiterhin stark eingeschränkten Auswurfleistung, von 100 Patienten (40,5%) am Ende der WCD-Nutzung, auf 87 (35%) sank ( $p = 0,037$ ) (siehe Abbildung 14).

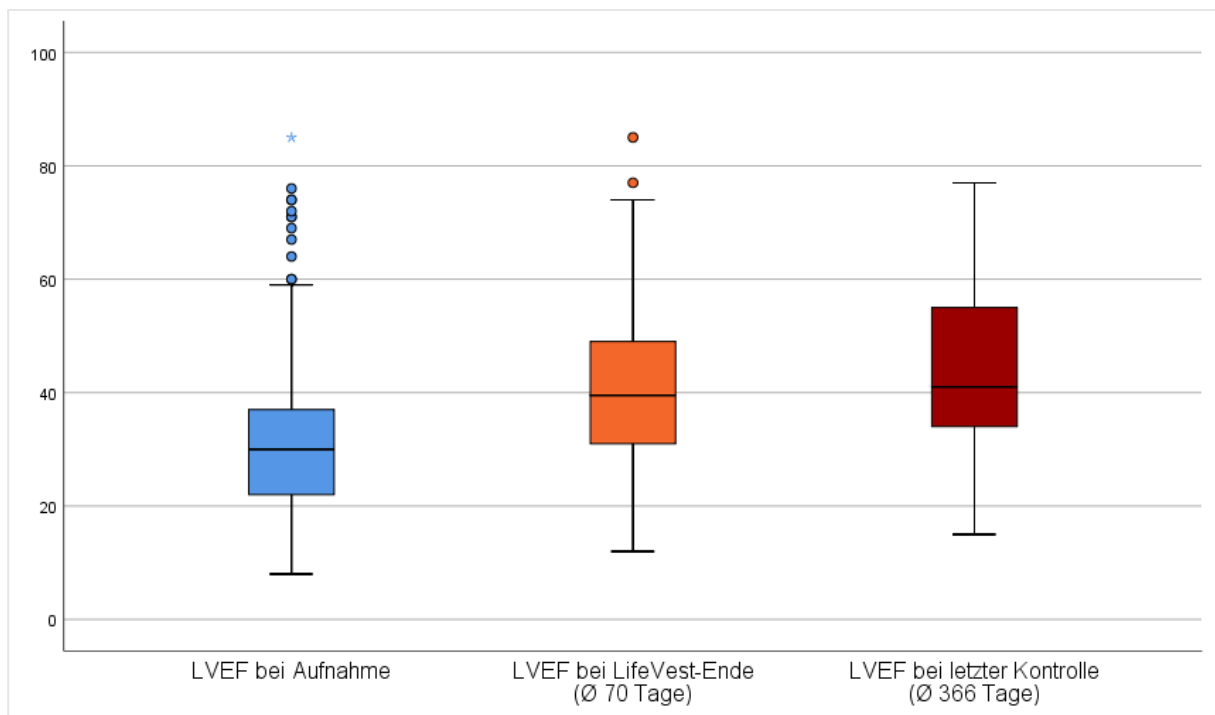


Abbildung 14: LVEF-Entwicklung über den Beobachtungszeitraum

Die LVEF von Patienten, die während der WCD-Nutzung Rhythmusstörungen erlitten hatten, stieg im gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant an (von  $34,8 \pm 15,0$  auf  $39,6 \pm 14,3\%$ ;  $p = 0,059$ ).

Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit, unabhängig von der initialen LVEF, eine  $LVEF \leq 35\%$  aufwiesen, hatten häufiger eine stärkere initiale Symptomatik (NYHA > 2:  $54,0\%$  vs.  $39,3\%$ ;  $p = 0,001$ ). Sie hatten vermehrt Vorerkrankungen wie KHK ( $57,5\%$  vs.  $40,7\%$ ;  $p = 0,014$ ), abgelaufene Myokardinfarkte > 40 Tage vor WCD-Verschreibung ( $16,1\%$  vs.  $6,4\%$ ;  $p = 0,019$ ), Vorhofflimmern ( $26,4\%$  vs.  $15,7\%$ ;  $p = 0,028$ ), AV-Block ( $17,2\%$  vs.  $7,8\%$ ;  $p = 0,026$ ), Diabetes Mellitus ( $31,0\%$  vs.  $18,6\%$ ;  $p = 0,031$ ), Niereninsuffizienz ( $40,2\%$  vs.  $24,3\%$ ;  $p = 0,011$ ) und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ( $20,7\%$  vs.  $10,7\%$ ;  $p = 0,038$ ). Zudem waren sie im Schnitt älter ( $59,4 \pm 13,6$  vs.  $53,8 \pm 15,2$  Jahre;  $p = 0,004$ ), hatten eine initial geringere LVEF ( $26,5 \pm 9,6\%$  vs.  $35,3 \pm 15,2\%$ ;  $p < 0,001$ ) und eine geringere initiale TAPSE ( $18,6 \pm 4,4\text{mm}$  vs.  $20,6 \pm 5,2\text{mm}$ ;  $p = 0,014$ ). Eine multiple logistische Regressionsanalyse ergab die höchste Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine  $LVEF > 35\%$  zum Ende der Beobachtungszeit für die Kombination der Parameter „abgelaufener Myokardinfarkt > 40 Tage vor WCD-Verschreibung“ (OR 0,14; CI 0,04-0,53;  $p = 0,004$ ), „Höhe der initialen LVEF“ (OR 1,05; CI 1,01-1,09;  $p = 0,010$ ) und „Höhe der initialen TAPSE“ (OR 1,08; CI 1,00-1,17;  $p = 0,050$ ).

Bei alleiniger Analyse derjenigen Patienten, welche initial eine  $LVEF \leq 35\%$  aufwiesen und diese bis zum Ende der Beobachtungszeit nicht steigern konnten, so entstammte ein besonders hoher Anteil ( $42,9\%$ ;  $n = 33$ ) davon der ICM Gruppe. Im Gegensatz dazu stammen nur  $22,1\%$  der Patienten ( $n = 19$ ), deren LVEF sich erholen konnte, aus dieser Gruppe ( $p = 0,033$ ).

Patienten, die ihre initial stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion über den gesamten Nachsorgezeitraum nicht auf  $>35\%$  steigern konnten, hatten häufiger eine KHK ( $58,4\%$  vs.  $33,7\%$ ;  $p = 0,002$ ), einen Myokardinfarkt < 40 Tage vor WCD-Verschreibung ( $29,9\%$  vs.  $11,6\%$ ;  $p = 0,004$ ) und Diabetes Mellitus ( $35,1\%$  vs.  $20,9\%$ ;  $p = 0,044$ ). Des Weiteren waren diese Patienten im Mittel älter ( $59,9 \pm 12,9$  vs.  $53,2 \pm 14,6$  Jahre;  $p = 0,001$ ) und hatten höhere TnT-hs Werte bei Aufnahme ( $346,6 \pm 812,2$  ng/l vs.  $251,6 \pm 696,3$  ng/l;  $p = 0,021$ ). Eine multiple logistische Regressionsanalyse ermittelte die

höchste Vorhersagewahrscheinlichkeit für die LVEF-Verbesserung für den Parameter „KHK“ (OR 0,278; CI 0,13-0,42;  $p = 0,002$ ).

### 3.6.2 Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit ICD

Von den 100 Patienten, die mit einem ICD/CRT-D versorgt wurden, erlitten 19 innerhalb des Beobachtungszeitraum ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Bei 6 Patienten wurden Episoden von Kammerflimmern, bei 10 Patienten Episoden von anhaltenden und bei 7 Patienten Episoden von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien dokumentiert. Ein Patient verstarb aufgrund eines nicht terminierbaren Kammerflimmerns.

Bei statistischem Vergleich unterschieden sich ICD-Patienten mit und ohne HRST hinsichtlich der Vorerkrankungen. So hatten ICD-Patienten mit dokumentierter HRST öfter ein Vorhofflimmern (52,6% vs. 26,3%;  $p = 0,030$ ) und ein OSAS (10,5% vs. 1,3%;  $p = 0,040$ ).

Von den 19 Patienten, deren ICD-System eine ventrikuläre Rhythmusstörung aufzeichnete bzw. terminierte, hatten 3 Patienten (15,8%) schon zum Zeitpunkt der LifeVest ventrikuläre Rhythmusstörungen. Die LifeVest registrierte bei diesen Patienten jeweils Episoden von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien. Die Schlussfolgerung, dass Patienten mit nsVT-Episoden während der WCD-Tragezeit häufiger ventrikuläre Rhythmusstörungen im Nachsorgezeitraum erleiden, ließ sich statistisch nicht bestätigen ( $p = 0,058$ ). Während der Nachsorge wurden von den ICD-Systemen jedoch Episoden von Kammerflimmern und anhaltende VT detektiert und terminiert.

## 4. Diskussion

In den letzten 20 Jahren wurden WCD-Systeme in einer Vielzahl von Ländern und für verschiedenste Indikationen eingesetzt und die bisherige Studienlage bestätigt, dass WCD-Systeme ein wirksames Werkzeug zur Detektion und Terminierung von malignen HRST sind. Die Erfolgsrate, eine maligne HRST mit der ersten Defibrillation zu unterbrechen, lag bei großangelegten WCD-Studien zwischen 95 und 100% (52, 54, 71).

### 4.1 WCD-Adhärenz

Eine der wichtigsten Voraussetzungen für den erfolgreichen Einsatz von WCD-Systemen ist deren korrekte Anwendung. Im Optimalfall sollte sie rund um die Uhr genutzt und nur zum Zweck der Körperhygiene kurz abgelegt werden (72, 73). In der Fachliteratur wird jedoch häufig über die suboptimale Adhärenz der Patienten diskutiert (55, 60, 74). Einen genauen Cut-off-Wert für die Bewertung der Adhärenz gibt es bisher nicht, eine tägliche Nutzung von 18 Stunden oder weniger wird jedoch als unzureichend angesehen (75). Die durchschnittliche tägliche Anwendungsdauer der Weste in der vorliegenden Kohorte belief sich auf knapp 21 Stunden und war damit vergleichbar mit den Daten aus anderen retrospektiven WCD-Studien (76). Die bisher einzige RCT (vgl. Kapitel 4.4.1) zur LifeVest beschrieb hingegen eine deutliche geringere Adhärenz in der Studienkohorte. Die tägliche Nutzung im gesamten WCD-Arm lag im Median bei 18 Stunden und im Mittel bei 14 Stunden. 34% der Patienten wiesen sogar eine mediane tägliche Nutzung der Weste von null Stunden auf. (53)

Daten darüber, wie viele Patienten die WCD-Nutzung ohne medizinische Indikation frühzeitig abgebrochen haben, wurden in der vorliegenden Arbeit nicht erhoben. Allerdings berichteten andere Arbeiten, dass zwischen 14% und 30% der Studienteilnehmer die WCD-Nutzung frühzeitig beendeten, ohne dass es dafür medizinische Gründe gab (71, 77, 78).

Um die Adhärenz der Patienten und damit auch den Nutzen von WCD-Systemen besser abschätzen zu können, versucht man Parameter zu identifizieren, die sich auf die Adhärenz auswirken.

Einige Arbeiten, darunter Wäßnig et al. sowie Chung et al., beschrieben zunehmende tägliche Nutzung des WCD-Systems mit zunehmender Anzahl an Tragetagen (54, 71). Lamichhane et al. konnte diesen Trend bei Patienten, die über ein Jahr lang ein WCD-System trugen, nicht mehr nachweisen (79). Die initiale Zeit der WCD-Nutzung scheint somit kritisch für die Adhärenz zu sein. Möglicherweise steigt die Nutzungszeit der Patienten mit zunehmender Gewöhnung an die LifeVest oder Patienten, die von Anfang an geringe Nutzungszeiten aufweisen, brechen die WCD-Therapie vermehrt frühzeitig ab. Außerdem konnten sowohl Wäßnig et al. als auch Lamichhane et al. feststellen, dass die Adhärenz je nach Verschreibungsgrund variiert. So war die tägliche Nutzung bei beiden Studien in der Gruppe der ICM Patienten höher als in der nicht-ICM (NICM) Gruppe (54, 79). Die Autoren der einzigen RCT zur WCD-Nutzung präsentierten in einer Folgearbeit Daten zur Adhärenz im WCD-Arm der untersuchten Kohorte. Sie dokumentierten, dass Patienten nach einem Herzstillstand eine sehr hohe Adhärenz aufwiesen, wohingegen Patienten mit Diabetes oder nach perkutaner Koronarintervention (PCI) zu einer geringeren täglichen Nutzung tendierten (80). Die vorliegende Arbeit konnte zusätzlich dazu zeigen, dass die tägliche WCD-Nutzung mit dem Alter ansteigt, die WCD-Verschreibungslänge jedoch mit zunehmendem Alter sinkt.

## **4.2 Rhythmusstörungsdetektion, Defibrillationsraten und Mortalität beim Einsatz von WCD-Systemen**

### **4.2.1 Detektion von Rhythmusstörungen**

Unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose konnten bei knapp 7% der Patienten in der vorliegenden Kohorte ventrikuläre HRST nachgewiesen werden. Beim Großteil der erfassten ventrikulären HRST handelte es sich um nsVT. Singh et al. berichteten, dass bei 35% der Patienten mit NICM und bei 40% der ICM Patienten telemetrisch nsVT-Episoden nachgewiesen werden konnten. In der Gruppe der NICM Patienten hatte jedoch keiner dieser Patienten später ein SCD-Ereignis. Daraus schlossen die Autoren, dass das Risiko, welches von nsVT ausgeht, eher überschätzt wird (81). Zu einem gegenteiligen Ergebnis kam eine Studie aus Skandinavien, bei der 297 Patienten mit stark eingeschränkter LVEF nach einem Myokardinfarkt mit einem Ereignisrekorder ausgestattet wurden. Bei der Auswertung von Rhythmusstörungen innerhalb der letzten

24 Stunden vor einem Todesfall stellten sie fest, dass in dieser Zeit 22% der arrhythmischen Todesfälle nsVT-Episoden aufwiesen. Bei nicht arrhythmischen Todesfällen und Reinfarkten waren es sogar 29% bzw. 67%. Auch in einer Regressionsanalyse bestätigte sich die prognostische Signifikanz hinsichtlich der Mortalität in dieser Patientengruppe (82). Obschon sowohl Singh et al. als auch diese Arbeit keine Assoziation von nsVT-Episoden zu späteren SCD-Ereignissen nachweisen konnten, zeigt die skandinavische Studie deutlich, dass das Auftreten von nsVT bei andere Patientengruppen möglicherweise als Parameter zur Risikostratifizierung eingesetzt werden kann.

Die Rate anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmien in der vorliegenden Kohorte betrug 50 Episoden pro 100 Patientenjahre und war im Vergleich zu anderen Studien, die diesen Wert angaben, höher (52, 75).

Dieser Unterschied könnte darin begründet sein, dass in der vorliegenden Arbeit auch manuell detektierte, anhaltende Rhythmusstörungen in die ermittelte Rate miteinflussen, welche in den anderen Arbeiten keine Berücksichtigung fanden. Die Möglichkeit als Eventrekorder zu fungieren, stellt eine nützliche Zusatzfunktion der LifeVest dar (61). Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurden in 0,7% der manuell initiierten Aufzeichnungen nsVT oder VT identifiziert, die aufgrund ihrer niedrigen Frequenz nicht von der LifeVest als solche erkannt wurden. Auswertungen der von den Patienten selbst initiierten EKGs wurden bisher nur vereinzelt veröffentlicht (73, 83). Odeneg et al. fanden in 2% der manuellen Aufzeichnungen adäquate Rhythmusstörungen, zu denen sie VHF, nsVT, VT und Bradykardien zählten (83). Demnach könnte die LifeVest eine nicht-invasive Alternative zu Eventrekordern darstellen, falls dem Patienten gleichzeitig ein hohes SCD-Risiko zugeschrieben wird.

#### 4.2.2 Schockabgaben durch das WCD-System

0,8% der eingeschlossenen Patienten in der vorliegenden Arbeit wurden vom WCD-System adäquat defibriert, entsprechend einer Schockrate von 4,2 pro 100 Patientenjahre. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 errechnete eine deutlich höhere durchschnittliche Rate an adäquaten Defibrillationen von 20 pro 100 Patientenjahre, unabhängig von der Verschreibungsindikation. Die Diskrepanz zwischen den

Defibrillationsraten der Metaanalyse und dieser Arbeit könnte durch die hohe Zahl an NICM-Patienten in der vorliegenden Arbeit begründet sein. Tendenziell wiesen Studien, die ausschließlich ICM Patienten einschlossen, höhere Schockraten auf als Studien mit NICM Patienten oder gemischter Indikation (76). In den meisten Studien wurden 1-2% der Patienten von der LifeVest defibrilliert (52-54, 63, 68, 71, 81, 84-86). In einigen Ausnahmen, mit hohem Anteil an sekundärprophylaktischem WCD-Einsatz bei ICM Patienten, wurden bis zu 8% der Patienten geschockt (87).

Inadäquate Schockabgaben erfolgten in der vorliegenden Arbeit nicht. Die durchschnittliche Fehlschockrate bei der LifeVest liegt laut Metaanalyse bei etwa 8 pro 100 Patientenjahre (76). Der Anteil an Patienten, der unwillentlich geschockt wird ist je nach Studie variabel und meist zwischen 0 und 3% einzuordnen (88-91). Dieser Anteil steigt jedoch stark an, wenn die Patienten körperlich oder kognitiv eingeschränkt sind. Eine WCD-Studie an Patienten mit alkoholinduzierter Kardiomyopathie berichtete beispielsweise, dass fast jeder 5. Patient einen inadäquaten Schock erhielt (92).

#### 4.2.3 Mortalität

Die Gesamtmortalität während der WCD-Tragezeit in dieser Studie war mit 1,2% gering und es gab keine arrhythmischen Todesfälle. Laut einer Metaanalyse liegt die 3-Monatsmortalität bei Verwendung der LifeVest bei 0,7% (76).

Die Mortalität in einer patientenreichen WCD-Studie aus Deutschland betrug lediglich 0,1%. Dies könnte fälschlicherweise zu niedrig sein, da zuverlässige Mortalitätsdaten, laut den Autoren, nur dann vorhanden waren, wenn der Tod innerhalb von 24 Stunden nach einer WCD-Schockabgabe eintrat (54). In amerikanischen Studien werden Todesfälle unabhängig von der LifeVest-Datenbank über den „Social Security Death Index“ identifiziert und diese berichten infolgedessen oft höhere Mortalitätsraten. Laut einer Arbeit von Ellenbogen et al. betrug das 1-Jahresüberleben in einer Kohorte mit über 8000 Patienten zwischen 66 und 76%. Dieser Wert war abhängig davon, ob eine Therapiesequenz durch das WCD-System stattgefunden hat. Patienten, die keiner Defibrillation bedurften, hatten ein besseres 1-Jahresüberleben (77, 88).

Einen direkten Mortalitätsvergleich von Patienten mit und ohne WCD-Nutzung gibt es bisher nur bei der RCT von Olgin et al. (vgl. Kapitel 4.4.1). In dieser Studie unterschied sich die arrhythmiebedingte Mortalität von WCD-Patienten nicht von derjenigen der

Kontrollgruppe. Auch eine anfänglich signifikante Reduktion der allgemeinen Mortalität in der WCD-Gruppe bestätigte sich nach Korrektur für multiples Testen nicht (53).

Eine deutliche allgemeine Mortalitätsreduktion durch WCD-Nutzung bei ICM-Patienten unmittelbar nach Revaskularisation wurde hingegen im Vorfeld in einer retrospektiven Studie von Zishiri et al. beschrieben (63). Für NICM Patienten fehlen bisher Vergleichsdaten, die eine Mortalitätsreduktion in dieser Patientengruppe bestätigen oder widerlegen könnten. Barsheshet et al. und Duncker et al. äußerten jedoch basierend auf ihren Daten die Vermutung, dass NICM-Patienten im Verlauf ein ähnlich hohes Mortalitätsrisiko wie ICM-Patienten aufweisen und das Risiko in beiden Gruppen mit dem Tragen der LifeVest sinkt (68, 75).

### **4.3 Einfluss von Demografie, Vorerkrankungen und kardialer Funktionsparameter auf das Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen**

#### **4.3.1 Demografie**

In Studien, welche die LifeVest für mehrere verschiedene Krankheitsbilder bzw. Herzinsuffizienzätiologien einsetzten, wiesen die meisten Patientenkohorten ein mittleres Patientenalter unter 60 Jahren auf (54, 68, 71, 78, 79, 83, 86, 93-99). Das Durchschnittsalter der Patientenkohorte dieser Arbeit war mit 56 Jahren vergleichbar mit bisher durchgeführten Studien. Das Alter gilt als Risikofaktor für das Auftreten von HRST. Als Grund dafür werden durch zunehmenden oxidativen Stress getriggerte kardiale Remodellingprozesse diskutiert, die mit einem Verlust an Kardiomyozyten und zunehmender Fibrose einhergehen (100). Bei selektiver Betrachtung von Patienten, die während eines Krankenhausaufenthaltes vom WCD-System geschockt wurden, belief sich das mittlere Patientenalter auf 65 Jahre (101). Ein Zusammenhang zwischen Patientenalter und malignen HRST ließ sich in dieser Arbeit nicht bestätigen. Jedoch konnte eine Studie von Daimee et al. zeigen, dass Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren eine in etwa dreifach höhere Rate an anhaltenden ventrikulären Rhythmusstörungen und WCD-Defibrillationen aufweisen als die jüngere Vergleichsgruppe (102).



Insgesamt sind Frauen in SCD- und Arrhythmie-Studien oft unterrepräsentiert, was sich teilweise mit der niedrigeren Inzidenz von KHK und ventrikulären HRST erklären lässt (103). Ähnlich verhält es sich in allen bisherigen WCD-Studien mit gemischten Indikationen, wo Frauen ebenfalls unterrepräsentiert waren und jeweils nur 12-33% der Patientenkohorte stellten (52, 54, 68, 71, 78, 79, 83, 85, 86, 93-95, 97-99, 101, 104). Mit einem Frauenanteil von 18% bildet diese Arbeit keine Ausnahme. Besonders gering war der Anteil weiblicher Patienten erwartungsgemäß in der ICM Gruppe, mit knapp 12%. SCD tritt bei Frauen wesentlich seltener auf als bei Männern, auch unter Berücksichtigung der höheren KHK-Inzidenz bei Männern. Zudem fanden sich bei Frauen, die ein SCD-Event überlebt haben, seltener strukturelle kardiale Auffälligkeiten (105, 106). Auch bei Auftreten von ventrikulären Tachykardien gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede. Zum einen ist die Inzidenz bei Frauen geringer und zum anderen ging aus EPU-Studien hervor, dass VT bei Männern leichter auslösbar sind (103, 107).

Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Auftreten von malignen HRST oder der Erholung der LVEF konnten in dieser Arbeit nicht festgestellt werden. Allerdings waren alle Patienten, die eine Defibrillation erhielten, männlich. Auch Singh et al. beschrieben, dass in ihrer Kohorte ausschließlich männliche Patienten von der LifeVest geschockt wurden (81).

#### 4.3.2 Vorerkrankungen

Die häufigsten Vorerkrankungen, die im Zuge dieser Arbeit erfasst wurden, waren AHT, Niereninsuffizienz, Diabetes und VHF. Die Häufigkeit und Verteilung dieser Vorerkrankungen in den verschiedenen Diagnosegruppen dieser Arbeit decken sich mit denen der bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiet (52, 68, 93, 97, 99, 101, 104).

Eine der wichtigsten Vorerkrankung, die mit einer Steigerung des kardiovaskulären Risikos einhergeht, ist die AHT. Sie ist mit VHF, linksventrikulärer Hypertrophie und SCD assoziiert (108). Obwohl AHT in den verschiedenen Diagnosegruppen unterschiedlich verteilt war, konnten weder diese Arbeit noch andere WCD-Studien bisher eine Assoziation von AHT mit dem Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien feststellen (93, 101, 109).

Ein Parameter, der bei WCD-Studien regelmäßig miterhoben wird, ist die Nierenfunktion. Diese Arbeit konnte zeigen, dass Patienten, die einen Schock von der LifeVest erhalten hatten, im Schnitt eine schlechtere Nierenfunktion aufwiesen und das Vorliegen einer Niereninsuffizienz mit einem 3,5fach erhöhtem Risiko für maligne HRST in dieser Patientenkohorte einherging. Niereninsuffizienz ist mit einem insgesamt erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Dabei korreliert die GFR umgekehrt proportional mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (110). Begünstigt werden unter anderem das Auftreten von KHK und folglich auch von Myokardinfarkten (111, 112). Schätzungsweise 50% der Todesfälle bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind kardiovaskulären Ursprungs (111). Eine besondere Rolle spielt dabei SCD, dessen Inzidenz mit sinkender GFR steigt und sich bei Dialysepflichtigkeit schlagartig erhöht (113, 114). Welchen Stellenwert ventrikuläre Tachyarrhythmien bei Patienten mit Niereninsuffizienz haben, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (112). Mögliche Mechanismen, die das Auftreten von SCD begünstigen können, sind zunehmende Gefäßkalzifikation, linksventrikuläre Hypertrophie und Elektrolytverschiebungen bei abnehmender Nierenfunktion (111). In einer ICD-Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chronischer Nierenerkrankung häufiger ventrikuläre Tachykardien entwickeln und infolgedessen auch häufiger ICD-Schocks erhalten (115). Wan et al. beschrieben, dass WCD-Systeme auch bei Dialysepatienten anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörungen erfolgreich beenden können (116). Eine WCD-Studie von Beiert et al. untersuchte unter anderem den Einfluss von Niereninsuffizienz auf das Auftreten von VT und VF in einer Kohorte von 114 Patienten. Sie konnten jedoch nicht feststellen, dass Niereninsuffizienz mit einer erhöhten SCD-Rate einherging (93). Um die Auswirkungen von Niereninsuffizienz auf das arrhythmogene Risiko von WCD-Patienten besser abschätzen zu können, sind weitere Untersuchungen dahingehend notwendig.

In der Patientenkohorte dieser Arbeit waren Patienten mit malignen HRST signifikant häufiger Diabetiker. Bisherige WCD-Studien beschreiben einen solchen Zusammenhang zwar nicht (52, 68, 85, 93, 97, 99, 101, 104), jedoch konnte eine ICD-Studie zeigen, dass SCD-Ereignisse häufiger bei Diabetikern auftraten (117). Wie Diabetes Mellitus sich auf die Entstehung von Arrhythmien auswirkt ist noch nicht ausreichend erforscht. Es gibt Hinweise, dass Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes Typ 1 EKG-Veränderungen auslösen können, die mit malignen HRST assoziiert sind (118). Für Typ 2 Diabetiker und Hyperglykämie ist die Studienlage spärlicher. Eine Studie konnte zeigen, dass

Hyperglykämie und das Auftreten von VT bei stationären Patienten nach Myokardinfarkt miteinander assoziiert waren (119). Dementsprechend gibt es auch Daten, die eine Risikosteigerung für SCD nach akutem Myokardinfarkt bei Diabetikern nahelegen (120). In einer deutsch-finnischen primärpräventiven ICD-Studie wurden Diabetiker jedoch insgesamt seltener defibrilliert, obwohl die Gesamtsterblichkeit in der Diabetesgruppe größer war. Die Autoren schlussfolgerten, dass ventrikuläre Tachyarrhythmien wahrscheinlich nicht der Grund für die Übersterblichkeit darstellen (121).

### 4.3.3 Kardiale Funktionsparameter

Die initial gemessene Herzfrequenz war in dieser Arbeit mit dem Auftreten von ventrikulären HRST assoziiert. Eine niedrigere Frequenz war dabei prognostisch ungünstiger. Eine WCD-Studie von Duncker et al, die unter anderem auch einen möglichen Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und ventrikulären HRST untersuchte, fand jedoch keine solche Assoziation (75). Zusammenhänge zwischen Herzfrequenz und SCD werden seit den 1990er Jahren diskutiert. Bisher gilt vor allem die Herzfrequenzvariabilität als Risikofaktor für SCD-Ereignisse bei ICM Patienten (122). Eine ICD-Studie aus Frankreich konnte zudem zeigen, dass die Herzfrequenz von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien in den 90 Minuten vor dem Event langsam ansteigt (123). Assoziationen zwischen niedriger Herzfrequenz und Tachyarrhythmie-Ereignissen sind in der Literatur nicht beschrieben.

Die LVEF ist der wohl wichtigste Parameter für die Entscheidung, ob eine primärpräventive ICD- oder WCD-Versorgung indiziert ist (15). Der Grenzwert von 35% in den Leitlinien geht auf zwei RCT Studien zurück, die eine signifikant niedrigere Mortalität bei Herzinsuffizienzpatienten mit einer LVEF unter 35% beobachteten, wenn diese mit einem ICD-System versorgt wurden (18, 19).

In der vorliegenden Arbeit war die LVEF nicht mit dem Auftreten maligner HRST assoziiert. Allerdings lag die durchschnittliche LVEF sowohl bei Patienten mit als auch ohne Nachweis von malignen HRST unter 35%.

#### 4.3.4 Weitere Risikofaktoren

Zusätzlich zu den in dieser Arbeit untersuchten möglichen Risikofaktoren im Zusammenhang mit SCD, wurden in der Literatur noch zahlreiche weitere Risikofaktoren beschrieben und in WCD-Studien untersucht.

Eine amerikanische Studie hat beispielsweise 4057 WCD-Patienten mit einem Schrittzähler ausgestattet und die Schrittzahl von Patienten mit und ohne Schockereignis verglichen. Die Autoren kamen zum Schluss, dass Patienten mit einer geringen täglichen Schrittzahl in der ersten Woche der WCD-Nutzung ein vierfach höheres Risiko hatten, eine defibrillationsbedürftige Rhythmusstörung zu entwickeln. Der Grund für diesen Zusammenhang ist bisher allerdings noch nicht geklärt (124).

Das Outcome von Patienten mit ventrikulären HRST ist stark davon abhängig, ob Außenstehende den Vorfall beobachten und hilfeleisten können. Besonders nachts und an Wochenenden sind die Überlebensraten demnach bei SCD-Ereignissen in Krankenhäusern niedriger (125). Die Verwendung von WCD-Systemen ermöglicht es, den kardialen Rhythmus über lange Zeiträume zu überwachen. Eine Studie nutzte diese Eigenschaft, um den Einfluss zirkadianer Rhythmen auf das Auftreten von ventrikulären HRST zu untersuchen. Die Autoren konnten jedoch keine tageszeitliche Unterschiede im Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien feststellen (101).

#### 4.3.5 Risikobewertung für maligne HRST in dieser Studienpopulation

Patienten mit und ohne maligne HRST unterschieden sich in dieser Arbeit hinsichtlich vorbekannter VT-Ereignisse, der Häufigkeit von Diabetes und Niereninsuffizienz, der Einnahme von Aldosteronantagonisten und ACE-Hemmern sowie der initial gemessenen Herzfrequenz. Für eine Vorhersage von ventrikulären Rhythmusstörungen in dieser Patientenpopulation eignen sich laut Regressionsanalyse am ehesten die Parameter Niereninsuffizienz und initiale Herzfrequenz.

Im Vergleich zu anderen Studien, fand sich in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien und der zugrundeliegenden Diagnose (81, 93).

## 4.4 SCD-Risiko bei WCD-Patienten nach Herzinsuffizienzätiologie

### 4.4.1 ICM

Von den 85 Patienten in der ICM-Gruppe dieser Arbeit entwickelten drei Patienten (3,5%) anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörungen und zwei Patienten (2,4%) nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien. Eine VT musste mittels Defibrillation durch die LifeVest terminiert werden. Die Defibrillationsrate in der ICM-Gruppe dieser Arbeit belief sich damit auf 7,6 adäquate Schocks pro 100 Patientenjahre und war vergleichbar mit der Defibrillationsrate eines großen deutschen WCD-Registers, welches 8,4 adäquate Schocks pro 100 Patientenjahre verzeichnete (54). Teilweise ermittelten Arbeitsgruppen auch höhere Raten bei ICM-Patienten, wie beispielsweise Singh et al. sowie Barraud et al. mit 12,8 bzw. 33,3 Defibrillationen pro 100 Patientenjahre (81, 126).

Nur vereinzelt führten Studien eine Eventrate für alle anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien an, auch wenn diese nicht notwendigerweise zur Schockabgabe durch die LifeVest führten. Beiert et al. ermittelten für ihre ICM-Gruppe eine Rate von 159 Events pro 100 Patientenjahre, die somit wesentlich höher ausfiel als in der hier untersuchten Patientenkohorte. Dabei war die Kohorte bei Beiert et al. im Hinblick auf Alter, Geschlechtsverteilung und Vorerkrankungen, der hier untersuchten Kohorte sehr ähnlich. Die Autoren führen die hohe Eventrate der Studie darauf zurück, dass beim Großteil der ICM-Patienten vor der WCD-Nutzungsperiode bereits anhaltende ventrikuläre HRST dokumentiert worden waren (93). Anhaltende VT vor Beginn der WCD-Versorgung waren in der vorliegenden Arbeit zwar mit dem Auftreten von ventrikulären HRST in der gesamten Studienpopulation assoziiert, jedoch war dieser Zusammenhang in der ICM-Gruppe nicht mehr statistisch signifikant. Faktoren, die mit dem Auftreten von malignen HRST in der ICM-Gruppe dieser Arbeit assoziiert waren, sind die Vorerkrankungen Diabetes und Niereninsuffizienz. Für Patienten mit Niereninsuffizienz wurde diese Assoziation bereits in einer ICD-Studie beschrieben (115).

Generell geht man heute davon aus, dass Patienten mit ischämisch bedingter Kardiomyopathie, im Besonderen mit reduzierter linksventrikulärer Funktion und/oder kurz nach einem Myokardinfarkt, ein erhöhtes Risiko für SCD aufweisen (127). Kandzari et al. konnten zeigen, dass 15% der malignen HRST nach Myokardinfarkt auf erneute

ischämische Ereignisse zurückzuführen sind, was mitunter ein Grund für die Häufung von SCD-Fällen in dieser Patientengruppe sein könnte (109). Zusätzlich waren die Patienten in den meisten bisherigen WCD-Studien mit einer ICM-Untergruppe im Schnitt älter und hatten mehr Vorerkrankungen als die restliche Kohorte, was wiederum das SCD-Risiko beeinflussen könnte (52, 68, 79, 81, 93, 95, 104).

Um den Stellenwert der LifeVest bei ICM-Patienten zu ermitteln, wurde die bisher einzige randomisiert-kontrollierte Studie zur WCD-Nutzung an Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt durchgeführt. Alle Patienten hatten zu Beginn der Studie eine stark eingeschränkte LVEF. Patienten aus der Device-Gruppe wurde bei Entlassung eine LifeVest angepasst und beide Gruppen erhielten eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie. Nach 3 Monaten LifeVest-Tragezeit wurde die LifeVest-Daten ausgewertet und die Mortalität analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Gesamtsterblichkeit in der WCD-Gruppe zwar geringer war, das Signifikanzniveau nach Korrektur für multiples Testen jedoch nicht erreicht wurde. Auch die Zahl der arrhythmischen Todesfälle war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (53). Diese Ergebnisse kamen jedoch unter anderem auch deshalb zu Stande, weil nur 25% der Todesfälle in der Device-Gruppe zum Todeszeitpunkt eine LifeVest trugen. Die Therapieadhärenz bei den WCD-Patienten in dieser Gruppe war mit durchschnittlich 14 Stunden Tragezeit pro Tag weit unter dem Durchschnitt anderer Studien, inklusive dieser Arbeit (vgl. Kapitel 4.1) (53). In einer Folgearbeit versuchten die Autoren den Einfluss der niedrigen Compliance in einer Per-Protokoll-Analyse zu ermitteln. Dabei fanden sie heraus, dass sowohl die Gesamtsterblichkeit als auch die Zahl der arrhythmischen Todesfälle in der Device-Gruppe signifikant niedriger waren, wenn man nur die Zeitspanne berücksichtigt, in der die LifeVest auch wirklich getragen wurde (80). Obwohl SCD-Studien nahelegen, dass ein Teil der plötzlichen Todesfälle wahrscheinlich nicht auf Arrhythmien zurückzuführen ist, spiegelt sich in den Ergebnissen der RCT von Olgin et al. doch wider, dass der Schlüssel für den Nutzen der LifeVest, wie auch bei der medikamentösen Herzinsuffizienz, die Therapieadhärenz und die Patientenedukation sind (8, 128).

Im Hinblick auf Patientenalter und Vorerkrankungen waren die Patientenkohorten aus der RCT und dieser Arbeit ähnlich. Die Gesamtsterblichkeit in der ICM-Gruppe dieser Arbeit war mit 2,4% etwas geringer als in der Device-Gruppe von Olgin et al., was sich jedoch damit erklären lässt, dass der WCD-Verschreibungszeitraum bei ICM-Patienten dieser Arbeit im Schnitt 28 Tage (33%) kürzer war (53).

Frühere retrospektive WCD-Studien hatten für Patienten mit ICM und speziell nach erfolgter Revaskularisation einen besonders großen Nutzen der LifeVest nahegelegt (63, 81). Zishiri et al. verglichen in ihrer Studie beispielsweise die Mortalität von Patienten nach CABG oder PCI mit und ohne WCD-Versorgung retrospektiv. Sie kamen zu dem Schluss, dass die WCD-Nutzung mit einer starken Mortalitätsreduktion von 34% auf 10% einherging, obwohl vergleichsweise wenige adäquate Defibrillationen stattgefunden hatten. Die Mortalität in der WCD-Gruppe blieb auch nach Ende der WCD-Tragezeit niedriger (63).

Ein abschließendes Urteil bezüglich des Nutzens von WCD-Systemen bei Patienten mit ICM scheint noch verfrüht und bedarf weiterer Forschung.

Derzeit empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Kardiologie den Einsatz von WCD-Systemen bei ICM dann, wenn Patienten mit stark eingeschränkter LVEF innerhalb von 40 Tagen nach akutem Myokardinfarkt bzw. interventioneller Revaskularisation oder innerhalb von 90 Tagen nach operativer Revaskularisation, falls diese nsVT- oder VT-Ereignisse sowie unklare Synkopen früh nach dem Infarktereignis, gehäufte ventrikuläre Extrasystolen oder ausgedehnte Narbenareale im kardialen MRT aufweisen (61).

#### 4.4.2 NICM/DCM

Vier Patienten (4,9%) aus DCM-Untergruppe dieser Arbeit entwickelten anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien. Ein Patient erhielt einen adäquaten Schock vom WCD-System, was einer Defibrillationsrate von 6 pro 100 Patientenjahre entsprach. Die Rate an anhaltenden ventrikulären HRST in der DCM-Gruppe war mit 32 Ereignissen pro 100 Patientenjahre höher als in der Gruppe der ICM Patienten. Obwohl in beiden Gruppen jeweils ein Patient defibrilliert wurde, war die Defibrillationsrate in der ICM-Gruppe aufgrund der kürzeren Gesamttragedauer höher. Viele WCD-Studien berichteten ähnliche Ergebnisse und beschreiben, dass NICM-Patienten seltener defibrillationsbedürftige maligne HRST entwickelten als ICM Patienten (52, 81, 93, 129). Zum gegenteiligen Ergebnis kamen Wäßnig et al., die bei DCM Patienten eine höhere Defibrillationsrate im Vergleich zu ICM Patienten feststellten (54). Auch die Arbeitsgruppen um Duncker et al. und Salehi et al. konnten Ergebnisse präsentieren, die einen Nutzen der WCD-Anwendung bei Patienten mit DCM, sowie bei Patienten mit alkoholinduzierter Kardiomyopathie mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion,

nahelegen (75, 92). Die Mortalität während der WCD-Tragezeit in der DCM-Gruppe dieser Arbeit betrug 1,2%. Laut aktueller Studienlage scheint die Mortalität während der WCD-Nutzungszeit bei NICM-Patienten sehr gering zu sein und lag in einigen Untersuchungen bei 0% (75, 130).

Für den Einsatz von WCD-Systemen in dieser Patientengruppe liegt noch keine RCT vor und die bisherigen Studien sind sich nicht einig, ob WCD-Systeme einen Mehrwert für NICM-Patienten besitzen. Eine genauere SCD-Risikoeinschätzung von NICM-Patienten könnte helfen, Patienten zu identifizieren, die von WCD-Systemen profitieren könnten. Die vorliegende Arbeit konnte eine Assoziation zwischen vorausgegangenem anhaltenden ventrikulären HRST und einem Wiederauftreten solcher aufzeigen. Diese Vermutung wurde von Beiert et al. bereits für ICM Patienten mit WCD-Versorgung geäußert, jedoch nicht statistisch nachgewiesen (93).

Darüber hinaus ließen sich mittels Regressionsanalyse allerdings keine Parameter identifizieren, die sich für eine Vorhersage von ventrikulären HRST bei diesen Patienten eignen.

Ein Parameter, dessen Verwendung im Zuge der Risikostratifizierung bei Patienten mit DCM aktuell diskutiert wird, ist das Gadolinium-Late-Enhancement im kardialen MRT (131, 132). Laut den Ergebnissen einer Metaanalyse ist Gadolinium-Late-Enhancement stark mit dem Auftreten von ventrikulären HRST bei DCM-Patienten assoziiert, unabhängig von der linksventrikulären Funktion. Die Autoren dieser Metaanalyse können sich sogar vorstellen, dass Gadolinium-Late-Enhancement in Zukunft die Rolle der LVEF bei der Entscheidung zur ICD- oder WCD-Versorgung bei DCM-Patienten übernehmen könnte (131).

#### 4.4.3 Myokarditis

In dieser Studienpopulation konnten bei zwei Myokarditispatienten anhaltende ventrikuläre HRST aufgezeichnet werden. Defibrillationen erfolgten dabei nicht. Die Empfehlung der europäischen Leitlinie zur Nutzung der LifeVest bei Myokarditispatienten beruht auf einem Fallbericht, der die erfolgreiche Defibrillation eines Kammerflimmerns bei einem Patienten mit Myokarditis beschreibt (62). Myokarditis mit eingeschränkter LVEF ist in Europa mittlerweile der zweithäufigste Grund für das Verschreiben eines WCD-Systems (133). Trotzdem hat bisher noch keine Studie den Einsatz der LifeVest für



dieses Krankheitsbild genauer untersucht. Zwar schlossen einige WCD-Studien eine kleine Zahl von Myokarditispatienten mit ein, analysierten diese aber nicht gesondert (78, 94, 95, 97, 98, 134). Zwei Arbeiten veröffentlichten WCD-Defibrillationsraten für den kleinen Teil an Myokarditispatienten in ihrer Studienpopulation. Diese lagen bei 6,6 und 9,7 Schocks pro 100 Patientenjahre und waren damit knapp niedriger als die Defibrillationsraten für ICM-Patienten in der jeweiligen Kohorte (54, 83). Die Inzidenz von defibrillationsbedürftigen ventrikulären HRST bei Myokarditispatienten ist demnach nicht unerheblich und Autopsiestudien schreiben bis zu 30% aller SCD-Fälle Myokarditiden zu (135-137).

Myokarditispatienten haben oft nur ein temporär erhöhtes SCD-Risiko und weisen in vielen Fällen eine rasche Erholung der LVEF auf (138-140). Eine klare Bilanz zum Einsatz von WCD-Systemen bei Myokarditis lässt sich bisher nicht ziehen. Denkbar wäre, dass Myokarditispatienten mit eingeschränkter Pumpfunktion, durch den Einsatz der LifeVest, bis zur LVEF-Erholung vor SCD geschützt und im Falle einer fehlenden Erholung gezielter mit einem ICD-System versorgt werden können.

Ob Myokarditispatienten tatsächlich von einer WCD-Nutzung profitieren, muss in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden. Auch ob es Faktoren gibt, die eine genauere Verlaufsabschätzung sowie eine Risikoabwägung für SCD-Ereignisse bei diesen Patienten ermöglichen ist Gegenstand aktueller Forschung (141-145).

#### 4.4.4 ICD-Explantation, peripartale Kardiomyopathie, genetische Kardiomyopathie

Laut einer Umfrage ist die Überbrückung von Zeiträumen zwischen notwendiger ICD-Explantation und -Reimplantation das häufigste Einsatzgebiet für WCD-Systeme in Europa (133). Die wichtigste Indikation für die Entfernung eines ICD sind dabei Device-assoziierte Infektionen (146). Vor der Einführung von WCD-Systemen stellte die stationäre Rhythmusüberwachung die einzige Möglichkeit dar, diese Patienten effektiv vor SCD zu schützen (147). Trotz der europaweiten Häufigkeit dieser WCD-Indikation war der Anteil der Patienten mit dieser Indikation in der vorliegenden Kohorte mit 3% gering. Die LifeVest verzeichnete bei zwei Patienten nsVT-Ereignisse. Es wurden keine anhaltenden ventrikulären Rhythmusstörungen detektiert und 7 von 8 Patienten konnten im Anschluss an die WCD-Nutzung wieder mit einem ICD ausgestattet werden. Bei einer

Studie von Ellenbogen et al., die WCD-Daten von über 8000 Patienten nach temporärer ICD-Explantation auswerteten, wurden bei ca. 4% der Patienten anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörungen festgestellt. Der Großteil dieser Ereignisse führte bei den Patienten zur hämodynamischen Instabilität. Des Weiteren konnten sie nachweisen, dass das Risiko für maligne HRST bei diesen Patienten in den ersten Wochen nach Explantation am höchsten war und mit der Zeit abnahm (77). Insgesamt war die Schockrate bei Patienten mit temporärer ICD-Explantation in WCD-Studien erwartungsgemäß hoch und legt einen Nutzen der LifeVest bei diesen Patienten nahe (54, 77, 148).

In der vorliegenden Patientenkohorte waren nur zwei Patientinnen mit peripartaler Kardiomyopathie vertreten und bei beiden wurden keine malignen HRST aufgezeichnet. Patientinnen mit peripartaler Kardiomyopathie sind, mit einem durchschnittlichen Alter von 30 bis 35 Jahren in bisherigen WCD-Studien, deutlich jünger als Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie. Da die Erholungsraten für die linksventrikuläre Funktion in den ersten Monaten im Vergleich zu anderen Kardiomyopathien höher sind, werden Indikationen zur ICD-Implantation diesen Patientinnen meist erst nach mehreren Monaten und nach Optimierung der Herzinsuffizienztherapie gestellt (65, 149). Angaben zur Mortalität sind in der Literatur sehr inhomogen. Sie wird je nach Studie mit Werten zwischen 1-16% beziffert und etwa ein Drittel der Todesfälle wird auf SCD-Ereignisse zurückgeführt (150, 151). Eine WCD-Studie von Saltzberg et al. schloss 107 Patientinnen mit peripartaler Kardiomyopathie ein und konnte innerhalb des Beobachtungszeitraums keine defibrillationsbedürftigen ventrikulären Rhythmusstörungen feststellen (149). Im Gegensatz dazu steht eine Arbeit von Duncker et al., bei der 3 von 7 Patientinnen Kammerflimmerepisoden entwickelten, welche erfolgreich vom WCD-System terminiert werden konnten (65). Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie spricht sich derzeit für den Einsatz der LifeVest bei dieser Indikation aus (61).

Patienten mit GCM hatten in dieser Kohorte die höchste Rate an anhaltenden und nicht anhaltenden ventrikulären HRST, jedoch bedurfte keine dieser HRST einer Defibrillation. Durch die insgesamt geringe Patientenzahl sind diese Ergebnisse jedoch nicht repräsentativ.

Ähnlich wie Patienten mit peripartaler Kardiomyopathie, unterscheiden sich Patienten mit genetisch bedingtem Risiko für SCD hinsichtlich des Alters vom Großteil der Patienten in

WCD-Studien und sind durchschnittlich unter 40 Jahre alt (54, 152, 153). In den vereinzelt WCD-Studien, die solche Patienten einschlossen, wurden nur wenige Patienten mit malignen HRST erfasst. Ursächlich dafür ist wahrscheinlich die geringe Anzahl an untersuchten Patienten. Zusätzlich könnte das auch auf den Umstand zurückzuführen sein, dass Patienten mit genetischer Kardiomyopathie das WCD-System meist nur begleitend zur diagnostischen Abklärung verwenden, welche im Normalfall nur wenige Tage bis Wochen in Anspruch nimmt (54, 152, 153).

Insgesamt wurden in bisherigen Untersuchungen bei 0,2-1,0% der Patienten maligne HRST nachgewiesen (54, 152, 153). Unter Berücksichtigung der kurzen Tragezeit, errechneten Wäßnig et al. sowie Rao et al. in ihren Untersuchungen eine Defibrillationsrate von 14 - 27 pro 100 Patientenjahre in dieser Patientengruppe (54, 153). Diese Rate ist für WCD-Studien sehr hoch und mit denen von Patienten mit temporärer ICD-Explantation vergleichbar (54, 77, 148).

#### **4.5 Herzinsuffizienzdynamik über den Zeitraum der WCD-Nutzung**

Bis zum Ende der WCD-Tragezeit, nach durchschnittlich 70 Tagen, konnten 43,5% der Patienten mit initial stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ihre LVEF auf einen Wert über 35% verbessern. Der Anteil an Patienten mit LVEF-Erholung war jedoch je nach WCD-Indikation unterschiedlich. In der Gruppe der ICM Patienten konnten 34,5% der Patienten mit initialer LVEF<35% eine Verbesserung über diesen Wert hinaus erzielen. Dieser Anteil war in der DCM- und Myokarditisgruppe mit 41% bzw. 50% jeweils deutlich höher.

Bisherige WCD-Studien beschrieben LVEF-Erholungsraten, die sich im Rahmen von 22% bis 63% bewegten (104, 154). Der Großteil der Arbeiten nannte jedoch Erholungsraten zwischen 40% und 50%, welche der hier beschriebenen sehr ähnlich waren (52, 85, 86, 94, 99, 130).

Auch den Umstand, dass ICM-Patienten eine schlechtere Prognose hinsichtlich der LVEF-Erholung aufwiesen als NICM-Patienten, konnten andere Arbeiten bereits bestätigen (81, 85, 96, 104).

In der vorliegenden Patientenpopulation schienen vor allem jüngere Patienten und Patienten ohne ischämische Herzinsuffizienzätiologie bessere Chancen auf eine LVEF-Erholung zu haben. Laut Regressionsanalyse sank die Wahrscheinlichkeit einer LVEF-

Erholung mit steigendem Alter, mit niedriger initialer LVEF und bei Zustand nach Myokardinfarkt, falls dieser vor über 40 Tagen stattgefunden hatte. Diese Arbeit konnte damit die Ergebnisse von Duncker et al. bestätigen, die ebenfalls das Patientenalter sowie den initialen Wert der LVEF mit einer LVEF-Verbesserung im Verlauf assoziierten (94).

Eine Arbeit aus den USA identifizierte darüber hinaus noch weitere Prädiktoren für eine LVEF-Verbesserung bei Patienten mit WCD-Versorgung. In der dort untersuchten Kohorte sank die Wahrscheinlichkeit einer LVEF-Erholung mit Vorliegen eines LSB, mit steigendem Harnstoff-Stickstoff Werten im Serum und dem Fehlen von Betablockern sowie ACE-Hemmern in der medikamentösen Therapie (85).

Es stellte sich zudem heraus, dass Patienten der vorliegenden Kohorte, die während der WCD-Nutzung eine ventrikuläre HRST erlitten, nur sehr geringe oder keine LVEF-Verbesserungen aufwiesen.

Bei Betrachtung der LVEF-Verbesserung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen dieser Arbeit, änderte sich der Stellenwert der für die Gesamtpopulation ermittelten Risikofaktoren. Innerhalb der ICM-Gruppe fanden sich beispielsweise keine Faktoren, die sich für Vorhersage der LVEF-Verbesserung eignen würden. Das Patientenalter sowie die initiale LVEF hatten bei ICM-Patienten demnach keinen Einfluss auf die LVEF-Erholung.

Innerhalb der Gruppe der Myokarditispatienten war die initial gemessene LVEF am stärksten mit der LVEF-Verbesserung korreliert. In der DCM-Gruppe schien die LVEF-Erholung wiederum vor allem von Patientenalter abhängig zu sein. Die Suche nach diesen Einflussfaktoren spiegelt sich auch in der Forschung der letzten Jahre wider.

Eine Arbeitsgruppe um Binkley et al. untersuchte das LVEF-Verbesserungsverhalten bei Patienten mit DCM und formulierte eine Modelrechnung zur Abschätzung dieses Verbesserungsverhaltens auf der Grundlage von logistischen Regressionsmodellen. Sie kamen zu dem Schluss, dass sich weibliches Geschlecht, nicht-ischämische Genese der Herzinsuffizienz, kurze QRS Zeiten, hoher systolischer Blutdruck sowie die Abwesenheit von Diabetes mellitus bei diesen Patienten positiv auf die LVEF-Verbesserung auswirkt (155). Eine tschechische Arbeitsgruppe untersuchte Einflussfaktoren auf die LVEF-Verbesserung von Myokarditispatienten und gab NT-proBNP als aussagekräftigsten prädiktiven Marker in ihrer Kohorte an (156).

Neben den Unterschieden in der Erholungstendenz von NICM und ICM Patienten, ist unter anderem auch der Zeitpunkt der LVEF-Erholung interessant. Studien, die Patienten

über ein Jahr lang nachverfolgten, konnten zeigen, dass die LVEF-Verbesserung bei einem Viertel der Patienten erst zwischen Ende der LifeVest-Nutzung und einem Jahr Follow-Up eintrat (79, 85, 99). Von dieser späten Verbesserung betroffen waren vor allem NICM-Patienten, während sich die LVEF von ICM-Patienten drei Monate nach Beginn der WCD-Nutzung kaum mehr veränderte (85, 94).

In der vorliegenden Arbeit stieg der Anteil der Patienten mit LVEF-Erholung von 43,5% bei Ende der WCD-Nutzung auf 51% bei der letzten Kontrolle, nach durchschnittlich 16 Monaten. Patienten deren LVEF sich bis zu diesem Zeitpunkt erholt hatte, wiesen signifikant weniger Vorerkrankungen, wie VHF, AVB, Diabetes, Niereninsuffizienz und COPD auf. Den größten Einfluss auf eine mögliche LVEF-Erholung hatten allerdings nach wie vor die initial gemessene LVEF sowie das Vorliegen älterer Myokardinfarkte. Die Vorerkrankungen Niereninsuffizienz und COPD waren auch in der Untersuchung von Mehta et al. mit einer geringeren LVEF-Erholung assoziiert (85).

Insgesamt scheinen alle Patienten mit neuauftretener Kardiomyopathie ein hohes Potential zur LVEF-Verbesserung aufzuweisen. Die Art der Kardiomyopathie scheint jedoch ausschlaggebend dafür zu sein, wie stark diese Verbesserung ausfällt und zu welchem Zeitpunkt sie eintritt.

#### **4.6 Notwendigkeit der ICD-Implantation nach WCD-Nutzung**

In der untersuchten Kohorte wurden 40% der Patienten im Anschluss an die WCD-Tragezeit mit einem ICD oder CRT-D versorgt. In den meisten Fällen war eine fehlende ICD-Indikation auf eine Erholung der LVEF zurückzuführen. Der Anteil an Patienten, der mit ICD-Systemen versorgt wurde, entspricht in etwa dem, den andere WCD-Studien berichteten (81, 85, 86, 94, 99, 104, 157). Bei Arbeiten, die ICD-Implantationsraten von ICM und NICM-Patienten getrennt betrachteten, stieg der Anteil an ICD-Implantationen mit zunehmender Zahl von ICM-Patienten (52, 81, 104). In der Folge beschrieben reine NICM-Studien im Schnitt geringere Implantationsraten (75, 92, 130). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der eventuell geringeren Zahl an SCD-Ereignissen und den höheren LVEF-Erholungsraten, die für NICM-Patienten, unter anderem auch in dieser Studie, ermittelt wurden (52, 81, 85, 93, 96, 104, 129). Vor allem bei NICM-Patienten scheint der Einsatz von WCD-Systemen demnach eine Möglichkeit darzustellen

Hochrisikozeiträume für SCD zu überbrücken und den Patienten eine ICD-Versorgung zu ersparen, die sich im Verlauf evtl. als redundant erweist.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass das Auftreten von malignen HRST unter anderem von der Ätiologie der Herzinsuffizienz geprägt ist. So wurden bei Patienten mit ICM oder DCM mehr Arrhythmien aufgezeichnet, als es bei Myokarditispatienten der Fall war. Auch wiesen Myokarditispatienten deutlich bessere LVEF-Erholungstendenzen im Vergleich zu Patienten mit ICM auf, wodurch bei diesen Patienten nach WCD-Nutzung in vielen Fällen die Implantation eines ICD-Systems nicht mehr erforderlich war. Unabhängig von der zugrundeliegenden Herzinsuffizienzätiologie, wiesen Patienten mit malignen Herzrhythmusstörungen in der vorliegenden Kohorte häufiger Vorerkrankungen wie Diabetes und Niereninsuffizienz auf. Dabei war die eingeschränkte Nierenfunktion ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen, was einen Nutzen der LifeVest bei diesen Patienten nahelegt. Zusätzlich zum Schutz vor SCD, konnten durch die Monitorfunktion der LifeVest Arrhythmien detektiert und im Anschluss interventionell oder medikamentös behandelt werden, die ansonsten wahrscheinlich unerkannt geblieben wären.

Insgesamt stellen WCD-Systeme ein sicheres und nützliches Werkzeug zum Schutz vor SCD bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar. Um den Stellenwert von WCD-Systemen genauer bestimmen zu können, sind jedoch mehr prospektive Daten nötig.

## 4.8 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der bereits existierende Datensätze aufgearbeitet und ausgewertet wurden. Es gab demnach keine festgelegte Zeitspanne für das Tragen der LifeVest sowie für die Untersuchungs- und Nachsorgetermine. Abhängig vom Zeitpunkt der WCD-Verschreibung und der zugrundeliegenden Diagnose, hatten alle Patienten eine unterschiedliche Anzahl von Tragetagen und Nachsorgeterminen, was sich wiederum auf die Aussagekraft der Ergebnisse auswirken könnte. Die Daten wurden von verschiedenen Mitarbeitern über einen Zeitraum von mehreren Jahren erhoben und unterschiedlich dokumentiert. Folge davon sind uneinheitliche Messungen, unterschiedliche Beobachter und teilweise lückenhafte Daten, die eine Vergleichbarkeit erschweren. Allerdings ist die Gefahr eines Observationsbias gering, da weder Patienten noch Untersucher wussten, dass die Daten in eine Studie einfließen würden.

In dieser Arbeit wurden alle Patienten berücksichtigt, die eine LifeVest im festgelegten Zeitraum trugen. Allerdings war die Verschreibungsindikation nicht einheitlich. Der Großteil der Patienten erhielt das WCD-System in Primärprophylaxe bei einer stark eingeschränkten LVEF, andere wiederum in Sekundärprophylaxe nach bereits abgelaufener HRST. Die Patienten wurden zwar je nach Diagnose in Gruppen eingeteilt, diese Diagnose wurde aber nicht bei allen Patienten auf der gleichen Grundlage gestellt. Die Diagnose Myokarditis wurde beispielsweise größtenteils durch eine Myokardbiopsie bestätigt, jedoch wurde die Diagnose bei einigen Patienten auch mittels kardialem MRT gesichert. Auch das könnte sich möglicherweise auf die Vergleichbarkeit sowie die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auswirken.

Als weitere Limitation ist die geringe absolute Zahl an Patienten anzusehen, die eine maligne HRST erlitten haben.

Zu den generellen Schwächen von retrospektiven Beobachtungsstudien zählt zudem ein möglicher Selektionsbias. Bei retrospektiven LifeVest-Studien ist von einer gewissen Vorselektion auszugehen. Laut Barraud et al. sind bis zu 15% der Patienten, bei denen eine WCD-Nutzung erwogen wird, nicht für einen WCD-Einsatz geeignet, da sie mit der Handhabung des Gerätes überfordert sind (89). Das könnte dazu führen, dass WCD-

Studien gesündere und leistungsfähigere Patienten rekrutieren, als dies bei vergleichbaren ICD- oder medikamentösen Herzinsuffizienzstudien der Fall wäre.

Verglichen mit anderen retrospektiven Beobachtungsstudien zum Einsatz von WCD-Systemen, besteht eine Stärke dieser Studie in der Kombination der Daten aus der klinischen Patientenakte und den Einträgen der LifeVest-Datenbank. Viele Studien, darunter vor allem multizentrische, greifen bei der Auswertung nur auf Daten der LifeVest-Datenbank zurück (54, 71, 77, 84). Diese enthält jedoch vergleichsweise spärliche Informationen, die sich meist auf WCD-Aufzeichnungen, Patientenalter sowie -geschlecht und WCD-Indikation beschränken.

Eine weitere Stärke der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass jedes von der LifeVest aufgezeichnete EKG kontrolliert wurde. So konnten, zusätzlich zu den zwei Defibrillationsereignissen, noch 23 weitere anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörungen identifiziert werden. Zwei dieser Events wurden von der LifeVest nicht als solche erkannt und fanden sich in manuell initiierten Aufzeichnungen wieder.



## 4.9 Forschungsbedarf

Zurzeit gibt es nur eine RCT zur LifeVest, die deren Einsatz bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt untersucht (53). Für alle anderen WCD-Indikationen gibt es bisher keine vergleichbaren Daten. Um ein abschließendes Urteil bezüglich des Nutzens der LifeVest fällen zu können, wären diese jedoch notwendig.

Alle bisherigen WCD-Geräte werden von einer Firma hergestellt und vertrieben. Obwohl noch Verbesserungsbedarf besteht, haben sich die WCD-Modelle in den letzten 20 Jahren technisch kaum verändert. Zu den Defiziten der LifeVest gehören die Anzahl der inadäquaten Defibrillationen im Vergleich zu ICD-Systemen sowie die fehlende Möglichkeit einer aussagekräftigen Rhythmuserkennung während der Reanimation. Zudem wird diskutiert, dass das telemedizinische Potential von WCD-Systemen noch nicht ausreichend genutzt wird. Mögliche zusätzliche Funktionen umfassen eine direktere Verbindung zum behandelnden Arzt, Reanimationsanleitungen für umstehende Personen im Reanimationsfall, automatisierte Notrufabgaben beim Auftreten maligner HRST sowie die Kopplung mit klinischen Informationen über den Patienten, welche für professionelle Ersthelfer hilfreich sein könnten. All das könnte und sollte Gegenstand künftiger Forschung werden.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung arbeitet derzeit an einem Projekt zur Entwicklung eines WCD-Systems, welches mit einem umfangreicheren telemedizinischen System sowie einem neuen Algorithmus ausgestattet werden soll. Letzterer soll die Zahl der inadäquaten Schockabgaben minimieren und eine Rhythmuskontrolle in Reanimationssituationen ohne die Pausierung der Herzdruckmassage ermöglichen (158).

## Literaturverzeichnis

1. Bigger JT, Jr. Definition of benign versus malignant ventricular arrhythmias: targets for treatment. *The American journal of cardiology*. 1983;52(6):47c-54c.
2. Death WHOSGoSC, World Health O. Sudden cardiac death : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 24 to 27 October 1984]. Geneva: World Health Organization; 1985.
3. Mendis S, Puska P, Norrving B, Organization WH. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: World Health Organization; 2011.
4. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death. *Circ Res*. 2015;116(12):1887-906.
5. Byrne R, Constant O, Smyth Y, Callagy G, Nash P, Daly K, Crowley J. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *European Heart Journal*. 2008;29(11):1418-23.
6. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, Ilias N, Vickers C, Dogra V, Daya M, Kron J, Zheng Z-J, Mensah G, McAnulty J. Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6):1268-75.
7. Hua W, Zhang L-F, Wu Y-F, Liu X-Q, Guo D-S, Zhou H-L, Gou Z-P, Zhao L-C, Niu H-X, Chen K-P, Mai J-Z, Chu L-N, Zhang S. Incidence of Sudden Cardiac Death in China: Analysis of 4 Regional Populations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(12):1110-8.
8. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, Ursell PC, Kim AS, Sporer K, Yeh C, Colburn B, Clark NM, Khan R, Hart AP, Moffatt E. Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2018;137(25):2689-700.
9. Maruyama M, Ohira T, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Maeda K, Yamagishi K, Noda H, Ishikawa Y, Shimamoto T, Iso H. Trends in sudden cardiac death and its risk factors in Japan from 1981 to 2005: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *BMJ Open*. 2012;2(2):e000573.
10. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, Avedissian L, Pearse LA, Potter RN, Tremaine L, Gentlesk PJ, Huffer L, Reich SS, Stevenson WG. Sudden Death in Young Adults: An Autopsy-Based Series of a Population Undergoing Active Surveillance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(12):1254-61.
11. van der Werf C, Hendrix A, Birnie E, Bots ML, Vink A, Bardai A, Blom MT, Bosch J, Bruins W, Das C, Koster RW, Naujocks T, Schaap B, Tan HL, de Vos R, de Vries P, Woonink F, Doevendans PA, van Weert HC, Wilde AAM, Mosterd A, van Langen IM. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. *EP Europace*. 2015;18(4):592-601.
12. Wisten A, Börjesson M, Krantz P, Stattin EL. Exercise related sudden cardiac death (SCD) in the young - Pre-mortal characterization of a Swedish nationwide cohort, showing a decline in SCD among athletes. *Resuscitation*. 2019;144:99-105.
13. Morentin B, Callado LF. Sudden cardiac death associated to substances of abuse and psychotropic drugs consumed by young people: A population study based on forensic autopsies. *Drug Alcohol Depend*. 2019;201:23-8.
14. Watanabe E, Tanabe T, Osaka M, Chishaki A, Takase B, Niwano S, Watanabe I, Sugi K, Katoh T, Takayanagi K, Mawatari K, Horie M, Okumura K, Inoue H, Atarashi H,

- Yamaguchi I, Nagasawa S, Moroe K, Kodama I, Sugimoto T, Aizawa Y. Sudden cardiac arrest recorded during Holter monitoring: Prevalence, antecedent electrical events, and outcomes. *Heart rhythm*. 2014;11(8):1418-25.
15. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, Kolh P, Lip GYH, Agewall S, Barón-Esquivias G, Boriani G, Budts W, Bueno H, Capodanno D, Carerj S, Crespo-Leiro MG, Czerny M, Deaton C, Dobrev D, Erol Ç, Galderisi M, Gorenek B, Kriebel T, Lambiase P, Lancellotti P, Lane DA, Lang I, Manolis AJ, Morais J, Moreno J, Piepoli MF, Rutten FH, Sredniawa B, Zamorano JL, Zannad F. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793-867.
  16. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, Jans H, Hansen PA, Lang-Jensen T, Olesen JB, Lindhardsen J, Fosbol EL, Nielsen SL, Gislason GH, Kober L, Torp-Pedersen C. Association of National Initiatives to Improve Cardiac Arrest Management With Rates of Bystander Intervention and Patient Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*. 2013;310(13):1377-84.
  17. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A. Recent Trends in Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest in the United States. *Circulation*. 2014;130(21):1876-82.
  18. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
  19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
  20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2015:ehw128.
  21. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörälä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J*. 1991;12(3):315-21.
  22. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997;350(9081):829-33.
  23. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-82.
  24. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20(6):447-55.
  25. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(9):1137-46.

26. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA*. 2004;292(3):344-50.
27. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(5):472-9.
28. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(6):996-1004.
29. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009;119(4):515-23.
30. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, Ikonomidis JS, Khavjou O, Konstam MA, Maddox TM, Nichol G, Pham M, Piña IL, Trogon JG. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
31. Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, van der Maas PJ. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health*. 1994;84(1):20-8.
32. Lee M-S, Flammer AJ, Li J, Lennon RJ, Singh M, Holmes DR, Rihal CS, Lerman A. Time-Trend Analysis on the Framingham Risk Score and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Without Prior History of Coronary Vascular Disease Over the Last 17 Years: A Study From the Mayo Clinic PCI Registry. *Clinical cardiology*. 2014;37(7):408-16.
33. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44.
34. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk Factors for Heart Failure: A Population-Based Case-Control Study. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(11):1023-8.
35. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. 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.
36. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.
37. Huffman MD, Berry JD, Ning H, Dyer AR, Garside DB, Cai X, Daviglius ML, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk for heart failure among white and black Americans: cardiovascular lifetime risk pooling project. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1510-7.
38. Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Smith AL, Bauer DC, Newman AB, Kim L, Bibbins-Domingo K, Tindle H, Harris TB, Tang WWH, Kritchevsky SB, Butler J. Cigarette smoking exposure and heart failure risk in older adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *American heart journal*. 2012;164(2):236-42.

39. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the Risk of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(5):305-13.
40. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk Factors for Congestive Heart Failure in US Men and Women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(7):996-1002.
41. Chen Y-T, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *The American Journal of Medicine*. 1999;106(6):605-12.
42. Djoussé L, Driver JA, Gaziano JM. Relation Between Modifiable Lifestyle Factors and Lifetime Risk of Heart Failure. *JAMA*. 2009;302(4):394-400.
43. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
44. Maggioni AP, 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 AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. 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.
45. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart Failure Incidence and Survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *The American journal of cardiology*. 2008;101(7):1016-22.
46. Schaufelberger M, Swedberg K, Köster M, Rosén M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J*. 2004;25(4):300-7.
47. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251-9.
48. Sharma PS, Bordachar P, Ellenbogen KA. Indications and use of the wearable cardiac defibrillator. *Eur Heart J*. 2017;38(4):258-67.
49. ZOLL CMS GmbH. Hintergrund: Über den plötzlichen Herztod und die LifeVest. Köln 2017. [cited 2020 01.10.]. Available from: <https://lifestest.zoll.com/de/news/hintergrundinformationen>.
50. Klein HU, Meltendorf U, Reek S, Smid J, Kuss S, Cygankiewicz I, Jons C, Szymkiewicz S, Buhtz F, Wollbrueck A, Zareba W, Moss AJ. Bridging a temporary high risk of sudden arrhythmic death. Experience with the wearable cardioverter defibrillator (WCD). *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(3):353-67.
51. Klein HU, Goldenberg I, Moss AJ. Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of the wearable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2230-42.
52. Kutyifa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, Zareba W, Goldenberg I. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation*. 2015;132(17):1613-9.
53. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wranicz J, Malik R, Morin DP, Zweibel S, Buxton AE, Elayi CS, Chung EH, Rashba E, Borggrefe M, Hue TF, Maguire C, Lin F,

- Simon JA, Hulley S, Lee BK. Wearable Cardioverter–Defibrillator after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(13):1205-15.
54. Wassnig NK, Gunther M, Quick S, Pfluecke C, Rottstadt F, Szymkiewicz SJ, Ringquist S, Strasser RH, Speiser U. Experience With the Wearable Cardioverter-Defibrillator in Patients at High Risk for Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2016;134(9):635-43.
55. Ashraf S, Ilyas S, Siddiqui F, Ando T, Shokr M, Panaich S, Briasoulis A, Afonso L, Khan M. Keeping up to date: a current review of wearable cardioverter defibrillator use. *Acta cardiologica*. 2019:1-10.
56. LaPage MJ, Canter CE, Rhee EK. A fatal device-device interaction between a wearable automated defibrillator and a unipolar ventricular pacemaker. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2008;31(7):912-5.
57. Manninger M, Odeneg T, Fruhwald F, Brussee H, Scherr D. Oversensing of the wearable cardioverter defibrillator during bipolar ventricular stimulation. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(23-24):910-2.
58. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91-e220.
59. Piccini JP, Sr., Allen LA, Kudenchuk PJ, Page RL, Patel MR, Turakhia MP. Wearable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(17):1715-27.
60. Cheung CC, Olgin JE, Lee BK. Wearable cardioverter-defibrillators: A review of evidence and indications. *Trends Cardiovasc Med*. 2020.
61. Deneke T, Bosch R, Eckardt L, Nowak B, Schwab JO, Sommer P, Veltmann C, Helms TM. Der tragbare Kardioverter/Defibrillator (WCD) – Indikationen und Einsatz. *Der Kardiologe*. 2019;13(5):292-304.
62. Prochnau D, Surber R, Kuehnert H, Heinke M, Klein HU, Figulla HR. Successful use of a wearable cardioverter-defibrillator in myocarditis with normal ejection fraction. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2010;99(2):129-31.
63. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, Smedira NG, Gillinov AM, Glad JA, Tchou PJ, Szymkiewicz SJ, Chung MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6(1):117-28.
64. Erath JW, Vamos M, Benz AP, Hohnloser SH. Usefulness of the WCD in patients with suspected tachycardia. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018;107(1):70-5.
65. Duncker D, Haghikia A, König T, Hohmann S, Gutleben KJ, Westenfeld R, Oswald H, Klein H, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function-value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1331-6.
66. Duncker D, Westenfeld R, Konrad T, Pfeffer T, Correia de Freitas CA, Pfister R, Thomas D, Furnkranz A, Andrie RP, Napp A, Schmitt J, Karolyi L, Wakili R, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J, Veltmann C. Risk for life-threatening arrhythmia in newly

diagnosed peripartum cardiomyopathy with low ejection fraction: a German multi-centre analysis. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2017.

67. Spar DS, Bianco NR, Knilans TK, Czosek RJ, Anderson JB. The US Experience of the Wearable Cardioverter-Defibrillator in Pediatric Patients. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2018;11(7):e006163.
68. Barsheshet A, Kutuyifa V, Vamvouris T, Moss AJ, Biton Y, Chen L, Storozynsky E, Wan C, Szymkiewicz SJ, Goldenberg I. Study of the wearable cardioverter defibrillator in advanced heart-failure patients (SWIFT). *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2017;28(7):778-84.
69. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
70. Aretz H, Billingham ME, Edwards W, Factor S, Fallon J, Fenoglio JJ, Olsen EG, Schoen F. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *The American journal of cardiovascular pathology*. 1987;1:3-14.
71. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, Tchou PJ. Aggregate National Experience With the Wearable Cardioverter-Defibrillator: Event Rates, Compliance, and Survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(3):194-203.
72. Duncker D, Bauersachs J, Veltmann C. [The wearable cardioverter/defibrillator : Temporary protection from sudden cardiac death]. *Der Internist*. 2016;57(9):864-70.
73. Zylla MM, Hillmann HAK, Proctor T, Kieser M, Scholz E, Zitron E, Katus HA, Thomas D. Use of the wearable cardioverter-defibrillator (WCD) and WCD-based remote rhythm monitoring in a real-life patient cohort. *Heart and vessels*. 2018;33(11):1390-402.
74. Kachur S, Morin DP. Who Should Receive a Wearable Defibrillator Vest at Hospital Discharge? *Current cardiology reports*. 2019;21(10):125.
75. Duncker D, König T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Ventricular arrhythmias in patients with newly diagnosed nonischemic cardiomyopathy: Insights from the PROLONG study. *Clinical cardiology*. 2017:n/a-n/a.
76. Masri A, Altibi AM, Erqou S, Zmaili MA, Saleh A, Al-Adham R, Ayoub K, Baghal M, Alkukhun L, Barakat AF, Jain S, Saba S, Adelstein E. Wearable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(2):152-61.
77. Ellenbogen KA, Koneru JN, Sharma PS, Deshpande S, Wan C, Szymkiewicz SJ. Benefit of the Wearable Cardioverter-Defibrillator in Protecting Patients After Implantable-Cardioverter Defibrillator Explant: Results From the National Registry. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(3):243-50.
78. Feldman AM, Klein H, Tchou P, Murali S, Hall WJ, Mancini D, Boehmer J, Harvey M, Heilman MS, Szymkiewicz SJ, Moss AJ. Use of a wearable defibrillator in terminating tachyarrhythmias in patients at high risk for sudden death: results of the WEARIT/BIROAD. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2004;27(1):4-9.
79. Lamichhane M, Gardiner JC, Bianco NR, Szymkiewicz SJ, Thakur RK. National experience with long-term use of the wearable cardioverter defibrillator in patients with cardiomyopathy. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2017;48(1):11-9.
80. Olgin JE, Lee BK, Vittinghoff E, Morin DP, Zweibel S, Rashba E, Chung EH, Borggrefe M, Hulley S, Lin F, Hue TF, Pletcher MJ. Impact of wearable cardioverter-

- defibrillator compliance on outcomes in the VEST trial: As-treated and per-protocol analyses. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020;31(5):1009-18.
81. Singh M, Wang NC, Jain S, Voigt AH, Saba S, Adelstein EC. Utility of the Wearable Cardioverter-Defibrillator in Patients With Newly Diagnosed Cardiomyopathy: A Decade-Long Single-Center Experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(23):2607-13.
  82. Thomsen PEB, Jons C, Raatikainen MJP, Joergensen RM, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Gang UJ, Hoest N, Boersma LVA, Platou ES, Becker D, Messier MD, Huikuri HV. Long-Term Recording of Cardiac Arrhythmias With an Implantable Cardiac Monitor in Patients With Reduced Ejection Fraction After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010;122(13):1258-64.
  83. Odeneg T, Ebner C, Mortl D, Keller H, Dirninger A, Stix G, Foger B, Grimm G, Steinwender C, Gebetsberger F, Stuhlinger M, Mastnak B, Haider C, Manninger M, Scherr D. Indications for and outcome in patients with the wearable cardioverter-defibrillator in a nurse-based training programme: results of the Austrian WCD Registry. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019;18(1):75-83.
  84. Epstein AE, Abraham WT, Bianco NR, Kern KB, Mirro M, Rao SV, Rhee EK, Solomon SD, Szymkiewicz SJ. Wearable cardioverter-defibrillator use in patients perceived to be at high risk early post-myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(21):2000-7.
  85. Mehta NA, Abdulsalam N, Kouides R, Ahmed H, Atif R, Shah A, Taylor S, Chuprun D, Huang D, Rao M. Absence of left bundle branch block and blood urea nitrogen predict improvement in left ventricular ejection fraction in patients with cardiomyopathy and wearable cardioverter defibrillators. *Clinical cardiology*. 2020;43(3):260-6.
  86. Veltmann C, Winter S, Duncker D, Wäßnig NK, Geller JC, Erath JW, Goeing O, Perings C, Ulbrich M, Roser M, Husser D, Gansera LS, Soezener K, Malur FM, Block M, Fetsch TS, Kutyifa V, Klein HU. Protected risk stratification with the wearable cardioverter-defibrillator: results from the WEARIT-II-EUROPE registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2020.
  87. Sasaki S, Shoji Y, Ishida Y, Kinjo T, Tsushima Y, Seno M, Nishizaki F, Itoh T, Izumiyama K, Yokota T, Yokoyama H, Yamada M, Horiuchi D, Kimura M, Higuma T, Tomita H, Okumura K. Potential roles of the wearable cardioverter-defibrillator in acute phase care of patients at high risk of sudden cardiac death: A single-center Japanese experience. *J Cardiol*. 2017;69(1):359-63.
  88. Adler A, Halkin A, Viskin S. Wearable cardioverter-defibrillators. *Circulation*. 2013;127(7):854-60.
  89. Barraud J, Cautela J, Orabona M, Pinto J, Missenard O, Laine M, Thuny F, Paganelli F, Bonello L, Peyrol M. Wearable cardioverter defibrillator: Bridge or alternative to implantation? *World journal of cardiology*. 2017;9(6):531-8.
  90. Ferrick AM, Tian D, Vudathaneni V, Shevchuk OL, Ferrick NJ, Frishman W. Wearable Cardioverter Defibrillators. *Cardiology in review*. 2016;24(6):282-7.
  91. Niwano S, Sekiguchi Y, Ishii Y, Iwasaki Y, Kato R, Okamura H, Takagi M, Kurita T, Nitta T. Clinical Usefulness of Wearable Cardioverter Defibrillator (WCD) and Current Understanding of Its Clinical Indication in Japan. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2018;82(6):1481-6.
  92. Salehi N, Nasiri M, Bianco NR, Opreanu M, Singh V, Satija V, Jhand AS, Karapetyan L, Safadi AR, Surapaneni P, Thakur RK. The Wearable Cardioverter Defibrillator in Nonischemic Cardiomyopathy: A US National Database Analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(10):1247.e1-.e6.



93. Beiert T, Malotki R, Kraemer N, Stockigt F, Linhart M, Nickenig G, Schrickel JW, Andrie RP. A real world wearable cardioverter defibrillator experience - Very high appropriate shock rate in ischemic cardiomyopathy patients at a European single-center. *J Electrocardiol.* 2017;50(5):603-9.
94. Duncker D, König T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding Untimely Implantable Cardioverter/Defibrillator Implantation by Intensified Heart Failure Therapy Optimization Supported by the Wearable Cardioverter/Defibrillator-The PROLONG Study. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(1).
95. Erath JW, Vamos M, Sirat AS, Hohnloser SH. The wearable cardioverter-defibrillator in a real-world clinical setting: experience in 102 consecutive patients. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2017;106(4):300-6.
96. Kovacs B, Reek S, Saguner AM, Krasniqi N, Eriksson U, Duru F. Outcomes during and after the use of the wearable cardioverter-defibrillator in a tertiary-care and a regional hospital in Switzerland. *Swiss medical weekly.* 2019;149:w20136.
97. Leyton-Mange JS, Hucker WJ, Mihatov N, Reynolds M, Albert C, Lubitz SA, Milan DJ. Experience With Wearable Cardioverter-Defibrillators at 2 Academic Medical Centers. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(2):231-9.
98. Quast A, van Dijk VF, Wilde AAM, Knops RE, Boersma LVA. Outpatient treatment with the wearable cardioverter defibrillator: clinical experience in two Dutch centres. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation.* 2017;25(5):312-7.
99. Rosenkaimer SL, El-Battrawy I, Dreher TC, Gerhards S, Röger S, Kuschyk J, Borggreffe M, Akin I. The Wearable Cardioverter-Defibrillator: Experience in 153 Patients and a Long-Term Follow-Up. *J Clin Med.* 2020;9(3).
100. Curtis AB, Karki R, Hattoum A, Sharma UC. Arrhythmias in Patients  $\geq 80$  Years of Age: Pathophysiology, Management, and Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71(18):2041-57.
101. Ellenbogen KA, Wan C, Shavelle DM. Outcome of Patients With In-Hospital Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation Arrest While Using a Wearable Cardioverter Defibrillator. *The American journal of cardiology.* 2018;121(2):205-9.
102. Daimee UA, Vermilye K, Moss AJ, Goldenberg I, Klein HU, McNitt S, Zareba W, Kutyifa V. Experience with the wearable cardioverter-defibrillator in older patients: Results from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter-Defibrillator. *Heart rhythm.* 2018;15(9):1379-86.
103. Linde C, Bongiorno MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, Gillis AM, Haugaa KH, Lip GYH, Van Gelder I, Malik M, Poole J, Potpara T, Savelieva I, Sarkozy A, Group ESD. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *EP Europace.* 2018;20(10):1565-ao.
104. Klein N, Kuntz T, Dhein S. Avoiding implantation of a cardioverter-defibrillator by bridging with wearable defibrillator vest. *Herz.* 2019.
105. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation.* 1992;85(1 Suppl):I11-8.
106. Bogle BM, Ning H, Mehrotra S, Goldberger JJ, Lloyd-Jones DM. Lifetime Risk for Sudden Cardiac Death in the Community. *Journal of the American Heart Association.* 2016;5(7):e002398.
107. Buxton AE, Hafley GE, Lehmann MH, Gold M, O'Toole M, Tang A, Coromilas J, Hook B, Stamato NJ, Lee KL. Prediction of Sustained Ventricular Tachycardia Inducible

- by Programmed Stimulation in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1999;99(14):1843-50.
108. Afzal MR, Savona S, Mohamed O, Mohamed-Osman A, Kalbfleisch SJ. Hypertension and Arrhythmias. *Heart Failure Clinics*. 2019;15(4):543-50.
109. Kandzari DE, Perumal R, Bhatt DL. Frequency and Implications of Ischemia Prior to Ventricular Tachyarrhythmia in Patients Treated With a Wearable Cardioverter Defibrillator Following Myocardial Infarction. *Clinical cardiology*. 2016;39(7):399-405.
110. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296-305.
111. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart failure reviews*. 2015;20(3):259-72.
112. Niehues P, Ellermann C, Eckardt K-U, Eckardt L. Rhythmusstörungen bei Nierenerkrankungen und Nierenersatzverfahren. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*. 2019;30(3):251-5.
113. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int*. 2009;76(6):652-8.
114. Roberts PR, Green D. Arrhythmias in chronic kidney disease. *Heart*. 2011;97(9):766-73.
115. Weidner K, Behnes M, Weiß C, Nienaber C, Reiser L, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Rusnak J, Schupp T, Kim S-h, Barth C, Hoppner J, Akin M, Mashayekhi K, Borggreffe M, Akin I. Impact of chronic kidney disease on recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients. *Heart and vessels*. 2019;34(11):1811-22.
116. Wan C, Herzog CA, Zareba W, Szymkiewicz SJ. Sudden cardiac arrest in hemodialysis patients with wearable cardioverter defibrillator. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2014;19(3):247-57.
117. Zabel M, Willems R, Lubinski A, Bauer A, Brugada J, Conen D, Flevari P, Hasenfuß G, Svetlosak M, Huikuri HV, Malik M, Pavlović N, Schmidt G, Sritharan R, Schlögl S, Szavits-Nossan J, Traykov V, Tuinenburg AE, Willich SN, Harden M, Friede T, Svendsen JH, Sticherling C, Merkely B, Investigators E-C-IS. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. *European Heart Journal*. 2020;41(36):3437-47.
118. Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, Bodicoat DH, Ng GA, Davies MJ, Khunti K. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(9):2169-78.
119. Tran HV, Gore JM, Darling CE, Ash AS, Kiefe CI, Goldberg RJ. Hyperglycemia and risk of ventricular tachycardia among patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):136.
120. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Mäkikallio TH, Bauer A, Ulm K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiömäki JS, Schmidt G, Huikuri HV. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart rhythm*. 2010;7(10):1396-403.
121. Junttila MJ, Pelli A, Kenttä TV, Friede T, Willems R, Bergau L, Malik M, Vandenberg B, Vos MA, Schmidt G, Merkely B, Lubinski A, Svetlosak M, Braunschweig F, Harden M, Zabel M, Huikuri HV, Sticherling C. Appropriate Shocks and Mortality in

Patients With Versus Without Diabetes With Prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillators. *Diabetes Care*. 2020;43(1):196-200.

122. Shekha K, Ghosh J, Thekkoot D, Greenberg Y. Risk stratification for sudden cardiac death in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2005;5(2):122-38.

123. Copie X, Lamaison D, Salvador M, Sadoul N, Da Costa A, Fauchier L, Legal F, Le Heuzey J-Y, Investigators V. Heart rate variability before ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter defibrillator. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2003;8(3):179-84.

124. Burch AE, D'Souza B, Gimbel JR, Rohrer U, Masuda T, Sears S, Scherr D. Physical activity is reduced prior to ventricular arrhythmias in patients with a wearable cardioverter defibrillator. *Clinical cardiology*. 2019.

125. Peberdy MA, Ornato JP, Larkin GL, Braithwaite RS, Kashner TM, Carey SM, Meaney PA, Cen L, Nadkarni VM, Praestgaard AH, Berg RA, National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators ft. Survival From In-Hospital Cardiac Arrest During Nights and Weekends. *JAMA*. 2008;299(7):785-92.

126. Barraud J, Pinon P, Laine M, Cautela J, Orabona M, Koutbi L, Pinto J, Thuny F, Franceschi F, Paganelli F, Bonello L, Peyrol M. Ventricular Arrhythmia Occurrence and Compliance in Patients Treated With the Wearable Cardioverter Defibrillator Following Percutaneous Coronary Intervention. *Heart, lung & circulation*. 2017.

127. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau JL, Maggioni A, Kober L, White H, Van de Werf F, Pieper K, Califf RM, Pfeffer MA. Sudden Death in Patients with Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(25):2581-8.

128. Juillière Y, Jourdain P, Suty-Selton C, Béard T, Berder V, Maître B, Trochu J-N, Drouet E, Pace B, Mulak G, Danchin N. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: A propensity analysis. *International journal of cardiology*. 2013;168(1):388-95.

129. Kovacs B, Reek S, Sticherling C, Schaer B, Linka A, Ammann P, Brenner R, Krasniqi N, Müller AS, Dzemali O, Kobza R, Grebmer C, Haegeli L, Berg J, Mayer K, Schläpfer J, Domenichini G, Reichlin T, Roten L, Burri H, Eriksson U, Saguner AM, Steffel J, Duru F, Swiss Wcd R. Use of the wearable cardioverter-defibrillator - the Swiss experience. *Swiss medical weekly*. 2020;150:w20343.

130. Kao AC, Krause SW, Handa R, Karia D, Reyes G, Bianco NR, Szymkiewicz SJ. Wearable defibrillator use In heart Failure I. Wearable defibrillator use in heart failure (WIF): results of a prospective registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:123-.

131. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, McKenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitán J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabaté X, Cequier Á. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(1):28-38.

132. Müller KAL, Müller I, Kramer U, Kandolf R, Gawaz M, Bauer A, Zuern CS. Prognostic Value of Contrast-enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Newly Diagnosed Non-Ischemic Cardiomyopathy: Cohort Study. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e57077.

133. Lenarczyk R, Potpara TS, Haugaa KH, Hernandez-Madrid A, Sciaraffia E, Dagres N. The use of wearable cardioverter-defibrillators in Europe: results of the

- European Heart Rhythm Association survey. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2016;18(1):146-50.
134. Bhaskaran A, Bartlett M, Kovoor P, Davis LM. The Wearable Cardioverter Defibrillator: an Early Single Centre Australian Experience. Some Pitfalls and Caveats for Use. *Heart, lung & circulation*. 2016;25(2):155-9.
135. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, Pearse LA, Virmani R. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):829-34.
136. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Curr Probl Cardiol*. 2015;40(4):133-200.
137. Neuspiel DR, Kuller LH. Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *Jama*. 1985;254(10):1321-5.
138. Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, Isobe M, Kawana M, Hiroe M, Hishida H, Kitaura Y, Imaizumi T, Japanese Investigators of Fulminant M. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2002;66(2):133-44.
139. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001;85(5):499-504.
140. Krejci J, Hude P, Ozabalova E, Mlejnek D, Zampachova V, Svobodova I, Stepanova R, Spinarova L. Improvement of left ventricular systolic function in inflammatory cardiomyopathy: What plays a role? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016;160(4):524-32.
141. Berg J, Kottwitz J, Baltensperger N, Kissel CK, Lovrinovic M, Mehra T, Scherff F, Schmied C, Templin C, Luscher TF, Heidecker B, Manka R. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Myocarditis Reveals Persistent Disease Activity Despite Normalization of Cardiac Enzymes and Inflammatory Parameters at 3-Month Follow-Up. *Circ Heart Fail*. 2017;10(11).
142. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, Francis GS, Lenihan D, Lewis EF, McNamara DM, Pahl E, Vasan RS, Ramasubbu K, Rasmussen K, Towbin JA, Yancy C, American Heart Association Committee on Heart F, Transplantation of the Council on Clinical C, Council on Cardiovascular Disease in the Y, Council on C, Stroke N, Council on E, Prevention, Council on Quality of C, Outcomes R. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579-e646.
143. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87.
144. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, Silvestri F, Chersevani D, Camerini F. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *American heart journal*. 1992;124(2):455-67.

145. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):398-405.
146. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorno MG, Carrillo RG, Crossley GH, Epstein LM, Friedman RA, Kennergren CEH, Mitkowski P, Schaerf RHM, Wazni OM. Transvenous Lead Extraction: Heart Rhythm Society Expert Consensus on Facilities, Training, Indications, and Patient Management: This document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart rhythm.* 2009;6(7):1085-104.
147. Castro L, Pecha S, Linder M, Vogler J, Gosau N, Meyer C, Willems S, Reichenspurner H, Hakmi S. The wearable cardioverter defibrillator as a bridge to reimplantation in patients with ICD or CRT-D-related infections. *Journal of cardiothoracic surgery.* 2017;12(1):99.
148. Kaspar G, Sanam K, Gholkar G, Bianco NR, Szymkiewicz S, Shah D. Long-term use of the wearable cardioverter defibrillator in patients with explanted ICD. *International journal of cardiology.* 2018;272:179-84.
149. Saltzberg MT, Szymkiewicz S, Bianco NR. Characteristics and outcomes of peripartum versus nonperipartum cardiomyopathy in women using a wearable cardiac defibrillator. *J Card Fail.* 2012;18(1):21-7.
150. Arany Z, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation.* 2016;133(14):1397-409.
151. Goland S, Modi K, Bitar F, Janmohamed M, Mirocha JM, Czer LSC, Illum S, Hatamizadeh P, Elkayam U. Clinical Profile and Predictors of Complications in Peripartum Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure.* 2009;15(8):645-50.
152. Owen HJ, Bos JM, Ackerman MJ. Wearable cardioverter defibrillators for patients with long QT syndrome. *International journal of cardiology.* 2018;268:132-6.
153. Rao M, Goldenberg I, Moss AJ, Klein H, Huang DT, Bianco NR, Szymkiewicz SJ, Zareba W, Brenyo A, Buber J, Barsheshet A. Wearable Defibrillator in Congenital Structural Heart Disease and Inherited Arrhythmias. *The American journal of cardiology.* 2011;108(11):1632-8.
154. Kahn PA, Gruen J, Thomas A, Ahmad T, Desai NR. Use and outcomes of wearable cardioverter-defibrillators in a large integrated academic health system. *American heart journal.* 2020;226:232-4.
155. Binkley PF, Lesinski A, Ferguson JP, Hatton PS, Yamokoski L, Hardikar S, Cooke GE, Leier CV. Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: Predictors of an increasingly prevalent clinical event. *American heart journal.* 2008;155(1):69-74.
156. Krejci J, Hude P, Ozabalova E, Mlejnek D, Zampachova V, Svobodova I, Stepanova R, Spinarova L. Improvement of left ventricular systolic function in inflammatory cardiomyopathy: What plays a role? *Biomedical papers.* 2016;160(4):524-32.
157. Kutuyifa V, Moss AJ, Klein HU, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. One-year follow-up of the prospective registry of patients using the wearable defibrillator (WEARIT-II Registry). *Pacing and clinical electrophysiology : PACE.* 2018;41(10):1307-13.
158. Reiss N, Schmidt T, Hoffmann JD, Kunzendorf S, Luegmair G, Tröger T, Buj C, Müller-von Aschwege F. Telemedical Concepts for Heart Failure Patients Treated with a Wearable Cardioverter Defibrillator. *Stud Health Technol Inform.* 2020;271:93-100.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dennis Wielander, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Maligne Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit LifeVest-Versorgung und Herzinsuffizienz (Malignant Arrhythmias in Patients with Heart Failure provided with a LifeVest) 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](http://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

## Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Dennis Wielander hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Tscholl, V., Wielander, D., Kelch, F., Stroux, A., Attanasio, P., Tschöpe, C., Landmesser, U., Roser, M., Huemer, M., Heidecker, B., and Nagel, P. (2021) Benefit of a wearable cardioverter defibrillator for detection and therapy of arrhythmias in patients with myocarditis. ESC Heart Failure, 8: 2428– 2437. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13353>.

Beitrag im Einzelnen:

Erhebung und statistische Auswertung der Daten, Mitarbeit bei der Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts sowie Erstellung der Tabellen und Abbildungen.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Lebenslauf**

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



## Komplette Publikationsliste

Tscholl, V., Wielander, D., Kelch, F., Stroux, A., Attanasio, P., Tschöpe, C., Landmesser, U., Roser, M., Huemer, M., Heidecker, B., and Nagel, P. (2021) Benefit of a wearable cardioverter defibrillator for detection and therapy of arrhythmias in patients with myocarditis. *ESC Heart Failure*, 8: 2428– 2437. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13353>.

## Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denjenigen bedanken, die mir diese Promotion ermöglicht und mich im Verlauf unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Ulf Landmesser möchte ich für die Möglichkeit danken, unter seiner Leitung promovieren zu dürfen.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Verena Tscholl, die mir über die letzten Jahre mit Rat und Tat zur Seite stand und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zusätzlich gilt mein Dank Frau PD Dr. med. Bettina Heidecker für die Betreuung der begleitenden Veröffentlichung sowie Herrn Dr. med. Martin Huemer und Herrn Dr. med. Patrick Nagel, für ihre Unterstützung bei der Rhythmusanalyse.

Dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité, insbesondere Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux, danke ich für die statistische Beratung.

Zum Schluss noch ein riesengroßes Dankeschön an meine Eltern, meinen Bruder und Friederike Münch für ihre endlose Geduld, ihre Unterstützung und ihren Zuspruch.