

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Cardioangiologischen Centrum Bethanien im Agaplesion Markus Krankenhaus

**Der Elektrische Sturm:  
Eine retrospektive Studie zum Vergleich von Katheterablation  
und medikamentöser Therapie bei Patienten mit Elektrischem  
Sturm im Rahmen Ventrikulärer Tachyarrhythmien**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Daniel Stefan Karl Blasinger

aus Kitzingen

Frankfurt am Main, 2018

Dekan:	Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent:	PD Dr. Boris Schmidt
Korreferent:	Prof. Dr. Jörn Lötsch
Tag der mündlichen Prüfung:	28.06.2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung.....	10
1.1 Bedeutung des Elektrischen Sturms bei Patienten mit ICD .....	10
1.2 Entstehung und Pathophysiologie ventrikulärer Tachykardien.....	15
1.3 Diagnostik ventrikulärer Tachykardien .....	17
1.4 Behandlung ventrikulärer Tachykardien.....	19
1.4.1 Allgemeine Therapieansätze .....	19
1.4.2 Pharmakotherapie.....	20
1.4.3 Device-Therapie.....	22
1.4.4 Katheterablation.....	25
1.5 Therapie des Elektrischen Sturms .....	30
1.5.1 Notfallbehandlung .....	30
1.5.2 Die Rolle der Katheterablation von VTs .....	31
1.6 Fragestellung und Zielsetzung der Studie.....	33
2. Material und Methodik .....	34
2.1 Studiendesign .....	34
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	34
2.1.2 Patientenauswahl und Datenerhebung .....	34
2.2 Behandlungsformen .....	35
2.2.1 Nicht-interventionelle Behandlung .....	35
2.2.2 Interventionelle Behandlung .....	35
2.3 Endpunkte und Statistik .....	38
3. Ergebnisse .....	40
3.1 Ergebnisse der Datenbanksuche .....	40
3.2 Patientencharakteristika und Therapiedaten.....	42

3.2.1 Baseline-Charakteristika .....	42
3.2.2 Device-Anamnese.....	44
3.2.3 Antiarrhythmische Medikation .....	47
3.2.4 Therapiedaten der konservativen Gruppe.....	47
3.2.5 Therapiedaten der Ablationsgruppe.....	48
3.3 Primärer Endpunkt .....	53
3.4 Sekundäre Endpunkte.....	53
3.4 Subgruppenanalysen .....	55
3.5 Induzierbarkeit post ablationem .....	60
4. Diskussion .....	62
4.1 Patientenkollektiv .....	62
4.2 ICD-Daten .....	64
4.3 Therapiedaten .....	65
4.4 Primärer Endpunkt .....	66
4.5 Mortalität .....	67
4.6 Rezidivereignisse .....	69
4.7 Subgruppenanalysen .....	71
4.8 Die erfolgreiche Ablation .....	73
5. Limitationen .....	75
6. Schlussfolgerung.....	77
7. Zusammenfassung.....	79
7.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache .....	79
7.2 Zusammenfassung in englischer Sprache .....	81
Literaturverzeichnis .....	83
Lebenslauf.....	94
Danksagung .....	96
Schriftliche Erklärung .....	97

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Metaanalyse nach Guerra et al. <sup>36</sup> .....	15
Abbildung 2: Elektroanatomisches LV-Map mit antero-septalem Substrat.....	27
Abbildung 3: Abbildung 2 nach Substratmodifikation .....	28
Abbildung 4: Patientenerhebung .....	40
Abbildung 5: Patienten im jährlichen Verlauf .....	41
Abbildung 6: Geschlechterverteilung.....	43
Abbildung 7: Altersverteilung.....	43
Abbildung 8: Grunderkrankung.....	43
Abbildung 9: LVEF nach ASE.....	44
Abbildung 10: Device-Tragedauer.....	45
Abbildung 11: ICD-Therapieabgaben nach ES.....	46
Abbildung 12: Konservative Therapiearten .....	48
Abbildung 13: Primärer Endpunkt.....	53
Abbildung 14: Überlebensrate .....	53
Abbildung 15: VT-Rezidivfreiheit .....	53
Abbildung 16: ICD-Schockrezidivfreiheit .....	54
Abbildung 17: ES-Rezidivfreiheit .....	54
Abbildung 18: Primärer Endpunkt nach LVEF .....	55
Abbildung 19: Überlebensrate nach LVEF .....	55
Abbildung 20: Primärer Endpunkt nach vorheriger Amiodaronmedikation .....	56
Abbildung 21: Überlebensrate nach vorheriger Amiodaronmedikation.....	56
Abbildung 22: Primärer Endpunkt nach Grunderkrankung .....	57
Abbildung 23: Überlebensrate nach Grunderkrankung .....	57
Abbildung 25: Primärer Endpunkt nach Therapieart.....	58
Abbildung 24: Überlebensrate nach Therapieart.....	58
Abbildung 26: Überlebensrate nach Ursachen .....	59
Abbildung 27: Primärer Endpunkt nach Ursachen.....	59
Abbildung 28: Primärer Endpunkt nach Induzierbarkeit .....	60
Abbildung 29: Überlebensrate nach Induzierbarkeit.....	60
Abbildung 30: Primärer Endpunkt nach erfolgreicher Ablation .....	61
Abbildung 31: Überlebensrate nach erfolgreicher Ablation .....	61
Abbildung 32: Patientenrekrutierung bei Izquierdo et al. <sup>17</sup> .....	63
Abbildung 33: Patientenrekrutierung der vorliegenden Studie .....	63

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien ohne Mortalitätserhöhung nach ES .....	12
Tabelle 2: Studien zum Einfluss von ICD-Schocks.....	13
Tabelle 3: Studien mit Mortalitätserhöhung nach ES.....	14
Tabelle 4: Einteilung von VTs nach Simons et al. <sup>37</sup> .....	15
Tabelle 5: Baselinecharakteristika .....	42
Tabelle 6: Device-Anamnese .....	45
Tabelle 7: Antiarrhythmische Behandlung prä ES .....	47
Tabelle 8: Konservative Therapiearten n=58.....	48
Tabelle 9: Prozedurale Daten inkl. Re-do's, n=37 .....	49
Tabelle 10: EPU-Ergebnisse bei Primärablation, n=32 .....	50
Tabelle 11: Ablationsdaten inkl. Re-do's, n=37 .....	50
Tabelle 12: Induzierbarkeit nach Primärablation .....	51
Tabelle 13: Re-do-Patienten.....	51
Tabelle 14: Komplikationen inkl. Reablationen.....	52
Tabelle 15: Patientencharakteristika der Todesfälle.....	52
Tabelle 16: Outcome nach LVEF .....	55
Tabelle 17: Outcome nach vorheriger Amiodaronmedikation.....	56
Tabelle 18: Outcome nach Grunderkrankung.....	57
Tabelle 19: Outcome nach Therapieart .....	58
Tabelle 20: Outcome nach Ursachen .....	59
Tabelle 21: Outcome nach erfolgreicher Ablation.....	61
Tabelle 22: Mortalitätsraten in Vorstudien .....	69
Tabelle 23: VT-Rezidivraten in einarmigen, elektiven Ablationsstudien .....	70
Tabelle 24: ES-Rezidivraten in Vorstudien.....	71

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3D	dreidimensional
AAD	Anti-Arrhythmic Drugs = Antiarrhythmika
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
Amio	Amiodaron
anschl.	anschließend
ARVD	arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
ASE	American Society of Echocardiography
AT <sub>1</sub>	Angiotensin 1(-Rezeptor)
ATP	antitachykardes Pacing
AV	atrioventrikulär oder arteriovenös
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CA	Katheterablation
ca.	circa
CCB	Cardioangiologisches Centrum Bethanien
CI	Konfidenzintervall
CKD	Chronic kidney disease
CRT	Cardiac Resynchronisation Therapy
CS	Sinus coronarius
DCM	dilatative Kardiomyopathie
d.h.	das heißt
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ES	Elektrischer Sturm
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
GFR	glomeruläre Filtrationsrate

ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HKL	Herzkatheterlabor
HR	Hazard Ratio
ICD	implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
i.e.	engl.: das heißt
inkl.	inklusive
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
kons.	konservativ
LAVA	Late abnormal ventricular activation
LSB	Linksschenkelblock
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Median
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
ms/msec	Millisekunden
mV	Millivolt
NICM	nicht-ischämische Kardiomyopathie
NKF	National Kidney Foundation
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
OAD	orale Antidiabetika
Pat.	Patient/-in/-en/-innen
PE	Perikarderguss
RA	rechtsventrikulärer Apex
rez.	rezidivierend
RF	Radiofrequenz(-strom)
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	rechter Ventrikel
RVA	rechtsventrikulärer Apex

RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SD	Standardabweichung
sek	Sekunden
sICD	subkutaner ICD
sog.	sogenannt
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
TSH	thyroideastimulierendes Hormon
unsp.	unspezifisch
u.U.	unter Umständen
vs.	versus
VT	ventrikuläre Tachykardie
z.B.	zum Beispiel
Ø	Durchschnitt

## **1. Einleitung**

### **1.1 Bedeutung des Elektrischen Sturms bei Patienten mit ICD**

#### **Definition**

Patientinnen und Patienten (der Lesbarkeit halber im Folgenden nur im generischen Maskulinum bezeichnet) mit implantierbaren Cardioverter/Defibrillatoren (ICD) tragen ihr Device als Schutzmaßnahme vor dem plötzlichen Herztod.<sup>1,2</sup> Der ICD vermag ventrikuläre Tachykardien (VT) selbstständig zu erkennen und zu terminieren, da sie andernfalls ggf. hämodynamisch nicht toleriert werden oder zum Tod führen könnten. Je nach Programmierung des ICDs geschieht dies mittels antitachykardem Pacing (ATP) und/oder Elektroschocks. Der Nutzen zur Prävention des plötzlichen Herztodes bei ausgewählten Patienten ist unbestritten.<sup>1-6</sup>

Ein gewisser Anteil der ICD-Träger erleidet im Laufe der Zeit einen sogenannten elektrischen Sturm (ES), der sich durch das gehäufte Auftreten ventrikulärer Tachykardien innerhalb eines kurzen Zeitraumes mit entsprechenden ICD-Interventionen auszeichnet. Dieses Phänomen ist Ausdruck höchster elektrischer Instabilität im Ventrikelmyokard aufgrund diverser Ursachen.<sup>7</sup>

Der ES wird von Autor zu Autor unterschiedlich definiert.<sup>7,8</sup> Die Beschreibungen reichen von mehr als zwei hämodynamisch relevanten VTs innerhalb von 24 Stunden<sup>9</sup>, über eine VT, die zweimalig per ICD-Schock behandelt wurde<sup>10</sup>, bis hin zu mehr als drei VTs innerhalb zweier Wochen.<sup>11</sup> Es zeigt sich also, dass unterschiedliche Ansichten zu VT-Anzahl, Zeitraum, Behandlungsart durch den ICD und klinischer Präsentation der Tachykardien bestehen.

Die Definition eines ES, die sich seit der Einführung des Begriffs im Jahr 1990 jedoch durchgesetzt hat, setzt das Auftreten von mindestens drei separaten VTs innerhalb von 24 Stunden voraus, die von dem Device erkannt und per ATP oder ICD-Schock behandelt werden.<sup>12-21</sup> Dieser Definition folgt ebenfalls die vorliegende Dissertationsschrift.

#### **Inzidenz und Pathogenese**

In der Literatur wird bei o.g. Definition die Inzidenz für einen ES bei ICD-Trägern mit 10-25% während eines Follow-ups von 12-36 Monaten nach Implantation angegeben.<sup>7</sup>

Nach einem Übersichtsartikel von Conti et al. liegt die Inzidenz bei primärpräventiv mit ICD versorgten Patienten jedoch deutlich niedriger (3,5-4%) als bei Patienten, die den ICD zur Sekundärprävention erhielten (10-40%).<sup>13</sup>

Prinzipiell kann ein ES jederzeit auftreten, oft jedoch werden ES spät nach der ICD-Implantation beobachtet.<sup>16</sup>

Zu den Hauptgründen, die zu einem solchen Ereignis führen, zählen akute ischämische Ereignisse, plötzliche Verschlechterung einer Herzinsuffizienz sowie Hypokaliämien. Infekte, Modifikationen der antiarrhythmischen Therapie, Alkoholexzesse und psychischer Stress spielen eine geringere Rolle.<sup>7</sup> Je nach Studie lassen sich in 13-71% der Fälle eine spezifische Ursache für den ES finden.<sup>7,16,22</sup>

### **Konsequenzen**

Bei den meisten Patienten führt ein ES zur Hospitalisierung (50-80%) und erfordert weitere therapeutische Maßnahmen, wie die Beseitigung offensichtlicher Ursachen (Koronarangioplastie bei Ischämie, kardiale Rekompensation, Ausgleichen einer Hypokaliämie), eskalierte antiarrhythmische Therapie oder die Katheterablation.<sup>2,7</sup>

Die Bedeutung eines ES, geprägt durch Bewusstseinsverlust und häufig auftretende ICD-Schocks (teils auch bewusst erlebt), liegt für das Individuum auf der Hand, denn die Lebensqualität wird dadurch maßgeblich eingeschränkt.<sup>2,7,23,24</sup> Angststörungen und Depressionen sind bei bis zu 20% der ICD-Patienten bekannt, werden aber im klinischen Alltag nur bei gut 40% der Betroffenen behandelt.<sup>25,26</sup>

Neben dem Verlust an Lebensqualität ist aber auch die Bedeutung des ES in Bezug auf die Mortalität durch die Verschlechterung der kardialen Grunderkrankung Thema des aktuellen wissenschaftlichen Diskurses. Zwar ist der ES in seiner Akutphase ein potenziell lebensgefährliches Phänomen, jedoch kann der Tod in den meisten Fällen abgewandt werden.<sup>13</sup> Trotz weniger Daten wird akut von einer 1%-igen Letalität ausgegangen.<sup>27</sup>

Tierversuche von Wilson et al. zeigten aber früh, dass multiple Elektroschocks histologische Schäden am Herzen hinterlassen und die Mortalität mit der Schockanzahl korreliert.<sup>28</sup>

Die Mortalität in der Zeit nach einem ES wurde also Thema mehrerer Studien<sup>13</sup>:

Arbeiten, wie die von Credner et al., Greene et al., Brigadeau et al. und Hohnloser et al. konnten wider Erwarten keinen Zusammenhang zwischen ES und einer erhöhten Gesamtmortalität feststellen.<sup>14,16,22,29</sup>

*Tabelle 1: Studien ohne Mortalitätserhöhung nach ES*

	<b>Credner et al.<sup>14</sup></b>	<b>Greene et al.<sup>16</sup></b>	<b>Brigadeau et al.<sup>29</sup></b>	<b>Hohnloser et al.<sup>22</sup></b>
<b>Design</b>	Prospektive Beobachtungsstudie	Retrospektive Studie	Retrospektive Studie	Prospektive Sekundäranalyse einer randomisierten Studie
<b>ES-Definition</b>	≥3 VTs mit ICD-Intervention innerhalb 24h	≥3 VTs mit ICD-Intervention innerhalb 24h	≥2 VTs mit ICD-Intervention innerhalb 24h	≥3 VTs mit ICD-Intervention innerhalb 24h
<b>Patienten</b>	136	222	307	633
<b>Alter Ø</b>	61	60	60	63
<b>Männlich</b>	81%	77%	88%	90%
<b>ICM</b>	69%	71%	66%	69%
<b>EF Ø</b>	36%	36%	38%	34,5% (ES-Gruppe mit Median 37% signifikant besser als Kontrollgruppen)
<b>Pat. mit ES</b>	10%	18%	40%	23%
<b>Zeitpunkt ES</b>	133±135 Tage nach ICD-Implantation	599±710 Tage nach ICD-Implantation	1417 Tage Median nach ICD-Implantation	94±105 Tage nach Studienbeginn
<b>Therapie</b>	AAD	AAD + 1 Pat. CA	48% AAD, 7% CA	Keine Angabe
<b>Follow-up</b>	403±242 Tage post ES	1059±840 Tage post ES	826±571 Tage ab Implantation	365 Tage-Protokoll
<b>Mortalität post ES</b>	14%	25%	20%	2,7%
<b>Ergebnis</b>	Keine erhöhte Mortalität im Vergleich „keine, einmalige ICD-Intervention und ES“	Keine erhöhte Mortalität im Vergleich „keine, einmalige ICD-Intervention und ES“	Keine erhöhte Mortalität im Vergleich ES-Gruppe vs. non-ES-Gruppe	Keine erhöhte Mortalität im Vergleich „keine, einmalige ICD-Intervention und ES“

Dem widersprechend finden sich aber Arbeiten, die zu gegenteiligen Ergebnissen kommen:

Nach Pacifico et al. sind schon alleine VTs, die eine ICD-Schock-Entladung auslösen, ein negativer Prädiktor in Bezug auf die Mortalität und gehen meist mit einer Verschlechterung der LVEF einher.<sup>30</sup> Patienten, die an einer mittel- bis hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion leiden, haben eine deutlich schlechtere Prognose als solche mit besserer Pumpfunktion.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Poole et al., die besagen, dass ICD-Schocks, egal ob adäquat oder inadäquat, bei Patienten, die einen ICD zur Primärprävention bei Herzinsuffizienz erhielten, eine erhöhte Mortalität mit sich bringen.<sup>31</sup>

*Tabelle 2: Studien zum Einfluss von ICD-Schocks*

	<b>Pacifico et al.<sup>30</sup></b>	<b>Poole et al.<sup>31</sup></b>
<b>Design</b>	Prospektive Beobachtungsstudie	Prospektive Beobachtungsstudie
<b>Patienten</b>	421	811
<b>Alter Ø</b>	63	60
<b>Männlich</b>	84%	78%
<b>ICM</b>	82%	47,2%
<b>EF Ø</b>	34%	23%
<b>Pat. mit ICD-Schock</b>	38%	33,2%
<b>Follow-up</b>	756±523 Tage	1365 Tage Median ab ICD-Implantation
<b>Ergebnis</b>	Einmaliger Schock erhöht Mortalität um das Fünffache, Multiple Schocks bei EF<35% um das 16-fache,	Adäquater Schock vs. inadäquater Schock mehr als fünffache Mortalitäts-erhöhung. Inadäquater Schock vs. kein Schock doppeltes Risiko. Schock vs. kein Schock elfaches Risiko.

Speziell in Bezug auf den ES als eigenständige Entität fanden Exner et al. eine höhere Mortalität unter ES-Patienten im Vergleich zu Patienten, die vereinzelte ICD-Therapien erhielten. Die Mortalität war hierbei in den drei Folgemonaten nach ES am höchsten.<sup>15</sup>

Gatzoulis et al. kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass der ES eine erhöhte Gesamtmortalität bedingt.<sup>32</sup>

In einer MADIT-II-Substudie konnten Sesselberg et al. eine erhöhte Mortalität unter Post-Infarkt-Patienten mit stark eingeschränkter LVEF, die einen ES erlitten haben, feststellen.<sup>33</sup>

*Tabelle 3: Studien mit Mortalitätserhöhung nach ES*

	<b>Exner et al.<sup>15</sup></b>	<b>Gatzoulis et al.<sup>32</sup></b>	<b>Sesselberg et al.<sup>33</sup></b>
<b>Design</b>	Sekundäre Analyse der ICD-Population der AVID-Studie <sup>34</sup>	Prospektive Beobachtungsstudie	Sekundäre Analyse der ICD-Population der MADIT-II-Studie <sup>35</sup>
<b>ES-Definition</b>	≥3 VTs mit ICD-Intervention innerhalb 24h	≥3 VTs mit ICD-Intervention innerhalb 24h	≥3 VTs mit ICD-Intervention innerhalb 24h
<b>Patienten</b>	457	169	719
<b>Alter Ø</b>	65	62 (Pat. mit ES signifikant älter)	64
<b>Männlich</b>	77%	86%	84%
<b>ICM</b>	83%	63%	100%
<b>EF Ø</b>	31%	33%	-
<b>Pat. mit ES</b>	20%	19%	4%
<b>Auftreten des ES</b>	276±345 Tage nach ICD-Implantation	-	-
<b>Therapie</b>	-	AAD	-
<b>Follow-up</b>	930±390 Tage nach ICD-Implantation	1050 durchschnittlich nach ICD-Implantation	600 Tage durchschnittlich nach ICD-Implantation
<b>Ergebnis</b>	5,4-fach erhöhte Mortalität 3 Monate post ES.	2,1-fach erhöhte Mortalität während des Follow-up	17,8-fach erhöhte Mortalität 3 Monate post ES, danach 3,5-fach.

Bei ungefähr gleich großen Populationen in Studien, die für oder gegen eine erhöhte Mortalität nach ES sprechen, scheint die Datenlage unklar zu sein.

Eine Zusammenschau der Studien liefert die Metaanalyse von Guerra et al. aus dem Jahr 2014, die zu dem Ergebnis kommt, dass nach ES eine dreifach erhöhte Mortalität vorliegt.<sup>36</sup>

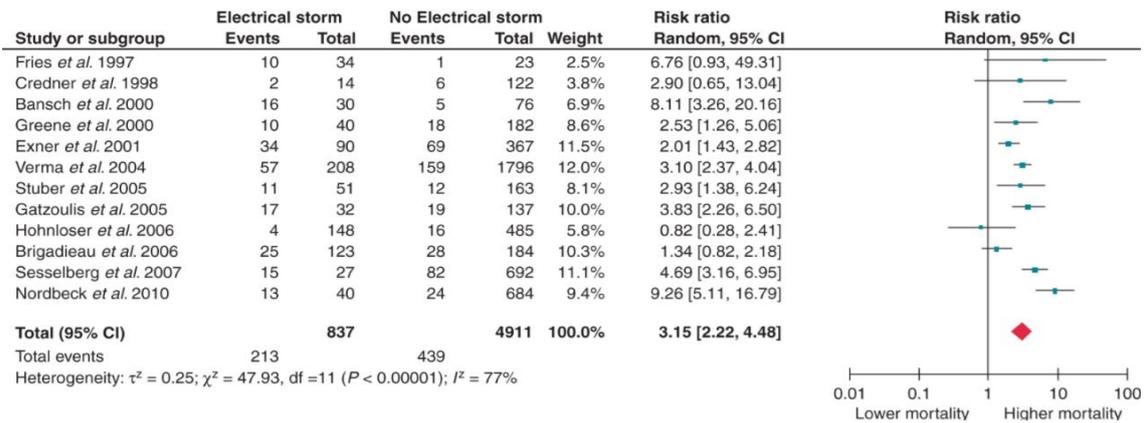


Abbildung 1: Metaanalyse nach Guerra *et al.*<sup>36</sup>

## 1.2 Entstehung und Pathophysiologie ventrikulärer Tachykardien

Im Jahr 1997 fassten Simons *et al.* in einem Artikel die bis dahin bekannten und noch heute gültigen Pathomechanismen ventrikulärer Tachykardien zusammen.<sup>37</sup> Die Erkenntnisse stammten aus *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen in experimentellen EPU-Laboren und trieben die Weiterentwicklung der VT-Ablation voran.

Tabelle 4: Einteilung von VTs nach Simons *et al.*<sup>37</sup>

### Potenziell per CA behandelbare ventrikuläre Tachykardien

#### 1. Assoziiert mit Erkrankungen und Myokardnarben

- Narbe/Aneurysma bei Z.n. Myokardinfarkt
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD)
- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Z.n. Herz-OP bei angeborenen Fehlbildungen

#### 2. Idiopathische ventrikuläre Tachykardien

- Tachykardie aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt
- Idiopathische linksventrikuläre Tachykardie
- Andere

#### 3. Reentry mit Einbezug des His-Purkinje-Systems

- Bundle-Branch-Reentry-Tachykardie
- Interfaszikuläre Tachykardie

Die obenstehende Tabelle zeigt die damals getroffene Einteilung der VT-Arten, die mittels Ablation behandelbar sind<sup>37</sup>:

Den mit Abstand am häufigsten anzutreffenden VTs liegt ein Substrat in Form einer Narbe zugrunde. In den meisten Fällen findet sich diese im Rahmen einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) nach stattgehabtem Myokardinfarkt. Grundgedanke hierbei ist, dass in der Übergangszone zwischen Narbe und gesundem Herzmuskel sowie in der Narbe selbst noch funktionsfähige, aber langsam leitende Fasern von Kardiomyozyten vorhanden sind. Diese sind an Automaten und dem Aufrechterhalten von kreisenden Erregungen (engl. Reentry) beteiligt.

Die Erregungsfronten verlassen die inhomogene Narbe aus einem sog. Exit, gehen auf das gesunde Myokard über und treten durch einen Entry wieder in die Narbe ein. In der Narbe befinden sich die für eine Reentry-Tachykardie kritische Zone der Leitungsverzögerung, wo sich der elektrische Impuls mit der verminderten Leitungsgeschwindigkeit ausbreiten kann und am Ausgang (Exit) der Narbe auf wieder erregbares Myokard trifft. Diese Zonen werden auch „kritischer Isthmus“ oder „Kanal“ genannt und stellen das morphologische Ziel der Katheterablation dar.<sup>37</sup> Narben sind komplexe dreidimensionale Gebilde, die aus mehreren Exits, Entries und Bystander-Wegen bestehen können und somit verschiedene VTs hervorbringen.<sup>37-39</sup>

Seltener können bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung auch Orte gesteigerter elektrischer Aktivität (Automatie) vorliegen, die dann zu fokalen VTs führen.<sup>40</sup>

Idiopathischen VTs liegt nicht unbedingt ein morphologisch nachweisbares Substrat zugrunde. Man geht von Zentren gesteigerter Automatie aus, die entweder fokale VTs induzieren können oder durch Extrasystolen in der vulnerablen Phase der Repolarisation im Ventrikel eine Arrhythmie (Reentry, Torsade de pointes, Kammerflimmern) auslösen.<sup>37,38</sup>

VTs, die sich über das spezifische Reizleitungssystem ausbreiten, sind ebenfalls Reentry-Tachykardien mit einem anterograd und einem retrograd leitenden Schenkel. Bei der klassischen Bundle-Branch-Reentry-Tachykardie findet sich eine erhebliche Leitungsverzögerung des linken Tawara-Schenkels mit

entsprechendem Linksschenkelblock im EKG. Zur Entstehung der VT wird der Impuls schließlich anterograd über den rechten und retrograd über den wieder erregbaren linken Tawara-Schenkel geleitet<sup>37,38,41</sup>

Analog hierzu verläuft die Erregung bei der interfaszikulären Reentry-Tachykardie zwischen dem vorderen und hinteren Faszikel des linken Tawara-Schenkels.<sup>37</sup>

Ursachen für VTs, die typischerweise nicht mit einer Katheterablation behandelt werden, sind Intoxikationen mit – bzw. unerwünschte Wirkungen von – Digitalisglykosiden und Antiarrhythmika sowie genetisch bedingte Störungen an Ionenkanälen (Channelopathien) wie z.B. das Long- und Short-QT-Syndrom oder die catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie.<sup>1,39</sup> Ausnahme bildet das Brugada-Syndrom, für welches aktuell Ansätze zum Mapping und zur Ablation untersucht werden.<sup>42</sup>

### **1.3 Diagnostik ventrikulärer Tachykardien**

Als Primärdiagnostikum kommt, wie bei allen Herzrhythmusstörungen, das 12-Kanal-EKG zum Einsatz.<sup>1,39,43</sup>

Primäre Merkmale von VTs sind eine tachykarde Kammerfrequenz von über 100/min und schenkelblockartig deformierte, breite (meist >160ms) Kammerkomplexe.<sup>39,43,44</sup>

Differenzialdiagnostisch muss an supraventrikuläre Tachykardien (SVT) mit aberranter Leitung oder Schenkelblock sowie antidrome Tachykardien bei Präexzitationssyndromen gedacht werden. Diese können im Sinusrhythmus-EKG ggf. erkannt werden.<sup>39,44</sup>

Beweisend für eine Kammertachykardie ist nur die AV-Dissoziation.<sup>39,44</sup> Sie wird erkennbar durch P-Wellen, die nicht im Zusammenhang mit Kammerkomplexen stehen; Fusionsschläge, die als grundsätzlich von der VT abweichende Kammerkomplexe imponieren; sowie sog. Capture Beats, die eine übergeleitete Vorhoferregung mit normalem Kammerkomplex darstellen.<sup>39,43,44</sup>

Weiterhin können einige Kriterien zur Unterscheidung von VT und SVT je nach Schenkelblockkonfiguration beurteilt werden.<sup>40,44</sup>

Bei Tachykardien mit Rechtsschenkelblockkonfiguration sprechen mono- bzw. biphasische QRS-Komplexe in V1 und R/S-Relationen  $<1$  in V6 für eine VT. Triphasische QRS in V1 und R/S-Relation  $>1$  in V6 sprechen hingegen für eine SVT.<sup>43,44</sup>

Bei Tachykardien mit Linksschenkelblockkonfiguration sprechen für eine VT und gegen eine SVT eine Kerbung im fallenden S-Schenkel in V1 sowie eine Dauer von  $>30$ ms zwischen R-Onset und überschreiten der Nulllinie der fallenden R-Zacke, genauso wie eine Dauer von  $>60-70$ ms zwischen dem R-Onset und der Spitze der S-Zacke. Eine Q-Zacke in V6 spricht ebenfalls gegen eine SVT.<sup>43,44</sup>

Neben der Diagnose der VT kann im Oberflächen-EKG ebenfalls eine Aussage über den vermutlichen Ursprung der VT getroffen werden.<sup>40,44</sup> Hierbei gibt es natürlich Ausnahmen, die im Zweifel in einer EPU aufgedeckt werden. Grob orientierend gilt:

Schmale Kammerkomplexe sprechen für eine simultane Erregung der Ventrikel. Der Ursprung liegt deshalb tendenziell im Septum. Breite Komplexe sprechen für einen weiten Weg der Erregung über das Myokard und demnach für einen Ursprung in den Lateralwänden.<sup>40,44</sup>

Ist der QRS-Komplex während der VT schmaler als im Sinusrhythmus, so kann von einer Myokardnarbe ausgegangen werden, die die Ventrikel-erregung im Sinusrhythmus verzögert. Tritt nun eine VT im Septumbereich auf, kann sie ggf. die Ventrikel simultan und schneller erregen als im Sinusrhythmus.<sup>44</sup>

Die Bestimmung der QRS-Achse in der Frontalebene (entsprechend der Lagetypbestimmung bei Sinusrhythmus) erlaubt ebenfalls eine Aussage über den Ursprung der VT. Findet sich eine superiore Achse, so liegt der Ursprung inferior; findet sich eine inferiore Achse, so liegt der Ursprung superior.<sup>40,44</sup>

Zeigt die VT eine Rechtsschenkelblockkonfiguration, entspringt sie wahrscheinlich aus dem linken Ventrikel und vice versa.<sup>40,44</sup>

Sind alle Ableitungen positiv oder negativ, spricht man von positiver bzw. negativer Konkordanz. Positive Konkordanz tritt bei Ursprung aus dem posterioren linken Ventrikel, negative Konkordanz bei Ursprung aus dem apikalen linken Ventrikel auf.<sup>40,44</sup>

Daneben können sich Hinweise auf die Ätiologie der VT ergeben: QR-Komplexe z.B. sprechen bei laufender VT für Myokardnarben. Man kann sie in 40% der VTs nach Myokardinfarkt finden.<sup>39,44</sup>

Gemäß ihrer Dauer kann man VTs in Salven (3-5 aufeinander folgende Kammerkomplexe), nichtanhaltende (<30 sek) und anhaltende (≥30 sek) Episoden einteilen.<sup>43</sup>

Der Morphologie nach kennt man monomorphe, polymorphe und als Sonderform Torsade-de-pointes-Tachykardien.<sup>39</sup> Monomorphe VTs treten meistens bei einer ICM mit fixiertem Substrat und gleichbleibendem Reentry-Mechanismus auf. Polymorphe VTs entstehen durch wechselnde Reentry-Kreisläufe und entstehen bei akuter Ischämie, ICM, anderen strukturellen Herzerkrankungen, Channelopathien und einer Vielzahl anderer Ursachen.<sup>45</sup> Sie werden weitaus schlechter toleriert und werden als potenziell unmittelbare Ursache für den plötzlichen Herztod betrachtet.<sup>45</sup> Das Kammerflattern (250-320/min) und Kammerflimmern (>320/min) sind ebenfalls als VT anzusehen und unmittelbar lebensbedrohlich.<sup>39</sup>

Zur abschließenden Klärung der Ätiologie kommen die Echokardiographie zur Beurteilung von Pumpfunktion und Motilität, das Kardio-CT und -MRT sowie die Koronarangiographie zum Ausschluss von ischämischen und anderen strukturellen Schädigungen und zu guter Letzt die EPU zur Anwendung. Die beiden letzteren Untersuchungen können bereits in Angioplastie- bzw. Ablationsbereitschaft durchgeführt werden.<sup>1,2,39</sup>

## **1.4 Behandlung ventrikulärer Tachykardien**

### **1.4.1 Allgemeine Therapieansätze**

Die Langzeitbehandlung von VT-Patienten zielt zunächst darauf ab, die den VTs zugrundeliegenden Erkrankungen zu kontrollieren und reversible Ursachen für eine VT zu beseitigen. Oberstes Ziel ist das Verhindern des plötzlichen Herztodes.<sup>1,2,39</sup>

In diesem Kontext ist vor allem auf eine ausreichende Perfusion des Myokards achtzugeben und ggf. eine Koronarangioplastie durchzuführen.<sup>1,39,46</sup>

Ischämisches Remodelling kann mittels Basistherapie mit ACE- und AT<sub>1</sub>-Hemmern, Antikoagulantien und Statinen verzögert oder verhindert werden.<sup>2</sup>

Weiterhin muss die Korrektur von Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämien, angestrebt werden.<sup>1,39</sup> Ein Spiegel zwischen 3,5 und 4,5 mmol/L zeigt sich günstig in Bezug auf die Mortalität.<sup>47</sup>

Sind all diese Eventualitäten in Betracht gezogen worden, sind weitere Therapiemaßnahmen von Nöten.

## **1.4.2 Pharmakotherapie**

### **β-Blocker**

Als Erstlinientherapie bei Patienten mit VTs ischämischer Genese sowie Ionenkanalerkrankungen kommen kardioselektive β-Blocker zum Einsatz.<sup>1,2,39,48</sup>

Als β<sub>1</sub>-Adrenorezeptorantagonisten reduzieren sie sympathogen getriggerte Arrhythmien, dämpfen ventrikuläre Automaten, indem sie eine Kalziumüberladung verhindern, und wirken negativ chronotrop am Sinus- und negativ dromotrop am AV-Knoten.<sup>49</sup> Bereits 1983 wurde der protektive Effekt von Metoprolol in Hinsicht auf Kammerflimmern und Herzinfarkt beschrieben.<sup>50</sup> 1999 wurde in der CIBIS-II-Studie mit ca. 2650 Herzinsuffizienzpatienten sogar eine allgemeine Mortalitätssenkung um 34% und eine Risikoreduktion von 44% für den plötzlichen Herztod festgestellt, wenn diese Bisoprolol erhielten.<sup>51</sup>

Die Langzeittherapie mit β-Blockern schützt effektiv vor dem plötzlichen Herztod und wird daher empfohlen.<sup>2</sup>

In der Akutphase eines ischämischen Geschehens müssen β-Blocker allerdings vorsichtig eingesetzt werden, da sie ggf. das Risiko für einen kardiogenen Schock und Tod erhöhen können.<sup>52,53</sup>

### **Amiodaron**

In zweiter Linie werden andere antiarrhythmische Medikamente verabreicht. Goldstandard ist hierbei das Klasse-III-Antiarrhythmikum<sup>54</sup> Amiodaron, welches verschiedene Angriffspunkte hat und allein oder in Kombination mit β-Blockern gegeben wird.<sup>2,48</sup> Seine Hauptwirkung erzielt es durch die Hemmung von Kaliumkanälen, wodurch es zu einer verlängerten Repolarisationszeit kommt.<sup>48,49</sup>

Durch die verlängerte Refraktärität werden Reentry-Tachykardien beendet bzw. erschwert.<sup>49</sup>

Weitere Wirkorte von Amiodaron sind  $\beta$ -Rezeptoren sowie Natrium- und Kalziumkanäle, wodurch es Eigenschaften aller Antiarrhythmikaklassen nach Vaughan und Williams in sich vereint.<sup>48,54</sup>

Amiodaron ist extrem lipophil und mit einer Halbwertszeit von bis zu 100 Tagen nur schwer steuerbar.<sup>49</sup> Durch den Abbau durch CYP3A4, CYP2D6 und gp-170 können andere Arzneimittel in erhöhter Konzentration vorliegen.<sup>49</sup>

Das Nebenwirkungsspektrum von Amiodaron ist vielfältig: Zu den extrakardialen Nebenwirkungen zählen Lungenfibrose, Hepatitis und Leberzirrhose, sowohl Hyper- als auch Hypothyreose (letztere eher selten), Photodermatose, korneale Lipofuszinablagerungen und Opticusneuropathie, sowie Schlafstörungen und demyelinisierende Neuropathien.<sup>2,39,48,49</sup> Hauptursache kardialer Nebenwirkungen ist die QT-Zeit verlängernde Wirkung durch die Kalium-Kanalblockade, was zu Torsade-de-pointes-Tachykardien führen kann. Die proarrhythmogene Wirkung von Amiodaron fällt durch seine anderen Wirkkomponenten zwar eher gering aus, trotzdem ist es bei Long-QT-Syndrom kontraindiziert.<sup>49</sup> Je länger und je höher dosiert Amiodaron eingenommen wird, desto häufiger kommt es durch seine Neigung zur Akkumulation zu o.g. Nebenwirkungen.<sup>2</sup>

Amiodaron war vor Einführung der ICD-Therapie das einzige Mittel bei rezidivierenden VTs. In einer Metaanalyse von Sim et al. aus dem Jahr 1997 konnte man eine totale Mortalitätsreduktion von 10-19% feststellen, wobei es sich um vergleichsweise kleine Studien handelte.<sup>55</sup> Eine Metaanalyse von Piccini et al. aus dem Jahr 2009 mit 8520 Patienten konnte hingegen eine Risikoreduktion für den plötzlichen Herztod von 29% und für kardiovaskulär bedingten Tod von 18% finden.<sup>56</sup> Ein Überlebensvorteil für Patienten mit einer LVEF <35% konnte in der SCD-HeFT-Studie jedoch nicht bestätigt werden.<sup>57</sup>

### **Kombinationstherapie**

Als besonders profitabel stellte sich die Kombinationstherapie mit  $\beta$ -Blockern und Amiodaron heraus. Die Metaanalyse der Studien EMIAT und CAMIAT durch Boutitie et al. (2700 Postinfarktpatienten) brachte hervor, dass der synergistische Effekt beider Arzneimittel eine signifikante Risikoreduktion für arrhythmogen

bedingten Tod, kardiovaskulären Tod und reanimationspflichtigen Herzstillstand bedingt.<sup>58</sup> Wie die OPTIC-Studie zeigt, profitieren auch Patienten mit ICD von einer Kombinationstherapie, da diese die Anzahl an notwendigen ICD-Schocks signifikant reduziert.<sup>59</sup>

### **Andere Antiarrhythmika**

Weitere Klasse-III-Antiarrhythmika wie Sotalol und Dronedaron werden eher zurückhaltend eingesetzt. Sotalol zeigte in einer Studie erhöhte Mortalitätsraten, sodass diese frühzeitig abgebrochen wurde.<sup>60</sup> Es liegt außerdem ein höheres Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardien vor als bei Amiodaron.<sup>39</sup>

Dronedaron erzeugt starke Wechselwirkungen über seine Abbauenzyme und ist bei Herzinsuffizienz kontraindiziert.<sup>49</sup> Weiterhin wurden Berichte von massiver Lebertoxizität bekannt, nachdem es auf den Markt gekommen war.<sup>61</sup>

Klasse-I-Antiarrhythmika wie Mexiletin und Flecainid zeigen zwar Wirkung am Ventrikel, sind aber bei strukturell geschädigtem Myokard eher kontraindiziert.<sup>49</sup>

## **1.4.3 Device-Therapie**

Die Möglichkeiten zur Device-Therapie bestehen aus dem ICD, dem subkutanen ICD (sICD) und der Defi-Weste.<sup>2,39</sup> Da das Patientenkollektiv dieser Arbeit ausschließlich Träger von ICDs beinhaltet, wird die Darstellung auf diese beschränkt.

### **Systeme**

Implantierbare Cardioverter/Defibrillatoren bestehen aus einem subkutan oder submuskulär in der Pectoralistasche implantieren Aggregat und je nach System aus einer transvenös vorgeschobenen Sonde im rechten Ventrikel (Ein-Kammer-System), einer zusätzlichen Sonde im rechten Vorhof (Zwei-Kammer-System) und einer weiteren Sonde im Sinus coronarius (Biventrikuläres System, CRT).<sup>1,39</sup> Sie sind in der Lage, VTs und Kammerflimmern selbstständig zu erkennen und zu therapieren. Bei Systemen mit mehr als einer Sonde können SVTs zuverlässiger von VTs diskriminiert werden, was die Abgabe von inadäquaten ICD-Behandlungen reduziert.<sup>1</sup>

## **Funktionsprinzip**

Ein ICD überwacht dauerhaft den Herzrhythmus durch die Ableitung intrakardialer Elektrogramme über die ins Herz implantierten Elektroden. Dadurch können VTs schnell erkannt und einer Behandlung zugeführt werden. Im Falle geordneter Arrhythmien wie z.B. VTs wird versucht eine Überstimulation (antitachykardes Pacing; ATP) durchzuführen. Durch die Abgabe einer definierten Anzahl an Elektrostimuli mit höherer Frequenz als die der VT soll hierbei der Reentry-Kreis durchbrochen bzw. eine Suppression der fokalen Aktivität erzielt werden (Overdrive suppression). Sollte diese Behandlung nicht erfolgreich sein, kann der ICD einen Elektroschock zur Kardioversion abgeben. Im Falle von sehr schnellen VTs oder Kammerflimmern wird direkt eine Schockbehandlung abgegeben.<sup>1,39</sup>

Neben der Möglichkeit VTs zu durchbrechen, verfügen alle modernen ICD-Systeme außerdem über eine Schrittmacherfunktion.<sup>1,39</sup>

Das Aggregat wird routinemäßig in halbjährlichen Intervallen durch den behandelnden Rhythmologen kontrolliert und ggf. reprogrammiert.<sup>1,39</sup>

## **Nutzen und Risiken**

Zu Beginn der ICD-Entwicklung untersuchten große Studien Risiken und Nutzen dieser neuen Therapiemöglichkeit. Allen voran sind die Studien MADIT (1996) mit 196 und MADIT-II (2001) mit 1232 Patienten zu nennen. Sie zeigten, dass die ICD-Therapie bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie als Primärprophylaxe zu einer signifikanten Mortalitätsreduktion (MADIT: 54%; MADIT-II: 31%) in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 2,3 (MADIT) und 2,4 Jahren (MADIT-II) führte.<sup>3,35</sup>

Genauso kam die MUSTT-Studie aus dem Jahr 2000 zu dem Schluss, dass die primärpräventive ICD-Implantation zu einer Reduktion von antiarrhythmisch bedingtem und kardial bedingtem Tod bei ICM-Patienten mit schlechter Pumpfunktion führt und der alleinigen Therapie mit Antiarrhythmika überlegen ist.<sup>62</sup>

2005 gliederte sich die SCD-HeFT-Studie in die Reihe der Untersuchungen zur primärprophylaktischen ICD-Implantation ein und zeigte bei 2521 Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II-III und einer EF <35% in einem medianen Follow-up von 45,5 Monaten eine 23%-ige Mortalitätsreduktion im Vergleich zu einer

Placebogruppe. Die dritte Gruppe, die mit Amiodaron behandelt wurde zeigte keine signifikante Mortalitätsreduktion im Vergleich zur Placebogruppe.<sup>57</sup>

In weiterer Folge wurde die MADIT-CRT-Studie (2009) gestartet, die reine ICD-Träger gegen CRT-Träger mit einer EF <30%, milder Herzinsuffizienz (NYHA I-II) und verarbeiteten QRS-Komplexen verglich. Es fand sich eine Risikoreduktion von 41% für Exazerbationen einer Herzinsuffizienz bei den CRT-Trägern, wobei sich die Mortalitätsraten beider Gruppen nicht unterschieden.<sup>63</sup>

Neben der Primärprävention wurde auch der sekundärprophylaktische Nutzen des ICD in drei großen Studien (AVID (1997)<sup>34</sup>, CASH (2000)<sup>64</sup> und CIDS (2000)<sup>65</sup>), die ICD- vs. Antiarrhythmikatherapie nach anhaltenden VTs untersuchten, nachgewiesen und in einer Metaanalyse von Connolly et al. zusammengefasst<sup>6</sup>: Es fand sich eine Risikoreduktion von 28% für Gesamtmortalität und von 50% für arrhythmisch bedingten Tod im Vergleich zur reinen AAD-Therapie.

Wie oben bereits erwähnt, schließt die Behandlung mit einem ICD jedoch weitere medikamentöse Maßnahmen keineswegs aus.  $\beta$ -Blocker und/oder Amiodaron vermögen zwar nicht, die Gesamtmortalität in dem Ausmaß wie ein ICD zu senken, allerdings treten besonders in der Kombination von  $\beta$ -Blockern und Amiodaron weniger VTs auf, wodurch die Zahl von adäquaten und auch von inadäquaten ICD-Intervention effektiv reduziert werden kann.<sup>59</sup>

In Zusammenschau all dieser Studienergebnisse ist der Nutzen der ICD-Therapie bei Patienten mit ICM sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention unbestritten.

Wie alle medizinischen Interventionen birgt sie allerdings auch Risiken. Dazu zählen nach einer zwölfjährigen Langzeitstudie von van der Heijden inadäquate Schockabgaben (20%), Infektion (6%) und Elektrodenversagen (17%).<sup>66</sup> Angesichts dessen, dass innerhalb dieser 12 Jahre bei 58% der Patienten eine Therapieabgabe zum Abwenden des plötzlichen Herztodes nötig wurde (bei CRTs 40% in einem kürzeren Beobachtungszeitraum von 8 Jahren), kann man jedoch von einem deutlich positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis sprechen.<sup>66</sup>

## **1.4.4 Katheterablation**

### **Indikation**

Nach den ersten erfolgreichen Prozeduren im Jahr 1988<sup>67</sup> wurde die Katheterablation im Laufe ihrer Weiterentwicklung eine immer weiter verbreitete Methode zur Behandlung von VTs.

In der aktuellen ESC-Leitlinie wird die Ablation bei anhaltenden VTs und ES aufgrund einer Myokardnarbe im Rahmen einer ICM, ebenso wie bei rezidivierenden ICD-Schocks aufgrund anhaltender VTs empfohlen. Sie kann auch bereits bei erstmaliger ICD-Schockabgabe bei ICM in Erwägung gezogen werden.<sup>2</sup>

Für den Bereich der NICM ist sie bei Bundle-Branch-Reentry-Tachykardien (hier First-Line-Therapie) angezeigt; bei pharmakorefraktärer DCM und ARVD mit häufigen symptomatischen VTs kann sie in Betracht kommen. Bei pharmakorefraktären hypertrophen Kardiomyopathien kann sie ebenfalls eingesetzt werden.<sup>68</sup>

### **Ziel einer Ablation**

Im Falle der ICM sowie anderer struktureller Herzerkrankungen liegt der VT ein umschriebenes Substrat, d.h. Narbengewebe, zugrunde. Dieses ist ein komplexes, dreidimensionales Gebilde innerhalb des Myokards und liegt bei nicht-ischämischen Erkrankungen wie der DCM, der ARVD oder hypertrophen Erkrankungen tendenziell epi- und nicht endokardial.<sup>2,37,69,70</sup> Bei NICM-getriggerten VTs kann daher bereits von Anfang an ein epikardialer Zugang gewählt werden, um VT-Rezidive zu reduzieren.<sup>13</sup>

Es ist Ziel der Ablation, das zugrundeliegende Substrat zu lokalisieren und zu abladieren.

### **Induktion und Mapping**

Während einer EPU wird als erstes versucht, mittels standardisierter Stimulationsmanöver die klinische VT auszulösen. Die Induzierbarkeit der VT sowie deren hämodynamische Auswirkung spielen eine große Rolle bezüglich des Mappings und der Ablation.<sup>71,72</sup>

Zum Mapping existieren Techniken, die entweder im Sinusrhythmus oder bei laufender VT durchgeführt werden müssen und damit ggf. hämodynamisch besser oder schlechter toleriert werden können.<sup>40,72</sup> Zu den gut tolerierbaren, im Sinusrhythmus durchführbaren Methoden gehören das elektroanatomische 3D-Mapping, das Pacemapping und die Identifikation von Zonen abnormer, langsamer elektrischer Leitung (sog. Late Abnormal Ventricular Activations; LAVA).<sup>40,71,72</sup>

Das Aktivierungsmapping und das Entrainment Mapping sind nur bei laufender VT möglich, was voraussetzt, dass diese hämodynamisch toleriert wird.<sup>40,71,72</sup>

Beim Aktivierungsmapping tastet man das Endokard während der VT sequenziell mit einem Ablationskatheter ab. Die dabei registrierten lokalen EKG-Signale werden von einem speziellen Computersystem gespeichert und zu einem 3D-Bild zusammengesetzt. Hierdurch kann die elektrische Erregung der Herzkammer rekonstruiert werden und es lassen sich Reentry-Arrhythmien oder Automatiezentren exakt lokalisieren. Durch Stimulationsmanöver (z.B. Entrainment Mapping) kann der Ursprungsort der VT noch genauer bestimmt werden.<sup>40,71-73</sup>

Beim elektroanatomischen Substratmapping tastet man mit dem Ablationskatheter das Endokard während Sinusrhythmus ab. Es wird diesmal die elektrische Spannung an den jeweiligen Punkten registriert und farbcodiert in der 3D-Rekonstruktion dargestellt. Spannungen  $<0,5\text{mV}$  werden als Narbe angesehen. Gesundes Myokard zeigt lokale Spannungsamplituden  $>1,5\text{mV}$ . Stellen mit Amplituden zwischen  $0,5$  und  $1,5\text{mV}$  sind abnormales, aber noch elektrisch erregbares Gewebe und stellen häufig die Ursprungsorte der VT dar. In einigen Fällen lassen sich durch diese Technik sogar kritische Isthmen und Kanäle der kreisenden Erregung finden.<sup>40,71,72,74</sup>

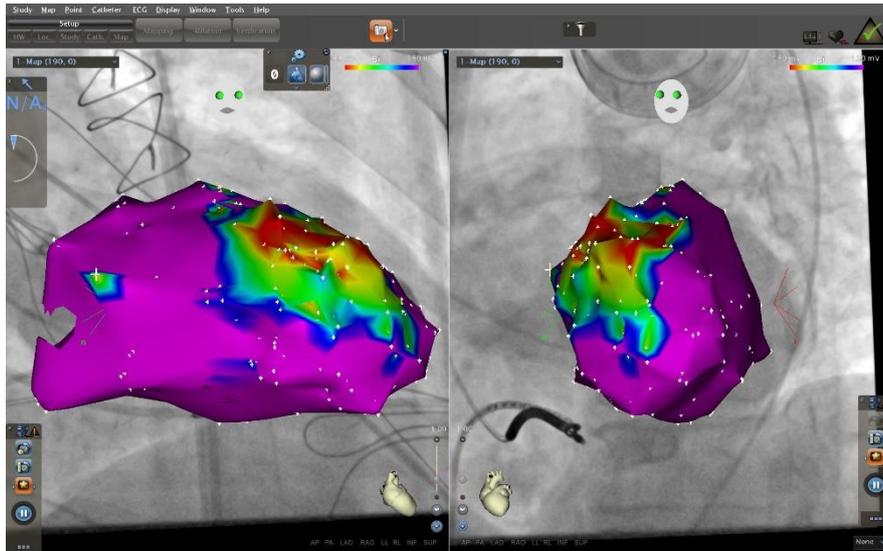


Abbildung 2: Elektroanatomisches LV-Map mit antero-septalem Substrat  
(rot =  $<0,5\text{mV}$ , violett =  $>1,5\text{mV}$ )

Unterstützend kann im Bereich einer per 3D-Rekonstruktion identifizierten Narbe auch ein Pacemapping erfolgen. Es umfasst die elektrische Stimulation an unterschiedlichen Stellen der Narbe in der Frequenz der klinischen VT. Ist die 12-Kanal-EKG-Morphologie dieselbe wie die der VT, kann man davon ausgehen sich im Bereich des Ursprungsortes der VT zu befinden.<sup>40,72</sup>

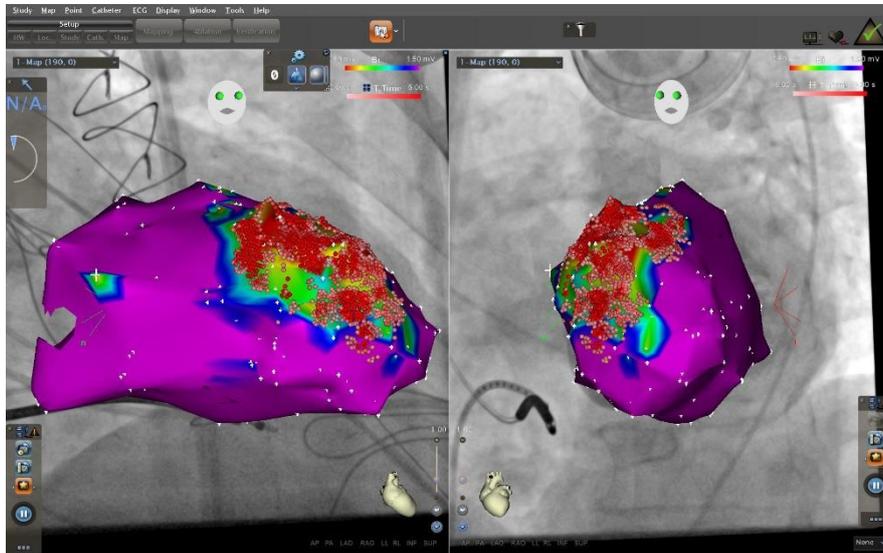
Die Ableitung eines intrakardialen Elektrogramms im Bereich eines Substrates kann ebenfalls bei der Ablationsstrategie helfen. Dabei gefundene LAVAs sind hochfrequente, niederamplitudige Spätpotenziale nach dem QRS-Komplex und deuten auf Zonen der Leitungsverzögerung hin, die an einem Reentry-Kreis beteiligt sein können.<sup>40,72,75,76</sup>

Das elektroanatomische Mapping wird heutzutage als Standardtechnik angesehen und ist dem Aktivierungsmapping nicht unterlegen, zumal es im Sinusrhythmus erstellbar ist und prozedurale Risiken dadurch senkt.<sup>13</sup>

## Ablation

Für die Ablation kommen mittels Kochsalzlösung spülgekühlte Ablationskatheter zum Einsatz, die Energiemengen von 30 bis 50 Watt abgeben können und so Läsionen im Bereich von Automatiezentren, kritischen Isthmen oder LAVAs setzen. Die sog. Narbhomogenisierung ist eine Technik, bei der das gesamte Narben-Myokard-Interface ablatiert wird.<sup>71,72</sup> Es zeigte sich, dass diese Methode

dem Setzen von limitierten Läsionen überlegen sein kann, da limitierte Ablationen zum Entspringen neuer VTs aus anderen Exits der Narbe führen können.<sup>77</sup>



*Abbildung 3: Abbildung 2 nach Substratmodifikation  
(rote Punkte = RF-Abgaben)*

## **Endpunkt**

Zur Definition des Endpunktes einer Prozedur gibt es zwei Möglichkeiten: Waren zu Beginn der EPU VTs induzierbar, kann der Erfolg einer Prozedur anhand der Induzierbarkeit von VTs nach Ablation festgemacht werden. Man sieht die Ablation als beendet an, wenn entweder die klinische VT oder gar keine VTs mehr induziert werden können.<sup>72</sup> Bei scheinbar komplett erfolglosen Ablationen kann ein epikardialer Ansatz oftmals vielversprechend sein, da sich in bis zu 75% der Fälle ein epikardial gelegenes Substrat identifizieren lässt, welches u.U. einer Ablation zugänglich wäre.<sup>78</sup>

Für den Fall der Nicht-Induzierbarkeit zu Beginn einer EPU oder falls ein Patient solche Induktionsversuche hämodynamisch nicht toleriert, besteht die Möglichkeit, den Endpunkt nach Elimination aller LAVAs im Sinusrhythmus als erreicht zu sehen, wodurch auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für VT-freies Überleben erzielt wird.<sup>79</sup>

Bei allen EPU muss aber letztendlich anhand des klinischen Zustands des Patienten abgewogen werden, ob eine Prozedur bis zum festgelegten Endpunkt durchgeführt werden kann oder frühzeitig abgebrochen werden muss.

## **Risiken und Komplikationen**

Insgesamt ist eine VT-Ablation mit diversen operativen Risiken verbunden und als invasiver Eingriff, insbesondere bei epikardialen Zugang (Perikardtamponade, Verletzung der Koronargefäße, Phrenicusläsion und Punktion benachbarter Organe) nicht zu unterschätzen.<sup>72</sup> Größere Komplikationen werden je nach Studie zwischen 8 und 10% angegeben.<sup>80,81</sup> Gefäßverletzungen treten in ca. 2%, hirnischämische Ereignisse in 1-2% sowie Perforation und Tamponade in 1% der Fälle auf; die Exazerbation einer Herzinsuffizienz aufgrund von Volumenüberlastung durch die Katheterspüllösung sowie Schenkelblöcke bei Ablation im Bereich des Septums sind ebenfalls möglich. Die periprozedurale Mortalität liegt zwischen 0 und 3% und ist meist mit erfolglos ablatierten VTs und kardiogenem Schock aufgrund selbiger assoziiert.<sup>2,72,73,80,81</sup>

## **Prognose und Nutzen**

Bezüglich der Prognose nach VT-Ablation wurden diverse Studien, die auf die VT-Rezidivrate und auch Mortalitätsrate abzielten, durchgeführt:

Calkins et al. fanden eine VT-Rezidivrate von 46% innerhalb eines 243±153-Tages-Follow-ups.<sup>80</sup> Tanner et al. verzeichneten eine Rezidivrate von 49% innerhalb eines 12±3-Monats-Follow-ups.<sup>82</sup>

Als wesentlich beeinflussender Faktor in der Prognose zeigte sich bei Dinov et al. die Ätiologie einer VT. Patienten mit ICM-bedingten VTs hatten nach einem Jahr weniger Rezidive als Patienten, deren VTs NICM-assoziiert waren (43% vs. 59,5%).<sup>83</sup>

Bezüglich der Auswirkung des prozeduralen Erfolges auf die Prognose zeigten Della Bella et al. in einer Studie mit 528 Patienten, dass das Ausbleiben von VTs im Induktionsversuch nach Ablation eine längerfristige VT-Rezidivfreiheit und niedrigere Mortalitätsraten mit sich bringt, als wenn VTs noch induzierbar waren.<sup>84</sup>

In der Studie SMASH-VT von Reddy et al. wurde der primärprophylaktische Nutzen der Ablation untersucht. 128 Patienten nach stattgehabtem Myokardinfarkt wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Patienten der einen Studiengruppe bekamen lediglich ICDs implantiert und die anderen eine ICD-Implantation plus Ablation. Hier zeigten nur 12% der Patienten VTs nach Ablation

im Gegensatz zu 33% in der Kontrollgruppe bei einem Follow-up von  $22,5 \pm 5,5$  Monaten, während die Mortalitätsraten gleich waren.<sup>85</sup> Die Studie VTACH von Kuck et al. mit 107 Patienten behandelte dieselbe Thematik wie Reddy et al. und fand in der Ablationsgruppe einen längeren Zeitraum vor Auftreten einer VT als in der Kontrollgruppe (Median 18,6 vs. 5,9 Monate) in einem medianen Follow-up von 22,5 Monaten. Die extrapolierten Prozentzahlen für VT-freies Überleben lagen bei 47% vs. 29% und unterschieden sich signifikant ( $p=0,045$ ). Die Mortalitätsraten waren mit 5 Patienten in der Ablationsgruppe und 4 in der Kontrollgruppe gleich.<sup>86</sup> Beide Studien sprächen somit für prophylaktische VT-Ablationen zusätzlich zur ICD-Implantation bei Postmyokardinfarktpatienten.

Es lässt sich also nachvollziehen, dass die VT-Ablation ein effektives Mittel zur Reduktion von ICD-Interventionen darstellt und eine Mortalitätsreduktion bewirken kann.

## **1.5 Therapie des Elektrischen Sturms**

Die Therapie rezidivierender VTs oder eines ES bei ICD-Patienten stellt eine große Herausforderung dar. Prinzipiell stehen dem behandelnden Kardiologen dabei dieselben Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung wie bei sporadischen ICD-Auslösungen.

### **1.5.1 Notfallbehandlung**

Die ersten Maßnahmen zielen darauf ab, eine elektrische Stabilisierung des Patienten zu erreichen. Dazu erfolgt eine ICD-Auslesung, um evtl. auf den zugrundeliegenden Mechanismus des ES zu schließen. Im Zuge der Auslesung sollte ebenfalls eine Reprogrammierung mit weiteren Überstimulationsmanövern zur Reduktion der Schockabgaben vorgenommen werden.<sup>27</sup> Reversible Ursachen, wie Elektrolytverschiebungen und Ischämie, sollten so schnell wie möglich beseitigt werden.

Die intravenöse Applikation von Amiodaron als Medikament erster Wahl und  $\beta$ -Blockern hilft die Arrhythmie zu beenden.<sup>9,87</sup> Letztere müssen aber zurückhaltend eingesetzt werden, wenn der Patient durch den ES bereits

hämodynamisch eingeschränkt ist.<sup>13</sup> Die Gabe von Magnesium kann die Stabilisierung des Membranpotentials unterstützen.<sup>88</sup>

Sedierung und Vollnarkose können in einigen Fällen die Sympathikusaktivität reduzieren und so die Arrhythmieschwelle anheben. Allerdings muss auch hier auf Kreislaufsuppression geachtet werden.<sup>13,87</sup>

### **1.5.2 Die Rolle der Katheterablation von VTs**

Die Rolle der Katheterablation zur Langzeitbehandlung nach ES wurde in den vergangenen Jahren häufig diskutiert. Nach ESC-Leitlinie ist eine eilige Ablation bei ES aufgrund narbenassoziierter Herzkrankheit empfohlen.<sup>2</sup>

Die wissenschaftliche Grundlage dieser Empfehlung sind u.a. die folgenden Studien:

In der Arbeit von Carbucicchio et al. mit 95 ES-Patienten (76% ICM), konnten 89% der Patienten erfolgreich ablatiert werden. In einem medianen Follow-up von 22 Monaten waren 92% der Patienten ES-frei und 66% VT-frei. Insgesamt verstarben 12% der Patienten, wobei die Mortalitätsrate für die erfolgreich Abladierten signifikant niedriger lag.<sup>12</sup>

Stevenson et al. konnten bei 231 Postinfarktpatienten mit rezidivierenden VTs in 49% nach Ablation keine VT mehr induzieren. 53% der Patienten waren nach einem halben Jahr VT-frei. Die 1-Jahres-Mortalität lag bei 18%.<sup>81</sup>

Deneke et al. ablatierten 32 ES-Patienten (91% monomorphe VT), davon 94% erfolgreich. Sie fanden nach 15 Monaten im Median eine VT-Rezidivrate von 31% und eine Mortalitätsrate von 9%.<sup>21</sup>

Bei Kozeluhova et al. fand sich in einem Kollektiv von 50 Patienten (76% ICM) ein medianes VT-freies Überleben nach 18 Monaten von 48%. Bei 26% der Fälle wurden erneute Ablationen bei ES-Rezidiv durchgeführt. Die Autoren zeigten, dass niedrige EF, verringerter linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, Niereninsuffizienz und ES-Rezidiv nach Ablation unabhängige Prädiktoren für Tod und Herztransplantation waren. Die Mortalität lag bei 28%.<sup>18</sup>

Man sieht, dass es sich bei den oben vorgestellten Arbeiten ausschließlich um einarmige Studiendesigns handelt. Untersuchungen, die die Effektivität der

Ablation bei VTs und ES mit einer rein medikamentösen Therapie vergleichen, sind jedoch noch sehr rar:

Bunch et al. fanden eine signifikante Mortalitätsrisikoreduktion bei Patienten, die einen ICD-Schock erhielten und per CA behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die rein medikamentös behandelt wurden.<sup>89</sup>

Izquierdo et al. fanden in ihrer Studie mit 29 konservativ und 23 interventionell behandelten ES-Patienten mit monomorphen VTs keine Unterschiede in Hinsicht auf ES-Rezidiv (kons.: 57% vs. CA: 38%,  $p=0,29$ ) und Mortalität (kons.: 51,7% vs. CA: 30,4%,  $p=0,8$ ) nach medianen 28 Monaten. Lediglich Patienten mit einer EF >25% schienen ein besseres Outcome in Hinsicht auf ES-Rezidive zu haben.<sup>17</sup>

Die neueste und bislang umfangreichste Studie VANISH von Sapp et al. aus dem Jahr 2016 behandelte 259 Patienten mit ICM, die trotz Antiarrhythmikatherapie VTs hatten. 132 wurden ablatiert und 127 erhielten eine eskalierte Pharmakotherapie mit Amiodaron, falls dieses noch nicht angesetzt war. Wenn vorher eine Dosis von <300mg/Tag verabreicht worden war, wurde Amiodaron nachgesättigt bzw. Mexiletin gegeben, falls die Amiodarontagesdosis bereits ausgereizt war. Das Follow-up betrug 27,8 Monate im Median. Während dieses Zeitraums wurde das primäre Outcome (Tod, ES oder ICD-Schock) bei 59,1% der ablatierten und 68,5% der medikamentös Behandelten beobachtet ( $p=0,04$ ). Interessanterweise konnte in der Subgruppenanalyse festgestellt werden, dass Patienten, die bereits vor dem ES Amiodaron einnahmen, ein schlechteres Outcome erzielten als solche, die noch Amiodaron-naiv waren.<sup>20</sup>

Insgesamt wird also der Einsatz der Katheterablation als ein probates Mittel zur Behandlung des ES betrachtet. Die Frage, ob sie einer rein medikamentösen Therapie überlegen sein kann, ist jedoch durch die spärliche Studienlage mit bisher nur einer einzigen Arbeit, die ausschließlich ES-Patienten betrachtet (Izquierdo et al.<sup>17</sup>) und nicht nur Patienten mit einzelnen ICD-Schocks (Bunch et al.<sup>89</sup>) oder rezidivierenden VTs (Sapp et al.<sup>20</sup>), immer noch nicht hinreichend beantwortet.

## **1.6 Fragestellung und Zielsetzung der Studie**

Die vorliegende retrospektive Studie soll sich nun in den wissenschaftlichen Diskurs einreihen und die konservativen und interventionellen Behandlungsmöglichkeiten, die im Rahmen eines ES zu Verfügung stehen, vergleichen.

Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob eine Katheterablation der rein medikamentösen Therapie des ES in Hinsicht auf VT- und ES-Rezidive sowie Mortalität überlegen ist. Außerdem soll die Studie Ergebnisse bezüglich der Sicherheit der Ablationsprozedur liefern.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Es wurden alle an das CCB angebandenen Patienten mit ICD, die einen ES erlitten haben betrachtet und in Hinsicht auf Therapieerfolg miteinander verglichen.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterium war das Erleiden eines ES, definiert als das Aufeinanderfolgen von drei oder mehr VTs innerhalb von 24 Stunden mit adäquaten ICD-Interventionen.

Ablationspatienten mussten am CCB abladiert worden sein, wohingegen nicht abladierte Patienten bei Vorliegen eines Arztbriefes auch bei Behandlung ex domo eingeschlossen wurden.

#### **2.1.2 Patientenauswahl und Datenerhebung**

Die Daten der untersuchten Patienten lagen in der Praxissoftware des Cardioangiologischen Centrum Bethanien vor und wurden zunächst mithilfe des zuständigen IT-Technikers per Suchanfrage aufgerufen. Die verwendeten Suchbegriffe lauteten „ICD“, „Elektrischer Sturm“, „Kammerflimmern“, „Kammertachykardie“, „Schock“, „Storm“, „Sturm“, und „VT“.

Nach der Rekrutierung der Patienten wurden die Krankengeschichten in der Praxissoftware aufgerufen. Daraus wurden folgende Daten erhoben:

- Baselinecharakteristika
- sämtliche ICD-Auslesungen
- Arztbriefe der konservativ behandelten ES-Fälle
- prozedurale Daten der Katheterablationen
- Todeszeitpunkt von verstorbenen Patienten

Alle Patienten wurden über ein Follow-up von 365 Tagen beobachtet. Die letzten Patienten, die in der Studie aufgenommen wurden, wurden im Juli 2015 aufgrund eines ES behandelt. Das Follow-up war also im Juli 2016 abgeschlossen.

Sämtliche Patientendaten wurden pseudonymisiert bearbeitet und ausgewertet. In der vorliegenden Arbeit erscheinen patientenbezogene Daten nur in anonymisierter Form.

## **2.2 Behandlungsformen**

### **2.2.1 Nicht-interventionelle Behandlung**

Da es sich bei dieser Dissertationsschrift um eine retrospektive Studie handelt, konnte kein standardisiertes Vorgehen bei der nicht-interventionellen Behandlung vorausgesetzt werden.

Wie weiter unten aufgelistet, erhielten Patienten mit ES entweder eine eskalierte antiarrhythmische Pharmakotherapie oder andere ursachenorientierte Therapieansätze. Obwohl zu diesen Therapien auch Koronarangioplastien gehörten, wird im Folgenden zur Bezeichnung der nicht-abladierten Studiengruppe gleichwertig von der „konservativen“ Studiengruppe gesprochen.

### **2.2.2 Interventionelle Behandlung**

Die Patienten des Interventionsarmes der Studie wurden gleichsam dem Standardprozedere für VT-Ablation im CCB unterzogen.

#### **Patientenvorbereitung**

Vorbereitend erfolgte die ärztliche Aufklärung über die Katheterablation. Die Patienten waren seit mindestens 4 Stunden nüchtern und erhielten im Vorlauf der EPU eine Blutentnahme mit Bestimmung von Blutbild, Retentionswerten, Gerinnungswerten und Elektrolyten sowie des TSH. Außerdem wurden ein 12-Kanal-EKG und eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt. Letztere diente dem Ausschluss intraventrikulärer Thromben und der Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion. Außerdem wurden die Herzklappen hinsichtlich eventuell vorliegender Vitien betrachtet. Eine transoesophageale Echokardiographie zum Ausschluss von intraatrialen Thromben wurde nur bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt.

## **Prozedur**

An der Ablation war folgendes Personal beteiligt:

- ein elektrophysiologisch ausgebildeter Kardiologe, der VT-Ablationen beherrscht (am CCB: PD Dr. med. Schmidt, PD DR. med. Chun, Dr. med. Fürnkranz und Dr. med. Bordignon)
- ein weiterer Arzt im Schaltraum
- ein bis zwei geschulte Mitglieder des Pflegepersonals
- ein Anästhesist auf Abruf für den Fall der Notwendigkeit einer Vollnarkose

Weiterhin bestand Verlegungsbereitschaft an die Herzchirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt.

Die Eingriffe wurden in tiefer Analgosedierung mit Propofol, Midazolam und Fentanyl durchgeführt. Währenddessen erfolgte die kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter inklusive nicht invasiver Blutdruckmessung, Sauerstoffsättigung und Oberflächen-EKG. Außerdem wurde die Tachykardieerkennung des implantierten ICD deaktiviert, um Schockabgaben zu vermeiden. Der Patient wurde an einen externen Defibrillator per Patchelektrode konnektiert.

Unter sterilen Kautelen folgte dann der femorale Gefäßzugang in Seldinger-Technik mit Einbringen der Katheterschleusen.

Dazu wurden unter Durchleuchtung ein CS-Katheter, ein His-Katheter sowie ein Ablationskatheter im Herz positioniert. Um in den linken Ventrikel zu gelangen, wurde der Ablationskatheter entweder über die Aorta retrograd oder transseptal via Mitralklappe antegrad vorgebracht.

Anschließend wurde eine elektrophysiologische Untersuchung inklusive standardisierter, programmierter Ventrikelstimulation durchgeführt. Dies beinhaltete die Stimulation mit einer Basiszykluslänge (S1) von 510 und/oder 440ms und die Ankopplung von bis zu drei Extrastimuli mit abnehmendem Kopplungsintervall (S2-S4) bis zur ventrikulären Refraktärzeit. Das Oberflächen-EKG und die intrakardialen Elektrogramme wurden in einer elektrophysiologischen Registriereinheit (Sensis®, Siemens) gespeichert.

Mithilfe des Ablationskatheters und eines im OP-Tisch verbauten GPS-Systems (CARTO®, Biosense Webster) wurde dann ein elektroanatomisches 3D-Map der betroffenen Ventrikel erstellt, um ein VT-erzeugendes Substrat (gesundes

Gewebe  $>1,5\text{mV}$ , Narbe  $<0,5\text{mV}$ ) darzustellen. Dieses wurde mit gekühlten Hochfrequenzstromapplikationen ablatiert.

Falls sich zu diesem Zeitpunkt weiterhin VTs induzieren ließen, wurden die Loci der frühesten Signale der VT über ein Pace-Map aufgesucht und verödet.

Die Ablation von LAVAs erfolgte, wenn keine VT direkt induzierbar war und wenn eine ischämische Kardiomyopathie vorlag.

Waren bis hierhin immer noch VTs zu provozieren, wurde auf einen epikardialen Ansatz, der per subxiphoidaler Punktion mit Einbringen einer steuerbaren Schleuse erfolgte, eskaliert.

Die Ablation wurde als Erfolg gewertet, wenn keinerlei VTs mehr induzierbar waren.

Nach Beendigung der Prozedur wurden alle Schleusen und Katheter unter Röntgenkontrolle entfernt und die Punktionsstelle manuell komprimiert und mit einem Druckverband versehen. Des Weiteren wurde noch im EPU-Labor per Echokardiographie auf einen Perikarderguss hin untersucht. Der ICD wurde wieder aktiviert.

Ärzte und Pflegepersonal dokumentierten während und nach der Prozedur Durchleuchtungszeit und Kontrastmittelmenge, die Zahl der Energieabgaben sowie die verabreichten Medikamente. Der Operateur ordnete die weiterführende Medikation (Antiarrhythmika), die Dauer der Bettruhe und des Druckverbandes (meist 12 Stunden) sowie weitere Maßnahmen wie EKG, ICD-Auslesungen, Röntgenaufnahmen des Thorax, Echokardiographie und Telemetrie bzw. Monitoring auf Station an.

### **Nachsorge**

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Kreislaufstabilität auf die Normalstation oder auf die Intensivstation verlegt. Die Nachuntersuchungen beinhalteten weitere EKGs, Echokardiographien und Laborkontrollen auf Elektrolyte, Blutungs-, Gerinnungs-, Entzündungs- und Retentionsparameter.

Es folgte die tägliche Visite mit Untersuchung und Auskultation der Punktionsstelle zum Ausschluss von AV-Fisteln und Aneurysmata. Bei unkompliziertem Verlauf wurden die Patienten am zweiten postoperativen Tag

bereits in die hausärztliche Betreuung entlassen. Eine ambulante kardiologische Kontrolluntersuchung wurde spätestens nach drei Monaten vorgenommen.

## **2.3 Endpunkte und Statistik**

Der primäre Endpunkt der Studie wurde als das Ausbleiben von VT-Rezidiven, ICD-Schocks, ES und Tod ohne Unterscheidung kardialer und nicht-kardialer Ursachen innerhalb des Folgejahres nach Behandlung formuliert. Die sekundären Endpunkte bilden die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes. Des Weiteren wurden Subgruppenanalysen durchgeführt und die Auswirkung des Ablationserfolges, definiert als Ausbleiben sämtlicher VTs bei aggressivem Stimulationsversuch nach Ablation, auf den primären Endpunkt und die Mortalität hin untersucht.

Es erfolgte die explorative statistische Auswertung der erhobenen Daten. Hierzu kamen die Programme Microsoft Excel® und BiAS® zum Einsatz. Die in Excel® formatierten Rohdaten wurden direkt in BiAS® importiert.

In der deskriptiven Statistik handelt es sich, wenn nicht anders vermerkt, um absolute und prozentuale Werte mit Median und Standardabweichung.

Um die Homogenität der Patientencharakteristika zu überprüfen, wurde zunächst der Kolmogorow-Smirnow-Lilliefors-Test auf Normalverteilung angewandt, sodass zwischen dem Zweistichproben-t-Test bei normalverteilten und dem Wilcoxon-Mann-Whitney-u-Test bei nicht normalverteilten Daten gewählt werden konnte.<sup>90,91</sup>

Zur Analyse des primären Endpunkts wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und, sollten diese verglichen werden, dem Log-Rank-Test nach Cox-Mantel und Peto-Pike unterzogen.<sup>90,91</sup>

Die Analyse der sekundären Endpunkte VT-, Schock- und ES-Rezidiv wurde mittels Competing-Risk-Analyse nach Aalen und Johansen vorgenommen, da diese Ereignisse dem Ereignis „Tod“ konkurrierend gegenüberstehen. Um diese Kurven zu vergleichen, kam der Log-Rank-Test für Competing-Risk-Analysen nach Goetghebeur und Ryan zur Anwendung.<sup>91</sup>

Weiterhin erfolgten Subgruppenanalysen, die mittels selbiger statistischer Verfahren ausgewertet wurden.

Als statistisch signifikant wurden p-Werte  $\leq 0,05$  erachtet. p-Werte  $\leq 0,15$  wurden als Trend angesehen. Die Konfidenzintervalle (CI) wurden für alle Tests bei 95% gewählt.

Sämtliche statistische Graphiken wurden mittels Microsoft Word®, Microsoft Excel® und BiAS® generiert.

Bei der Auswahl der korrekten Testverfahren stand das Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung des Universitätsklinikums Frankfurt beratend zur Seite.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der Datenbanksuche

Die Stichwortsuche in der ca. 450.000 Patienten umfassenden Datenbank identifizierte 1850 Patienten, deren Akten einzeln hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien reevaluiert wurden. Dabei fanden sich 103 ICD-Träger, die die Kriterien eines ES erfüllten. 16 davon mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da 9 von ihnen ex domo abladiert wurden und 7 von ihnen ihre ICD-Abfragen nicht am CCB vornahmen und daher keine Daten vorlagen. Es blieben also 87 Patienten, die zwischen den Jahren 2000 und 2015 einen ES erlitten hatten, von denen 29 mittels Ablation und 58 konservativ behandelt wurden. Nachdem 3 der konservativ behandelten Patienten den primären Endpunkt erreichten, wurden sie einer Katheterablation zugeführt (Crossover). Für die Analyse der prozeduralen Parameter wurden diese Interventionen in der Ablationsgruppe berücksichtigt.

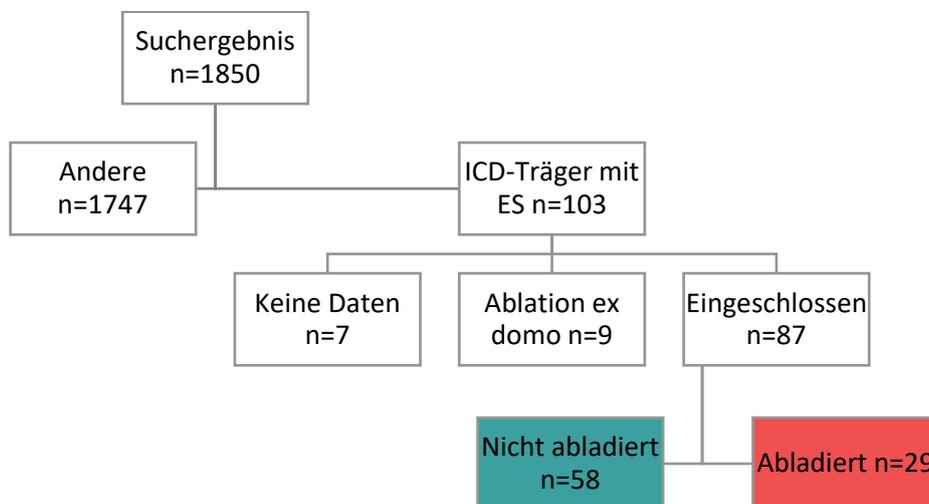


Abbildung 4: Patientenerhebung

Ab dem Jahr 2010 wurden mit dem Wechsel von PD Dr. med. Schmidt und PD Dr. med. Chun an das CCB die VT-Ablation im HKL etabliert. Davor wurden Patienten bei entsprechender Indikation an andere Institutionen überwiesen. Es zeigt sich, dass die Zahl der konservativ behandelten Patienten ab diesem Zeitpunkt sank und die Ablation tendenziell präferiert wurde.

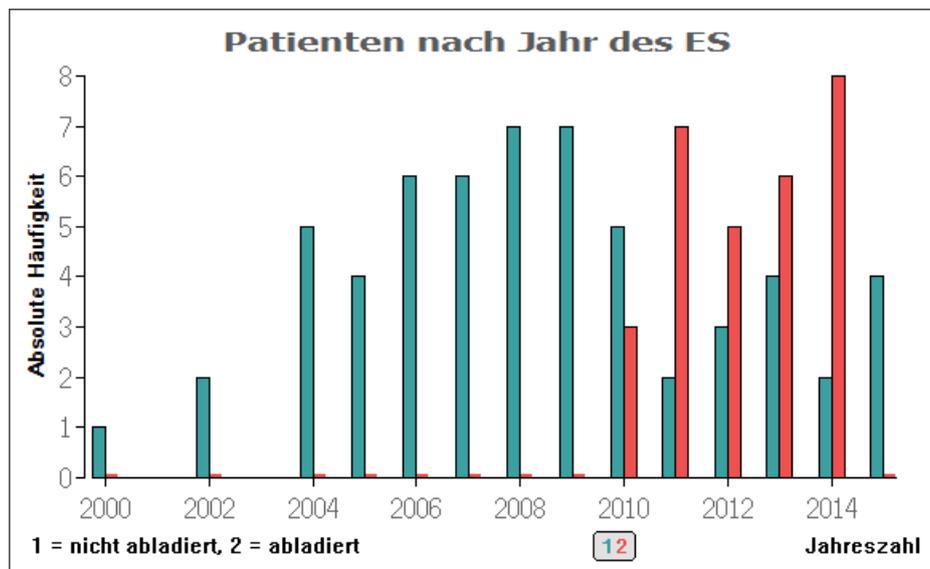


Abbildung 5: Patienten im jährlichen Verlauf

## 3.2 Patientencharakteristika und Therapiedaten

### 3.2.1 Baseline-Charakteristika

Tabelle 5: Baselinecharakteristika

	Gesamt	Nicht ablatiert	Ablatiert	p
Studienteilnehmer (%)	87	58 (66,7)	29 (33,3)	
Männlich (%)	77 (88,5)	51 (87,9)	26 (89,7)	0,90
Durchschnittsalter bei ES	71±9,6 (M: 71)	71±9,0 (M:71)	70±10,9 (M:71)	0,88
Therapieversager mit anschl. CA (%)		3 (5,2)		
<b><u>Kardiale Grunderkrankungen:</u></b>				
ICM (%)	66 (75,9)	41 (70,7)	25 (86,2)	0,25
NICM (%)	21 (24,1)	17 (29,3)	4 (13,8)	
Vorhofflimmern (%)	45 (51,7)	29 (50,0)	16 (55,2)	0,70
<b><u>Ejektionsfraktion in %:</u></b>				
Gesamt (%)	34,1±13,3 (M: 30)	35,1 ±13,5 (M: 35)	32,1 ±13,1 (M: 20)	0,22
Normal (≥55%)	9 (10,3)	6 (10,3)	3 (10,3)	
Leichtgradig reduziert (45-54%)	7 (8,0)	6 (10,3)	1 (3,4)	
Mittelgradig reduziert (30-44%)	40 (46,0)	26 (44,8)	14 (48,3)	
Hochgradig reduziert (<30%)	31 (35,6)	20 (34,5)	11 (37,9)	
<b><u>GFR in ml/min/1,73m<sup>2</sup>:</u></b>				
Gesamt	59,2±27,7 (M:56)	63,6±29,8 (M: 62)	50,5±21,0 (M:47)	0,06
≥ 90 (%)	5 (5,7)	4 (6,9)	1 (3,4)	
60-89 (%)	34 (39,1)	25 (43,1)	9 (31,0)	
30-59 (%)	35 (40,2)	20 (34,5)	15 (51,7)	
15-29 (%)	11 (12,6)	7 (12,1)	4 (13,8)	
<15 (%)	2 (2,3)	2 (3,5)	0 (0)	
<b><u>Diabetes mellitus</u></b>				
Gesamt	28 (32,2)	17 (29,3)	11 (37,9)	0,61
<b><u>Davon:</u></b>				
Typ 1 (%)	1 (3,6)	0 (0)	1 (9,1)	0,81
Typ 2 (oral eingestellt) (%)	18 (64,3)	12 (70,6)	6 (54,5)	0,94
Typ 2 (insulinpflichtig) (%)	9 (32,1)	5 (29,4)	4 (36,4)	0,73

Zwischen den beiden Studienarmen zeigen sich in Bezug auf Geschlechts- und Altersverteilung keine signifikanten Unterschiede.

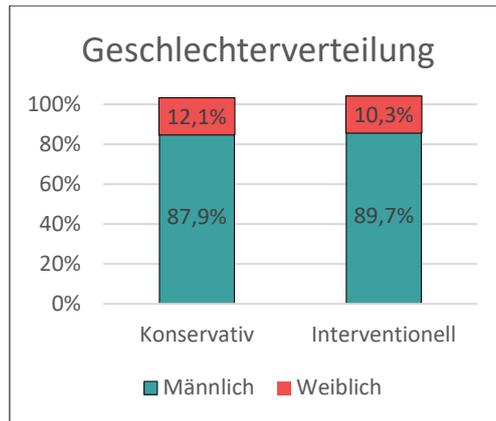


Abbildung 6: Geschlechterverteilung

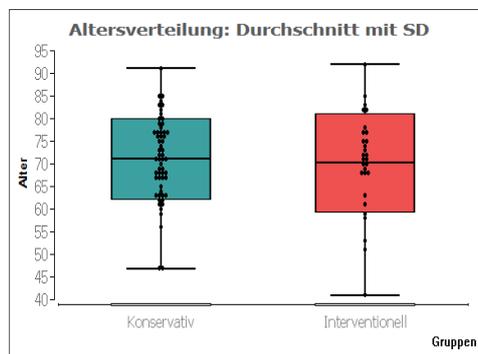


Abbildung 7: Altersverteilung

Bei Betrachtung der VT-Genese stellt man fest, dass in der interventionellen Studiengruppe bei 15,5% mehr Patienten eine ICM vorliegt. Dies ist jedoch statistisch nicht signifikant. Die Zahl der VHF-Patienten liegt in beiden Gruppen bei knapp der Hälfte des jeweiligen Kollektivs.

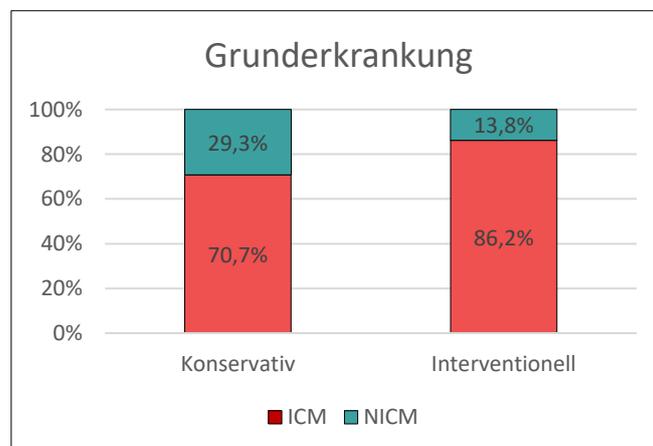


Abbildung 8: Grunderkrankung

Die durchschnittliche linksventrikuläre Pumpfunktion der beiden Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant ( $p=0,22$ ). Bei 79,3% in der konservativen und 86,2% in der interventionellen Gruppe ist die LVEF mittel- bis hochgradig reduziert (Einteilung nach American Society of Echocardiography<sup>92</sup>).

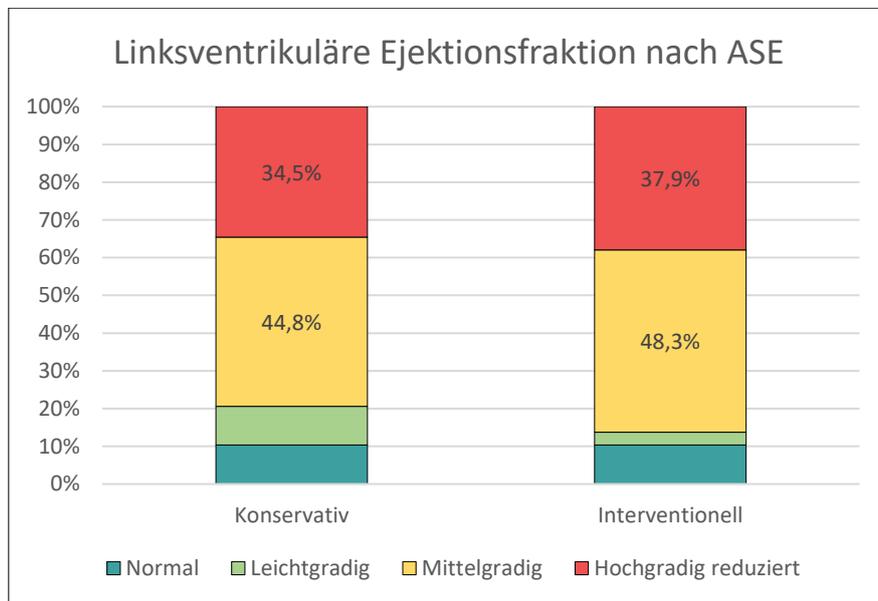


Abbildung 9: LVEF nach ASE

Die per CKD-Epi-Formel<sup>93</sup> errechneten GFR-Werte lagen in der Ablationsgruppe im Trend niedriger ( $p=0,06$ ).

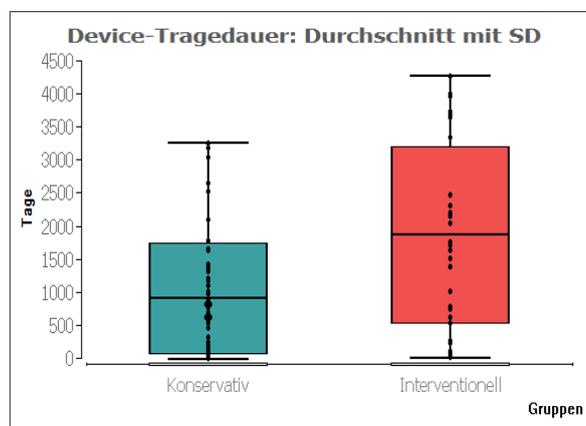
Zuletzt sind ca. ein Drittel der Patienten beider Gruppen an Diabetes mellitus erkrankt ( $p=0,61$ ). Ungefähr zwei Drittel der Patienten sind mittels OAD eingestellt und ein Drittel ist insulinpflichtig.

### 3.2.2 Device-Anamnese

Bei Begutachtung der ICD-Anamnese zeigen sich zwischen den beiden Gruppen deutliche Unterschiede in der Device-Tragedauer vor dem ES. Mittelwert und Median in der abladierten Gruppe betragen gut das Doppelte wie in der konservativen Gruppe. Es zeigen sich außerdem sehr große Standardabweichungen.

**Tabelle 6: Device-Anamnese**

	Nicht abladiert (58)	Abladiert (29)	p
ICD-Tragedauer vor ES (Tage)	905±839,4 (M: 699)	1868±1334,4 (M: 1720)	0,0009
CRT-Träger (%)	14 (24,1)	10 (34,5)	0,44
Vormals adäquat behandelte VT (%)	34 (58,6)	23 (79,3)	0,12
Vormals adäquater Schock (%)	22 (37,9)	19 (65,5)	0,04
Vormals ES (%)	0 (0)	2 (6,9)	0,44
Vormals inadäquate Abgabe (%)	6 (10,3)	3 (10,3)	1,0
Vormals inadäquater ICD-Schock (%)	4 (6,9)	2 (6,9)	1,0
ICD-Schock während ES (%)	47 (81,0)	23 (79,3)	0,90
n ICD-Schocks während ES	7,6±10,7 (M: 3,5)	8,9±9,0 (M: 5)	0,22



**Abbildung 10: Device-Tragedauer**

Der Anteil der CRT-Träger unterscheidet sich mit 24,1% in der konservativen und 34,5% in der interventionellen Gruppe statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der adäquaten Therapieabgaben vor ES lässt sich erkennen, dass bei ca. 60% der nicht abladierten und 80% der abladierten Patienten vormals eine VT vom ICD richtig erkannt und behandelt wurde (unabhängig von Therapieart). Bei einem p-Wert von 0,12 ist hier ein Trend erkennbar.

Das bedeutet im Umkehrschluss, dass 40% der nicht abladierten und 20% der abladierten Patienten bis zum Auftreten des ES komplett frei von therapiebedürftigen VTs waren.

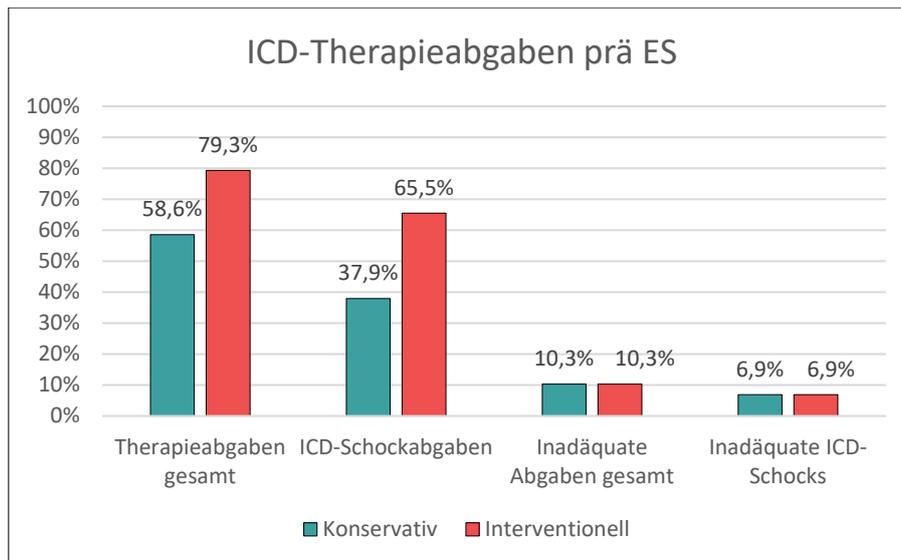


Abbildung 11: ICD-Therapieabgaben nach ES

Betrachtet man nun die ICD-Schockabgaben, so stellt man fest, dass im Vergleich zu den konservativ behandelten Patienten beinahe doppelt so viele abladierte Patienten (65,5% vs. 37,9%) einen adäquaten ICD-Schock erfahren mussten.

Zwei Patienten der interventionellen Gruppe hatten sogar schon einmal einen ES erlitten. Da diese ES wesentlich länger als ein Jahr (797 und 1503 Tage) vor dem per Ablation behandelten Index-Ereignis zurücklagen und konservativ behandelt wurden, fiel die Entscheidung sie dennoch in der Ablationsgruppe zu führen.

Zu inadäquaten Therapieabgaben kam es in beiden Gruppen, wobei jeweils ca. 10% der Patienten eine inadäquate Therapieabgabe (unabhängig von Therapieart) und ca. 7% eine inadäquate ICD-Schockabgabe vor dem Index-ES erlebt hatten.

Es kam während des Index-ES in beiden Gruppen bei ca. 80% der Fälle zu ICD-Schocks. Dabei konnte die genaue Anzahl der Schockabgaben oftmals nicht ermittelt werden, da die ICD-Auslesung in der Notfallsituation nicht detailliert dokumentiert und die Schockzahl nur als „multipel“ oder „rezidivierend“ beschrieben wurde.

In der konservativen Gruppe wurde die Schockanzahl bei 34 (72,3%) der 47 geschockten Patienten dokumentiert und betrug im Schnitt 7,6 (M: 3,5, SD:  $\pm 10,7$ ). In der abladierten Gruppe wurde bei 20 (87,0%) der 23 geschockten Patienten die genaue Schockzahl dokumentiert und betrug im Mittel

8,9 (M: 5, SD:  $\pm 9,0$ ). Der Vergleich der Anzahl an ICD-Schocks ergibt einen p-Wert von 0,22 und ist damit nicht signifikant.

### 3.2.3 Antiarrhythmische Medikation

Beide Patientenkollektive unterscheiden sich in ihrer antiarrhythmischen Medikation vor dem ES nicht voneinander.

$\beta$ -Blocker wurden von allen Patienten vor und nach dem ES eingenommen mit der Ausnahme von zwei Patienten der konservativen Gruppe:

Der eine Patient, weil er seinen  $\beta$ -Blocker aufgrund einer erektilen Dysfunktion als unerwünschte Wirkung eigenmächtig absetzte, und der andere, weil ihm seine  $\beta$ -Blocker im Urlaub „ausgingen“.

Amiodaron wurde vor dem Index-ES nur bei ca. einem Viertel der Patienten beider Gruppen angesetzt.

Die Klasse-I-Antiarrhythmika Flecainid und Mexiletin wurden nur bei einigen wenigen Patienten und ohne signifikanten Unterschied eingesetzt.

Ca. 20% der Patienten beider Gruppen erhielten Digitalisglykoside, welche zwar nicht zur Behandlung von VTs verschrieben werden, jedoch ventrikuläre Arrhythmien als unerwünschte Nebenwirkung herbeiführen können, weswegen sie hier aufgeführt sind.

*Tabelle 7: Antiarrhythmische Behandlung prä ES*

	Gesamt (87)	Nicht abladiert (58)	Abladiert (29)	p
$\beta$ -Blocker (%)	85 (97,7)	56 (96,6)	29 (100)	0,80
Amiodaron (%)	22 (25,3)	13 (22,4)	8 (27,6)	0,70
Mexiletin (%)	2 (2,3)	0 (0)	2 (6,9)	0,61
Flecainid (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
Digitalis (%)	18 (20,7)	11 (19,0)	7 (24,1)	0,70

### 3.2.4 Therapiedaten der konservativen Gruppe

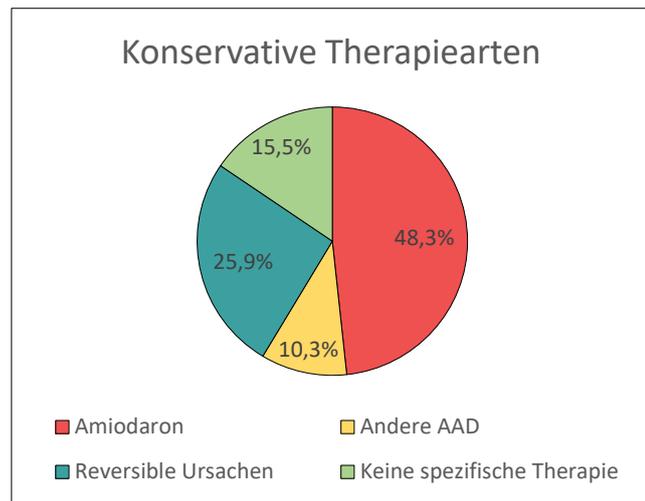
Insgesamt 34 (58,6%) Patienten wurden antiarrhythmisch behandelt, davon 28 mittels Amiodaron (Aufsättigung oder Nachsättigung), 3 erstmalig mit  $\beta$ -Blockern und 2 mit  $\beta$ -Blockern, nachdem diese selbstständig abgesetzt worden waren, und 1 mit Flecainid.

Bei 15 (25,9%) Patienten wurden reversible Ursachen behandelt, darunter Ischämie (8), Elektrolytstörung (5), Exazerbation einer Herzinsuffizienz (1) und Atemwegsinfekt (1).

9 (15,5%) Patienten wurden nicht spezifisch, sondern lediglich mit ICD-Reprogrammierung behandelt, da der ES keine ICD-Schockentladungen, sondern nur ATPs zur Folge hatte.

**Tabelle 8: Konservative Therapiearten n=58**

Ausschließlich Amiodaron (%)	28 (48,3%)
Andere Antiarrhythmika (%)	6 (10,3%)
Reversible Ursachen (%)	15 (25,9%)
Keine spezifische Therapie (%)	9 (15,5%)



**Abbildung 12: Konservative Therapiearten**

### 3.2.5 Therapiedaten der Ablationsgruppe

#### Prozedurale Daten

Nach Einbeziehung der drei Therapieversager der konservativen Gruppe, wurden insgesamt 32 Patienten erstmalig abladiert.

Die Indikation zur Katheterablation wurde bei 25 (78,1%) Patienten aufgrund eines ES mit monomorphen und bei 7 (21,9) Patienten mit polymorphen VTs gestellt.

3 von diesen 32 Patienten (9,4%) erhielten eine und ein Patient (3,1%) zwei Re-Ablationen.

Im Median wurde die Prozedur nach 2,5 Tagen durchgeführt. Der Zugang erfolgte größtenteils sowohl arteriell als auch venös über die rechte Leiste. Bei der Hälfte der Ablationen wurde eine transeptale Punktion durchgeführt. In 6 Fällen (16,2%) wurde ein epikardialer Zugang geschaffen.

Die Gesamtdauer der Prozeduren lag bei 153±47,5 Minuten. Die Durchleuchtungszeit betrug im Durchschnitt 15,3±8,1 Minuten. In 24,3% der Fälle wurde Kontrastmittel verabreicht, dabei im Durchschnitt 53,3±34,3ml.

**Tabelle 9: Prozedurale Daten inkl. Re-do's, n=37**

<b><u>Rahmendaten</u></b>	
Gesamtzahl Patienten	32
Monomorphe VTs (%)	25 (78,1)
Polymorphe VTs (%)	7 (21,9)
1 Re-do (%)	3 (9,4)
2 Re-do's (%)	1 (3,1)
Gesamtzahl Prozeduren	37
Tage zwischen Index-ES und erstmaliger CA	8±16 (M: 2,5)
<b><u>Zugang:</u></b>	
Venös (%)	3 (8,1)
Arteriell und venös (%)	34 (91,9)
Leiste (%)	37 (100)
Rechts (%)	35 (94,6)
Beidseits (%)	2 (5,4)
Arm (%)	0 (0)
V. subclavia (%)	2 (5,4)
Transseptale Punktion (%)	19 (51,4)
Zusätzlich epikardialer Zugang (%)	6 (16,2)
<b><u>Prozedurdauer und Durchleuchtung</u></b>	
Prozedurdauer	153±47,5 min (M: 150)
Durchleuchtungszeit	15,3±8,1 min (M: 14)
KM-Gabe (%)	9 (24,3)
KM-Menge	53,3±34,3 ml (M: 50)

### **EPU-Ergebnisse bei Primärablation**

In 87,5% der Primärablationen waren VTs auslösbar. Durchschnittlich fanden sich 2,6±1,8 VT-Morphologien. Der Großteil der VTs war mit 56,3% rechtsschenkelblockartig konfiguriert und folgte zu 53,1% einer superioren Achse. Die überwiegend linksventrikuläre Lokalisation der VT-Substrate lässt sich mit der rechtsschenkelblockartigen Konfiguration gut vereinbaren.

**Tabelle 10: EPU-Ergebnisse bei Primärablation, n=32**

<b><u>Induzierbarkeit vor RF-Abgabe</u></b>	
VT durch Stimulation induzierbar (%)	28 (87,5)
Anzahl der Induzierbaren VTs	2,6±1,8 (M: 2)
<b><u>Konfiguration der führenden VT nach Induktion</u></b>	
RSB (%)	18 (56,3)
LSB (%)	7 (21,9)
RSB+LSB (%)	1 (3,1)
Negativ konkordant (%)	2 (6,3)
<b><u>Achse der führenden VT nach Induktion</u></b>	
Superior (%)	17 (53,1)
Inferior (%)	8 (25,0)
Superior und inferior (%)	8 (25,0)
<b><u>Substratlokalisierung:</u></b>	
LV (%)	19 (59,4)
LV + Septum (%)	2 (6,3)
Septum (%)	5 (15,6)
RV (%)	1 (3,1)
RVOT (%)	2 (6,3) → einmal davon zusätzlich epikardial ablatiert
Epikardial (%)	2 (6,3)
Spezifisches Reizleitungssystem	1 (3,1)

## **Ablationsdaten**

Neben der Substratmodifikation wurden in 16,2% aller Prozeduren LAVAs ablatiert. Im Durchschnitt wurden pro Ablation 22 gekühlte Hochfrequenzstromabgaben getätigt.

**Tabelle 11: Ablationsdaten inkl. Re-do's, n=37**

Narbenhomogenisierung (%)	37 (100)
LAVA-Ablation (%)	6 (16,2)
Hochfrequenzstromabgaben	22±12 (M: 21)

## Erfolgsraten

Bei 26 der 32 Patienten (81,25%), die primär ablatiert wurden, verlief die Ablation erfolgreich. Das heißt, es waren keinerlei VTs mehr auslösbar.

*Tabelle 12: Induzierbarkeit nach Primärablation*

Keine VTs mehr induzierbar (%)	26 (81,25)
Weiterhin VTs induzierbar (%)	6 (18,75)

## Re-Ablationen

Insgesamt vier der 32 ablatierten Patienten wurden re-ablatiert; zwei von ihnen aufgrund eines ES-Rezidivs und zwei wegen VT-Rezidiven, die aber nicht der Definition eines ES entsprachen.

*Tabelle 13: Re-do-Patienten*

Patient	Erfolg nach 1. CA	ES bei 1. Re-do?	Erfolg	ES bei 2. Re-do?	Erfolg
1	Ja	Ja	Ja	-	-
2	Ja	Ja	Ja	-	-
3	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
4	Nein	Nein	Ja	-	-

## Komplikationen

Bei 12 (32,4%) von 37 Ablationen traten peri- und intraoperativ Komplikationen auf. Bei 5 (13,5%) traten leichte Komplikationen auf. Dazu zählen Leistenhämatombildung in zwei Fällen sowie ein kleiner, hämodynamisch nicht relevanter Perikarderguss. Ebenso ist hier der höhergradiger AV-Block bei einem Patienten mit Bundle-Branch-Reentry-Tachykardie zu verzeichnen. Der AV-Block wurde durch eine Schrittmacherimplantation behandelt. Des Weiteren wurde ein Patient während der Prozedur hypoton und wurde mittels Katecholaminen behandelt.

Bei 7 (18,9%) Patienten traten schwere Komplikationen auf. Dazu gehören ein großes Aneurysma spurium an der Punktionsstelle, welches zu einem transfusionspflichtigen Hb-Abfall führte, ein hämodynamisch relevanter Perikarderguss in drei Fällen, der über eine subxiphoidale Perikardpunktion

drainiert werden konnte, sowie drei postoperativ verstorbene Patienten, deren Daten in Tabelle 15 aufgeführt werden.

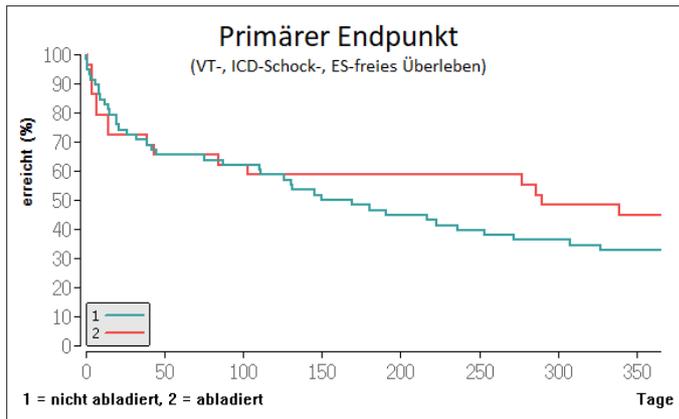
*Tabelle 14: Komplikationen inkl. Reablationen*

<b>Gesamt (%)</b>	12 (32,4%)
<b>Leichte Komplikationen (%)</b>	5 (13,5)
Leistenhämatom (%)	2 (5,4)
Nicht relevanter PE (%)	1 (2,7)
Höhergradiger AV-Block (%)	1 (2,7)
Katecholaminpflichtige Hypotension (%)	1 (2,7)
<b>Schwere Komplikationen (%)</b>	7 (18,9)
Aneurysma spurium Leiste mit Hb-Abfall und EK-Gabe (%)	1 (2,7)
Relevanter PE (%)	3 (8,1)
Tod innerhalb von 7 Tagen (%)	3 (8,1)

*Tabelle 15: Patientencharakteristika der Todesfälle*

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
<b>Alter</b>	77	75	78
<b>Geschlecht</b>	männlich	männlich	männlich
<b>Grunderkrankung</b>	ICM	ICM	ICM+VHF
<b>LVEF</b>	ASE IV	ASE III	ASE IV
<b>GFR (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	42	17	72
<b>Amiodaron vor ES</b>	nein	ja	ja
<b>ICD seit</b>	14 Tage	4275 Tage	1720 Tage
<b>VT-Morphologie</b>	mono	poly	mono
<b>Ablation vor Tod</b>	primär	primär	2. Re-do
<b>Ablationserfolg</b>	nein	nein	Ja
<b>Tod nach</b>	selber Tag	7 Tage	7 Tage

### 3.3 Primärer Endpunkt



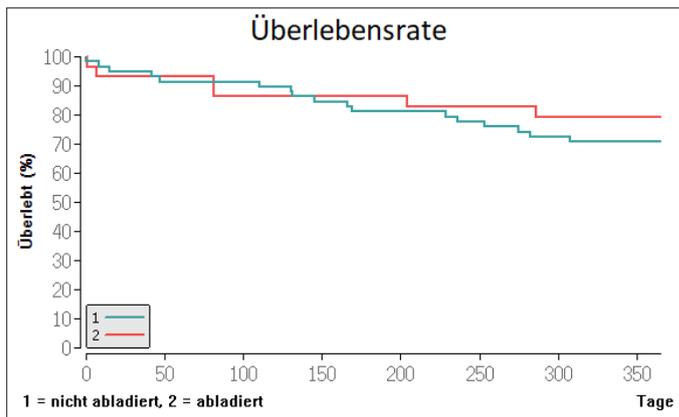
Insgesamt haben 19 (32,8%) Patienten der nicht-ablatierten Gruppe und 13 (44,8%) Patienten der ablatierten Gruppe den primären Endpunkt erreicht, d.h. ohne VT-, ICD-Schock- oder ES-Rezidiv überlebt.

Abbildung 13: Primärer Endpunkt

$p = 0,35$ . HR (1:2) = 1,31. CI 0,74-2,36.

### 3.4 Sekundäre Endpunkte

#### Überlebensrate

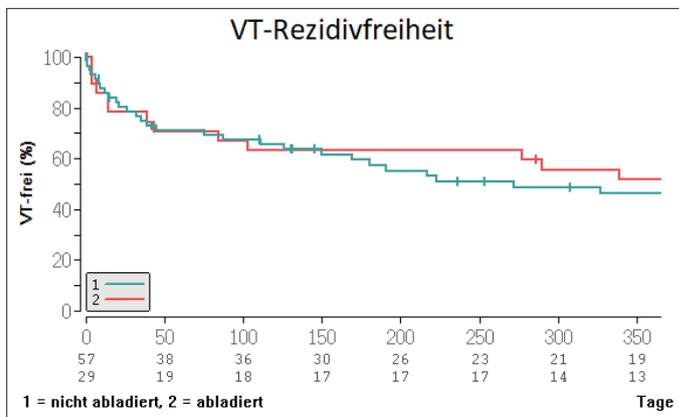


Innerhalb des ersten Jahres nach ES überlebten in der nicht ablatierten Gruppe 41 (70,7%) Patienten und in der ablatierten 23 (79,3%).

$p = 0,44$ . HR (1:2) = 1,45.  
CI 0,57-3,65.

Abbildung 14: Überlebensrate

#### VT-Rezidivfreiheit

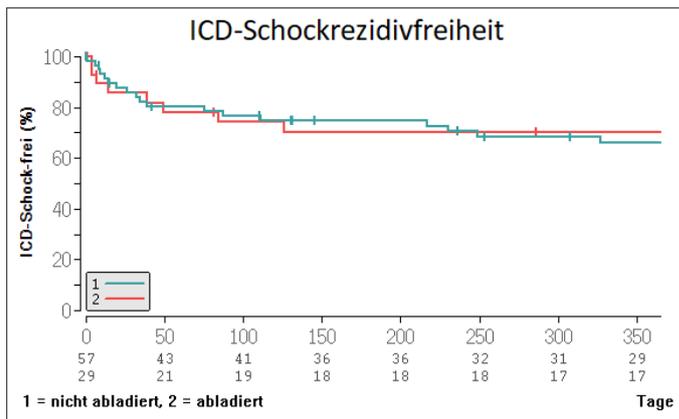


29 (50,0%) der nicht ablatierten und 15 (51,7%) der ablatierten Patienten blieben frei von VTs, die vom ICD adäquat behandelt wurden.

$p = 0,66$ . HR (1:2) = 1,16.  
CI 0,60-2,23.

Abbildung 15: VT-Rezidivfreiheit

## ICD-Schockrezidivfreiheit



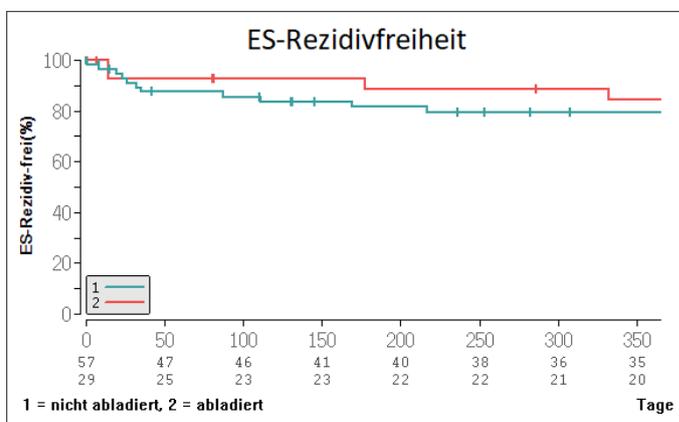
Es erhielten 39 (67,2%) der nicht ablatierten und 20 (69,0%) der ablatierten Patienten keinen adäquaten ICD-Schock mehr.

$p = 0,82$ . HR (1:2) = 1,10.

CI 0,48-2,53.

Abbildung 16: ICD-Schockrezidivfreiheit

## ES-Rezidivfreiheit



46 (79,3%) nicht ablatierte und 24 (82,8%) ablatierte Patienten blieben ES-Rezidivfrei.

$p = 0,55$ . HR (1:2) = 1,42.

CI 0,45-4,42.

Abbildung 17: ES-Rezidivfreiheit

### 3.4 Subgruppenanalysen

#### Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

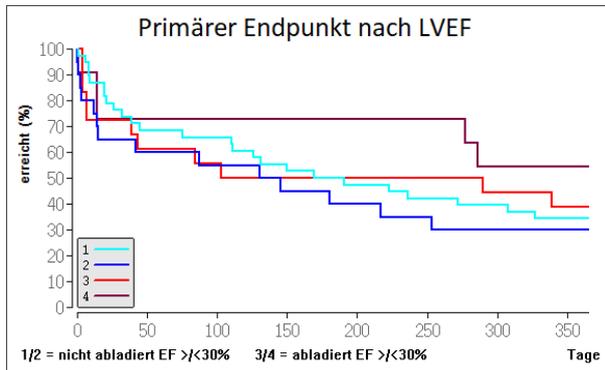


Abbildung 18: Primärer Endpunkt nach LVEF

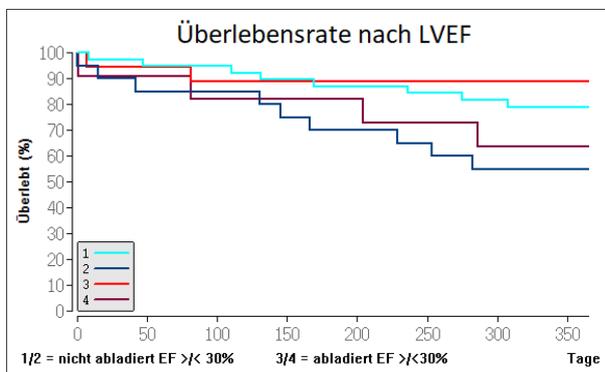


Abbildung 19: Überlebensrate nach LVEF

Bezüglich des primären Endpunktes zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion und denen mit einer EF größer als 30%. Es überlebten signifikant mehr Patienten der konservativen Gruppe, wenn sie eine EF >30% hatten ( $p=0,05$ ).

Derselbe Trend zeichnete sich für die Ablationsgruppe ab ( $p=0,12$ ).

Tabelle 16: Outcome nach LVEF

	Primärer Endpunkt				Überleben			
<b>Konservativ</b>								
1. EF >30% (38)	13 (34,2%)				30 (79,0%)			
2. EF <30% (20)	6 (30,0%)				11 (55,0%)			
<b>Abladiert</b>								
3. EF >30% (18)	7 (38,9%)				18 (88,9%)			
4. EF <30% (11)	6 (54,5%)				7 (63,6%)			
<b>p-Werte</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	<b>1</b>	0,50	0,96	0,28	<b>1</b>	0,05	0,41	0,28
	<b>2</b>		0,55	0,16	<b>2</b>		0,03	0,63
	<b>3</b>			0,44	<b>3</b>			0,12

## Amiodaroneinnahme vor ES

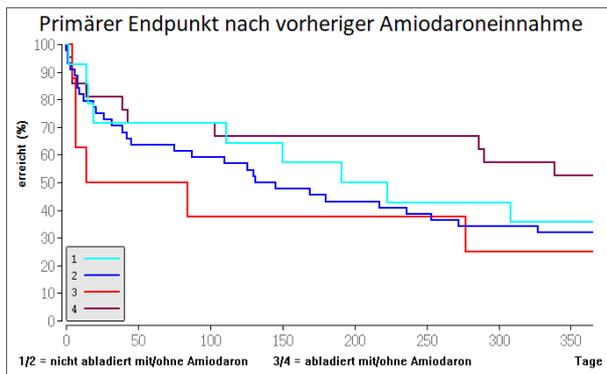


Abbildung 20: Primärer Endpunkt nach vorheriger Amiodaronmedikation

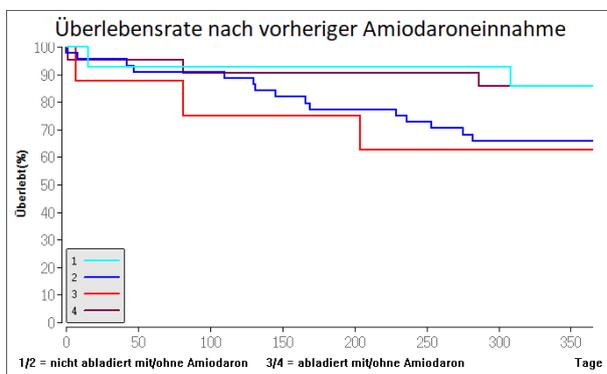


Abbildung 21: Überlebensrate nach vorheriger Amiodaronmedikation

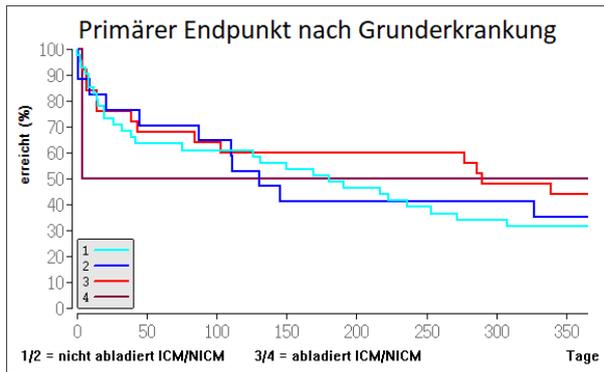
Die Wahrscheinlichkeit ohne VT-, ICD-Schock- oder ES-Rezidiv zu überleben (primärer Endpunkt) war in der ablatierten Gruppe tendenziell höher (52,4% vs. 25,0%,  $p=0,13$ ), wenn die Patienten vorher nicht unter Amiodarontherapie gestanden hatten. Dasselbe galt isoliert für die Mortalität (85,7% vs. 62,5%,  $p=0,17$ ).

Wenn vorher keine Amiodarontherapie bestanden hatte, erreichten ablatierte Patienten den primären Endpunkt im Trend häufiger als konservativ behandelte (52,4% vs. 31,8%,  $p=0,12$ ) und auch die Überlebensrate war höher (85,7% vs. 65,9%,  $p=0,11$ ).

Tabelle 17: Outcome nach vorheriger Amiodaronmedikation

	Primärer Endpunkt			Überleben				
<b>Konservativ</b>								
1. +Amio (14)	5 (35,7%)			12 (85,7%)				
2. -Amio (44)	14 (31,8%)			29 (65,9%)				
<b>Ablatiert</b>								
3. +Amio (8)	2 (25,0%)			5 (62,5%)				
4. -Amio (21)	11 (52,4%)			18 (85,7%)				
<b>p-Werte</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	<b>1</b>	0,67	0,38	0,38	<b>1</b>	0,17	0,20	0,98
	<b>2</b>		0,51	0,12	<b>2</b>		0,76	0,11
	<b>3</b>			0,13	<b>3</b>			0,17

## ICM vs. NICM



Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen für ICM vs. NICM in Bezug auf das ereignisfreie Überleben oder die Mortalität.

Abbildung 22: Primärer Endpunkt nach Grunderkrankung

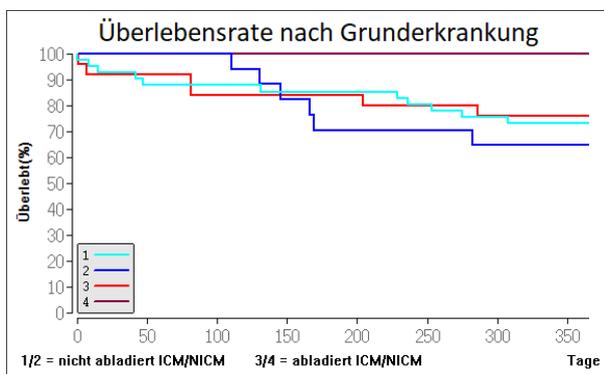


Abbildung 23: Überlebensrate nach Grunderkrankung

Tabelle 18: Outcome nach Grunderkrankung

	Primärer Endpunkt				Überleben			
<b>Konservativ</b>								
1. ICM (41)	13 (31,7%)				30 (73,2%)			
2. NICM (17)	6 (35,3%)				11 (64,7%)			
<b>Abladiert</b>								
3. ICM (25)	11 (44,0%)				19 (76,0%)			
4. NICM (4)	2 (50,0%)				4 (100%)			
<b>p-Werte</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	<b>1</b>	0,89	0,32	0,80	<b>1</b>	0,55	0,83	-
	<b>2</b>		0,62	0,86	<b>2</b>		0,50	-
	<b>3</b>			0,89	<b>3</b>			-

## Konservative Therapie vs. Amiodaron vs. Ablation

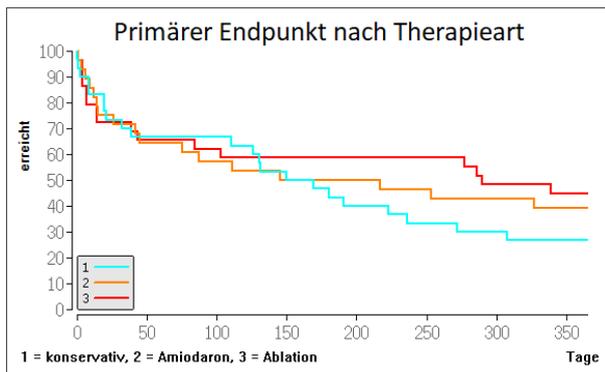


Abbildung 24: Primärer Endpunkt nach Therapieart

Differenzierte man in der konservativ behandelten Gruppe und betrachtete die rein mit Amiodaron behandelten Patienten mit dem Rest der konservativen Gruppe und den abladierten Patienten, ließen sich keine signifikanten Unterschiede für den primären Endpunkt oder die Mortalität erkennen.

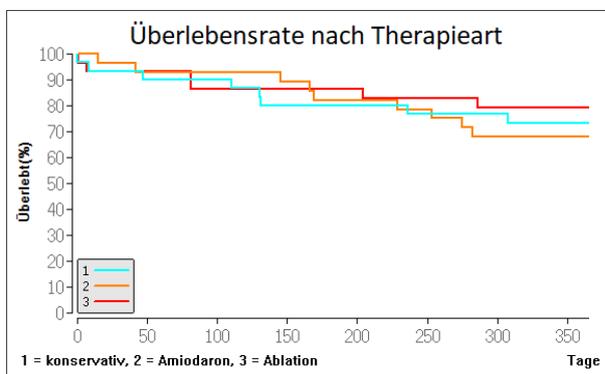


Abbildung 25: Überlebensrate nach Therapieart

Tabelle 19: Outcome nach Therapieart

	Primärer Endpunkt		Überleben			
<b>1. Konservativ (30)</b>	8 (26,7%)		22 (73,3%)			
<b>2. Amiodaron (28)</b>	11 (39,3%)		19 (67,9%)			
<b>3. Ablation (29)</b>	13 (44,8%)		23 (79,3%)			
<b>p-Werte</b>		<b>2</b>	<b>3</b>		<b>2</b>	<b>3</b>
	<b>1</b>	0,48	0,22	<b>1</b>	0,74	0,61
	<b>2</b>		0,70	<b>2</b>		0,38

## Konservative Therapie: Kausal vs. antiarrhythmisch vs. unspezifisch

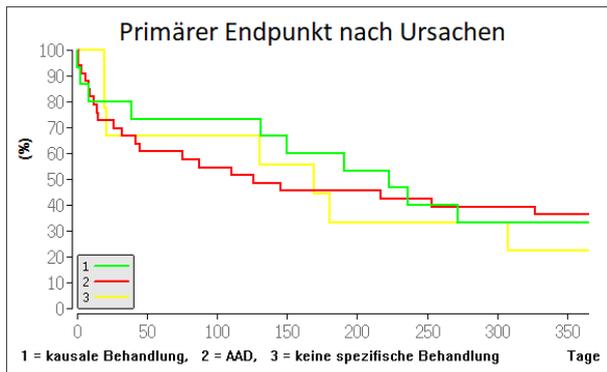


Abbildung 27: Primärer Endpunkt nach Ursachen

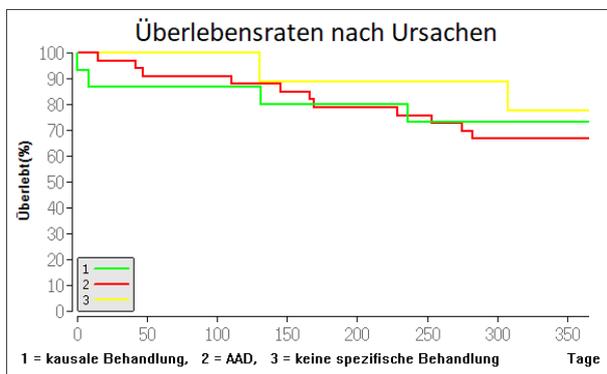


Abbildung 26: Überlebensrate nach Ursachen

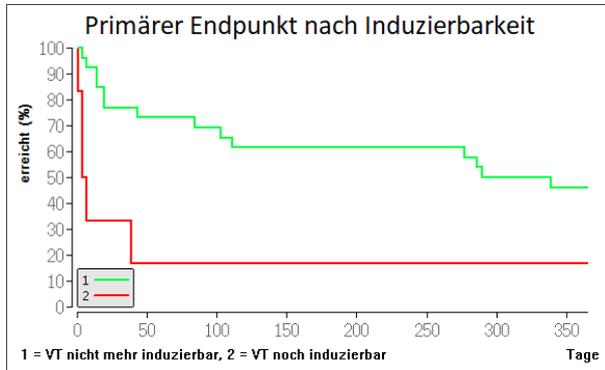
Unterschied man innerhalb der konservativen Gruppe zwischen reversiblen und irreversiblen Ursachen eines ES, und behandelte dementsprechend kausal, mittels Antiarrhythmika oder ohne spezifische Therapieansätze, zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des primären Endpunktes und der Mortalität.

Tabelle 20: Outcome nach Ursachen

	Primärer Endpunkt			Überleben		
<b>1. Kausal (15)</b>	10 (66,7%)			11 (73,3%)		
<b>2. Antiarrhythmisch (34)</b>	21 (61,8%)			23 (67,6%)		
<b>3. Unspezifisch (9)</b>	7 (77,8%)			7 (77,8%)		
<b>p-Werte</b>		<b>2</b>	<b>3</b>		<b>2</b>	<b>3</b>
	<b>1</b>	0,88	0,58	<b>1</b>	0,75	0,75
	<b>2</b>		0,78	<b>2</b>		0,49

### 3.5 Induzierbarkeit post ablationem

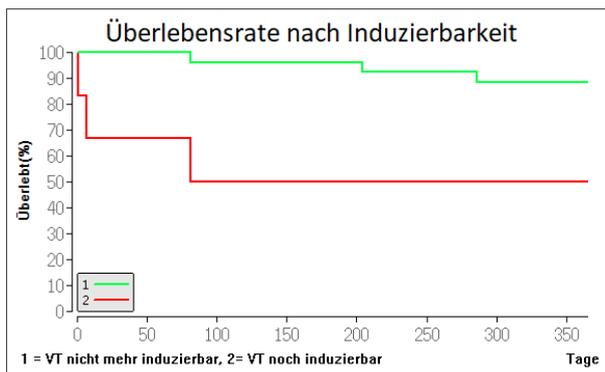
Für die folgenden Analysen wurden die Daten der drei Therapieversager aus der konservativen Gruppe, die letztendlich doch ablatiert wurden, mit einbezogen:



Es zeigte sich, dass 12 von 26 (46,2%) Patienten, die primär erfolgreich ablatiert wurden, ereignisfrei überlebten. Dem gegenüber standen nur 1 von 6 (16,7%) Patient bei erfolgloser Ablation.

Abbildung 28: Primärer Endpunkt nach Induzierbarkeit

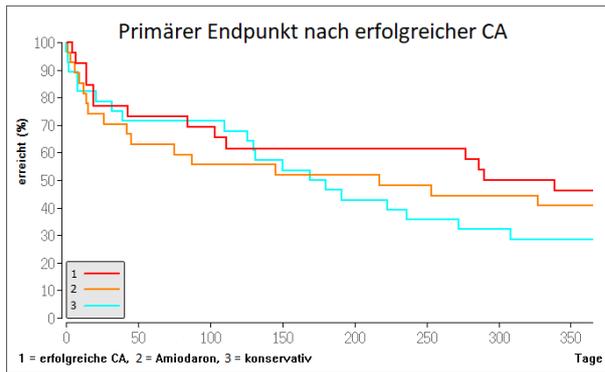
$p = 0,01$ . HR (1:2) = 0,29. CI 0,11-0,75.



Im Folgejahr des ES überlebten 23 (88,5%) der erfolgreich ablatierten und 3 (50%) der nicht erfolgreich ablatierten Patienten.

Abbildung 29: Überlebensrate nach Induzierbarkeit

$p = 0,01$ . HR (1:2) = 0,16. CI 0,04-0,65.

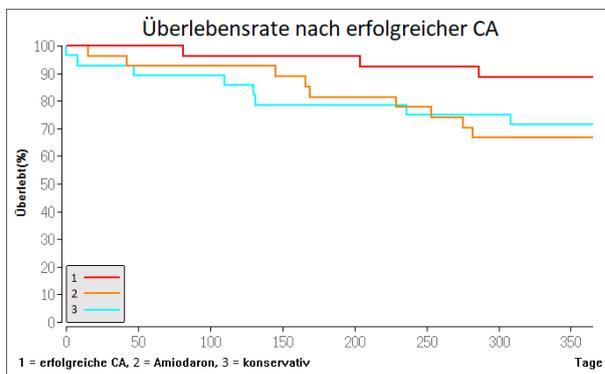


Setzte man lediglich die erfolgreich durchgeführten Ablationen in Vergleich zu den anderen Therapiearten dieser Studie, so erkannte man in Hinblick auf das ereignisfreie Überleben keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 30: Primärer Endpunkt nach erfolgreicher Ablation

p (1:2) = 0,53. HR (1:2) = 0,78. CI 0,39-1,58.

p (1:3) = 0,21. HR (1:2) = 0,66. CI 0,33-1,30.



Die Überlebensrate von erfolgreich ablatierten Patienten war jedoch im Trend höher als die der konservativ behandelten Patienten.

Abbildung 31: Überlebensrate nach erfolgreicher Ablation

p (1:2) = 0,07. HR (1:2) = 0,32. CI 0,09-1,09.

p (1:3) = 0,10. HR (1:3) = 0,34. CI 0,10-1,22.

Tabelle 21: Outcome nach erfolgreicher Ablation

	Primärer Endpunkt		Überleben			
<b>1. Erfolgreiche CA (26)</b>	12 (46,2%)		23 (88,5%)			
<b>2. Amiodaron (28)</b>	11 (39,3%)		18 (64,3%)			
<b>3. anderweitig (27)</b>	8 (29,6%)		20 (74,1%)			
<b>p-Werte</b>		<b>2</b>	<b>3</b>		<b>2</b>	<b>3</b>
	<b>1</b>	0,53	0,21	<b>1</b>	0,07	0,10
	<b>2</b>		0,66	<b>2</b>		0,95

## 4. Diskussion

### 4.1 Patientenkollektiv

Dank der Anbindung der Patienten an das Zentrum zwecks regelmäßiger ICD-Auslesungen konnten umfangreiche und vollständige Patientendaten erhoben und ausgewertet werden.

Die umfassende Datenbanksuche mit 1850 Treffern und letztendlich 87 eingeschlossenen Patienten ergab eine homogene Studienpopulation. Die konservative und die abladierte Gruppe glichen sich – wie weiter unten dargelegt – mit nur einer Ausnahme in allen Baselinecharakteristika.

In Hinsicht auf Geschlechterverteilung und Pathogenese der VTs fanden sich ähnliche Ergebnisse zu den in der Einleitung vorgestellten Studien mit deutlich überwiegend männlichen Patienten (88,5%) und ungefähr drei Vierteln ischämischer und einem Viertel nicht-ischämischer Grunderkrankung.

Bezüglich des Alters zeigte sich, dass Patienten aus einarmigen Studien, wie denen von Carbucicchio<sup>12</sup> oder Kozeluhova<sup>18</sup>, die den großen Erfolg von Katheterablationen zur Behandlung von VTs zeigten, im Durchschnitt fast zehn Jahre jünger waren als in der hiesigen Studie. Dies trifft aber nicht für die einarmige Studie von Stevenson<sup>81</sup> und Deneke<sup>21</sup> sowie die zweiarmigen Studien von Izquierdo<sup>17</sup> und Sapp<sup>20</sup> zu. Das Alter bewegte sich hier ebenso wie in der vorliegenden Studie um die 70 Jahre, wodurch ähnliche Ergebnisse zu erwarten waren.

Auch die linksventrikuläre Pumpfunktion entsprach aus Voruntersuchungen bekannten Daten mit durchschnittlich 30%-iger Ejektionsfraktion und deutlichem Schwerpunkt in den mittel- bis schwergradig funktionseingeschränkten Bereichen.

Ebenfalls unterschied sich die Grundmedikation vor ES in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Vor dem ES nahmen fast 100%  $\beta$ -Blocker und ca. 25% Amiodaron.

Die Aufteilung der Patienten auf konservativen und interventionellen Arm zeigte im jährlichen Verlauf eine deutliche Verlagerung zur Ablation hin, wie es auch schon von Izquierdo<sup>17</sup> beschrieben wurde. Dies lässt sich durch die Weiterentwicklung und zunehmende Verbreitung der interventionellen

Behandlung bei VTs erklären. Im Falle dieser Studie lag dies konkret an dem Wechsel geschulter Ärzte an das Zentrum.

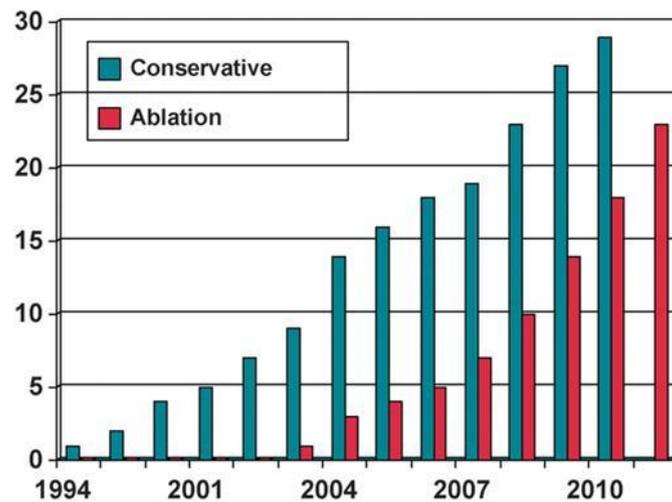


Abbildung 32: Patientenrekrutierung bei Izquierdo et al.<sup>17</sup>

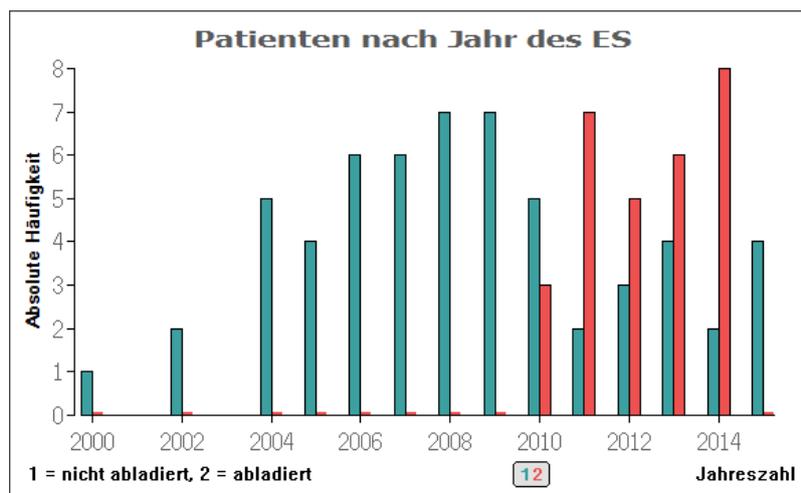


Abbildung 33: Patientenrekrutierung der vorliegenden Studie

Als einzige Ausnahme in den sehr homogenen Patientencharakteristika fand sich in der konservativen Gruppe eine GFR von  $59,2 \pm 27,7 \text{ ml/min/m}^2$  im Gegensatz zu einer GFR von  $50,5 \pm 21,0 \text{ ml/min/m}^2$  in der ablierten Gruppe. Mit einem p-Wert von 0,06 ist die damit schlechtere Nierenfunktion ein potenziell negativer Confounder in der Ablationsgruppe. Dass die Nierenfunktion einen unabhängigen Prädiktor für Mortalität darstellt, wurde von Kozeluhova et al. bereits gezeigt.<sup>18</sup>

## 4.2 ICD-Daten

In der Ablationsgruppe trugen ca. 10% mehr Patienten ein CRT-Device (kons.: 24,1%, CA: 34,5%;  $p=0,44$ ). Die Tragedauer des ICD war in der abladierten Gruppe mit 1868 Tagen ungefähr doppelt so lang wie in der konservativen Gruppe ( $p=0.0009$ ), was auf einen deutlich fortgeschrittenen Krankheitsverlauf hindeuten könnte. Dies lässt sich auch anhand der größeren Zahl an Patienten, die vor dem ES bereits mindestens eine behandlungsbedürftige VT erlitten hatten (79,3% vs. 58,6%,  $p=0,12$ ), verdeutlichen, genauso wie an der größeren Zahl an Patienten, bei denen mindestens ein adäquater ICD-Schock in der Vorgeschichte vorlag (65,5% vs. 37,9%,  $p=0,04$ ). Vor dem Hintergrund der Studien von Pacifico<sup>30</sup> und Poole<sup>31</sup>, die bereits nach einmaligem ICD-Schock eine signifikante Mortalitätssteigerung fanden, können der Ablationsgruppe folglich schlechtere Startbedingungen unterstellt werden, was sich zusätzlich zur schlechteren Nierenfunktion negativ auf das Outcome des interventionellen Studienarms ausgewirkt haben könnte. Zu inadäquaten Schockbehandlungen kam es in beiden Gruppen bei ca. 7% der Patienten, was noch deutlich unter den 20% nach 12 Jahren in der Studie von van der Heijden liegt.<sup>66</sup>

In der Ablationsgruppe fanden sich außerdem zwei Patienten, die bereits einen ES erlebt hatten, der erfolgreich konservativ behandelt worden war. Da diese Ereignisse jedoch länger als 2 Jahre zurücklagen, fiel die Entscheidung, den interventionell behandelten ES als Indexereignis zu betrachten und in der Ablationsgruppe zu führen.

Als interessanter Nebentbefund zeigte sich beim Studieren der Device-Anamnese weiterhin, dass der ICD bei 20,7% der abladierten und 41,4% der konservativ behandelten Patienten vor dem ES noch nie intervenieren musste. Dies lässt den Schluss zu, dass sich das Phänomen ES nicht unbedingt durch eine gesteigerte Anzahl an VTs im Vorlauf ankündigen muss.

In beiden Gruppen präsentierte er sich zu ca. 80% mit ICD-Schocktherapien, was auf gleichsam „schwerwiegende“ ES in beiden Gruppen hindeutet. Mit durchschnittlich  $7,6 \pm 10,7$  Schockabgaben in der konservativen und  $8,9 \pm 9,0$  Abgaben in der abladierten Gruppe ( $p=0,22$ ) lag die Zahl der ICD-

Schocks weit über den per Definition geforderten 3 Therapieabgaben (die auch ATPs beinhalten können) innerhalb von 24 Stunden.

Alles in allem lässt sich folgern, dass die vorliegende Studie Patienten untersucht hat, die bisherigen Untersuchungen ähnlicher Thematik weitestgehend entsprechen und es damit gerechtfertigt ist, Vergleiche mit selbigen zu ziehen. Unterschiede in der Device-Anamnese und der Nierenfunktion müssen als mögliche negative Confounder in der Ablationsgruppe berücksichtigt werden.

## **4.3 Therapiedaten**

### **Konservative Gruppe**

Bezüglich der konservativen Gruppe konnte kein festgelegtes Therapieprotokoll vorausgesetzt werden, was durch das retrospektive Studiendesign bedingt ist. Drei der Patienten aus dieser Gruppe galten als Therapieversager und wurden schließlich ablatiert.

Ungefähr die Hälfte der konservativ behandelten Patienten erhielt Amiodaron, weitere 10% erhielten andere Antiarrhythmika. Übrig blieben 40%, die entweder kausal oder unspezifisch behandelt wurden. Zwar ist die konservative Patientengruppe durch unterschiedliche Therapiestrategien in sich nicht konsistent und auch nicht zwingend geeignet zur statistischen Gegenüberstellung innerhalb einer Studie, allerdings stellt sie ein reales, unselektioniertes Patientengut dar und spiegelt in ihrer Therapieheterogenität die gängige Praxis in der Klinik wider. Angesichts dessen kann man das Heranziehen dieser Gruppe zum Vergleich mit der Ablationsgruppe als durchaus gerechtfertigt sehen und so allgemein gefasste Schlussfolgerungen treffen.

### **Ablationsgruppe**

Im Gegensatz zum konservativen Studienarm konnte in der Ablationsgruppe von einem standardisierten Vorgehen gesprochen werden. Alle Patienten wurden demselben Prozedere unterzogen. Bei einer Mehrheit von 87,5% waren VTs induzierbar, davon durchschnittlich  $2,6 \pm 1,8$  unterschiedliche Morphologien pro Patient. Die Substrate lagen klassischerweise zu fast 60% linksventrikulär, was mit 56,3% RSB-Konfiguration der VTs vereinbar ist.

Alle Patienten erhielten eine Narbenhomogenisierung und in 16,2% der Fälle eine LAVA-Ablation. Insgesamt waren zu 81,25% keine VTs nach Primärablation mehr induzierbar. Dies kommt den Erfolgsraten von Carbucicchio<sup>12</sup> und Deneke<sup>21</sup> gleich und lässt auf gleichsame Expertise von Autoren der Vorstudien und hiesigen Operateuren schließen.

Erfreulicherweise waren die Prozedurdauer mit durchschnittlich 153 Minuten im Vergleich zu 206 Minuten und die Durchleuchtungszeit mit 15,3 Minuten im Gegensatz zu 52 Minuten sogar deutlich geringer als bei Carbucicchio.<sup>12</sup>

Lediglich die Rate schwerwiegender Komplikationen der vorliegenden Studie deckt sich nicht mit in der Literatur angegebenen Daten und liegt mit 18,9% und davon 8,1% periprozeduralen Todesfällen ungefähr doppelt so hoch. Dies mag aber der kleinen und auch kränkeren Population von 32 abladierten Patienten im Gegensatz zu 146 vergleichsweise jungen (46% 35-65 Jahre) Patienten bei Calkins<sup>80</sup> geschuldet sein.

Die periprozedural verstorbenen Patienten dieser Studie waren alle männlich, im Durchschnitt 77 Jahre alt und litten alle unter einer ICM und stark eingeschränkten Pumpfunktionen. Zwei von ihnen zeigten eine GFR <50 ml/min/m<sup>2</sup>. Einer der Patienten verstarb nach seinem zweiten Re-Ablationsversuch. Das Risiko lag also durch das hohe Alter und den verminderten kardialen und renalen Zustand bereits präoperativ entsprechend hoch. Durch die zwei bereits vorgenommenen Ablationsversuche bei einem von ihnen war ebenfalls eine schlechte Prognose zu erwarten. Außerdem standen zwei der Verstorbenen bereits unter Amiodaronmedikation, was ebenfalls als Risikofaktor – wie später näher ausgeführt – gewertet werden könnte. Insgesamt war das Risikoprofil der drei beschriebenen Patienten also bereits von vornherein ungünstig.

#### **4.4 Primärer Endpunkt**

Bei der Untersuchung des primären Endpunktes, zusammengesetzt aus VT-, ES- und ICD-Schock-freiem Überleben innerhalb eines Jahres nach ES, konnten im Vergleich der Studienarme keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden.

Der Endpunkt wurde von 32,8% in der konservativen und 44,8% in der abladierten Gruppe erreicht, was den Ergebnissen in der vergleichbaren Studie

von Sapp et al.<sup>20</sup> mit 31,5% in der medikamentös eskalierten und 40,9% in der abladierten Gruppe im Ungefähren entspricht. In der vorliegenden Studie wurde hingegen vermutlich aufgrund der geringen Stichprobenzahl die Signifikanzgrenze verfehlt ( $p=0,35$ ).

Ein Nachteil gegenüber der Studie von Sapp et al. bestand wahrscheinlich in der kleinen Patientenzahl, dem retrospektiven Studiendesign und dem Fehlen eines festen konservativen Therapieprotokolls. Anzumerken ist weiterhin, dass das Patientenkollektiv bei Sapp et al. nicht ausschließlich ES-Patienten im klassischen Sinne enthielt, sondern im Wesentlichen Patienten, die unter Antiarrhythmikatherapie weiterhin unter interventionsbedürftigen VTs litten. Auch zeigten die Patienten bei Sapp et al. deutlich bessere Nierenfunktionswerte als in der vorliegenden Studie (GFR  $75,8 \pm 90 \text{ ml/min/m}^2$  in der Ablationsgruppe und  $70,2 \pm 26,4 \text{ ml/min/m}^2$  in der Pharmakagruppe).

Zusätzlich muss als Kritik an der Arbeit von Sapp et al. erwähnt werden, dass eine 30-tägige Blankingzeit nach der Ablation veranschlagt wurde, die einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Ergebnisse nahm: Wurden die Ereignisse innerhalb dieser Zeit mit in die statistischen Berechnungen einbezogen, stellten die Autoren nämlich auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des primären Endpunktes mehr fest.<sup>20</sup>

Bedenkt man die oben geschilderten Unterschiede zwischen der vergleichbaren Voruntersuchung und hiesiger Studie, kann man folgern, dass die Ergebnisse bezüglich des primären Endpunktes sich weitestgehend mit den Resultaten dieser in Einklang bringen lassen. Zieht man weiterhin die längere Krankengeschichte und höhere Morbidität der vorliegenden Patientenpopulation in Betracht, könnte man davon ausgehen, dass der Effekt der Ablation bei gesünderen Patienten sogar besser ausgefallen wäre.

#### **4.5 Mortalität**

Trotz adäquater Behandlung zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit die hohe Malignität des ES mit 30,7% verstorbenen Patienten in der abladierten Gruppe und 29,3% in der konservativen Gruppe nach dem Follow-up von 365 Tagen.

Zur Veranschaulichung entspricht das fast dem 5-fachen der Ein-Jahres-Mortalität nach akutem Herzinfarkt<sup>94</sup> oder der kumulativen 5-Jahres-Mortalität

von amerikanischen Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, Oropharyngealkarzinom oder Cervixkarzinom<sup>95</sup>.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt, sodass die Ablation also im Gesamtkollektiv keinen Vorteil in Hinsicht auf die Mortalität der Patienten zu zeigen scheint ( $p=0,44$ ).

Dies deckt sich mit den Mortalitätsraten in der einarmigen Ablationsstudie von Kozeluhova et al.<sup>18</sup> sowie in den zweiarmigen Studien von Izquierdo et al.<sup>17</sup> und Sapp et al.<sup>20</sup>. Hier wurden auch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Medikationsgruppe festgestellt (siehe untenstehende Tabelle).

Dass in der vorliegenden Untersuchung jedoch dieselben Mortalitätsraten schon nach der Hälfte der Beobachtungszeit der Studien von Izquierdo et al. und Sapp et al. erreicht wurden, liegt an zwei Gründen: Zum einen findet sich bei Izquierdo et al. ein sehr kleines Patientenkollektiv, was die Validität dieser Studie mindert, und zum anderen ist das Patientenkollektiv bei Sapp et al., wie oben bereits geschildert, wesentlich gesünder. Neben diesen beiden Gründen wurde außerdem von Exner et al. gezeigt, dass der Einfluss des ES auf die Mortalität innerhalb der ersten drei Monate am höchsten ist und danach wieder abfällt, was die ungefähr selbe Sterberate nach 12 und 28 Monaten erklären könnte.<sup>15</sup>

Entgegen den zuletzt beschriebenen Ergebnissen stehen äußerst geringe Mortalitätsraten nach Ablation in den einarmigen Studien von Carbucicchio et al.<sup>12</sup> und von Stevenson et al.<sup>81</sup>. Diese konnten weder von der vorliegenden Studie, noch von denen von Izquierdo et al.<sup>17</sup> oder Sapp et al.<sup>20</sup> in deren Ablationsgruppen reproduziert werden. Hier muss allerdings eine ebenfalls deutlich jüngere Studienpopulation mit durchschnittlich besserer Pumpfunktion bei Carbucicchio und der Einschluss von VT- und nicht ES-Patienten bei Stevenson als positiv beeinflussende Faktoren beachtet werden.

Auch fanden sich bei Deneke et al.<sup>21</sup> niedrigere Mortalitätsraten, wobei hier einschränkend genannt werden muss, dass Deneke eine außerordentlich hohe primäre Erfolgsrate von 94% nach Ablation zu verzeichnen hatte. Die besondere Auswirkung einer erfolgreichen Ablation mit Elimination sämtlicher induzierbarer VTs soll weiter unten noch diskutiert werden.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass sich die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich Mortalität nicht mit allen Vorarbeiten decken. Dies liegt jedoch an

unterschiedlichen Studienformen, Patientenpopulationen und Einschlusskriterien (ES oder nur rezidivierende VTs).

Diejenigen Vorarbeiten, die aber ähnliche Studienbedingungen und ein zweiarmiges Design vorweisen, zeigten jedoch vergleichbare Ergebnisse wie in der hiesigen Studie und konnten keine Mortalitätsreduktion in der Ablationsgruppe im Vergleich mit einer Medikationsgruppe finden.

*Tabelle 22: Mortalitätsraten in Vorstudien*

	Studiendesign	Mortalität			Follow-up	Patienten
		CA	kons.	p-Wert		
Vorliegende Studie	Zweiarmig	30,7%	29,3%	0,44	12 Monate	ES
Izquierdo et al. <sup>17</sup>		30,4%	51,7%	0,8	28 Monate	ES
Sapp et al. <sup>20</sup>		27,3%	27,6%	0,86	28 Monate	rez. VTs
Kozeluhova et al. <sup>18</sup>	Einarmig	28%	/		18 Monate	ES
Carbucicchio et al. <sup>12</sup>		16%			22 Monate	ES
Stevenson et al. <sup>81</sup>		18%			6 Monate	rez. VTs
Deneke et al. <sup>21</sup>		9%			15 Monate	ES

## 4.6 Rezidivereignisse

In der vorliegenden Untersuchung ließen sich keine Hinweise dafür finden, dass die Katheterablation das Risiko für Rezidive von VTs, ES und ICD-Schocks im Vergleich zu einer konservativen Therapie signifikant mindern kann und sich dieselben Rezidivraten nach 365 Tagen Follow-up fanden:

VT-Rezidiv: ca. 50%, ICD-Schock-Rezidiv: ca. 30%, ES-Rezidiv: ca. 20%.

### VT-Rezidive

Bezüglich der VT-Rezidive nach Intervention lassen sich ähnliche Ergebnisse wie aus einarmigen, elektiven VT-Ablationsstudien finden.

Die Rezidivraten lagen hier bei 40,5% nach einem durchschnittlichen Follow-up von 15,25 Monaten. Die Rezidivrate in der vorliegenden Studie lässt sich mit 50% als erstaunlich gut bewerten angesichts des Notfallsettings im Rahmen eines ES. Dennoch konnte keine Überlegenheit gegenüber einer konservativen Therapie gezeigt werden (p=0,66)

*Tabelle 23: VT-Rezidivraten in einarmigen, elektiven Ablationsstudien*

	VT-Rezidivrate nach CA	Follow-up
Vorliegende Studie	50%	12 Monate
Carbucicchio et al. <sup>12</sup>	34%	22 Monate
Stevenson et al. <sup>81</sup>	45%	6 Monate
Deneke et al. <sup>21</sup>	31%	15 Monate
Kozeluhova et al. <sup>18</sup>	52%	18 Monate

### **ICD-Schockrezidive**

Bezüglich der Rate von ICD-Schocks nach ES konnten Sapp et al. einen niedrigeren Wert bei den abladierten Patienten finden (37,9% vs. 42,5%).<sup>20</sup> Dies ist zwar mit  $p=0,19$  nicht signifikant, könnte sich aber mit noch größeren Populationen weiter herauskristallisieren. Die hiesige Studie konnte diesbezüglich ebenfalls keinen Unterschied zwischen Ablation und konservativer Therapie zeigen ( $p=0,82$ ), jedoch lag die ICD-Schock-Rezidivrate im selben Bereich mit 31% in der abladierten und 32,8% in der nicht-abladierten Gruppe.

### **ES-Rezidive**

In der vorliegenden Studie lag die ES-Rezidivrate nach Ablation bei 17,2% und nach konservativer Therapie bei 20,7% im Folgejahr, was zu keinem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen führte ( $p=0,44$ ).

Die Wahrscheinlichkeit für ES-Rezidive nach Ablation und konservativer Therapie wurde auch von Izquierdo et al. untersucht.<sup>17</sup> Sie fanden eine ES-Rezidivrate von ca. 38% in der abladierten und 57% in der nicht-abladierten Gruppe nach 28 Monaten ( $p=0,29$ ). Die Ablation war der konservativen Therapie nicht überlegen.

Sapp et al. konnten mit ihren 259 Patienten ähnliche Ergebnisse bei der ES-Rezidivrate mit 24,2% nach Ablation aber 33,1% nach konservativer Therapie finden, was mit  $p=0,08$  ein deutlicher Trend war.<sup>20</sup> Dass sich dieser in der vorliegenden Untersuchung nicht gezeigt hat, wäre u.U. der kleinen Stichprobe und den im Krankheitsverlauf fortgeschrittenen Patienten zuzurechnen.

Die ES-Rezidivrate der hiesigen Untersuchung entspricht also unter Einbezug des kürzeren Follow-ups im Groben der der Vorarbeiten.

*Tabelle 24: ES-Rezidivraten in Vorstudien*

	ES-Rezidive		p-Wert	Follow-up	Patienten
	CA	AAD			
Vorliegende Studie	17,2%	20,7%	0,44	12 Monate	ES
Izquierdo et al. <sup>17</sup>	38%	57%	0,29	28 Monate	ES
Sapp et al. <sup>20</sup>	24,2%	33,1%	0,08	28 Monate	rez. VTs

## 4.7 Subgruppenanalysen

Zusätzlich zu den Hauptergebnissen konnte die vorliegende Studie weitere Erkenntnisse hervorbringen:

### Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Zunächst zeigte sich in der Subgruppenanalyse eine LVEF>30% als prognostisch günstiger Faktor. Es stehen sich in der konservativen Gruppe 79% Überlebende mit EF>30% und nur 55% Überlebende mit EF<30% gegenüber, was einen signifikanten p-Wert von 0,05 erreichte. In der Ablationsgruppe stehen sich respektive 88,9% und 63,6% Überlebende gegenüber, was mit p=0,12 einen Trend darstellt.

Studien, die die VT-Ablation im elektiven Kontext untersuchten, konnten dieses Ergebnis hingegen nicht stützen. Hier zeigte sich die LVEF meist nur als prognostisch wichtiger Faktor für VT-Rezidive.<sup>80,82,83,85,86</sup>

Izquierdo et al. untersuchten in ihrer ES-basierten Studie ebenfalls diesen Aspekt und konnten ebenso wenig einen Zusammenhang herstellen. Was sie aber in Bezug auf die Pumpfunktion zeigen konnten, war eine ES-Rezidivreduktion in der Gruppe von Patienten mit einer EF<25%.<sup>17</sup> Auch bei Sapp et al. ließen sich keine Hinweise für den Einfluss der EF auf die Mortalität finden.<sup>20</sup>

Als einzige Arbeiten, die das Ergebnis der hiesigen Studie nachvollziehen lassen, sind die Studien von Kozeluhova et al. und Pacifico et al. zu nennen. Sie identifizierten eine niedrige EF als unabhängigen Prädiktor für Mortalität nach ES<sup>18</sup> respektive ICD-Schocks<sup>30</sup>.

Wie es scheint, spricht die Großzahl der vorgestellten Studien zwar gegen den Einfluss einer niedrigen EF auf die Mortalität nach ES, jedoch muss man bedenken, dass eine geringe Auswurfleistung allgemein als

mortalitätssteigernder Faktor anerkannt ist. Man muss also davon ausgehen, dass sie auch im vorliegenden Kollektiv ihren Einfluss nahm.<sup>96</sup>

### **Amiodaronmedikation prä ES**

In der weiteren Auswertung zeigte sich die Einnahme von Amiodaron vor dem Indexereignis ebenfalls als prognostisch ungünstiger Faktor. Patienten, die vor ihrer Ablation Amiodaron einnahmen, erreichten den primären Endpunkt im Trend seltener (52,4% vs. 25,0%,  $p=0,13$ ).

Patienten, die kein Amiodaron einnahmen, profitierten, was das ereignisfreie Überleben und das reine Überleben angeht, im Trend mehr von einer Ablation als von einer konservativen Therapie. Hier überlebten nach einem Jahr 85,7% der Patienten, die einer Ablation zugeführt wurden, im Gegensatz zu nur 65,9% der Patienten, die nur konservativ behandelt wurden ( $p=0,11$ ).

Den hier beschriebenen Zusammenhang von Amiodaroneinnahme bei Index-ES und ereignisfreiem Überleben konnten Sapp et al. ebenfalls feststellen, und dies sogar mit statistischer Signifikanz ( $p=0,001$ ).<sup>20</sup>

Die gewonnenen Erkenntnisse könnten sich dadurch erklären lassen, dass Patienten mit einer Amiodaronmedikation bereits einen langen und schweren Krankheitsverlauf mit häufigen ICD-Interventionen durchgemacht haben und daher unter einer maximal antiarrhythmischen Therapie standen. Tachykardien, die trotz dieser Therapie entstehen und sogar zum ES führen können, würden demnach einen hohen Grad an Malignität aufweisen und u.U. einen kritischen Punkt im Verlauf der Grunderkrankung markieren, weswegen sie gegenüber einer Ablation verhältnismäßig resistent sind. Man könnte spekulieren, dass eine frühzeitige Ablation das Erreichen dieses Punktes verhindern oder zumindest verzögern könnte.

### **ICM vs. NICM**

Die dem ES zugrundeliegenden Erkrankung (ICM oder NICM) nahm in der Subgruppenanalyse keinen Einfluss auf die Endpunkte. Dies widerspricht den Ergebnissen von Dinov et al., die eine schlechtere Prognose für Patienten mit NICM feststellten.<sup>83</sup> Dass dieses Ergebnis nicht reproduzierbar war, mag wiederum an der geringen Patientenzahl dieser Studie liegen. Mit nur 4 NICM-

Patienten in der abladierten und 17 NICM-Patienten in der konservativen Gruppe lassen sich schließlich wenig repräsentative Berechnungen vornehmen.

### **Weitere Subgruppenanalysen**

Teilte man die konservative Gruppe nochmals auf in Amiodaron und sonstige Therapie bzw. in Antiarrhythmika (Amiodaron und weitere AAD) und andere Therapien, konnten sich keine Unterschiede bzgl. des primären Endpunktes und Überlebens zwischen den Subgruppen und der Ablation feststellen lassen.

Dies verwundert, da man vermuten würde, dass die augenscheinlich erfolgreiche Behandlung reversibler Ursachen bei ES ohne Zuhilfenahme von Antiarrhythmika eine Art Restitutio ad integrum mit entsprechend guter Prognose zur Folge hätte. Anscheinend ist aber ein ES, egal ob durch reversible oder irreversible Ursachen bedingt, nicht zu bagatellisieren. Man kann folgern, dass die Neigung zur Entwicklung eines „Gelegenheits“-ES unter bestimmten Bedingungen bereits auf eine schwere kardiale Grunderkrankung hindeutet und eine eskalierte Therapie über die Beseitigung scheinbar offensichtlicher Ursachen hinaus durchgeführt werden muss. Ob eine Katheterablation in diesen Fällen ein besseres Outcome bedingen würde, müsste Gegenstand weiterer Untersuchungen werden.

## **4.8 Die erfolgreiche Ablation**

Zu guter Letzt ist die Auswirkung des Erfolgs bzw. Misserfolgs einer Ablation zu diskutieren. Genau wie in den Studien von Carbucicchio et al.<sup>12</sup> und Della Bella et al.<sup>84</sup> konnte nach Auswertung der prozeduralen Daten ein hochsignifikanter, direkter Zusammenhang zwischen dem primären Ablationserfolg, definiert durch das Ausbleiben jeglicher induzierbarer VTs, und dem Langzeitoutcome hergestellt werden.

Zu demselben Schluss kommt auch eine erst kürzlich erschienene Studie von Vergara et al.: hier lag die Ein-Jahres-Überlebensrate nach erfolgreicher Ablation bei 86,3%, bei Persistieren anderer VTs bei 72,9% und bei Persistieren klinisch relevanter VTs bei 51,2%.<sup>97</sup>

Die Wahrscheinlichkeit, den primären Endpunkt zu erreichen, lag in der vorliegenden Studie bei erfolgreicher Ablation um 71% ( $p=0,01$ ) höher als bei

nicht erfolgreicher Ablation. Außerdem überlebten nach einem Jahr 88,5% der erfolgreich Abladierten im Gegensatz zu nur 50% der ohne Erfolg Abladierten ( $p=0,01$ ) (vgl. Vergara et al.<sup>97</sup>). Das entspricht einer Risikoreduktion von 84%.

Setzte man nur die erfolgreich abladierten Patienten in Vergleich mit den konservativen Gruppen, zeigte sich ein Trend für eine 68% höhere Wahrscheinlichkeit nach einem Jahr zu überleben, als wenn nur Amiodaron appliziert wurde ( $p=0,07$ ), und eine um 66% erhöhte Wahrscheinlichkeit, wenn nur konservativ behandelt wurde ( $p=0,10$ ). Erfolglos abladierte Patienten hatten sogar weniger Chancen, den primären Endpunkt zu erreichen, als die konservativen Gruppen ( $p=0,03$  gegen Amiodaron,  $p=0,08$  gegen anderweitige konservative Therapie).

Es lässt sich also schlussfolgern, dass das Ausbleiben induzierbarer VTs oberstes Ziel einer Katheterablation sein sollte, da den Patienten sonst eine schlechte Prognose droht. Ob dies jedoch bei jedem Patienten realisierbar ist, hängt zum einen von dessen periprozeduralen Allgemeinzustand und zum anderen vom individuellen Substrat und der Möglichkeit dessen Ablation ab. In diesem Zusammenhang ist die Fortentwicklung der Kathetertechnologie abzuwarten und zu erforschen, ob ein präziseres Mapping sowie filigranere Steuermöglichkeiten von Ablationskathetern zu besseren Erfolgsraten führen könnten.

## 5. Limitationen

Zu den Limitationen der vorliegenden Arbeit ist allen voran die kleine Ablationsgruppe, die untersucht wurde, zu nennen. Dies ließ sich im Rahmen einer retrospektiven Studie nicht umgehen, da sich nur mit den vorliegenden Daten arbeiten ließ und keine neuen Daten erhoben werden konnten. Durch die geringe Stichprobenzahl wurde die Aussagekraft der Statistik gemindert und signifikante Werte wurden durch breite Konfidenzintervalle nur schwer erreicht. Dies wird bei der weiteren Unterteilung der Studienarme zur Subgruppenanalyse deutlich, da hier oft nur sehr geringe Patientenzahlen einer Gruppe zuzuordnen waren.

Auch war die Formulierung von strikten Ein- und Ausschlusskriterien sowie ein Matching der Patienten beider Gruppen nicht möglich, was sich im Nachhinein durch die Homogenität der Studiengruppen allerdings nicht als gravierend darstellte.

Die Programmierung der ICDs konnte ebenfalls nicht einheitlich vorgenommen werden, weswegen individuelle Therapieschemata mit unterschiedlicher Schwelle für ICD-Schockabgaben vorlagen.

Durch das Studiendesign unterlag des Weiteren das ES-Therapieregime der konservativen Gruppe auch keinem festen Protokoll, was die Vergleichbarkeit der Studienarme mindert.

Außerdem konnte keine randomisierte Aufteilung der Patienten in einen konservativen und einen interventionellen Studienarm erfolgen und so oblag die Aufteilung zum einen den behandelnden Ärzten und deren Einschätzung sowie letztendlich der Verfügbarkeit der Ablation. Diese war im Verlauf der Studie erst zu einem späteren Zeitpunkt in domo gegeben. Dadurch kam zum einen eine geringere Zahl an Ablationspatienten zustande, und zum anderen wurden Patienten, die vormals vielleicht eher konservativ behandelt und nicht an ein entsprechendes Zentrum überwiesen wurden, nun eher doch einer Ablation unterzogen.

Bei der Datenerhebung kann die computergestützte Suche nach Patienten mit ES eine mögliche Fehlerquelle gewesen sein, wobei ggf. Patienten mit ES durch das Suchraster gefallen sind. Aufgrund der weit gefassten Suche, die die Begriffe

„ICD“ und „VT“ enthielt und damit allein schon alle ICD- und VT-Patienten in die Vorauswahl brachte, scheint dies aber eher unwahrscheinlich.

Die manuelle Identifikation der ES-Patienten und das Ermitteln der Basisdaten in verschiedenen Patientensoftwares sowie evtl. fehlerhafte Arztbriefe von ex domo behandelten Patienten könnten in der Datenerhebung hingegen eher eine potenzielle Fehlerquelle dargestellt haben.

Daneben konnten die aktuelle NYHA-Klassifikation für Herzinsuffizienz und die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie nicht zuverlässig erhoben werden, da die ICD-Auslesungen nicht immer mit einer vollständigen kardiologischen Anamnese und Untersuchungsergebnissen verbunden waren.

Zuletzt ist die Tatsache anzubringen, dass die Ablationsgruppe gemäß ICD-Anamnese bereits einen längeren Krankheitsverlauf und häufigere Interventionen des Devices vorzuweisen hatte. Außerdem war die Nierenfunktion der Ablationsgruppe im Vergleich schlechter. Dies hat das Outcome dieser Gruppe vermutlich ins Negative verzerrt und den Stellenwert der Ablation in der Behandlung des ES augenscheinlich gemindert.

## 6. Schlussfolgerung

Der ES ist ein ernstzunehmendes Krankheitsbild, das ungeachtet seiner Ätiologie mit stark erhöhten Raten an Morbidität und Mortalität einhergeht. Das Auftreten dieses Phänomens ist oft nicht vorherzusehen.

In den vergangenen Jahren gewann die Katheterablation immer mehr an Bedeutung in der Behandlung des ES. In einarmigen Studien konnte die Effektivität und Sicherheit dieses Verfahrens mehrfach und einheitlich bestätigt werden, sodass es Einzug in die gängigen Leitlinien zur Behandlung von Kammertachykardien gehalten hat.

Zweiarmige Untersuchungen jedoch, die Vergleiche mit der reinen medikamentös-antiarrhythmischen Therapie anstellen, sind immer noch selten und erbringen durch unterschiedliche Fragestellungen, Studiendesigns, Patientencharakteristika und ES-Definitionen heterogene Ergebnisse.

Prospektiv randomisierte, kontrollierte Studien zum Stellenwert der Katheterablation bei ES fehlen noch gänzlich.

Die vorliegende retrospektive Fall-Kontroll-Studie hat 58 konservativ und 29 interventionell behandelte ES-Patienten in Hinsicht auf ereignisfreies Überleben, Mortalität, rezidivierende VTs, ES sowie ICD-Schocks innerhalb eines 365-tägigen Beobachtungszeitraums untersucht. Dabei entsprachen die Patientencharakteristika denen einschlägiger Vorstudien.

Es wurde beabsichtigt, einen Beitrag zu der spärlichen Datenlage zu leisten. Aus den Ergebnissen ließen sich folgende Schlüsse ziehen:

Die Katheterablation kann im Rahmen der Ausnahmesituation „ES“ komplikationsträchtig sein. In 81% der Fälle kann die Prozedur primär mit Erfolg durchgeführt und das Auftreten von interventionsbedürftigen VTs, ICD-Schockabgaben und ES-Rezidiven effektiv vermindert werden.

Die Katheterablation ist bei primärem Erfolg mit einer etwa 70% höheren Wahrscheinlichkeit für Überleben innerhalb des Folgejahres verbunden, im Gegensatz zur ausschließlichen Behandlung mit Amiodaron.

Außerdem stellt eine Amiodaronmedikation vor ES einen negativen prognostischen Indikator dar, weswegen eine frühzeitige Ablation bei rezidivierenden VTs immer in Betracht zu ziehen ist und eine Ausreizung der Amiodarontherapie möglichst vermieden werden sollte. Ein weiteres Argument

für eine Ablation in frühen Krankheitsstadien besteht in der Tatsache, dass Ejektionsfraktionen unter 30% ein Prädiktor für erhöhte Mortalität sind.

Schlussendlich ist die Katheterablation keinesfalls der klassischen Antiarrhythmikatherapie mit Amiodaron unterlegen und kann bei Erfolg eine signifikante Mortalitätsreduktion im Vergleich zu dieser erzielen. Angesichts dessen, dass eine Amiodaronmedikation auch mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen verbunden sein kann, ist sie eine Behandlungsmöglichkeit, die man Patienten unter gegebenen Bedingungen anbieten und durchaus empfehlen sollte.

## **7. Zusammenfassung**

### **7.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache**

#### **Hintergrund**

Die Therapie des elektrischen Sturms (ES), d.h.  $\geq 3$  ICD-Therapieabgaben wegen ventrikulärer Tachyarrhythmien (VT) innerhalb von 24 Stunden, besteht in der Beseitigung potenzieller reversibler Ursachen, der Gabe von Antiarrhythmika oder der Katheterablation (CA).

Ziel der Untersuchung war es, die unterschiedlichen Therapien des ES in Bezug auf Erfolg und Sicherheit zu analysieren.

#### **Methoden**

Alle ICD-Patienten, die zwischen 2000 und 2015 mit ES am Cardioangiologischen Centrum Bethanien behandelt wurden, wurden in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Mittels elektronischer Datenbanksuche wurden potenzielle Patienten identifiziert und anhand der Krankenakte und der ICD-Auslesungen selektiert.

Neben demographischen Parametern wurden die prozeduralen Variablen der Ablationen analysiert. Alle CA wurden mit Hilfe eines 3D-Mappingsystems durchgeführt. Der Erfolg der CA wurde definiert als Nicht-Induzierbarkeit von VT durch programmierte Elektrostimulation von RVA und RVOT mit 2 Basiszykluslängen (510/440ms) und Ankopplung von bis zu 3 Extrastimuli bis zur jeweiligen Refraktärzeit.

Die Patienten wurden alle 6 Monate untersucht und der ICD-Speicher ausgelesen.

Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben ohne adäquate ICD-Interventionen oder ES in einem Zeitraum von 12 Monaten nach Therapie des ES.

#### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 87 Patienten (mittleres Alter  $71 \pm 9,6$  Jahre; 89% männlich; LVEF  $34,1\% \pm 13,3\%$ ) eingeschlossen, davon 58 konservativ und 29 per CA behandelt.

Die ICD-Implantation der Patienten in der CA-Gruppe lag länger zurück als die in der konservativen Gruppe (1868 Tage vs. 905 Tage;  $p = 0,0009$ ).

Die CA war bei 26 Patienten (3 Therapieversager der kons. Gruppe einbezogen) erfolgreich. Dabei wurden im Mittel  $2,6 \pm 1,8$  VT abladiert. Hierzu war in 16,2% ein epikardiales Vorgehen notwendig. Die Prozeduren dauerten  $153 \pm 47,5$  min.

In der konservativen Gruppe hatten 15 (25,9%) Patienten eine reversible Ursache für den ES (Ischämie, Elektrolytstörung), außerdem wurden 34 (58,6%) mit Antiarrhythmika behandelt, davon 28 (48,3%) mit Amiodaron.

Der primäre Endpunkt wurde von 19 (32,8%) Patienten der konservativen und 13 (44,8%) der CA Gruppe erreicht ( $p = 0,35$ ).

Es ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede bzgl. der einzelnen Endpunkte Tod, VT-, ES- oder ICD-Schockrezidiv.

Im Falle einer erfolgreichen CA wurde der primäre Endpunkt signifikant häufiger erreicht (46,2% vs. 16,7%;  $p = 0,01$ ; HR = 0,29; CI 0,11-0,75). Die Wahrscheinlichkeit das erste Jahr nach CA zu überleben war um 84% höher (88,5% vs. 50%;  $p = 0,01$ ; HR = 0,16; CI 0,04-0,65).

Im Falle einer erfolgreichen CA ist die Wahrscheinlichkeit für das Überleben gegenüber einer Amiodarontherapie um 70% höher (88,5% vs. 64,3%;  $p = 0,07$ ; HR = 0,30; CI 0,09-1,04).

### **Schlussfolgerung**

Patienten mit einem ES können primär zu 81,3% mit einer CA erfolgreich behandelt werden. Wenn alle VT durch die CA eliminiert werden können, ist die CA einer konservativen Therapie mit Amiodaron in Hinblick auf das Überleben um 70% überlegen.

## **7.2 Zusammenfassung in englischer Sprache**

### **Background**

The therapy of an electrical storm (ES), i.e.  $\geq 3$  ICD-therapies due to ventricular tachycardia (VT) within 24h, consists in the management of reversible causes, administration of anti-arrhythmic drugs (AAD) or catheter ablation (CA).

Aim of this study was to analyse different therapy modes regarding success and safety.

### **Methods**

All ICD-patients who received therapy at Cardioangiological Center Bethanien between 2000 and 2015 were included in the retrospective analysis. By means of an electronic database search, eligible patients were identified and selected by reviewing their patient history and ICD-recordings.

Beside demographic parameters, procedural variables of CA's were examined.

All CA's were conducted using 3D-mapping systems. Success was defined as non-inducibility of VT by programmed electrostimulation from RVA and RVOT with 2 basic drive cycles (510/440msec) and up to 3 extra stimuli.

After ES-therapy, patients were examined and ICD-recordings were checked every 3-6 months.

Primary endpoint was defined as event-free survival without adequate ICD-interventions or ES within a period of 12 months post ES-therapy.

### **Results**

87 patients (age  $71 \pm 9.6$ , LVEF  $34.1 \pm 13.3\%$ ) were included, 58 of which received conservative treatment and 29 CA.

In the CA-group time from ICD-implantation to ES was significantly longer than in the conservative group (1868 vs. 905 days;  $p = 0.0009$ ).

CA was successful in 26 patients (including 3 patients with therapy failure from conservative group). On average  $2.6 \pm 1.8$  VT's were eliminated. In 16.2% of procedures, epicardial access was necessary. Procedures took an average of  $153 \pm 47.5$  min.

In the conservative group 15 (25.9%) patients presented with reversible causes for ES (ischemia, electrolyte imbalance) and 34 (58.6%) received AAD, 28 (48.3%) thereof amiodarone.

Primary endpoint was reached by 19 (32.8%) patients of the conservative group and 13 (44.8%) patients of the CA group ( $p=0.35$ )

No difference was found concerning the separate endpoints death, recurrence of VT, ES or ICD-shock.

In case of successful CA, the primary endpoint was reached significantly more often (46.2% vs. 16.7%;  $p=0.01$ ; HR=0.29; CI 0.11-0.75) and probability of 1-year-survival was 84% higher (88.5% vs, 50%;  $p=0.01$ ; HR=0.16; CI 0.04-0.65). Probability of 1-year-survival was 70% higher in successfully ablated patients than in those receiving amiodarone (88.5% vs. 64.3%;  $p=0.07$ ; HR=0.30; CI 0.09-1.04).

## **Conclusion**

81.3% of patients presenting with ES may be ablated successfully. Concerning survival, CA is superior to amiodarone by 70%, if all VT's are successfully eliminated.

## Literaturverzeichnis

1. Erdmann E. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.  
<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-16481-1>.
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(26):1933-1940.  
doi:10.1056/NEJM199612263352601.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-883. doi:10.1056/NEJMoa013474.
5. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: Analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*. 2009;120(22):2170-2176.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689.
6. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-2078. doi:10.1053/euhj.2000.2476.
7. Israel CW, Barold SS. Electrical storm in patients with an implanted defibrillator: A matter of definition. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007;12(4):375-382. doi:10.1111/j.1542-474X.2007.00187.x.

8. Sagone A. Electrical Storm: Incidence, Prognosis and Therapy. *J Atr Fibrillation*. 2015;8(4):1150. doi:10.4022/jafib.1150.
9. Kowey PR, Levine JH, Herre JM, et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Intravenous Amiodarone and Bretylium in the Treatment of Patients With Recurrent, Hemodynamically Destabilizing Ventricular Tachycardia or Fibrillation. *Circulation*. 1995;92(11):3255-3263. doi:10.1161/01.CIR.92.11.3255.
10. Verma A, Kilicaslan F, Marrouche NF, et al. Prevalence, predictors, and mortality significance of the causative arrhythmia in patients with electrical storm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(11):1265-1270. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.04352.x.
11. Stuber T, Eigenmann C, Delacrétaiz E. Characteristics and relevance of clustering ventricular arrhythmias in defibrillator recipients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(7):702-707. doi:10.1111/j.1540-8159.2005.00153.x.
12. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*. 2008;117(4):462-469. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.686534.
13. Conti S, Pala S, Biagioli V, et al. Electrical storm: A clinical and electrophysiological overview. *World J Cardiol*. 2015;7(9):555-561. doi:10.4330/wjc.v7.i9.555.
14. Credner SC, Klingenberg T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(7):1909-1915. doi:10.1016/S0735-1097(98)00495-1.
15. Exner DV, Pinski SL, Wyse DG, et al. Electrical Storm Presages Nonsudden Death: The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *Circulation*. 2001;103(16):2066-2071. doi:10.1161/01.CIR.103.16.2066.
16. Greene M, Newman D, Geist M, Paquette M, Heng D, Dorian P. Is electrical storm in ICD patients the sign of a dying heart? Outcome of patients with clusters of ventricular tachyarrhythmias. *Europace*. 2000;2(3):263-269. doi:10.1053/eupc.2000.0104.

17. Izquierdo M, Ruiz-Granell R, Ferrero A, et al. Ablation or conservative management of electrical storm due to monomorphic ventricular tachycardia: Differences in outcome. *Europace*. 2012;14(12):1734-1739. doi:10.1093/europace/eus186.
18. Kozeluhova M, Peichl P, Cihak R, et al. Catheter ablation of electrical storm in patients with structural heart disease. *Europace*. 2011;13(1):109-113. doi:10.1093/europace/euq364.
19. Rivard L, Andrade J. Innovative Approaches to Arrhythmic Storm: The Growing Role of Interventional Procedures. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):44-50. doi:10.1016/j.cjca.2016.10.028.
20. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*. 2016;375(2):111-121. doi:10.1056/NEJMoa1513614.
21. Deneke T, Shin D-i, Lawo T, et al. Catheter ablation of electrical storm in a collaborative hospital network. *Am J Cardiol*. 2011;108(2):233-239. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.030.
22. Hohnloser SH, Al-Khalidi HR, Pratt CM, et al. Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: Incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial. *Eur Heart J*. 2006;27(24):3027-3032. doi:10.1093/eurheartj/ehl276.
23. Lemery R. Interventional treatment of ventricular tachycardia and electrical storm: From ablation of substrate and triggers to autonomic modulation by renal denervation. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):547-548. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.024.
24. Ooi SL, He H-G, Dong Y, Wang W. Perceptions and experiences of patients living with implantable cardioverter defibrillators: A systematic review and meta-synthesis. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):160. doi:10.1186/s12955-016-0561-0.
25. Magyar-Russell G, Thombs BD, Cai JX, et al. The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2011;71(4):223-231. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.02.014.
26. Hoogwegt MT, Kupper N, Theuns DAMJ, Zijlstra WP, Jordaens L, Pedersen SS. Undertreatment of anxiety and depression in patients with an

- implantable cardioverter-defibrillator: Impact on health status. *Health Psychol.* 2012;31(6):745-753. doi:10.1037/a0028018.
27. Santomauro M, Duilio C, Tecchia LB, et al. La gestione della tempesta aritmica nel paziente portatore di defibrillatore impiantabile. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010;11(10 Suppl 1):37S-41S.
28. WILSON CM, ALLEN JD, BRIDGES JB, Adgey AA. Death and damage caused by multiple direct current shocks: Studies in an animal model. *Eur Heart J.* 1988;9(11):1257-1265.
29. Brigadeau F, Kouakam C, Klug D, et al. Clinical predictors and prognostic significance of electrical storm in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J.* 2006;27(6):700-707. doi:10.1093/eurheartj/ehi726.
30. Pacifico A, Ferlic LL, Cedillo-Salazar FR, Nasir N, Doyle TK, Henry PD. Shocks as predictors of survival in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Journal of the American College of Cardiology.* 1999;34(1):204-210.
31. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1009-1017. doi:10.1056/NEJMoa071098.
32. Gatzoulis KA, Andrikopoulos GK, Apostolopoulos T, et al. Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *Europace.* 2005;7(2):184-192. doi:10.1016/j.eupc.2005.01.003.
33. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: A MADIT-II substudy. *Heart Rhythm.* 2007;4(11):1395-1402. doi:10.1016/j.hrthm.2007.07.013.
34. The Antiarrhythmics versus 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(22):1576-1583. doi:10.1056/NEJM199711273372202.
35. Moss AJ. MADIT-I and MADIT-II. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(9 Suppl):S96-8.

36. Guerra F, Shkoza M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: A meta-analysis. *Europace*. 2014;16(3):347-353. doi:10.1093/europace/eut304.
37. Simons GR, Klein GJ, Natale A. Ventricular tachycardia: Pathophysiology and radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(2 Pt 2):534-551.
38. Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B, eds. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: A Practical Approach*. Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt; 2006. <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10144895>.
39. Herold G. *Innere Medizin 2015: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl; 2015.
40. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
41. Schmidt B, Tang M, Chun KRJ, et al. Left bundle branch-Purkinje system in patients with bundle branch reentrant tachycardia: Lessons from catheter ablation and electroanatomic mapping. *Heart Rhythm*. 2009;6(1):51-58. doi:10.1016/j.hrthm.2008.09.028.
42. Polovina MM, Vukicevic M, Banko B, Lip GYH, Potpara TS. Brugada syndrome: A general cardiologist's perspective. *Eur J Intern Med*. 2017. doi:10.1016/j.ejim.2017.06.019.
43. Trappe H-J, Schuster H-P. *EKG-Kurs für Isabel*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
44. Wellens HJ. ELECTROPHYSIOLOGY: Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. *Heart*. 2001;86(5):579-585. doi:10.1136/heart.86.5.579.
45. Choudhuri I, Pinninti M, Marwali MR, Sra J, Akhtar M. Polymorphic ventricular tachycardia-part I: Structural heart disease and acquired causes. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(11):463-496. doi:10.1016/j.cpcardiol.2013.07.001.
46. Wijnmaalen AP, Schalij MJ, Thüsen JH von der, Klautz RJM, Zeppenfeld K. Early reperfusion during acute myocardial infarction affects ventricular tachycardia characteristics and the chronic electroanatomic and histological

- substrate. *Circulation*. 2010;121(17):1887-1895.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891242.
47. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2012;307(2):157-164.  
doi:10.1001/jama.2011.1967.
48. Williams ES, Viswanathan MN. Current and emerging antiarrhythmic drug therapy for ventricular tachycardia. *Cardiol Ther*. 2013;2(1):27-46.  
doi:10.1007/s40119-013-0012-5.
49. Aktories K, Forth W. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript]*. 11. überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2013.  
<http://www.sciencedirect.com/science/book/9783437425233>.
50. Rydén L, Ariniago R, Arnman K, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med*. 1983;308(11):614-618. doi:10.1056/NEJM198303173081102.
51. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
52. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622-1632. doi:10.1016/S0140-6736(05)67661-1.
53. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute  $\beta$ -blocker therapy: Results from the American College of Cardiology's NCDR(®). *Am Heart J*. 2011;161(5):864-870. doi:10.1016/j.ahj.2011.01.006.
54. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol*. 1984;24(4):129-147.
55. Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky MA. Quantitative Overview of Randomized Trials of Amiodarone to Prevent Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 1997;96(9):2823-2829. doi:10.1161/01.CIR.96.9.2823.

56. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30(10):1245-1253. doi:10.1093/eurheartj/ehp100.
57. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-237. doi:10.1056/NEJMoa043399.
58. Bouitrie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: Analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation*. 1999;99(17):2268-2275.
59. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: The OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295(2):165-171. doi:10.1001/jama.295.2.165.
60. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet*. 1996;348(9019):7-12.
61. Felser A, Blum K, Lindinger PW, Bouitbir J, Krähenbühl S. Mechanisms of hepatocellular toxicity associated with dronedarone--a comparison to amiodarone. *Toxicol Sci*. 2013;131(2):480-490. doi:10.1093/toxsci/kfs298.
62. Klein HU, Reek S. The MUSTT study: Evaluating testing and treatment. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000;4 Suppl 1:45-50.
63. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-1338. doi:10.1056/NEJMoa0906431.
64. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748-754.
65. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297-1302.

66. van der Heijden AC, Borleffs CJW, Buiten MS, et al. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1169-1176. doi:10.1016/j.hrthm.2015.02.035.
67. Morady F, Frank R, Kou WH, et al. Identification and catheter ablation of a zone of slow conduction in the reentrant circuit of ventricular tachycardia in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;11(4):775-782. doi:10.1016/0735-1097(88)90211-2.
68. Santangeli P, Di Biase L, Lakkireddy D, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Safety and feasibility. *Heart Rhythm*. 2010;7(8):1036-1042. doi:10.1016/j.hrthm.2010.05.022.
69. Cano O, Hutchinson M, Lin D, et al. Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(9):799-808. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.032.
70. Bai R, Di Biase L, Shivkumar K, et al. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4):478-485. doi:10.1161/CIRCEP.111.963066.
71. Schneider C. *Das EPU-Labor: Einführung in die invasive elektrophysiologische Untersuchung*. Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt; 2005.  
<http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10183155>.
72. Nazer B, Gerstenfeld EP. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with post-infarction cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2014;44(4):210-217. doi:10.4070/kcj.2014.44.4.210.
73. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: Developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of

- Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*. 2009;6(6):886-933. doi:10.1016/j.hrthm.2009.04.030.
74. Mountantonakis SE, Park RE, Frankel DS, et al. Relationship between voltage map "channels" and the location of critical isthmus sites in patients with post-infarction cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(20):2088-2095. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.031.
75. Hsia HH, Lin D, Sauer WH, Callans DJ, Marchlinski FE. Relationship of late potentials to the ventricular tachycardia circuit defined by entrainment. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;26(1):21-29. doi:10.1007/s10840-009-9421-8.
76. Bogun F, Good E, Reich S, et al. Isolated potentials during sinus rhythm and pace-mapping within scars as guides for ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(10):2013-2019. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.062.
77. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, et al. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(2):132-141. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.044.
78. Schmidt B, Chun KRJ, Baensch D, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: Epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1746-1752. doi:10.1016/j.hrthm.2010.08.010.
79. Jaïs P, Maury P, Khairy P, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: A new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012;125(18):2184-2196. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043216.
80. Calkins H, Epstein A, Packer D, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: Results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(7):1905-1914.

81. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: The multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation*. 2008;118(25):2773-2782. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.788604.
82. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, et al. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: Results of the prospective multicenter Euro-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(1):47-53. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01563.x.
83. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: Results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation*. 2014;129(7):728-736. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003063.
84. Della Bella P, Baratto F, Tsiachris D, et al. Management of ventricular tachycardia in the setting of a dedicated unit for the treatment of complex ventricular arrhythmias: Long-term outcome after ablation. *Circulation*. 2013;127(13):1359-1368. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000872.
85. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2657-2665. doi:10.1056/NEJMoa065457.
86. Kuck K-H, Schaumann A, Eckardt L, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9708):31-40. doi:10.1016/S0140-6736(09)61755-4.
87. Sorajja D, Munger TM, Shen W-K. Optimal antiarrhythmic drug therapy for electrical storm. *J Biomed Res*. 2015;29(1):20-34. doi:10.7555/JBR.29.20140147.
88. Manz M, Jung W, Lüderitz B. Einfluss von Magnesium auf anhaltende ventrikuläre Tachykardien. *Herz*. 1997;22 Suppl 1:51-55.
89. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Patients treated with catheter ablation for ventricular tachycardia after an ICD shock have lower long-term rates of death and heart failure hospitalization than do patients treated with

- medical management only. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):533-540.  
doi:10.1016/j.hrthm.2013.12.014.
90. Ackermann H. *Biometrie*. 3., überarb. und aktualisierte Aufl. Hochheim: epsilon-Verl; 1999.
91. Held L, Rufibach K, Seifert B. *Medizinische Statistik: Konzepte, Methoden, Anwendungen*. München: Pearson; 2013. Always learning.
92. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-1463. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
93. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
94. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):532-540.  
doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964700.
95. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387.
96. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):736-742.
97. Vergara P, Tung R, Vaseghi M, et al. Successful ventricular tachycardia ablation in patients with electrical storm reduces recurrences and improves survival. *Heart Rhythm*. 2018;15(1):48-55. doi:10.1016/j.hrthm.2017.08.022.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Vor- und Zuname: Daniel Blasinger  
Geburtstag: 10.06.1992  
Geburtsort: Kitzingen  
Heimatanschrift: Adalbert-Stifter-Straße 18, 97318 Kitzingen  
Wohnanschrift: Hegelstraße 4, 60316 Frankfurt am Main  
Telefon: 09321-31672  
Mobil: 0176-64648189  
Email: d.blasinger@hotmail.de  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulische Ausbildung

September 1998 - Juli 2002 Volksschule Kitzingen-Siedlung  
September 2002 - Mai 2011 Armin-Knab-Gymnasium Kitzingen

### Universitäre Laufbahn

September 2011 - Januar 2012 北京语言大学  
Beijing Language and Culture University,  
Studium der chinesischen Sprache

April 2012 - Juli 2012 Julius-Maximilians-Universität Würzburg,  
Studiengang Modern China

Oktober 2012 - Juli 2019 Goethe-Universität Frankfurt am Main,  
Studium der Humanmedizin,  
*September 2014: 1. Staatsexamen,*  
*April 2018: 2. Staatsexamen,*  
*Juni 2019: 3. Staatsexamen*

ab Dezember 2015 Cardioangiologisches Centrum Bethanien,  
Doktorand in der kardiologischen  
Elektrophysiologie

5. April 2018 Vorstellung der Ergebnisse der Dissertation  
im Rahmen der 84. Jahrestagung der DGK,  
Auszeichnung mit dem „Young Investigator  
Award: Herzrhythmusstörungen“

## **Famulaturen**

September 2015	Klinik Kitzinger Land, Allgemein- und Viszeralchirurgie
Januar 2016	Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Agaplesion Markus Krankenhaus Frankfurt, Kardiologie
Mai 2016	St. Josefs-Hospital Wiesbaden, Allgemein- und Viszeralchirurgie
Januar 2017	Praxis Dr. med. Kerstin Ehrlich, Frankfurt, Allgemeinmedizin
Oktober 2017	Universitätsklinikum Frankfurt, Neurologische Intensivmedizin

## **Sprachkenntnisse**

Deutsch	Muttersprache
Englisch	1. Fremdsprache, fließend
Latein	2. Fremdsprache, gute Kenntnisse, zertifiziert durch das „Kleine Latinum“
Französisch	3. Fremdsprache, fließend, zertifiziert durch das „DELF – Niveau B1“
Chinesisch (Mandarin)	4. Fremdsprache, fließend, zertifiziert durch den „汉语水平考试 — 中级 (优异)“, HSK – Intermediate (Outstanding)“
Spanisch	5. Fremdsprache, gute Kenntnisse

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)

## **Danksagung**

Allen voran gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Boris Schmidt, der mich als Doktorand annahm und mir ermöglichte, über dieses Thema zu promovieren. Er war für mich jederzeit erreichbar und stand mir mit Rat und Tat zur Seite. Danke für die ausgezeichnete Betreuung!

Weiterhin ein großes Dankeschön an meinen Zweitbetreuer Herrn Dr. med. Alexander Fürnkranz, der mir die grundlegenden Prinzipien der Elektrophysiologie mit größter Geduld nähergebracht hat und für Rückfragen stets ein offenes Ohr hatte.

Gleichermaßen bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Julian Chun sowie den Damen und Herren Dres. med. Britta Schulte-Hahn, Stefano Bordignon, Laura Perrotta, Daniela Dugo und Fabrizio Bologna. Ebenso danke ich dem gesamten pflegerischen Team im EPU-Labor, das mir für alle Fragen rund um die Elektrophysiologie und die Arbeit im Labor offenstand.

Ein besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Verena Urban, die mir in meiner Famulatur am CCB die Grundlagen der Echokardiographie vermittelt hat.

Allen anderen hier nicht erwähnten Mitarbeitern des CCB danke ich natürlich auch für die gemeinsame Zeit, die ich mit ihnen verbringen durfte. Ich habe mich zu jeder Zeit mehr als willkommen gefühlt.

Ebenso möchte ich mich bei Ananda, Andreas und Beatrice bedanken, die mit mir das Medizinstudium bestritten und mir immer motivierend zur Seite gestanden haben.

Zu guter Letzt gilt mein größter Dank meinen Eltern, Dr. med. Michael Georg und Gabriele Blasinger, die mich jederzeit unterstützt, gefördert und mir jegliche Möglichkeit zur persönlichen Entfaltung gegeben haben.

## **Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

### ***Der Elektrische Sturm:***

### ***Eine retrospektive Studie zum Vergleich von Katheterablation und medikamentöser Therapie bei Patienten mit Elektrischem Sturm im Rahmen Ventrikulärer Tachyarrhythmien***

am Cardioangiologischen Centrum Bethanien unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Boris Schmidt mit Unterstützung durch Dr. Alexander Fürnkranz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Eine Veröffentlichung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird noch angestrebt.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)