

**Diplomarbeit**

**Indikationen für und Erfahrungen mit dem Gebrauch  
des tragbaren Cardioverter Defibrillators bei  
PatientInnen mit hohem Risiko für plötzlichen Herztod –  
Erfahrungswerte eines tertiären Zentrums**

eingereicht von

**DI (FH) Christian Haider**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Kardiologie**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Daniel Scherr**

**Dr.med.univ. Martin Manninger-Wünscher**

Graz, am 26. Juli 2017

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 26.07.2017*

*Christian Haider eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, bedanken.

Allen voran möchte ich mich bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Daniel Scherr bedanken. Er stand mir als Betreuer stets geduldig mit Rat und Tat zur Seite und half mir auftretende Probleme zu meistern.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr.med.univ. Martin Manninger-Wünscher, der mit viel Engagement, Enthusiasmus, Ideen und Wissen meine Diplomarbeit als Zweitbetreuer begleitet hat.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Tanja Odeneg, BSc MSc die mich bei der Erstellung des Abstracts, bei der Beschaffung von Literatur und der Kommunikation mit Zoll Medical Corporation sehr unterstützt hat.

Ein besonderer Dank gilt auch dem Team der Fa. Zoll Medical Corporation, allen voran René Raepple, MSc, Horst-O. Esser und Walter Schweighofer, die mich mit den notwendigen Daten aus dem LifeVest®-Network und bei technischen Fragen tatkräftig unterstützt haben.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinem Studienkollegen und Freund Dr.med.univ. Florian Schmalzer für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein letzter und größter Dank gilt meiner Familie und meiner Freundin Petra, die mich in allen schwierigen Phasen beim Erstellen dieser Diplomarbeit, sowie während meiner gesamten Studienzzeit unermüdlich unterstützt und motiviert haben.

# Zusammenfassung

## Indikationen für und Erfahrungen mit dem Gebrauch des tragbaren Cardioverter Defibrillators bei PatientInnen mit hohem Risiko für plötzlichen Herztod – Erfahrungswerte eines tertiären Zentrums

**Einleitung:** Der tragbare Cardioverter Defibrillator (WCD, LifeVest®) stellt eine Möglichkeit zur externen Monitorisierung und Defibrillation bei PatientInnen mit hohem Risiko für plötzlichen Herztod dar, wenn das hohe Risiko potentiell reversibel oder eine ICD-Implantation derzeit nicht möglich ist. Mittlerweile existieren Guidelines für den Einsatz des WCD, diese basieren jedoch nicht auf randomisierten Studien, sondern auf ExpertInnenmeinungen und Registerdaten.

**Methoden:** Das Ziel dieser Studie war es, die Indikationen und Erfahrungen mit der Verwendung des WCD, seit der ersten Versorgung 2010 bis Mai 2015, in einem Tertiärzentrum zu beschreiben.

**Ergebnisse:** In den Jahren 2010 bis Mai 2015 wurden 41 PatientInnen (62±12 Jahre; 9 Frauen) mit einem WCD versorgt. Die mediane Tragedauer betrug 58 [1; 380] Tage. Die häufigsten Indikationen waren: Ischämische Kardiomyopathie mit kürzlich durchgeführter PCI/CABG (27%), Verzögerung der indizierten ICD-Implantation (27%), ICD assoziierte Infektion (22%), akute Myokarditis (12%), schwere neu diagnostizierte nichtischämische Kardiomyopathie (5%) und seltene andere Indikationen (7%). Bei 83% der PatientInnen ereignete sich im Vorfeld der WCD-Versorgung eine maligne Arrhythmie. Die mittlere LVEF betrug 40±15%, der mediane CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score 3 [2; 4]. Die mediane Compliance betrug 23,2h [0,4; 25,8]. Bezüglich der Compliance ergab sich kein Unterschied zwischen PatientInnen die kurzzeitig (<60 Tage) oder langfristig (≥60 Tage) mit einem WCD versorgt wurden (21h ± 5,5 vs. 18,5h ± 7,4; p=0,886). Drei PatientInnen (7,3%) erfuhren während der Tragezeit des WCDs VT/VF-Ereignisse. Alle erhielten eine adäquate Defibrillation mit Konversion in Sinusrhythmus und wurden anschließend einer ICD-Implantation unterzogen. Während der Versorgung traten keine inadäquaten WCD-Schockereignisse auf. Anschließend erfuhren insgesamt 71% der PatientInnen nach median 56 [3; 380] Tagen eine ICD-Implantation. Bei allen fünf PatientInnen mit Myokarditis konnte von einer darauffolgenden ICD-Implantation Abstand genommen werden.

**Schlussfolgerung:** Die Versorgung mit einem tragbaren Cardioverter Defibrillator stellt eine effektive und sichere Therapieoption für PatientInnen mit temporär erhöhten SCD-Risiko oder Überbrückung bis zur indizierten ICD-Implantation dar.

## Abstract

### Indications for and experience with the use of the wearable cardioverter defibrillator in patients at high risk for sudden cardiac death - A single center experience

**Introduction:** The wearable cardioverter defibrillator (WCD, LifeVest®) is an option for external monitoring and defibrillation in patients at high risk for sudden cardiac death (SCD) when this high risk may be reversible or an ICD implantation is currently not possible. Guidelines are available now, but are based on expert opinion or registry data and not on randomized trials.

**Methods:** The aim of this study was to describe the indications for and experience with the use of the WCD in a tertiary cardiology center since its first use in 2010 until May 2015.

**Results:** Between 2010 and May 2015 41 patients (62±12 years, 9 female) received a WCD for a median of 58 [1; 380] days. The most frequent indications were: Ischemic cardiomyopathy with recent PCI/CABG (27%), delay in indicated ICD implantation (27%), ICD associated infection (22%), acute myocarditis (12%), newly diagnosed severe non ischemic cardiomyopathy (5%) and rare other indications (7%). 83% of patients had already experienced a malignant arrhythmia prior to the WCD. Left ventricular ejection fraction was 40±15%, median CHA2DS2-VASc-Score 3 [2; 4]. The median compliance accounted for 23,2h [0,4; 25,8]. There was no difference in WCD compliance between patients wearing the WCD <60 days or ≥60 days (21h ± 5,5 vs. 18,5h ± 7,4; p=0,886). Three patients (7,3%) experienced VT/VF while wearing the WCD. They received appropriate WCD shocks and subsequently underwent ICD implantation. No inappropriate WCD shock occurred. Overall, 71% of WCD patients received an ICD after a median 56 [3; 380] days. None of the five patients with myocarditis required secondary ICD implantation.

**Conclusion:** The WCD is an effective and safe treatment option in patients temporarily at high risk for SCD or bridging until indicated ICD implantation.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Der plötzliche Herztod .....	1
1.2	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator .....	1
1.2.1	Limitationen und Probleme im Zusammenhang mit ICDs .....	3
1.3	Ziele der Diplomarbeit .....	6
2	Grundlagen und Studienlage zum WCD .....	8
2.1	Tragbarer Cardioverter Defibrillator (WCD) .....	8
2.1.1	Gerätebeschreibung .....	8
2.1.2	Erkennungsalgorithmus und programmierbare Parameter .....	10
2.1.3	Alarmsequenz für anhaltende VT- und VF-Ereignisse .....	12
2.2	Bisherige Datenlage zum tragbaren Cardioverter Defibrillator .....	14
2.2.1	Effektivität des WCD in der Behandlung ventrikulärer Tachyarrhythmien ..	14
2.2.2	Ausgewählte publizierte Registerdaten .....	15
2.2.3	Laufende randomisierte kontrollierte klinische Studien .....	18
2.2.4	Kosten und Kosteneffektivität .....	19
2.2.5	Akzeptierte/potentielle in der Literatur beschriebene WCD-Indikationen ...	20
2.2.6	Rezent veröfentlichte Guidelines zur Verwendung des tragbaren Cardioverter Defibrillators .....	28
2.2.7	Potentielle Probleme des WCD .....	29
3	Material und Methoden .....	32
3.1	Studiendesign .....	32
3.2	Definitionen .....	32
3.2.1	Arrhythmieepisoden .....	32
3.2.2	Compliance .....	33
3.3	Statistische Auswertung .....	34
4	Ergebnisse – Resultate .....	35
4.1	Baseline-PatientInnencharakteristika .....	35
4.2	WCD-Indikationen .....	39
4.3	Ergebnisse zur WCD-Verwendung und Compliance .....	42
4.4	Arrhythmie-Ereignisse, Schockabgaben, Effektivität und Mortalität während der WCD-Verwendung .....	45
4.5	Inadäquate Schockabgaben, Nebenwirkungen, Limitationen bedingt durch den WCD .....	46
4.6	Gründe für die Beendigung der WCD-Versorgung und Häufigkeit der ICD- Implantationen im Follow-Up .....	47
4.7	Fallbericht .....	49
5	Diskussion .....	51

5.1	Baseline-PatientInnencharakteristika .....	51
5.2	WCD-Indikationen .....	52
5.3	WCD-Verwendung und Compliance .....	53
5.4	Arrhythmie-Ereignisse, Schockabgaben, Effektivität und Mortalität .....	55
5.5	Inadäquate Schockabgaben, Nebenwirkungen, Limitationen bedingt durch den WCD.....	57
5.6	Gründe für die Beendigung der WCD-Versorgung und Häufigkeit der ICD- Implantationen im Follow-Up .....	58
5.7	Mögliche weiterführenden Perspektiven.....	62
5.8	Conclusio.....	62
6	Literaturverzeichnis.....	63

## Abkürzungen

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AED	Automatischer externer Defibrillator
aHT	Arterieller Hypertonus
ARVD	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
ATP	Antitachykardes Pacing
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Koronararterien-Bypass (coronary artery bypass graft)
ccTGA	Kongenital korrigierte Transposition großer Arterien
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HI	Herzinsuffizienz
HFrEF	Systolische Herzinsuffizienz (heart failure with reduced ejection fraction)
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HRS	Heart Rhythm Society
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
ICER	Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LE	Lebenserwartung
LQTS	Long-QT-Syndrom
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem (left ventrikular assist device)
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion (left ventricular ejection fraction)
MI	Myokardinfarkt
NICMP	Nichtischämische Kardiomyopathie
NYHA	New York Heart Association
PCI	Perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention)
PPCM	Post-Partum Kardiomyopathie
QALY	quality-adjusted life-year

RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (right ventricular outflow tract)
SCD	Plötzlicher Herztod (sudden cardiac death)
TdP	Torsade de Pointes Tachykardie
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VF	Kammerflattern/flimmern (ventricular fibrillation)
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VT	Ventrikuläre Tachykardie, Kammertachykardie
WCD	Tragbarer Cardioverter Defibrillator (wearable cardiover defibrillator)

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	LifeVest® 4000, Mit freundlicher Genehmigung von Zoll Medical Corporation.....	8
Abbildung 2:	Alarmsequenz VF-Ereignis, Mit freundlicher Genehmigung von Zoll Medical Corporation.....	13
Abbildung 3:	Altersverteilung der Gesamtkohorte; Histogramm.....	36
Abbildung 4:	Alter der PatientInnen anhand des zugrundeliegenden kardialen SCD-Risikos.....	36
Abbildung 5:	Häufigkeit des zugrundeliegenden kardialen SCD-Risikos.....	37
Abbildung 6:	LVEF anhand des zugrundeliegenden SCD-Risikos.....	38
Abbildung 7:	WCD-Indikationen; absolute und relative Häufigkeiten.....	39
Abbildung 8:	LVEF anhand der WCD-Indikationen.....	41
Abbildung 9:	Verteilung der PatientInnenzahl dargestellt anhand der Tragedauer; absolute und kumulierte Häufigkeiten.....	42
Abbildung 10:	Mediane Tragedauer für Gesamtkohorte, Frauen und Männer; Boxplot.....	42
Abbildung 11:	Compliance für kurzzeitige (<60 Tage) und langzeitige (≥60 Tage) WCD-Verwendung.....	43
Abbildung 12:	Tägliche Compliance anhand der Tragedauer pro PatientIn.....	44
Abbildung 13:	Gründe für das Ende der WCD-Therapie.....	47
Abbildung 14:	Anteil der ICD-Implantationen anhand der WCD-Indikationen.....	48
Abbildung 15:	EKG, erfolgreich therapierte VF-Episode.....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ausgewählte derzeit geltende ICD-Indikationen lt. ESC-Guidelines 2015 (12) .....	2
Tabelle 2:	Bedeutungen der Empfehlungs- u. Evidenzgrade (12) .....	2
Tabelle 3:	Akzeptierte/potentielle WCD-Indikationen (48, 49).....	20
Tabelle 4:	ESC-Guidelines 2015 zum Einsatz des WCD (12).....	28
Tabelle 5:	AHA-Empfehlungen 2016 zum Einsatz des WCD (69) .....	29
Tabelle 6:	Baseline-PatientInnencharakteristika .....	35
Tabelle 7:	Anteil der sekundärprophylaktischen Situation anhand des zugrundeliegenden kardialen SCD-Risikos .....	38
Tabelle 8:	WCD-Indikationen anhand des kardialen SCD-Risikos .....	40
Tabelle 9:	WCD-Verwendung anhand Geschlecht, Alter und WCD-Indikation .....	44
Tabelle 10:	Charakteristika der adäquat geschockten Patienten .....	46
Tabelle 11:	Tage bis zur ICD-Implantation anhand der WCD-Indikationen .....	49

# 1 Einleitung

Diese Diplomarbeit befasst sich mit dem Einsatz des tragbaren Cardioverter Defibrillators an der klinischen Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universität Graz. Unter diesem Kapitel sollen einleitend die theoretischen Grundlagen für die mögliche Notwendigkeit eines solchen Gerätes beschrieben werden.

## 1.1 Der plötzliche Herztod

Der plötzliche Herztod (sudden cardiac death, SCD) ist die Ursache für 50% der kardial bedingten Todesfälle, wobei der Großteil auf rhythmusbedingte Ereignisse zurückzuführen ist.(1-3) SCD ist für >300.000 Todesfälle/Jahr in den USA (4), 81/100.000 Todesfälle/Jahr in Deutschland (5) bzw. ca. 15.000 Todesfälle/Jahr in Österreich verantwortlich. Der größte Anteil dieser Todesfälle ereignet sich hierbei in „low-risk“ Populationen, wo Screening oder prophylaktische Interventionen nicht praktikabel erscheinen. Jedoch ist die Inzidenz für plötzlichen Herztod in den „high-risk“ Populationen um ein vielfaches höher. In diese Hochrisikogruppe fallen zum Beispiel PatientInnen mit Herzinsuffizienz (HI), reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction (left ventricular ejection fraction, LVEF  $\leq 35\%$ ), bereits aufgetretenem Herzstillstand, Zustand nach ventrikulärer Tachykardie (VT) oder Kammerflimmern (ventricular fibrillation, VF) und PatientInnen nach Myokardinfarkt (MI) mit reduzierter LVEF.(6, 7)

## 1.2 Implantierbarer Cardioverter Defibrillator

Zum Schutz vor dem plötzlichen Herztod in den Hochrisikopopulationen, sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention, hat sich der implantierbare Cardioverter Defibrillator (ICD) in randomisierten Studien als effektive und sichere Langzeitprophylaxe des SCD etabliert. Darüber hinaus wurde ein Vorteil im Langzeitüberleben belegt.(8-11) Nichtsdestotrotz ist der Einsatz von ICDs nicht ohne Probleme bzw. Risiken und sollte wegen der Invasivität des Eingriffes PatientInnen mit permanentem SCD-Risiko und gesicherter Indikation vorbehalten sein.

In Tabelle 1 sind ausgewählte geltende ICD-Indikationen laut ESC-Guidelines 2015 (European Society of Cardiology) aufgelistet. Die Bedeutungen der Empfehlungs- und Evidenzgrade werden in Tabelle 2 beschrieben.(12)

Sekundärprophylaktisch	Empf.-grad	Evidenz-grad
ICD-Implantation empfohlen bei dokumentierter VF oder hämodynamisch wirksamer VT ohne reversibler Ursache od. außerhalb 48h nach MI, optimaler pharmakologischen Therapie u. Überlebenserwartung >1 Jahr.	<b>I</b>	<b>A</b>
ICD-Implantation erwogen bei rezidivierenden anhaltenden VTs (nicht innerhalb von 48h nach MI), optimaler pharmakologischen Therapie, normaler LVEF u. Überlebenserwartung >1 Jahr	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Primärprophylaktisch		
ICD-Implantation empfohlen mindestens 6 Wochen nach MI mit LVEF ≤35% und NYHA Klasse II od. III, optimaler pharmakologischen Therapie u. Überlebenswahrscheinlichkeit >1 Jahr	<b>I</b>	<b>A</b>
ICD-Implantation empfohlen bei NICMP mit LVEF ≤35% und NYHA Klasse II od. III, >3 Monate optimaler pharmakologischen Therapie u. Überlebenswahrscheinlichkeit >1 Jahr	<b>I</b>	<b>B</b>

**Tabelle 1: Ausgewählte derzeit geltende ICD-Indikationen lt. ESC-Guidelines 2015 (12)**

Empfehlungsgrade	
<b>I</b>	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapie oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
<b>II</b>	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über Nutzen/Effektivität einer Therapie oder einer diagnostischen Maßnahme
<b>IIa</b>	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
<b>IIb</b>	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
<b>III</b>	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapie oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nützlich oder heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann
Evidenzgrade	
<b>A</b>	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen
<b>B</b>	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
<b>C</b>	Konsensusmeinung von ExpertInnen und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

**Tabelle 2: Bedeutungen der Empfehlungs- u. Evidenzgrade (12)**

### **1.2.1 Limitationen und Probleme im Zusammenhang mit ICDs**

Aus den derzeit existierenden Guidelines für ICD-Implantationen ergeben sich aber auch Gruppen von PatientInnen, die eventuell von einer automatischen Defibrillation profitieren würden, aber zur Zeit des ersten klinischen Kontakts keine geeigneten KandidatInnen für eine Implantierung eines ICD darstellen.(12, 13)

#### **Temporäre Kontraindikation für eine ICD-Implantation**

Die erste Gruppe beinhaltet jenen PatientInnen, die temporäre Kontraindikationen für eine ICD-Implantation aufweisen, zum Beispiel PatientInnen mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion  $\leq 35\%$  innerhalb 40 Tage nach Myokardinfarkt, 90 Tage nach Revaskularisierung (PCI, CABG) und 90 Tage nach neu diagnostizierter nichtischämischer Kardiomyopathie (NICMP). Diese Populationen wurden in den großen Einführungsstudien zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes ausgeschlossen (MADIT, MADIT II, MUSTT, SCD-HeFT).(8, 9, 11, 14) Eine hochgradig reduzierte LVEF ist ein wichtiger SCD-Risikofaktor. In der VALIANT Studie lag das SCD-Risiko innerhalb der ersten sechs Monate nach Myokardinfarkt bei sieben Prozent. Die höchste Inzidenz an SCD-Ereignissen hatten PatientInnen mit einer LVEF  $\leq 30\%$  von 2,3%, innerhalb des ersten Monats nach MI.(15) Diese Erkenntnisse decken sich mit der Studie von Epstein et al. aus dem Jahr 2013. Hierbei wurden PatientInnen nach Myokardinfarkt mit einem tragbaren Cardioverter Defibrillator (wearable cardioverter defibrillator, WCD) versorgt und 75% der adäquaten Schocks innerhalb der ersten 30 Tage abgegeben, 96% innerhalb 90 Tagen. Die durchschnittliche LVEF bei diesen PatientInnen lag bei 23,8%. Insgesamt erhielten 1,6% der PatientInnen einen adäquaten Defibrillationsschock.(16)

Trotz des erhöhten SCD-Risikos wurde in randomisierten Studien jedoch dargelegt, dass die frühe ICD-Implantation nach Myokardinfarkt keine Vorteile im Gesamtüberleben brachte. Die geringere Zahl an arrhythmiebedingten Todesfällen wurde durch eine höhere Zahl an nicht rhythmusbedingten Todesfällen wieder aufgewogen.(17, 18) Dieses Paradox ist nicht einfach zu erklären. Ein möglicher Ansatz besteht in der Konversionstheorie, die besagt, dass die verhinderten Todesfälle durch SCD bei PatientInnen mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion nach Myokardinfarkt dann am Fortschreiten der Herzinsuffizienz versterben.(19) Des Weiteren belegen Studiendaten, dass die linksventrikuläre Pumpfunktion einer Besserung unterliegen kann. In der REFINE Studie kam es zur Verbesserung der LVEF um 19% innerhalb der ersten acht Wochen nach

Myokardinfarkt.(20) Darüber hinaus demonstrierten 43% von PatientInnen mit akuter Herzinsuffizienz <6 Monate und einer LVEF  $\leq 30\%$  eine fast vollständige Wiederherstellung der normalen Ventrikelfunktion innerhalb von sechs Monaten der Evaluation, womit sich eine ICD-Implantation darauffolgend als unnötig erwies.(21) Da die frühe ICD-Implantation keinen Vorteil in der Mortalität bringt und die Aussicht auf Verbesserung der linksventrikulären Funktion vorhanden ist, womit das Substrat für eine ICD-Indikation verloren geht, entsteht eine Lücke in der PatientInnenversorgung. In der Zeit der Risikoabschätzung und Optimierung der medikamentösen Therapie scheint es dennoch nötig, PatientInnen vor dem plötzlichen Herztod zu schützen.

### **Potentiell reversibles SCD-Risiko**

Die nächste Gruppe beinhaltet PatientInnen mit einem potentiell reversiblen Risiko für plötzlichen Herztod. Hierunter fallen exemplarisch PatientInnen mit Myokarditis oder Post-Partum Kardiomyopathie. Eine Herzinsuffizienz Klasse NYHA III-IV und LVEF <45% ist nicht selten vergesellschaftet mit einer Myokarditis. In einer Kohorte von 181 PatientInnen mit Myokarditis starben 13 an plötzlichem Herztod. Die höchste Mortalität bestand in den ersten 18 Monaten nach Hospitalisierung.(22) Die Post-Partum Kardiomyopathie ist eine seltene Erkrankung und tritt bei 1:1.500 - 1:3.000 der Geburten auf. Die Linksventrikelfunktion kann dadurch hochgradig eingeschränkt sein, eine vollständige Erholung innerhalb von sechs Monaten ist aber in rund 50% der Fälle beschrieben. Bis zu 38% der Todesfälle bei Post-Partum Kardiomyopathie sind auf SCD zurückzuführen.(23) Da bei beiden Krankheiten eine vollständige Reversibilität möglich ist, erscheint es wichtig, unnötige ICD-Implantationen zu vermeiden aber dennoch die PatientInnen vor dem bestehenden Arrhythmierisiko zu bewahren und einer weiteren Risikostratifizierung zuzuführen.

### **Verzögerung in der ICD-Implantation**

Eine weitere Gruppe besteht aus PatientInnen mit bereits gesicherter ICD-Indikation, wobei sich die Implantation aber aus verschiedenen Gründen verzögert. Im klinischen Alltag können vielschichtige Verzögerungen auftreten. Zum einen wären Infektionen und andere Komorbiditäten der PatientInnen zu nennen, die eine Operation zum gegebenen Zeitpunkt unmöglich machen. Zum anderen kann es sich aber auch um Ressourcenmangel und Kapazitätsprobleme in der durchführenden Abteilung handeln. Bei

diesen HochrisikopatientInnen ist ein vorübergehender kontinuierlicher Schutz vor SCD-Ereignissen bis zur endgültigen ICD-Implantation unbedingt zu gewährleisten.

### **ICD assoziierte Komplikationen mit temporärer Explantation**

Darüber hinaus existiert ein maßgebliches Kollektiv an PatientInnen, bei denen es nach bereits bestehender ICD-Implantation zu ICD assoziierten Komplikationen kommt, die zu einer temporären Geräteexplantation führen müssen. Infektionen des ICD-Systems und ICD-Sondendefekte sind ernstzunehmende und häufige Probleme, die diese invasive und im Körper verbleibende Therapie mit sich bringen kann. Kürzlich beschrieben van der Heijden et al. 2015 die Gesamtinzidenz an ICD assoziierten Komplikationen mit 6% bei Infektionen und 18% bei Sondendefekten, in einem Follow-Up Zeitraum von zwölf Jahren.(24) Infektionen können sich nur auf die präparierte Gerätetasche beschränken, meistens jedoch ist das ganze System betroffen. Es können sich daraus schwerwiegende infektiöse Endokarditiden, systemische Infektionen bis hin zur Sepsis entwickeln.(25) Kann es bei diesen PatientInnen nicht zeitnah zu einer ICD-Reimplantation kommen, muss der Schutz vor arrhythmiebedingten Ereignissen jedenfalls gewährleistet bleiben.

In der klinischen Praxis stellt sich die Risikoabschätzung für ein permanent bestehenbleibendes Substrat für plötzliche arrhythmogene Ereignisse oft schwierig dar. Laut Daten von Al-Khatib et al. waren in den USA 23% aller implantierten ICDs zwischen den Jahren 2006 - 2009 nicht evidenzbasiert.(26) Davon wurden 40% zu früh nach Myokardinfarkt oder CABG implantiert und viele der PatientInnen erhielten bereits einen ICD bei neu diagnostizierter Herzinsuffizienz. Zusätzlich zeigte die MADIT-II Studie, dass nur etwa ein Drittel der ICD-PatientInnen adäquate Therapien gegen ventrikuläre Tachyarrhythmien, in einem Follow-Up Zeitraum von 4 Jahren, erhielten.(9) Dem gegenüber steht ein hoher Prozentsatz von bis zu 20% an inadäquaten Defibrillatorschocks bei zum Beispiel supraventrikulären Tachyarrhythmien.(24) Inadäquates ATP-Sensing oder Schockabgabe gehen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Alleine durch die Umprogrammierung der ICD-Parameter (Verzögerung der Therapieabgabe bzw. Erhöhung der Herzfrequenzschwelle) gegenüber der konventionellen Programmierung, konnten die Anzahl der inadäquaten Therapien und die Gesamtmortalität im Langzeitfollow-Up reduziert werden.(27)

Aufgrund dieser Erkenntnisse und Limitationen der Therapie mit ICDs lässt sich ableiten, dass der Nutzen dieser Geräte entscheidend von der Selektion der PatientInnen abhängig ist. Eines der wichtigsten Unterfangen ist es, unnötige ICD-Implantationen zu vermeiden. Der Schutz vor dem plötzlichen Herztod der PatientInnen in der Periode der laufenden Risikostratifizierung und die gegebenenfalls nötige Wartezeit für eine evidenzbasierte ICD-Versorgung muss aber auch in dieser Zeit gewährleistet werden. Daraus ergibt sich entweder die Möglichkeit, die PatientInnen während dieses Zeitraumes zu hospitalisieren und permanent zu monitorisieren oder der Einsatz eines tragbaren Cardioverter Defibrillators (wearable cardioverter defibrillator, WCD) mit dem die Entlassung aus dem stationären Setting möglich ist. Dieses Gerät erlaubt nichtinvasiv kontinuierliches EKG-Monitoring, Aufzeichnung von stattgehabten Rhythmusereignissen und im Falle von anhaltenden ventrikulären tachykarden Arrhythmien (mindestens 30 Sekunden) unverzüglich die Defibrillation, ohne Abhängig von Angehörigen oder anderer Personen zu sein. Die Überlegung automatische externe Defibrillatoren (AED) zur Überbrückung des SCD-Risikos einzusetzen, erliegt der Limitation der Abhängigkeit Dritter in Anwesenheit und Bedienung oder zusätzlich der oftmals mangelnden Erreichbarkeit dieser Geräte. Ist der Vorteil im Überleben zwar durch den Einsatz des AED an öffentlichen Plätzen gesichert, ereignen sich jedoch 75% der Herzstillstände zu Hause, möglicherweise alleine und ohne raschen Zugang zu einem AED. Das Outcome eines arrhythmiebedingten Herzstillstandes außerhalb des Krankenhauses ist nur dann befriedigend, wenn das Ereignis beobachtet wurde und die Defibrillation dementsprechend früh erfolgt.(28-32) Ein weiteres Indiz der Limitationen des AED zeigte die HAT Studie (Home Automated External Defibrillator Trial) auf, wobei der Einsatz eines Heim-AED dennoch keinen Überlebensvorteil, bei PatientInnen nach überlebten Myokardinfarkt, die keine KandidatInnen für eine ICD-Implantation waren, brachte.(33)

### **1.3 Ziele der Diplomarbeit**

Die Medizinische Universität Graz ist österreichweit das Zentrum mit den meisten Verschreibungen eines tragbaren Cardioverter Defibrillators (LifeVest®). Bisher gibt es nur wenige Studien über die genaue Indikationsstellung, Dauer der Behandlung oder Eventraten während der Versorgung mittels eines tragbaren Cardioverter Defibrillators.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie, die Erfahrungen an diesem Zentrum mit diesem Gerät strukturiert aufzuarbeiten und Indikationsstellungen, Schockabgaben (adäquat/inadäquat), erfolgreich verhinderte

Ereignisse und Komplikationen darzustellen. Einerseits um Aussagen zur Effektivität dieser Therapie zu treffen und andererseits um eventuell das Spektrum der bisher möglichen Indikationen für den Einsatz zu erweitern.

## 2 Grundlagen und Studienlage zum WCD

In diesem Kapitel sollen der tragbare Cardioverter Defibrillator beschrieben werden, sowie ausgewählte bisher veröffentlichte Daten zum Einsatz dieses Gerätes.

### 2.1 Tragbarer Cardioverter Defibrillator (WCD)

Das derzeit einzig am Markt erhältliche Gerät ist die LifeVest® entwickelt von der Firma Zoll Medical Corporation, Pittsburgh, USA. Dieses Gerät ist für die Verwendung bei erwachsenen PatientInnen zugelassen.

#### 2.1.1 Gerätebeschreibung

Das LifeVest®-System besteht aus einer Weste mit Elektrodengürtel und Vibrationseinheit die um den Brustkorb, etwa auf Höhe des Processus xyphoideus, angelegt wird und einer Monitoreinheit, die um die Hüfte oder an einem Schultergürtel getragen werden kann (Abbildung 1).

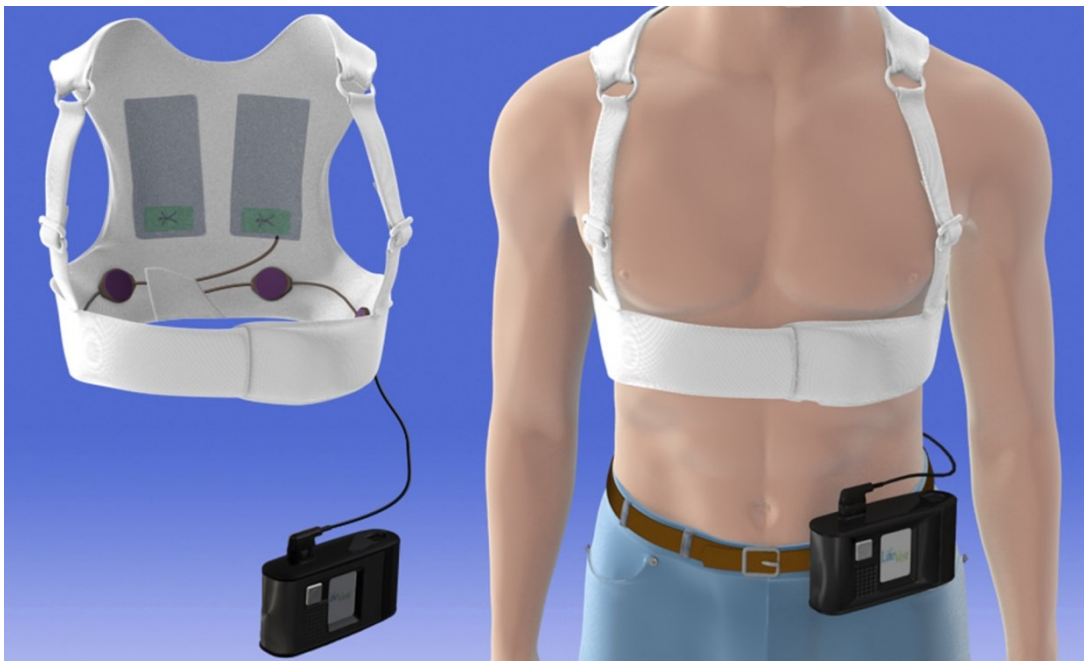


Abbildung 1: LifeVest® 4000, Mit freundlicher Genehmigung von Zoll Medical Corporation

Der Elektrodengürtel beherbergt vier trockene, nichtklebende Tantaloxid EKG-Elektroden für das kontinuierliche Monitoring. Über diese Elektroden werden zwei bipolare EKG-Kanäle abgeleitet (anterior-posterior und rechts-links). Zusätzlich kommen drei Defibrillationselektroden zum Einsatz. Eine Elektrode apikal über der Herzspitze und zwei dorsal am Rücken. Diese Defibrillationselektroden geben im Falle eines Schockes, kurz

vor der Defibrillation, automatisch Gel aus kleinen Kapseln ab um eine geringe Impedanz zwischen Elektrode und Haut zu gewährleisten und Verbrennungen oder Hautirritationen nach Schockabgabe vorzubeugen. Die gezielte Abgabe im Fall des Rhythmusereignisses vermindert zum einen den Gelverbrauch und erhöht im großen Ausmaß den Tragekomfort. Im Elektrodengürtel ist ebenfalls eine Vibrationseinheit verbaut, diese liegt der Haut an und sorgt für haptisches Feedback im Falle eines Alarms. Um den Stoffteil der Weste waschen zu können, ist es möglich, alle Elektroden zu entfernen und in eine zweite beiliegende Weste zu transferieren. Das Gewicht der Weste mit Elektrodengürtel beträgt ca. 0,8kg und sie ist für einen Brustumfang von 66-144cm ausgelegt.

Die Elektroden werden über ein Kabel mit der Monitoreinheit verbunden. In dieser befinden sich ein LCD-Touchscreen, zwei Reaktionstasten (jeweils eine vorne und hinten), die eigentliche Defibrillatoreinheit (Kondensator und Hochspannungswandler), der Signalprozessor für die EKG-Analyse, Akku und Lautsprecher für Alarme bzw. Aufforderungen. Durch gleichzeitiges drücken der Reaktionstasten besteht die Möglichkeit eine inadäquate Schockabgabe, solange die PatientInnen bei Bewusstsein sind (z.B. hämodynamisch unwirksame VT, Signalartefakte), zu verhindern. Dies ist einer der Hauptunterschiede zu implantierbaren Cardioverter Defibrillatoren. Durch die Defibrillatoreinheit verabreichte Schockenergie gleicht in ihrer Form einer abgeschnittenen Zweiphasen-Exponential-Welle. Es handelt sich also um ein biphasisches Signal mit zuerst positiver und darauf negativer Komponente. Die Amplitude und Breite der Phasen werden automatisch an die Körperimpedanz angepasst, der Schock wenn möglich R-Zacken getriggert abgegeben. Pro Arrhythmieepisode können fünf Schocks abgegeben werden. Nach fünf abgegebenen Schocks kehrt das System in den Sensingmodus zurück und ein neuer Zyklus beginnt bis die Parameter für einen Schock nicht mehr gegeben sind oder der Akku entleert ist. Dem System liegen zwei Akkus bei, mit einer Kapazität die pro Akku für mindestens 24h ausreicht, sodass eine ununterbrochene Nutzung möglich wird. Ertönt die Nachricht, den Akku zu wechseln und nachzuladen, besteht normalerweise noch eine Restladung für die Abgabe von rund zehn Schocks mit 150 Joule. Durch die kontinuierliche EKG-Aufzeichnung fungiert das Gerät quasi auch als Loop-Recorder. EKG-Daten von VT/VF-Events und Bradykardie bis hin zu Asystolie werden gespeichert. Im Falle von Tachyarrhythmien werden 30 Sekunden vor Start der Arrhythmie bis 15 Sekunden nach Beendigung des Alarms aufgezeichnet. Im Falle von Asystolie werden fünf Minuten aufgezeichnet. Zusätzlich haben die PatientInnen die Möglichkeit auch selbst Rhythmusereignisse aufzuzeichnen, indem die beiden Reaktionstasten gedrückt werden.

Die EKG-Aufzeichnungen werden über ein beiliegendes Modem, das auch als Akkuladegerät fungiert, in das LifeVest®-Network eingespielt. Über das Internet kann der behandelnde Arzt die EKG-Daten und auch Daten wie Compliance von jedem Computer aus abfragen. Über den Lautsprecher ertönen ein Sirensignal und eine bestimmte Aufforderung, wenn eine behandlungswürdige Arrhythmie erkannt wurde und ein Schock unmittelbar bevorsteht. Um einen kontinuierlichen Elektrodenkontakt zur Haut zu gewährleisten, werden über den Lautsprecher auch Warnsignale in Form eines Gongs ausgegeben, wenn kein ausreichend starkes EKG-Signal abgeleitet werden kann oder die Defibrillationselektroden nicht am Körper anliegen. Zusätzlich erscheint am Bildschirm eine Fehlermeldung mit einem Editorial zu Behebungsmöglichkeiten. Diese Anleitungen können auch über Sprachausgabe wiedergegeben werden. Die Monitoreinheit verfügt über ein Gewicht von ca. 0,5kg.

### **2.1.2 Erkennungsalgorithmus und programmierbare Parameter**

Um eine zuverlässige Erkennung von ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern zu gewährleisten, wird bei der Anpassung an die PatientInnen ein individuelles Baseline-Vektorkardiogramm aufgenommen. Dieses Kardiogramm wird vom Algorithmus als Vorlage zur Bestimmung von Änderungen in der Herzsignalmorphologie zusätzlich zur Frequenzbestimmung verwendet. Ist es durch Artefakte eventuell nicht möglich die Morphologie zu beurteilen, bedient sich der Algorithmus alleine der Herzrattendektion unter Verwendung von Frequenz, Stabilität und Onset. Die Herzfrequenz wird aus beiden EKG-Kanälen unter Verwendung der „Fast Fourier Transformation“ bestimmt. Weichen die Frequenzen zu stark voneinander ab, wird der Herzfrequenz innerhalb der Arrhythmieerkennung des Algorithmus weniger Gewicht beigemessen. Durch einen Messkreis ist es möglich zu bestimmen, ob sich Elektroden abgelöst haben, wobei die Arrhythmiedetektion auch durch eine EKG-Ableitung gewährleistet bleibt. Ist die Herzfrequenz festgestellt, vergleicht der Algorithmus diesen mit den programmierten Schwellenwerten für ventrikuläre Tachykardie (VT) und Kammerflimmern (VF). Wird einer dieser Grenzwerte überschritten, folgt darauf die Analyse der Morphologie. Der Detektionsalgorithmus erstellt dann einen gewichteten Score basierend auf Herzfrequenz, Morphologie, Signalqualität und ob die PatientInnen die Reaktionstasten betätigen. Durch diesen Score wird, innerhalb eines gewissen Vertrauensbereiches, entschieden, ob eine Arrhythmie vorliegt.(34) Während eines Alarms wird im Hintergrund weiterhin der Rhythmus analysiert. Werden die Detektionskriterien über einen bestimmten Zeitraum

nicht mehr erfüllt, stoppt die Alarmsequenz. Ziel dieses Algorithmusdesigns in Kombination mit den Reaktionstasten ist es, inadäquate Schockabgaben zu vermeiden, also nur zu defibrillieren, wenn die ventrikuläre Tachykardie mindestens 30 Sekunden lang andauert und die PatientInnen das Bewusstsein verlieren.

Der Grenzwert für VF-Episoden kann zwischen 120 - 250 Schläge/min eingestellt werden. Die standardmäßige Vorgabe beträgt 200 Schläge/min. Für VT-Episoden kann der Wert zwischen 120 Schläge/min und dem VF-Grenzwert eingestellt werden. Der Standard beträgt 150 Schläge/min.

Um den PatientInnen Zeit zur Reaktion geben zu können, ist es möglich die Schockabgabe für eine gewisse Dauer zu Verzögern. In der VF-Zone sind 25 Sekunden standardmäßig vorprogrammiert (bis 55 Sekunden möglich) und in der VT-Zone 60 Sekunden (maximal 180 Sekunden). Überdies ist es möglich, für jede Patientin und jeden Patienten, ein bestimmtes Schlafintervall einzustellen. Während dieser Zeitspanne kann die Reaktionszeit für VTs gesondert erhöht werden und zusätzlich ändert sich die Alarmsequenz geringfügig, insofern Vibrations- und Sirenenalarm gleichzeitig beginnen.

Die Impulsstärke kann zwischen 75 und 150 Joule gewählt werden. Die Standardeinstellung beträgt 150 Joule.

Doppelzählung eines normalen Rhythmus ist ein Phänomen, das bei Geräten zur Rhythmusanalyse vorkommen kann, häufiger bei PatientInnen mit hohen T-Wellen und/oder niedrigen QRS-Komplexen. Besteht bei PatientInnen mit einem tragbaren Cardioverter Defibrillator dieses Problem, können durch die Anpassung von zwei Parametern falsche Arrhythmieerkennungen und inadäquate Defibrillation vermieden werden. Zum einen besteht die Möglichkeit den Grenzwert für die Arrhythmieerkennung zu erhöhen, um die Häufigkeit falscher Arrhythmiedetektion zu verringern. Zum anderen ist es eine Option die Reaktionszeit zu verlängern, um den PatientInnen vermehrt Zeit für die Betätigung der Reaktionstasten zu geben wenn kein Schock indiziert ist.

Zusätzlich zur Arrhythmiedetektion von VT/VF-Ereignissen ist das LifeVest®-System in der Lage Bradykardie und Asystolie zu erkennen und mit Alarm darauf zu reagieren. Bereits bei schwerer Bradykardie (< 20 Schläge/min) beginnt die EKG-Aufzeichnung. Als Asystolie werden durch das System EKG-Signale definiert, die mindestens 16 Sekunden unter einer Signalamplitude von 100µV liegen. Wird der normale Sinusrhythmus spontan zur Asystolie ohne vorherige Bradykardie, folgt zunächst eine Aufforderung an die

PatientInnen die Elektroden zu überprüfen. Wenn keine Reaktion erfolgt und sich das Signal nach 30 Sekunden nicht ändert wird die Asystoliealarmsequenz initiiert. Bei Asystolie nach vorheriger Bradykardie wird der Alarm unverzüglich eingeleitet. Der Asystoliealarm enthält eine Bildschirmanzeige und über den Lautsprecher ertönt die Aufforderung bei Bewusstlosigkeit der PatientInnen Hilfe zu rufen und die kardiopulmonale Reanimation zu beginnen. Derzeit ist keine Schrittmacherfunktion im LifeVest®-System implementiert.

### **2.1.3 Alarmsequenz für anhaltende VT- und VF-Ereignisse**

Werden die Detektionsparameter erfüllt, beginnt eine Kaskade an Alarmen mit zunehmender Intensivierung (Abbildung 2). Zuerst wird mit einem Vibrationsalarm begonnen. Ab jetzt haben die PatientInnen bei Bewusstsein mindestens 25 Sekunden Zeit (je nach eingestellter Reaktionszeit und Arrhythmieform) die Reaktionstasten zu drücken, um eine inadäquate Schockabgabe zu verhindern. Die Reaktionstasten dürfen nur von den PatientInnen selbst betätigt werden. Werden die Reaktionstasten losgelassen wird der Rhythmus wieder analysiert und bei weiterhin bestehender behandlungsbedürftiger Arrhythmie die Alarmsequenz wieder gestartet. Nach fünf Sekunden startet zusätzlich ein zwei-töniger Sirenenalarm, der nach weiteren fünf Sekunden an Lautstärke zunimmt. Daraufhin ertönt eine Warnung an die PatientInnen, dass die Gefahr eines Elektroschocks besteht und auffordert beide Reaktionstasten zu drücken um eine Behandlung zu verzögern. Wird nicht durch die PatientInnen eingegriffen, erfolgt anschließend die Gelabgabe unterhalb der Defibrillationselektroden. Es folgt die Warnung an Angehörige und umstehende Personen, die PatientInnen nicht zu berühren und nicht einzugreifen. Nach ca. 25 Sekunden erfolgt die Schockabgabe. Die PatientInnen werden nach erfolgreicher Therapie angehalten den WCD nicht auszuziehen und ihren Arzt zu verständigen.

Die Zeit, die das System benötigt um die programmierten VT/VF-Detektionskriterien als erfüllt anzusehen, dauert fünf bis zehn Sekunden. Die Tachykardiebestätigung weitere zehn Sekunden und die Alarmsequenz mindestens 25 Sekunden. Daraus resultiert im Regelfall die Abgabe des Defibrillationsschocks innerhalb einer Minute nach Einsetzen der Arrhythmie. Gleichzeitig wird durch dieses Algorithmus- und Alarmdesign gewährleistet, dass kurze nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (<30 Sekunden), aus zeitlichen Gründen, nicht zu einer inadäquaten Therapie führen können.

Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der Alarmsequenz im Falle von Kammerflimmern mit einer programmierten Reaktionszeit von 25 Sekunden.

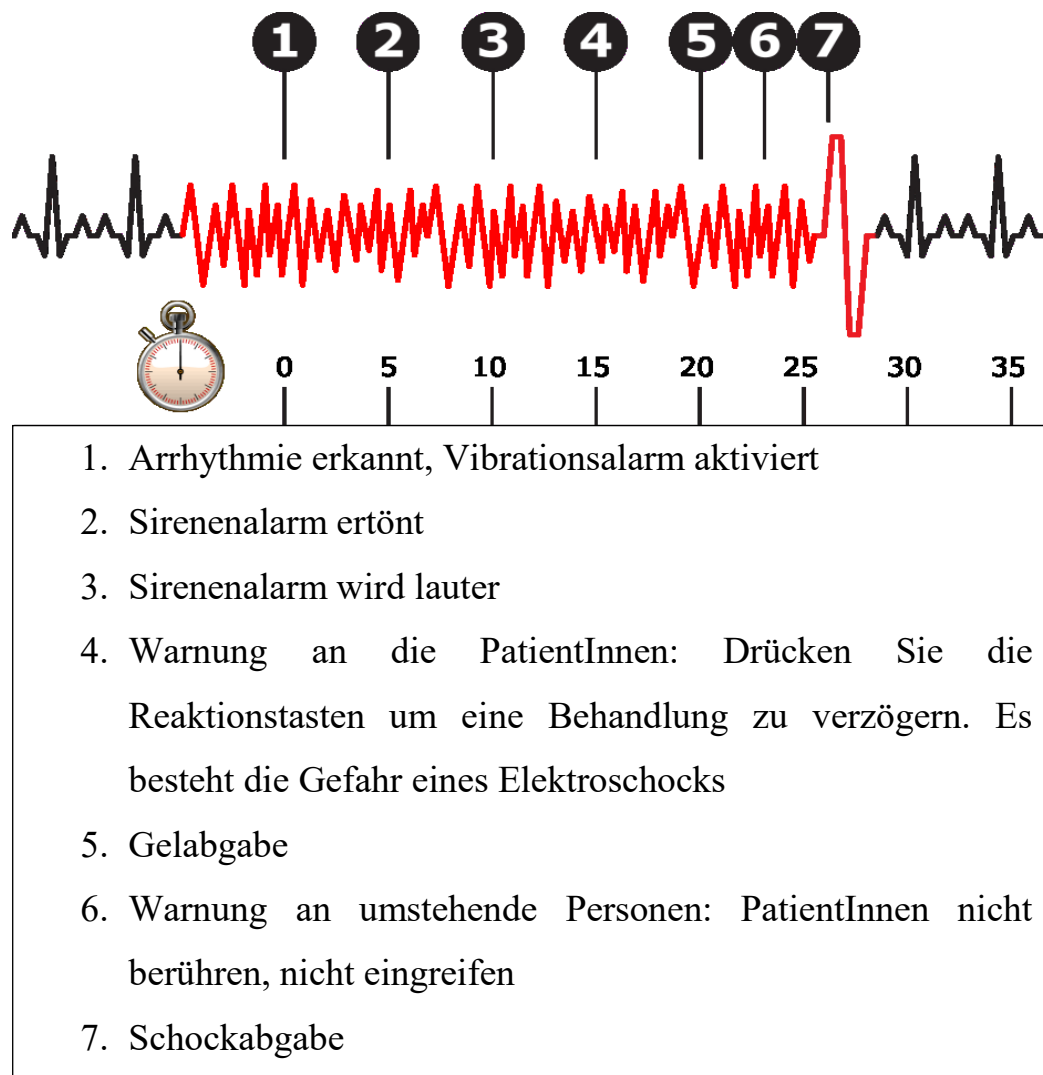


Abbildung 2: Alarmsequenz VF-Ereignis, Mit freundlicher Genehmigung von Zoll Medical Corporation

## **2.2 Bisherige Datenlage zum tragbaren Cardioverter Defibrillator**

Derzeit existieren keine veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz des tragbaren Cardioverter Defibrillators. Die verfügbaren Daten bestehen hauptsächlich aus retrospektiven und vereinzelt prospektiven Kohortenstudien und Registerdaten.

### **2.2.1 Effektivität des WCD in der Behandlung ventrikulärer Tachyarrhythmien**

Bereits im Jahre 1998 wurde die Effektivität des tragbaren Cardioverter Defibrillators unter kontrollierten Bedingungen klinisch getestet. Hierzu wurde bei zehn ProbandInnen eine schnelle VT oder VF im elektrophysiologischen Labor induziert. Das WCD-System identifizierte neun von zehn Arrhythmien korrekt. Die Arrhythmie, die nicht erkannt wurde, resultierte daraus, dass das Elektrodenkabel fälschlicherweise nicht im Monitorsystem eingesteckt war. 100% der Arrhythmien konnten mit einem einzigen Schock (230 Joule, monophasisch) erfolgreich terminiert werden.(35) 2003 wurde eine neue Generation des WCD präklinisch erprobt. Der Schockimpuls wurde auf eine biphasische Wellenform umgestellt. In zwölf ProbandInnen wurden insgesamt 22 VF-Episoden induziert und alle Arrhythmien wurden mit einem einzigen biphasischen Schock, entweder mit 70 Joule (n=12) oder 100 Joule (n=10), terminiert.(36)

Die erste multizentrische prospektive Kohortenstudie an realen PatientInnen war die WEARIT/BIROAD Studie und wurde 2004 veröffentlicht.(37) Diese Studien waren eigentlich als unabhängige Studien geplant, wurden jedoch auf Aufforderung der US Food and Drug Administration (FDA) zusammengefügt. Die Studien wurden designt, um die Effektivität und Sicherheit des tragbaren Cardioverter Defibrillators in der Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien bei PatientInnen mit hohem Risiko für SCD, die aber die ICD-Indikationen nicht erfüllen, zu bewerten. Insgesamt wurden 289 PatientInnen mit entweder fortgeschrittener Herzinsuffizienz und einer LVEF <30% oder hohem Risiko für SCD nach Myokardinfarkt oder CABG eingeschlossen. Die mittlere Tragedauer des WCD betrug 93 Tage. Acht VT/VF-Events in sechs PatientInnen wurden erkannt. Sechs Events konnten erfolgreich terminiert werden. Die zwei nicht erfolgreichen Defibrillationen waren auf falsche Handhabung des WCD zurückzuführen. Es wurden die Defibrillationselektroden verkehrt herum in den Elektrodengürtel eingesetzt. Dieses Szenario führte dazu, dass daraufhin ein Alarm implementiert wurde, für den Fall, dass die Elektroden keinen Hautkontakt besitzen. Zwölf PatientInnen verstarben, davon waren sechs plötzliche Herztode, wobei jedoch fünf PatientInnen den WCD nicht trugen und

einmal die Defibrillationselektroden verkehrt herum eingesetzt waren. Eine Inadäquate Schockabgabe erfolgte bei sechs PatientInnen (2%). 68 PatientInnen (23,5%) beendeten den WCD-Gebrauch vorzeitig aufgrund von Komforteinschränkungen, meist begründet durch das Gewicht und die Größe des Gerätes der älteren Generation oder selten durch Nebenwirkungen.

Diese Daten zeigten die Effektivität bzw. Sicherheit des WCD-Systems auf und führten zur Zulassung des tragbaren Cardioverter Defibrillators durch die FDA im Jahr 2002.

### **2.2.2 Ausgewählte publizierte Registerdaten**

Die erste große Publikation von retrospektiven Registerdaten wurde 2010 von Chung et al. veröffentlicht. Hierbei handelte es sich um die nationalen Erfahrungen der USA mit dem WCD aus den Jahren 2002 bis 2006. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 3.569 PatientInnen mit einem tragbaren Cardioverter Defibrillator anhand eines weiten Spektrums an Indikationen versorgt, wie zum Beispiel LVEF  $\leq 35\%$  nach Myokardinfarkt, Zustand nach Revaskularisierung, ICD-Explantation, Verzögerungen der ICD-Implantation und genetischer Prädisposition für SCD. Der WCD wurde im Mittel  $52,6 \pm 69,9$  Tage getragen. 80 anhaltende VT/VF-Events sind bei 59 PatientInnen (1,7%) aufgetreten. Der erste Schock war bei allen Episoden, die zur Bewusstlosigkeit geführt haben, erfolgreich (76/76, 100%) und zu 99% bei allen VT/VFs (79/80). Acht PatientInnen verstarben nach erfolgreicher Behandlung einer hämodynamisch wirksamen VT/VF (89,5% Überleben nach Event). Vier PatientInnen davon verstarben aufgrund rekurrierender Arrhythmien nach ursprünglicher Konversion. Bei einer Person verhinderte die Ehepartnerin oder der Ehepartner einen weiteren Schock nach Auftreten einer neuerlichen Arrhythmie Minuten später. Bei zwei PatientInnen kam es, wahrscheinlich durch Sturz, zum Verlust des Elektrodenkontaktes und somit konnte beim Wiederauftreten der Arrhythmie kein weiterer Schock appliziert werden. Der letzte verstorbene Patient war zusätzlich mit einem univentrikulären Schrittmacher versorgt, dessen Pacing-Artefakt die weitere Arrhythmiedetektion verhindert hat. Inadäquate Defibrillation trat bei 67 PatientInnen auf (1,9%). Asystolie kam bei 23 PatientInnen (17 verstorben), pulslose elektrische Aktivität bei zwei und Atemstillstand einmal vor. Von den letztgenannten sind alle drei PatientInnen verstorben. Insgesamt repräsentierten diese Events 24,5% der plötzlichen Herztode und dadurch wurde gezeigt, dass nicht alle SCD-Ereignisse durch Defibrillation verhindert werden können. Insgesamt war das Überleben vergleichbar mit ICD-PatientInnen. Die

Compliance war hoch, 52% der PatientInnen trugen den WCD über 90% des Tages und 71% der PatientInnen über 80% des Tages.(38)

Im Jahr 2015 wurden prospektive Registerdaten von 2.000 PatientInnen im Rahmen der WEARIT-II Studie veröffentlicht. Diese Studie wurde designiert, um reale Daten unter der Verwendung des tragbaren Cardioverter Defibrillators als Strategie zur Stratifizierung des möglichen SCD-Risikos zu generieren. Folgenden Ziele wurden definiert: 1. Charakterisierung der PatientInnen, die mittels WCD versorgt werden; 2. Risikoabschätzung für ventrikuläre Tachyarrhythmien während der WCD-Verwendung unter Berücksichtigung der Krankheitsätiologie und 3. Bestimmung der LVEF-Verbesserung und in weiterer Folge Notwendigkeit einer ICD-Implantation. Von den 2.000 PatientInnen litten 40% (n=805) an einer ischämischen Kardiomyopathie (ICMP), 46% (n=927) an einer nichtischämischen Kardiomyopathie (NICMP) und der Rest unter einer angeborenen oder vererbten Herzerkrankung (n=268). Die mittlere LVEF betrug 25% und die mediane Tragedauer des WCD lag bei 90 Tagen, bei einer täglichen Compliance von median 22,5 Stunden unabhängig der Krankheitsätiologie. Insgesamt erfuhren 41 PatientInnen 120 anhaltende VT/VT-Events (2,1%). Interessanterweise mussten nur 30 VT/VF-Ereignisse bei 22 PatientInnen auch mittels eines Schocks therapiert werden. Bei den anderen 90 Ereignissen kam es zu einer spontanen Terminierung während der Verwendung der Reaktionstasten durch die wachen PatientInnen oder zur spontanen Terminierung bei verlängert programmierter Reaktionszeit. Alle Ereignisse konnten mit dem ersten Schock terminiert werden. 0,5% der PatientInnen (n=10) erhielten eine inadäquate Schocktherapie, diese induzierten jedoch keine Arrhythmien. Jeweils bei 3% der PatientInnen mit ICMP und angeborener/vererbter Herzerkrankung traten anhaltende VT/VF-Events (>30 Sekunden) auf. Bei NICMP-PatientInnen existierte eine Eventrate von 1%. Drei PatientInnen starben aufgrund einer Asystolie (100% erkannt durch den WCD), aber niemand verstarb durch eine nicht erfolgreiche Terminierung der VT/VF-Events. Am Ende der WCD-Versorgung erhielten 42% der PatientInnen einen ICD. Der häufigste Grund, warum kein ICD implantiert werden musste, war die Verbesserung der linksventrikulären Funktion (41%).(39) Das am Europace 2016 präsentierte Einjahres-Follow-Up zeigte ein Gesamtüberleben von 97%, nach einem medianen Zeitraum von 11,4 Monaten. PatientInnen mit ICMP wiesen eine Mortalität von 4% auf, PatientInnen mit NICMP 3%. Bei PatientInnen mit einer angeborenen/vererbten Herzerkrankung lag die Einjahres-Mortalität bei 6%. Nach erlebter ventrikulärer Tachyarrhythmie bestand mit 8% eine höhere Mortalität als bei PatientInnen ohne ventrikulärer Tachyarrhythmie (3%).

PatientInnen mit angeborener/vererbter Herzerkrankung, denen ein ICD implantiert wurde, profitierten durch eine Senkung der Mortalität von 10% auf 3%. Bei der Grunderkrankung ICMP oder NICMP konnte kein Unterschied der Mortalität mit oder ohne ICD-Implantation festgestellt werden.(40)

Retrospektive Registerdaten aus Deutschland wurden im Jahr 2016 von Wäßnig et al. publiziert. Hierbei wurden von April 2010 bis Oktober 2013 insgesamt 6.043 PatientInnen aus 404 Zentren eingeschlossen. 94 PatientInnen (1,6%) erhielten eine adäquate Schocktherapie bei VT/VF-Events. Es ergibt sich eine Ereignisrate von 8,4 pro 100 PatientInnenjahre. PatientInnen nach ICD-Explantation wiesen eine Eventrate von 19,3 pro 100 PatientInnenjahre auf. 11% der Episoden benötigten mehr als einen Schock, um die ventrikuläre Arrhythmie zu beenden. Bei 88 der defibrillierten PatientInnen (94%) konnte die Arrhythmie erfolgreich konvertiert werden. Das 24h Überleben nach Schocktherapie lag bei 93% (87 PatientInnen). Vier PatientInnen verstarben aufgrund nicht auf Schock ansprechender monomorpher VT und drei wegen VF. Ein Patient verstarb aufgrund einer Asystolie. 70% der adäquaten Behandlungen erfolgten innerhalb der ersten 40 Tage der WCD-Verwendung und 89% innerhalb der ersten 90 Tage. Insgesamt erhielten 26 PatientInnen (0,4%) eine inadäquate Therapie. Die mediane tägliche Tragedauer betrug 23,1h bei median 59 Tagen.(41)

Derzeit geltende Guidelines bedingen eine Warteperiode von entweder 40 Tagen oder 3 Monaten zur ICD-Implantation nach Myokardinfarkt abhängig davon, ob Revaskularisierungsmaßnahmen stattgefunden haben oder nicht.(13) Epstein et al. nutzten Registerdaten, um PatientInnen in ihre Studie einzuschließen, denen ein tragbarer Cardioverter Defibrillator anhand der Indikation „kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt mit einer LVEF  $\leq 35\%$ “ verschrieben wurde. Von 8.453 PatientInnen (mediane WCD-Tragedauer 57 Tage bei tägl. median 21,8h) erhielten 133 PatientInnen (1,6%) insgesamt 309 adäquate Schocks, von denen 91% der PatientInnen initial erfolgreich reanimiert werden konnten. Das entspricht einer erfolgreichen Behandlung von SCD-Ereignissen bei 1,4% der Gesamtkohorte. Von den initial Reanimierten starben drei PatientInnen innerhalb von zwei Tagen und 41 innerhalb drei oder mehr Tage nach Schockabgabe. Die LVEF lag bei 106 der therapierten PatientInnen unter 30%. Die Zeit vom Indexmyokardinfarkt bis zum ersten Schock lag bei median 16 Tagen. 75% der Defibrillatortherapien erfolgten innerhalb des ersten Monats und 96% innerhalb der ersten drei Monate. Dies spiegelt die erhöhte Frühmortalität dieses PatientInnenkollektives wider und zeigt, dass anhand SCD-Risikos selektierte PatientInnen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein SCD-Ereignis erleben,

bevor die ICD-Implantation überhaupt in Betracht kommt. Mit einem Einjahres-Überleben von 71% der erfolgreich behandelten PatientInnen konnte ein vielversprechender Überlebenstrend nach WCD-Verschreibung aufgezeigt werden. Das Gesamtüberleben nach einem Jahr lag bei 93% der PatientInnen.(16)

Zishiri et al. verglichen anhand Registerdaten in einer „matched-cohort“ Studie 809 WCD-PatientInnen nach Revaskularisierung (PCI und CABG) und LVEF  $\leq 35\%$  mit 4.149 vergleichbaren PatientInnen ohne WCD. Hier bestätigte sich wiederum eine höhere Mortalität früh nach Revaskularisierung (90Tage) und durch den Einsatz des tragbaren Cardioverter Defibrillators kam es zu einer signifikanten frühen Mortalitätsrisikoreduktion (HR, 0.54; 95% CI, 0.43–0.68;  $p < 0.0001$ ) und einer Senkung der 90-Tagesmortalität nach PCI von 10% ohne WCD auf 2% mit WCD bzw. nach CABG von 7% auf 3%. Der Einsatz des WCD war ebenfalls vergesellschaftet mit einer 39% (HR, 0.61; 95% CI, 0.49–0.78;  $p < 0.0001$ ) bereinigten Risikoreduktion der Langzeitmortalität nach 3,2 Jahren in der Gesamtkohorte aber auch einzeln für CABG 38% (HR, 0.62; 95% CI, 0.38–0.997;  $p < 0.048$ ) und PCI 57% (HR, 0.43; 95% CI, 0.29–0.64;  $p < 0.0001$ ). Interessanterweise erfuhren nur 1,3% der WCD-PatientInnen eine adäquate Therapie und somit ist es schwierig, die Differenz in der Mortalität allein auf die Therapie von ventrikulären Arrhythmien zurückzuführen. Es bleibt anzumerken, dass es sich um keine randomisierte prospektive Studie handelte und somit die Daten kritisch zu hinterfragen sind.(42)

### **2.2.3 Laufende randomisierte kontrollierte klinische Studien**

Derzeit laufen zwei randomisierte kontrollierte klinische Studien, die sich mit der Verwendung eines tragbaren Cardioverter Defibrillators beschäftigen.

Einerseits die „Vest Prevention of Early Sudden Death Trial“ (VEST, ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01446965) (43) mit der man herausfinden will, ob der Einsatz eines WCD die SCD-Rate und Mortalität bei PatientInnen mit einer LVEF  $\leq 35\%$  während der initialen Phase nach Myokardinfarkt (90 Tage) reduzieren kann. Dies geschieht in Hinblick des Hintergrundes, dass in der DINAMIT und IRIS Studie kein Vorteil in der Mortalität durch frühe ICD-Implantation aufgezeigt werden konnte.(17, 18) Mit ersten Ergebnissen ist 2018 zu rechnen.

Andererseits beschäftigt sich die zweite laufende randomisierte kontrollierte klinische Studie mit HämodialysepatientInnen. Die „WCD use in Hemodialysis Patients Trial“ (WED-HED, ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02481206) (44) untersucht den Effekt der WCD-Verwendung auf SCD bei über 50jährigen PatientInnen während der

ersten sechs Monate nach Hämodialysebeginn. Verglichen mit den meisten anderen Studien müssen die eingeschlossenen PatientInnen aber über eine LVEF von >35% verfügen. SCD ist für ca. 25% der Mortalität bei HämodialysepatientInnen verantwortlich, insbesondere besteht das höchste Risiko während der ersten Monate nach Dialysebeginn.(45)

#### **2.2.4 Kosten und Kosteneffektivität**

Der tragbare Cardioverter Defibrillator wird nicht an die PatientInnen oder Kliniken verkauft, sondern vom Hersteller an die PatientInnen vermietet. Die Kosten belaufen sich auf ca. 2.000-3.000€/Monat, diese beinhalten auch die nötigen Serviceleistungen. Bei anerkannten Indikationen werden die Kosten in der Regel von den Versicherungsträgern übernommen. Mittlerweile existieren auch wenige Studien über die Kosteneffektivität eines solchen Devices.

Von Healy et al. wurden anhand von Registerdaten eine Kosteneffektivitätsanalyse des WCD vorgestellt, bei PatientInnen wo aufgrund einer Infektion der ICD entfernt werden musste. Das Ziel dieser Studie war es die Kosteneffektivität der stationären Entlassung mit WCD mit verschiedenen Szenarien zu vergleichen, nämlich stationäre Entlassung ohne WCD, stationäre Entlassung ohne WCD in ein Setting mit einer speziell ausgebildeten Pflegekraft oder Monitoring im stationären Setting. Die inkrementelle Kosteneffektivitäts-Ratio (ICER) war \$26.436 pro QALY („quality-adjusted life-year“) im Vergleich zur Entlassung ohne WCD. Das stationäre Monitoring und die Entlassung in ein Setting ohne WCD mit Pflegekraft resultierten in höheren Kosten und schlechterem Outcome. Die Analyse reagierte sensitiv auf die WCD-Effektivität, SCD-Eventrate und Zeit bis zur Reimplantation. Nimmt man ein 5,6% SCD-Risiko innerhalb von zwei Monaten an, bleibt die Kosteneffektivität erhalten, solange mindestens zwei Wochen bis zur ICD-Reimplantation vergehen.(46)

Des Weiteren wurde eine Kosteneffektivitätsanalyse bei PatientInnen früh nach Myokardinfarkt publiziert.(47) In einen Zeitraum von drei Monaten wurden PatientInnen mit einer LVEF  $\leq 35\%$  nach Myokardinfarkt oder nach Revaskularisierung mit oder ohne tragbarem Cardioverter Defibrillator verglichen. Bei dieser Analyse wurde angenommen, dass nach der Periode 56% mit einem ICD versorgt werden und ein SCD-Risiko von 2,5% im ersten Monat und jeweils 1% in den darauffolgenden zwei Monaten besteht. Daraus ergab sich ein ICER von \$60.600 pro QALY. Das Modell war sensitiv gegenüber der SCD-Rate, wobei die publizierten Eventraten bei PatientInnen, die nach Myokardinfarkt

mit einem WCD versorgt wurden, oberhalb der Kosteneffektivitätsschwelle von 1,163% lagen.(16, 37-39, 42) Sensitivität lag auch noch gegenüber den monatlichen Kosten des WCD vor.

Diese Daten weisen darauf hin, dass der temporäre Einsatz eines WCD bei erhöhtem SCD-Risiko in ausgewählten Populationen kosteneffektiv ist, jedoch unter dem Vorbehalt von fehlenden randomisierten Studien.

### 2.2.5 Akzeptierte/potentielle in der Literatur beschriebene WCD-Indikationen

In Tabelle 3 sind derzeitige in der Literatur beschriebene akzeptierte und potentielle Indikationen für eine Versorgung mit einem tragbaren Cardioverter Defibrillator zusammengefasst dargestellt.(48, 49) Diese angeführten Indikationen für den Einsatz eines tragbaren Cardioverter Defibrillators beinhalten sowohl Primärprävention als auch Sekundärprävention bei SCD-RisikopatientInnen.

Akzeptierte Indikationen
Temporäre ICD-Explantation (z.B. Infektion, Sondendefekt)
Verzögerte indizierte ICD-Implantation
Rezenter akuter Myokardinfarkt mit LVEF $\leq 35\%$ innerhalb 40 Tage
Vor/Nach Revaskularisierung (PCI/CABG) mit LVEF $\leq 35\%$ innerhalb 90 Tage
Myokarditis mit akuter HI und/oder LVEF $\leq 35\%$
Post-Partum Kardiomyopathie mit akuter HI und/oder LVEF $\leq 35\%$
Neu diagnostizierte NICMP mit akuter HI und/oder LVEF $\leq 35\%$
PatientInnen auf der Warteliste zur Herztransplantation
Potentielle Indikationen
Risikostratifizierung bei Synkope/Herzstillstand ohne bekannte Ursache; PatientInnen mit vermuteten vererbten/genetischen Arrhythmiesyndromen
Nach VT-Ablation
HämodialysepatientInnen
Potentiell gefährliche EKG-Veränderungen durch Medikamente (z.B. QT-Verlängerung)
Malignome (ICD-Kontraindikation, Strahlentherapie, Chemotherapie-induzierte Kardiomyopathie)
PatientInnen mit LVAD

Tabelle 3: Akzeptierte/potentielle WCD-Indikationen (48, 49)

## **Temporäre ICD-Explantation bzw. verzögerte indizierte ICD-Implantation**

Muss ein implantierter Cardioverter Defibrillator zwischenzeitlich explantiert werden (z.B. durch Infektion des Systems oder Sondendefekte) oder kommt es bei PatientInnen mit gesicherter ICD-Indikation (z.B. Sekundärprophylaxe bei überlebten SCD ohne reversible Ursache) aus verschiedenen Gründen (z.B. systemische Infektion, Kapazitätsprobleme) zu einer Verzögerung der Implantation, muss von einem bestehenbleibenden hohen Risiko für plötzlichen Herztod ausgegangen werden. Um in dieser Zeit eine kontinuierliche Überwachung zu gewährleisten, ohne dass die PatientInnen permanent hospitalisiert sein müssen, besteht die Möglichkeit der WCD-Versorgung. In den von Wäßnig et al. publizierten Registerdaten zeigte sich in der Gruppe der PatientInnen nach ICD-Explantation eine signifikant erhöhte WCD-Schockrate 19,3/100 Patientenjahre gegenüber 8,4/100 Patientenjahre der Gesamtkohorte.(41) In einer weiteren retrospektiven Studie wurden über 8.000 PatientInnen nach ICD-Explantation eingeschlossen. Hierbei erfuhren 4% der PatientInnen VT/VF-Ereignisse während einer medianen Tragzeit des WCD von 50 [interquartile range 24; 83] Tagen. VT/VF-Ereignisse waren während der ersten drei Wochen nach ICD-Explantation am häufigsten.(50) Ferner zeigten Tanawuttiwat et al., dass der tragbare Cardioverter Defibrillator ein probates Mittel für den Einsatz in dieser Gruppe darstellt. Wobei hervorgehoben wurde, dass die PatientInnencompliance essentiell für die Effektivität eines solchen Gerätes ist.(51) Zusätzlich scheint die WCD-Versorgung bezüglich Kosteneffektivität der Hospitalisierung überlegen.(46) Ein ExpertInnenkonsensus der Heart Rhythm Society (HRS) aus dem Jahr 2009 empfiehlt den Einsatz eines WCD nach ICD-Explantation wegen Infektion zu berücksichtigen.(52)

## **Rezenter akuter Myokardinfarkt mit LVEF $\leq 35\%$ innerhalb 40 Tage; Revaskularisierung (PCI/CABG) mit LVEF $\leq 35\%$ innerhalb 90 Tage**

Trotz einer unmittelbaren Revaskularisierung nach einem akuten Myokardinfarkt leiden ca. 10-15% an einer signifikant reduzierten linksventrikulären Funktion. Darüber hinaus zeigte die VALIANT Studie in dieser Population ein erhöhtes SCD-Risiko mit 2,3% innerhalb des ersten Monates nach MI.(15) Trotzdem demonstrierte eine frühe ICD-Implantation keine Reduktion der Mortalität.(17, 18) Dies führte dazu, dass vor allem die primärprophylaktische ICD-Implantation innerhalb von 40 Tage nach Myokardinfarkt bzw. 90 Tage nach Revaskularisierung nicht in den Guidelines empfohlen wird. Stattdessen sollte nach dieser Phase eine Re-Evaluierung der LVEF und ICD-Indikation

erfolgen. Der Einsatz eines WCD stellt in dieser Zeit eine Therapieoption dar.(12, 13) Bei vielen PatientInnen kann es zu einer Erholung der LVEF kommen. In der REFINE Studie kam es zur Verbesserung der LVEF um 19% innerhalb der ersten acht Wochen nach Myokardinfarkt.(20) Im WEARIT-II Register verbesserten sich innerhalb von drei Monaten rund 40% der PatientInnen nach MI und oder Revaskularisierung in der LVEF, sodass keine ICD-Indikation mehr bestand. In einer Kohorte von ca. 8.000 PatientInnen nach Myokardinfarkt mit einer LVEF  $\leq 35\%$  publizierten Epstein et al. eine WCD-Ereignisrate von 1,6%.(16)

Derzeit läuft eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie, die den Einsatz des tragbaren Cardioverter Defibrillators in diesem PatientInnenkollektiv untersucht (VEST, ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01446965).(43) Mit ersten Ergebnissen kann 2018 gerechnet werden und die daraus resultierenden Daten werden diese WCD-Indikation entscheidend beeinflussen. Zieht man die ESC-Guidelines 2015 (12) zur Prävention des plötzlichen Herztodes zu Rate, wird für den WCD nur eine Klasse IIb C Empfehlung für ausgewählte PatientInnen nach MI ausgesprochen (PatientInnen mit bereits vor dem MI bestehender schwerer Linksventrikulärer-Dysfunktion, PatientInnen mit LVEF  $\leq 35\%$  und inkompletter Revaskularisierung der „culprit lesion“, PatientInnen mit malignen Arrhythmien  $>48h$  nach ACS), da die bisherigen Daten nicht auf randomisierten Studien aufbauen.(siehe Kapitel 2.2.6, Tabelle 4) Sanders et al. zeigten, dass der Einsatz des WCD bei PatientInnen nach MI kosteneffizient ist.(47)

Beleuchtet man die Daten in der Gruppe nach Revaskularisierung (PCI/CABG) stellten Zishiri et al. eine signifikante absolute Mortalitätsrisikoreduktion durch den Einsatz des WCD in der frühen Revaskularisierungsphase fest (siehe Kapitel 2.2.2 „Ausgewählte publizierte Registerdaten“).(42)

Unter dem Vorbehalt von fehlenden randomisierten Studien sprechen die Ergebnisse der Registerdaten für die Verwendung eines WCD.

### **Myokarditis mit akuter Herzinsuffizienz und/oder LVEF $\leq 35\%$**

Kindermann et al. konnten das hohe SCD-Risiko bei PatientInnen mit schwerer Myokarditis in einer Kohortenstudie zeigen.(22) Da sich die LVEF potentiell wieder erholen kann, ermöglicht der Einsatz eines tragbaren Cardioverter Defibrillators den Schutz der PatientInnen vor malignen ventrikulären Arrhythmien bis zur definitiven Diagnosestellung und während der medikamentösen Behandlung. Im Rahmen einer Studie von Klein et al. wurden 35 PatientInnen mit akuter Herzinsuffizienz und Verdacht auf

Myokarditis mit einem tragbaren Cardioverter Defibrillator versorgt. Während einer Tragezeit von durchschnittlich drei Monaten erhielten 5,7% der PatientInnen eine adäquate erfolgreiche Schocktherapie. Nur bei 25% der PatientInnen musste anschließend ein ICD implantiert werden.(53)

Die ESC-Guidelines betonen den Einsatz eines WCD bei PatientInnen mit akuter Myokarditis mit höhergradig eingeschränkter LVEF und/oder elektrischer Instabilität mit einer Klasse IIa C Empfehlung, gegenüber der allgemeinen Klasse IIb C WCD-Empfehlung (siehe Kapitel 2.2.6, Tabelle 4).(12)

### **Post-Partum Kardiomyopathie mit akuter HI und/oder LVEF $\leq 35\%$**

Die Post-Partum Kardiomyopathie (PPCM) ist eine seltene Erkrankung, die Linksventrikelfunktion jedoch kann dadurch hochgradig eingeschränkt sein. Eine vollständige Erholung innerhalb von 6 Monaten ist aber in rund 50% der Fälle beschrieben. Bis zu 38% der Todesfälle bei Post-Partum Kardiomyopathie sind auf SCD zurückzuführen.(23) Aufgrund der potentiellen Reversibilität dieser Kardiomyopathie besteht, durch den Einsatz eines tragbaren Cardioverter Defibrillators in der kritischen Phase, die Möglichkeit SCD-Events zu verhindern und unnötige ICD-Implantationen zu vermeiden.

In einer retrospektiven Multi-Center Analyse aus 16 deutschen Zentren wurden 49 Patientinnen mit Post-Partum Kardiomyopathie und LVEF  $\leq 35\%$ , die einen WCD erhalten haben, eingeschlossen. Während einer Tragedauer von  $120 \pm 106$  Tagen ereigneten sich bei sechs Patientinnen (12%) acht ventrikuläre Tachyarrhythmien. Fünf der VT/VF-Ereignisse wurden erfolgreich mittels adäquatem Schock terminiert, zwei endeten spontan und ein Ereignis wurde ambulant nach über 20min kardiovertiert, nachdem die Patientin die Behandlung mittels der Reaktionstasten verzögert hatte.(54)

### **Neu diagnostizierte NICMP mit akuter HI und/oder LVEF $\leq 35\%$**

Arrhythmien oder überlebte SCD-Ereignisse sind nicht selten erste Zeichen oder Manifestation einer nichtischämischen Kardiomyopathie (NICMP). In der DEFINITE Studie wurden 458 PatientInnen mit NICMP, LVEF  $\leq 35\%$  und dem Vorliegen einer nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt die Standardmedikation, die andere Standardmedikation plus ICD. Nach einem mittleren Follow-Up von  $29 \pm 14,4$  Monaten konnte kein statistisch signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen der ICD- und der Standardtherapiegruppe

festgestellt werden. Die ICD-Implantation führte jedoch zu einer signifikanten Reduktion des SCD-Risikos aufgrund von Arrhythmien. Zusätzlich wurde aufgezeigt, dass die Mortalität innerhalb der ersten 3 Monate nach Erstdiagnose einer NICMP besonders hoch ist.(55) Die derzeit geltenden Guidelines empfehlen die primärprophylaktische ICD-Implantation bei NICMP jedoch erst nach mindestens dreimonatiger optimaler medikamentöser Therapie im Anschluss an die Erstdiagnose der Herzinsuffizienz und reduzierter Linksventrikelfunktion  $\leq 35\%$ .(12, 13) Die LVEF ist nicht selten mit einer Verbesserung bzw. Erholung assoziiert, allerdings ist es schwierig bei der Erstdiagnose das Arrhythmierisiko und die Verbesserung der LVEF vorherzusagen.(21) Während dieser initialen drei bis vier Monate beschäftigten sich einige Studien mit der Verwendung des WCD zur Risikostratifizierung.(37-39, 53) Die Ergebnisse zeigten, dass die Eventraten bei NICMP meist geringer waren als bei ICMP und lagen bei den größeren WCD-Registerstudien bei 0 - 1%.(39, 56) Eine kleinere Registerstudie zeigte in einer bestimmten NICMP-Population (Alkoholische Kardiomyopathie) jedoch eine Ereignisrate von 5,5%, bei einer medianen WCD-Tragedauer von 51 Tagen.(57)

Interessant sind die Ergebnisse der PROLONG Studie. PatientInnen mit erstdiagnostizierter NICMP mit einer LVEF  $\leq 35\%$  erhielten eine optimierte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie und für drei Monate einen WCD verschrieben. Nach dieser Zeit wurde re-evaluiert und PatientInnen, bei denen sich die LVEF auf 30-35% oder um  $>5\%$  gegenüber dem Ausgangsbefund verbessert hat oder die medikamentöse Therapie noch immer nicht optimiert war, sollten weiterhin den WCD tragen und keine prinzipiell indizierte ICD-Implantation erhalten. Nach weiter medikamentöser Therapie unter dem Schutze des WCD benötigten nur 58/88 PatientInnen eine ICD-Implantation. Ein relevanter Anteil der PatientInnen mit neu diagnostizierter nichtischämischer Kardiomyopathie zeigte auch nach drei Monaten der Herzinsuffizienztherapie noch eine Erholung der LVEF auf über 35% und somit den Wegfall der ICD-Indikation.(58) In weiterer Folge wurde in dieser Kohorte doch auch gezeigt, dass PatientInnen mit einer neu diagnostizierten NICMP und LVEF  $\leq 35\%$  ein erhöhtes Risiko an ventrikulären Tachyarrhythmien, während der Initiierung und Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie, aufweisen. Sechs von 91 PatientInnen (6,6%) mit dilatativer Kardiomyopathie erfuhren VT/VF-Ereignisse, vor allem in den ersten drei Monaten nach Diagnosestellung.(59)

### **PatientInnen auf der Warteliste zur Herztransplantation**

Der plötzliche Herztod aufgrund von VT/VF-Episoden kommt nicht selten bei PatientInnen vor, die auf der Warteliste zu einer Herztransplantation stehen. Eine ICD-Implantation ist in dieser Gruppe von PatientInnen oft empfohlen aber auch nicht ohne Risiken.(53, 60) Aus diesem Grund erscheint der nichtinvasive, temporäre Einsatz des tragbaren Cardioverter Defibrillators als eine mögliche Therapieoption.

Einige Studien haben den Einsatz des WCD in dieser Population untersucht. Klein et al. berichteten in einer Population von 22 PatientInnen von WCD-Schocks bei zwei PatientInnen (9%) während einer Tragedauer von durchschnittlich 5,4 Monaten.(53) Opreanu et al. publizierten die WCD-Verwendung bei 121 PatientInnen, die auf eine Herztransplantation warteten. Sieben PatientInnen erhielten einen adäquaten Schock bei einer mittleren Tragedauer von 127 Tagen (4,2 Monate). Alle adäquat therapierten PatientInnen überlebten. Der Einsatz des WCD zeigte hohe Compliance, Effektivität und eine geringe Rate an Komplikationen.(61)

Die Guidelines der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation empfehlen den Einsatz eines WCD als temporäre Überbrückung für PatientInnen die auf eine Herztransplantation warten mit einer Klasse I, Evidenzlevel C Indikation.(62)

### **Risikostratifizierung bei Synkope/Herzstillstand ohne bekannte Ursache; PatientInnen mit vermuteten vererbten/genetischen Arrhythmiesyndromen; Nach VT-Ablation**

Der Grund für Synkopen bleibt oft unbekannt und die genaue Diagnostik braucht Zeit, um sich für die richtige therapeutische Konsequenz zu entscheiden. Das diagnostische Prozedere bei PatientInnen mit Synkope tachyarrhythmischer Ursache beinhaltet elektrophysiologische, hämodynamische und neurologische Tests aber auch bildgebende Verfahren. Darüber hinaus kann auch eine genetische Testung notwendig sein. Bis zur Bestätigung eines permanenten Risikos oder für eine arrhythmische Abnormität besteht die Möglichkeit der Versorgung mit einem tragbaren Cardioverter Defibrillator.(49) Mögliche Indikationen können zum Beispiel PatientInnen mit einer genetisch strukturellen Herzerkrankung, ARVD oder Brugada-Syndrom darstellen.

Erfahrungen mit dem Einsatz eines WCD-Devices zwischen den Jahren 2005 und 2010 bei angeborener struktureller Herzerkrankung oder vererbten Arrhythmiesyndromen wurden von Rao et al. beschrieben. Bei drei von 119 PatientInnen mit vererbten

Arrhythmiesyndromen wurden aufgetretene VT/VF-Episoden erfolgreich mittels WCD-Schocks terminiert. Die mediane Tragezeit betrug dabei 29 Tage.(63)

PatientInnen nach VT-Ablation mit gering eingeschränkter Linksventrikelfunktion können ebenfalls als mögliche Indikation in dieser Kategorie genannt werden. Es besteht die Möglichkeit der Überwachung in der Phase nach wahrscheinlich erfolgreicher VT-Ablation. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass keine publizierten Daten dazu vorliegen.

### **HämodialysepatientInnen**

Wie unter dem Kapitel 2.2.3 „Laufende randomisierte Studien“ beschrieben, beschäftigt sich die randomisierte kontrollierte WED-HED Studie mit der Verwendung des WCD bei HämodialysepatientInnen.(44) SCD ist für ca. 25% der Mortalität der HämodialysepatientInnen verantwortlich. Insbesondere besteht das höchste Risiko während der ersten Monate nach Dialysebeginn.(45) Die ICD-Implantation bei HämodialysepatientInnen wird kontrovers diskutiert, vor allem wegen den oft vorliegenden Ko-Morbiditäten und den Risiken die im Zusammenhang mit der Implantation bestehen.(64) Deswegen sollte die ICD-Implantation nur denjenigen PatientInnen vorbehalten sein, wo nach Risikoeinschätzung ein hohes SCD-Risiko vorliegt. Der Einsatz des WCD für einige Monate könnte ein hilfreiches Mittel zur Identifizierung von PatientInnen, welche eine klare ICD-Indikation besitzen, sein. Bis sich die klinische Situation stabilisiert hat, besteht durch den WCD Schutz vor ventrikulären Arrhythmien.

Anhand von WCD-Registerdaten berichteten Wan et al. bei 75 DialysepatientInnen über 84 SCD-Events. 66 davon waren VT/VF-Ereignisse und 18 Asystolie-bedingt. Verglichen mit historischen Daten war die Verwendung eines WCD bei DialysepatientInnen mit einem verbesserten post-SCD-Überleben assoziiert.(65)

Um aus der potentiellen WCD-Indikation in diesem PatientInnenkollektiv eine sichere Indikation stellen zu können, müssen die Daten der WED-HED Studie abgewartet werden.

### **Potentiell gefährliche EKG-Veränderungen durch Medikamente (z.B. QT-Verlängerung)**

Viele Medikamente (z.B. Antiarrhythmika, Antibiotika, Antipsychotika, Antidepressiva, Dopingmittel) können bekannterweise zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen und somit das Risiko von lebensbedrohlichen Arrhythmien erhöhen. Das Tragen eines WCD während der notwendigen Medikation, kann möglicherweise das SCD-Risiko in ausgewählten Fällen vermindern.(49)

### **Malignome (ICD-Kontraindikation, Strahlentherapie, Chemotherapie-induzierte Kardiomyopathie)**

Ein weiteres Feld der potentiell zukünftigen Indikationen für den Einsatz eines tragbaren Cardioverter Defibrillators stellen möglicherweise PatientInnen mit Malignomen dar. Everitt et al. zeigten, dass ein WCD erfolgreich bei MalignompatientInnen eingesetzt werden kann, welche sich oft mit absoluten oder relativen Kontraindikationen für eine ICD-Implantation präsentieren.(66) Des Weiteren wurde die Verwendung des WCD zur Überbrückung bei kurativer Strahlentherapie in Fallberichten beschreiben. Diese Strategie kann zum Beispiel sinnvoll sein, wenn ein bestehender ICD aufgrund der Strahlentherapie explantiert werden muss.(67)

### **PatientInnen mit linksventrikulärem Unterstützungssystem (LVAD)**

PatientInnen mit einem LVAD haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien. Die ICD-Implantation ist hierbei eine übliche Therapie, kann aber mit einer relativ hohen Komplikationsraten einhergehen.(68) Der Schutz dieser PatientInnen mit einem WCD anstatt eines ICD könnte möglicherweise eine Alternative darstellen. Anzumerken ist jedoch, dass bislang keine Studiendaten dazu vorliegen.(48)

## 2.2.6 Rezent veröffentliche Guidelines zur Verwendung des tragbaren Cardioverter Defibrillators

In Tabelle 4 und Tabelle 5 finden sich rezent veröffentliche Guideline-Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) (12) und der American Heart Association (AHA) (69) zum Einsatz des tragbaren Cardioverter Defibrillators.

ESC-Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Der WCD kommt für erwachsene PatientInnen mit schlechter LVEF in Betracht, die für einen begrenzten Zeitraum von SCD bedroht, aber keine KandidatInnen für einen ICD darstellen (z. B. Überbrückung zur Transplantation, Überbrückung zur transvenösen Implantation, Post-Partum Kardiomyopathie, aktive Myokarditis und Arrhythmien in der Frühphase nach Myokardinfarkt).	<b>IIb</b>	<b>C</b>
ICD-Impl. oder temporärer Einsatz eines WCD kommt <40 Tagen nach Myokardinfarkt bei ausgewählten PatientInnen (unvollständige Revaskularisierung der „culprit lesion“, vorbestehende LVEF-Dysfunktion, Auftreten von Arrhythmien >48 Stunden nach Einsetzen von ACS, polymorphe VT/VF) in Betracht.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Ein WCD sollte bei PatientInnen nach entzündlichen Herzkrankheiten mit schwerer LV-Restfunktionsstörung und/oder ventrikulärer elektrischer Instabilität zur Überbrückung bis zur vollständigen Genesung oder ICD-Implantation erwogen werden.	<b>IIa</b>	<b>C</b>

Tabelle 4: ESC-Guidelines 2015 zum Einsatz des WCD (12)

Basierend auf ExpertInnenmeinungen und aufgrund des Fehlens von randomisiert kontrollierten Studien ergibt sich bei der allgemeine ESC Empfehlung nur eine Klasse IIb C Indikation für den Einsatz eines tragbaren Cardioverter Defibrillators. Im Gegensatz zur allgemeinen Empfehlung wird der Einsatz des WCD bei entzündlicher Herzerkrankung mit einer Klasse IIa C Indikation aber extra betont.(12)

AHA-Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Der Einsatz des WCD ist akzeptiert, wenn eine klare ICD-Indikation besteht, und diese von einer vorübergehenden Kontraindikation oder Unterbrechung der ICD-Versorgung durch z.B. Infektion begleitet ist.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Der Einsatz des WCD ist akzeptiert als Überbrückung zu einer langfristigeren Therapie wie z.B. Herztransplantation.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Der Einsatz des WCD kann in Betracht gezogen werden, wenn ein erhöhtes SCD-Risiko vorliegt, das möglicherweise temporär besteht oder sich durch die Behandlung der LV-Dysfunktion bessert; z.B. ICMP mit rezenter Revaskularisierung, neu diagnostizierte NICMP mit begonnener optimaler medikamentösen HI-Therapie, oder sekundäre Kardiomyopathie (Tachykardie vermittelt, Schilddrüsen vermittelt, usw.), wo die zugrundeliegende Ursache potentiell behandelt werden kann.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Der Einsatz des WCD kann als überbrückende Therapie in Betracht gezogen werden, in Situationen, die mit einem erhöhten Todesrisiko assoziiert sind, wo der ICD eine Reduktion des SCD gezeigt hat, aber sich dadurch keine Vorteile im Gesamtüberleben ergaben, z.B. innerhalb 40 Tage nach MI.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Bei PatientInnen mit Lebenserwartung von <6 Monaten sollte ein WCD nicht eingesetzt werden, auch wenn man sich eine signifikante Erhöhung des Arrhythmierisikos erwartet.	<b>III: Kein Nutzen</b>	<b>C</b>

Tabelle 5: AHA-Empfehlungen 2016 zum Einsatz des WCD (69)

### 2.2.7 Potentielle Probleme des WCD

Durch das WCD-System sind die PatientInnen vor malignen ventrikulären Tachyarrhythmien nur geschützt, wenn das System auch wirklich getragen wird. Die erfolgreiche Behandlung hängt also sehr entscheidend von der Mitarbeit der PatientInnen und vor allem auch von einem guten und ausführlichen Training vor der Entlassung ab. Nicht alle PatientInnen, bei denen sich eine prinzipielle Indikation für die Versorgung mit einem WCD ergibt, werden auch geeignete KandidatInnen sein. Die Compliance korreliert mit der kognitiven Funktion und dem Krankheitsverständnis. Ältere PatientInnen und jene

mit mentaler bzw. physischer Einschränkung oder PatientInnen, die aufgrund ihres Krankheitsverständnisses nicht gewillt sind das System zu tragen, werden nicht geeignet sein. Etwa 5% der potentiellen WCD-PatientInnen sind laut Literatur von diesen Problemen betroffen.(53) Die Compliance der PatientInnen lässt sich durch das System, über den Kontakt der Elektroden zur Haut, ganz einfach aufzeichnen. Die anfängliche Sorge einer niedrigen Compliance wurde in den bisher publizierten Daten schnell entkräftet. Die mediane Tragezeit lag bei den großen Registerstudien bei ca. 22–23 Stunden/Tag.(38, 39, 41) Aufgrund der online Aufzeichnung besteht die Möglichkeit, PatientInnen mit geringer Compliance quasi in Echtzeit auf die Notwendigkeit aufmerksam zu machen. Gründe für Beschwerden waren in erster Linie das Gewicht der Monitoreinheit und Fehlalarme während des Schlafens. In 5-23,5% kam es auch aus hauptsächlich diesen Gründen zu einer vorzeitigen Beendigung der WCD-Therapie durch die PatientInnen. Selten kam es zu Hautauschlägen, Druckstellen, Hautverbrennungen. (37, 38, 53)

Neben der Compliance ist der exakte Sitz des Elektrodengürtels für eine artefaktfreie EKG-Ableitung und die adäquate Schockabgabe notwendig. Berichtete Fälle einer fehlgeschlagenen Schockabgabe aufgrund falsch herum eingelegter Defibrillationselektroden wurde, durch danach implementierter Alarme bei unzureichendem Hautkontakt, Abhilfe geschaffen.(37) Inadäquate Schockabgaben wurden in einer Häufigkeit von 0,5-3% beschrieben und sind die einzig potentiell schweren Komplikationen der WCD-Versorgung.(37-39, 41, 63) Die Gründe für eine inadäquate Schockabgabe waren eine Kombination aus falscher Detektion und Nichtbenutzung der Reaktionstasten durch die PatientInnen. Für die falsche Detektion konnten durch Chung et al. folgende Gründe ermittelt werden: Signalartefakte 67,6%, SVT 26,5%, nichtanhaltende VT 5,9%, EKG-Signalverlust und Doppelzählung des normalen Signals zu jeweils 4,4%. Warum die Reaktionstasten nicht betätigt wurden, geschah laut PatientInnenbefragungen zu 32,4% aus Inkonsequenz und Unbesorgtheit, 26,5% im Schlaf, 11,8% waren physisch oder mental unfähig zu reagieren, jeweils 10,3% konnten sich nicht an das Training erinnern oder nicht mehr erinnern, warum sie nicht gedrückt haben, 4,4% konnten den Alarm nicht hören und ebenfalls 4,4% beschrieben zu dieser Zeit ein mentales oder physisches Hindernis.(38) Eine Induktion einer VF aufgrund eines inadäquaten Schocks wurde in den bisherigen Studien nicht beschrieben.

Ventrikuläre Arrhythmien sind nicht alleine für SCD-Ereignisse verantwortlich. Asystolien wurden in 0,4-0,6% der PatientInnen beschrieben.(16, 38, 53) Der WCD erkennt Bradykardie und Asystolie, zeichnet sie auf und gibt Alarme an die Umgebung ab. Antibradykardes Pacing steht derzeit aber nicht zur Verfügung.

LaPage et al. publizierten eine fatale „Device-Device“ Interaktion des WCD mit einem unipolaren Schrittmacher. Initial wurde eine ventrikuläre Tachykardie vom WCD richtig erkannt. Das große unipolare Schrittmacherartefakt führte jedoch anschließend zu einer fälschlichen Rhythmuserkennung und somit wurde das WCD-System von einem Schock abgehalten. In weiterer Folge verstarb der Patient.(70) Damit das Stimulusartefakt des Herzschrittmachers vom LifeVest®-System als gültige Herzfrequenz während ventrikulärer Arrhythmiedetektion verfolgt wird, muss das Stimulusartefakt des Herzschrittmachers größer als das ventrikuläre Fibrillationssignal sein. PatientInnen, deren Stimulusartefakt des Herzschrittmachers über 0,5 mV in einer EKG-Ableitung liegt, sollten das LifeVest®-System nicht verwenden. Somit stellt ein vorhandenes, ausschließlich unipolar stimulierendes DDD-Schrittmachersystem eine Kontraindikation für den Einsatz des tragbaren Cardioverter Defibrillators dar.

## **3 Material und Methoden**

In diesem Kapitel werden die Methoden zur Erstellung der Daten dieser Diplomarbeit dargestellt.

### **3.1 Studiendesign**

Bei der hier beschriebenen Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Das PatientInnenkollektiv besteht aus allen PatientInnen, die seit 2010 bis Mai 2015 durch die Rhythmusambulanz der klinischen Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universität Graz mit einer LifeVest® versorgt wurden. Das Mindestalter betrug 18 Jahre, ein Höchstalter wurde nicht festgelegt. Es wurden sowohl Frauen (auch im gebärfähigen Alter) als auch Männer eingeschlossen. Mithilfe der retrospektiven Erhebung von Ambulanzbefunden und Nachkontrolldaten der Abteilung für Kardiologie wurde, nach erfolgreichem Ethikvotum vom 28. Mai 2014 (Ethikkommission Medizinische Universität Graz, EK-Nummer 26-370 ex 13/14), eine Datenbank aufgebaut, um Baseline-Charakteristika, WCD-Indikationen, erfolgreich behandelte PatientInnen, Tragedauer, etwaige Komplikationen und Nachsorge (ICD-Implantation im Follow-Up) zu beschreiben. Um den Datenschutz zu gewährleisten, wurden alle PatientInnen mit einer fortlaufenden Nummer codiert und auf einem Computer mit Zugriffsbeschränkung an der klinischen Abteilung für Kardiologie gespeichert und ausgewertet. Nur die antragstellenden Personen hatten Zugriff auf die Originaldaten. Die eingeschlossenen PatientInnen haben keinen direkten Nutzen durch diese Studie, durch die retrospektive Auswertung ihrer Daten ist allerdings auch kein Risiko zu erwarten. Aufgrund des retrospektiven Studiencharakters, wo keinerlei persönlicher Kontakt zu den PatientInnen stattfindet, ist auch keine informierte Einwilligung durch die eingeschlossenen PatientInnen notwendig.

### **3.2 Definitionen**

Hier werden einerseits Arrhythmieepisoden und andererseits die Compliance definiert.

#### **3.2.1 Arrhythmieepisoden**

Eine Arrhythmieepisode ist definiert durch Beginn und Konversion in einen langsameren und regulären Rhythmus. Jede Episode, die mindestens fünf Minuten Abstand zu einer vorangegangenen besitzt, wird als separate Arrhythmieepisode gezählt. Adäquat

schockwürdige Episoden sind definiert als hämodynamisch wirksame, anhaltende (mindestens 30 Sekunden oder länger) ventrikuläre Tachykardien (VT) oder Kammerflimmern (VF). Inadäquate WCD-Schocktherapie ist definiert als Schock bei nicht hämodynamisch wirksamen, nicht anhaltenden VT/VF-Episoden und bei Arrhythmieepisoden, die keiner VT/VF entsprechen wie z.B. Signalartefakte oder supraventrikuläre Tachykardien einschließlich Vorhofflimmerarrhythmien. Asystolie ist definiert als Periode ohne erkennbare elektrische Aktivität des Herzens.

Die EKG-Daten der detektierten Events wurden von der Firma Zoll Medical Corporation, Pittsburgh, USA über die LifeVest®-Network Datenbank in Form von PDF-Dateien zur Verfügung gestellt.

### **3.2.2 Compliance**

Die Compiancedaten wurden von der Firma Zoll Medical Corporation, Pittsburgh, USA, über die LifeVest®-Network Datenbank zur Verfügung gestellt. Sobald die Elektroden Hautkontakt besitzen, wird die Tragezeit in Sekunden aufgezeichnet. Die Compliance wurde als die tägliche Tragezeit in Stunden definiert und in dieser Weise berechnet:  $\text{getragene Sekunden} / 3600 / (\text{Anzahl der WCD-Tragetage} - 1)$ . Ein Tag wird abgezogen, um die jeweils nicht vollständigen Tage bei erster Anlage und endgültiger Abnahme des WCD zu berücksichtigen. Durch diese Berücksichtigung ist es möglich, bei sehr hoher PatientInnencompliance/Tag, erster Anlage früh morgens, endgültiger Abnahme spät nachmittags und insgesamt kurzer Verschreibungsdauer, tägliche Tragezeiten von >24h zu erreichen. Die insgesamt getragenen Tage (Tragetage, Tragedauer in Tagen) ergeben sich aus den WCD-Verschreibungstagen durch die behandelnde Klinik (Tag von Anpassung und Anlage bis endgültiger Abnahme) unter Berücksichtigung und Herausrechnung etwaiger stationärer Aufenthalte oder Komplikationen, wo der WCD nicht getragen wurde.

### **3.3 Statistische Auswertung**

Die Auswertung der generierten Daten erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten werden (abhängig von der Verteilung) Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Mediane, Spannweite (range) und Quartile berechnet. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Statistische Tests werden 2-seitig durchgeführt und der p-Wert für statistische Signifikanz mit  $<0,05$  definiert. Zur Analyse wurde die Software Microsoft Excel 2010 und SPSS 23.0 (IBM, Armonk, NY) verwendet.

## 4 Ergebnisse – Resultate

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse für den Einsatz des tragbaren Cardioverter Defibrillators an der Medizinischen Universität Graz dargestellt. Es werden die PatientInnencharakteristika, WCD-Indikationen, Compliance, behandelte arrhythmische Events, Komplikationen/Nebenwirkungen, Gründe für die Beendigung der WCD-Therapie und der Anteil der darauffolgenden ICD-Implantationen beschrieben. Danach folgt eine exemplarische Fallpräsentation.

### 4.1 Baseline-PatientInnencharakteristika

In dieser Kohortenstudie wurden alle PatientInnen eingeschlossen, die an der klinischen Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universität Graz, im Zeitraum von 2010 bis Mai 2015, mit einem tragbaren Cardioverter Defibrillator versorgt wurden. Insgesamt waren dies 41 PatientInnen, davon neun (22%) weiblichen Geschlechtes. Das durchschnittliche Alter betrug  $63 \pm 12$  Jahre (Median 63 Jahre, [range 25; 84]). Bei den Frauen lag das Alter bei  $60 \pm 11$  Jahren (Median 58, [40; 76]) und bei den Männern bei  $63 \pm 12$  Jahren (Median 63, [25; 84]). In Abbildung 3 ist ein Histogramm über die Altersverteilung der Gesamtkohorte dargestellt. In Tabelle 6 findet sich eine Zusammenfassung über PatientInnencharakteristika und Vorerkrankungen wie Body-Mass-Index (BMI), arterieller Hypertonus (aHT), koronare Herzerkrankung (KHK), Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA), CHA2DS2-VASc-Score, systolische Herzinsuffizienz <55% LVEF (HFrEF) und linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF). Auffallend ist, dass nur 33% der Frauen an arteriellem Hypertonus litten, jedoch 84% der Männer.

PatientInnencharakteristika	Gesamtkohorte	Frauen	Männer
Anzahl der PatientInnen	41	9 (22%)	32 (78%)
Alter (Jahre)	$62 \pm 12$	$60 \pm 11$	$63 \pm 12$
BMI	$27,5 \pm 4,51$	$26,6 \pm 4,55$	$27,8 \pm 4,53$
aHT	73%	33%	84%
KHK	54%	44%	56%
VHFA	32%	33%	31%
CHA2DS2-VASc Median [1st ; 3rd quartile]	3 [2 ; 4]	3 [3 ; 4]	3,5 [2 ; 4,25]
HFrEF <55%	83%	78%	84%
LVEF (%)	$40 \pm 15$	$44 \pm 13$	$38 \pm 15$

Tabelle 6: Baseline-PatientInnencharakteristika

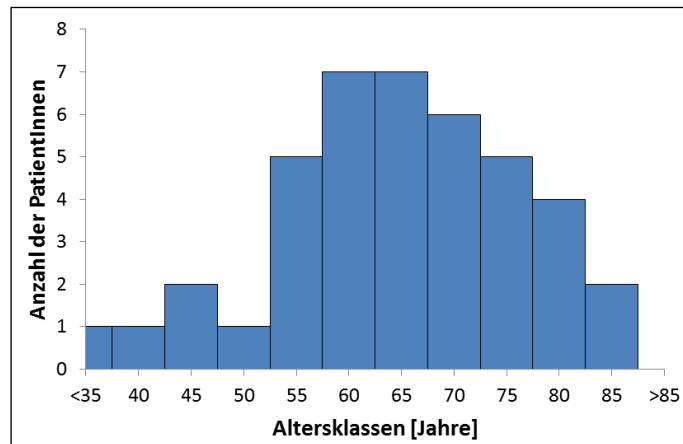


Abbildung 3: Altersverteilung der Gesamtkohorte; Histogramm

Bei den eingeschlossenen PatientInnen wurde darüber hinaus das zugrundeliegende kardiale Korrelat für ein erhöhtes Risiko an plötzlichen Herztod zu versterben bestimmt. 20 PatientInnen (49%) litten an einer ischämischen Kardiomyopathie (ICMP), zwölf PatientInnen (29%) an nichtischämischer Kardiomyopathie (NICMP), fünf PatientInnen (12%) an einer kongenitalen bzw. vererbten kardialen Erkrankung und bei vier Patienten (10%, alle männlich) bestand eine andere kardiale Ursache für ein erhöhtes SCD-Risiko. Von den zwölf PatientInnen mit NICMP erkrankten fünf an einer Myokarditis, davon war eine bedingt durch das Churg-Strauss-Syndrom. Die fünf kongenital/vererbten Herzerkrankungen teilten sich auf in familiäre dilatative Kardiomyopathie, kongenital korrigierte Transposition großer Arterien (ccTGA) mit zusätzlich Ebstein-Anomalie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD), hypertroph obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) und long-QT-Syndrom (LQTS). Eine perioperativ aufgetretene

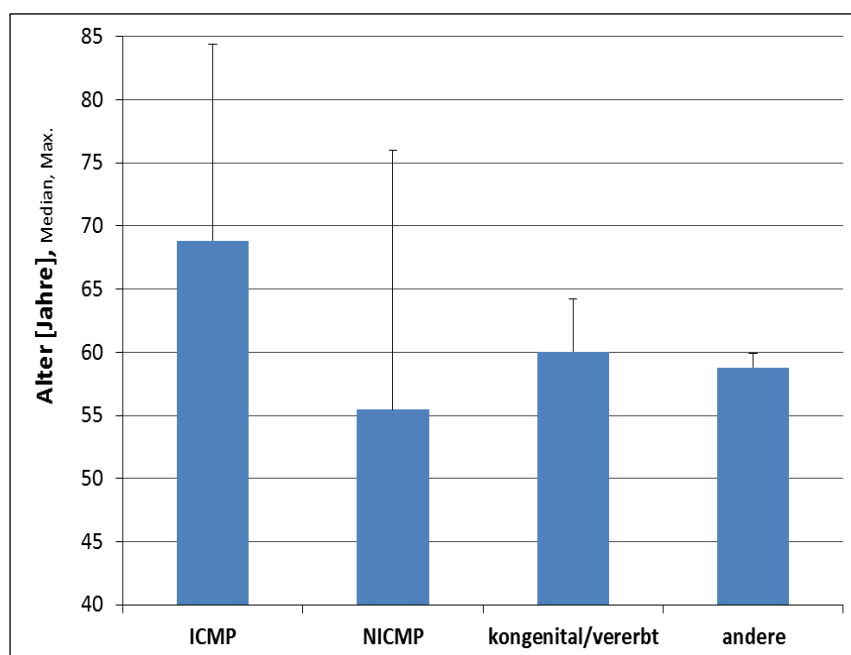


Abbildung 4: Alter der PatientInnen anhand des zugrundeliegenden kardialen SCD-Risikos

Torsade de Pointes Tachykardie (TdP) bei verlängerter QT-Zeit und Mundbodenkarzinom als Grunderkrankung, eine VT bei medikamenteninduzierter verlängerter QT-Zeit (Klacid, Chemotherapie) bei Multiplem Myelom mit einer Lebenserwartung von <1 Jahr, eine VT ausgelöst durch einen elektrischen Trigger im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) und eine VT unbekannter Genese waren die Gründe für ein erhöhtes SCD-Risiko bei den vier Patienten mit anderer kardialer Ursache. Abbildung 4 beschreibt das mediane Alter der PatientInnen anhand des zugrundeliegenden kardialen SCD-Risikos. Das höchste Alter mit median 69 [range 54; 84] Jahren hatten PatientInnen mit zugrundeliegender ICMP. Das niedrigste Alter 55 [40; 76] Jahre wiesen PatientInnen mit einer NICMP auf. PatientInnen mit einer kongenitalen/vererbten Herzerkrankung waren median 60 [25; 64] Jahre alt und die Patienten mit anderer kardialer Ursache 59 [53; 60] Jahre.

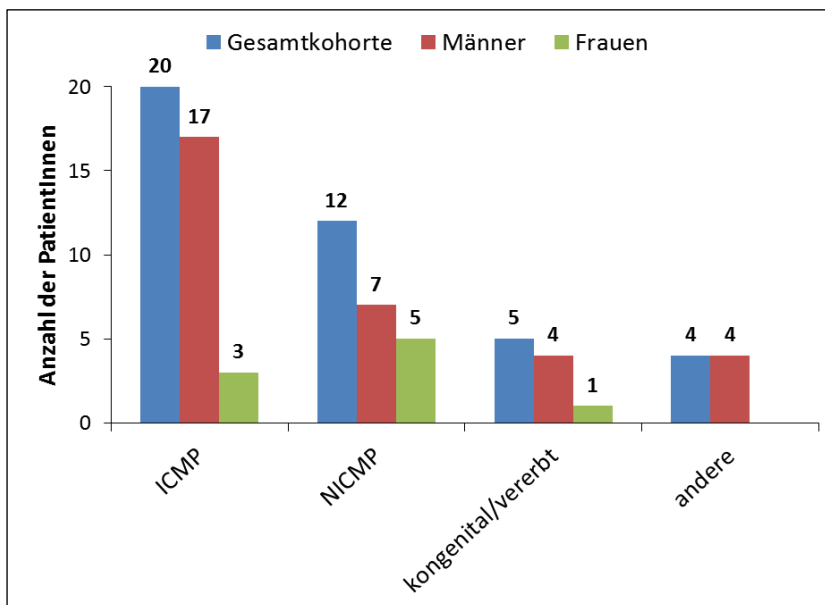


Abbildung 5: Häufigkeit des zugrundeliegenden kardialen SCD-Risikos

Abbildung 5 zeigt die Häufigkeit des zugrundeliegenden kardialen SCD-Risikos für die Gesamtkohorte, Männer und Frauen. Hier ist ersichtlich, dass die Männer den Hauptanteil der PatientInnen mit ICMP ausmachten. 53% der Männer waren an einer ICMP erkrankt, jedoch nur 33% der Frauen. Beleuchtet man die Situation bei der nichtischämischen Kardiomyopathie verhält es sich umgekehrt. 56% der Frauen litten an einer NICMP und nur 22% der Männer. Bei den kongenitalen/vererbten Erkrankungen stellten sich mit 11% der Frauen und 12,5% der Männer keine relevanten Unterschiede dar. Alle vier Patienten mit anderer kardialer Ursache für ein erhöhtes SCD-Risiko waren männlich.

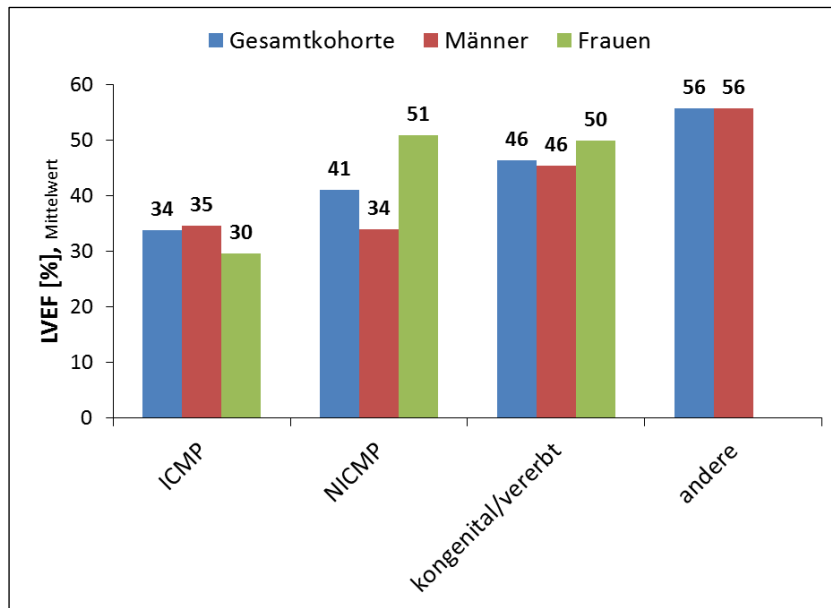


Abbildung 6: LVEF anhand des zugrundeliegenden SCD-Risikos

In Abbildung 6 wurde die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) in Bezug zu den kardialen Ursachen für ein erhöhtes SCD-Risiko gesetzt und mittels Balkendiagramm für die Gesamtkohorte, Männer und Frauen dargestellt. Die mittlere LVEF über die Gesamtkohorte und alle Erkrankungen lag bei  $40\% \pm 15$ . Betrachtet man die Linksventrikelfunktion anhand der Erkrankungen fällt auf, dass die LVEF der Gesamtkohorte mit  $34\% \pm 14$  bei der ICMP am niedrigsten lag (NICMP  $41\% \pm 14$ , kongenital/vererbt  $46\% \pm 13$ , andere  $56\% \pm 10$ ). Innerhalb des zugrundeliegenden SCD-Risikos war der Unterschied in der mittleren LVEF zwischen den Geschlechtern bei der nichtischämischen Kardiomyopathie, mit  $51\% \pm 10$  bei Frauen und  $34\% \pm 12$  bei Männern, am größten (ICMP: Frauen  $30\% \pm 5$ , Männer  $35\% \pm 15$ ; kongenital/vererbt: Frauen  $50\% \pm 0$ , Männer  $46\% \pm 15$ ; andere: Männer  $56\% \pm 10$ ).

Insgesamt erlitten 34 PatientInnen (83%) vor der WCD-Versorgung eine maligne Arrhythmie, wodurch es sich um eine sekundärprophylaktische Situation handelte. Bei 7 PatientInnen (17%) lag ein primärprophylaktisches Setting vor. Tabelle 7 zeigt den Anteil der sekundärprophylaktischen Situation anhand des zugrundeliegenden kardialen SCD-Risikos.

	Gesamt-kohorte	ICMP	NICMP	kongenital/vererbt	andere
Sekundärprophylaxe	34/41 (83%)	16/20 (80%)	10/12 (83%)	4/5 (80%)	4/4 (100%)

Tabelle 7: Anteil der sekundärprophylaktischen Situation anhand des zugrundeliegenden kardialen SCD-Risikos

## 4.2 WCD-Indikationen

In diesem Kapitel werden die Indikationen beschrieben, die schlussendlich zur Versorgung mit einem tragbaren Cardioverter Defibrillator geführt haben. Entweder da eine ICD-Implantation zurzeit nicht möglich war, zu diesem Zeitpunkt nicht indiziert war, um weitere Abklärung und Risikoabschätzung durchführen zu können oder ein bereits bestehender ICD explantiert werden musste. Abbildung 7 zeigt die häufigsten WCD-Indikationen anhand eines Kreisdiagrammes. Die am häufigsten getroffene Indikation für einen WCD war eine ischämische Kardiomyopathie mit kürzlich stattgehabter Revaskularisierung (PCI/CABG) 27% (n=11). Zehn dieser PatientInnen erfuhren eine perkutane koronare Intervention (PCI) und ein Patient eine koronare Bypass-Versorgung (CABG). Gleich häufig als WCD-Indikation war eine verzögerte ICD-Implantation bei bereits gesicherter ICD-Indikation 27% (n=11). Diese Gruppe (alle männlich) setzte sich zusammen aus fünf Patienten (46%), die aufgrund von Kapazitätsproblemen eine Verzögerung erfuhren, vier Patienten (36%) litten an einer systemischen Infektion und somit OP-Untauglichkeit, ein Patient (9%) hatte Wundheilungsstörungen im Rahmen einer anderen Operation, die erst ausgeheilt werden sollte und ebenfalls bei einem Patienten (9%) wurde ein Thrombus im rechten Ventrikel im Rahmen einer ARVD festgestellt. Diese beiden häufigsten WCD-Indikationen wurden gefolgt von der ICD assoziierten Infektion mit temporärer Explantation 22% (n=9), Myokarditis 12% (n=5), neu diagnostizierter schwerer NICMP 5% (n=2) und selteneren anderen WCD-Indikationen mit insgesamt 7% (n=3).



Abbildung 7: WCD-Indikationen; absolute und relative Häufigkeiten

Die drei anderen Indikationen für einen tragbaren Cardioverter Defibrillator setzten sich zusammen aus: akutem Myokardinfarkt mit einer LVEF  $\leq 35\%$  ohne Interventionsziel, fokale VT im RVOT mit Chance auf Ablation, VF bei medikamenteninduziertem long-QT im Rahmen einer terminalen nicht kardialen Erkrankung (Multiples Myelom) mit einer Lebenserwartung (LE)  $< 1$  Jahr und somit Kontraindikation für eine ICD-Implantation.

In Tabelle 8 ist das zugrundeliegende kardiale SCD-Risiko mit den jeweiligen WCD-Indikationen dargestellt. Betrachtet man die PatientInnen mit einer ischämischen

<b>ICMP</b>	<b>n=20</b>
kürzliche PCI/CABG	11
ICD assoz. Infektion	4
verzögerte ICD-Implantation	4
akuter MI red. LVEF $\leq 35\%$	1
<b>NICMP</b>	<b>n=12</b>
Myokarditis	5
ICD assoz. Infektion	3
NICMP neu diagnostiziert	2
verzögerte ICD-Implantation	2
<b>kongenital/vererbt</b>	<b>n=5</b>
verzögerte ICD-Implantation	4
ICD assoz. Infektion	1
<b>andere</b>	<b>n=4</b>
ICD-Infektion	1
verzögerte ICD-Implantation	1
fokale VT, Ablation	1
terminale nicht kardiale Erkrankung, LE $< 1$ Jahr	1

Kardiomyopathie fällt auf, dass häufig nach Revaskularisierung und einmal nach Myokardinfarkt mit LVEF  $\leq 35\%$  ohne Interventionsziel ein tragbarer Cardioverter Defibrillator verordnet wurde, um die Chance auf Besserung der LVEF und dadurch den Verlust des SCD-Korrelates ausnützen zu können. Bei der nichtischämischen Kardiomyopathie stand mit Myokarditis in fünf Fällen und mit neu diagnostizierter NICMP in zwei Fällen ebenfalls die potentielle Besserung und weitere diagnostische Abklärung bzw. Risikoabschätzung im Vordergrund. Betrachtet man jedoch die Gruppe an PatientInnen mit einer kongenitalen bzw. vererbten kardialen Erkrankung, erfuhren diese Großteils eine WCD-Verordnung bei bereits getroffener ICD-Indikation mit Verzögerung der Implantation.

Tabelle 8: WCD-Indikationen anhand des kardialen SCD-Risikos

In Abbildung 8 ist die durchschnittliche linksventrikuläre Auswurffraktion anhand der verschiedenen WCD-Indikationen dargestellt. Die niedrigste mittlere LVEF wiesen PatientInnen mit einer ICD assoziierten Infektion auf ( $36\% \pm 10,6$ ). Gefolgt von der WCD-Indikation kürzlich stattgehabter Revaskularisierung (PCI/CABG) mit einer LVEF von  $37\% \pm 17$ , neu diagnostizierter schwerer NICMP  $40\% \pm 35$ , verzögerte ICD-Implantation  $41\% \pm 11$ , Myokarditis  $43\% \pm 14$  und anderen Indikationen  $51\% \pm 19$ .

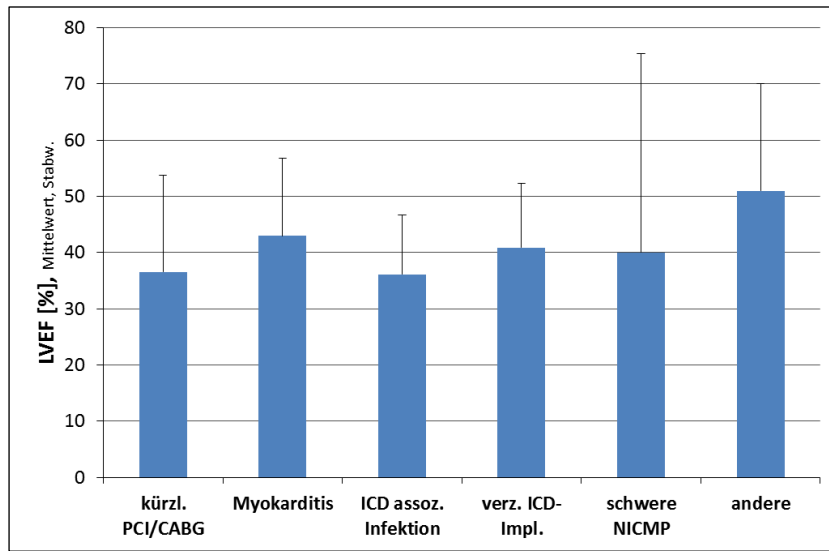


Abbildung 8: LVEF anhand der WCD-Indikationen

### 4.3 Ergebnisse zur WCD-Verwendung und Compliance

In Tabelle 9 sind Daten zur täglichen Tragezeit, insgesamt getragener Tage und Alter zusammengefasst dargestellt. Die mediane Tragedauer über die Gesamtkohorte betrug 58 [range 1; 380] Tage. Abbildung 9 beschreibt die Verteilung der PatientInnen anhand der getragenen Tage in einem Histogramm. Zusätzlich ist die kumulierte Häufigkeit in Prozent aufgetragen. In diesem Diagramm lässt sich ablesen, dass 78% der PatientInnen den tragbaren Cardioverter Defibrillator innerhalb von 100 Tagen wieder ablegen konnten.

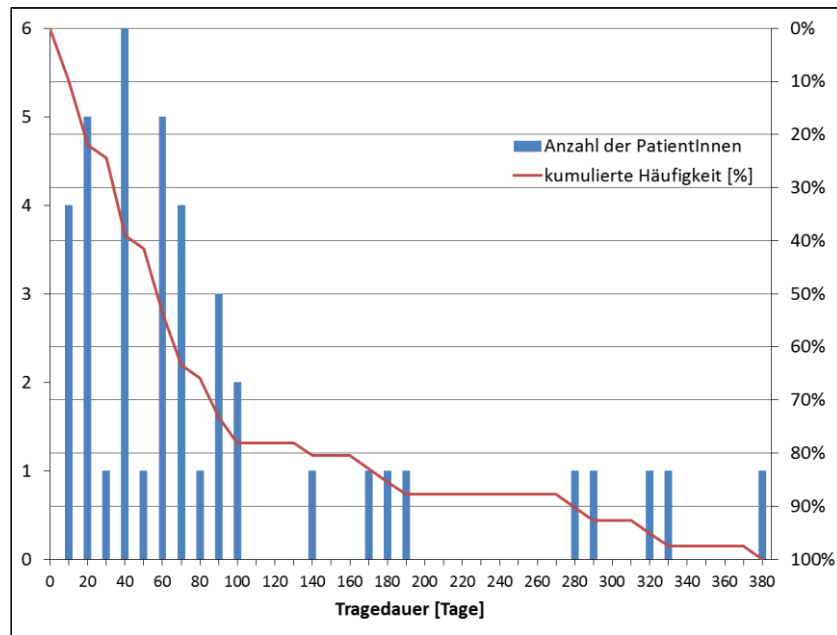


Abbildung 9: Verteilung der PatientInnenzahl dargestellt anhand der Tragedauer; absolute und kumulierte Häufigkeiten

Abbildung 10 zeigt einen Boxplot der Tragedauer für die Gesamtkohorte, Frauen und Männer. Aufgetragen sind das Minimum, Maximum, unteres/oberes Quartil und der Median. Die mediane Tragedauer bei Frauen entsprach 76 [6; 286] Tage, bei Männern 56 [1; 380] Tage. Bei den beiden Extremwerten der Tragedauer (1 bzw. 380 Tage) litten die

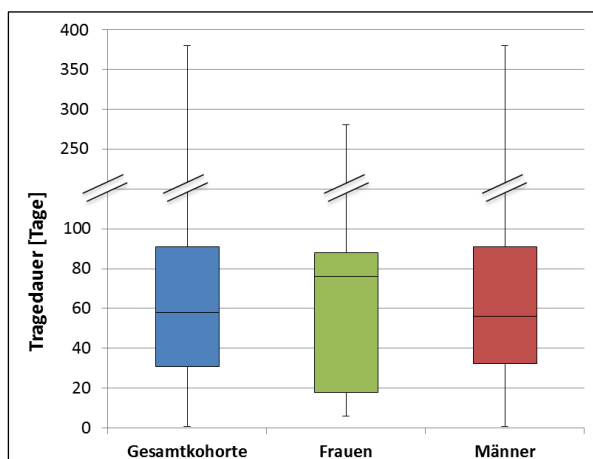


Abbildung 10: Mediane Tragedauer für Gesamtkohorte, Frauen und Männer; Boxplot

Patienten (beide männlich) jeweils an einer ICD assoziierten Infektion. Der Patient des unteren Extremwertes (1 Tragetag; 0,4 Stunden/Tag) erkrankte an einer Sondenendokarditis, die zu einer ICD-Explantation geführt hatte. Ein WCD wurde angepasst, nach erfolgter Anpassung verschlechterte sich jedoch der Zustand des Patienten rapide aufgrund

eines septischen Multiorganversagens. Dies führte zu einer Verlegung auf die Intensivstation mit Monitoring und Abnahme des tragbaren Cardioverter Defibrillators. Nach einer Woche verstarb der Patient auf der Intensivstation. Der obere Extremwert (380 Tage) kam durch rezidivierende ICD-Infektionen zustande. Dem Patienten wurde nach ICD-Explantation ein WCD angepasst. Daraufhin erfolgte die ICD-Reimplantation, wobei es zu einer neuerlichen Entzündung des implantierten Defibrillators kam und der tragbare Cardioverter Defibrillator dadurch erneut eingesetzt wurde.

Die Compliance der Gesamtkohorte lag bei median 23,2 [range 0,4; 25,8] Stunden täglicher Tragezeit (rund 97% der tägl. möglichen Stunden). 63% der PatientInnen wiesen eine tägliche Tragezeit von über 90% des Tages auf. 71% trugen den WCD über mindestens 80% des Tages. Die mittlere Tragezeit/Tag lag bei  $19,8 \pm 6,4$  Stunden. Frauen zeigten eine mediane Compliance von 23h [13,5; 24] und Männer von 23,4h [0,4; 25,8] täglicher Tragezeit. Setzt man die tägliche Tragezeit mit der Dauer der WCD-Versorgung in Beziehung, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den PatientInnen die kurzzeitig (<60 Tage) und langfristig ( $\geq 60$  Tage) mit einem tragbaren Cardioverter Defibrillator versorgt waren, festgestellt werden (Mann-Whitney U-Test, 2-seitig,  $p=0,886$ ). Die Compliance der PatientInnen mit <60 Tragetagen lag bei durchschnittlich  $21h \pm 5,5$  (Median 23,3h [0,4; 25,8]) und jene der PatientInnen  $\geq 60$  Tage bei  $18,5h \pm 7,4$  (Median 23,2h [1,8; 24]) (Abbildung 11).

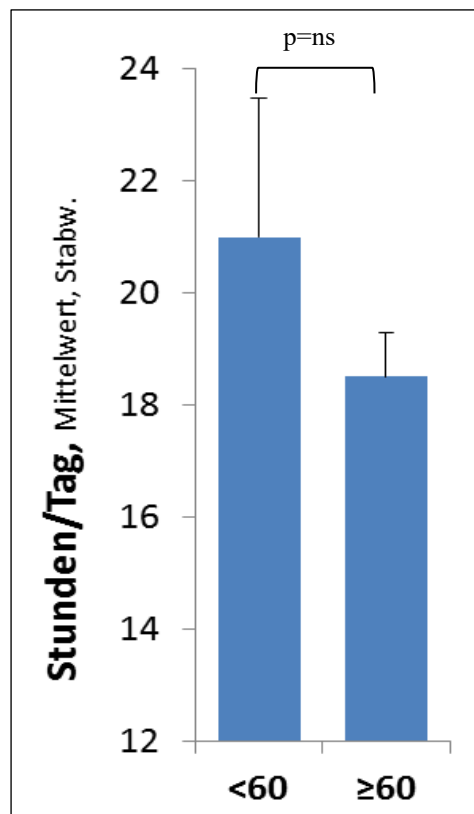


Abbildung 11: Compliance für kurzzeitige (<60 Tage) und langzeitige ( $\geq 60$  Tage) WCD-Verwendung

Um einen zusätzlichen Zusammenhang zwischen Compliance (tägl. Tragezeit in Stunden) und der Tragedauer darzustellen, wurde für jede Patientin und jeden Patienten die tägliche Tragezeit über die getragenen Tage, mittels Punktwolke, dargestellt (Abbildung 12). Die Korrelation nach Pearson ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $R = -0,13$  und ein Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,02$ . Daraus lässt sich schließen, dass eine kürzere oder längere Versorgungsdauer keinen wesentlichen Einfluss auf die Compliance zufolge hat.

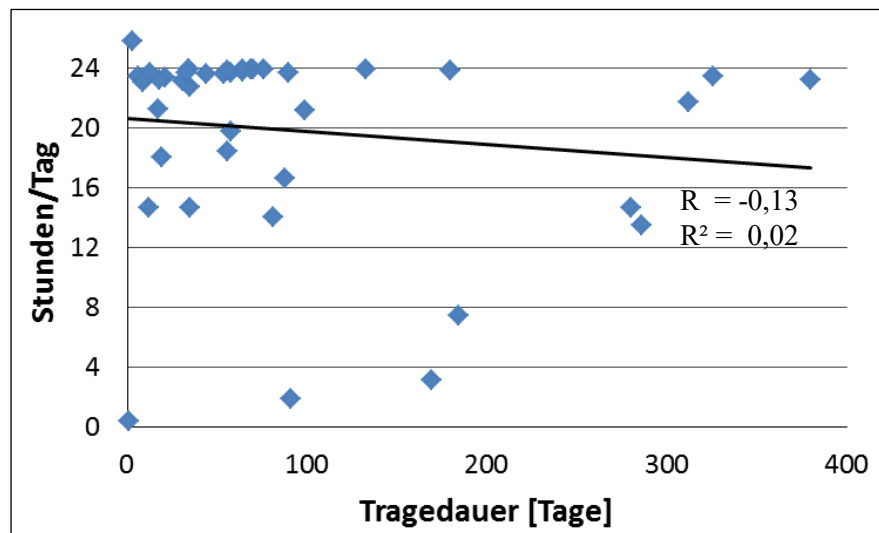


Abbildung 12: Tägliche Compliance anhand der Tragedauer pro PatientIn

Betrachtet man die Tragedauer und die Compliance anhand der Altersquartilen, wiesen die PatientInnen unter 56 Jahre (unteres Altersquartil) und unter 63 Jahre (2. Altersquartil) die längsten medianen Tragedauern, mit 169 [1; 380] und 75 [6; 280] Tagen, auf. Die PatientInnen zwischen 63 und unter 72 Jahre trugen den tragbaren Cardioverter Defibrillator am kürzesten, mit median 25 [3; 88] Tagen. Die niedrigste Compliance mit median 20,5h [1,8; 24] hatten die 56 bis unter 63jährigen, die höchste mit median 23,8h [23,6; 23,9] die über 71jährigen.

WCD-Verwendung	Compliance (h)	Tragetage	Alter (J)
<b>Gesamtkohorte</b> , Median [range]	23,2 [0,4; 25,8]	58 [1; 380]	
<b>Frauen</b> , Median [range]	23 [13,5; 24]	76 [6; 286]	
<b>Männer</b> , Median [range]	23,4 [0,4; 25,8]	56 [1; 380]	
<b>WCD-Verwendung, Altersquartile</b>			
≤55 Jahre, Median [range]	23,2 [0,4; 23,9]	169 [1; 380]	
56 bis ≤62 Jahre, Median [range]	20,5 [1,8; 24]	75 [6; 280]	
63 bis ≤71 Jahre, Median [range]	23,1 [14,6; 25,8]	25 [3; 88]	
>71 Jahre, Median [range]	23,8 [23,6; 23,9]	55 [33; 76]	
<b>WCD-Verwendung, WCD-Indikation</b>			
<b>Kürztl. PCI/CABG</b> , Median [range]	23,6 [1,8; 23,9]	44 [9; 99]	68 [54; 81]
<b>Myokarditis</b> , Median [range]	21,7 [13,5; 23,5]	286 [6; 326]	54 [44; 65]
<b>ICD assoz. Infektion</b> , Median [range]	23,9 [0,4; 24]	69 [1; 380]	63 [49; 77]
<b>Verz. ICD-Implantation</b> , Median [range]	22,7 [7,4; 25,8]	34 [3; 184]	64 [25; 84]
<b>Schwere NICMP</b> , Median [range]	8,6 [3,1; 14,1]	125 [81; 169]	42 [40; 45]
<b>Andere</b> , Median [range]	18,5 [14,7; 23,7]	58 [56; 280]	60 [59; 75]

Tabelle 9: WCD-Verwendung anhand Geschlecht, Alter und WCD-Indikation

Setzt man die WCD-Tragedauer, Compliance und Alter mit den WCD-Indikationen in Beziehung (Tabelle 9), fällt auf, dass die PatientInnen mit Myokarditis die längste mediane Tragedauer (286 [6; 326] Tage) und das zweitjüngste mediane Alter (54 [44; 65] Jahre) vorwiesen. Die PatientInnen mit einer neu diagnostizierten schweren NICMP hatten das jüngste mediane Alter (42 [40; 45] Jahre) und die zweitlängste mediane Tragedauer (125 [81; 169] Tage). Die PatientInnen nach einer kürzlich stattgehabten Revaskularisierung (PCI/CABG) waren mit median 68 [54; 81] Jahren die ältesten und trugen den WCD für median 44 [9; 99] Tage. Verzögerungen der ICD-Implantation führten zu der kürzesten Tragedauer von median 34 [3, 184] Tagen. Die niedrigste mediane Compliance wurde bei den PatientInnen mit schwerer NICMP festgestellt (8,6h [3,1; 14,1]), unter dem Vorbehalt, dass nur zwei PatientInnen anhand dieser Indikation mit einem WCD versorgt wurden.

#### **4.4 Arrhythmie-Ereignisse, Schockabgaben, Effektivität und Mortalität während der WCD-Verwendung**

Der tragbare Cardioverter Defibrillator wurde designt, um anhaltende VT/VF-Ereignisse mit einem Defibrillatorschock zu behandeln und um anhaltende VT/VFs aber auch Asystolien aufzuzeichnen. Durch diese Eigenschaften ist davon auszugehen, dass zu den meisten SCD-Ereignissen ein korrespondierendes Elektrokardiogramm aufgezeichnet wird.

Während des WCD-Versorgungszeitraumes (Median 58 [1; 380] Tage) kam es zu keinem Todesfall der im Zusammenhang mit dem tragbaren Cardioverter Defibrillator stand. Insgesamt verstarb ein Patient (1/41) aufgrund septischen Multiorganversagens nach ICD-Infektion auf der Intensivstation, ohne das der WCD getragen wurde. Das Gesamtüberleben lag bei 97,6%.

In der Zeit als der tragbare Cardioverter Defibrillator getragen wurde, kam es bei drei Patienten (7,3%, 100% männlich) zu fünf hämodynamisch wirksamen anhaltenden VT/VF-Episoden (1,7/Patient). Alle fünf Episoden konnten mittels adäquater Schockabgabe (100%) durch den WCD terminiert werden. Bei allen Therapien war der erste Schock erfolgreich (100%). Das post-Schock Überleben lag bei 100%. EKG-Aufzeichnung und Zeitparameter waren für vier (3 VF, 1 VT) der fünf anhaltenden VT/VF-Episoden, durch das LifeVest®-Network der Fa. Zoll Medical Corporation, Pittsburgh, USA, verfügbar. Eine anhaltende VT/VF-Episode wurde durch die Rhythmusambulanz der klinischen Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universität Graz bestätigt, jedoch existiert keine Dokumentation über Event-Datum und EKG. Waren Zeitparameter verfügbar, dauerte es bei den VF-Events im Schnitt  $52 \pm 6$

Sekunden von Beginn der malignen Arrhythmie bis zur Schockabgabe. Nach 277 Sekunden wurde die anhaltende VT durch Schockabgabe terminiert. Alle, mit Datum dokumentierten, Schocks fanden zwischen vier und 47 Tagen nach WCD-Versorgung statt. In Tabelle 10 sind das zugrundeliegende kardiale SCD-Risiko und die WCD-Indikation für die drei adäquat therapierten Patienten aufgelistet. Bei zwei von neun PatientInnen (22%) mit einer ICD assoziierten Infektion und temporären ICD-Explantation kam es zumindest zu einer anhaltenden VT/VF-Episode. Bei der Gruppe, wo es zu Verzögerungen der indizierten ICD-Implantation gekommen war, herrschte eine VT/VF-Eventrate von 9% (1/11).

Patient	SCD-Prophylaxe	kardiales SCD-Risiko	WCD-Indikation	Anzahl VT/VF-Events
1	Primär	ICMP	ICD assoz. Infektion	3
2	Primär	NICMP	ICD assoz. Infektion	1
3	Sekundär	ICMP	Verz. ICD-Implantation	1

Tabelle 10: Charakteristika der adäquat geschockten Patienten

Während der Verwendung des tragbaren Cardioverter Defibrillators kam es zu keinen Asystolie-Episoden (0%).

#### **4.5 Inadäquate Schockabgaben, Nebenwirkungen, Limitationen bedingt durch den WCD**

Im gesamten Versorgungszeitraum wurde kein inadäquater Schock durch den tragbaren Cardioverter Defibrillator abgegeben (0%).

Bei zwei PatientInnen (4,9%) traten Nebenwirkungen durch die Therapie mit dem tragbaren Cardioverter Defibrillator auf, wobei diese bei einem Patienten (2,4%) das Ende der WCD-Versorgung bedingten. Eine Patientin erlitt ein Kontaktekzem durch den Elektrodengürtel, das jedoch mittels topischer kortikoidhaltiger Therapie behandelt werden konnte und dadurch nicht zu einer Beendigung der WCD-Verwendung führte. Der zweite Patient entwickelte Druckstellen am Rücken, bedingt durch die Defibrillationselektroden. In weiterer Folge führten diese Druckstellen zur Abnahme des tragbaren Cardioverter Defibrillators und stationärer Aufnahme mit permanenten Monitoring bis zur möglichen ICD-Implantation.

Physische, mentale Einschränkungen oder zwischenzeitlich erworbene Krankheiten (z.B. Hautkrankheiten) der PatientInnen können Limitationen für eine WCD-Versorgung bedingen. Während der Nachkontrollen wurde bei einem Patienten (2,4%) festgestellt, dass

der Patient nicht mehr in der Lage war den Akku eigenständig zu wechseln und dafür immer auf Angehörige angewiesen war. Dies führte zu dem Entschluss eine möglicherweise indizierte ICD-Implantation zeitlich vorzuziehen (WCD-Indikation: kürzlich stattgehabte Revaskularisierung). Durch eine Herpes zoster Infektion unterhalb der rechten Mamille war das Tragen des WCD bei einem Patienten zwischenzeitlich unmöglich. Der Patient wurde daraufhin stationär zur Überwachung des Herzrhythmus aufgenommen und nach Abheilung wieder mittels WCD vor plötzlichem Herztod geschützt.

#### 4.6 Gründe für die Beendigung der WCD-Versorgung und Häufigkeit der ICD-Implantationen im Follow-Up

Die Gründe für die endgültige Abnahme und Ende der Behandlung mit dem tragbaren Cardioverter Defibrillator können vielschichtig sein. In Abbildung 13 sind diese prozentuell und in absoluten Zahlen anhand der Gesamtkohorte dargestellt. Die häufigste Ursache für Beendigung stellte bei 28 PatientInnen (68,3%) die Implantation eines ICD dar. Sechs PatientInnen (14,6%) erholten sich vom SCD-Korrelat entweder durch Verbesserung der LVEF oder Ausheilung der Erkrankung (z.B. Myokarditis) und es bestand somit keine weitere Notwendigkeit für einen ICD. Eine Ablation des elektrischen Triggers, Verlegung auf die Intensivstation (Sepsis) mit permanentem Monitoring, Nebenwirkungen (Druckstellen), eine zugrundeliegende terminale nicht kardiale Erkrankung (LE <1 Jahr) mit Übergang in ein palliatives Setting und Ende der potentiell arrhythmischen medikamentösen Therapie und durch Patientenwunsch abgelehnte indizierte ICD-Implantation somit auch Verlust der WCD-Indikation waren für das Ende der WCD-Therapie bei jeweils einem Patienten (2,4%) verantwortlich. Zwei PatientInnen trugen den WCD nach Ende des Studienzeitraums noch (4,9%).

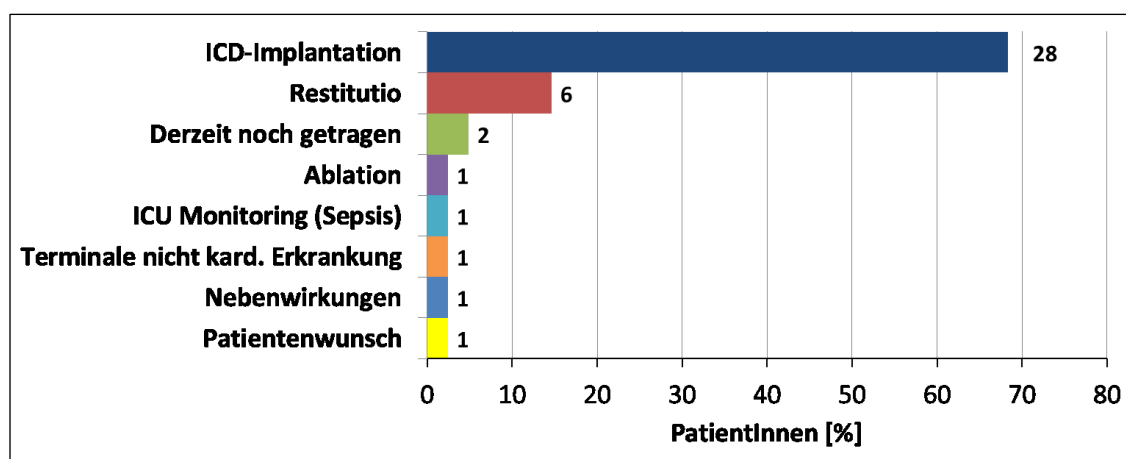


Abbildung 13: Gründe für das Ende der WCD-Therapie

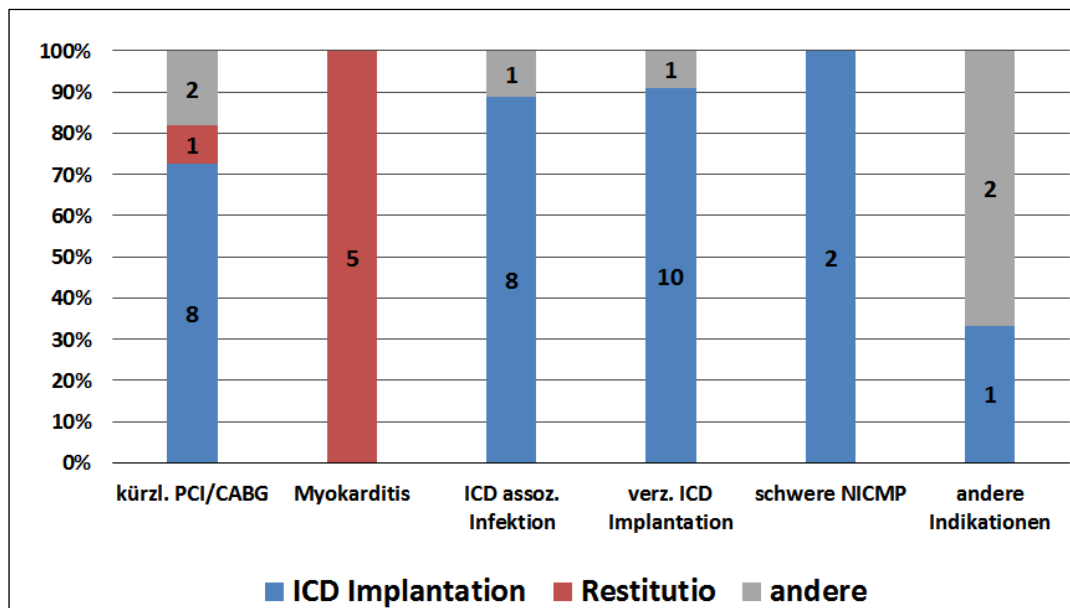


Abbildung 14: Anteil der ICD-Implantationen anhand der WCD-Indikationen

Die Häufigkeit der ICD-Implantationen nach Ende der WCD-Versorgung lag im Follow-Up schlussendlich bei 71% (n=29), nach einem medianen Zeitraum von 56 [3; 380] Tagen. Alle drei PatientInnen, die mittels WCD-Schock erfolgreich therapiert werden konnten, wurden anschließend einer ICD-Implantation zugeführt. Abbildung 14 listet den Anteil der ICD-Implantationen, der Erholung vom SCD-Korrelat (Restitutio) und andere Ursachen die nicht zu einer ICD-Implantation geführt haben, prozentuell und absolut anhand der WCD-Indikationen auf. Vor allem fällt in diesem Balkendiagramm auf, dass keine PatientInnen mit zugrundeliegender Myokarditis, durch Erholung des SCD-Korrelates und Verbesserung der linksventrikulären Funktion, einer ICD-Implantation bedurften. Andere Ursachen, die bei dieser Kohorte nicht zu einer ICD-Implantation geführt haben, setzten sich folgendermaßen zusammen: zwei PatientInnen trugen den WCD noch (WCD-Indikation: kürzl. PCI/CABG, verz. ICD-Impl.), ein Patient hat sich gegen die indizierte ICD-Implantation und somit auch gegen die weitere WCD-Versorgung entschieden (kürzl. PCI/CABG), ein Patient ist an septischen Multiorganversagen verstorben (ICD assoz. Infektion), ein Patient konnte einer erfolgreichen Ablation des elektrischen Triggers zugeführt werden (andere WCD-Indikationen) und ein Patient litt an einer terminalen nicht kardialen Erkrankung (LE <1 Jahr) mit Übergang in palliatives Setting und somit Kontraindikation für eine ICD-Implantation (andere WCD-Indikationen). In Tabelle 11 ist der Zeitraum bis zu einer erfolgten ICD-Implantation für die einzelnen WCD-Indikationen dargestellt. Auffallend ist, dass nach einer kürzlich stattgehabten Revaskularisierung (PCI/CABG) die ICD-Implantation bereits nach median 39 [9; 91] Tagen erfolgte. Litten die PatientInnen an einer ICD assoziierten Infektion mit temporärer ICD-Explantation,

konnte nach median 73 Tagen der implantierbare Cardioverter Defibrillator reimplantiert werden. Im Extremfall dauerte die Ausheilungsphase jedoch über ein Jahr (380 Tage).

Zeitraum bis zur ICD-Implantation, WCD-Indikation	Tage
Kürzl. PCI/CABG, Median [range]	39 [9; 91]
ICD assoz. Infektion, Median [range]	73 [34; 380]
Verz. ICD-Implantation, Median [range]	35 [3; 184]
Schwere NICMP, Median [range]	125 [81; 169]
Andere (akuter MI mit LVEF $\leq$ 35%)	58

Tabelle 11: Tage bis zur ICD-Implantation anhand der WCD-Indikationen

#### 4.7 Fallbericht

Einem 74-jährigen männlichen Patienten mit arteriellem Hypertonus, ICMP, nicht ST-Hebungs Myokardinfarkt (NSTEMI) und Zustand nach PCI im Jahr 2013, LVEF 20%, NYHA III, Vorhofflimmern, CHA2DS2-VASc-Score 5, Diabetes mellitus und chron. Niereninsuffizienz (KDOQI-Score III) als Vorerkrankungen, wurde bereits 2007 primärprophylaktisch bei ICMP mit stark eingeschränkter LVEF ein ICD implantiert. 2015 kam es zu einer Aggregattascheninfektion mit Hautdekubitus. Um den Patienten in der Zwischenzeit bis zu einer möglichen Reimplantation vor malignen tachykarden Rhythmusereignissen schützen zu können, wurde ein tragbarer Cardioverter Defibrillator angepasst. Noch während des Krankenhausaufenthaltes auf der kardiologischen Normalstation, kam es bereits nach fünf Tagen zu einer Episode mit Kammerflimmern, die zu einer adäquaten und erfolgreichen Schockabgabe des WCD führte. Insgesamt traten bei diesem Patienten innerhalb der WCD-Versorgung (54 Tage) drei VF-Events auf. Alle konnten durch den WCD adäquat und beim ersten Schock terminiert werden. Abbildung 15 zeigt exemplarisch einen EKG-Auszug einer VF-Episode dieses Patienten. Das EKG zeigte im Vorfeld der Arrhythmie Sinusrhythmus mit vereinzelt ventrikulären Extrasystolen (VES) und einer Frequenz von ca. 60 Schläge/min. Das Einfallen einer ventrikulären Extrasystole mit der R-Zacke auf die T-Welle löste eine monomorphe VT mit ca. 180 Schläge/min aus. Diese ventrikuläre Tachykardie degenerierte anschließend in eine VF-Episode mit einer Frequenz von ca. 240 Schläge/min. Die Schockabgabe erfolgte 51 Sekunden nach Beginn der Arrhythmie mit einer Energie von 150 Joule. Die WCD-Parameter waren folgendermaßen programmiert: VT-Grenzwert 160 Schläge/min, VT-Reaktionszeit 90 Sekunden, VF-Grenzwert 220 Schläge/min, VF-Reaktionszeit 25 Sekunden, Schockenergie 150 Joule. Nach Ausheilung der ICD assoziierten Infektion konnte bei dem Patienten erfolgreich ein ICD reimplantiert werden.

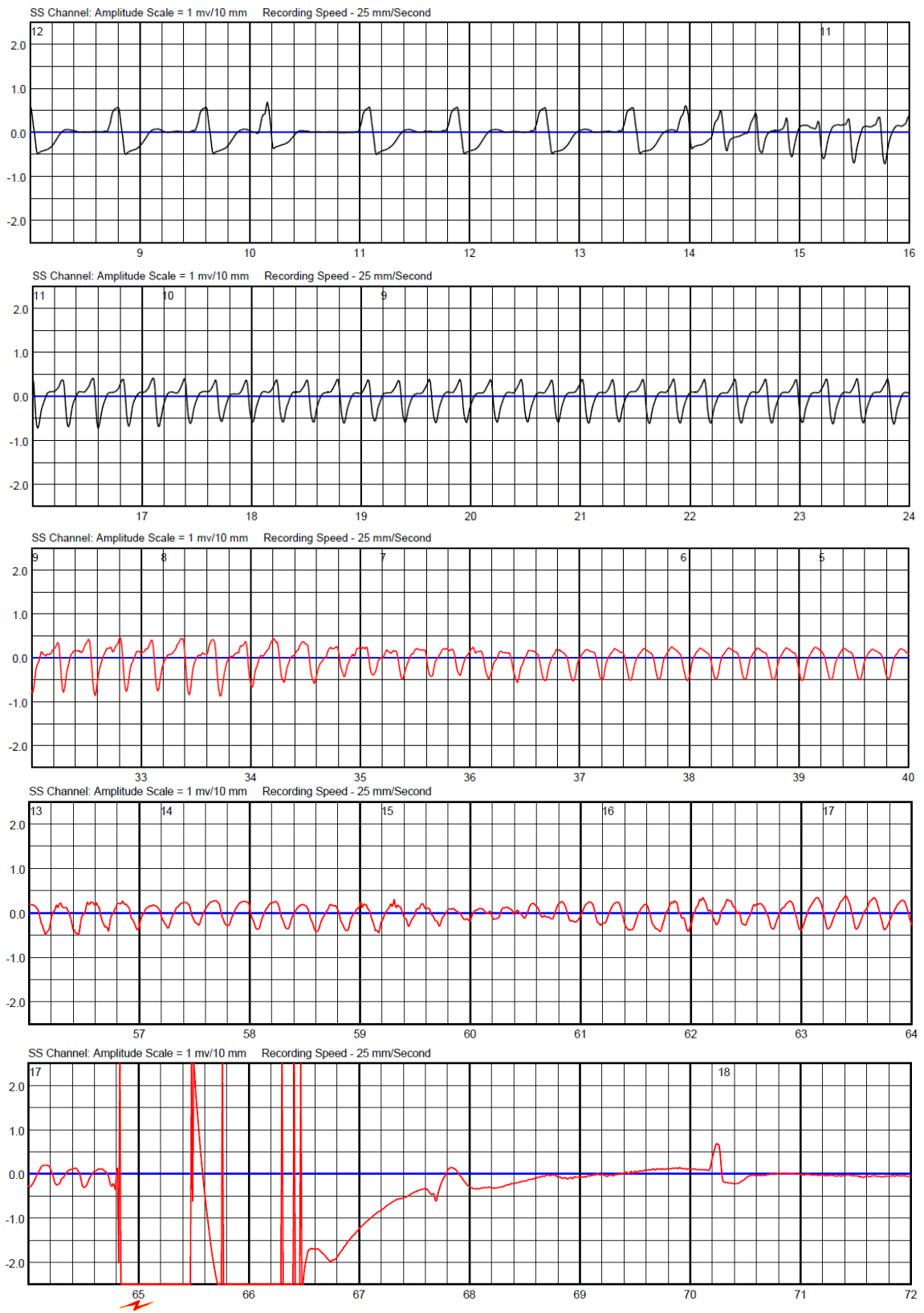


Abbildung 15: EKG, erfolgreich therapierte VF-Episode

## 5 Diskussion

In diesem Kapitel werden die dargestellten Ergebnisse diskutiert, interpretiert und mit bereits bestehender Literatur in Beziehung gestellt.

### 5.1 *Baseline-PatientInnencharakteristika*

Betrachtet man die Kohorte zusammengesetzt aus allen PatientInnen, die über den Zeitraum von 2010 bis Mai 2015 den tragbaren Cardioverter Defibrillator verordnet bekommen haben, ergibt sich ein durchaus charakteristisches Bild. Der Frauenanteil lag bei nur 22%, was aber sehr dieser Klientel an PatientInnen entspricht. Legt man die bereits existierenden großen WCD-Registerstudien zugrunde, finden sich ähnliche Werte für den Anteil an Frauen wieder (21-30%).(38, 39, 41) Das mediane Alter unserer Kohorte entsprach 63 [range 25; 84] Jahre und lag damit ebenfalls in einem bisher beschriebenen Bereich. Bezüglich des zugrundeliegenden kardialen SCD-Risikos ergab sich aus unseren Daten die Tendenz, dass PatientInnen mit ICMP (Median 69 [54; 84]) älter waren als PatientInnen mit anderen kardialen Erkrankungen. PatientInnen mit einer nichtischämischen Kardiomyopathie waren mit median 55 [40; 76] Jahren am jüngsten. Die Ergebnisse des WEARIT-II Registers bestätigten diese Tendenz und belegten, dass PatientInnen mit einer ICMP älter waren als PatientInnen mit einer NICMP ( $p < 0,001$ ). (39) Die Verteilung der PatientInnen innerhalb der zugrundeliegenden kardialen Erkrankungen war ebenfalls mit den WEARIT-II Registerdaten vergleichbar (Graz/WEARIT-II: ICMP 49%/40%; NICMP 29%/46%; kongenital bzw. vererbt 12%/14%, andere Erkrankungen 10% der Grazer Kohorte). Auffallend war die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Krankheitsgruppen. 41% aller NICMP-PatientInnen aber nur 15% aller ICMP-PatientInnen waren weiblich. Dementsprechend litten in dieser Kohorte 56% aller Frauen an einer NICMP aber nur 33% an einer ICMP. Wobei 52% aller männlichen Patienten an ICMP und nur 22% an NICMP erkrankt waren. Diese erkennbare Tendenz, dass bei den WCD-Populationen Frauen eher an einer NICMP leiden und Männer eher an ICMP, konnte wiederum durch die großen Registerstudien bestätigt werden.(38, 39, 41) Bei den WEARIT-II PatientInnen beobachtete man, dass 36% der an NICMP erkrankten PatientInnen weiblich waren aber nur 23% bei einer ICMP. Insgesamt waren 56% aller Frauen an NICMP und 30% an ICMP erkrankt.(39) Auch im großen deutschen WCD-Register von Wäßnig et al. mit über 6.000 PatientInnen litten Frauen häufiger an NICMP und Männer häufiger an ICMP.(41) Betrachtet man die linksventrikuläre Funktion ergab sich bei unseren PatientInnen eine LVEF von  $40\% \pm 15$ . Die niedrigste mittlere LVEF mit

34% ± 14 lag bei der ICMP vor. Bei den WEARIT-II PatientInnen lag die LVEF insgesamt niedriger bei median 25% (interquartile range 10) und bei der NICMP mit median 20% (interquartile range 15) am niedrigsten. Im Vergleich dazu betrug die LVEF bei ICMP median 26% (interquartile range 15).(39)

Zusammenfassend zeigte sich bei der Grazer WCD-Kohorte eine typische Zusammensetzung von Alter, Geschlecht und Krankheitsleiden, wie sie vergleichbar auch bereits bei anderen publizierten WCD-Registerdaten beschrieben wurde.

## **5.2 WCD-Indikationen**

Betrachtet man die in Graz gestellten dezidierten WCD-Indikationen, entsprachen diese durchaus den bereits in der einschlägigen Literatur und den Guidelines beschriebenen Zugängen.(12, 13, 48, 49) Am häufigsten wurde der tragbare Cardioverter Defibrillator zur Überbrückung nach notwendiger ICD-Explantation bei ICD assoz. Infektion und bei Verzögerungen der ICD-Implantation bei bereits gesicherter ICD-Indikation eingesetzt (gemeinsam 49%). Hierbei steht der Schutz der PatientInnen vor SCD-Ereignissen bis zur Reimplantation oder möglichen ersten Implantation im Vordergrund, ohne die PatientInnen dauerhaft stationär monitorisieren zu müssen. Darauf folgte der Einsatz des WCD bei PatientInnen nach kürzlich stattgehabter Revaskularisierung (PCI/CABG) und bei MyokardinfarktpatientInnen mit einer LVEF  $\leq 35\%$  ohne Interventionsziel (gemeinsam 29%). Hier wird der WCD zur weiteren ICD-Evaluation eingesetzt (Optimierung der medikamentösen Therapie, mögliche LVEF-Verbesserung und somit Verlust der potentiellen ICD-Indikation). Zusätzlich wurde der WCD bei Myokarditis und neu diagnostizierter schwerer NICMP (gemeinsam 17%) verordnet. Hierbei lassen sich ebenfalls weitere diagnostisch erforderliche Maßnahmen, Therapieoptimierung, Risikoabschätzung und die Chance auf Restitutio zur weiterfolgenden ICD-Evaluierung als Gründe für eine WCD-Versorgung nennen. Somit besteht das Potential möglicherweise unnötige ICD-Implantationen zu vermeiden. Diese Indikationen sind durchwegs auch in der Literatur als akzeptierte Indikationen beschrieben worden. Zum Schutz vor SCD-Ereignissen bei PatientInnen mit der Chance auf Ablation eines elektrischen Triggers und bei PatientInnen mit medikamenteninduziertem long-QT im Rahmen einer nicht kardialen terminalen Erkrankung wurde der WCD bei insgesamt 5% erfolgreich eingesetzt. Wobei es sich bei diesen WCD-Indikationen um in der Literatur als potentiell beschriebene Indikationen handelt.(48, 49) Vergleicht man die Häufigkeiten der Grazer WCD-Indikationen mit bereits publizierten Registerdaten, stellten sich durchaus

Vergleichbarkeiten dar. Im großen amerikanischen WCD-Register, 2010 veröffentlicht, machten ebenfalls ICD-Explantationen und verzögerte indizierte ICD-Implantationen den Hauptanteil mit rund 40% aus, ICD-Evaluation nach rezenter Revaskularisierung und Myokardinfarkt rund 25% und Myokarditis bzw. NICMP rund 28%. [modifiziert nach Chung et al. (38)]

Resümierend wurde der tragbare Cardioverter Defibrillator in der Grazer Kohorte auch bei bereits in der Literatur beschriebenen akzeptierten und potentiell zukünftigen Indikationen erfolgreich eingesetzt. Die Häufigkeit der verschiedenen Indikationen spiegelt sich in größeren Registerstudien wider und spricht für eine adäquate PatientInnenauswahl und sinnvollen Einsatz.

### **5.3 WCD-Verwendung und Compliance**

Der PatientInnencompliance (täglicher Tragezeit) kommt größte Bedeutung in der Therapie mit dem tragbaren Cardioverter Defibrillator zu. Schutz vor SCD-Ereignissen ausgelöst durch maligne Tachyarrhythmien besteht, bedingt durch das nichtinvasive Design und Konzept, ja nur wenn das Gerät auch konsequent von den PatientInnen getragen wird. Anfängliche Bedenken bezüglich der Compliance konnten schnell widerlegt werden. Kam es bei den ersten Geräteevolutionen noch relativ häufig zu einer vorzeitigen Beendigung der WCD-Verwendung durch die PatientInnen, liegt bei den neueren Generationen des WCD eine sehr hohe Compliance vor (21,7h – 23,1h mediane tägliche Tragezeit). (38, 39, 41) Als Beendigungsgründe wurden hauptsächlich Komforteinschränkungen genannt, vor allem bedingt durch Größe, Gewicht und Schlafeinschränkungen. (37)

Wie bereits bei den großen Registerdaten wiesen die PatientInnen unserer Kohorte ebenfalls eine sehr hohe Compliance auf. Bei median 58 [range 1; 380] Tagen Tragedauer lag die tägliche Tragezeit bei median 23,2h [0,4; 25,8]. Das entspricht rund 97% des Tages. 63% der PatientInnen trugen den WCD über mindestens 90% des Tages und 71% über 80% des Tages. Mit einer täglichen Tragezeit von median 23,1h [interquartile range 21; 23,7] bei median 59 [interquartile range 33; 90] Tragetagen, finden sich vergleichbare Werte bei den über 6.000 PatientInnen des deutschen WCD-Registers. (41) Im amerikanischen WCD-Register war die mediane Tragedauer mit 36 [range 1; 1590] Tagen geringer, die tägliche Compliance aber auch hoch mit median 21,7h [range 0,4; 25,9]. Hier trugen 52% der PatientInnen über 90% des Tages den WCD und 71% der PatientInnen über 80% des Tages. (38) Daten laut denen längerfristige WCD-Versorgung zu höherer

täglicher Compliance führt (38), konnten bei unserer Kohorte nicht bestätigt werden. PatientInnen, die weniger als 60 Tage bzw. 60 Tage aufwärts mit einem WCD versorgt wurden, wiesen keinen signifikanten Unterschied in der Compliance auf ( $p=0,886$ ). Betrachtet man die tägliche Compliance anhand des Alters und der WCD-Indikation, wiesen die 56 bis unter 63jährigen (zweites Altersquartil) die niedrigste Compliance mit median 20,5h [1,8; 24] auf. Die über 71jährigen die höchste (23,8h [23,6; 23,9]). PatientInnen mit einer neu diagnostizierten schweren NICMP zeigten die niedrigste tägliche Tragezeit mit median 8,6h [3,1; 14,1], jedoch ist dieser Wert unter der Einschränkung zustande gekommen, dass sich nur zwei PatientInnen in dieser Gruppe befunden haben. Daten aus dem WEARIT-II Register und dem großen deutschen WCD Register mit insgesamt über 8.000 PatientInnen, belegen jedoch ähnliche tägliche Compliance unabhängig von Geschlecht, Alter und WCD-Indikation.(39, 41) Unter Zusammenschau der eigenen Daten und den bisher veröffentlichten Registerstudien ist die tägliche Compliance wahrscheinlich nicht von Geschlecht, Alter, Erkrankung oder vom Gerät abhängig. Die tägliche Tragezeit hängt wahrscheinlich vom PatientInnencharakter selbst ab. Entweder wird der tragbare Cardioverter Defibrillator von den PatientInnen angenommen und getragen oder auch nicht, vergleichbar mit der Compliance Medikamente einzunehmen. Klein et al. befragten 60 PatientInnen über den tragbaren Cardioverter Defibrillator und der Großteil der PatientInnen sagte aus, dass der WCD nach entsprechender Einschulung und ausreichend Training einfach zu bedienen wäre und ihnen ein Gefühl der Sicherheit vermitteln würde. Diese Erkenntnisse sind höchstwahrscheinlich auch maßgeblich ausschlaggebend für die hohe Compliance.(53)

Betrachtet man die Tragedauer, fällt jedoch auf, dass die jüngeren PatientInnen ( $\leq 55$  Jahre) mit median 169 [1; 380] Tagen den tragbaren Cardioverter Defibrillator länger trugen als die älteren PatientInnen. Bei den WCD-Indikationen zeichneten sich die Myokarditis und die neu diagnostizierte NICMP ebenfalls mit einer längeren medianen Tragedauer (286 [6; 326] und 125 [81; 169] Tage) aus. Altersmäßig wiesen diese beiden Indikationsgruppen das jüngste mediane Alter auf (Myokarditis 54 [44; 65] Jahre, NICMP 42 [40; 45] Jahre). Daraus lässt sich die Tendenz ableiten, dass bei den WCD-Populationen jüngere PatientInnen häufiger an einer Myokarditis und NICMP leiden als ältere und diese Indikationen eine längere Tragedauer bedingen. Die kürzeste mediane Tragdauer wiesen PatientInnen auf, wo es zu einer Verzögerung der ICD-Implantation gekommen war (34 [3; 184] Tage). Daten aus dem deutschen WCD-Register zeigten eine ähnliche Tendenz. Jüngere und PatientInnen mit NICMP bzw. Myokarditis wiesen ebenfalls eine längere

Tragedauer auf.(41) Die Unterschiede sind wohl auf die verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Strategien zurückzuführen. Steht doch bei der verzögerten ICD-Implantation das SCD-Korrelat schon fest und der WCD wird überbrückend bis zur schlussendlich möglichen ICD-Implantation eingesetzt, erklärt sich die längere WCD-Versorgung bei Myokarditis- und NICMP-PatientInnen damit, die Zeit für Diagnostik und vollständige Evaluation als Chance auf Verbesserung nutzen zu wollen.

Zusammenfassend lässt sich insgesamt eine hohe Compliance vorweisen. Die PatientInnen sind angehalten den WCD bei den meisten Tagesaktivitäten zu tragen und nur für die Körperpflege abzulegen. Betrachtet man die Compliance-daten, ist das für den Großteil der PatientInnen der Fall. Bezüglich Tragedauer variiert die WCD-Verwendung zwischen den WCD-Indikationen aufgrund der verschiedenen therapeutischen Strategien. Der Einsatz des WCD zum Schutz bei erhöhtem SCD-Risiko zur weiteren Diagnostik, Risikoabschätzung und ICD-Evaluation führt erwartungsgemäß zu tendenziell längeren Versorgungszeiträumen als ein Einsatz zur Überbrückung bei bereits gesicherter ICD-Indikation.

#### **5.4 Arrhythmie-Ereignisse, Schockabgaben, Effektivität und Mortalität**

Bereits in den Studien mit Testung unter kontrollierten Bedingungen und den Einführungsstudien konnte der tragbare Cardioverter Defibrillator seine Effektivität in Erkennung und Terminierung von anhaltenden VT/VF-Episoden unter Beweis stellen.(35-37) Bei dieser Kohorte kam es während des WCD-Versorgungszeitraumes von median 58 Tagen zu insgesamt fünf anhaltenden VT/VF-Events bei drei Patienten. Das entspricht einer Eventrate von 7,3%. 100% der Ereignisse konnten erfolgreich mit dem ersten Schock terminiert werden. Bei VF-Ereignissen kam es innerhalb von  $52 \pm 6$  Sekunden zur Schockabgabe. Diese schnelle, von anderen Personen unabhängige Therapie ist vorteilhaft, ist doch das Outcome nach SCD nur befriedigend, wenn der Defibrillationsschock dementsprechend schnell erfolgt.(28-32) Keine Patientin oder Patient kam im Zusammenhang mit dem WCD ums Leben (0%). Ein Patient verstarb an septischem Multiorganversagen ohne dass der WCD getragen wurde. Das Gesamtüberleben der Kohorte lag bei 97,6%.

Betrachtet man die Eventrate von 7% der PatientInnen, ist diese höher als bei den bisher veröffentlichten großen Registerdaten (1,6% bis 2,1%). Das Überleben nach Schocktherapie war mit 89% bis 100% bei diesen Studien ebenfalls sehr hoch.(38, 39, 41)

Die Daten des amerikanischen WCD-Registers attestierten ein Gesamtüberleben von 99,2% und keinen signifikanten Unterschied in der Langzeitmortalität gegenüber ICD-PatientInnen.(38) Die höhere Eventrate lässt sich unter Umständen durch den hohen Anteil von PatientInnen nach ICD-Explantation und Verzögerung der indizierten ICD-Implantation (49%) beziehungsweise durch den hohen sekundärprophylaktischen Anteil (83%) erklären. Ebenfalls könnte diese hohe Rate auch für eine adäquate PatientInnenidentifikation, die ein sehr hohes SCD-Risiko aufwiesen, sprechen. Aufgrund der kleinen Kohortengröße und der Möglichkeit von statistischen Ausreißern ist die Eventrate, im Vergleich zu den anderen großen Registerdaten, unter Vorbehalt zu betrachten. In Hinblick auf das Studiendesign wies die WEARIT-II Studie ohne PatientInnen nach ICD-Explantation und verzögerter ICD-Implantation durchaus eine hohe Eventrate (2,1%) auf. Interessanterweise mussten nur 30 von 120 anhaltenden VT/VF-Events mittels Schock durch den WCD behandelt werden. Die anderen anhaltenden Events endeten spontan während der Alarmsequenz oder während Verzögerung der Schockabgabe durch Drücken der Reaktionstasten.(39) Durch das Algorithmusdesign (Arrhythmiedetektion und Alarmsequenz benötigen Zeit) und bei Bewusstsein die Chance den Schock durch Drücken der Reaktionstasten zu verhindern, ergeben sich Vorteile gegenüber ICDs. Potentiell indizierte Schockabgaben konnten somit dennoch vermieden werden. Daten der MADIT-RIT Studie belegten das inadäquate Schockabgaben sich nachteilig auf die Mortalität auswirken. Durch angepasste Programmierung des ICD mit längerer Verzögerung und erhöhter Herzfrequenzschwelle konnten positive Effekte auf die Gesamtmortalität belegt werden.(27)

Die ICD-Explantation stellte in unserer Kohorte mit 22% der PatientInnen fast ein Viertel der WCD-Verschreibungen dar. Als ICD assoziierte Komplikationen sind in der Literatur mit bis zu einer Häufigkeit von 6% Infektionen und 18% Sondendefekten beschrieben und auch in dieser Kohorte häufig.(24) Die Tatsache, dass diese PatientInnen unter einem sehr hohen SCD-Risiko stehen, spiegelte sich auch in diesen Daten wider. Zwei von drei unserer adäquat mit einem Schock behandelten Patienten wurde der WCD aufgrund einer ICD assoziierten Infektion mit temporärer ICD-Explantation verschrieben. Bisher veröffentlichte Daten, sowie auch das deutsche WCD-Register beschrieben ebenfalls eine signifikant erhöhte Eventrate bei PatientInnen nach ICD-Explantation.(41, 50, 51) Diese Indikation gemeinsam mit der verzögerten ICD-Implantation hat demzufolge größte Berechtigung für den Einsatz eines tragbaren Cardioverter Defibrillators und kristallisierten sich auch in unserer Kohorte als eine der wichtigsten WCD-Indikationen

heraus. Alle drei Patienten, die eine anhaltende VT/VF Episode erfuhren, fielen in diese beiden Indikationsgruppen. Darüber hinaus existierende Analysen attestieren, unter Vorbehalt des Fehlens von randomisierten Studien, Kosteneffektivität des WCD nach ICD-Explantation bei einem SCD-Risiko von 5,6% innerhalb zweier Monate und einer Tragedauer von mindestens zwei Wochen.(46) Die mediane Tragedauer nach ICD-Explantation bei assoziierter Infektion lag in unserer Kohorte bei rund zehn Wochen und das SCD-Risiko innerhalb dieser Gruppe war mit 22% (2/9 PatientInnen) dementsprechend höher.

Resümierend ist der tragbare Cardioverter Defibrillator als effektiv in der Erkennung und Terminierung anhaltender VT/VF-Events zu bewerten. Darüber hinaus stellt sich der WCD als probate Therapieoption, vor allem bei HochrisikopatientInnen, dar.

### **5.5 Inadäquate Schockabgaben, Nebenwirkungen, Limitationen bedingt durch den WCD**

Inadäquate Schockabgaben sind als einzig potentiell gefährliche Nebenwirkung des tragbaren Cardioverter Defibrillator zu sehen. Das Designelement der Reaktionstasten hilft Schockabgaben bei Events ohne Bewusstseinsverlust oder Signalartefakten zu verhindern. Im Rahmen dieser Studie wurden keine inadäquaten Schockabgaben registriert (0%). Insgesamt sind inadäquate Schockabgaben selten und lagen bei den großen Registerstudien bei 0,5% bis 1,9%, wobei anzumerken ist, dass dadurch auch keine Arrhythmien induziert wurden.(38, 39, 41) Für eine erfolgreiche Anwendung des WCD ist jedoch eine entsprechend gute Aufklärung und Einschulung (WCD-Zusammenstellung, WCD-Anlage, Reaktionstasten) der PatientInnen essentiell, da laut PatientInnenbefragungen 32,4% aus Inkonsequenz und Unbesorgtheit und 10,3% durch Vergessen des Trainings, bei der Gefahr eines inadäquaten Schocks nicht die Reaktionstasten gedrückt haben. Die korrekte WCD-Anlage und ein guter Sitz der Elektroden sind ebenfalls essentiell, da Signalartefakte einer der Hauptgründe für inadäquate Therapien darstellen.(38)

Neben der Einschulung sind aber auch die mentalen und physischen Voraussetzungen der PatientInnen entscheidend. Klein et al. berichteten, dass bis zu 5% der PatientInnen keine geeigneten Kandidaten für eine WCD-Therapie darstellen.(53) Auch in unserer Kohorte wurde bei 2,4% (1 Patient) im Laufe der Verwendung eine solche Limitation festgestellt. Der Patient war nicht mehr in der Lage den Akku des WCD eigenständig zu wechseln und dafür immer an Angehörige angewiesen. Dieser Umstand führte schließlich zu einer vorgezogenen ICD-Implantation bei ICMP mit kürzlich

stattgehabter Revaskularisierung, wodurch nicht die vollständige Zeit zur Risikoevaluation (90 Tage) ausgenutzt werden konnte.

Insgesamt sind weitere Nebenwirkungen selten, in der Regel die Haut betreffend, mild und behandelbar. Hierbei wären z.B. Kontaktekzeme, die mit topischer Therapie behandelt werden können, zu nennen. In unserer Kohorte wurden bei zwei PatientInnen (4,9%) Nebenwirkungen an der Haut festgestellt. In einem dieser Fälle kam es jedoch zu ausgeprägten Druckstellen, die zum Abbruch der WCD-Therapie und temporären Monitoring auf der Überwachungsstation, bis zur ICD-Implantation, führten. Um solche Ereignisse zu Verhindern und frühzeitig Nebenwirkungen zu erkennen, sollte bei jeder Kontrolle gezielt danach gefragt und wenn nötig eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Eine zusätzliche Limitation der WCD-Therapie konnte in unserer Kohorte ausgemacht werden. Da der WCD direkt an der Haut getragen werden muss, setzt dies eine intakte Hautschicht voraus. Hautkrankheiten wie z.B. Herpes zoster Infektion führten in einem Fall zu einer vorübergehenden Abnahme des WCD und dadurch zu stationär notwendigen Monitoring. Bei der WCD-Verschreibung und Nachkontrollen ist es also auch essentiell auf jeweilige Hauterkrankungen der PatientInnen Rücksicht zu nehmen. Diese können möglicherweise auch einen potentiellen Gebrauch bei WCD-Indikation unmöglich machen.

Zusammenfassend sprechen diese Daten jedoch dafür, dass der Einsatz eines WCD nicht nur effektiv, sondern auch sicher ist. Für einen erfolgreichen WCD-Einsatz sind mentale und physische Gesichtspunkte jedenfalls zu berücksichtigen und auf Aufklärung, Einschulung und Training gilt es entsprechend Wert zu legen.

## **5.6 Gründe für die Beendigung der WCD-Versorgung und Häufigkeit der ICD-Implantationen im Follow-Up**

Am häufigsten führte eine darauffolgende ICD-Implantation mit rund 68% zu der endgültigen Abnahme und Ende der WCD-Versorgung. Jedoch kam es bei sechs PatientInnen (rund 15%) auch zu einer Restitutio und somit Verlust des SCD-Korrelates, wodurch keine ICD-Implantation mehr notwendig war. Zwei Sonderfälle führten ebenfalls zum Ende der WCD-Versorgung. Zum einen entschloss sich ein Patient gegen eine indizierte ICD-Implantation (nach kürzlicher PCI) und somit schien auch eine weiterführende WCD-Versorgung nicht indiziert. PatientInnen haben das Recht, im Rahmen des „informed consent“, vorgeschlagene Therapien abzulehnen und die daraus

resultierenden Risiken in Kauf zu nehmen. Zum anderen wurde der tragbare Cardioverter Defibrillator bei einem Patienten mit einer terminalen nicht kardialen Erkrankung (Multiples Myelom), bei arrhythmogener medikamentöser Therapie nach überlebten plötzlichen Herztod und einer Lebenserwartung von <1 Jahr, eingesetzt. In weiterer Folge wurde aber aufgrund des palliativen Settings die WCD-Versorgung beendet. Rezent veröffentlichte Guidelines (nach AHA) schlugen in dieselbe Kerbe. Bei PatientInnen unter einer Lebenserwartung von 6 Monaten sollte ein WCD nicht eingesetzt werden, auch wenn ein erhöhtes Arrhythmierisiko zu erwarten ist (siehe Kapitel 2.2.6., Tabelle 5).(69)

In unserer Kohorte wurde nach Ende der WCD-Therapie bei insgesamt 71% der PatientInnen ein ICD, nach median 56 [3; 380] Tagen, implantiert. Diese Zahl lag höher als bei den Daten des WEARIT-II Registers (42%). In unserer Kohorte waren aber auch PatientInnen nach ICD-Explantation und zur Überbrückung bei verzögerter ICD-Implantation eingeschlossen (20/41 PatientInnen), im WEARIT-II Register nicht. Beim WEARIT-II Register handelte es sich zusätzlich um eine prospektive Studie mit dem Ziel zur Stratifizierung des SCD-Risikos (anhaltende VT/VF-Events) und um zu bestimmen, wie häufig es zu einer Verbesserung der LVEF kommt und somit keine weitere ICD-Implantation mehr nötig ist. Die unterschiedlichen Studiendesigns (retrospektiv/prospektiv, alle WCD-PatientInnen/nur PatientInnen zur Risikoevaluation) können durchaus zu einem gewissen Bias führen. Des Weiteren lag der sekundärprophylaktische Anteil in unserer Kohorte bei 83%, wobei nur 9% der WEARIT-II PatientInnen zuvor ein SCD-Ereignis und 17% eine Synkope erlebten. Lässt man die PatientInnen nach ICD-Explantation und gesicherter ICD-Indikation außen vor, ergab sich eine ICD-Implantationsrate von 52% unserer Kohorte, die eher den WEARIT-II Daten entspricht.

Betrachtet man die ICD-Implantationen anhand der WCD-Indikationen, wurden 73% der PatientInnen nach kürzlicher PCI/CABG, nach median 39 [9; 99] Tagen, mit einem ICD versorgt. Nur bei einem Patienten in dieser Gruppe (9%) wurde aufgrund einer Verbesserung der LVEF und elektrophysiologischer Untersuchung von einer ICD-Implantierung abgesehen. Laut Guidelines würde man sich nach PCI/CABG eine ICD-Implantation erst frühestens nach 90 Tagen erwarten.(12, 13) Bei dieser PatientInnengruppe besteht vor allem Anfangs ein erhöhtes SCD-Risiko, wobei eine frühe ICD-Implantation keine Reduktion der Mortalität gezeigt hat.(15-18) Zusätzlich besteht die Chance auf Verbesserung der LVEF und dadurch Verlust der ICD-Indikation.(20, 39) Zishiri et al. beschrieben eine signifikante absolute Mortalitätsrisikoreduktion durch den Einsatz des WCD in der frühen Revaskularisierungsphase (90 Tage). Dabei ist

wahrscheinlich nicht alleine die Verhinderung von SCD-Ereignissen der Grund für eine Mortalitätsreduktion, sondern möglicherweise auch der engere Kontakt zu den PatientInnen, kürzeres Follow-Up Intervall und durch die Anwesenheit des Gerätes die Erinnerung an Ernsthaftigkeit der Erkrankung und Medikamenteneinnahme.(42) Eine engmaschige ambulante Betreuung der Herzinsuffizienz hat eine reduzierte Morbidität und Mortalität gezeigt.(71) Der WCD bietet die Möglichkeit durch seine Eigenschaften, im Zeitraum für weitere Risikoabschätzung und ICD-Evaluation, vor SCD-Ereignissen zu schützen. Mit einer ICD-Implantation nach median 39 Tagen ist zwar primär ein WCD verordnet worden, um die Chance der Besserung ausnützen zu können, aber man hat sich dann doch oft schon frühzeitig für ICD-Implantation entschlossen. Gründe sind möglicherweise wieder in der hohen Rate an sekundärprophylaktischen Situationen (10/11 PatientInnen mit überlebtem SCD-Ereignis) zu finden, wodurch eher eine ICD-Implantation in Erwägung kommt. Durch die Chance, die der WCD bietet, könnte als zukünftiger Ansatz vermehrt Wert auf die Re-Evaluierung der ICD-Indikation genommen werden und zusätzlich zur LVEF nach 90 Tagen auch die VT/VF-Ereignisrate während der WCD-Phase in die Entscheidungsfindung miteinbezogen werden. Um dieses Vorgehen zu untermauern sind aber randomisierte kontrollierte Studien gefordert. Ein Studie (VEST-Trial) bei dieser Population läuft gerade und mit ersten Ergebnissen ist 2018 zu rechnen.(43)

Betrachtet man die weiteren WCD-Indikationen unserer Kohorte anhand der darauffolgenden ICD-Implantationen, scheint sich die Myokarditis in dieser Kohorte und allgemein als sehr wichtige WCD-Indikation heraus zu kristallisieren. Zum einen zeigten Studien ein hohes SCD-Risiko und zum anderen besteht bei dieser Krankheit auch eine potentielle Besserung bzw. Restitutio.(22) Diese Tatsachen lassen den WCD als probates Mittel zum vorübergehenden Schutz dieser Gruppe erscheinen, um Zeit für Diagnostik und Risikoabschätzung zu gewinnen. Ziel hierbei ist es unnötige ICD-Implantationen zu vermeiden. 12% (n=5) unserer PatientInnen wurde der WCD für median 286 [6; 326] Tage innerhalb dieser Indikation verschrieben. Diese PatientInnen zeigten eine hohe Compliance mit rund 22h täglicher Tragezeit. Das mediane Alter mit 54 Jahren zeigte, dass diese PatientInnen eher jünger waren (Gesamtkohorte 63 Jahre) und somit lang von einer vermiedenen ICD-Implantation profitieren können. Die Tatsache, dass bei all dieser 12% der PatientInnen nach Abnahme des WCD aufgrund der Besserung der Ventrikelfunktion und Ausheilung der Entzündung kein ICD implantiert werden musste, belegt die potentielle Reversibilität der Erkrankung und spricht für den Nutzen des WCD. Bei einer

so langen medianen Tragedauer von 286 Tagen scheint es unzumutbar, stationäres Monitoring anbieten zu müssen. Einerseits aus PatientInnensicht, die ihr Leben durch Tragen des WCD im gewohnten Umfeld fortführen können und andererseits auch wegen der Kostenproblematik und Bettenbelegung. In unserer Kohorte wurde in dieser PatientInnengruppe zwar kein SCD-Event registriert, das erhöhte SCD-Risiko gilt aber als belegt.(22, 53) Von Klein et al. wurden 35 PatientInnen mit Verdacht auf Myokarditis mit einem WCD versorgt. Während einer Tragedauer von durchschnittlich drei Monaten wurden 5,7% adäquat und erfolgreich therapiert. Nur bei 25% musste anschließend ein ICD implantiert werden.(53) Die ESC-Guidelines betonen explizit den Einsatz des WCD mit einer Klasse IIa C Indikation gegenüber der allgemeinen Klasse IIb C Indikation.(12)

Die Erkenntnisse des Einjahres-Follow-Ups der WEARIT-II Studie (40), dass nur 40% der WCD-PatientInnen eine ICD-Implantation benötigten und ein insgesamt hohes Gesamtüberleben von 97% nach einem Jahr bestand, zeigt dass der zwischenzeitliche Einsatz des WCD dazu beitragen kann genügend Zeit für die genaue Stratifizierung des SCD-Risikos zu gewährleisten. Insbesondere, da bei ICMP- und NICMP-PatientInnen mit oder ohne nachfolgende ICD-Implantation das gleiche Einjahres-Überleben bestand, ist ein Hinweis darauf, dass durch einen kurzen Einsatz des WCD jene PatientInnen herausgefiltert werden können, die von einem ICD profitieren werden. PatientInnen dieser beiden Indikationen, bei denen man sich gegen eine ICD-Implantation entschieden hatte, verstarben nicht häufiger und somit konnten möglicherweise unnötige ICD-Implantationen vermieden werden. Nicht evidenzbasierte ICD-Implantationen sind mit bis zu 23% aller implantierter ICDs häufig. 40% wurden zu früh nach Myokardinfarkt oder Revaskularisierung implantiert und viele PatientInnen erhielten bereits einen ICD bei neu diagnostizierter Herzinsuffizienz.(26) Zusätzlich zeigte die MADIT-II Studie, dass nur etwa ein Drittel der ICD-PatientInnen adäquate Therapien gegen ventrikuläre Tachyarrhythmien, in einem Follow-Up Zeitraum von 4 Jahren, bekamen.(9)

Resümierend kann der Einsatz des WCD als sicheres und effektives Gerät die ICD-Entscheidungsfindung maßgeblich im Sinne der PatientInnen beeinflussen. Der klinische Wert des WCD muss nicht alleine an der Höhe der terminierten Arrhythmien gemessen werden, sondern kann ebenfalls an einer erfolgreich durchgeführten Risikoabschätzung und an der Zahl verhinderter unnötiger ICD-Implantationen festgemacht werden. Jedoch ist limitierend anzumerken, dass die Einschätzungen auf Registerdaten und ExpertInnenmeinungen basieren und nicht auf randomisierten kontrollierten Studien (RCT). Um den Benefit endgültig zu klären, bleiben RCTs gefordert.

## **5.7 Mögliche weiterführenden Perspektiven**

Betrachtet man den EKG-Auszug des dargestellten Falles, fällt auf, wie sich aus einem Sinusrhythmus eine anhaltende VT/VF-Episode entwickeln kann. Durch das permanente Ableiten des EKG und Möglichkeit zur Speicherung bringt der tragbare Cardioverter Defibrillator Loop-Recorder Funktionalität ohne einen operativen Eingriff mit sich. Dies offeriert zusätzliche neue Forschungs- und Diagnostikmöglichkeiten. Da der WCD bei SCD-RisikopatientInnen eingesetzt wird, könnte man dadurch wertvolle Parameter bezüglich plötzlichen Herztodes und Herzinsuffizienz gewinnen. Kontinuierliche EKG-Analysen über einen Zeitraum von Monaten sind in solchen Populationen bislang nicht gemacht worden. Entstehen VF-Ereignisse zum Großteil durch Degeneration von VT-Ereignissen? Welche Ereignisse sind häufiger anzutreffen? Wie ist das Outcome der verschiedenen Arrhythmien? Neben ventrikulären Arrhythmien werden auch andere Rhythmusereignisse wie z.B. Asystolie oder asymptomatisches Vorhofflimmern aufgezeichnet. Dadurch könnten sich neue Ansätze in der Frühphase der Schlaganfallprävention ergeben. Der WCD könnte völlig neue Optionen für zukünftige Risikostratifizierung anhand des EKG bieten.(72)

## **5.8 Conclusio**

Der tragbare Cardioverter Defibrillator ist ein nützliches Gerät zur Überbrückung eines erhöhten SCD-Risikos. Sein nichtinvasiver Aufbau, die Sicherheit und Effektivität bei der Terminierung von ventrikulären Tachyarrhythmien machen ihn zu einem probaten therapeutischen Mittel. Vor allem die Einsätze nach ICD-Explantation, bei Verzögerungen bereits gesicherter ICD-Implantationen und zur weiteren Evaluation bei Erkrankungen wie Myokarditis konnten sich als überaus wichtige WCD-Indikationen auszeichnen. Die PatientInnencompliance und Akzeptanz ist durchwegs hoch und spiegelt sich in der nahezu ganztägigen Tragezeit wider. Nichtsdestotrotz basieren die bisherigen Empfehlungen für den Einsatz eines tragbaren Cardioverter Defibrillators Großteils auf Registerdaten und ExpertInnenmeinungen. Prospektive randomisierte kontrollierte Studien fehlen um den Einsatz für die verschiedenen Indikationen auch mit harten Daten belegen zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med.* 1993;119(12):1187-97.
2. Myerburg RJ, Interian A, Jr., Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol.* 1997;80(5B):10F-9F.
3. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden Cardiac Death. *Circulation.* 1998;98(21):2334-51.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):e6-e245.
5. Martens E, Sinner MF, Siebermair J, Raufhake C, Beckmann BM, Veith S, et al. Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2014;16(12):1752-8.
6. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1473-82.
7. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47(6):1161-6.
8. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, 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):1933-40.
9. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
10. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators I. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1576-83.
11. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
12. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, 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). *European heart journal*. 2015;36(41):2793-867.

13. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(3):e6-75.

14. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(25):1882-90.

15. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2581-8.

16. Epstein AE, Abraham WT, Bianco NR, Kern KB, Mirro M, Rao SV, et al. Wearable cardioverter-defibrillator use in patients perceived to be at high risk early post-myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(21):2000-7.

17. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2481-8.

18. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361(15):1427-36.

19. Dorian P, Hohnloser SH, Thorpe KE, Roberts RS, Kuck KH, Gent M, et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patients with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT). *Circulation*. 2010;122(25):2645-52.

20. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(24):2275-84.

21. Teeter WA, Thibodeau JT, Rao K, Brickner ME, Toto KH, Nelson LL, et al. The natural history of new-onset heart failure with a severely depressed left ventricular ejection fraction: implications for timing of implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Am Heart J*. 2012;164(3):358-64.

22. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118(6):639-48.
23. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(7):659-70.
24. van der Heijden AC, Borleffs CJ, Buiten MS, Thijssen J, van Rees JB, Cannegieter SC, et al. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2015;12(6):1169-76.
25. Athan E, Chu VH, Tattevin P, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *Jama*. 2012;307(16):1727-35.
26. Al-Khatib SM, Hellkamp A, Curtis J, Mark D, Peterson E, Sanders GD, et al. Non-evidence-based ICD implantations in the United States. *Jama*. 2011;305(1):43-9.
27. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2275-83.
28. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, Dalstra J, Daemen MJ, van Ree JW, et al. Circumstances and causes of out-of-hospital cardiac arrest in sudden death survivors. *Heart*. 1998;79(4):356-61.
29. Page RL, Joglar JA, Kowal RC, Zagrodzky JD, Nelson LL, Ramaswamy K, et al. Use of automated external defibrillators by a U.S. airline. *N Engl J Med*. 2000;343(17):1210-6.
30. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med*. 2000;343(17):1206-9.
31. Eisenberg MS, Mengert TJ. Cardiac resuscitation. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1304-13.
32. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Potential impact of public access defibrillators on survival after out of hospital cardiopulmonary arrest: retrospective cohort study. *BMJ*. 2002;325(7363):515.
33. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Toff WD, Tonkin AM, et al. Home use of automated external defibrillators for sudden cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;358(17):1793-804.

34. Chung MK. The role of the wearable cardioverter defibrillator in clinical practice. *Cardiol Clin.* 2014;32(2):253-70.
35. Auricchio A, Klein H, Geller CJ, Reek S, Heilman MS, Szymkiewicz SJ. Clinical efficacy of the wearable cardioverter-defibrillator in acutely terminating episodes of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998;81(10):1253-6.
36. Reek S, Geller JC, Meltendorf U, Wollbrueck A, Szymkiewicz SJ, Klein HU. Clinical efficacy of a wearable defibrillator in acutely terminating episodes of ventricular fibrillation using biphasic shocks. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE.* 2003;26(10):2016-22.
37. Feldman A, Klein H, Tchou P, Murali S, Hall W, Mancini D, et al. Use of a wearable defibrillator in terminating tachyarrhythmias in patients at high risk for sudden death: results of the WEARIT/BIROAD. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE.* 2004;27:4 - 9.
38. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, et al. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;56(3):194-203.
39. Kutuyifa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, et al. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation.* 2015;132(17):1613-9.
40. Kutuyifa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, Goldenberg I. 168-01: One-Year Follow-Up of the Prospective Registry of Patients Using The Wearable Defibrillator (WEARIT-II Registry). *EP Europace.* 2016;18(suppl\_1):i113-i.
41. Wassnig NK, Gunther M, Quick S, Pfluecke C, Rottstadt F, Szymkiewicz SJ, et al. Experience With the Wearable Cardioverter-Defibrillator in Patients at High Risk for Sudden Cardiac Death. *Circulation.* 2016;134(9):635-43.
42. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, et al. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* 2013;6(1):117-28.
43. VEST trial [8 June 2017]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01446965>.
44. WED-HED trial [8 June 2017]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02481206>.
45. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial.* 2008;21(4):300-7.

46. Healy CA, Carrillo RG. Wearable cardioverter-defibrillator for prevention of sudden cardiac death after infected implantable cardioverter-defibrillator removal: A cost-effectiveness evaluation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2015;12(7):1565-73.
47. Sanders GD OD, Hlatky MA. Potential cost-effectiveness of wearable cardioverter-defibrillator early post myocardial infarction. *Innov Cardiac Rhythm Manag*. 2015;6:1929-40.
48. Reek S, Burri H, Roberts PR, Perings C, Epstein AE, Klein HU, et al. The wearable cardioverter-defibrillator: current technology and evolving indications. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2017;19(3):335-45.
49. Klein HU, Goldenberg I, Moss AJ. Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of the wearable cardioverter-defibrillator. *European heart journal*. 2013;34(29):2230-42.
50. Ellenbogen KA, Koneru JN, Sharma PS, Deshpande S, Wan C, Szymkiewicz SJ. Benefit of the Wearable Cardioverter-Defibrillator in Protecting Patients After Implantable-Cardioverter Defibrillator Explant. Results From the National Registry. 2017;3(3):243-50.
51. Tanawuttiwat T, Garisto JD, Salow A, Glad JM, Szymkiewicz S, Saltzman HE, et al. Protection from outpatient sudden cardiac death following ICD removal using a wearable cardioverter defibrillator. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2014;37(5):562-8.
52. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorno MG, Carrillo RG, Crossley GH, 3rd, et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2009;6(7):1085-104.
53. Klein HU, Meltendorf U, Reek S, Smid J, Kuss S, Cygankiewicz I, et al. Bridging a temporary high risk of sudden arrhythmic death. Experience with the wearable cardioverter defibrillator (WCD). *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(3):353-67.
54. Duncker D, Westenfeld R, Konrad T, Pfeffer T, Correia de Freitas CA, Pfister R, et al. Risk for life-threatening arrhythmia in newly diagnosed peripartum cardiomyopathy with low ejection fraction: a German multi-centre analysis. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2017.
55. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151-8.

56. Singh M, Wang NC, Jain S, Voigt AH, Saba S, Adelstein EC. Utility of the Wearable Cardioverter-Defibrillator in Patients With Newly Diagnosed Cardiomyopathy: A Decade-Long Single-Center Experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(23):2607-13.
57. Salehi N, Nasiri M, Bianco NR, Opreanu M, Singh V, Satija V, et al. The Wearable Cardioverter Defibrillator in Nonischemic Cardiomyopathy: A US National Database Analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1247 e1- e6.
58. Duncker D, König T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding Untimely Implantable Cardioverter/Defibrillator Implantation by Intensified Heart Failure Therapy Optimization Supported by the Wearable Cardioverter/Defibrillator-The PROLONG Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(1).
59. Duncker D, König T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Ventricular arrhythmias in patients with newly diagnosed nonischemic cardiomyopathy: Insights from the PROLONG study. *Clinical Cardiology* [Internet]. 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22706>.
60. Da Rosa MR, Sapp JL, Howlett JG, Falkenham A, Legare JF. Implantable cardioverter-defibrillator implantation as a bridge to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(12):1336-9.
61. Opreanu M, Wan C, Singh V, Salehi N, Ahmad J, Szymkiewicz SJ, et al. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: A national database analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1305-9.
62. Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, Deng M, Mancini D, Martinelli L, et al. Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1043-56.
63. Rao M, Goldenberg I, Moss AJ, Klein H, Huang DT, Bianco NR, et al. Wearable defibrillator in congenital structural heart disease and inherited arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1632-8.
64. Charytan DM, Patrick AR, Liu J, Setoguchi S, Herzog CA, Brookhart MA, et al. Trends in the use and outcomes of implantable cardioverter-defibrillators in patients undergoing dialysis in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):409-17.
65. Wan C, Herzog CA, Zareba W, Szymkiewicz SJ. Sudden cardiac arrest in hemodialysis patients with wearable cardioverter defibrillator. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2014;19(3):247-57.
66. Everitt MD VA, Saarel EV. The wearable external cardiac defibrillator for cancer patients at risk for sudden cardiac death. *Community Oncology*. 2011:400-3.

67. Bowers RW, Scott PA, Roberts PR. Use of external defibrillator jacket to facilitate safe delivery of radiotherapy for lung cancer – A report of two cases. *Indian heart journal*. 2014;66(1):111-4.
68. Pettit SJ, Petrie MC, Connelly DT, Japp AG, Payne JR, Haj-Yahia S, et al. Use of implantable cardioverter defibrillators in patients with left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(7):696-702.
69. Piccini JP, Sr., Allen LA, Kudenchuk PJ, Page RL, Patel MR, Turakhia MP, et al. Wearable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(17):1715-27.
70. LaPage MJ, Canter CE, Rhee EK. A Fatal Device-Device Interaction between a Wearable Automated Defibrillator and a Unipolar Ventricular Pacemaker. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2008;31(7):912-5.
71. Capomolla S, Febo O, Ceresa M, Caporotondi A, Guazzotti G, La Rovere M, et al. Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(7):1259-66.
72. Duncker D, Veltmann C. The Wearable Cardioverter/Defibrillator – Toy Or Tool? *Journal of Atrial Fibrillation*. 2016;8(6):1367.