

**Antiarrhythmische Therapie bei Patienten mit implantierbarem
Cardioverter/Defibrillator- Ist diese medikamentöse Therapie
gerechtfertigt?**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich- Wilhelms- Universität
Bonn

Vorgelegt von Ekaterini Karidas-Moitzheim
geborene Karidas
aus Fulda

2008

Angefertigt mit Genehmigung der Hohen
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.- Doz. Dr. med. J.O. Schwab
2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Düsing

Tag der Mündlichen Prüfung: 14. Mai 2008

Aus der Medizinischen Klinik II- Innere Medizin
der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Nickenig

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Widmung:

Ich widme diese Dissertation meinen lieben Eltern für die Geduld, das Vertrauen und die großartige Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	7
1 Einleitung	
1.1 Plötzlicher Herztod	8
1.2 Entstehungsmechanismen ventrikulärer Herzrhythmusstörungen	9
1.3 Therapiemöglichkeiten ventrikulärer Tachyarrhythmien	10
1.3.1 Implantierbare Cardioverter/Defibrillatoren	13
1.3.2 Antiarrhythmika	16
1.4 Studienziel	17
2 Methoden und Patienten	
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Methodik	23
2.3 Evaluation vor und nach der Implantation des ICD	23
2.4 Statistik	24
3 Ergebnisse	
3.1 Klinische Charakteristika	25
3.2 Antiarrhythmische Begleittherapie	28
3.2.1 Einfluss der Antiarrhythmika auf die Ejektionsfraktion	30
3.3 Elektrophysiologische Charakteristika mit Focus auf Amiodaron	32
4 Diskussion	37
5 Zusammenfassung	46

6	Literaturverzeichnis	48
	Danksagung	54
	Lebenslauf	55

Abkürzungen

PHT	Plötzlicher Herztod
KHK	Koronare Herzerkrankung
EF	Ejektionsfraktion
ICD	Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
VT	Ventrikuläre Tachykardie
VF	Kammerflimmern
NYHA	New York Heart Association
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
MUSTT	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
DEFINITE	Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation
AVID	Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Trial
CASH	Cardiac Arrest Study-Hamburg
CIDS	Canadian Implantable Defibrillators Study
CASCADE	Cardiac Arrest in Seattle, Conventional versus Amiodaron Drug Evaluation
OPTIC	Optimal Pharmacological Therapy in Implantable Cardioverter Defibrillator Patients
DCMP	Dilatative Kardiomyopathie
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
L-QT	Long-QT-Syndrom
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung

1 Einleitung:

In dieser Einleitung sollen Entstehung und Ursachen des plötzlichen Herztodes dargelegt werden.

1.1 Plötzlicher Herztod

Die häufigsten Todesursachen in den industrialisierten Ländern stellen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Eine der wesentlichen Todesursachen innerhalb der Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist der plötzliche Herztod (PHT) (Josephson et al., 2004; Pürerfellner, 2004; Schirdewahn et al., 2004; Steinwender et al., 2004).

Definiert ist dieser als plötzlicher, unerwarteter, natürlicher kardialer Tod innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn.

In Deutschland versterben jährlich etwa 100.000, in Nordamerika über 300.000 Menschen am plötzlichen Herztod (Schirdewahn et al, 2004; Trappe, 2004). Ab dem 50. Lebensjahr steigt die Inzidenz des plötzlichen Herztodes deutlich an (Schirdewahn et al., 2004). Hierbei findet sich eine Parallele zur Inzidenz der koronaren Herzerkrankung (KHK), welche mit ca. 75% die häufigste Grunderkrankung der Patienten mit implantierbaren Cardioverter Defibrillator (ICD) darstellt. Der PHT reflektiert 50% der kardialen Mortalität.

Ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern verursachen zu über 75% den plötzlichen Herztod. Die zweithäufigste Ursache für solch letale Rhythmus-Störungen- nach der KHK-, ist mit ca. 25% auf die dilatative zusammen mit der hypertrophen Kardiomyopathie zurückzuführen (Primo et al., 1998).

Zu den weiteren Risikofaktoren zählen das männliche Geschlecht, hohes Alter, stattgehabter Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, erhöhtes Cholesterin, Rauchen, Diabetes Mellitus, sowie eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Vorerkrankungen.

1.2 Entstehungsmechanismen tachykarder Herzrhythmusstörungen

Bei mehr als 75% der Patienten wird der arrhythmiebedingte plötzliche Herztod durch tachykarde Herzrhythmusstörungen, wie ventrikuläre Tachykardien (VT) und Kammerflimmern (VF), verursacht. Den restlichen Anteil stellen Bradyarrhythmien dar.

Die KHK mit ihren Komplikationen, wie dem akuten Myokardinfarkt, der Bildung myokardialer Narben und ischämischer Kardiomyopathien, zählt zu den wichtigsten Triggerfaktoren für alle malignen Arrhythmien (Moss et al., 1996; Shah und Gottlieb, 2003; Wever et al., 1995). Für die Entstehung tachykarder ventrikulärer Herzrhythmusstörungen kommen auch andere kardiale Erkrankungen, wie die dilatative-, hypertrophe- und arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie in Frage. Vorgenannte Erkrankungen stellen das notwendige Substrat dar.

Nun ist es für die Entstehung von ventrikulären Tachykardien notwendig, dass ein entsprechendes Triggerereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt auftritt.

Als entsprechende Auslösefaktoren von arrhythmischen Ereignissen sind neben den oben genannten strukturellen Schädigungen vorübergehende Ischämie, Reperfusion, systemische, metabolische und hämodynamische Veränderungen, vegetative Beeinflussung des Vago- und Sympathikotonus und proarrhythmische Medikamente sowie toxische Einflüsse zu nennen.

Bei Patienten mit moderater Herzinsuffizienz, die sich im NYHA-Stadium II (New York Heart Assoziation) befinden, beträgt die Inzidenz für nichtanhaltende VT, das heißt, eine VT, welche mindestens 30 Sekunden dauert, 30-40%. Im NYHA-Stadium III und IV verdoppelt sie sich auf 60-80% (Schirdewahn et al., 2004). Die Häufigkeit einer nichtanhaltenden VT nimmt mit Abnahme der linksventrikulären Funktion zu. Im Endstadium (NYHA IV) versterben die Patienten jedoch an Pumpversagen und nicht an einer letalen Rhythmusstörung.

Die Kombination aus Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion geringer als 40% erhöht das Risiko arrhythmiebedingter Todesfälle zusätzlich.

Für die Entstehung tachykarder Herzrhythmusstörungen kommen grundsätzlich folgende Ursachen in Frage:

1. Frühe und späte Nachdepolarisation
2. Automaten
3. Reentry (kreisende Erregungen)

Grundlage kreisender Erregungen mit Leitungsverzögerung ist die Ischämie mit der Komplikation der myokardialen Narbe, die in Reentry-Tachykardien im chronischen Infarktstadium münden können (Roithinger, 2003). Im Infarktgrenzbereich kommt es zur Verzögerung der elektrischen Reizleitung, so dass die Erregung auf nicht mehr refraktäre Myokardbereiche trifft und diese neu erregt werden können. Es bildet sich ein Circulus vitiosus, der dazu führt, dass diese Erregung erneut zum geschädigten Myokard geleitet und dieses erregt wird.

Als Triggerfaktoren für maligne Tachyarrhythmien sowie Kammerflimmern gelten ventrikuläre Extrasystolen oder Exzitationen in den His-Purkinje-Fasern.

Andere seltene Herzerkrankungen führen möglicherweise ebenfalls zu ventrikulären Tachykardien oder Kammertachykardien vom Typ Torsade de pointes. An dieser Stelle sind zum Beispiel das Brugada-Syndrom, das Long QT-Syndrom, Vitien und Myokarditiden zu nennen (Cron et al., 1998; Groh et al., 1996).

1.3 Therapiemöglichkeiten ventrikulärer Tachyarrhythmien

Aufgrund der komplexen Zusammenhänge und Mechanismen wird die Prävention des PHT unterschiedlich angestrebt.

Maßnahmen der Prävention sind zum Beispiel, eine invasive Frühintervention mit Revaskularisation. Dies bedeutet eine frühe Beseitigung der Ischämie durch

Koronarangiographie und Leitlinien konforme Pharmakotherapie der zugrunde liegenden Herzerkrankung, um die Progression der Erkrankung oder gar Ausbildung einer Herzinsuffizienz zu verhindern. Die Implantation eines Cardioverter/Defibrillator ist zwar nicht präventiv für das Entstehen von Herzrhythmusstörungen, sichert aber die rechtzeitige adäquate Behandlung der Tachyarrhythmien.

Es gibt verschiedene Formen der Prävention des plötzlichen Herztodes: Die Primär- und die Sekundärprävention.

Bei der ICD-Therapie im Sinne der Sekundärprävention musste der Patient klinisch symptomatische VT erleben. Dieses Ereignis kann auch durch Kammerflimmern dargestellt werden.

Im Bezug auf die Primärprävention ist der Patient bis dato klinisch asymptomatisch. Jedoch trägt er gewisse Risikofaktoren an einem plötzlichen Herztod zu versterben. Dazu zählen eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion und eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz.

Die erfolgreiche und sichere Behandlung durch den ICD wurde in den letzten Jahren durch mehrere Studien belegt. Die bedeutendsten Untersuchungen zur Primär- und Sekundärprävention, welche die Leitlinien beeinflusst haben, werden in den nachfolgenden Tabellen zusammengefasst (Arya et al., 2005; AVID- Investigators, 1997; Bardy et al., 2005; Blaeser-Kiel, 1995; Bokhari et al., 2004; Brodine et al., 2005; Connolly et al., 2000; Grimm et al., 2004; Grönefeld und Hohnloser, 2002; H. Klein, 2003; R. Klein et al., 2003; Kuck et al., 2000; Pürerfellner 2004; Schaumann et al., 2005; Schwab et al., 2003; Siebels et al., 1994; Steinwender et al., 2004; Wegener et al., 2006; Zareba et al., 2005).

Tabelle 1: Primärprävention

Studie	Publika- tion	Patienten- kollektiv	Einschluss- kriterium EF	Therapiearme	Ergebnis
MADIT	1996	KHK	< 35%	ICD vs. konventionelle Therapie	Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 46%
MUSTT	1999	KHK	< 40%	ICD vs. antiarrhythmische vs. keine antiarrhythmische Therapie	ICD verbessert Mortalität vs. Placebo vs. Antiarrhythmika
MADIT II	2002	KHK	< 30%	ICD vs. konventionelle Therapie	Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 31%
DEFINITE	2003	DCM	< 35%	ICD vs. konventionelle Therapie	Durch ICD Reduktion des PHT. Keine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit
SCD-HeFT	2005	KHK, DCM	< 35%	Konventionelle vs. Amiodaron vs. konventionelle Therapie + ICD	Verschlechterung der Prognose durch Amiodaron, Überlebensvorteil für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch ICD

Tabelle 2: Sekundärprävention

Studie	Publikation	Patienten- kollektiv	Mittlere EF	Therapiearme	Ergebnis
AVID	1997	81% KHK	32%	ICD vs. Amiodaron	Deutlicher Vorteil der ICD- Gruppe
CASH	2000	78% KHK	46%	ICD vs. Propafenon, Metoprolol, Amiodaron	Nicht signifikanter Vorteil für ICD
CIDS	2000	82% KHK	34%	ICD vs. Amiodaron	Risikoreduktion von 14% durch ICD

1.3.1 Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator und Antiarrhythmika

In der Behandlung lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien stellt die Implantation eines ICD ein weitgehend etabliertes Therapieverfahren dar.

Ein ICD ist ein implantierbares Defibrillator-System, welches neu aufgetretene VT selbstständig erkennt und durch eine geeignete Form der elektrischen Impulsabgabe (Defibrillation, elektrische Kardioversion oder Überstimulation) in den Ausgangsrhythmus überführt. Der ICD gewährleistet eine ununterbrochene Überwachung des Herzrhythmus. Dadurch werden die lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen sofort erkannt und durch Abgabe einer entsprechenden Therapie beendet.

Mit Hilfe der Speicherfunktion im ICD werden im Rahmen der Nachsorge Episoden ventrikulärer Tachyarrhythmien ausgewertet.

Aufgrund der unsicheren Wirkung bestimmter pharmakologischer Therapieverfahren bei der Behandlung lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien und zur Vermeidung des PHT ist der ICD die wichtigste Therapie bei Risikopatienten. Die

Indikation für die Implantation eines ICD wird anhand der kardialen Vorgeschichte oder der Familienanamnese in Anlehnung an aktuelle Leitlinien gestellt.

Zu den größten Risikogruppen zählen Patienten mit Kardiomyopathien und KHK. Diese Erkrankungen sind nicht nur mit einer eingeschränkten Belastbarkeit und der damit verminderten Lebensqualität verbunden, sondern haben auch ein erhöhtes Risiko, lebensbedrohliche ventrikuläre Rhythmusstörungen zu erlangen.

Implantierbare Defibrillatoren sind in der Lage ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern mit extrem hoher Sicherheit zu beenden und den plötzlichen Herztod mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit zu verhindern. Es ist daher nahe liegend, sie nicht nur zur Sekundärprophylaxe bei Patienten einzusetzen, die bereits einen plötzlichen Herztod überlebt haben, sondern auch zur Primärprophylaxe bei Patienten mit einem hohen Risiko einen solchen zu erleiden. Der Überlebensvorteil der ICD-Therapie bei Patienten mit einer KHK und VT gegenüber einer antiarrhythmischen Therapie ist bereits erwiesen (Schirdewahn et al., 2004).

Durch automatische Detektion und Terminierung hämodynamisch nicht tolerierter VT wird der dadurch bedingte Herz-Kreislauf-Stillstand verhindert bzw. beendet.

Die Vermeidung des arrhythmogenen Herztodes bei Patienten, welche einen solchen schon einmal überlebt hatten, war das Behandlungsziel, als in den 80er Jahren der ICD in die klinische Praxis eingeführt wurde.

Zur Überprüfung der Überlegenheit des ICD gegenüber einer zu dieser Zeit üblichen antiarrhythmischen Therapie (überwiegend Amiodaron) wurden drei große Sekundärpräventionsstudien an Patienten mit überlebtem PHT oder symptomatischen, anhaltenden Kammertachykardien oder Synkopen bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpleistung durchgeführt:

- AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Trial), 1997
- CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study), 2000
- CASH (Cardiac Arrest Study- Hamburg), 2000

Eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 28% ($p=0,006$), der mit einem ICD behandelten Patienten, wurde in einer Metaanalyse aller drei Studien gezeigt (Sticherling, 2005). Über einen längeren Zeitraum nahm der Vorteil des ICD gegenüber Amiodaron zu.

Zu den Primärpräventionsstudien zählen u.a. die MADIT II- (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) und die SCD-HeFT-Studie (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) (Brodine, 2005; Bardy, 2005). In diesen Studien wurde ebenfalls die Implantation eines ICD mit einer antiarrhythmischen und einer optimalen pharmakologischen Therapie verglichen.

Die Einschlusskriterien von MADIT waren:

- KHK- Patienten mit einer Auswurfraction unter 30%
- Patienten nach Myokardinfarkt
- Patienten mit spontanen nicht anhaltenden und induzierbaren anhaltenden ventrikulären Tachykardien

Die Einschlusskriterien von SCD-HeFT bezogen sich auf herzinsuffiziente Patienten im NYHA-Stadium II und III mit einer Auswurfraction von unter 35%.

In der Synthese beider Studien zeigte sich der ICD der alleinigen antiarrhythmischen Behandlung überlegen. Demzufolge ist diese Therapie in der Primärprophylaxe die Behandlung der Wahl.

Aufgrund dieser Studien haben die europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie ihre Leitlinien (Piori et al., 2003; Zipes et al., 2006) zur die Prophylaxe des PHT dahingehend geändert. Der ICD ist nicht nur zur Sekundärprophylaxe bei Patienten einzusetzen, die bereits einen plötzlichen Herztod überlebt haben, sondern auch primärprophylaktisch bei Patienten mit einem hohen Risiko einen solchen zu erleiden.

1.3.2 Antiarrhythmika

Bei einem großen Prozentsatz der Patienten mit einem implantierten ICD werden parallel antiarrhythmische Medikamente verabreicht. Diese Medikation beschränkt sich auf reine Beta-Blocker oder Antiarrhythmika der Klasse III, da die Substanzen der Klasse I aufgrund ihrer negativ inotropen Wirkung und proarrhythmischen Effekte kontraindiziert sind (Tanner et al., 2005).

Einige randomisierte Studien zeigen, dass eine signifikante Reduktion der Schockabgaben des ICD durch gleichzeitige Gaben von Amiodaron, Sotalol oder Azimilid erreicht wird. Die CASCADE-Studie (Cardiac Arrest in Seattle, Conventional versus Amiodaron Drug Evaluation) unterscheidet zwischen einer konventionellen antiarrhythmischen Therapie und einer Behandlung mit Amiodaron. Die mit Amiodaron behandelten Patienten erhielten durch den Defibrillator signifikant weniger Schockabgaben (Stix, 2001).

Den Effekt unterschiedlicher Antiarrhythmika auf das Risiko der ICD-Schockabgaben untersuchte die 2005 vorgestellte OPTIC-Studie (Optimal Pharmacological Therapy in Implantable Cardioverter Defibrillator Patients). Eine Kombination von Amiodaron mit einem Beta-Blocker reduzierte das Auftreten von adäquaten und inadäquaten Schocks effektiver (ca. 74%) als eine alleinige Therapie mit Sotalol (ca. 41%) oder reinen Beta-Blockern (Connolly et al., 2006).

Zusätzlich kommt es durch die Wirkung von Antiarrhythmika zu einer Zunahme der Zykluslänge und damit sowohl zu einer Verlangsamung von hämodynamisch nicht tolerierten VT als auch zur Abnahme der Anzahl der Synkopen (Page, 2000). Darüber hinaus werden supraventrikuläre Tachykardien und inadäquate Schockabgaben reduziert. Dies führt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten.

Folgende Fakten stellen Probleme von Antiarrhythmika dar: Die Verbreiterung des QRS-Komplexes mit Veränderungen der QT-Zeit. Die Erhöhung der Defibrillationsschwelle oder die Verlängerung der Zykluslänge, so dass sich diese

außerhalb des Detektionsbereichs des ICD befinden und so nicht therapiert werden. Ein zusätzliches Problem stellen die proarrhythmischen Effekte der Medikamente dar. Aus diesem Grund erfolgt eine antiarrhythmische Therapie bei jedem ICD-Patienten unter Beachtung der klinischen, elektrophysiologischen Situation und nach individuellen Bedürfnissen.

1.4 Studienziel

Im Rahmen dieser Studie wurde bei Patienten mit einem implantierbaren Cardioverter Defibrillator die antiarrhythmische Begleittherapie direkt nach der Implantation und nach einem Jahr analysiert. Im Mittelpunkt der Untersuchung standen die Notwendigkeit der Pharmakotherapie und deren Folgen auf die kardiale Ejektionsfraktion des Herzens.

2 Methoden und Patienten:

Im nachfolgenden Abschnitt werden das Patientenkollektiv und die wichtigsten Vorgehensweisen bei der Datenaquisition vorgestellt.

2.1 Patientenkollektiv

Diese Studie stützt sich auf die Erfahrungen mit 310 Patienten denen im Zeitraum von 2001-2004 in der Universitätsklinik Bonn ein ICD implantiert wurde. Dabei nahmen 256 Männer (82%) und 54 (18%) Frauen an der Untersuchung teil.

Das durchschnittliche Alter lag bei 64 ± 13 Jahren, der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Implantation 96 Jahre, der jüngste 19 Jahre alt.

Abbildung 1 zeigt eine Aufschlüsselung der Altersverteilung. Deutlich zu erkennen ist die Tatsache, dass der weitaus größte Teil der Patienten (ca. 60%) zwischen 60 und 80 Jahre alt waren.

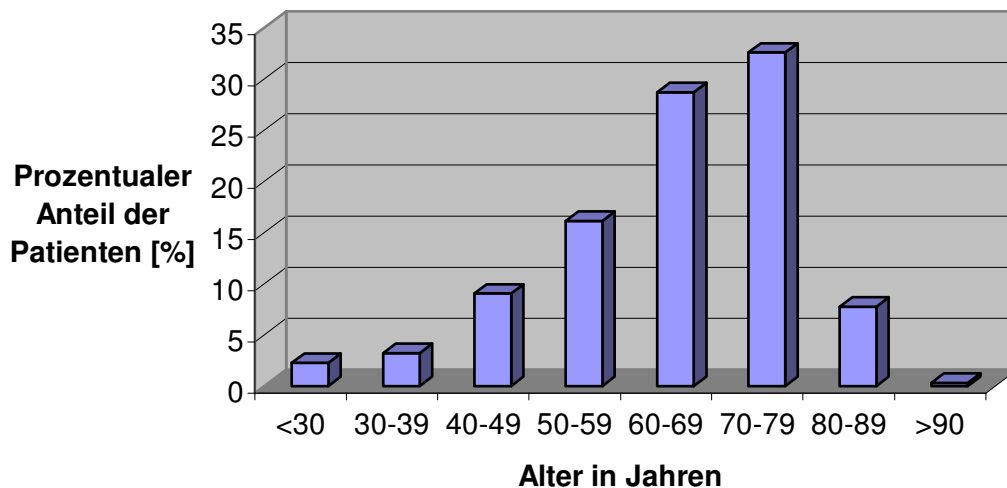


Abbildung 1: Altersverteilung der ICD- Patienten

Der spezielle Fokus der Behandlung lag auf der additiven antiarrhythmischen Therapie. Im Zusammenhang mit der ICD-Implantation wurde gezielt die

Pharmakotherapie der Patienten analysiert. Soweit es den Patienten möglich war, wurden Nachuntersuchungen alle drei Monate über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt. Das mittlere Follow-up der Patienten betrug acht Monate.

Während des Untersuchungszeitraums wurden im Gesamtkollektiv folgende Medikamentengruppen nach der Vaughan-Williams-Klassifikation verordnet:

- Antiarrhythmika der Klasse I: z.B. Mexilitin, Flecainid, Propafenon
- Antiarrhythmika der Klasse II: z.B. Metoprolol, Bisoprolol
- Antiarrhythmika der Klasse III: z.B. Amiodaron, Sotalol
- Antiarrhythmika der Klasse IV: Calcium- Antagonisten, wie z.B. Verapamil, Diltiazem

Tabelle 3 spiegelt die prozentuale Einnahme der Antiarrhythmika im Zeitraum nach der Implantation und der darauffolgenden Monate wider.

Tabelle 3: Prozentualer Anteil der antiarrhythmischen Medikation

	Direkt nach Implantation	Nach 2 Monaten	Nach 4 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 24 Monaten
Anzahl der Patienten	n=310	n=93	n=160	n=138	n=94	n=48
Beta- Blocker	74	62	65	66	60	54
Amio- daron	16	24	25	24	23	23
Calcium- Anta- gonisten	6	7	6	5	8	11
Sotalol	2	3	3	3	7	7
Klasse Ia	0	0	0	0	0	0
Klasse Ib	2	2	0	1	2	2
Klasse Ic	1	3	2	1	1	3

Neben der Medikation mit Antiarrhythmika erhielten die Patienten auch noch andere kardial wirksame Medikamente in Kombination. Aus diesem Grund ergeben sich Mehrfachnennungen.

Tabelle 4 reflektiert die Pharmakotherapie der Grunderkrankung.

Tabelle 4: Prozentualer Anteil der kardialen Medikation in einem Zeitfenster von zwei Jahren

	Direkt n. Implantation	Nach 2 Monaten	Nach 4 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 24 Monaten
Anzahl der Patienten	n=310	n=93	n=160	n=138	n=94	n=48
ACE-Hemmer	23	22	23	23	22	21
ASS	14	14	15	13	11	9
Plavix	6	4	3	3	2	2
Statin	17	16	18	19	17	15
Diuretika	20	21	20	20	21	28
Digitalis	7	9	8	9	10	11
Marcumar	11	13	12	13	16	15

Die evaluierten Patienten wiesen unterschiedliche Vorerkrankungen auf. Die Abbildung 2 verdeutlicht dies. Der überwiegende Anteil litt an einer koronaren Herzerkrankung.

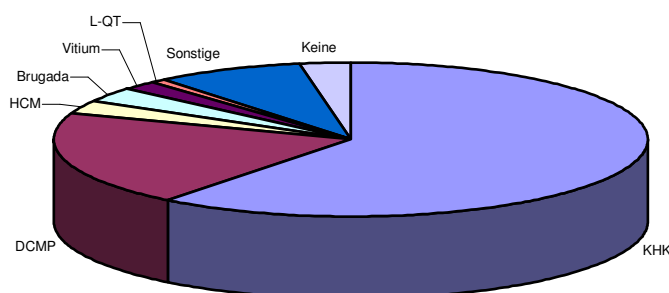


Abbildung 2: Verteilung der kardialen Grunderkrankungen

Vitium: Aortenklappenstenose, Mitralinsuffizienz,

Sonstige: Myokarditis, M. Cushing, idiopathische ventrikuläre Tachykardie

Von den 188 Patienten (60%) mit koronarer Herzerkrankung hatten 101 Personen (54%) ein oder mehrere Infarktereignisse.

Zu den Risikofaktoren für das Entstehen einer koronaren Herzerkrankung zählen arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. In dem evaluierten Patientenkollektiv litten 46% an arterieller Hypertonie, 16% an einer obstruktiven Lungenerkrankung und 20% an Diabetes Mellitus, bevor ihnen ein ICD implantiert wurde.

Insgesamt wiesen 145 Patienten eine oder mehrere kardiale Interventionen vor der ICD-Implantation auf. Art und Anzahl der verschiedenen Eingriffe sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Am häufigsten wurden revaskularisierende Maßnahmen vollzogen.

Tabelle 5: Kardiale Interventionen vor der ICD-Implantation

Art der Intervention	Anzahl
Aortokoronare Venenbypässe	78
Perkutane transluminale Koronarangiographie	53
Korrektur angeborener Vitien	5
Aneurysmaresektion	2

Als entscheidender Parameter zur Abschätzung der Leistungsfähigkeit des Herzens wurde vor der Implantation die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mittels Echokardiographie bestimmt. Im Gesamtkollektiv lag die Auswurfraction im Durchschnitt bei $41 \pm 17\%$. Abbildung 3 verdeutlicht die Pumpleistung im Vergleich zum Alter.

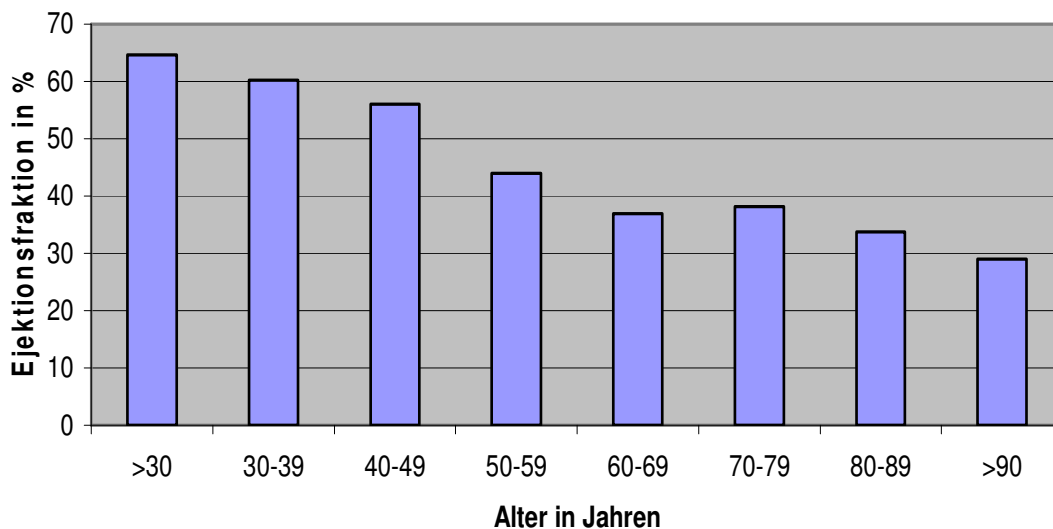


Abbildung 3: Pumpleistung des Herzens im Vergleich zum Alter mit nachfolgender tabellarisch dargestellter Altersverteilung

Alter	Patientenanzahl
< 30 Jahre	7
30-39	10
40-49	28
50-59	50
60-69	89
70-79	101
80-89	24
>90	1

2.2 Methodik

Die in dieser Arbeit zusammengestellten Daten wurden anhand der stationären und ambulanten Patientenakten erhoben. Zur Sichtung und statistischen Auswertung der Datenfülle wurde eine elektronische Datenbank erstellt, in welche alle Daten eingetragen werden konnten (Filemaker und Microsoft Excel). Einige Graphiken wurden mit Hilfe von Boxplots veranschaulicht. In diesen Darstellungen werden 50% der Daten in den Kästen dargestellt, in denen durch eine horizontale Linie der Median gekennzeichnet wird. Vertikale Linien präsentieren die Schwankungsbreite mit minimalem und maximalem Wert.

2.3 Evaluation vor und nach der Implantation des ICD

Nach der stationären Aufnahme des Patienten wurden neben klinischen auch verschiedene kardiale Diagnostiken vorgenommen.

Nach einer ausführlichen Anamnese und der gründlichen körperlichen Untersuchung wurden bei den Patienten eine Echokardiographie, Ergometrie und ein Langzeit-EKG durchgeführt. Bei 66% erfolgte zusätzlich eine elektrophysiologische Untersuchung.

Die Abfrage des ICD erfolgte mit Hilfe von modellspezifischen Geräten. Neben dem Batteriestatus und der Gesamtzahl der ICD-Therapie, erhielt man Informationen über die Gesamtzahl der abgelaufenen Rhythmusstörungen sowie deren Behandlung. Zusätzlich wurde zur Dokumentation auch eine Medikamentenanamnese durchgeführt, sodass Veränderungen erfasst werden konnten.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mittels SPSS (Statistik-Programm-System für Sozialwissenschaft) und Microsoft Excel vorgenommen.

Die einzelnen Ergebnisse wurden durch Mittelwertbestimmung unter der Angabe der Standardabweichung zusammengefasst. Zusätzlich wurden der Median, als Zentralwert, und das Konfidenzintervall berechnet. Dies erlaubt eine Aussage über die Präzision der Lageschätzung eines Parameters, zum Beispiel des Mittelwerts.

Als zusätzliches statistisches Verfahren zur Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-Test angewendet. Bei $p < 0,05$ wurden Unterschiede als signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

Im nachfolgenden Ergebnisteil wird die antiarrhythmische Therapie im vorliegenden ICD-Kollektiv detailliert analysiert.

3.1 Klinische Charakteristika

In der Universitätsklinik Bonn wurde im Zeitraum von 2001-2004 bei 310 Patienten ein ICD implantiert.

Die klinischen Charakteristika des Patientenkollektivs spiegeln sich in Abbildung 4 bis 7 wider.

Abbildung 4 verdeutlicht den prozentualen Altersanteil der männlichen Patienten. In der durch Boxplots veranschaulichten Darstellung weisen die Mediane keine signifikanten Unterschiede auf. Der Median lag 2001 bei 73 Jahren, 2002 bei 67 Jahren, 2003 bei 65 Jahren und 2004 bei 66 Jahren.

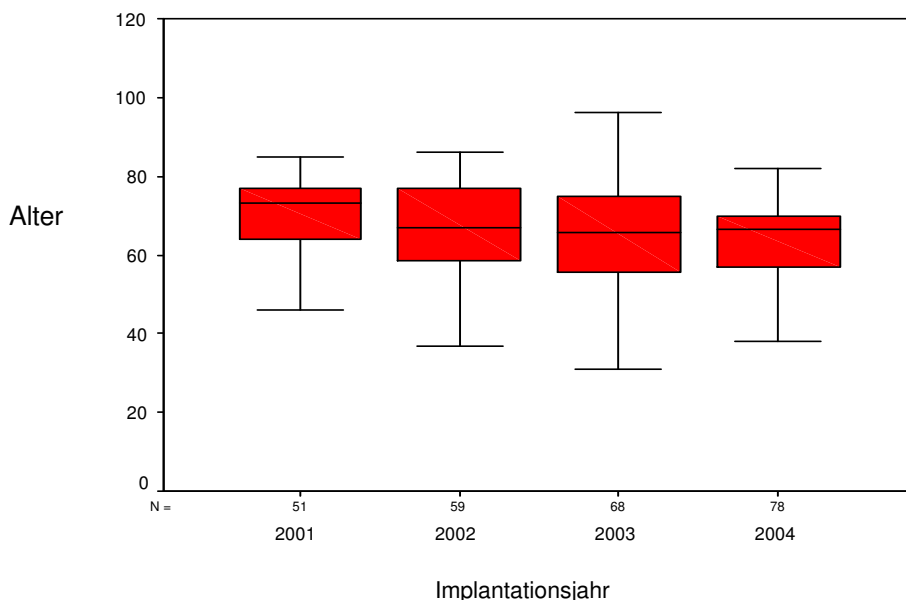


Abbildung 4: Altersverteilung der männlichen Patienten im Untersuchungszeitraum

Zum Zeitpunkt der Implantation stellte die KHK die Hauptgrunderkrankung des Patientenkollektivs dar. Im Laufe der Jahre sank der Anteil der KHK im Patientenkollektiv von 64% auf 60%.

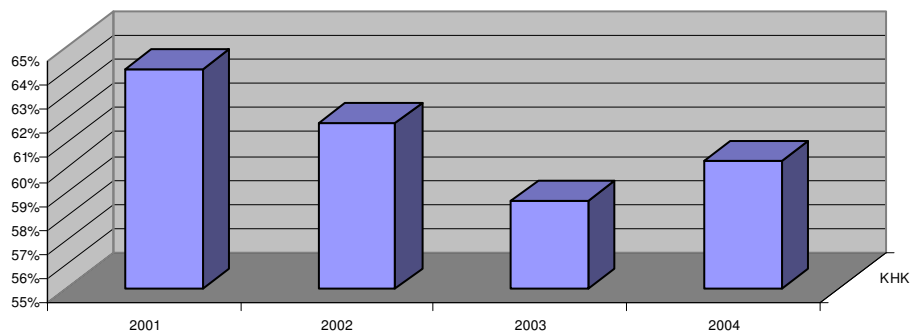


Abbildung 5: Anteil der KHK- Patienten im Vergleich von 2001-2004

Die Darstellung der Graphik in Abbildung 6 erfolgt ebenfalls durch Boxplots und der Median wird auch hier durch eine horizontale Linie gekennzeichnet. Die durchschnittliche EF bei Patienten mit einer KHK betrug $38 \pm 17\%$ und hat sich im Untersuchungszeitraum nur geringfügig verändert. In Abbildung 6 wird ersichtlich, dass im Verlauf der Implantationsjahre kein signifikanter Unterschied der Mediane besteht. 2001 bis 2003 lag der Median der Auswurfleistung der KHK Patienten bei 35%, 2004 bei 31%. Der Median liegt hier auf der unteren waagerechten Grundlinie des Boxplot.

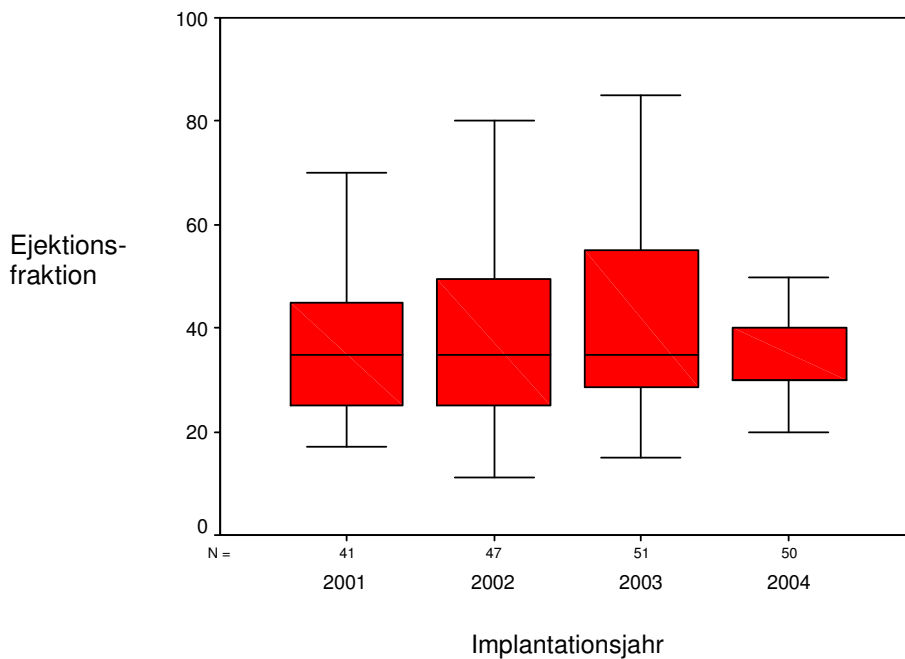


Abbildung 6: Die Anzahl der Patienten mit KHK und deren durchschnittliche EF im Vergleich von 2001-2004

Abbildung 7 verdeutlicht, dass bei Patienten mit einer KHK das Auftreten von therapiebedürftigen VT im Verlauf der Vier-Jahres-Studie abgenommen hat.

Prozentualer Anteil der KHK Patienten mit VT

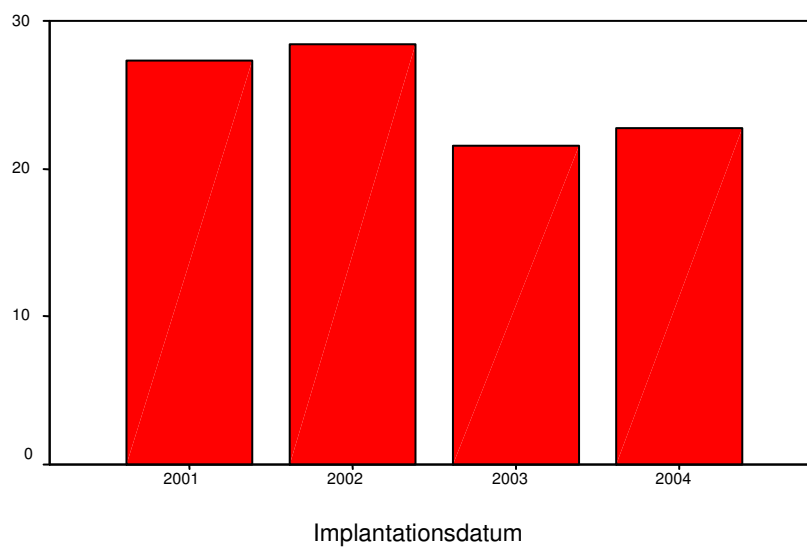


Abbildung 7: KHK Patienten und deren prozentualer Anteil an therapierten VT

3.2 Antiarrhythmische Begleittherapie

Die Medikation eines jeden Patienten wurde sowohl nach Implantation als auch bei allen Nachkontrollen erfasst. Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine antiarrhythmische Begleittherapie. In Abbildung 8 wird dies genauer dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Implantation erhielten 198 Patienten (63%) einen Beta-Blocker, 44 Patienten (16%) Amiodaron, 5 Patienten (1,8%) Sotalol, 19 (7%) Patienten einen Calcium-Antagonisten, 2 Patienten (0,7%) ein 1c-Antiarrhythmikum und 4 Patienten (1,5%) ein 1b-Antiarrhythmikum.

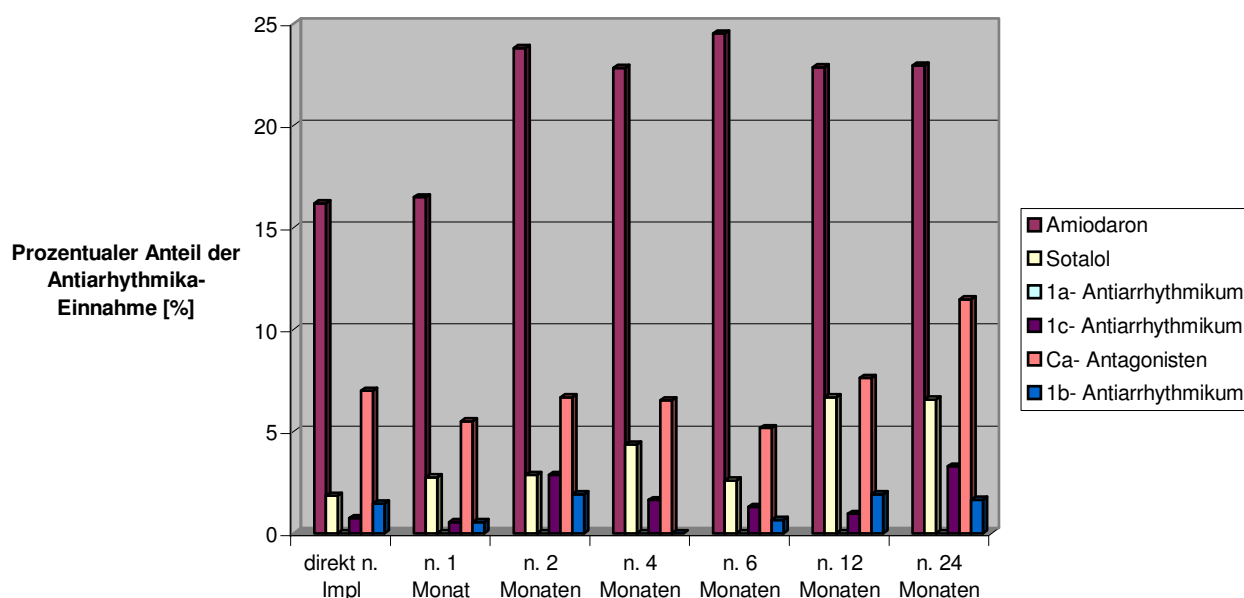


Abbildung 8: Antiarrhythmika Einnahme im Untersuchungszeitraum

Die Einnahme von Amiodaron erreicht ihren höchsten Wert mit 24% nach 6 Monaten und fällt nach 24 Monaten um 2%. Im Laufe dieser 24 Monate verfünffacht sich die Einnahme von Sotalol, die der Calcium-Antagonisten verdoppelt sich und die von 1c-Antiarrhythmika verdreifacht sich. Die Einnahme von 1b- und 1a-Antiarrhythmika hingegen verändert sich kaum.

Der Anteil der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern lag bei 17%. Hiervon erhielten 14 Patienten (4,5%) Amiodaron.

Im folgenden Abschnitt wird detailliert auf die Medikation mit β -Blocker und Amiodaron eingegangen.

Die nachfolgenden Abbildungen 9 und 10 verdeutlichen den Vergleich der Einnahme von β -Blockern bzw. Amiodaron direkt nach der Implantation eines ICD und nach 12 Monaten.

2001 reduzierte sich die Einnahme von β -Blockern nach 12 Monaten um ein Viertel. Dagegen nimmt die Einnahme von β -Blockern 2004 post implantationem um 8% zu. Dabei ist jedoch eine Differenzierung vorzunehmen. Die Einnahme von β -Blockern lag 2004 direkt nach der Implantation bei 92% und 2001 bei 75% und hat so im Verlauf der 4 Jahre insgesamt um 17% zugenommen.

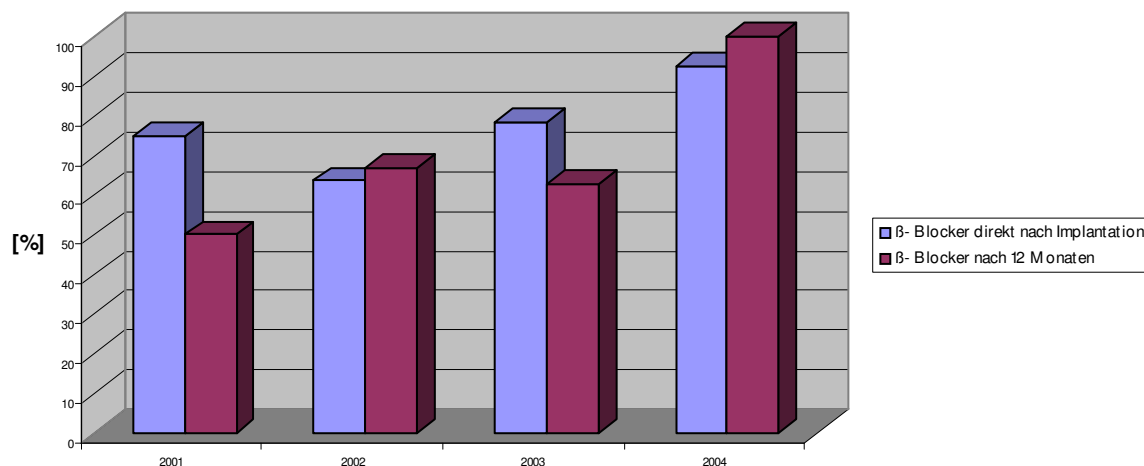


Abbildung 9: Vergleich der Einnahme von β -Blockern direkt nach der Implantation und nach 12 Monaten

Dagegen hat die Verordnung von Amiodaron im Vergleich von 2001 und 2004 direkt nach der Implantation um 20% abgenommen.

Sowohl 2001 als auch 2004 stieg die Einnahme von Amiodaron nach 12 Monaten an. Im Jahr 2001 erhöhte sich diese um 24% und im Jahr 2004 um 21%. Im Allgemeinen lässt sich direkt nach der Implantation ein Rückgang der Einnahme von Amiodaron verzeichnen (Abbildung 12).

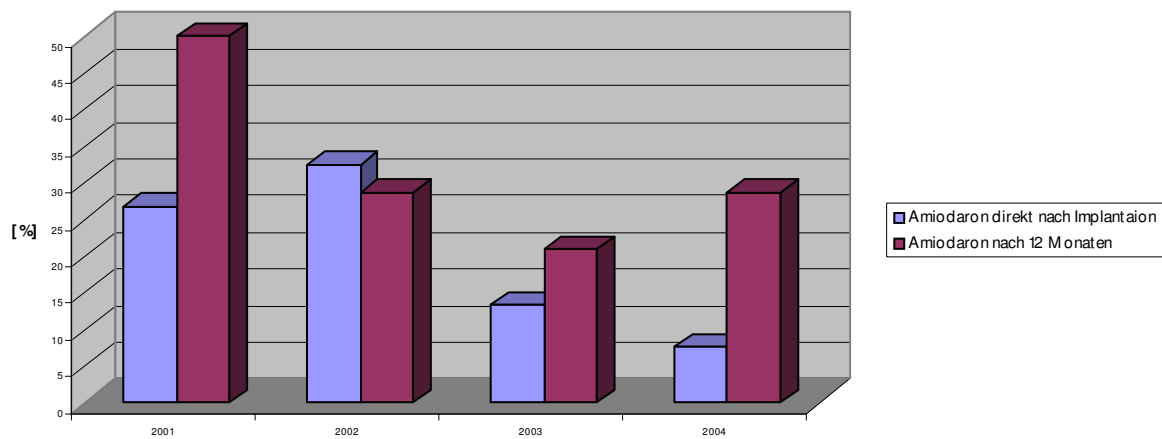


Abbildung 10: Vergleich der Einnahme von Amiodaron direkt nach der Implantation und nach 12 Monaten

3.2.1 Einfluss der Antiarrhythmika auf die Ejektionsfraktion

Die Auswurfleistung des Herzens wurde bei jedem Patienten mittels Echokardiographie bestimmt.

Abbildung 11 demonstriert die unterschiedliche Verteilung der EF des Gesamtkollektivs. Die Darstellung wird ebenfalls in Boxplots vorgenommen. Die durch eine horizontale Linie gekennzeichneten Mediane (mit Antiarrhythmika 33%; ohne Antiarrhythmika 34%) weisen keinen signifikanten Unterschied auf. Die Patienten, welche mit Antiarrhythmika behandelt wurden, hatten keine signifikant schlechtere EF als das Restkollektiv ($p=0,093$).

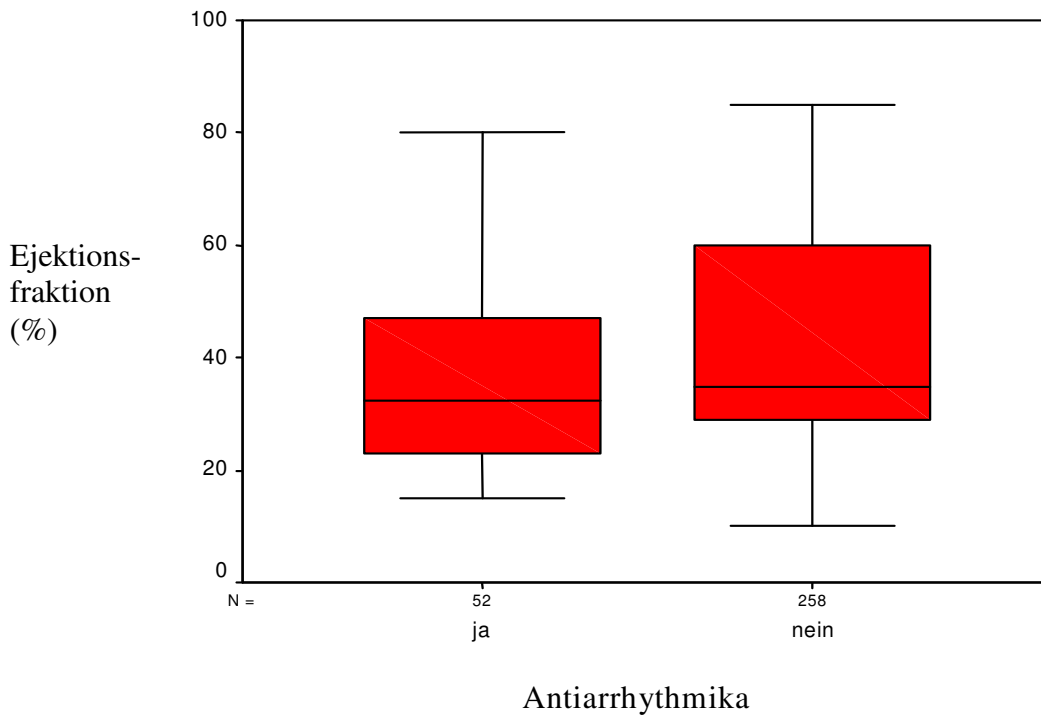


Abbildung 11: Auswurfleistung des Herzens; Vergleich der Patienten mit und ohne Antiarrhythmika

Patienten mit Amiodaron in ihrer Medikamentenanamnese wiesen allerdings in der Berechnung eine signifikant schlechtere EF von 34% ($p=0,002$) auf. Auch der in den Boxplots durch eine horizontale Linie dargestellte Median in Abbildung 12 zeigt Unterschiede. Die Ejektionsfraktion der Patienten ohne Amiodaron hatte einen Median von 40%, während mit Amiodaron behandelte Patienten einen Median von nur 29% aufwiesen.

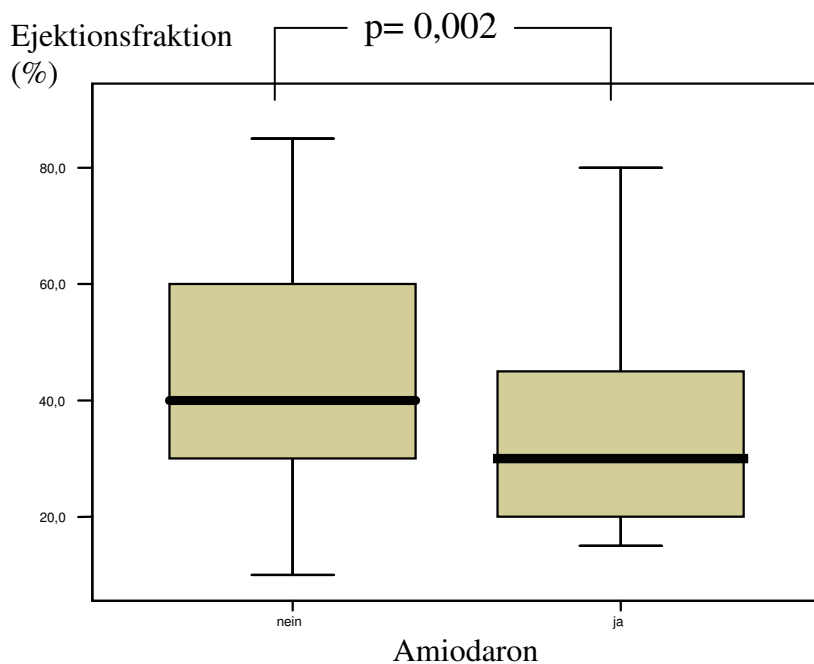


Abbildung 12: Auswurfleistung des Herzens; Vergleich der Patienten mit und ohne Amiodaroneinnahme

3.3 Elektrophysiologische Charakteristika mit Focus auf Amiodaron

Die Elektrophysiologische Untersuchung (EPU) ist eine Methode zur Risikoabschätzung bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung. Mit einer EPU wird festgestellt, ob die Ursachen für Synkopen, Schwindel oder Herzrasen auf ventrikulären Tachyarrhythmien zurückzuführen sind. Sie gehört nicht zur Routinediagnostik der Herzinsuffizienz.

Präoperativ wurde in diesem Kollektiv bei 205 Patienten (66%) eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Bei 113 Patienten (55%) war eine anhaltende VT induzierbar. Die nachfolgende Abbildung gibt eine Übersicht über den prozentualen Anteil der Patienten mit stattgehabtem Rhythmusereignis. Einbezogen wurden nur ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern, wohingegen Vorhofflimmern nicht mit einbezogen wurde.

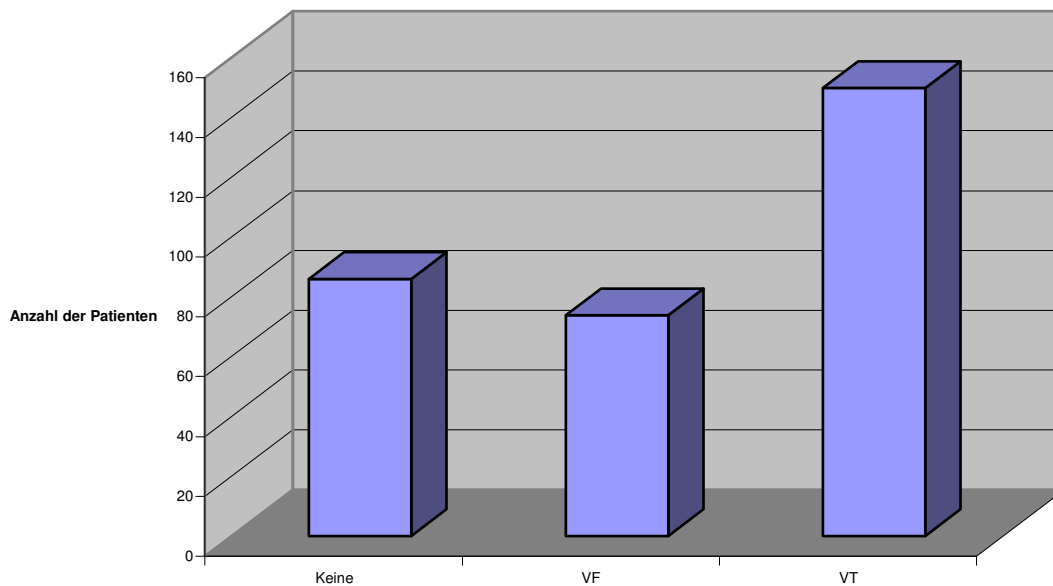


Abbildung 13: Rhythmusereignisse in der Anamnese der Patienten

Tabelle 6: Durchgeführte EPU und ihre Ergebnisse

Vorgeschichte	EPU durchgeführt	VT-Induktion während der EPU
Anamnestisch kein Rhythmusereignis	n=86	50%
Kammerflimmern	n=74	50%
Ventrikuläre Tachykardien	n=150	60%

Von den 205 Patienten bei denen eine EPU durchgeführt wurde, erhielten 28 Patienten (13%) Amiodaron. Von diesen war bei 18 Patienten (64%) eine VT induzierbar. Der Vergleich beider Gruppen zeigte bezüglich der Auslösbarkeit einer VT mit $p=0,990$ keinen signifikanten Unterschied auf.

In den regelmäßig durchgeführten Nachuntersuchungen wurde der Speicher des ICD abgefragt und Ereignisse ausgewertet.

Insgesamt erlitten 167 Patienten (53%) während der Nachbeobachtungsphase mindestens eine Episode einer ventrikulären Tachyarrhythmie oder Kammerflimmern. Von diesen 167 Patienten mit mindestens einer Episode erhielten 15% Amiodaron. Abbildung 14 verdeutlicht das Neuauftreten von Episoden. Drei Monate nach der ICD-Implantation treten die meisten Episoden erstmalig auf. Im Verlauf des Jahres nach der ICD-Implantation verringert sich die Wahrscheinlichkeit des Erstereignisses von Episoden um 84%.

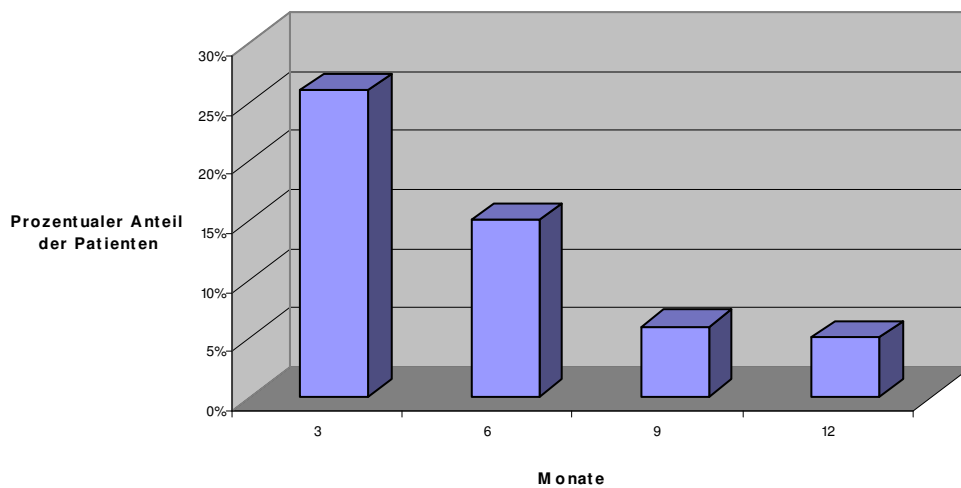


Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Patienten mit einem Erstereignis einer Episode

Anhand des nachfolgenden Diagramms wird deutlich, dass der insgesamt größte Anteil der Episoden während der ersten 6 Monate auftritt. Im nachfolgenden Zeitraum verringert sich das Auftreten von Episoden um 16%.

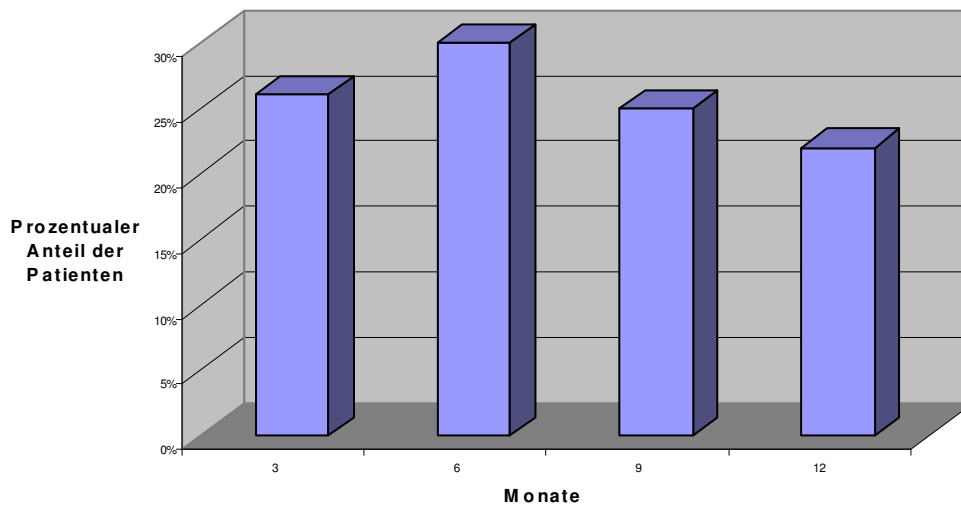


Abbildung 15: Das Auftreten von Episoden im Verlauf eines Jahres

Der Median der Episoden betrug im Nachbeobachtungszeitraum 8 Episoden mit einem Konfidenzintervall von 14. In dieser Gruppe lag der männliche Anteil bei 85%. Die Episodenzahl in dieser Gruppe war im Durchschnitt bei 28 Episoden, mit einem Median von 4 Episoden.

Abbildung 16 verdeutlicht den Unterschied im Auftreten der Episoden zwischen den Geschlechtern. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern treten während 6 Monaten am häufigsten Episoden auf. Die Anzahl der Episoden nimmt im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes in beiden Gruppen ab.

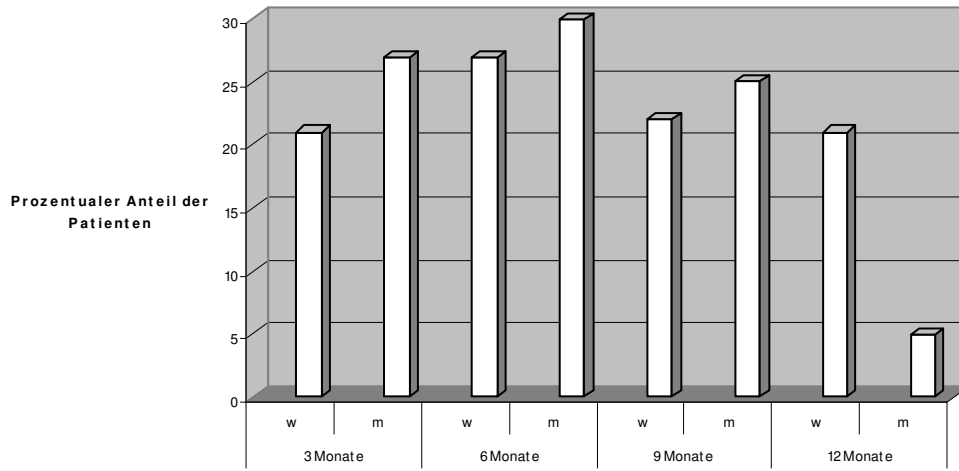


Abbildung 16: Das Auftreten von Episoden nach ICD-Implantation: Männer und Frauen im Vergleich

4 Diskussion

Der ICD hat sich in der Prävention des PHT seit langem etabliert. Mehrere Studien, wie z.B. die AVID-Studie (1996), haben den Überlebensvorteil bezüglich der Sekundärprävention durch Implantation eines ICD bewiesen. Dies bedeutet, dass diese Patienten einen plötzlichen Herztod, symptomatische Tachyarrhythmien oder Synkopen bei strukturellen Herzerkrankungen überlebt haben.

In den letzten zwei Jahren wurde die Primärprävention aufgrund der Studienergebnisse deutlich erweitert. Die zwei großen Hauptstudien waren MADIT II und SCD-HeFT. Die MADIT II-Studie umfasste KHK-Patienten mit einer Auswurfleistung unter 30%. Während die SCD-HeFT-Studie Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II und III und einer Auswurfleistung unter 35% einschloss.

In der vorliegenden Studie wurde der Defibrillator sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention eingesetzt. Daraus ergab sich ein gemischtes Kollektiv. Im Vergleich der zitierten Studien muss dies berücksichtigt werden.

Sicherlich werden Patienten aus Furcht vor lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen mit Antiarrhythmika behandelt, bevor sie einen ICD erhalten. Ziel der vorgestellten Studie war es, den Nutzen bzw. die Notwendigkeit dieser Antiarrhythmika-Therapie und die Folgen auf die Auswurfleistung nach der ICD-Implantation zu evaluieren.

Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit aktuellen Studien

Mehrere Studien untersuchten eine begleitende antiarrhythmische Pharmakotherapie bei ICD-Patienten.

Zu Beginn der Etablierung der ICD-Therapie erhielten ca. 40-70% der Patienten eine begleitende antiarrhythmische Therapie (Dougherty, 1996; Greene, 1996). Das hauptsächliche Ziel dieser zusätzlichen Medikation lag in der Reduktion der

Herzfrequenz der ventrikulären Tachykardien, um damit ICD-Therapieabgaben zu vermeiden und so die Lebensqualität zu verbessern.

Auch Santini et al. (2000) verzeichneten, dass mindestens 50% der ICD-Patienten zusätzlich Antiarrhythmika erhielten. Sie rechtfertigten dies mit der Verhinderung der VT, Reduktion der Schocks und Verbesserung der Lebensqualität.

In der Studie von Steinberg et al (2001) erhielten 42% der Patienten mit einem ICD zusätzlich Amiodaron. Greene (1996) belegte, dass eine zusätzliche antiarrhythmische Therapie sowohl der Zunahme der Zykluslänge ventrikulärer Tachykardien als auch der optionalen Verbesserung der antitachykarden Stimulation oder gar der internen Kardioversion dient.

Das vorliegende Patientenkollektiv umfasste insgesamt 310 Patienten, welche über einen Zeitraum von zwei Jahren nachverfolgt wurden. Von den 310 Patienten erhielten 63% einen Beta-Blocker. Der überwiegende Teil der mit Antiarrhythmika behandelten Patienten erhielt Amiodaron (60%). Formal gesehen zählen Beta-Blocker nach der Vaughan Williams-Klassifikation zu den Antiarrhythmika. Jedoch stellen die Beta-Blocker wesentliche Säulen in der Pharmakotherapie von Patienten mit schwerer struktureller Herzerkrankung (Klasse IA Indikation) dar. Aus diesem Grund sehen wir Beta-Blocker nicht als Antiarrhythmikatherapie im eigentlichen Sinne an.

Sperry et al. (1996) belegten anhand einer 5-Jahres-Studie mit 25.450 ICD-Patienten einen statistisch relevanten Rückgang der Einnahme von Antiarrhythmika von 61% auf 24%. Eine nicht signifikante Abnahme verzeichneten sie in der Beta-Blockergruppe nach 5 Jahren. Der signifikante Rückgang stellte sich unabhängig von Alter, Geschlecht und Ejektionsfraktion dar. Gründe für diese signifikante Reduktion sahen Sperry et al. unter anderem in den, schon von der CAST- und anderen klinischen Studien belegten, proarrhythmischen Effekten der Antiarrhythmika.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen die Aussage von Sperry et al. Auch hier wurde ein Rückgang der Einnahme von Amiodaron von 26% auf 8% beobachtet,

im Gegensatz zu den Beta-Blockern, welche eine Zunahme von 75% auf 92% vorweisen.

Eine AVID-Substudie demonstrierte eine sichere Wirkung von Amiodaron bei rezidivierenden VT in der ICD-Population. So konnte bei Überlebenden eines PHT durch Antiarrhythmika (42% Amiodaron) eine deutlich reduzierte Ereignisrate mit einem verlängerten Intervall bis zum nächsten Rhythmusereignis festgestellt werden. Ferner traten dabei weniger ICD-Entladungen auf (Püerfellner, 2004; Steinberg et al., 2001).

Krol et al. (1999) beschrieben, dass trotz der hohen Leistungsfähigkeit von ICD bei der Terminierung von Arrhythmien eine begleitende Therapie mit Antiarrhythmika sehr oft angewandt wird. Durch eine Verhinderung von VT soll eine Reduktion von ICD-Therapieabgaben erzielt werden.

Püerfellner (2004) hält die Wirkung von Amiodaron bei erneut auftretenden VT für sicher und effektiv.

Aus der zugrunde liegenden Studie ergab sich bei 53% der Patienten mindestens eine Episode einer ventrikulären Tachyarrhythmie oder Kammerflimmern im Nachfolgezeitraum. Von diesen Patienten erhielten 15% Amiodaron. Insgesamt wurden 4.219 Episoden ausgewertet. Hiervon waren 501 Episoden (12%) unter Amiodaron aufgetreten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Einnahme und Nichteinnahme von Amiodaron im Auftreten von Episoden.

Ho et al. (2005) belegten, dass Beta-Blocker bei ICD-Patienten die Überlebensrate verbessern. Sotalol und Amiodaron haben im Gegensatz dazu einen neutralen Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Ho et al. sind der Ansicht, dass dies an den nicht-kardialen Nebenwirkungen von Amiodaron liegt.

Verschiedene große Studien analysierten die gleichzeitige Gabe von Antiarrhythmika bei Patienten mit einem implantierten Cardioverter Defibrillator.

Die OPTIC-Studie gilt als die aktuellste. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit der folgenden drei Medikamente zur Prävention von ICD-Schocks bei 412 Patienten prospektiv randomisiert untersucht. Die drei Therapiearme waren:

1. Beta-Blocker
2. Amiodaron in Kombination mit einem Beta-Blocker
3. Sotalol

Es wurden Patienten mit einem Zweikammer-ICD eingeschlossen, bei denen anhaltende spontane und/oder induzierbare ventrikuläre Tachykardien dokumentiert wurden und deren linksventrikuläre Auswurfleistung unter 40% lag. Das Auftreten eines ICD-Schocks stellte den primären Endpunkt der Studie dar. Sekundäre Endpunkte waren z.B. der Tod. In der Gruppe der mit einem Beta-Blocker behandelten Patienten traten bei 38% Schockabgaben auf. In der Sotalol Gruppe war dies bei 24% der Patienten der Fall. Die Kombination Amiodaron mit einem Beta-Blocker zeigte mit 10% ein signifikant reduziertes Vorkommen von Schockabgaben. Zusätzlich verbesserten diese zwei Medikamente in Kombination den direkten Effekt am Sinusknoten und reduzierten die Herzfrequenz.

Der Vergleich der unterschiedlichen Therapiearme zeigt, dass eine alleinige Therapie mit Sotalol gegenüber einer konventionellen Beta-Blocker Therapie überlegen ist (Connolly et al., 2006; G. Klein und Korte, 2005). Schon in den 90er Jahren publizierten Pacifico et al. (1999), dass durch die Einnahme von Sotalol das Risiko von Schockabgaben gesenkt werden konnte. Page (2006) beschreibt, dass verschiedene Studien eine Analyse der Einnahme der antiarrhythmischen Medikation bei ICD-Patienten durchgeführt haben. Insbesondere in der OPTIC-Studie mussten in der Amiodaron Gruppe 18% der Patienten und in der Sotalol Gruppe 24% der Teilnehmer die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Laut Page sollen ICD-Patienten aus diesem Grund eher einen Beta-Blocker einnehmen und die Verordnung von Sotalol in diesem Zusammenhang gut abgewogen werden.

An der CASCADE-Studie nahmen 228 Patienten teil, welche Kammerflimmern überlebt hatten. Diese Patienten wurden mit Amiodaron und einem Klasse I Antiarrhythmikum randomisiert behandelt. Diese Studie untersuchte ebenfalls die Anzahl der ICD-Schockabgaben bei Patienten, die eine konventionelle antiarrhythmische oder eine Amiodaron Therapie erhielten. Die Amiodaron Therapie war nach einem mittleren Nachfolgezeitraum der Klasse-I-Antiarrhythmikatherapie eindeutig überlegen. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag für Amiodaron bei 82% und für Klasse-I-Antiarrhythmika bei 69% ($p=0,007$) (Dolack et al., 1994).

Da die Studie jedoch nicht Placebo kontrolliert war, blieb es offen, ob Amiodaron wirklich effektiver war oder lediglich weniger proarrhythmisch wirkte als die konventionelle Therapie (Tanner et al., 2005).

Steinberg et al. (2001) stellten in einer Studie mit 461 Patienten fest, dass Antiarrhythmika erfolgreich Schocks reduzieren können. 42% dieser Patienten erhielten Amiodaron.

Shinde et al. (2003) stellten die Effektivität von Amiodaron in Kombination mit einem ICD bei Patienten mit malignen VT und einem hohen Risiko für einen plötzlichen Herztod vor. Die Studie umfasste 82 männliche Patienten. Sie kam zu dem Ergebnis, dass Patienten, welche mit Amiodaron behandelt wurden, mehr ICD-Schockabgaben erhalten haben als solche ohne Amiodaron. Shinde et al. führten dies auf die Senkung der Defibrillationsschwelle durch das Amiodaron zurück. Eine andere Erklärung sehen sie darin, dass ihr Kollektiv eventuell eine Subgruppe von Individuen widerspiegelt, welche bei ventrikulären Arrhythmien nicht auf eine medikamentöse Therapie mit Amiodaron ansprechen. Zusätzlich hoben Shinde et al. hervor, dass das Alter eine große Rolle bei dem Auftreten von Schockabgaben spielt. Patienten unter 72 Jahren erlebten ein größeres Auftreten von ICD-Schocktherapien. In dem Patientenkollektiv hatten Beta-Blocker keine signifikante Wirkung auf ICD-Schockabgaben.

Die retrospektive Studie von Shinde et al. bezieht sich, genau wie die vorliegende Studie, auf Daten zur Primär- und Sekundärprävention. Die OPTIC Studie bezog sich auf Daten der Sekundärprävention bei Patienten mit einer EF unter 40%. Beobachtet wurde ein geringeres Vorkommen von ICD-Schockabgaben in der Gruppe der Kombinationstherapie im Vergleich zu einer alleinigen Beta-Blocker bzw. Sotalol Therapie. Die Ergebnisse dieser beiden Studien widersprechen sich. Dies mag darin begründet sein, dass Shinde et al. mit nur 82 Patienten ein wesentlich kleineres Kollektiv untersucht hatten.

In einer Studie verzeichneten Fiek et al. (2005), dass durch Verhinderung des rhythmogenen Herztodes eine progrediente Herzinsuffizienz die Haupttodesursache des Patientenkollektives darstellte.

Fasst man die letzten drei Studien zusammen, kommt der Reduktion maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien eine bedeutende Rolle zu. Dauern diese über einen längeren Zeitraum an, können sie zu einer so genannten rhythmogenen Herzinsuffizienz führen. Hierdurch stirbt der Patienten nicht am rhythmogenen Herztod, sondern am kardialen Pumpversagen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein verringertes Auftreten von Episoden einer ventrikulären Tachyarrhythmie oder Kammerflimmern innerhalb des ersten Jahres nach Implantation des ICD. Eine Verschlechterung der Pumpfunktion des Herzens wurde bei Patienten festgestellt, welche mit Amiodaron behandelt wurden. Dies wurde von den genannten Studien nicht untersucht.

Das vorliegende Patientenkollektiv umfasste insgesamt 310 Patienten, welche über einen Zeitraum von zwei Jahren nach verfolgt wurden. Das mittlere Follow-up betrug 8 Monate. Andere Studien mit einem prospektiven Studienansatz weisen eine ähnlich hohe Anzahl an Patienten auf (OPTIC-Studie mit 412 Patienten; CASCADE mit 228 Patienten).

Antiarrhythmische Begleittherapie

Antiarrhythmika können bei Herzinsuffizienz zur Therapie von Vorhofflimmern oder ventrikulären Arrhythmien eingesetzt werden. Antiarrhythmika der Klasse I sollten wegen ihrer negativ inotropen und proarrhythmischen Wirkung bei Herzinsuffizienz nicht verwandt werden. Beta-Blocker eignen sich zur Frequenzkontrolle bei tachykardem Vorhofflimmern in Kombination mit Herzglykosiden, müssen bei Herzinsuffizienz wegen ihrer negativ inotropen Wirkung jedoch vorsichtig und einschleichend verabreicht werden. Beta-Blocker vermindern das Herztodesrisiko herzinsuffizienter Patienten. Sotalol wird bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion meist gut toleriert, hat jedoch ein Proarrhythmierisiko von etwa 2-4%. Amiodaron wirkt bei oraler Gabe nicht negativ inotrop, verbessert eventuell sogar geringgradig die systolische linksventrikuläre Pumpfunktion (Bethge, 2001) und wirkt vasodilatatorisch. Bei einem Teil herzinsuffizienter Patienten mit Vorhofflimmern ist Amiodaron in der Lage, einen Sinusrhythmus wiederherzustellen und im Langzeitverlauf zu erhalten (Faber und Zehender, 2000). Mehrere Studien belegten, dass sich die Implantation eines ICD bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion nach Herz-Kreislaufstillstand oder hämodynamisch gravierender, anhaltender ventrikulärer Tachykardie zur Vermeidung des plötzlichen Herztodes effektiver erwiesen hat als eine Amiodaron- Therapie (Grönefeld und Hohnloser, 2005). In diesem Zusammenhang ist der Defibrillator als „antiarrhythmische Therapie“ anzusehen.

Prophylaktische Gabe von Amiodaron

Einige randomisierte Studien zeigen eine signifikante Reduktion von ICD-Therapien, insbesondere der Schockabgaben. Dies schließt sowohl adäquate als auch inadäquate ICD-Interventionen mittels Hochenergietherapie ein. Die postulierte Wirkung des Amiodarons beruht auf einer Reduktion der Frequenz oft hämodynamisch nicht tolerierter ventrikulärer Tachykardien. Diese führt gegebenenfalls zu einer Reduktion

der Frequenz ventrikulärer Tachykardien unterhalb der im Defibrillator programmierten Erkennungsgrenze. Hierdurch treten nun bei den Patienten zwar langsamere ventrikuläre Tachykardien auf, jedoch können sie vom ICD nicht erkannt und entsprechend therapiert werden (Tanner et al., 2005).

Im vorliegenden Kollektiv erhielten 14% der Patienten Amiodaron. Diese Therapie war mit einer signifikant reduzierten EF verbunden. Jedoch bestand zwischen der pharmakologischen Behandlung mit Amiodaron und dem Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern, der Auslösbarkeit von VT in der elektrophysiologischen Untersuchung oder gar dem Auftreten von VT im Langzeitverlauf keinerlei Abhängigkeit.

Daher zeigte sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes von 4 Jahren eine Abnahme der Amiodaroneinnahme, da keine Indikation zur Verordnung von Klasse-III- Antiarrhythmika bestand.

Problematisch sind jedoch klinisch relevante Nebenwirkungen von Amiodaron, wie z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen, Cornea-Ablagerungen, Lungenfibrose, erhöhte Photosensibilität der Haut und Hepatitiden. Alle aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Absetzen von Amiodaron reversibel, können jedoch selten, wie z.B. im Falle der akuten Pneumonitis, einen letalen Ausgang zur Folge haben.

Aufgrund von Innovationen in der ICD-Therapie stehen derzeit neue Optionen zur Verfügung, maligne ventrikuläre Tachyarrhythmien nicht durch eine Schockabgabe, sondern durch eine schmerzfreie antitachykarde Stimulation zu beenden. Weiterhin ermöglichen neue Detektionsalgorithmen noch genauer zwischen supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien unterscheiden zu können. Hierdurch kann der fälschlicherweise abgegebene Schock während eines schnellen tachyarrhythmischen Vorhofflimmerns weitestgehend vermieden werden. Somit konzentriert sich die Schockabgabe des Defibrillators nur noch auf Episoden mit Kammerflimmern oder sehr schnellen, hämodynamisch nicht tolerierbaren Kammerarrhythmien.

Eine Verbesserung der Lebensqualität kann sich durch Vermeidung häufiger Krankenhausaufenthalte, z.B. in Folge rezidivierender Tachykardieepisoden, ergeben. Der Patient wird durch die prompte Beseitigung einer Tachykardie mittels antitachykarder Stimulation nahezu symptomlos bleiben. Dies wiederum könnte die Häufigkeit der psychisch belastenden Entladungen vermindern und dem Patienten ein Gefühl der Sicherheit vor dem plötzlichen Herztod geben. Aufgrund dieser Tatsache reduzieren sich die ambulanten Vorstellungen bzw. stationären Aufnahmen im Krankenhaus, da Patienten Episoden häufig gar nicht wahrnehmen.

Um die Frage zu beantworten, ob die Amiodarongabe noch gerechtfertigt ist, bleibt zu konstatieren, dass sie nur wenigen speziell ausgesuchten Patienten vorbehalten werden sollte. Dieses sollte natürlich immer vor dem Hintergrund bestehender rhythmologischer Probleme als auch dem Nebenwirkungsprofil des Amiodaron stattfinden.

Nach der Implantation eines ICD sollte die antiarrhythmische Begleitmedikation kritisch eingesetzt werden um Nebenwirkungen und besonders Dezelerationen lebensbedrohlicher VT und ihre Konsequenz zu vermeiden.

Einschränkungen der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit basiert auf retrospektiv erhobenen Daten. Die Patienten sind nicht randomisiert, da sie nachträglich anhand ihrer antiarrhythmischen Medikation und Vorerkrankungen in Gruppen eingeteilt wurden. Auf Grund der zum Teil im Verlauf stattgefundenen Wechsel in der Medikation, wurde keine generelle Unterscheidung in einzelne Medikamente getroffen. Es kann auch keine Aussage über die regelmäßige Einnahme von Medikamenten vorgenommen werden, da kein Compliancebogen ausgefüllt wurde. Zusätzlich liegt kein einheitlicher Beobachtungszeitraum im Patientenkollektiv vor, da Patienten aufgrund der geographischen Entfernung die ICD-Kontrolle heimatortnah vorgenommen wurde.

5 Zusammenfassung

Bei einem großen Anteil der Patienten mit einem implantierbaren Cardioverter Defibrillator wird zur Prophylaxe von Schockabgaben eine antiarrhythmische Begleitmedikation verordnet.

Ziel dieser Untersuchung war es, diese Begleitmedikation, speziell Amiodaron, zu analysieren und deren Notwendigkeit bzw. Folgen zu untersuchen.

Dieser Arbeit liegen die Daten von 310 Patienten zu Grunde, welche im Zeitraum von 2001-2004 in der Universitätsklinik einen implantierbaren Cardioverter/Defibrillator erhalten haben. In diesem Kollektiv hatten 60% eine koronare Herzerkrankung.

Es zeigte sich ein Rückgang in der Einnahme von Amiodaron von 26% auf 8% im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren. Die Einnahme von Beta-Blockern stieg dagegen von 75% auf 92% an.

Die mit Amiodaron behandelten Patienten wiesen eine signifikant schlechtere Ejektionsfraktion auf, als Patienten, welche nicht mit diesem Antiarrhythmikum behandelt wurden.

Vor der Implantation des ICD wurden bei 66% der Patienten eine EPU durchgeführt, in der bei 55% eine VT induzierbar war. Von den 66% erhielten 13% Amiodaron. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Induzierbarkeit von ventrikulären Tachykardien in der Gruppe der Patienten mit Amiodaron zur Gruppe ohne Amiodaron in der Medikamentenanamnese.

In der Nachbeobachtungszeit ist bei der Hälfte des Kollektivs mindestens eine ventrikuläre Tachykardie aufgetreten. Hiervon erhielten 14% Amiodaron. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen im Auftreten von Episoden.

Es bestand ebenfalls keine Abhängigkeit der pharmakologischen Behandlung mit Amiodaron und dem Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern.

Als Resümee bleibt festzuhalten, dass es nicht mehr gerechtfertigt ist, Patienten mit einer schlechteren Ejektionsfraktion einer Amiodaron Therapie zuzuführen und

gegebenenfalls nach einer Cardioverter/Defibrillator-Implantation weiter fortzuführen. Aktuelle Therapieprinzipien, wie z.B. die Überstimulation schneller ventrikulärer Tachykardien, sind in der Lage, ohne Schockabgaben ventrikuläre Tachykardien zu terminieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und die zitierten Studie zeigen, dass die antiarrhythmische Begleitmedikation, vor allem das Amiodaron, kritisch und individuell eingesetzt werden sollte, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

Die Indikation zur Einnahme besteht weiterhin bei Patienten mit zahlreichen implantierbaren Cardioverter/Defibrillator-Interventionen bei Tachyarrhythmien, zur Reduktion ventrikulärer Tachykardien und zur Verhinderung inadäquater Schockabgaben.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Arya A, Haghjoo M, Sadr-Ameli MA. Can Amiodarone Prevent Sudden Cardiac Death in Patients with Hemodynamically Tolerated Sustained Ventricular Tachycardia and Coronary Artery Disease? *Cardiovasc Drugs and Ther* 2005; 19: 219-226
2. Bardy GH, Lee KL, Mark DM, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fischbein DP, Luceri RM, Ip JH. For the Sudden cardiac Death in Heart Trial, Amiodaron or an implantablecardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237
3. Bethge KP. Welche Rolle spielen heute Antiarrhythmika bei ventrikulären Rhythmusstörungen? *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 2001; 27
4. Blaeser-Kiel G. Welcher Patient hat einen Gewinn an Lebenszeit? *Dtsch Arztebl* 1995; 38: 2308-2310
5. Bokhari F, Newman D, Greene M, Korley V, Mangat I, Dorian P. Long-Term Comparison of the Implantable Cardioverter Defibrillator Versus Amiodarone. *Circulation* 2004; 110: 112-116
6. Brodine WN, Tung RT, Lee JK, Hockstad ES, Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Anrews M, McNitt S, Daubert JP, for the MADIT-II Reserch Group (2005). Effects of Beta- Blockers on Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy and Survival in the Patients with Ischemic Cardiomyopathy (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial- II). *Am J Cardiol* 2005; 96: 691-695
7. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Brent ML, Green MS, Klein GJ, O'Brien B, for the CIDS Investigators, Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation* 2000; 101: 1297-1302
8. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH, for the Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of β - Blocker, Amiodaron Plus β - Blocker, or Sotalol

- for Prevention of Shocks From Implantable Cardioverter Defibrillators. *JAMA* 2006; 295: 165-171
9. Cron TA, Osswald S, Borggreffe M. Das Brugada- Brugada- Syndrom– eine EKG- Blickdiagnose! *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 1965
 10. Dolack G, CASCADE Investigators. Clinical predictors of implantable cardioverter- defibrillator shocks (results of CASCADE Trial). *Am J Cardiol* 1994; 73: 237-241
 11. Dougherty A. Interactions between antiarrhythmic drugs and implantable cardioverter- defibrillators. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 2-8
 12. Faber TS, Zehender M. Therapie kardialer Arrhythmien bei Herzinsuffizienz. *Therapeutische Umschau* 2000; 57: 324-332
 13. Fiek M, Zieg B, Matis T, Hahnefeld A, Reithmann C und Steinbeck G. Analyse der Todesursache der ICD Patienten in der Langzeitbeobachtung. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie* 2005; 17: No 1
 14. Greene HL. Interactions Between Pharmacologic and Nonpharmacologic Antiarrhythmic Therapy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 61-66
 15. Grimm W, Alter P, Maisch B. Arrhythmia Risk Stratifikation with Regard to Prophylactic Implantable Defibrillator Therapy in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Herz* 2004; 29: 348-52
 16. Groh WJ, Silka MJ, Oliver MP, Halperin BD, McAnulty JH, Kron J. Use of implantable cardioverter defibrillators in the congenital long QT-Syndrome. *Am J Cardiol* 1996; 78: 703-706
 17. Grönefeld GC, Hohnloser SH. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen: Ist die Antiarrhythmika- Ära endgültig zu Ende? *Dtsch med Wochenschr* 2002; 127: 2280-2284

18. Ho AT, Pai SM, Timothy P, Pai RG. Effect of Concomitant Antiarrhythmic Therapy on Survival in Patients with Implantable Cardioverter Defibrillators. *Pace* 2005; 28: 647-653
19. Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583
20. Josephson M, Wellens HJ. Implantable Defibrillators and Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2004; 109: 2685-2691
21. Klein G und Korte T. Inadäquate ICD-Therapie: was tun? *Herz* 2005; 30: No 7
22. Klein HU. MADIT II- oder wie ernst nehmen wir Primärprävention des Plötzlichen Herztodes? *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115/ 5-6: 152-154
23. Klein RC, Raitt MH, Wilkoff BL, Beckman KJ, Coromilas J, Wyse DG, Friedman PL, Martins JB, Epstein AE, Hallstrom AP, Ledingham RB, Belco KM, Greene RN, AVID Investigators. Analysis of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable defibrillators (AVID) Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 940
24. Krol RB, Saksena S, Prakash A. Interactions of Antiarrhythmic Drugs with Implantable Defibrillator Therapy for Atrial and Ventricular Tachyarrhythmias. *Current Cardio Reports* 1999; I: 282-288
25. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R, for the CASH Investigators. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest. *Circulation* 2000; 102: 748
26. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW. Improved survival with an implantable Defibrillator in patients with coronary disease at high Risk for ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940

27. Pacifico A, Hohnloser S, Williams J, Tao B, Saksena S, Henry P, Prystowsky E for the d,l- Sotalol Implantable Cardioverter- defibrillator Study Group. Prevention of the Implantable defibrillator shocks by treatment with Sotalol. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855-1862
28. Page R. Antiarrhythmic Drugs for All Patients With an ICD? *Jama* 2006; 295: 2
29. Primo J, Gellen P, Brugada J, Filhob A, Mont L, Wellems F, Valentino M, Brugada P. Hypertrophic cardiomyopathy: Role of the implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1081-1085
30. Priori SG, Aliot E, Blomstrom- Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm JA, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz- Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 13-15
31. Pürerfellner H. Die zukünftige Rolle von Amiodaron bei Hochrisikopatienten. *J Kardiol* 2004; 11: 7-11
32. Roithinger FX. Arrhythmien und Beta-Blocker. *J Kardiol* 2003; 10: 14-16
33. Santini M, Pandozi C, Ricci R. Combining Antiarrhythmic Drugs and Implantable Devices Therapy: Benefits and Outcome. *J of Intervent Cardiac Electrophysiol* 2000; 4: 65-68
34. Schaumann A, Gödde M, Tönnis T. Wie viele Elektroden braucht der ICD? *Herz* 2005; 7: 591-595
35. Schirdewahn P, Kottkamp H, Dorszewski A, Kobza R, Tanner H, Hindricks G. Plötzlicher Herztod und ICD- Therapie. *J Kardiol* 2004; 11: 3-10
36. Schwab JO, Yang A, Lewalter T, Lüderitz B. Nicht invasive Risikostratifikation bei koronarer Herzerkrankung. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: 2878-2881
37. Shah KB, Gottlieb SS. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 352: 1039-1041

38. Shinde AA, Junemann EB, Mitchell B, Pierce MK, Gaballa MA, Goldmann S, Thai H. Shocks from Pacemaker Cardioverter Defibrillators Increase with Amiodaron in Patients at High Risk for Sudden Cardiac Death. *Cardiology* 2003; 100: 143-148
39. Siebels J, Kuck KH, CASH Investigators. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994; 127: 1139-1144
40. Steinberg JS, Martins J, Sadanandan SL. Antiarrhythmic drug use in implantable defibrillator arm: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Study. *Am Heart J* 2001; 142: 520-529
41. Steinwender C, Hofmann R, Leisch F. Primärprävention des plötzlichen Herztodes mit implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren- Vernünftig oder MADit? *J Kardiol* 2004; 11: 30-34
42. Sticherling C. Plötzlicher Herztod: Wer profitiert von einem implantierbaren Defibrillator? *Praxis* 2005; 94: 869-873
43. Stix G, Mayer C, Wolzt M, Schmidinger H. Management ventrikulärer Tachyarrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes. *J Kardiol* 2001; 8: 234-242
44. Sperry RE, Stambler BS, Wood MA, Cygan A, Ellenbogen KA. Reduction of Antiarrhythmic Drug Use in Patients Receiving Implantable Cardioverter Defibrillators. *PACE* 1996; 19: 61-64
45. Tanner H, Hindricks G, Kottkamp H. Häufige ventrikuläre Tachykardie: Antiarrhythmika oder Ablation? *Herz* 2005; 30: 613-618
46. Trappe HJ. Frühdefibrillation in Deutschland. *MedReview* 2004; 8: 5-8
47. Wegener F, Grönefeld G, Dorian P, Connolly S, Hohnloser S. Effekt von Amiodaron, Sotalol und β -Blockern auf die Defibrillationsschwelle: Ergebnisse

aus der prospektiven randomisierten OPTIC- Studie. Clin Res Cardiol 2006; Suppl 5

48. Wever E, Hauer R, van Capelle F, Tijssen J, Crijns H, Algra A, Wiesfeld A, Bakker P, Robles de Median E. Randomized study of implantable defibrillator as first choice therapy vesus conventional strategy in postinfarkt sudden death survivors. Circulation 1995: 2195-2203
49. Zareba W, Piotrowicz K, McNitt S, Moss AJ. Implantable Cardioverter-Defibrillator Efficacy in Patients with Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction (from the MADIT II Population). Am J Cardiol 2005; 95: 1487-1491
50. Zipes D, Camm A, Borggrefe M, Buxton A, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss A, Myerburg R, Priori S, Quinones M, Roden D, Silka MJ, Tracy C, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, ACC/ AHA/ ESC 2006. Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace 2006; 8: 746-837

Danksagung:

Herzlichen Dank gebührt PD Dr. med. Schwab für die Ermöglichung dieser Promotion und für die kontinuierliche Unterstützung meiner Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinem Mann für seine Geduld und die grenzenlose Unterstützung während der gesamten Zeit bedanken.

Des Weiteren danke ich meiner Familie und meinen Freunden für das Korrekturlesen.