

Aus der Klinik für Kardiologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. H. Ince

**Qualitätsanalyse der CRT-Implantationen an einem Haus der
Schwerpunktversorgung in Mecklenburg-Vorpommern**

–

**Retrospektive Analyse über den Zeitraum 01.01.2013 bis
31.12.2017**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von:

Fabiana Puglia

geb. am 17.06.1991 in Mainz

aus Neubrandenburg

Neubrandenburg, 2022

I

Gutachter:

1. Univ.-Prof. Dr. med. J. Ortak
Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie
Universitätsmedizin Rostock

2. Prof. Dr. med. S. Felix
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
Universitätsmedizin Greifswald

3. PD Dr. med. habil. H. Schneider
Klinik für Innere Medizin II/Kardiologie
Sana HANSE-Klinikum Wismar

Jahr der Einreichung: 2022

Jahr der Verteidigung: 2022

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	VI
II.	Abbildungsverzeichnis	IX
III.	Tabellenverzeichnis	XI
1.	Einleitung	1
1.1.	Herzinsuffizienz.....	1
1.1.1.	Definition.....	1
1.1.2.	Epidemiologie	1
1.1.3.	Ätiologie und Risikofaktoren.....	2
1.1.4.	Pathophysiologie	2
1.1.5.	Stadien und Einteilung	4
1.1.6.	Symptome	5
1.1.7.	Diagnostik.....	6
1.1.8.	Therapie	7
1.2.	Kardiale Resynchronisationstherapie.....	14
1.2.1.	Der physiologische Erregungsablauf.....	14
1.2.2.	Prozess der Desynchronisation und Prinzip der CRT	15
1.2.3.	Bisherige Studien zur CRT	16
1.2.4.	CRT-Leitlinien.....	21
1.2.5.	Implantation und perioperative Komplikationen	23
2.	Fragestellungen.....	24
3.	Material und Methoden.....	25
3.1.	Studiendesign und Zeitraum.....	25
3.2.	Datenerhebung.....	25
3.2.1.	Daten vor CRT-Implantation.....	25
3.2.2.	Operation und Komplikationen.....	26
3.2.3.	Daten nach CRT-Implantation.....	26

3.3.	Statistische Auswertung	26
4.	Ergebnisse	28
4.1.	Beschreibung des Patientenkollektiv	28
4.2.	Indikationsbezogene Parameter	29
4.2.1.	Subjektives Befinden – NYHA-Stadium.....	29
4.2.2.	Objektive klinische Daten.....	29
4.2.3.	Medikamentöse HI-Therapie (OMT)	31
4.3.	Operation.....	33
4.3.1.	Operationstypen	33
4.3.2.	Erfolgsrate.....	33
4.3.3.	Operationsdauer (OP-Dauer).....	38
4.3.4.	Durchleuchtungszeit (DL-Zeit).....	40
4.3.5.	Kontrastmittelmenge (KM-Menge).....	42
4.3.6.	Komplikationen.....	45
4.4.	Kurzzeit-Follow-up.....	47
4.4.1.	Objektive klinische Daten - EKG	47
4.4.2.	Medikamentöse HI-Therapie (OMT)	48
4.5.	Langzeit-Follow-up	49
4.5.1.	Subjektives Befinden – NYHA-Stadium.....	49
4.5.2.	Objektive klinische Daten – LVEF und LVEDD	50
4.5.3.	Mortalität	51
5.	Diskussion	52
5.1.	Methodik	52
5.2.	Patientenkollektiv	53
5.3.	Leitliniengerechte Implantationsindikation.....	54
5.3.1.	Subjektives Befinden – NYHA-Stadium.....	54
5.3.2.	Objektive klinische Daten.....	55

5.3.3. Medikamentöse Therapie.....	57
5.4. Qualität der Operation.....	59
5.4.1. Erfolgsrate und Implantationsrate	59
5.4.2. Komplikationen.....	60
5.4.3. Operationsdauer, Durchleuchtungszeit und Kontrastmittelmenge	61
5.5. Follow-up	63
5.5.1. EKG – QRS-Breite.....	63
5.5.2. Medikamentöse Therapie.....	64
5.5.3. Subjektives Befinden – NYHA-Stadium.....	65
5.5.4. Objektive klinische Daten – LVEF und LVEDD	67
5.5.5. „Responder“ und „Non-Responder“	69
5.5.6. Mortalität	70
6. Schlussfolgerung.....	71
7. Limitationen	73
8. Literaturverzeichnis	X
9. Thesen	XVIII
10. Anhang.....	XX
10.1. Fragebogen	XX
10.2. Selbstständigkeitserklärung.....	XXI
10.3. Curriculum vitae.....	XXII
10.4. Danksagung	XXIII

I. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADCHF	acute decompensated chronic heart failure
ADH	Antidiuretisches Hormon/ Vasopressin
AHA	American Heart Association
alt.	alternativ
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
AT1	Angiotensin 1
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CARE-HF	Cardiac Resynchronization – Heart Failure
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie, Cardiac Resynchronization Therapy
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy – Defibrillator
CRT-P	Cardiac Resynchronization Therapy – Pacemaker
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
DAPA-HF	Dapagliflozin in Heart Failure-Studie
DL	Durchleuchtung
ebd.	ebenda
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HFmrEF	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction; neu: Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrfEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction

HI	Herzinsuffizienz
HMV	Herzminutenvolumen
HRS	Herzrhythmusstörung(en)
HSM	Herzschriltmacher
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, Implantable Cardioverter Defibrillator
ICD (ICD-10)	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
I _f -Kanal	funny channel
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Kontraindikation
KM	Kontrastmittel
LA	Lokalanästhesie
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
min	Minute
MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
MIRACLE-ICD	Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation
MIRACLE-ICD II	Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation II
ml	Milliliter
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MRT	Magnetresonanztomographie
MUSTIC	Multisite Stimulation in Cardiomyopathies
NT-proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
o. g.	oben genannten
OMT	Optimale Medikamentöse Therapie
OP	Operation
<i>p</i> -Wert	Signifikantwert
PATH-HF	Pacing Therapies in Congestive Heart Failure

PONV	postoperative nausea and vomiting
QRS	Kurvenbestandteil des Elektrokardiogramms bestehend aus drei Elementen: Q-Zacke, R-Zacke, S-Zacke
RA	rechtes Atrium
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAFT	Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
REVERSE	Resynchronization Reverse Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	rechter Ventrikel
SAP	Systems, Applications and Products
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SGLT2	Sodium dependent glucose co-transporter 2
SM	Schrittmacher
SR	Sinusrhythmus
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
u. g.	unten genannten
VATS	Video Assisted Thoracoscopic Surgery
Vgl.	Vergleich
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
W	Watt
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

II. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Therapiestufenschema bei chronisch systolischer Herzinsuffizienz.
- Abbildung 2: Das physiologische Reizleitungssystem des Herzens.
- Abbildung 3: Anzahl erfolgreicher und nicht erfolgreicher CRT-Operationen im Gesamten und für die Jahre 2013 – 2017.
- Abbildung 4: Prozentuale Erfolgsrate der CRT-Operationen pro Jahr (2013 – 2017).
- Abbildung 5: Anzahl erfolgreicher und nicht erfolgreicher CRT-Erstimplantationen im Gesamten und für die Jahre 2013 – 2017.
- Abbildung 6: Prozentuale Erfolgsrate der CRT-Erstimplantationen pro Jahr (2013 – 2017).
- Abbildung 7: Anzahl erfolgreicher und nicht erfolgreicher primärer CRT-Aufrüstungsversuche im Gesamten und für die Jahre 2014 – 2017.
- Abbildung 8: Prozentuale Erfolgsrate der primären CRT-Aufrüstungsversuche pro Jahr (2014 – 2017).
- Abbildung 9: Anzahl erfolgreicher und nicht erfolgreicher sekundärer CRT-Aufrüstungsversuche im Gesamten und für die Jahre 2014 – 2017.
- Abbildung 10: Gemittelte OP-Dauer (in Stunde : Minute) und Median für CRT-Erstimplantationen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2013 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.
- Abbildung 11: Gemittelte OP-Dauer (in Stunde : Minute) und Median für CRT-Aufrüstungen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2014 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.
- Abbildung 12: Gemittelte DL-Zeit (in Stunde : Minute : Sekunde) und Median für CRT-Erstimplantationen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2013 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.
- Abbildung 13: Gemittelte DL-Zeit (in Stunde : Minute : Sekunde) und Median für CRT-Aufrüstungen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2014 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.

- Abbildung 14: Gemittelte KM-Menge (in ml) und Median für CRT-Erstimplantationen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2013 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.
- Abbildung 15: Gemittelte KM-Menge (in ml) und Median für CRT-Aufrüstungen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2014 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.
- Abbildung 16: Prä- und postoperativer Vergleich der Patientenverteilung anhand der NYHA-Stadien I – IV.
- Abbildung 17: Prä- und postoperativer Vergleich der Patientenverteilung anhand ihrer LVEDD-Veränderungen.
- Abbildung 18: QRS-Breite vor und nach CRT-Implantation, angegeben als Mittelwert \pm SD.
- Abbildung 19: Anteilige Verteilung der Patienten vor und nach CRT-Implantation anhand des NYHA-Stadiums.
- Abbildung 20: Veränderung des LVEF-Wertes vor und nach CRT-Implantation. Verglichen werden das Gesamtkollektiv mit den männlichen und weiblichen Patienten.
- Abbildung 21: Veränderung des LVEDD-Wertes vor und nach CRT-Implantation. Verglichen werden das Gesamtkollektiv mit den männlichen und weiblichen Patienten.

III. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Einteilung des subjektiven Befindens (NYHA-Stadien) bei Herzinsuffizienz-Patienten.
- Tabelle 2: Einteilung der Herzinsuffizienz (ABCD-Stadien) anhand subjektiver und objektiver Kriterien.
- Tabelle 3: Geschlechterspezifische Einteilung nach Schweregrad der LVEF.
- Tabelle 4: Prognose- und symptomverbessernde Medikamente.
- Tabelle 5: Detaildarstellung der Empfehlungs- und Evidenzgrade, auf denen die Leitlinien basieren (32).
- Tabelle 6: Zusammenfassung der CRT-Leitlinie mit Bezug auf Kriterien, Empfehlungs- und Evidenzgrad (31).
- Tabelle 7: Alter, Diagnosen und Risikofaktoren des Patientenkollektivs mit Unterscheidung zwischen Gesamtkollektiv-, Frauen- und Männeranteil.
- Tabelle 8: Klinische Parameter der Patienten des Studienkollektivs vor CRT-Implantation mit Unterscheidung zwischen Gesamtkollektiv-, Frauen- und Männeranteil. LVEDD Normwerte (18):
- Tabelle 9: Statistische Exploration der QRS-Komplex-Breite (in ms) vor CRT-Implantation für das Gesamtkollektiv.
- Tabelle 10: Auflistung der präinterventionellen, medikamentösen Dauertherapie. Verglichen wird die Behandlung mit und ohne ausgereizter 3-fach Kombination (OMT). Zusätzlich werden die einzelnen Medikamentengruppen separat aufgelistet und anteilig dargestellt.
- Tabelle 11: Detaillierte Daten zu den CRT-Erstimplantationen und -Aufrüstungen: OP-Dauer, DL-Dauer und KM-Menge.
- Tabelle 12: Auflistung der intra- und postoperativen Komplikationen nach Jahren im Verhältnis zur Operationszahl für die Gesamtheit aller Operationen und für die Jahre 2013 – 2017.
- Tabelle 13: Statistische Exploration der QRS-Komplex-Breite (in ms) im Kurzzeit-Follow-up für das Gesamtkollektiv.
- Tabelle 14: Auflistung der postoperativen, medikamentösen Dauertherapie. Verglichen wird die Behandlung mit und ohne ausgereizter 3-fach

Kombination (OMT). Zusätzlich werden die einzelnen Medikamentengruppen separat aufgelistet und anteilig dargestellt.

- Tabelle 15: Klinische Parameter der Patienten des Studienkollektivs nach CRT-Implantation mit Unterscheidung zwischen Gesamtkollektiv-, Frauen- und Männeranteil (18).
- Tabelle 16: Leitliniengerechte CRT-Implantation bezogen auf das NYHA-Stadium (31).
- Tabelle 17: Leitliniengerechte CRT-Implantation bezogen auf das NYHA-Stadium und LVEF (31).
- Tabelle 18: Anzahl der Patienten bezogen auf ihre präoperative LVEF.
- Tabelle 19: Leitliniengerechte CRT-Implantation bezogen auf NYHA-Stadium und LVEF. Ausschluss der HFpEF-Patienten (31).
- Tabelle 20: Leitliniengerechte CRT-Implantation bezogen auf NYHA-Stadium und QRS-Breite (31).
- Tabelle 21: Leitliniengerechte CRT-Implantation bei Patienten mit permanentem VHF (31).
- Tabelle 22: Leitliniengerechte CRT-Implantation bezogen auf eine ausgereizte OMT (31).
- Tabelle 23: Erfolgsraten im Vergleich - Literatur und vorliegende Studie (39,40,43,44,46,48,50,63).
- Tabelle 24: Literaturvergleich der NYHA-Stadium Veränderung Prä- und Postimplantation mit Angabe des Follow-ups in Monaten. Angaben wurden für das jeweilige Stadium prozentual gemacht (42,46,49,55,65).
- Tabelle 25: Zusammenfassende Ergebnisse in Bezug auf die leitliniengerechte Implantation (32).

1. Einleitung

Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sind laut der World Health Organisation (WHO) weltweit die häufigste Ursache für Krankenhausaufenthalte und mit insgesamt 17,9 Mio. Sterbefällen pro Jahr die häufigste Todesursache (1,2).

Auch in Deutschland waren im Jahr 2018 laut Statistischem Bundesamt 36,2 % aller Todesursachen Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (3). Vier der zehn häufigsten Todesursachen (insgesamt ein Anteil von 20,3 % aller Todesursachen), sind per Definition den kardiovaskulären Erkrankungen zuzuordnen (1,2). Die Herzinsuffizienz (HI) findet sich auf Rang vier mit 4,4 %. Zusätzlich war die HI in 2017 in Deutschland die häufigste Einzeldiagnose für eine vollstationäre Krankenhausaufnahme und „verzeichnet im Vergleich zum Vorjahr erneut einen Anstieg“ (1,4). Gefördert durch den heutigen Lebensstil unserer Gesellschaft stellen kardiovaskuläre Erkrankungen ein wachsendes Problem dar, welches die Notwendigkeit für effektive Therapien kardiovaskulär erkrankter Patienten auch in Zukunft darlegt.

1.1. Herzinsuffizienz

1.1.1. Definition

Nach der neuesten European Society of Cardiology (ESC) Leitlinie wird die Herzinsuffizienz als ein klinisches Syndrom des Herzens definiert, wobei die Ursache eine strukturelle und/oder funktionelle kardiale Abnormalität ist (5,6). Eine reduzierte Pumpleistung und die Unfähigkeit, bei ausreichendem Blutvolumen und normalen enddiastolischen Ventrikeldrücken den Organismus mit dem benötigten Herzminutenvolumen (HMV) und ausreichend Sauerstoff zu versorgen (5-8) sind die Folge.

In der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD/ICD-10) wird die Herzinsuffizienz als ICD-I50 kodiert (9).

1.1.2. Epidemiologie

Die deutschlandweite Inzidenz der HI liegt bei 2 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr (10). Die Morbidität in Deutschland im Jahr 2017 lag bei 511 Fällen auf 100.000 Einwohner (1). Generell beobachtet man eine zunehmende Erkrankungshäufigkeit bei steigender Lebenserwartung.

Aufgrund verbesserter medizinischer Versorgung kommt es zudem zu geringerer Letalität und zu höherer ökonomischer Belastung (11).

Die Gesamtprävalenz der HI liegt in Europa bei 1 – 2 %. Weltweit sind etwa 22 Mio. Menschen von einer HI betroffen (7,12). Die Prävalenz ist bei 20 – 40-jährigen noch relativ gering mit < 0,5 %, wobei sie bei über 60-jährigen stark ansteigt (> 10 % bei Männern und > 8 % bei Frauen) (7).

1.1.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Herzinsuffizienz ist das Endstadium vieler kardiologischer Grunderkrankungen, die als Funktionseinschränkung des Herzens resultiert (13). In über der Hälfte der Fälle ist die Ätiologie eine Ischämie, beispielsweise bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) (8), häufig auch in Kombination mit einer arteriellen Hypertonie. Seltener können auch eine isolierte arterielle Hypertonie, Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen (HRS) und entzündliche/toxische Myokardschäden zugrunde liegen. Vom Prinzip her lassen sich diese in vier verschiedene Gruppen unterteilen: Exzessive Druckbelastung (z.B. arterielle/pulmonale Hypertonie, Klappenstenosen), exzessive Volumenbelastung (z.B. Klappeninsuffizienzen), eine Behinderung der Füllung des linken Herzens (z.B. restriktive Kardiomyopathie) und eine Pumpschwäche (z.B. ischämische Herzerkrankung, Kardiomyopathien, Myokarditis).

Wichtige Risikofaktoren sind unter anderem Adipositas, falsche Ernährungsgewohnheiten (fettreiche, salzreiche Nahrung), geringe körperliche Bewegung, und das metabolische Syndrom. Des Weiteren gehört der übermäßige Konsum von Alkohol und Nikotin zu bekannten Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen.

1.1.4. Pathophysiologie

Die HI ist laut Rickenbacher eine Multisystemerkrankung, die neben dem kardio-vaskulären System auch Funktionseinschränkungen anderer lebenswichtiger Organe verursachen kann (13). Bei nicht ausreichender Pumpleistung durch eine verminderte systolische linksventrikuläre Funktion nimmt das Schlag-/Herzzeitvolumen (HZV) (12) und folglich auch die Perfusion nachgeschalteter Organsysteme ab. Zur Aufrechterhaltung der Organversorgung

werden neurohumorale Kompensationsmechanismen aktiviert. Mit fortschreitender Herzinsuffizienz werden diese aber unwirksamer.

Barorezeptoren regen den Sympathikus an, was die Ausschüttung von Katecholaminen anstößt und eine positiv inotrope (erhöhte Kontraktilität) und positiv chronotrope (erhöhte HF) Wirkung am Herzen sowie eine periphere Vasokonstriktion mit erhöhten Nachlast zur Folge hat (12,13).

Durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kommt es zur Ausschüttung von Renin, Angiotensin II und Aldosteron (14). Angiotensin II verstärkt die periphere Vasokonstriktion, folglich mit Steigerung der Nachlast (15). Aldosteron führt über eine Salz- und Flüssigkeitsretention in der Niere zu einem Anstieg der Vorlast (15). Durch den Frank-Starling-Mechanismus kann das Herz bei Änderungen der Vor- und/oder Nachlast vorübergehend eine Anpassung des Schlagvolumens erreichen.

Ebenso sezerniert die Hypophyse bei Hypotonie das Antidiuretische Hormon (ADH, Vasopressin). Dies steigert ebenfalls die Flüssigkeitsretention in der Niere und erreicht dadurch eine Zunahme der Vorlast (12).

Die durch eine Volumenexpansion und Druckerhöhung in den Herzkammern physiologisch stattfindende Ausschüttung der natriuretischen Peptide, insbesondere atrial natriuretic peptide (ANP) und brain natriuretic peptide (BNP), führen in der Niere zur Natriuresis und Vasodilatation (16). Diese antagonistische Wirkung führt laut Rickenbacher zur Einstellung eines neuen hämodynamischen Gleichgewichts mit geringfügig erhöhter Vorlast. Eine vorübergehende Anpassung der Funktionsunfähigkeit des Herzens wird auf einen neuen hämodynamischen Steady-State gebracht (13).

Mit fortschreitender Erkrankung und dauerhaft aktivierten Kompensationsmechanismen verschlechtert sich die hämodynamische Situation und führt zu einem „Circulus vitiosus“. Die Hochregulation der Katecholamine bewirkt eine Downregulation der β -Rezeptoren des Herzens mit Verlust der positiven Ino- und Chronotropie. Die erhöhte Nachlast durch die periphere Vasokonstriktion bleibt jedoch erhalten (13). Eine progrediente Funktionsverschlechterung des Herzens wird weiterhin verstärkt durch ein Remodeling der Größe, Form und Struktur des Herzens (17). Rickenbacher (2009) beschreiben dies als Kollagenabbau und Fibrosierung der Extrazellulärmatrix mit Hypertrophie der Myozyten (13). Die Volumenbelastung führt zu einer exzentrischen Hypertrophie mit Dilatation, die Druckbelastung zu einer konzentrischen Hypertrophie des Herzens (12). Anfangs ermöglicht der strukturelle Umbau eine Steigerung

der Kontraktilität und der Herzleistung, doch mit Progress der Herzinsuffizienz nimmt die Desynchronisation der Pumpfähigkeit zu und es kann zu Apoptose und Nekrosen der Kardiomyozyten führen.

1.1.5. Stadien und Einteilung

International wird die HI in vier Stadien nach NYHA (New York Heart Association) eingeteilt. Nachteilig ist, dass hier die Patienten lediglich anhand ihres subjektiven und physischen Befindens, ihrer Belastbarkeit und ihrem HMV klassifiziert werden.

	Subjektives Befinden	Belastbarkeit in Watt	HMV
NYHA I	Objektiver Nachweis einer kardialen Dysfunktion ohne körperliche Limitation	> 100 W	Normal auch unter Belastung
NYHA II	Beschwerden bei mindestens mittelschwerer körperlicher Belastung	50 – 100 W	Bis leichte Belastung ausreichend
NYHA III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung	< 50 W	Bei Belastung reduziert
NYHA IV	Beschwerden in Ruhe	Belastung nicht möglich	In Ruhe reduziert

Tabelle 1: Einteilung des subjektiven Befindens (NYHA-Stadien) bei Herzinsuffizienz-Patienten.

Eine weitere, weniger verbreitete Klassifikationsmöglichkeit ist die von der American Heart Association (AHA) und dem American College of Cardiology (ACC) vorgeschlagene ABCD-Einteilung. Es werden die Risikofaktoren und diagnostischen Hinweise bewertet und die Patienten in die Gruppen A-D eingeteilt, auch nach Sicht der Leitlinien ein Vorteil.

	Subjektive und objektive Kriterien
A	Hohes Risiko Herzinsuffizienz zu entwickeln, noch keine strukturelle Herzschädigung
B	Zeichen der strukturellen Herzschädigung, keine Symptome der Herzinsuffizienz
C	Strukturelle Herzschädigung und Symptome der Herzinsuffizienz
D	Terminale Herzinsuffizienz

Tabelle 2: Einteilung der Herzinsuffizienz (ABCD-Stadien) anhand subjektiver und objektiver Kriterien.

Generell kann die Herzinsuffizienz in eine akute und eine chronische Form unterteilt werden. Hummel et al (2015) definieren die unterschiedlichen Formen anhand des Manifestationszeitraumes (7). Die akute Herzinsuffizienz entsteht plötzlich und verläuft rasch progredient, die chronische Form ist eine langsam fortschreitende Erkrankung.

Die akute Form der Herzinsuffizienz gliedert sich wiederum in einen neu aufgetretenen Typ („de novo“) oder einen akut dekompensierten Typ aufgrund einer bereits vorbestehenden chronischen HI (englisch: ADCHF = acute decompensated chronic heart failure) (7).

Echokardiographisch lassen sich anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) weitere Einteilungsmöglichkeiten der chronischen HI vornehmen. Dies kann zur Einordnung in Schweregrade hinzugezogen werden (18).

LVEF	Frauen	Männer
Normal	≥ 54 %	≥ 52 %
Leichtgradig eingeschränkt	41 – 53 %	41 – 51 %
Mittelgradig eingeschränkt	30 – 40 %	
Hochgradig eingeschränkt	< 30 %	

Tabelle 3: Geschlechterspezifische Einteilung nach Schweregrad der LVEF.

Zusätzlich zu der in Tabelle 3 beschriebenen Einteilung, lässt sich die HI pathophysiologisch unterteilen. Patienten mit normaler LVEF ($LVEF \geq 50\%$) haben eine diastolische HI (englisch: HFpEF – Heart Failure with preserved Ejection Fraction). Patienten mit reduzierter LVEF ($LVEF < 40\%$) haben eine systolische HI (englisch: HFrEF – Heart Failure with reduced Ejection Fraction). Die Patienten mit HFmrEF (englisch: Heart Failure with mid-range Ejection Fraction) weisen eine LVEF von 40 – 49 % auf (5,7). Mit den neuen ESC-Leitlinien von 2021 verändert sich die Einteilung: HFpEF-Patienten haben eine $LVEF > 50\%$, HFrEF-Patienten eine $LVEF \leq 40\%$ und die HFmrEF-Patienten (neu: Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction) eine LVEF von 40 – 50 % (6). Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse basieren aber auf die alte Leitlinie von 2016 (5).

1.1.6. Symptome

Leistungsminderung, Ödeme, Dyspnoe, Nykturie und Tachykardie sind die Kardinalsymptome der HI (15). Man unterscheidet in eine Rechtsherz-, Linksherz- und Globalherzinsuffizienz.

Die Rechtsherzinsuffizienz, klinisch vor allem durch ein Rückwärtsversagen gekennzeichnet, äußert sich als obere Einflusstauung (prominente Hals- und Zungengrundvenen) und als Blutstau in Organen (z.B. Stauungsleber mit Kapseldehnungsschmerzen, Ikterus, Aszites, Stauungsgastritis, Stauungsniere mit Proteinurie). Der erhöhte hydrostatische Druck in den Kapillaren führt zu Flüssigkeitsaustritt in das Interstitium, sichtbar als periphere Beinödeme und Aszites.

Das Linksherzversagen wird in ein Vorwärts- (vermindertes Herzzeitvolumen mit reduzierter Organperfusion) und ein Rückwärtsversagen (Lungenstauung) unterteilt. Das Vorwärtsversagen ist charakterisiert durch Leistungsminderung und Fatigue. Durch die Pumpschwäche kann es beispielsweise zu einer zerebralen und renalen Minderperfusion kommen, was sich als Vigilanzstörung und Verwirrtheit sowie progredienter Niereninsuffizienz äußern kann. Das Rückwärtsversagen verursacht durch die Lungenstauung vorrangig pulmonale Symptome wie Dyspnoe, Orthopnoe und Tachypnoe sowie Zyanose. Ein interstitieller Flüssigkeitsaustritt ist ebenfalls möglich, das durch die Entwicklung eines Asthma cardiale mit nächtlichen Hustenanfällen, eines Lungenödems und Pleuraergüssen, zur Zunahme der pulmonalen Symptomatik beiträgt.

1.1.7. Diagnostik

Zu den diagnostischen Maßnahmen gehören neben einer umfassenden Anamnese zu Vorerkrankungen, Symptomen, Dauermedikation sowie Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum, eine vollständige körperliche Untersuchung einschließlich Perkussion und Auskultation des Thorax von ventral und dorsal. Dabei können z.B. eine Verbreiterung des Herzens und ein dritter/vierter Herzton, rasselnde Atemgeräusche und ausgeprägte Unterschenkelödeme auffallen (7).

Wichtige apparative Basisdiagnostiken sind das 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und die Echokardiographie. Es lassen sich Tachykardien, Herzrhythmen, Klappenvitien, Perikardergüsse, Größenverhältnisse der Herzhöhlen, der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) und die LVEF beurteilen. Zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung können auch ein Röntgen-Thorax, eine Herzkatheteruntersuchung und die kardiale Schnittbilddiagnostik mittels Kardio-CT und -MRT genutzt werden.

Laborchemisch können BNP oder NT-proBNP (N-terminales proBNP) bestimmt werden. Liegen laut der ESC Leitlinie (5,6) die Werte unter den cut-off Werten von 35 pg/ml für BNP oder 125 pg/ml für NT-proBNP, ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz unwahrscheinlich (hoher negativ prädiktiver Wert). Mit klinischem Kontext können die B-Typ-natriuretischen Peptide auch eine akute Dekompensation anzeigen („rule-in“ Kriterium): für BNP zählt der Grenzwerte von 400 pg/ml, für NT-proBNP altersabhängig die Grenzwerte 450 pg/ml (< 50 Jahre), 900 pg/ml (50 – 75 Jahre) und 1800 pg/ml (> 75 Jahre) (19). Zusätzlich korrelieren die Werte eng mit dem klinischen Schweregrad, was sie zur Steuerung der Therapie prädestiniert.

Generell sollten bei Patienten mit Herzinsuffizienz regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks, des Herzrhythmus, der Herzfrequenz, der peripheren Oxygenierung und der Urinausscheidung erfolgen (1,7).

1.1.8. Therapie

Der erste Therapieansatz sollte nach Möglichkeit die Beseitigung der kausalen Ursache der HI sein. Weitere Therapieansätze (nicht-kausal) zielen auf eine Symptomverbesserung mit Optimierung der Belastungstoleranz und der Lebensqualität, und auf die Prognoseverbesserung im Sinne einer „Stabilisierung der hämodynamischen Situation“ mit Aufhalten des Krankheitsprozesses, Letalitätssenkung, Prävention von Rezidiven, Hospitalisationen und Dekompensationen (7). Der frühzeitige Therapiebeginn ist in jedem Fall erstrebenswert (15), begleitend sollten Risikofaktoren auf ein Minimum reduziert werden. Als ultima ratio bei terminaler Herzinsuffizienz kommen zudem auch operative Therapien zum Einsatz.

1.1.8.1. Basismaßnahmen

Initial sollen Patienten über Möglichkeiten zur Verbesserung ihres kardiovaskulären Risikoprofils aufgeklärt werden. Zielführend sind regelmäßige, moderate Ausdauertrainings mit 40 – 60 % der maximalen Leistungsfähigkeit (mit Ausnahme bei terminaler HI im NYHA-Stadium IV), begrenzte Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr, Reduzierung bzw. Beendigung des Nikotin- und Alkoholkonsums und Vermeidung von psychischer Belastung durch übermäßigen Stress.

Aufgrund einer häufig bestehenden Multimorbidität bei Patienten mit HI sollte eine regelmäßige Überprüfung der Dauermedikation erfolgen und kardiotoxische Medikamente weitestgehend abgesetzt werden (4). Um einer Symptomverschlechterung oder Progression der Erkrankung vorzubeugen, sollten Multimedikationen bzw. Interaktionen beachtet werden.

1.1.8.2. Kausale Therapie

Kardiologische Vorerkrankungen wie KHK, stattgehabte Myokardinfarkte, angeborene oder erworbene Herzklappenvitien, Kardiomyopathien, Myokarditis, pulmonale Hypertonie und Rhythmusstörungen können kausal für eine HI sein und sollten adäquat therapiert werden (15,20).

In der STICH-Studie (21) konnte beschrieben werden, dass interventionelle oder operative Verfahren wie eine Koronarrevaskularisation bei ischämischer HI neben der medikamentösen Therapie längere Überlebenszeiten verzeichneten. Voraussetzungen für den Eingriff sind bypassfähige Koronarien (21).

1.1.8.3. Nicht-Kausale Therapie

Eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie der chronischen HI ist lediglich für die HF_rEF anhand randomisierter Studien in Form eines Stufenschemas (s. Abbildung 1) belegt und wird mittels der LVEF und des NYHA-Stadiums definiert. Bislang fehlt jedoch ein evidenzbasierter Therapieansatz für HF_pEF-Patienten (diastolische HI; LVEF \geq 50%) und für HF_{mr}EF-Patienten (LVEF = 40 % – 49 %) (5). Dennoch wird im allgemeinen Konsens für HF_{mr}EF-Patienten (insbesondere bei hoher subjektiver Symptomatik) die Empfehlung ausgesprochen das u. g. Stufenschema zur Therapie der HI anzuwenden (4).

Man unterscheidet prognose- und symptomverbessernde Medikamente.

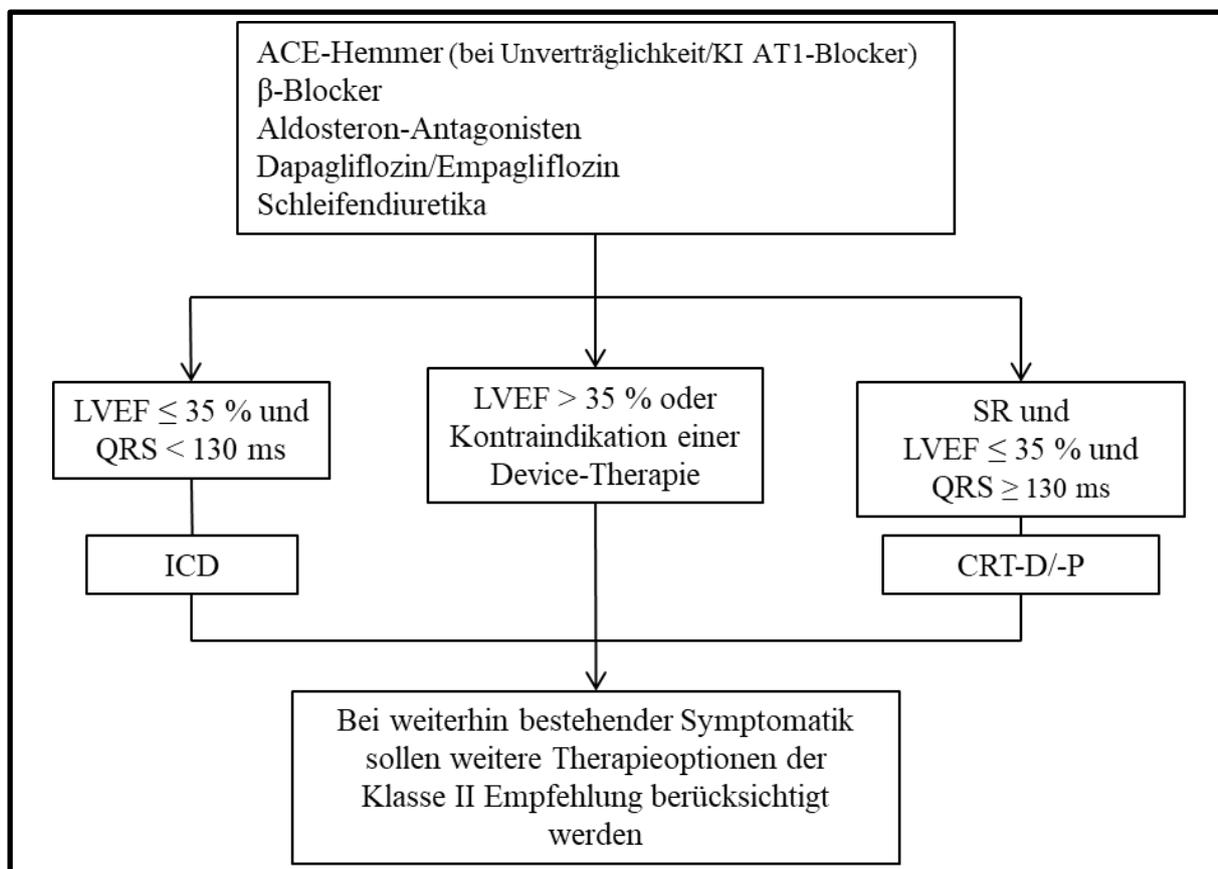
Prognoseverbessernd (Mortalitätssenkung)	ACE-Hemmer/ AT1-Blocker β -Blocker Aldosteron-Antagonisten Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) SGLT2-Inhibitoren
Symptomverbessernd (Morbiditätssenkung)	Diuretika Herzglykoside

Tabelle 4: Prognose- und symptomverbessernde Medikamente.

Die Therapie mit prognoseverbessernden Medikamenten soll zügig begonnen werden. Empfohlen wird die Gabe von ACE-Hemmern bereits ab NYHA-Stadium I (bei Unverträglichkeit/KI AT1-Blocker) (14). Ab NYHA-Stadium II wird eine Kombination mit β -Blockern empfohlen (4), ausgenommen die Patienten mit HI im NYHA-Stadium I mit Z. n. Myokardinfarkt oder arterieller Hypertonie. Wird darunter keine Verbesserung der LVEF oder der Symptome erreicht, gilt die Empfehlung zur zusätzlichen Therapie mit Aldosteron-Antagonisten (14). Kommt es weiterhin zu keiner Krankheitsverbesserung, lassen sich drei unterschiedliche Therapieansätze ableiten. Für die vorliegende Studie ist der eine Therapieansatz relevant: bei SR und Linksschenkelblock (LSB) mit QRS-Komplexverbreiterung ≥ 130 ms sowie einer LVEF ≤ 35 % die Implantation eines CRT (5,20). Als wissenschaftlicher Ausblick finden zukünftig auch SGLT2-Inhibitoren eine Zulassung in der HI-Therapie.

Ab NYHA-Stadium III kommen symptomverbessernde Medikamente zum Einsatz, wobei Diuretika bei Patienten mit Hypertonie auch stadienunabhängig gegeben werden sollten (5,20).

Abbildung 1: Therapiestufenschema bei chronisch systolischer Herzinsuffizienz.



Prognoseverbessernde Medikamente:

- ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker

Durch die Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) führen sie zu einer gesteigerten Diurese sowie Natriurese und bewirken eine Vorlastsenkung und eine Reduzierung des peripheren Blutdrucks. Zusätzlich verlangsamen sie das Remodeling und haben folglich eine prognoseverbessernde Wirkung. Mögliche Nebenwirkungen sind ein typischer, durch Abbauhemmung von Bradykinin ausgelöster, Husten, Angioödeme, Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie. AT1-Blocker werden im Falle von ACE-Unverträglichkeit oder ACE-Kontraindikation (KI) verschrieben.

- β-Blocker

Betablocker wirken negativ inotrop, chronotrop und dromotrop und führen zu einer Reduzierung des Blutdrucks. Außerdem hemmen sie die β-Rezeptor-Downregulation, was zu einer erneuten Verstärkung der sympathischen Wirkung führt. Typische Nebenwirkungen am Herzen sind Hypotension und Bradykardie.

- Aldosteron-Antagonisten

Durch die Hemmung von Aldosteron wird die antidiuretische und -natriuretische Wirkung verstärkt zur Senkung der Vorlast. Es sollten regelmäßige Kalium-Konzentrationsbestimmungen erfolgen, da Aldosteron-Antagonisten verstärkt Kalium retinieren und es dadurch zu lebensgefährlichen Hyperkaliämien kommen kann.

- ARNI

ARNI setzt sich aus den Wirkstoffen Sacubitril (ein Neprilysin-Inhibitor) und Valsartan (ein Angiotensin-Rezeptorblocker) (Handelsname: Entresto®) zusammen. Durch die Hemmung der neutralen Endopeptidase Neprilysin wird unter anderem BNP verlangsamt abgebaut, und zusammen mit der Blockierung des Angiotensin-Rezeptors fördert es Diurese und Natriurese, was der neurohumeralen Antwort des Körpers bei HI entgegenwirkt (22).

- Ivabradin

Dieser I_f-Kanalblocker mit Wirkung an den Schrittmacherzellen des Sinusknotens kommt als Reservemittel bei Patienten mit entweder schon maximaler β-Blocker-

Dosierung oder mit β -Blocker-Kontraindikation bzw. -Intoleranz in Frage (4). Kontraindiziert ist die Gabe bei Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt oder HRS, sodass die SHIFT-Studie (23) eine regelmäßige Rhythmuskontrolle bei laufender Ivabradin-Therapie empfiehlt.

- SGLT2-Inhibitoren

In den DAPA-HF- und Emperor-Reduced-Studien konnte ein signifikanter Nutzen der SGLT2-Inhibitortherapie für HFREF Patienten auch ohne Diabetes mellitus Typ II begründet werden (24,25). Die Pathomechanismen sind noch nicht vollständig verstanden. Unter anderem wird eine diuretisch-hämodynamische Wirkung mit Beeinflussung des myokardialen Metabolismus beschrieben, welches eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate von ca. 30% zur Folge hat (26). 2020 konnte die EMPEROR-Reduced-Studie auch für HFREF Patienten ohne Komorbidität mit Diabetes mellitus Typ II eine Verbesserung der primären Endpunkte (kardiovaskuläre Mortalität oder durch HI bedingte Hospitalisierung) nachweisen (27).

Symptomverbessernde Medikamente:

- Diuretika

Besonders Schleifendiuretika und Thiazide kommen bei Patienten mit HI zur Verwendung und sind in allen Stadien zur Beschwerdelinderung bei Auftreten von Flüssigkeitsretention indiziert. Eine Prognoseverbesserung konnte laut Felker et al nicht nachgewiesen werden (28). Kontrollen der Elektrolyte und der Nierenretentionsparameter sollten unter laufender Therapie regelmäßig erfolgen (7).

- Herzglykoside

Die Herzglykoside Digoxin und Digitoxin wirken positiv inotrop und bathmotrop sowie negativ dromotrop und chronotrop. Dadurch erreichen sie eine Verbesserung der Symptomatik und der Belastungskapazität. Ihre geringe therapeutische Breite und die in retrospektiven Analysen nachgewiesene Mortalitätserhöhung sind jedoch der Anlass dafür, dass diese Arzneistoffe nur noch als Reservemittel eingesetzt werden sollen (29). Eine Indikation besteht bei Kardiomyopathien mit Tachyarrhythmia absoluta zur Prognoseverbesserung.

1.1.8.4. Operative Ansätze

Einige HI Patienten profitieren zusätzlich von folgenden operativen Therapieansätzen:

Herzschrittmacher (HSM)

Patienten mit bradykarden HRS profitieren von einer HSM-Therapie bei ausbleibendem Eigenrhythmus. Unterschieden werden Ein- und Zwei- und Dreikammersysteme (15).

Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)

Der ICD kann lebensbedrohliche ventrikuläre Rhythmusstörungen wie Kammertachykardien oder -flimmern erkennen und mittels antitachykardem Pacing (ATP) oder ICD-Schock terminieren. Der Einsatz erfolgt primärprophylaktisch bei Patienten mit eingeschränkter LVEF < 35% trotz optimaler HI-Therapie oder sekundärprophylaktisch bei Z. n. überlebtem plötzlichem Herztod oder Reanimation und auch bei Patienten mit hämodynamisch nicht tolerierten ventrikulären Tachykardien mit erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod (4). In beispielsweise der SCD-HeFT- und MADIT-Studie konnten durch ICD-Implantation eine Reduktion der Letalität für Patienten mit HI und hochgradig eingeschränkter LVEF nachgewiesen werden (30).

Kardiale Resynchronisationstherapie (englisch: cardiac resynchronisation therapy, CRT)

Die CRT ist bei korrekter Indikationsstellung neben der interventionellen Mitralklappenrekonstruktion (MITRAClip) das einzige operative Device, welches effektiv Mortalität und Morbidität der HI senken kann. Durch eine biventrikuläre Stimulation kann eine kardiale Asynchronie der Kammerkontraktion (z.B. bei einem LSB) resynchronisiert werden. Erreicht wird eine verbesserte Pumpfunktion bei langfristigem Nachweis eines „reverse remodeling“. Die Implantation wird bei Patienten mit komplettem LSB (QRS-Komplex ≥ 120 ms) und einer LVEF ≤ 35 % empfohlen (31,32). Es besteht ebenfalls eine Korrelation zwischen Nutzen und der Breite des LSB.

Herztransplantation

Die Herztransplantation wird als ultima ratio bei Patienten mit terminaler HI empfohlen. Zehn Jahre nach einer erfolgreichen Herztransplantation kann mit dem Überleben von etwa 60 % der Patienten gerechnet werden (1). Problematisch ist jedoch der Mangel an Spenderherzen und die

eventuell auftretenden Komplikationen der notwendigen Immunsuppression. Laut der Deutschen Stiftung Organtransplantation erfolgten im Jahr 2019 insgesamt 344 Herztransplantationen mit der chronisch ischämischen HI als zweitgelistete Hauptindikation (33).

Kunstherzen (LVAD)

Kunstherzen und die mechanische Kreislaufunterstützung können die Zeit bis zur Transplantation mit einem passenden Spenderherzen überbrücken, wobei es durch den Mangel an Spenderherzen häufig zu einer Dauerlösung für die Patienten wird (4).

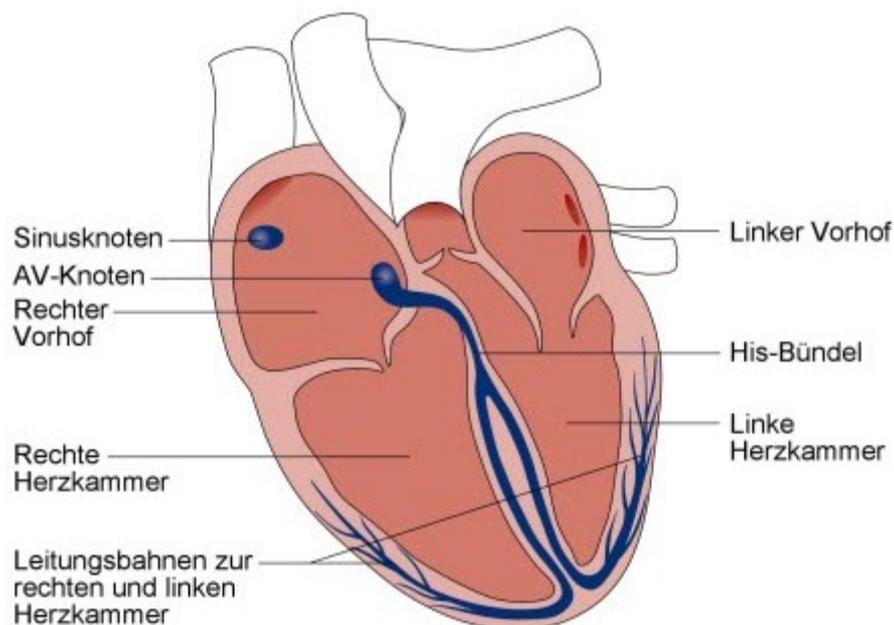
1.2. Kardiale Resynchronisationstherapie

Der Nutzen der CRT in der HI-Therapie wird eindeutig, indem man einerseits den Prozess der Desynchronisation bei chronischer HI und andererseits die CRT-Funktionsweise beleuchtet.

1.2.1. Der physiologische Erregungsablauf

Der Sinusknoten, als primärer Schrittmacher des Herzens, generiert autonome und rhythmische Aktionspotenziale mit einer Frequenz von 60 – 80/Min. Über gap junctions übertragen sich die Aktionspotenziale auf die Atriummyozyten mit fortlaufender koordinierter Vorhofkontraktion. Der Impuls wird dabei an das sekundäre Schrittmacherzentrum, den AV-Knoten, weitergeleitet. Die verzögerte Erregungsweiterleitung lässt sich auf eine geringere gap junction-Dichte im AV-Knoten zurückführen, mit einer Frequenz von 40-50/Min. Die Erregungsweiterleitung auf beide Ventrikel erfolgt über His-Bündel, Tawara-Schenkel und terminale Verzweigungen auch Purkinje-Faser genannt. Eine Kontraktion der Myozyten führt zu einer Volumenverminderung der Ventrikel mit anschließender Systole. Die gesamte Erregungsdauer von primärem Schrittmacherknoten bis zur Kontraktion der Ventrikelmyozyten beträgt 220 ms. Für eine effiziente Pumpfunktion des Herzens müssen die hämodynamischen Vorgänge der Vorhöfe und Ventrikel zeitlich genau aufeinander abgestimmt sein.

Abbildung 2: Das physiologische Reizleitungssystem des Herzens.



1.2.2. Prozess der Desynchronisation und Prinzip der CRT

Wie bereits in Kapitel 1.1.3 angeschnitten, liegen der HI unzählige Pathologien zugrunde mit einer hohen Prävalenz für intraventrikuläre Leitungsstörungen. Die dadurch entstehenden Abweichungen in ventrikulärer Kontraktilität haben negative hämodynamische Konsequenzen mit verändertem Schlagvolumen, Pumpwiderstand und Ventrikelfüllungsvolumen. Dadurch verändert sich die Synchronizität der Kontraktion des funktionellen Syncytiums, eben Desynchronisation (34).

Rund 40% der HI-Patienten leiden unter einer HFrEF mit EKG-morphologischen Schenkelblockveränderungen, meistens einem LSB (in über 75 % der Fälle) (35,36). Das Vorhandensein eines LSB kann im Sinne eines Circulus vitiosus die HI weiter verschlechtern. Durch die interventrikuläre und intralinksventrikuläre Dyssynchronie kommt es zu einer verspäteten Kontraktion der lateralen Ventrikelwand und folglich verspäteter Mitralklappenöffnung und Behinderung des diastolischen Bluteinstroms (35,36).

Basierend auf diesen Erkenntnissen entstand ein Konzept, bei dem man durch eine Stimulation des Ventrikelmyokards die Leitungsstörungen am insuffizienten Herzen zu korrigieren vermag, um negative hämodynamische Auswirkungen zu reduzieren (37). Die CRT verfügt über eine biventrikuläre Stimulation in Form von drei Elektroden: rechte Ventrikelsonde (RV-Sonde), rechte Atriumsonde (RA-Sonde) und zusätzlich eine Koronarsinussonde posterolateral am linken Ventrikel (LV-Sonde). Diese verbessern die Asynchronizität auf drei Ebenen: atrioventrikulär, interventrikulär und intraventrikulär (38).

CRT-Geräte existieren als reine Schrittmacher (CRT-P) oder mit integriertem Defibrillator (CRT-D). CRT-D-Geräte haben den Vorteil, adäquat zu den ICD, auch bei lebensbedrohlichen Tachykardien/tachykarden HRS (z.B. Kammertachykardien) vor dem plötzlichen Herztod zu schützen.

Die klinischen Effekte sind in einer großen Zahl randomisierter Studien untersucht worden.

1.2.3. Bisherige Studien zur CRT

1.2.3.1. Kernstudien NYHA III – IV

2001 wurde in der randomisierten Cross-over MUSTIC-Studie (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) an 67 Patienten (39) primär untersucht, ob HI Patienten ohne eindeutige Indikation für einen ICD von einer CRT-Implantation profitieren würden. Der Erfolg wurde anhand folgender Endpunkte gemessen: (1) sechs Minuten Gehstest, (2) Lebensqualität (ermittelt mit dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)), (3) maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$), (4) Hospitalisationsrate wegen dekompensierter HI und (5) Tod aufgrund kardialer Ursachen. Die Kriterien zum Einschluss der Patienten in die Studie waren eine HI im NYHA-Stadium III seit mindestens einem Monat vor Beginn der Studie sowie eine $LVEF \leq 35\%$, ein $LVEDD \geq 60$ mm und ein verbreiteter QRS-Komplex (> 150 ms).

Aufgebaut war die sechsmonatige Studie in zwei Phasen mit einem Cross-over nach drei Monaten. Patienten starteten randomisiert mit an- oder ausgeschaltetem CRT-Gerät und wechselten nach dem Cross-over entsprechend.

In dieser Studie von Cazeau et al konnte zeigen, dass Patienten bei angeschaltetem CRT-Gerät von einer besseren Lebensqualität (ermittelt mit MLHFQ) berichteten, ein geringer ausgeprägtes Krankheitsgefühl und auch eine verbesserte Belastbarkeit aufwiesen (39).

Ähnlich der MUSTIC-Studie wurde 2002 die PATH-CHF-Studie (Pacing Therapies in Congestive Heart Failure) mit 41 teilnehmenden Patienten durchgeführt (40). Die Aufnahmekriterien und die ermittelten Endpunkte waren vergleichbar mit denen der MUSTIC-Studie.

Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe wurde vier Wochen univentrikulär stimuliert, die andere biventrikulär. Nach einer anschließenden vierwöchigen Stimulationspause folgte für beide Gruppen eine vierwöchige Stimulation, mit der für die Gruppe noch ausstehenden Stimulationsart.

Auch hier konnte durch Auricchio et al ein positiver Effekt für die zuvor festgelegten Endpunkte gezeigt werden, was sich vor allem in Form eines verbesserten sechs Minuten Gehstest und einer verbesserten Lebensqualität (ermittelt mit MLHFQ) zeigte (40). Zudem konnte auch zum ersten Mal ein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels belegt werden.

Zeitgleich wurde die sechs Monate andauernde MIRACLE-Studie (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) an 453 Patienten durchgeführt (41). Dies war die erste randomisierte doppelblinde klinische Testung. Die eine Gruppe nahm mit angeschaltetem CRT-P Gerät teil, bei der anderen Gruppe (Kontrollgruppe) blieb das Gerät ausgeschaltet. Evaluiert wurden die Zuordnung des NYHA-Stadiums, der sechs Minuten Gehstest, die Lebensqualität (ermittelt mit MLHFQ), sowie die QRS-Breite und LVEF vor Beginn, nach einem, drei und sechs Monaten. Bei angeschaltetem CRT-P Gerät zeigten alle zuvor festgesetzten Endpunkte eine Verbesserung, und es wurde sowohl eine verminderte Hospitalisationsrate als auch eine verminderte Sterberate beobachtet. Wie in der zuvor beschriebenen MUSTIC-Studie konnte wiederum ein „reverse remodeling“ bewiesen werden (41).

Die Indikation für ein CRT-D-Device wurde im Jahr 2003 die MIRACLE-ICD-Studie (Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation) an 325 Patienten geprüft (42). Die Patienten, die alle mit optimaler medikamentöser Therapie (OMT) versorgt waren, bekamen zusätzlich ein CRT-D implantiert, wobei das Gerät bei der Kontrollgruppe ausgeschaltet blieb. Es konnte von Young et al (2003) gezeigt werden, dass bei der Studiengruppe ein „reverse remodeling“ stattfand und es eine Verbesserung in der NYHA-Stadium-Zuordnung gab, wobei jedoch beim sechs Minuten Gehstest keine Besserung nachweisbar war (42).

In 2004 wurde mit der COMPANION-Studie (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) zum ersten Mal die Auswirkungen eines CRT gegen OMT und untereinander verglichen (43). An der Studie nahmen insgesamt 1520 Patienten teil, die in drei Gruppen aufgeteilt wurden: Die Kontrollgruppe, die nur mittels OMT therapiert wurde und jeweils eine Gruppe, die zusätzlich zur OMT ein CRT-D- oder CRT-P-Gerät implantiert bekam. Besonders signifikant war die verminderte Mortalität bei zusätzlicher CRT-D- oder CRT-P-Implantation im Vergleich zur alleinigen OMT, wobei besonders die Patienten mit CRT-D profitierten und die geringste Sterblichkeitsrate aufwiesen (43).

Die CARE-HF-Studie (Cardiac Resynchronization – Heart Failure) verglich die Effekte auf Hospitalisation und Mortalität an zwei randomisierten Patientengruppen. Die eine Gruppe erhielt alleinige OMT, die andere eine Kombination aus OMT und CRT-P (44). Insgesamt wurden die 813 Patienten über einen durchschnittlichen Zeitraum von 29,4 Monaten beobachtet mit Untersuchungen nach einem, drei, sechs, neun, zwölf und weiterhin im Abstand von sechs Monaten. Es konnte von Cleland et al (2005) gezeigt werden, dass die Testgruppe (OMT +

CRT-P) eine geringere Rate an Hospitalisationen und eine verminderte Mortalität aufwies (44). Daraufhin wurde eine allgemeine Empfehlung für eine CRT-P-Implantation bei Patienten mit HI NYHA-Stadium III – IV ausgesprochen.

1.2.3.2. Kernstudien NYHA I – II

Die Contak CD-Studie testete 501 Patienten mit Herzinsuffizienz und schloss Patienten mit HI NYHA-Stadium II zusätzlich zu denen mit HI NYHA-Stadium III & IV ein. Weitere Kriterien waren eine LVEF $\leq 35\%$, eine QRS-Verbreiterung von ≥ 120 ms und eine generelle Indikation für eine ICD-Implantation (45). Die doppelblinde, randomisierte cross-over Studie belief sich auf zwei mal drei Monate, wobei der Programmierung des implantierten CRT-Geräts eine mindestens 30-tägige Pause für eine optimale medikamentöse Einstellung vorausging. Die primären klinischen Endpunkte waren die Herzinsuffizienz-progredienz und die NYHA-Stadiumentwicklung im Verlauf. Weitere waren die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$), der sechs Minuten Gehstest und die Lebensqualität (ermittelt mit MLHFQ). Die beschriebenen Endpunkte konnten signifikant verbessert werden (45).

Die Forschungsgruppe der MIRACLE-Studien setzte ihre Untersuchungen an 186 Patienten mit HI NYHA-Stadium I – II mit der MIRACLE-ICD II-Studie (Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation II) fort (46). In dieser randomisierten, doppelblinden, parallel-kontrollierten Studie wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: die Kontrollgruppe hatte neben einer OMT auch ein implantiertes ICD und die Versuchsgruppe war optimal medikamentös eingestellt und mit einem CRT-D versorgt worden. Neben einer nur leichten HI waren weitere Einschlusskriterien eine LVEF $\leq 35\%$, ein LVEDD ≥ 55 mm, ein QRS-Komplex ≥ 130 ms und eine generelle Indikation für eine ICD-Implantation. Die Endpunkte wurden nach Beginn im Intervall von einem, drei und sechs Monaten untersucht. Diese waren die Lebensqualität (ermittelt mit MLHFQ), der sechs Minuten Gehstest, das NYHA-Stadium und die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$).

Es konnte bewiesen werden, dass auch Patienten mit nur geringer symptomatischer Herzinsuffizienz von einer CRT-Implantation profitierten, da sich sowohl der Krankheitsprogress verlangsamte als auch ein „reverse remodeling“ stattgefunden hatte. Das NYHA-Stadium ergab keine statistische Verbesserung, da die Patienten zu Beginn der Studie per se noch gut belastbar waren (46).

Auch in der MADIT-CRT-Studie (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) wurden die Effekte von CRT-D mit ICD verglichen (47). Die 1820 Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium I – II, einer LVEF ≤ 35 % und einem verbreiterten QRS-Komplex ≥ 130 ms wurden jeweils nach dem ersten Studienmonat und anschließend im dreimonatigen Intervall untersucht. Die Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, sobald eine kardiale Dekompensation oder der Tod eintrat. Die Studie von Moss et al (2009) zeigte, dass die Versuchsgruppe (CRT-D-Implantation) länger an der Studie teilnehmen konnte. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (ICD) ließ sich ein stärkeres „reverse remodeling“ nachweisen (47).

Die 12-monatige randomisierte, doppelblinde REVERSE-Studie (Resynchronization Reverse Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) untersuchte 610 Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium I – II, einem verbreiterten QRS-Komplex ≥ 120 ms, einer LVEF ≤ 30 % und einem LVEDD ≥ 55 mm (48). Sie wurden alle mit einem CRT-D versorgt und randomisiert in die Versuchsgruppe mit angeschaltetem CRT („CRT-an“), und in die Kontrollgruppe mit ausgeschaltetem CRT („CRT-aus“), verteilt. In den Kontrollen nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten wurde beurteilt, ob der Patient in diesem Zeitraum kardial dekompensierte.

Es konnte von Linde et al (2008) gezeigt werden, dass die Patienten der Versuchsgruppe eine Verbesserung der LVEF aufwiesen und geringere Hospitalisationsraten angaben (48). Andere Endpunkte wie der sechs Minuten Gehstest oder die Lebensqualität (ermittelt mit MLHFQ) waren nicht signifikant verbessert, was an dem relativ guten Allgemeinzustand der Patienten zu Beginn der Studie lag. Im fünf Jahres Follow-up konnte zudem gezeigt werden, dass die Patienten der CRT-Gruppe eine geringere Mortalität zeigten (49).

Zuletzt beschreibt die RAFT-Studie (Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) den Effekt von CRT-D im Vergleich zu ICD bei 1798 Herzinsuffizienzpatienten mit NYHA-Stadium II – III (50). Diese randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie hatte folgende weitere Einschlusskriterien: LVEF ≤ 30 % und QRS ≥ 120 ms. Die Patienten wurden nach einem Monat und im sechsmonatigen Intervall bis zu einem Follow-up von mindestens 18 Monaten untersucht.

Der Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität der Patienten, worin sich die Studie zu vorherigen unterscheidet. Insgesamt konnte durch die Implantation des CRT-D-Geräts ein Rückgang der Gesamtmortalität nachgewiesen werden.

1.2.3.3. Zusammenfassung der Kernstudien

Die Studienlage beschreibt somit eine deutliche Verbesserung der Morbidität und Mortalität für ausgewählte HI Patienten nach CRT-Implantation im Vergleich zu anderen nicht-kausalen Therapieansätzen (43). Zum anderen können durch eine Implantation eines CRT-Geräts langfristig die medizinischen Kosten reduziert werden, da wiederholte Hospitalisationen verhindert werden können (37).

Mittels der o. g. randomisiert kontrollierten Studien konnte eine Leitlinie für die CRT als HI Therapie ausgearbeitet werden.

1.2.4. CRT-Leitlinien

Die Leitlinie „Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy“ (31) umfasst die zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Evidenzen, die durch Zusammentragen der o. g. Forschungsergebnisse der letzten 25 Jahre formuliert wurden. Mittlerweile gilt die neue Leitlinie von 09/2021 mit veränderten Indikationsstärken, welche aber aufgrund des Zeitpunktes der Erhebung der Ergebnisse dieser Studie nicht berücksichtigt werden.

Die Empfehlungen, auf die die Leitlinien basieren, werden im Zusammenhang mit dem Evidenzgrad ausgesprochen. Diese lauten wie folgt (übernommen aus 32):

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

Tabelle 5: Detaildarstellung der Empfehlungs- und Evidenzgrade, auf denen die Leitlinien basieren (32).

In der Leitlinie von 2013 wird die CRT-Implantation mit Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A (Vgl. Tabelle 6Tabelle 6) für Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II – III (ambulant IV) bei einer QRS-Komplex-Breite > 150 ms ausgesprochen (31). Es gilt ein Empfehlungsgrad I mit Evidenzgrad B für Patienten im NYHA-Stadium II – III (ambulant IV) und einer QRS-Komplex-Breite von 120 – 150 ms (31). Für Patienten mit einem permanenten Vorhofflimmern (VHF) gilt für die CRT-Implantation ein Empfehlungsgrad IIa und Evidenzgrad B mit nachgewiesener Reduktion der Morbidität. Weitere Kriterien für die Empfehlungs- und Evidenzgrade sind im Folgenden aufgeführt (31):

Rhythmus	Empfehlungsgrad/Evidenzgrad	Kriterien
Sinusrhythmus	I/A	LSB, QRS > 150 ms LVEF ≤ 35% Unter OMT NYHA II-III (ambulant IV)
	I/B	LSB, QRS 120-150 ms LVEF ≤ 35% Unter OMT NYHA II-III (ambulant IV)
Vorhofflimmern	IIa/B	A) QRS >120ms, LVEF <35%, NYHA II-III (ambulant IV) B) Chronische Herzinsuffizienz und geplante AV-Knoten-Ablation

Tabelle 6: Zusammenfassung der CRT-Leitlinie mit Bezug auf Kriterien, Empfehlungs- und Evidenzgrad (31).

1.2.5. Implantation und perioperative Komplikationen

Häufig wird unter phlebographischer Sicht und Kontrastmitteleinspritzung (KM-Einspritzung) die Vena axillaris oder Vena subclavia – bevorzugt links – punktiert (51). Unter Zuhilfenahme von Schleusen und Führungskathetern werden nacheinander die drei Sonden in Seldinger-Technik und unter Durchleuchtung platziert, wobei empfohlen wird, mit der RV-Sonde zu beginnen (51). Gleiches Vorgehen mit der RA-Sonde. Die möglichst weit posterolaterale Positionierung der LV-Sonde in eine geeignete Vene des Coronarvenensinus ist für die abschließende Qualität der biventrikulären Stimulation entscheidend und oft schwierig. Dabei muss das Ostium des Koronarsinus zunächst mit der entsprechenden Schleuse sondiert werden. Nach KM-Einspritzung wird ein geeignetes Zielgefäß identifiziert und die LV-Sonde über einen Führungsdraht und ggf. unter Zuhilfenahme von Supportkathetern korrekt platziert, selten auch fixiert. Anschließend wird durch stumpfe Präparation auf dem Musculus pectoralis eine Tasche für das Aggregat vorbereitet (alternative Lokalisation bei asthenischen Patienten: submuskulär) und die Sonden mit dem Aggregat verbunden.

Die Aufrüstung eines vorhandenen Schrittmachers oder ICD auf ein CRT-Gerät erfolgt in oben genannter Technik mit alleiniger Implantation der LV-Sonde und Wechsel des Aggregats.

Allgemeine Operationsrisiken sind Blutungen, Nachblutungen, Infektionen, Allergien oder Unverträglichkeiten z.B. auf Kontrastmittel, Nieren-, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Strahlenbelastung und Narbenwucherungen. Speziell bei der Implantation muss man auch über Komplikationen wie z.B. Pneumo-/Hämatothorax, Taschenhämatome, Perforation von Gefäßen, HRS, Sondendislokationen und Zwerchfellzucken aufklären.

Um Komplikationen im Zusammenhang mit der Sondenlage (z.B. Missempfindungen und Zwerchfellzucken) postoperativ zu minimieren besteht immer die Notwendigkeit der intraoperativen Sondenstimulation und -messung (51).

Im Verlauf wird eine regelmäßige Nachsorge empfohlen. Dabei werden die Sondenlage und Impulsabgabe, die Batterieleistung sowie die Programmierung des Geräts kontrolliert.

2. Fragestellungen

Unsere retrospektive Analyse umfasst eine Qualitätsanalyse der CRT-Implantationen am Sana HANSE-Klinikum Wismar für den Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2017. Die Qualitätsindikatoren dabei sind die leitliniengerechte Indikation, operationsimmanente Parameter und ein klinisches Follow-up der Patienten nach der Implantation. Entsprechend wurden die Folgenden Fragestellungen in der retrospektiven Untersuchung berücksichtigt:

I. Erfolgt die CRT-Implantationen entsprechend den Leitlinien der deutschen und europäischen kardiologischen Fachgesellschaften?

Dabei wurden die nachfolgenden Parameter berücksichtigt:

- Subjektives Befinden (NYHA-Stadien)
- Objektive Parameter aus EKG und Echokardiographie
- OMT

II. Wie stellte sich die CRT-Implantationsqualität im betrachteten Zeitraum dar?

Bewertet wurden die:

- Primäre Erfolgsrate
- Komplikationsrate
- Operationsdauer (OP-Dauer)
- Durchleuchtungszeit (DL-Zeit)
- Verbrauchte Kontrastmittelmenge (KM-Menge)

III. Profitieren die Patienten von der CRT-Implantation?

Im klinischen Follow-up (Kurz- und Langzeit) wurden diese Parameter untersucht:

- Subjektiven Befinden (NYHA-Stadien)
- Objektive Parameter aus EKG und Echokardiographie
- Mortalität.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Zeitraum

Bei dieser retrospektiven Analyse wurden alle Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2017 eine CRT-Erstimplantation oder Aufrüstung auf ein CRT-Gerät am Sana HANSE-Klinikum Wismar erhielten. Es wurden objektive klinische Daten ausgewertet, um die indikationsgerechte Implantation zu prüfen. Außerdem wurde das subjektive Befinden der Patienten vor und nach CRT-Operation ermittelt. Des Weiteren wurden die Daten zur Operation analysiert.

3.2. Datenerhebung

3.2.1. Daten vor CRT-Implantation

Anhand der Patientenakten des stationären Aufenthaltes der Implantation, Akten zu möglichen stationären Wiederaufnahmen und der ambulanten Akten aus den SM/ICD/CRT-Sprechstunden wurden die relevanten Parameter der 147 Patienten ermittelt.

Zum einen wurden die wichtigsten demographischen Daten wie Geschlecht, Alter, Geburtsdatum, Alter bei CRT-Operation und gegebenenfalls Datum des Todeszeitpunkts erfasst.

Zum anderen wurden Parameter zur Analyse des subjektiven und objektiven Befindens und zur Klärung der leitliniengerechten CRT-Indikation anhand von Anamnesebogen, EKG- und Echokardiographie-Befund einbezogen. Besonders wurde dabei auf folgende Daten geachtet:

1. Subjektives Befinden des Patienten anhand des NYHA-Stadiums aus den Anamneseprotokollen bei stationärer Aufnahme
2. Nebendiagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren
3. Objektive kardiologische Parameter:
 - EKG: LSB/Rechtsschenkelblock (RSB) und QRS-Breite
 - Echokardiographie: LVEF und LVEDD
4. Medikamentöse Therapie.

3.2.2. Operation und Komplikationen

Für die Qualitätskontrolle der Operation wurden die archivierten OP-Protokolle der Eingriffe ausgewertet und der unmittelbare postoperative Verlauf untersucht. Hierbei wurde insbesondere die Dauer des Eingriffs, die Durchleuchtungszeit und die Kontrastmittelmenge analysiert. Unterschieden wurde zwischen Erstimplantation und Aufrüstung des CRT-Geräts. Wichtig waren auch die Erfassung eines primären Erfolgs der Implantation, die Ursache für einen eventuellen Misserfolg und der Erfolg eines eventuellen Zweitversuchs. Auch wurden intra- und postoperative Komplikationen nach stattgefundenener OP dokumentiert.

3.2.3. Daten nach CRT-Implantation

Für die Analyse des Kurzzeit-Follow-up wurden EKG-Befunde nach Implantation aus dem SAP-System herausgesucht. Zusätzlich wurde die Medikamentenliste nach Implantation zum Zeitpunkt der Entlassung geprüft und Veränderungen notiert.

Zur Langzeit-Follow-up-Analyse wurde zum einen ein Fragebogen (siehe Anhang) erstellt, welcher den Hausärzten und Kardiologen der Patienten übermittelt wurde. Darin wurden das aktuelle Befinden (NYHA-Stadium), die aktuelle Dauermedikation, ein aktueller Echo-Befund mit Angaben zur LVEF und LVEDD sowie ein aktuelles EKG mit Angaben zur QRS-Breite erfragt.

Zusätzlich wurden ambulante Akten der CRT-Sprechstunden nach subjektivem Befinden und CRT-Auslesedaten (RA- und biventrikuläre Stimulation und Ereignisse) ausgewertet.

Ferner wurde das SAP-System nach weiteren stationären Krankenhausaufenthalten in der Abteilung für Kardiologie des Studienkrankenhauses nach Informationen durchsucht.

3.3. Statistische Auswertung

Alle gewonnenen Daten wurden zunächst in Patientenakten gesammelt und daraufhin anonymisiert in einer Datenbank gespeichert. Die statistische Auswertung erfolgte für alle gesammelten Daten auf dem Programm Excel für Windows.

Anhand von tabellarischen Auflistungen und graphischer Darstellung konnte eine deskriptive Zusammenfassung der Daten erstellt werden.

Diese erfolgte für demographische Variable (Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Implantation, Alter des Patienten bei Implantation), subjektives Befinden (NYHA-Stadium vor und nach Implantation), EKG-Daten (LSB/RSB, QRS-Breite vor und nach Implantation), Echokardiographie-Daten (LVEF vor und nach Implantation, Klappenvitien), Medikamenteneinnahme vor und nach Implantation und Operation (Zeitpunkt, Art der OP, Erfolgsrate, OP-Dauer, DL-Zeit, KM-Menge und intra- bzw. postoperative Komplikationen). Die Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie arithmetischem Mittelwert, Standardabweichung, Median und Wertespannweite dargestellt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden Balken- und Liniendiagramme erstellt.

Die prä- und postinterventionellen Daten zu QRS-Breite, LVEF und LVEDD wurden mittels t-Test verglichen. Eine statistische Relevanz wurde angenommen bei $p < 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 147 HI Patienten aufgenommen, wovon 28,57 % (n = 42) weiblich und 71,43 % (n = 105) männlich waren. Im Mittel waren die Patienten bei CRT-Implantation 72,72 Jahre alt, bei einer Altersspanne von 35 – 88 Jahren, der Median lag bei 74,53 Jahren. Im Durchschnitt waren Männer und Frauen gleich alt.

Weitere demographische und anamnestische Daten können für die 147 Patienten aus Tabelle 7 entnommen werden.

	Gesamt		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%
Patienten	147	100,00	105	71,43	42	28,57
Alter bei Implantation (Jahre)						
Mittelwert ± SD	72,72 ± 9,5		72,92 ± 8,5		72,21 ± 11,8	
Median	74,53		74,53		74,21	
Diagnosen und Risikofaktoren						
KHK	124	84,35	94	89,52	30	71,43
Z. n. Myokardinfarkt	24	16,33	19	18,10	5	11,90
Herzklappenvitien	123	83,67	86	81,90	37	88,10
Arterielle Hypertonie	111	75,51	82	78,10	29	69,05
Chronische Niereninsuffizienz	55	37,41	40	38,10	15	35,71
Diabetes mellitus Typ II	59	40,14	41	39,05	18	42,86
Hyperlipoproteinämie	42	28,57	28	26,67	14	33,33
Alkoholabusus	13	8,84	11	10,48	2	4,76
Nikotinabusus	19	12,93	15	14,29	4	9,52

Tabelle 7: Alter, Diagnosen und Risikofaktoren des Patientenkollektivs mit Unterscheidung zwischen Gesamtkollektiv-, Frauen- und Männeranteil.

Die häufigste Ätiologie der HI war bei 84,35 % der Patienten eine Ischämie (KHK). Insgesamt zeigen die Studienpatienten erhebliche kardiale Komorbiditäten: 111 Patienten (75,51 %) mit begleitender arterieller Hypertonie, 24 Patienten (16,33 %) mit einem Myokardinfarkt in der

Vorgeschichte, 123 Patienten (83,67 %) mit bekannten Herzklappenvitien (Insuffizienzen und Stenosen zusammengefasst).

Insgesamt lagen die männlichen Studienteilnehmer bei allen Vorerkrankungen und Risikofaktoren, ausgenommen bei Herzklappenvitien, Diabetes mellitus Typ II und Hyperlipoproteinämie, über dem Durchschnitt des gesamten Studienkollektivs.

4.2. Indikationsbezogene Parameter

4.2.1. Subjektives Befinden – NYHA-Stadium

Um eine leitlinienkonforme Indikation zur CRT-Implantation aussprechen zu können, wurde die Herzinsuffizienz der Patienten (n = 147) präoperativ mit Hilfe des NYHA-Stadiums in Schweregrade kategorisiert:

- 1 Patient in NYHA-Stadium I (0,68 %)
- 37 Patienten in NYHA-Stadium II (25,17 %)
- 105 Patienten in NYHA-Stadium III (71,43 %)
- 4 Patienten in NYHA-Stadium IV (2,72 %).

Über 95 % der Patienten verteilten sich auf die NYHA-Stadien II und III, dabei zeigten sich kaum geschlechterspezifische Unterschiede.

4.2.2. Objektive klinische Daten

4.2.2.1. Echokardiographie – LVEF und LVEDD

Präinterventionell zeigte sich eine durchschnittliche LVEF von 30 % ± 9,4 %, bei einer Spanne von 10 % – 65 %. Im Median wurde ein Wert von 30 % errechnet. Die gemessenen Werte der Männer waren mit einer LVEF < 30 % etwas schlechter als der Durchschnitt des gesamten Patientenkollektivs. Eine LVEF ≤ 35 % konnte bei insgesamt 111 Patienten (75,51 %) nachgewiesen werden.

Der mittlere prä-CRT LVEDD-Wert wurde für insgesamt 101 Personen dokumentiert und anhand der geschlechterspezifischen Normwerte (18, s. Tabelle 8) für Männer und Frauen in Grade der Ventrikel-Veränderung eingeteilt. Im Mittel wurde bei den Männern ein LVEDD von 64 mm ± 8,3 mm und bei den Frauen von 57 mm ± 8,0 mm gesehen. Dies entspricht im Durchschnitt für beide Geschlechter einer leicht- bis mittelgradigen Ventrikeldilatation.

In Tabelle 8 unter LVEDD sieht man für das gesamte Studienkollektiv eine annähernd Gleichverteilung der Patienten auf die vier Stadien des Remodelings („normal“, „leichtgradig/ mittelgradig/ hochgradig dilatiert“).

	Gesamt		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%
Patienten	147	100,00	105	71,43	42	28,57
NYHA						
I	1	0,68	1	0,95	0	0
II	37	25,17	27	25,71	10	23,81
III	105	71,43	75	71,43	30	71,43
IV	4	2,72	2	1,90	2	4,76
LVEF (%)						
Mittelwert ± SD	30 ± 9,4		30 ± 9,5		31 ± 9,3	
Median	30		28		32	
LVEDD (mm)	101	68,71	73	69,52	28	66,67
normal	27	26,73	19	26,03	8	28,57
leichtgradig dilatiert	28	27,72	22	30,14	6	21,43
mittelgradig dilatiert	21	20,79	11	15,07	10	35,71
hochgradig dilatiert	25	24,75	21	28,77	4	14,29
Mittelwert ± SD	62 ± 8,8		64 ± 8,3		57 ± 8,0	
Median	61		62		57	
Minimum	44		45		44	
Maximum	88		88		77	

Tabelle 8: Klinische Parameter der Patienten des Studienkollektivs vor CRT-Implantation mit Unterscheidung zwischen Gesamtkollektiv-, Frauen- und Männeranteil. LVEDD Normwerte (18):

Männer: normal 42 – 58 mm,

leichtgradig dilatiert 59 – 63 mm,

mittelgradig dilatiert 64 – 68 mm,

hochgradig dilatiert > 68 mm

Frauen: normal 38 – 52 mm

leichtgradig dilatiert 53 – 56 mm,

mittelgradig dilatiert 57 – 61 mm,

hochgradig dilatiert > 61 mm.

4.2.2.2. EKG – LSB/RSB, QRS-Breite

Anhand der präoperativen EKG-Analyse konnte das Vorhandensein eines LSB oder RSB erfasst werden. Bei 123 Patienten (83,67 %) war ein LSB vorhanden. 15 Patienten (10,20 %) wiesen zusätzlich einen RSB auf. Zusätzlich hatten 44 Patienten (29,93 %) ein permanentes VHF.

Außerdem wurde die QRS-Breite vor CRT-Implantation am präoperativen EKG evaluiert. Vor Implantation sah man eine durchschnittliche QRS-Breite von $148 \text{ ms} \pm 28,0 \text{ ms}$ (Median 150 ms, Minimum: 60 ms, Maximum: 220 ms).

QRS-Breite (ms)		
Mittelwert \pm SD	148 \pm 28,0	
Median	150	
Minimum	60	
Maximum	220	
	n	%
< 120 ms	14	9,66
120 ms – 129 ms	9	6,21
130 ms – 139 ms	21	14,48
140 ms – 149 ms	23	15,86
150 ms – 159 ms	17	11,72
160 ms – 179 ms	37	25,52
> 180 ms	24	16,55

Tabelle 9: Statistische Exploration der QRS-Komplex-Breite (in ms) vor CRT-Implantation für das Gesamtkollektiv.

4.2.3. Medikamentöse HI-Therapie (OMT)

Die retrospektive Analyse ergab, dass vor CRT-Implantation nur 40,14 % der Patienten (n = 59) eine, laut Leitlinie, ausgereizte 3-fach Medikamentenkombination einnahmen (OMT), bestehend aus einem ACE-Hemmer/AT1-Blocker, einem β -Blocker, einem Aldosteron-Antagonisten und gegebenenfalls Entresto®. Entresto® (Sacubitril + Valsartan) wurde im Rahmen dieser Studie nicht als Standard der OMT gesehen, da es erst im Laufe des Studienzeitraums auf den Markt kam.

Weitere knappe 50 % der Patienten (n = 72) erhielten eine 2-fach Kombination der bekannten HI-Medikamente, entsprechend zwei aus ACE-Hemmer/AT1-Blocker, β -Blocker oder Aldosteron-Antagonist.

Der Großteil der Patienten, wie man aus Tabelle 10 entnehmen kann, nahmen ACE-Hemmer/AT1-Blocker (87,07 %) und β -Blocker (91,84 %) ein, sodass die fehlende Gabe eines Aldosteron-Antagonisten (nur 45,58 % der Patienten) der limitierende Faktor war, um die Dauermedikation als ausgereizte 3-fach Kombination – OMT werten zu können. Vier der insgesamt 147 Patienten hatten keine in den Akten dokumentierte Dauermedikation.

Zusätzlich waren 131 Patienten (89,12 %) auf ein Diuretikum eingestellt und 91 Patienten (61,90 %) mit einem Cholesterinsyntheseenzym-Hemmer (CSE-Hemmer) therapiert.

Gesamtanzahl Patienten (n = 147)	Vor CRT-Implantation	
	n	%
Medikamentöse HI-Therapie		
3-fach Kombination (OMT) ¹	59	40,14
2-fach Kombination ²	72	48,98
1-fach Medikation ³	12	8,16
ohne dokumentierte Dauermedikation	4	4,55
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	128	87,07
β -Blocker	135	91,84
Aldosteron-Antagonist	67	45,58
Entresto®	5	3,40
Diuretika	131	89,12
CSE-Hemmer	91	61,90
Digitoxin	23	15,65

Tabelle 10: Auflistung der präinterventionellen, medikamentösen Dauertherapie. Verglichen wird die Behandlung mit und ohne ausgereizter 3-fach Kombination (OMT). Zusätzlich werden die einzelnen Medikamentengruppen separat aufgelistet und anteilig dargestellt.

¹ 3-fach Kombination (OMT) = ACE-Hemmer/AT1-Blocker + β -Blocker + Aldosteron-Antagonist \pm Entresto®

² 2-fach Kombination = ACE-Hemmer/AT1-Blocker + β -Blocker oder β -Blocker + Aldosteron-Antagonist oder ACE-Hemmer/AT1-Blocker + Aldosteron-Antagonist

³ 1-fach Medikation = nur ACE-Hemmer/AT1-Blocker oder nur β -Blocker

4.3. Operation

Es wurden im ausgewählten Zeitraum insgesamt 166 CRT-Operationen an 147 Patienten durchgeführt. Eine Operation wird definiert als eine abgeschlossene Prozedur auch bei ausbleibendem Erfolg. Wurde bei einem Patienten nach erfolgloser erster Operation ein erneuter Versuch unternommen, wurde diese als zweite Operation gezählt. Ein Abbruch einer Operation kann verschiedene Gründe haben, welche unter Kapitel 4.3.6. näher erläutert werden.

4.3.1. Operationstypen

Insgesamt wurden im oben genannten Zeitraum 84 Erstimplantationen und 82 Aufrüstungen durchgeführt.

Eine Erstimplantation ist definiert als eine Operation bei Patienten ohne jegliche Art von Device zur Regulierung von HRS.

Als eine Aufrüstung wurden alle Operationen gezählt, die bei schon bestehendem SM/ICD eine Umstellung auf ein biventrikuläres Gerät oder bei bereits implantiertem CRT-fähigen Gerät eine LV-Sondenanlage umfassten.

4.3.2. Erfolgsrate

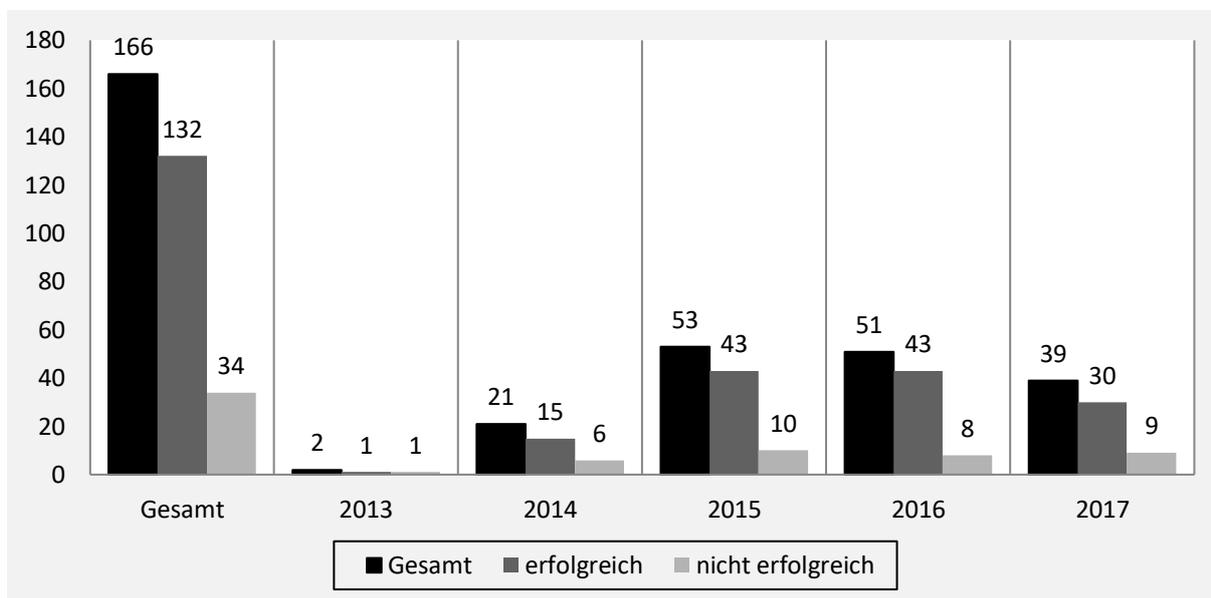
Als erfolgreiche OP wurde die korrekte Implantation sowohl der Elektroden als auch des CRT-fähigen Aggregates gewertet. Dabei wurden intraoperativ gute Stimulationsergebnisse der Sonden vermerkt. Nicht erfolgreiche Implantations- oder Aufrüstungsversuche sind Operationen mit frustraner Sondenanlage oder Operationsabbrüchen bei intraoperativen Komplikationen.

Im Folgenden wurde die Erfolgsrate aller Operationen mit Erstimplantation oder Aufrüstung unterschieden.

4.3.2.1. Gesamterfolgsrate

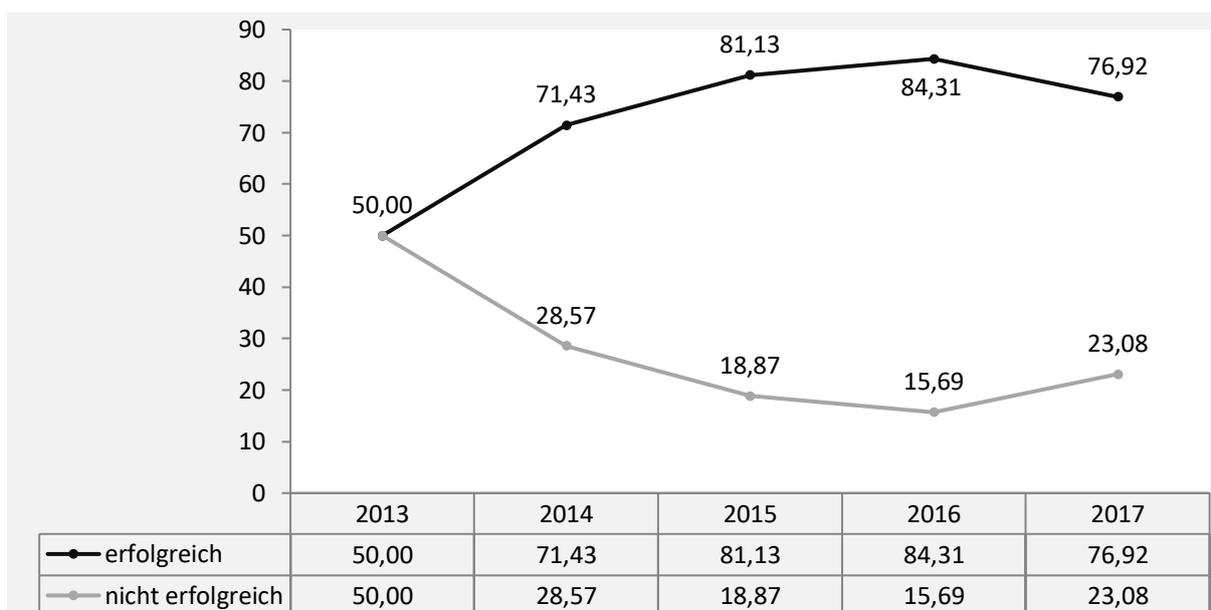
Von insgesamt 166 erfolgten Operationen waren 132 Operationen erfolgreich. Dies entspricht einer Erfolgsrate von 79,52 %. Von den 147 Studienpatienten leben dadurch insgesamt 130 Patienten mit CRT, bei 17 Patienten blieb eine CRT-Implantation nicht erfolgreich oder wurde nicht fertiggestellt. Dies entspricht einer Gesamtimplantationsrate von 88,44 %.

Abbildung 3: Anzahl erfolgreicher und nicht erfolgreicher CRT-Operationen im Gesamten und für die Jahre 2013 – 2017.



Von 2013 bis 2016 sieht man einen stetigen Anstieg der Erfolgsrate bis über den Gesamtdurchschnitt (79,52 %) mit einem verminderten Erfolg im Jahr 2017.

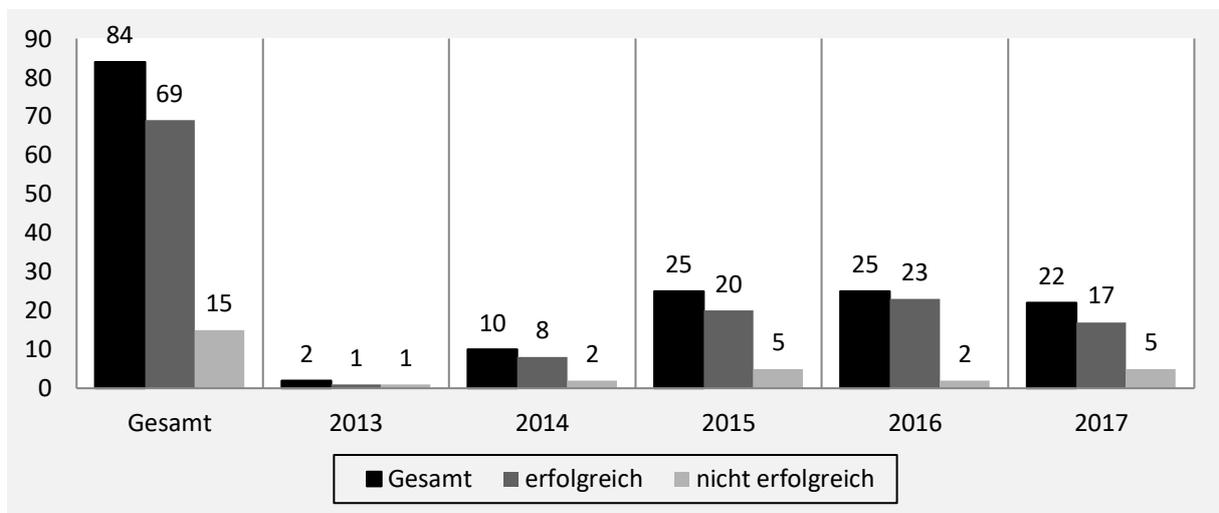
Abbildung 4: Prozentuale Erfolgsrate der CRT-Operationen pro Jahr (2013 – 2017).



4.3.2.2. CRT-Erstimplantationen

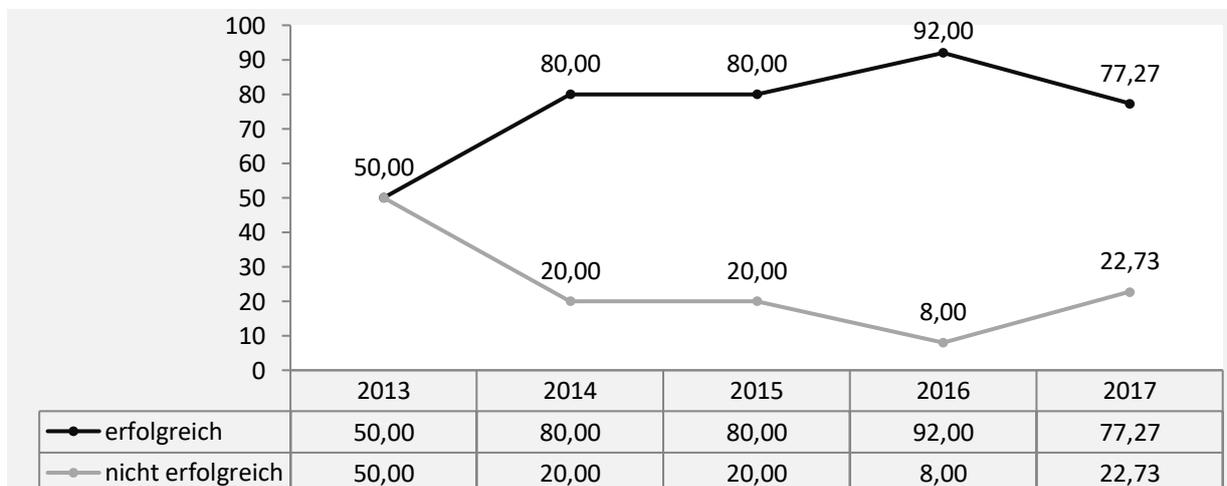
Von den 84 Erstimplantationen waren insgesamt 69 Prozeduren beim Erstversuch erfolgreich (Vgl. Abbildung 5). Dies entspricht einer Erfolgsrate von 82,14 %. 15 CRT-Erstimplantationen, entsprechend 17,86 %, waren im Erstversuch nicht erfolgreich. Davon wurde bei 7 Patienten im Verlauf der Studie ein Aufrüstungsversuch unternommen. Diese 7 Eingriffe fließen in die Statistik „CRT-Aufrüstungen“ in Abschnitt 4.3.2.3 ein.

Abbildung 5: Anzahl erfolgreicher und nicht erfolgreicher CRT-Erstimplantationen im Gesamten und für die Jahre 2013 – 2017.



Die prozentuale Erfolgsrate pro Jahr ist in Abbildung 6 dargestellt. Eine Steigerung der Erfolgsrate bis 2016 auf 92,00 % wurde erreicht. Im Jahr 2017 hingegen erhöhte sich die Anzahl nicht erfolgreicher Operationen, was eine Senkung der Erfolgsrate zur Folge hatte.

Abbildung 6: Prozentuale Erfolgsrate der CRT-Erstimplantationen pro Jahr (2013 – 2017).



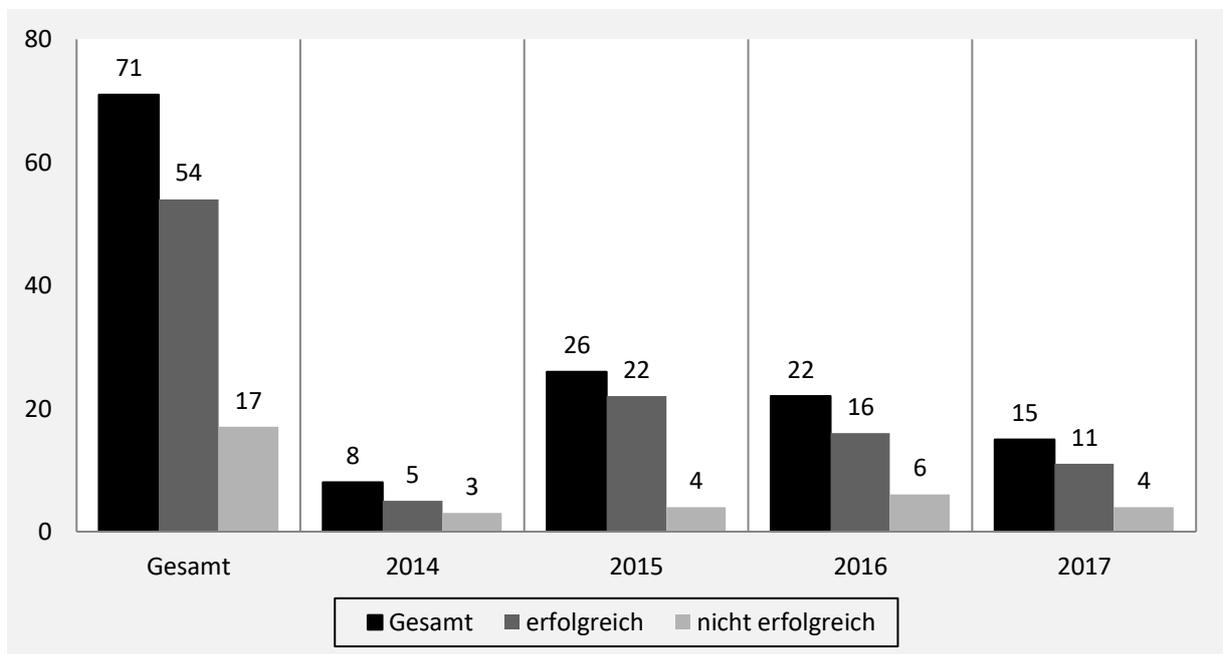
4.3.2.3. CRT-Aufrüstungen

Insgesamt wurden im gewählten Zeitraum 82 CRT-Aufrüstungen vorgenommen. Unterschieden wurde zwischen einem primären Aufrüstungsversuch (71 Operationen, Vgl. Abbildung 7) und einem sekundären Aufrüstungsversuch (11 Operationen, Vgl. Abbildung 9). Ein sekundärer CRT-Aufrüstungsversuch beschreibt eine Operation, die aufgrund von primärem Misserfolg oder aufgrund von perioperativen Komplikationen des Erstversuches wiederholt werden musste.

Primärer CRT-Aufrüstungsversuch

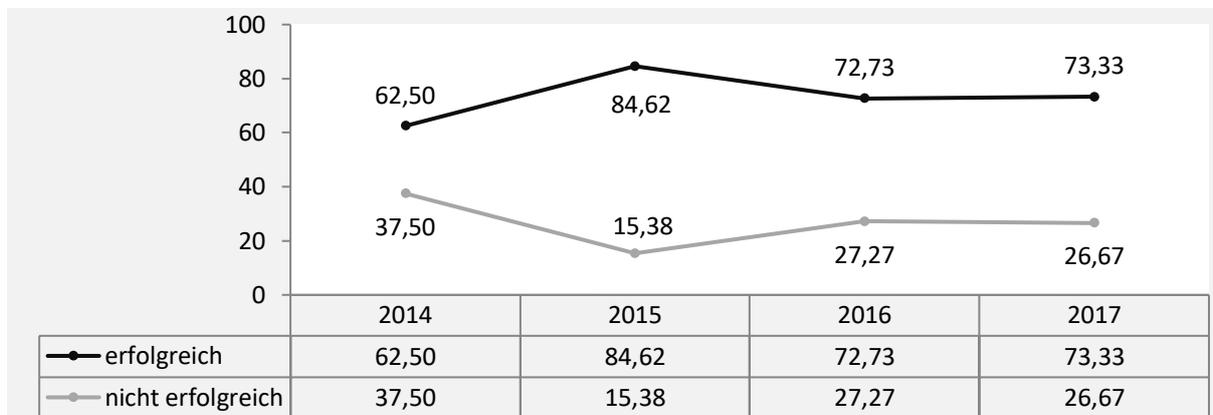
In Abbildung 7 ist die Anzahl erfolgreicher CRT-Aufrüstungen im Erstversuch in den entsprechenden Jahren dargestellt. Davon waren 54 Operationen (76,06 %) erfolgreich und 17 Eingriffe (23,94 %) nicht.

Abbildung 7: Anzahl erfolgreicher und nicht erfolgreicher primärer CRT-Aufrüstungsversuche im Gesamten und für die Jahre 2014 – 2017.



Prozentual liegt die Erfolgsrate im Jahr 2015 mit 84,62 % am höchsten, in den Jahren 2016 und 2017 erreicht die Erfolgsrate Werte nur knapp über 70,00 % (Vgl. Abbildung 8).

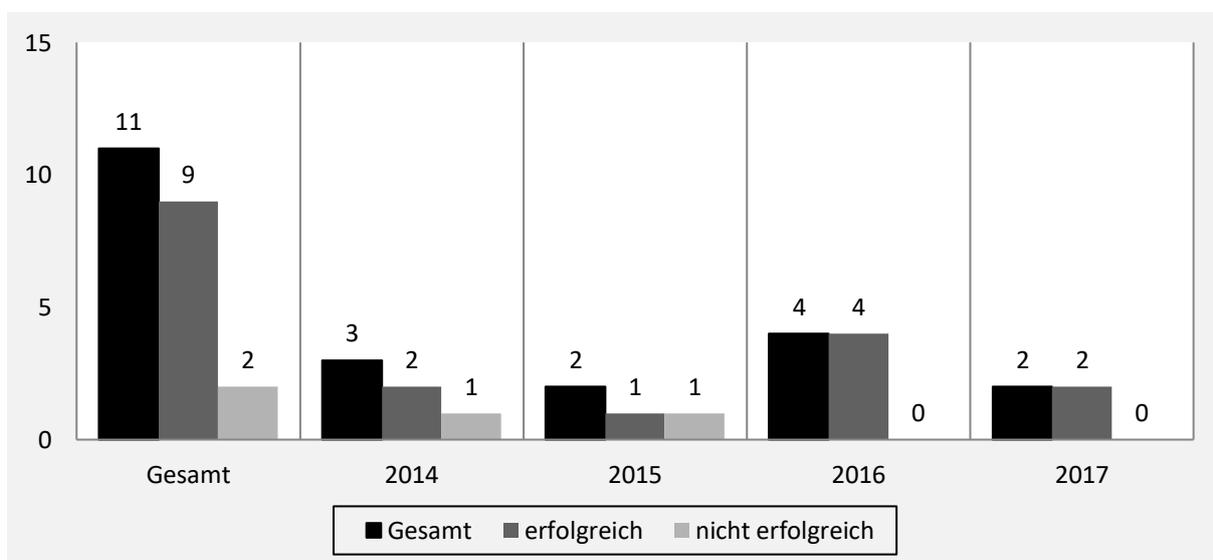
Abbildung 8: Prozentuale Erfolgsrate der primären CRT-Aufrüstungsversuche pro Jahr (2014 – 2017).



Sekundärer CRT-Aufrüstungsversuch

Bei 8 der 9 Patienten mit erfolgreichem sekundären CRT-Aufrüstungsversuch war der Erstversuch frustan verlaufen. Ein Patient musste aufgrund einer im Verlauf aufgetretenen LV-Sondendislokation erneut operiert werden. Zwei Operationen (18,18 %) blieben erfolglos und wurden auf Wunsch der Patienten am Studienkrankenhaus nicht fertiggestellt.

Abbildung 9: Anzahl erfolgreicher und nicht erfolgreicher sekundärer CRT-Aufrüstungsversuche im Gesamten und für die Jahre 2014 – 2017.



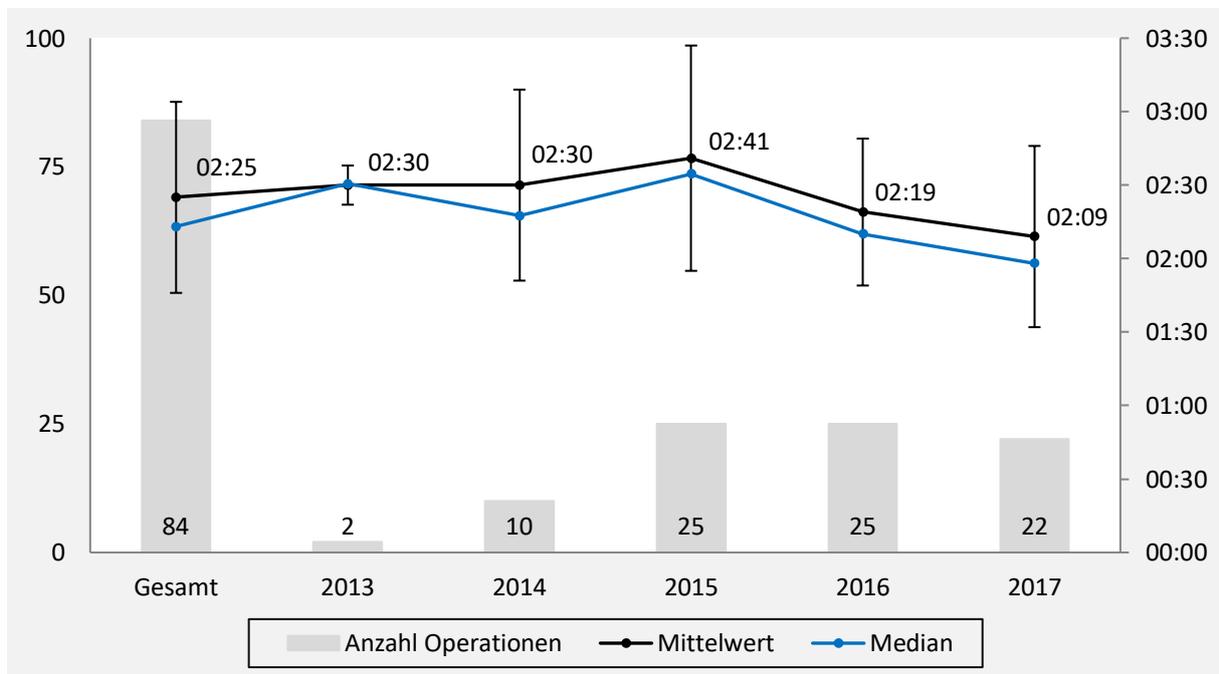
4.3.3. Operationsdauer (OP-Dauer)

Die Operationsdauer Schnitt-Naht wird für jede Operation (n = 166) angezeigt als „Stunde : Minute“ (z.B.: 02:25 h). Diese wurde im Folgenden jeweils mit der Operationsfallzahl verglichen.

4.3.3.1. CRT-Erstimplantationen

Die durchschnittliche OP-Dauer liegt für die 84 CRT-Erstimplantationen bei 02:25 h. Man sieht eine fallende Tendenz der durchschnittlichen OP-Dauer bei vergleichbaren Operationszahlen im Verlauf der Jahre – 2015: 02:41 h, 2016: 02:19 h und 2017: 02:09 h. Werte unter dem Gesamtdurchschnitt werden in den Jahren 2016 und 2017 erreicht. Die Standardabweichungen des Mittelwerts sind groß, jedoch liegen Mittelwert und Median nah beieinander (für genauere Datenauflistung Vgl. Tabelle 11).

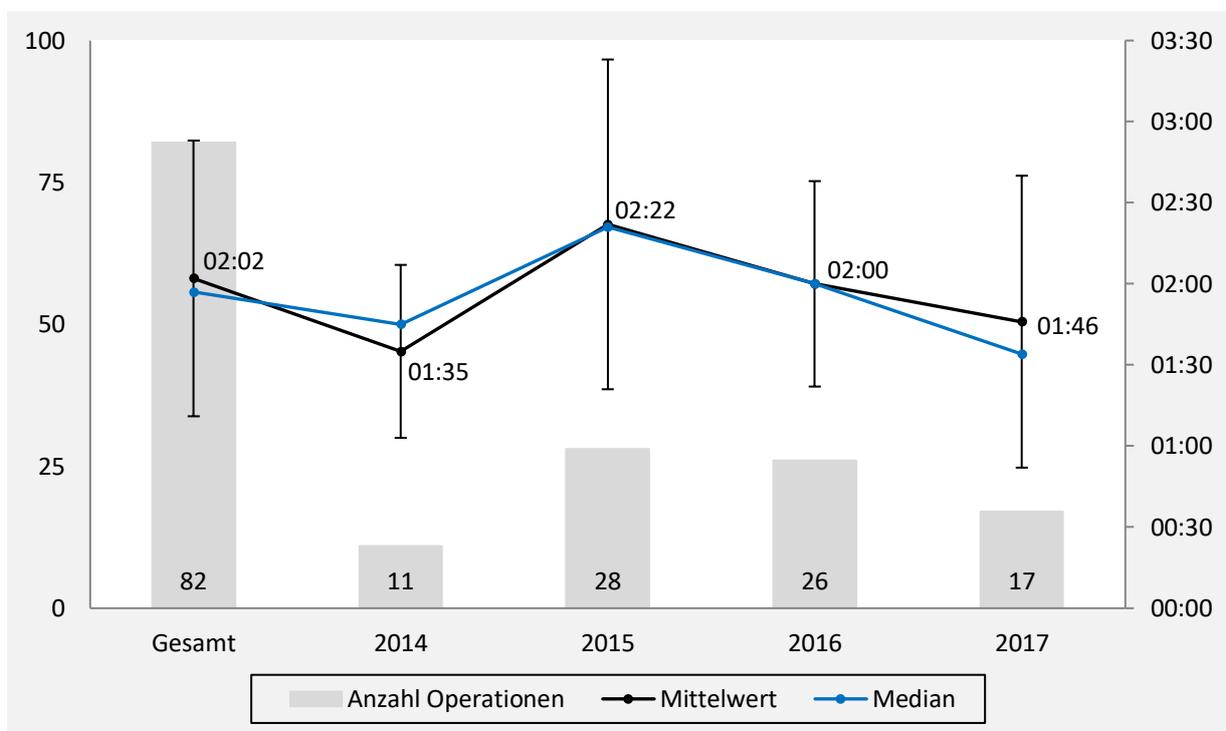
Abbildung 10: Gemittelte OP-Dauer (in Stunde : Minute) und Median für CRT-Erstimplantationen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2013 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.



4.3.3.2. CRT-Aufrüstungen

Die OP-Dauer für die insgesamt 82 Aufrüstungen in den Jahren 2013 – 2017 liegt im Mittel bei 02:02 h. Auch hier sieht man abnehmende Durchschnitts-OP-Dauern in den Jahren 2015 – 2017 (2015: 02:22 h, 2016: 02:00 h, 2017: 01:46 h). Die Standardabweichungen des Mittelwerts sind ebenfalls groß, jedoch liegen auch hier Mittelwert und Median nah beieinander (für genauere Datenauflistung Vgl. Tabelle 11).

Abbildung 11: Gemittelte OP-Dauer (in Stunde : Minute) und Median für CRT-Aufrüstungen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2014 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.



4.3.3.3. OP-Dauer im Vergleich

Bei vergleichbaren Fallzahlen für Erstimplantationen und Aufrüstungen verliefen im Gesamtverlauf CRT-Aufrüstungsoperationen gemittelt schneller als CRT-Erstimplantationen. Eine durchschnittliche Verringerung der OP-Dauer konnte bei Erstimplantationen um 19,18 % und bei Aufrüstungen um 25,18 % für die Jahre 2015 bis 2017 erreicht werden.

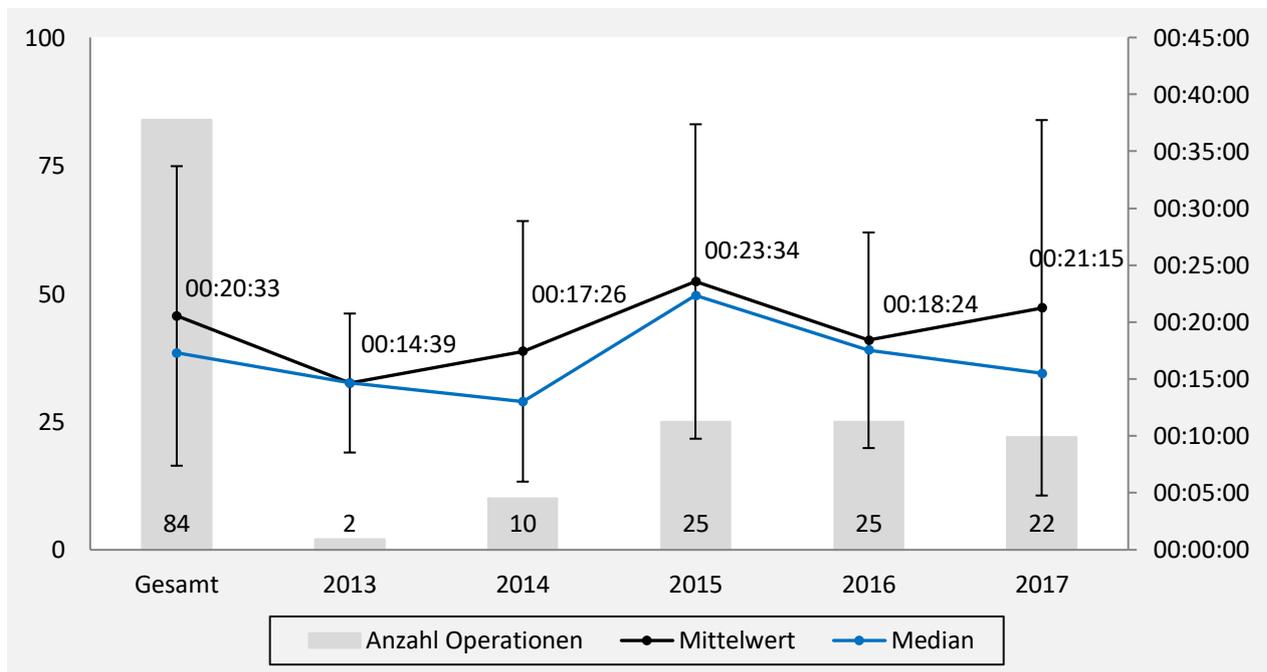
4.3.4. Durchleuchtungszeit (DL-Zeit)

Die DL-Zeit wird angegeben in „Stunde : Minute : Sekunde“ (z.B.: 00:20:33 h). Für alle gemittelten Werte liegt ein Vergleich zur Operationsfallzahl vor.

4.3.4.1. CRT-Erstimplantationen

Abbildung 12 zeigt die gemittelte DL-Zeit für alle CRT-Erstimplantationen, die über die Jahre gemittelt bei 00:20:33 h liegt. Man sieht zunächst einen Anstieg der mittleren DL-Zeit bis zum Jahr 2015 auf 00:23:34 h und dann bei vergleichbaren Fallzahlen eine Senkung der durchschnittlichen DL-Zeit in 2016 auf 00:18:24 h mit erneutem Anstieg auf 00:21:15 h im Jahr 2017. Trotz großer Standardabweichungen des Mittelwerts liegen Mittelwert und Median nah beieinander (für genauere Datenauflistung Vgl. Tabelle 11).

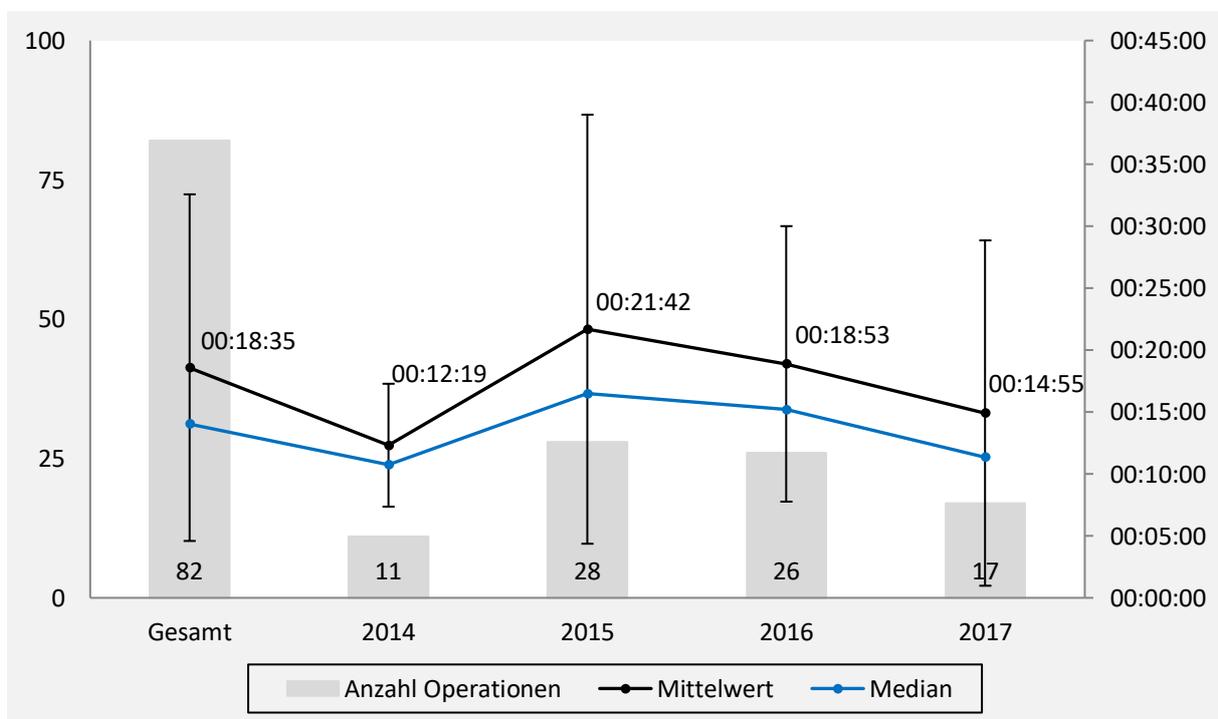
Abbildung 12: Gemittelte DL-Zeit (in Stunde : Minute : Sekunde) und Median für CRT-Erstimplantationen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2013 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.



4.3.4.2. CRT-Aufrüstungen

Die DL-Zeit für CRT-Aufrüstungen liegt für alle Operationen gemittelt bei 00:18:35 h. Man sieht bei vergleichbaren Fallzahlen in den Jahren 2015 – 2017 eine abnehmende mittlere DL-Zeit – 2015: 00:21:42 h, 2016: 00:18:53 h und 2017: 00:14:55 h. Die Standardabweichungen des Mittelwerts sind ebenfalls groß, jedoch liegen auch hier Mittelwert und Median nah beieinander (für genauere Datenauflistung Vgl. Tabelle 11).

Abbildung 13: Gemittelte DL-Zeit (in Stunde : Minute : Sekunde) und Median für CRT-Aufrüstungen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2014 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.



4.3.4.3. DL-Zeit im Vergleich

Im Gesamtdurchschnitt war die DL-Zeit für Aufrüstungen geringer, wobei in den einzelnen Jahren ähnliche Durchschnittswerte errechnet wurden. Bei den Erstimplantationen erreichte man zunächst eine Verkürzung der DL-Zeit von 2015 auf 2016 um 21,92 %, im Jahr 2017 verzeichnete man einen 15,49 %igen Anstieg der DL-Zeit. Für die Aufrüstungsoperationen konnte eine Verbesserung um 31,26 % von 2015 bis 2017 gesehen werden.

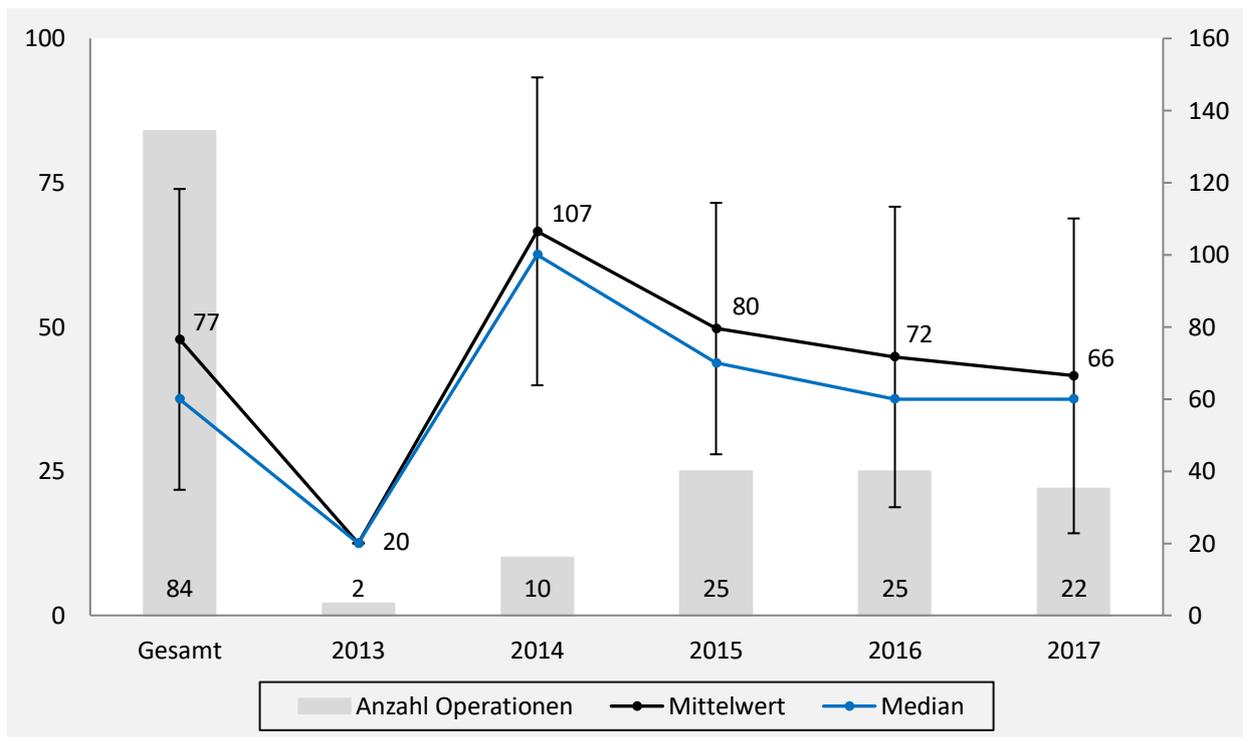
4.3.5. Kontrastmittelmenge (KM-Menge)

Die Angaben für die KM-Menge wurden in Milliliter (ml) gemacht. Für alle gemittelten Werte liegt ein Vergleich zur Operationsfallzahl vor.

4.3.5.1. CRT-Erstimplantationen

Die benötigte KM-Menge liegt gemittelt für die CRT-Erstimplantationen bei 77 ml. Im Verlauf der Jahre konnte eine Reduktion der durchschnittlich benötigten KM-Menge verzeichnet werden – 2014: 107 ml, 2015: 80 ml, 2016: 72 ml und 2017: 66 ml. Die Kurve der Mittelwerte und Mediane liegen trotz hohem Standardfehler im Gesamtwert und über die Jahre verteilt benachbart (für genauere Datenauflistung Vgl. Tabelle 11).

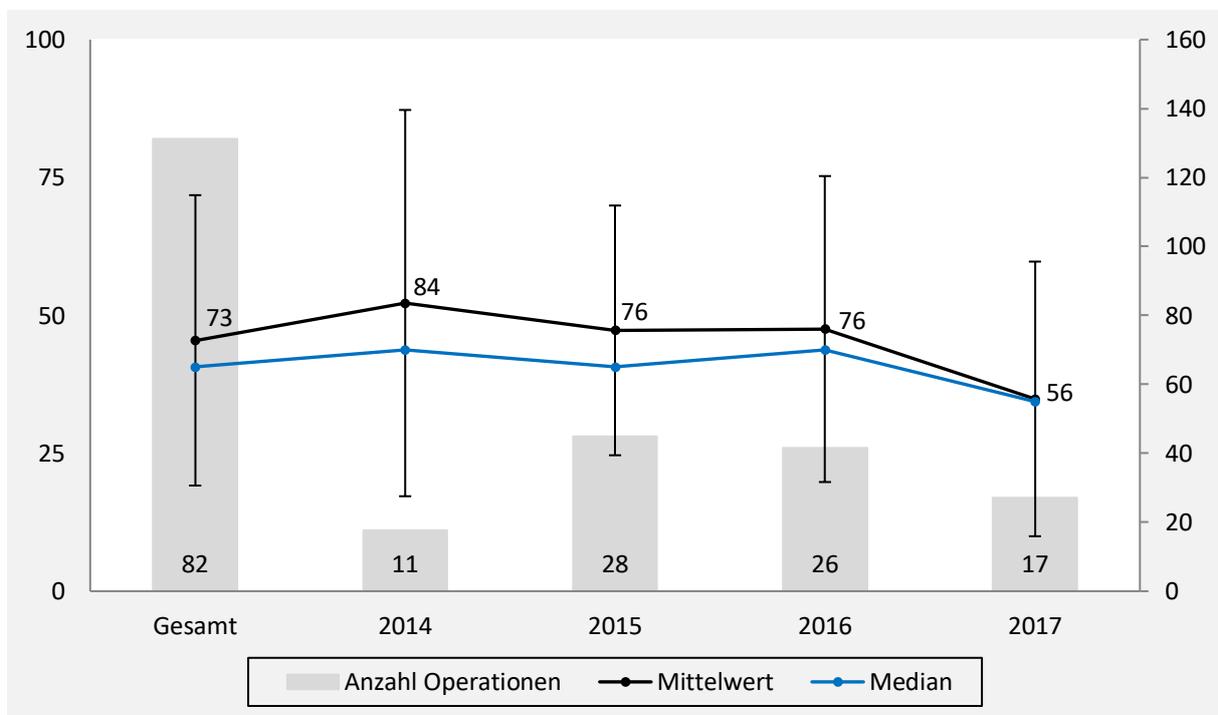
Abbildung 14: Gemittelte KM-Menge (in ml) und Median für CRT-Erstimplantationen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2013 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfallzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.



4.3.5.2. CRT-Aufrüstungen

Abbildung 15 stellt die mittlere KM-Menge für CRT-Aufrüstungen für alle Operationen und im Verlauf der Jahre dar. Im Gesamten wurde im Mittel 73 ml KM verwendet. Auch für die CRT-Aufrüstungen kann man eine stete Reduzierung der benötigten KM-Menge auf durchschnittlich 56 ml in 2017 erkennen. Im Vergleich zu den hohen Standardfehlern der Mittelwerte liegen Mittelwert und Median eng beieinander (für genauere Angaben Vgl. Tabelle 11Tabelle 11).

Abbildung 15: Gemittelte KM-Menge (in ml) und Median für CRT-Aufrüstungen für Gesamtoperationen und aufgelistet für die Jahre 2014 – 2017. Das Balkendiagramm zeigt die Gesamtfällzahl der Operationen für das jeweilige Jahr an.



4.3.5.3. KM-Menge im Vergleich

Es wurden im Gesamt- und Jahresdurchschnitt geringere KM-Mengen bei CRT-Aufrüstungen verbraucht als bei Erstimplantationen. Für die Jahre 2015 bis 2017 wurde eine geringere KM-Menge von durchschnittlich 17,50 % bei Erstimplantationen und von 26,32 % bei Aufrüstungen benötigt.

		CRT-Erstimplantationen										CRT-Aufrüstungen				
		Gesamt	2013	2014	2015	2016	2017	Gesamt	2014	2015	2016	2017				
OP-Dauer (h)	OP-Anzahl	84	2	10	25	25	22	82	11	28	26	17				
	Mittelwert	02:25	02:30	02:30	02:41	02:19	02:09	02:02	01:35	02:22	02:00	01:46				
	St.abw.	00:39	00:07	00:39	00:46	00:30	00:37	00:49	00:32	00:55	00:38	00:54				
	Maximum	04:22	02:36	03:36	04:22	03:09	03:47	04:16	02:21	04:16	03:15	03:31				
	Minimum	01:24	02:25	01:47	01:35	01:43	01:24	00:23	00:47	00:51	00:35	00:23				
	Median	02:13	02:30	02:17	02:34	02:10	01:58	01:57	01:45	02:21	02:00	01:34				
DL-Dauer (h)	OP-Anzahl	84	2	10	25	25	22	82	11	28	26	17				
	Mittelwert	00:20:33	00:14:39	00:17:26	00:23:34	00:18:24	00:21:15	00:18:35	00:12:19	00:21:42	00:18:53	00:14:55				
	St.abw.	00:13:09	00:06:06	00:11:27	00:13:49	00:09:28	00:16:29	00:14:00	00:04:58	00:17:19	00:11:07	00:13:57				
	Maximum	01:14:05	00:18:58	00:39:40	00:51:45	00:35:12	01:14:05	01:14:13	00:19:57	01:14:13	00:48:53	00:52:30				
	Minimum	00:04:40	00:10:20	00:04:40	00:04:50	00:05:57	00:05:45	00:02:15	00:07:20	00:03:12	00:08:35	00:02:15				
	Median	00:17:18	00:14:39	00:13:01	00:22:21	00:17:33	00:15:30	00:14:03	00:10:45	00:16:30	00:15:12	00:11:22				
KM-Menge (ml)	OP-Anzahl	84	2	10	25	25	22	82	11	28	26	17				
	Mittelwert	77,00	20,00	107,00	80,00	72,00	66,00	73,00	84,00	76,00	76,00	56,00				
	St.abw.	41,71	-	42,69	34,86	41,66	43,65	42,12	56,03	36,22	44,38	39,84				
	Maximum	220,00	20,00	180,00	160,00	210,00	220,00	190,00	180,00	170,00	190,00	160,00				
	Minimum	10,00	20,00	60,00	30,00	30,00	10,00	10,00	35,00	35,00	20,00	10,00				
	Median	60,00	20,00	100,00	70,00	60,00	60,00	65,00	70,00	65,00	70,00	55,00				

Tabelle 11: Detaillierte Daten zu den CRT-Erstimplantationen und -Aufrüstungen: OP-Dauer, DL-Dauer und KM-Menge.

4.3.6. Komplikationen

In Bezug auf die Komplikationsrate wurde zwischen intra- und postoperativen Komplikationen unterschieden. Insgesamt wurden 13 intraoperative und 34 postoperative Komplikationsfälle gelistet.

4.3.6.1. Intraoperative Komplikationen

Hierunter fallen Gefäßkomplikationen, wie Dissektionen und intraoperative Thrombosierung, mit insgesamt 5 Fällen (3,01 %), intraoperative Sondendislokationen mit insgesamt 2 Fällen (1,20 %) und die unter „Sonstiges“ zusammengefasste Komplikationen (Vgl. Tabelle 12) mit insgesamt 6 Fällen (3,61 %). Beispiele dafür sind schwierige anatomische Verhältnisse des Patienten mit entsprechend erschwerten OP-Konditionen, persistierende Zwerchfell-Zuckungen und technische Sondendysfunktionen.

4.3.6.2. Postoperative Komplikationen

Von den insgesamt 34 postoperativen Komplikationen gab es in 14 Fällen Nachblutungen oder Einblutungen in die CRT-Tasche. Außerdem kam es zu Dislokationen der Sonden oder Missempfindungen wie Schmerzen und Zwerchfell-Zuckungen. In nur einem Fall fiel postoperativ ein Pneumothorax auf, und zwei Patienten wurden an einer postoperativen Infektion behandelt. Weitere Komplikationen (unter „Sonstiges“; Vgl. Tabelle 12) waren postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV = postoperativ nausea and vomiting) sowie Gefäßkomplikationen in Form von Dissektionen und postoperativer Thrombose in jeweils zwei Fällen. Insgesamt 15 postoperative Zustände bedurften einer operativen Revision.

4.3.6.3. Komplikationsrate im zeitlichen Verlauf 2013 – 2017

Betrachtet man die intraoperative Komplikationsrate im Verhältnis zur Anzahl der Operationen pro Jahr erkennt man eine stete Verringerung beginnend in 2013 mit 50,00 % (n = 1 bei 2 Operationen) auf 19,05 % im Jahr 2014 (n = 4 bei 21 Operationen) und zuletzt Komplikationsraten weit unter 5 % (Jahr 2017 n = 1 (2,56 %) bei 39 Operationen). Ähnlich verhält sich der Verlauf für die postoperative Komplikationsrate mit einem erneuten Anstieg im Jahr 2017 auf 23,08 % (n = 9 bei 39 Operationen).

	Gesamt		2013		2014		2015		2016		2017	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Operationen/Jahr	166		2		21		53		51		39	
Intraoperative Komplikationen	13	7,83	1	50,00	4	19,05	4	7,55	3	5,88	1	2,56
Gefäßkomplika-tion	5	3,01	1	50,00	2	9,52	2	3,77	-		-	
Sondendislokation	2	1,20	-		1	4,76	-		1	1,96	-	
Sonstiges	6	3,61	-		1	4,76	2	3,77	2	3,92	1	2,56
Postoperative Komplikationen	34	20,48	-		8	38,10	9	16,98	8	15,69	9	23,08
Ein-/Nachblutung	14	8,43	-		3	14,29	5	9,43	2	3,92	4	10,26
Sondendislokation	7	4,24	-		1	4,76	2	3,77	2	3,92	2	5,13
Missempfindungen	6	4,22	-		2	9,52	1	1,89	2	3,92	1	2,56
Infektion	2	1,20	-		-		1	1,89	-		1	2,56
Pneumothorax	1	0,60	-		1	4,76	-		-		-	
Sonstiges	4	2,41	-		1	4,76	-		2	3,92	1	2,56

Tabelle 12: Auflistung der intra- und postoperativen Komplikationen nach Jahren im Verhältnis zur Operationszahl für die Gesamtheit aller Operationen und für die Jahre 2013 – 2017.

4.4. Kurzzeit-Follow-up

Diese Daten beziehen sich auf den stationären Krankenhausaufenthalt der CRT-Implantation zum Zeitpunkt der Entlassung.

4.4.1. Objektive klinische Daten - EKG

Aus dem Postimplantations-EKG wurde die QRS-Breite ermittelt (Vgl. Tabelle 13). Diese betrug im Durchschnitt $132 \text{ ms} \pm 23,8 \text{ ms}$ (Median 140 ms, Minimum: 70 ms, Maximum: 180 ms,).

Bei 68,94 % der Patienten ($n = 91$) sah man im postoperativen EKG eine Reduktion der QRS-Breite. Bei 21,97 % der Patienten wurde eine Verbreiterung der QRS-Breite gemessen und knapp unter 10,00 % ($n = 12$) der Patienten verzeichneten keine Veränderung. Ein Postimplantations-EKG fehlte in insgesamt 15 Patientenakten, sodass sich diese Werte auf die EKG-Daten von 132 Patienten beziehen.

QRS-Breite (ms)		
Mittelwert \pm SD	132 \pm 23,8	
Median	140	
Minimum	70	
Maximum	180	
	n	%
< 120 ms	31	23,48
120 ms – 129 ms	20	15,15
130 ms – 139 ms	13	9,85
140 ms – 149 ms	33	25,00
150 ms – 159 ms	12	9,09
160 ms – 179 ms	18	13,64
> 180 ms	5	3,79

Tabelle 13: Statistische Exploration der QRS-Komplex-Breite (in ms) im Kurzzeit-Follow-up für das Gesamtkollektiv.

4.4.2. Medikamentöse HI-Therapie (OMT)

Nach CRT-Implantation wurden insgesamt 59,18 % (n = 87) mit einer OMT austherapiert, 28 Patienten mehr als präinterventionell. 135 nahmen einen ACE-Hemmer/AT1-Blocker und 144 Patienten einen β -Blocker ein. Im Vergleich wurde postoperativ zusätzlichen 23 Patienten ein Aldosteron-Antagonist und weiteren 6 Patienten Entresto® verschrieben.

Postoperativ bekamen 140 Patienten (95,24%) zusätzlich Diuretika und 98 Patienten (66,67%) CSE-Hemmer verabreicht.

Gesamtanzahl Patienten (n = 147)	Nach CRT-Implantation	
	n	%
Medikamentöse HI-Therapie		
3-fach Kombination (OMT) ⁴	87	59,18
2-fach Kombination ⁵	54	36,73
1-fach Medikation ⁶	5	3,40
ohne dokumentierte Dauermedikation	1	1,67
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	135	91,84
β -Blocker	144	97,96
Aldosteron-Antagonist	90	61,22
Entresto®	11	7,48
Diuretika	140	95,24
CSE-Hemmer	98	66,67
Digitoxin	18	12,24

Tabelle 14: Auflistung der postoperativen, medikamentösen Dauertherapie. Verglichen wird die Behandlung mit und ohne ausgereizter 3-fach Kombination (OMT). Zusätzlich werden die einzelnen Medikamentengruppen separat aufgelistet und anteilig dargestellt.

⁴ 3-fach Kombination (OMT) = ACE-Hemmer/AT1-Blocker + β -Blocker + Aldosteron-Antagonist \pm Entresto®

⁵ 2-fach Kombination = ACE-Hemmer/AT1-Blocker + β -Blocker oder β -Blocker + Aldosteron-Antagonist
oder ACE-Hemmer/AT1-Blocker + Aldosteron-Antagonist

⁶ 1-fach Medikation = nur ACE-Hemmer/AT1-Blocker oder nur β -Blocker

4.5. Langzeit-Follow-up

Diese Daten wurden Anfang 2018 mittels Fragebogen ermittelt. Der entsprechende Fragebogen ist im Anhang dargestellt. Leider wurde der Fragebogen nur von 39 der 147 Patienten beantwortet.

4.5.1. Subjektives Befinden – NYHA-Stadium

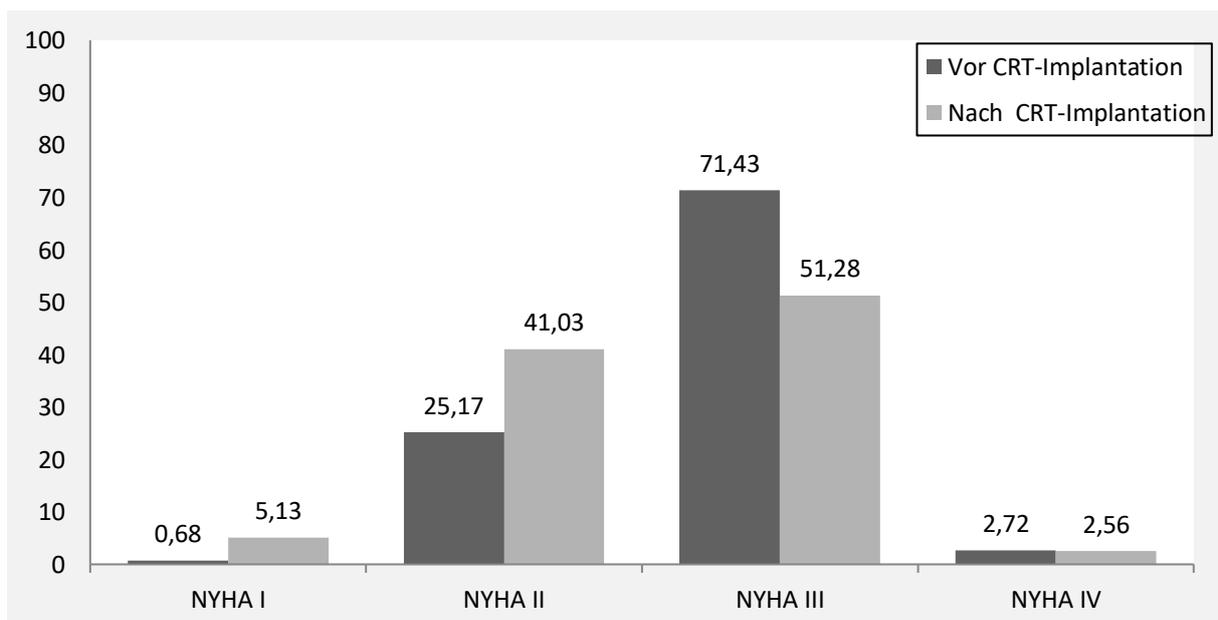
Das postoperative subjektive Befinden der Patienten (n = 39) ergab:

- 2 Patienten in NYHA-Stadium I (5,13 %)
- 16 Patienten in NYHA-Stadium II (41,03 %)
- 20 Patienten in NYHA-Stadium III (51,28 %)
- 1 Patienten in NYHA-Stadium IV (2,56 %).

Vergleich

Vergleicht man die prozentualen Angaben zum NYHA-Stadium vor und nach CRT-Implantation, erkennt man eine Tendenz der subjektiven Verbesserung des Befindens mit Zunahme der Patienten in NYHA-Stadium I und II.

Abbildung 16: Prä- und postoperativer Vergleich der Patientenverteilung anhand der NYHA-Stadien I – IV.



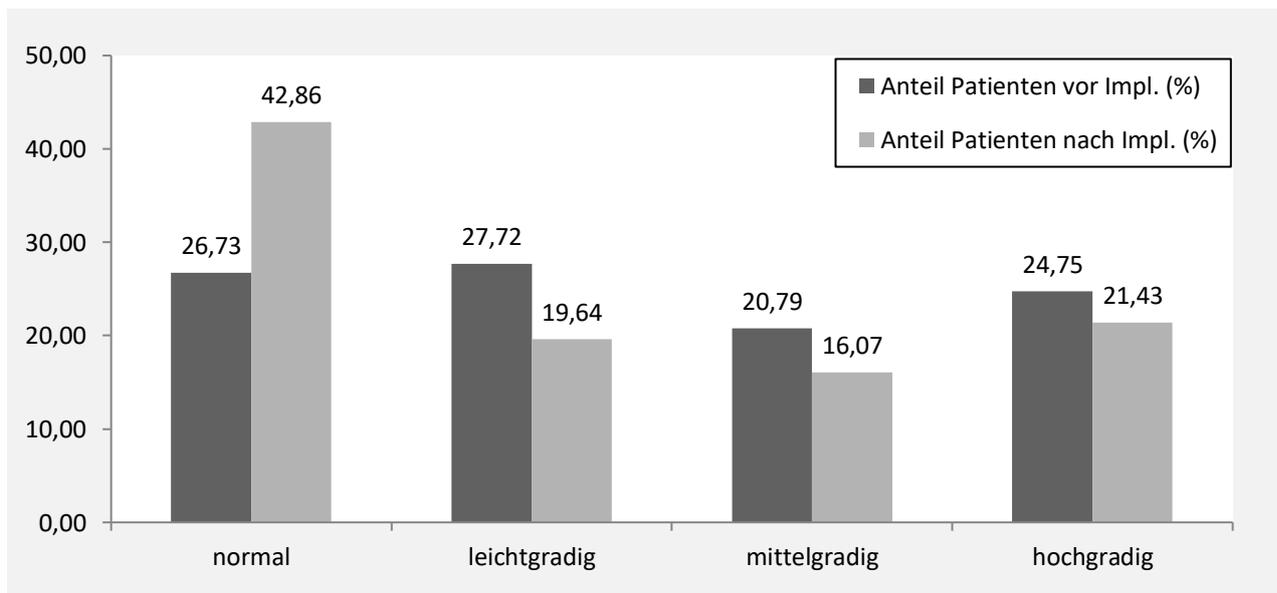
4.5.2. Objektive klinische Daten – LVEF und LVEDD

Postinterventionell lag der mittlere LVEF-Wert bei $37 \% \pm 12,6 \%$, im Median konnte ein Wert von 40% errechnet werden. Diese Werte beziehen sich auf eine Patientenzahl von $n = 80$. Insgesamt wurde bei $72,50 \%$ ($n = 58$) der Patienten eine Verbesserung der LVEF erzielt, sieben Patienten zeigten keine Veränderung der LVEF und 15 Patienten eine Verschlechterung.

In Tabelle 15 werden die postinterventionellen, gemittelten LVEDD-Werte für insgesamt 56 Patienten aufgelistet. Im Gesamtdurchschnitt sah man einen LVEDD von $59 \text{ mm} \pm 9,6 \text{ mm}$. Bei den männlichen Studienteilnehmern ($n = 37$) beobachtete man eine LVEDD-Abnahme auf durchschnittlich $60 \text{ mm} \pm 9,8 \text{ mm}$. Bei den Frauen sah man im Rahmen der retrospektiven Studie eine LVEDD-Zunahme auf im Mittel $58 \text{ mm} \pm 9,5 \text{ mm}$.

Betrachtet man die LVEDD-Veränderung für das Gesamtkollektiv, kann man in Abbildung 17 eine Verringerung des LVEDDs erkennen. Die Verteilung der Patienten verschiebt sich post-CRT-Implantation zugunsten des normalen LVEDD und man erkennt eine prozentuale Abnahme in den Kategorien für mittel- und hochgradigen LVEDD.

Abbildung 17: Prä- und postoperativer Vergleich der Patientenverteilung anhand ihrer LVEDD-Veränderungen.



	Gesamt		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%
Patienten	147	100,00	105	71,43	42	28,57
davon verstorben	18	12,24	15	14,29	3	7,14
NYHA	39	26,53	31	29,52	8	19,05
I	2	5,13	1	3,23	1	12,50
II	16	41,03	16	51,61	0	0
III	20	51,28	14	45,16	6	75,00
IV	1	2,56	0	0	1	12,50
LVEF (%)	80	54,42	57	54,29	23	54,76
Mittelwert ± SD	37 ± 12,6		37 ± 12,2		37 ± 13,8	
Median	40		40		37	
LVEDD (mm)	56	38,10	37	35,24	19	45,24
normal	24	42,86	17	45,95	7	36,84
leichtgradig dilatiert	11	19,64	10	27,03	1	5,26
mittelgradig dilatiert	9	16,07	6	16,22	3	15,79
hochgradig dilatiert	12	21,43	4	10,81	8	42,11
Mittelwert ± SD	59 ± 9,6		60 ± 9,8		58 ± 9,5	
Median	60		59		60	
Minimum	38		38		43	
Maximum	87		87		80	

Tabelle 15: Klinische Parameter der Patienten des Studienkollektivs nach CRT-Implantation mit Unterscheidung zwischen Gesamtkollektiv-, Frauen- und Männeranteil (18).

4.5.3. Mortalität

Insgesamt sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach Implantation 18 Patienten (12,24 %) verstorben, davon 15 Männer und 3 Frauen. Die verstorbenen Patienten überlebten nach CRT-Implantation im Mittel 435 Tage ± 377 Tage.

5. Diskussion

5.1. Methodik

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die Qualität der CRT-Implantationen am Studienkrankenhaus im Zeitraum von 2013 – 2017 zu untersuchen. Basis hierfür war die retrospektive Datenanalyse der zur Verfügung stehenden ambulanten und stationären Patientenakten. Die gewonnenen Ergebnisse generieren bei dieser Analysemethode überwiegend Hypothesen oder empirische Evidenzen (52). Außerdem ist diese Herangehensweise anfällig für Fehler und Unvollständigkeiten, da der Großteil der untersuchten Daten im klinischen Alltag erfasst wurden und womöglich Lücken aufweisen. Dies hat möglicherweise zu Fehlern in der statistischen Aufarbeitung geführt.

Der Studienzeitraum wurde gewählt, um den Beginn der CRT-Implantationen am Studienkrankenhaus zu erfassen. Dadurch sind aber die Fallzahlen in den ersten Jahren noch sehr gering und deshalb nur bedingt aussagekräftig für Vergleiche mit den folgenden Jahren. Aus Gründen der Vollständigkeit wurden die Werte für 2013 und bedingt auch für 2014 gelistet und veranschaulicht.

Generell sollte erwähnt werden, dass in den fünf Jahren die Fallzahlen (Patienten: $n = 147$, Operationen: $n = 166$) nicht vergleichbar sind mit denen aus großen randomisierten Studien, aber ausreichen, um wertvolle Aussagen zur Qualitätsanalyse der Implantation des Hauses treffen zu können.

Um Daten für das Langzeit-Follow-up zu generieren, wurden auch archivierte Akten von weiteren anschließenden Krankenhausaufenthalten der Patienten verwendet. Daraus wurden subjektive und objektive klinische Daten ermittelt. Jedoch muss hier von einer negativen Selektion ausgegangen werden, da einer stationären Krankenhauseinweisung hochwahrscheinlich eine Verschlechterung des Gesundheitszustands vorausging und die Patienten mit guten Langzeitergebnissen post-CRT-Implantation somit evtl. nicht hinreichend erfasst wurden. Um die negative Selektion zu relativieren wurden zusätzlich Fragebögen an die Hausärzte und Kardiologen verschickt, um aussagekräftige Ergebnisse zum postinterventionellen Befinden aller Patienten zu erheben. Ein Großteil der Bögen wurde nicht zurückgeschickt oder lückenhaft ausgefüllt, weshalb die Daten zum Langzeit-Follow-up unvollständig und statistisch schwer auswertbar sind. Trotz der geringen Aussagekraft können diese Daten Tendenzen andeuten.

5.2. Patientenkollektiv

Die aus 147 Patienten bestehende Studie entsprach in Bezug auf Alter, Geschlechtsverteilung sowie klinischen Charakteristika weitgehend den in anderen Studien und Registern beschriebenen Untersuchungsgruppen. Trotz fehlender Daten im Follow-up, wurden in dieser Studie die Daten aller Patienten inkludiert, da vorrangig eine Qualitätsanalyse der leitliniengerechten Implantation und der Operation dargestellt werden sollte.

Der männliche Anteil der Studienkohorte mit 71,43 % lässt sich mit der in der Literatur angegebenen Geschlechterverteilung von > 70 % Männern vergleichen. In randomisierten Studien beläuft sich der männliche Anteil zwischen 54 % und 88 %, in den vergleichbaren Registern liegt dieser zwischen 71,50 % und 88 %.

Das mittlere Alter bei Implantation betrug 72,72 Jahre \pm 9,5 Jahre. Insgesamt 69 Patienten (46,94 %) waren bei Implantation > 75 Jahre. Im Vergleich mit der Literatur lag das Alter unseres real-life Studienkollektivs tendenziell höher, mit einer Altersverteilung in den Studien von 59 bis 67 Jahren und in den Registern von 56 bis 76 Jahren lag. Auch der Anteil der über 75-jährigen lag in den Registern bei nur knapp über 30 %. Trotz einiger Unterschiede weisen die Patientenkollektive der Register und die der vorliegenden Analyse demographische Ähnlichkeiten nach.

Übereinstimmend mit der Literatur war die Hauptursache der HI auch in unserer vorliegenden Analyse die ischämische Herzerkrankung mit 84,35 % der Patienten (42,45,50,53,54,55).

Als weitere kardiale Vorerkrankungen lieferten Moss et al (2009) ähnlich hohe Werte (63,7 %) für die arterielle Hypertonie im Vergleich mit 75,51 % aus unserer Studie (47). Vergleichende Registerstudien lagen mit der Prävalenz der arteriellen Hypertonie ebenfalls bei um die 60 %. Die prozentualen Angaben weiterer Nebendiagnosen des Patientenkollektivs wie Diabetes mellitus mit 40,14 % oder einem Nikotinabusus mit 12,93 %, sind vergleichbar mit Werten aus der Literatur. Auffällig waren die von Dickstein et al (2018) beschriebenen 36 % der Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt, welches deutlich über dem Literaturdurchschnitt und den in dieser Analyse gesehenen Fällen von 16,33 % liegt (54).

5.3. Leitliniengerechte Implantationsindikation

Die Empfehlungen, auf die die Leitlinien basieren, werden im Zusammenhang mit dem Evidenzgrad ausgesprochen (Vgl. Tabelle 6).

5.3.1. Subjektives Befinden – NYHA-Stadium

Mit Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A gilt die CRT-Implantation bei Patienten im SR ab NYHA-Stadium II als leitliniengerecht. Patienten mit NYHA-Stadium IV sollten laut der Leitlinie „gehfähig sein“ (31,32).

146 der Patienten (99,32 %) aus dem Kollektiv fallen unter die Kategorie „NYHA-Stadium \geq II“, davon vier (2,72 %) mit einer terminalen HI (NYHA-Stadium IV). Eine Gehfähigkeit wurde im Rahmen dieser Analyse jedoch nicht ermittelt. Bei dem einen Patienten mit HI NYHA-Stadium I wurde sich, auf Basis seiner schlechten objektiven Daten (LVEF: 25 %, LSB mit QRS-Breite: 180 ms, LVEDD: mittelgradig dilatiert), trotzdem für eine Operation entschieden.

Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A	NYHA-Stadium	Anzahl Patienten	%
	\geq II	146 von 147	99,32

Tabelle 16: Leitliniengerechte CRT-Implantation bezogen auf das NYHA-Stadium (31).

Eine ähnliche Verteilung der Patienten bezüglich des NYHA-Stadiums lag bei den Registerstudien von Dickstein et al (2018) und Wasmer et al (2013) vor, worin 97 % (54) und entsprechend 97,4 % (55) der Patienten ein NYHA-Stadium \geq II angegeben hatten. 5 % und entsprechend 6,4 % äußerten eine terminale HI (NYHA-Stadium IV), ebenfalls ohne Angaben zu ausreichender Gehfähigkeit.

Schlussendlich bleibt die Einteilung in NYHA-Stadien aber eine subjektive Einschätzung der Symptome, sodass die persönliche verzerrte Wahrnehmung des eigenen Krankheitsstatus eine Dissimulation aber auch eine Simulation möglich macht. Anhand der vergleichbaren Daten aus den o. g. Registerstudien, können aber die Ergebnisse als entsprechend angesehen werden.

5.3.2. Objektive klinische Daten

5.3.2.1. Echokardiographie – LVEF und LVEDD

Die LVEF beschreibt die systolische Pumpfunktion des linken Ventrikels und kann bei einer HI vermindert sein (s. Kapitel 1.1.5). Laut der Leitlinie der ESC wird für alle Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$, unabhängig vom NYHA-Stadium oder der QRS-Breite die Implantation einer CRT empfohlen (31). Bei 75,51 % (n = 111) der Studienpatienten traf dieses Kriterium zu. Im Mittel lag der LVEF-Wert aller Studienpatienten bei $30\% \pm 9,4\%$, was gemittelt einer leitliniengerechten Implantation der CRT entspricht.

36 Patienten hatten eine gemessene LVEF $> 35\%$, davon 7 (4,76 %) eine LVEF $> 45\%$. Vergleichbare Register publizierten ähnliche Daten in Bezug auf ihre LVEF-Analyse. Diese ergaben 13 % mit LVEF $> 35\%$ (54) und sogar 25,4 % mit einer LVEF $> 45\%$ (56).

Werden die Patienten nach der allgemein gültigen Klassifikation von 2016 nach LVEF eingeteilt, ergeben sich die u. g. Zahlen.

	n	%
HFpEF (EF $\geq 50\%$)	5	3,40
HFmrEF (EF 40% - 49%)	21	14,29
HFrEF (EF $< 40\%$)	121	82,31

Tabelle 17: Anzahl der Patienten bezogen auf ihre präoperative LVEF.

Ein besonderes Augenmerk muss auf die fünf HFpEF-Patienten gelegt werden, da eine CRT-Implantation in diesen Fällen in Theorie nicht indiziert gewesen wäre. Dabei zeigt sich, dass sie alle klinisch bei HI NYHA-Stadium \geq II ein subjektiv hohes Krankheitsempfinden hatten. In vier der fünf Fälle stand ein elektiver Aggregatwechsel des Zwei-Kammer-Systems an und es wurde sich prophylaktisch bei zu erwartender hoher Stimulationsrate für ein biventrikuläres Gerät entschieden. Bei dem verbliebenen Patienten konnte gezeigt werden, dass bei ehemals HFrEF eine CRT-Implantation vorgesehen war (vor dem Studienzeitraum). Bei frustranem Eingriff erhielt der Patient nur ein Zwei-Kammer-Device, bereits mit Verbesserung der LVEF auf $> 50\%$. Die CRT-Aufrüstung, trotz HFpEF fiel in den Studienzeitraum und wurde bei weiterhin zu erwartender hoher Stimulationsrate durchgeführt.

Werden diese fünf Patienten aus den Berechnungen ausgeschlossen, ergibt sich eine mittlere LVEF von $29\% \pm 8,3\%$.

Der LVEDD wurde in die Studie als Parameter für den Ausmaß des negativen Remodelings im Herzen aufgenommen, auch wenn dieser laut der Leitlinie 2012 – „Device-Therapie bei HI“ (32) nicht relevant für die Indikationsstellung ist (s. Kapitel 1.2.4). Durchschnittlich wiesen die männlichen Studienpatienten einen LVEDD von 64 mm ± 8,3 mm und die weiblichen von 57 mm ± 8,0 mm, beides entspricht einer mittelgradigen LVEDD-Veränderung (entsprechend der geschlechterspezifischen Normgrößen) (18). Auch Dickstein et al (2018) konnten bei ihren Register-Patienten eine mittel- bis hochgradige LVEDD-Veränderung von durchschnittlich 63 mm nachweisen (54).

5.3.2.2. EKG – QRS-Breite

Bei insgesamt 53,79 % der Patienten (Vgl. Tabelle 9) wurde präinterventionell eine QRS-Breite ≥ 150 ms gemessen, knapp unter 16 % hatten eine QRS-Breite ≤ 130 ms und die restlichen knapp 30 % eine QRS-Breite zwischen 131 ms und 149 ms. Im Register von Dickstein et al (2018) wurden vergleichbare Daten veröffentlicht: 69 % eine QRS-Breite ≥ 150 ms, 13 % der Patienten hatten eine QRS-Breite ≤ 130 ms und 19 % eine zwischen 131 ms und 149 ms (54). Prinzipiell kann die stärkste positive Evidenz bei einer LSB-artigen QRS-Veränderung gezeigt werden, welche bei 89,12 % der Patienten vorlag, ein ansatzweise analoger Anteil wie bei vergleichbaren Registerstudien von Dickstein et al (2018) und Wasmer et al (2013) mit 73 % (54) und 84,9 % (55).

Eine Aussage zur indikationsgerechten Implantation kann in Kombination mit dem NYHA-Stadium gemacht werden. Mit Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A wird eine CRT-Implantation für Patienten mit NYHA-Stadium II – III (ambulant IV) bei einem QRS > 150 ms ausgesprochen. Mit Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad B für Patienten mit NYHA-Stadium II – III (ambulant IV) bei einem QRS 120 – 150 ms empfohlen (31,32).

Empfehlungsgrad und Evidenzgrad	NYHA-Stadium	QRS	Anzahl Patienten
IA	II – IV	> 150 ms	60 von 146
IB	II – IV	120 – 150 ms	70 von 146

Tabelle 18: Leitliniengerechte CRT-Implantation bezogen auf NYHA-Stadium und QRS-Breite (31).

Medikamentöse Therapie

Wie bereits in Kapitel 1.1.8.3 „Nicht-Kausale Therapie“ beschrieben, bezieht sich die evidenzbasierte Stufentherapie (Vgl. Abbildung 1) auf HFrEF-Patienten, wobei auch HFmrEF-Patienten von der Stufentherapie profitieren sollen (4). Allgemein wird für alle HI-Patienten die Einnahme einer ausdosierten OMT vor der CRT-Implantation angeraten (5,6,31,32).

Aus Gründen der Vollständigkeit wurden SGLT2-Inhibitoren als prognoseverbessernde Medikamente aufgelistet (Vgl. Tabelle 4), wobei sie erst nach dem Studienzeitraum für die HI-Therapie Relevanz fanden (24,25) und somit in dieser Studie nicht mitgewertet wurden.

Über 80 % der retrospektiven Studienprobanden waren HFrEF-Patienten, knapp 15 % HFmrEF-Patienten (Vgl. Tabelle 17). Die restlichen fünf Patienten (3,40 %) hatten eine HFpEF. Die Therapie der HFpEF-Patienten bleibt umstritten (58,59). Eine individuelle Entscheidung über die Therapie kann bei Symptomatik und subjektivem Leidensdruck zugunsten der für HFrEF-Patienten evidenzbasierten Stufentherapie erfolgen. Die fünf Patienten wurden aufgrund des geringen Studienkollektivs von $n = 147$ in den Ergebnissen und der Diskussion dieser Studie berücksichtigt. Durch die Inklusion ergab sich kein signifikanter Ergebnisunterschied.

Insgesamt verfügten 59 Patienten (40,14 %) über eine 3-fach Kombination (OMT).

Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A	OMT (3-fach Kombination)	Anzahl Patienten	%
		59 von 147	40,14

Tabelle 19: Leitliniengerechte CRT-Implantation bezogen auf eine ausgereizte OMT (31).

Die größte Limitation einer laut Leitlinie ausgereizten OMT ist dabei die Multimorbidität der Patienten (4). In Summe litten 37,41 % der Patienten ($n = 55$) an einer schweren chronischen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.), was die fehlende Medikation mit Aldosteron-Antagonisten aber auch mit ACE-Hemmern/AT1-Blockern begründen kann (60). ACE-Hemmer/AT1-Blocker, β -Blocker und Aldosteron-Antagonisten können zudem bedrohliche Blutdruckabfälle verursachen, welche, besonders bei Patienten mit Neigung zu Hypotonie, zu möglichem Schwindel, Synkopen und/oder Stürzen führen können (60).

Des Weiteren ist die Multimedikation ein Problem bei älteren Patienten, da es aufgrund von Arzneimittelinteraktionen gegebenenfalls zu einer Verschlimmerung von Krankheitszuständen kommen kann.

Auch die Nicht-Compliance der Patienten muss berücksichtigt werden. Trotz Anordnung einer OMT kann diese, im Unwissen der sie betreuenden Ärzte, durch die Patienten selbstständig abgesetzt worden sein.

5.4. Qualität der Operation

5.4.1. Erfolgsrate und Implantationsrate

Hiermit ist die Anzahl an erfolgreich absolvierten Operationen gemeint, mit Implantation des CRT-fähigen Aggregates sowie der drei Sonden (bei VHF 2 Sonden) in korrekter Lage mit insgesamt guter Device-Funktionalität. In Tabelle 20 sind die Ergebnisse bezüglich der OP-Erfolgsraten von verschiedenen Arbeitsgruppen im Vergleich mit der vorliegenden Analyse aufgelistet. Im Allgemeinen liegen die Erfolgsraten aus der Literatur höher als die in dieser Studie. Die Studienkollektive aus der Literatur lassen sich aufgrund von stark abweichenden Fallzahlen und ausgewählten Patienten nur bedingt mit dieser Studie vergleichen. Man muss auch davon ausgehen, dass die u. g. Zentren über hochgradig spezialisierte Fachkräfte verfügten, in Studien ein hochselektives Patientengut einbeziehen und multimorbide Patienten weitestgehend ausschließen.

		Alle Operationen	erfolgreich		nicht erfolgreich	
		n	n	%	n	%
Vorliegende Studie		166	132	80	34	20
Erstimplantationen		84	69	82	15	18
Aufrüstungen		82	63	77	19	23
Tang et al (2010)	RAFT	888	841	95	47	5
im Erstversuch			802	90		
Linde et al (2008)	REVERSE	642	621	97	21	3
Cleland et al (2005)	CARE-HF	409	390	95	19	5
im Erstversuch			349	85		
Gabor et al (2005)		15	15	100	0	0
Abraham et al (2004)	MIRACLE ICD II	210	191	91	19	9
Bristow et al (2004)	COMPANION	617	539	87	78	13
		595	541	91	54	9
Auricchio et al (2002)	MIRACLE	41	41	100	0	0
Cazeau et al (2001)	MUSTIC	64	59	92	5	8

Tabelle 20: Erfolgsraten im Vergleich - Literatur und vorliegende Studie (39,40,43,44,46,48,50,63).

Anders als bei den Studien aus der Literatur wurde überdies in der vorliegenden Studie der Operationstyp unterschieden. Die Erfolgsraten verhalten sich wie folgt: Erstimplantationen: 82 % erfolgreich, Aufrüstungen: 77 % erfolgreich. Daubert et al liefern hierfür eine mögliche Begründung: man operiert bei Aufrüstungen in einem voroperierten Areal, sodass man mit Vernarbungen und somit mit einer höheren Komplikationswahrscheinlichkeit rechnen muss (51).

Am häufigsten wird als Grund für eine nicht erfolgreiche Operation die fehlende Implantation der LV-Sonde angegeben. Van Rees et al beschreiben die LV-Sondenpositionierung aufgrund der schwierigen anatomischen Verhältnisse und wegen der erschwerten Verankerung der LV-Sonde im Gewebe als die kritischste (61). Besonders bei kardial vorerkrankten oder voroperierten Patienten (z.B. Z. n. Myokardinfarkt, Z. n. aortokoronarer Bypass-OP) kann dies erschwert sein (62). Auch am Studienkrankenhaus konnte in 21 Fällen die LV-Sonde nicht implantiert werden. Besonders die hohen Fallzahlen einer fehlenden LV-Implantation in den Jahren 2016 und 2017 können durch einen hohen Anteil an Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt oder Bypass-OP in der Vorgeschichte erklärt werden. Es ist davon auszugehen, dass bei zuvor genannten kardialen Begleiterkrankungen erschwerte operative Bedingungen vorliegen. Auch die Durchführung einer Operation mit erwartungsgemäß höherem Schwierigkeitsgrad ist maßgeblich vom Erfahrungswert des Operateurs abhängig, mit möglicherweise zeitweisem Abfall des Erfolgs als Teil einer Lernkurve. Damit lässt sich der geringe Rückgang der Erfolgsrate im Jahr 2017 erklären. Zu vermuten ist ein weiterer Anstieg der Erfolgsrate in den darauffolgenden Jahren.

Die Implantationsrate, als Kontrastwert, bezieht sich auf den Anteil der 147 Patienten, die in ihrem Alltag mit einer implantierten CRT leben, wobei die Operation am Studienkrankenhaus im Zeitraum von 2013 bis 2017 vorgenommen wurde. Insgesamt wurde also eine Gesamtimplantationsrate von 88,44 % erreicht, welche vergleichbar ist mit Implantationsraten aus publizierten Studien:

- Cazeau et al (2001) – MUSTIC: 88 %
- Abraham et al (2004) – MIRACLE ICD II: 89 %
- Tang et al (2010) – RAFT: 93 %
- Linde et al (2013) – Long-term REVERSE: 90 %

5.4.2. Komplikationen

Am Sana HANSE-Klinikum Wismar wurden im Vergleich mit der Literatur ähnliche Komplikationszahlen beobachtet.

Die postoperative Dislokationsrate der Sonden mit 4,24 % war etwas geringer als der von van Rees et al beschriebene Wert von 5,7 % (61). Auch die Komplikation eines Pneumothorax war

mit 0,6 % am Studienkrankenhaus im Vergleich zu 0,9 % geringer (61). Eine erhöhte Ein- bzw. Nachblutungsrate mit 8,43 % wurde in dieser retrospektiven Analyse gesehen (60: 2,4 %). Dies liegt am ehesten daran, dass der Wert von van Rees et al nur die Blutungen erfasste, die eine Intervention benötigten (61). Andererseits kann auch die überwiegend angewandte Phlebographie Ein- oder Nachblutungen begünstigen. Ebenso verhalten sich die intra- und postoperativen Gefäßkomplikationen mit 4,22 % im Vergleich zu 2,0 % aus der Literatur, wobei eine Definition dafür in der Literatur fehlte. In der vorliegenden Analyse wurden Komplikationen wie Gefäßdissektionen sowohl intra- als auch postoperativ und frustrane Punktion des Zielgefäßes bei Stenose durch Thrombosematerial inkludiert.

Daubert et al beschreiben generell mehr Komplikationsfälle bei CRT-Aufrüstungen, erklärt dadurch, dass man einen Eingriff in einem voroperierten Areal vornimmt (51). Dies konnte in dieser retrospektiven Studie bestätigt werden. CRT-Erstimplantationen sahen eine Gesamtzahl von 19 Komplikationen (22,62 %), CRT-Aufrüstungen eine Gesamtzahl von 28 (34,15 %). Diesbezüglich gab es keine in der Literatur publizierten Daten, welche eben diese Unterschiede beleuchten.

5.4.3. Operationsdauer, Durchleuchtungszeit und Kontrastmittelmenge

Abraham et al beschreiben eine mittlere OP-Dauer von 2 Stunden 42 Minuten (41). Die Arbeitsgruppe von Bristow et al machte den Unterschied zwischen Implantation von CRT-P und CRT-D und sah im Mittel eine OP-Dauer von 2 Stunden 44 Minuten (CRT-P) und 2 Stunden 56 Minuten (CRT-D) (43). Von Gabor et al wurde eine durchschnittliche OP-Dauer von 55 Minuten \pm 16 Minuten dokumentiert (63). Dickstein et al (2018) gaben eine mittlere OP-Dauer von 90 Minuten an mit einer Spanne von 65 Minuten bis maximal 120 Minuten (54). In dieser Studie konnte eine durchschnittliche OP-Dauer von 2 Stunden 25 Minuten für Erstimplantationen und 2 Stunden 02 Minuten für Aufrüstungen erzielt werden. Eine Unterscheidung wie bei Bristow et al erfolgte nicht (43). Anzumerken gilt, dass in der Studie von Gabor et al die OP mittels videoassistierter thorakoskopischer Chirurgie (VATS) durchgeführt wurde. Sie begründen die verkürzte OP-Dauer damit, dass man beim Zugang über das venöse System schlussendlich mit anatomischen Variationen rechnen muss und dies mit VATS aufgehoben wird. Außerdem handelte es sich um ein Studienkollektiv von nur 15 Patienten (63).

Allgemein kann man sagen, dass Aufrüstungen schneller abliefen als Erstimplantationen, was durch die geringere Zahl der Operationsschritte bei Aufrüstungen verständlich erscheint.

Bezüglich der DL-Zeit wurden mittlere Werte von 20 Minuten 33 Sekunden bei den Erstimplantationen und 18 Minuten 35 Sekunden bei den Aufrüstungen verzeichnet. Im Register von Dickstein et al (2018) wurde eine mittlere DL-Zeit von 14 Minuten mit einer Spanne von 8 Minuten bis 22 Minuten veröffentlicht (54).

In der genaueren Prüfung der Daten sticht ein Patient mit einer DL-Zeit von knapp 1 Stunde 15 Minuten heraus. Begründet wird dies mit der Notwendigkeit einer häufigen intraoperativen Umpositionierung der Sonden. Wird dieser Extremwert ausgeschlossen, wird ein Mittelwert von 19 Minuten 51 Sekunden für alle Erstimplantationen errechnet. Ebenfalls kann für die Jahresvergleiche eine für 2017 gemittelte DL-Zeit von 18 Minuten 37 Sekunden (anstatt 21 Minuten 15 Sekunden) berechnet werden, sodass die Tendenz der DL-Zeit über die Jahre weiterhin als sinkend bzw. Plateau beschrieben werden kann (Vgl. Abbildung 12)

Laut Schächinger et al (2015) sollte man prinzipiell aufgrund der komplexeren Operationstechnik im Vergleich zur Implantation von Einkammer-SM nicht nur mit DL-Zeiten von bis zu 60 Minuten rechnen, sondern auch mit einem erhöhten Verbrauch an KM (64). Einen genaueren Vergleich für den Verbrauch von KM konnte in der Literatur nicht gefunden werden.

Die großen Standardabweichungen bei OP-Dauer, DL-Zeit und KM-Menge können durch die folgenden Gründe erklärt werden: Im Studienzeitraum ist anzunehmen, dass mit steigendem Erfahrungswert auch komplexere Fälle behandelt wurden. Zuletzt spielt auch eine evtl. abweichende venöse Anatomie der Patienten für einen Operationserfolg mit geringer OP-Dauer, DL-Zeit und verbrauchter KM-Menge eine Rolle.

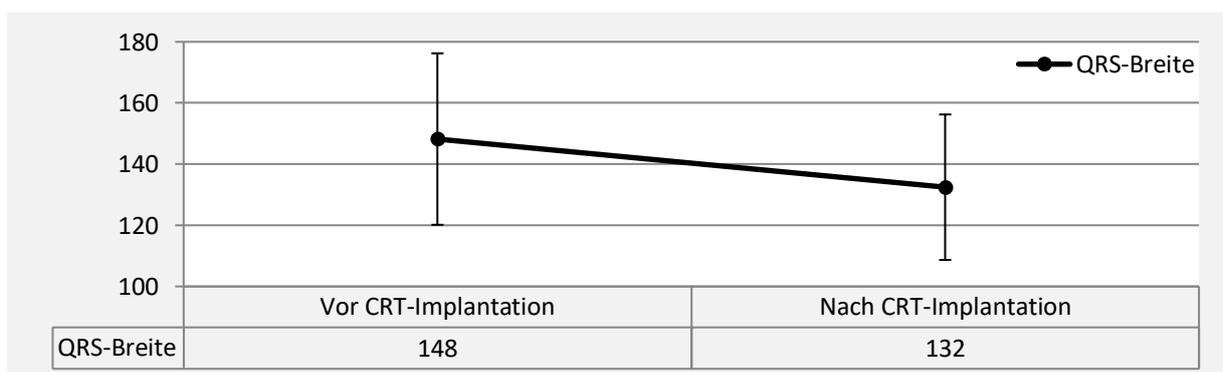
5.5. Follow-up

Einen Teil, der im Folgenden diskutierten Ergebnisse (NYHA-Stadium, LVEF & LVEDD) stammen aus den durch Hausärzte und Kardiologen getätigten Angaben auf dem Fragebogen. Auf Basis der geringen schriftlichen Rückmeldung (< 40 %) lassen sich insgesamt nur Tendenzen ablesen und diskutieren. Die Aussagekraft der im Folgenden gemachten Angaben ist demzufolge nur als gering einzustufen. Als Begründung wurden am häufigsten rechtliche Bedenken bezüglich der ärztlichen Schweigepflicht geäußert, in den meisten Fällen jedoch kam keinerlei Rückmeldung oder -antwort.

5.5.1. EKG – QRS-Breite

Im Kurzzeit-Follow-up wurden die EKGs vor Entlassung aus dem Krankenhaus ausgewertet und eine mittlere QRS-Abnahme von $148 \text{ ms} \pm 28,0 \text{ ms}$ auf $132 \text{ ms} \pm 23,8 \text{ ms}$ konnte ermittelt werden (Vgl. Abbildung 18). Dies entspricht einer signifikanten Verbesserung von 10 % ($p < 0,01$). Von Cazeau et al wurde bei den Studienpatienten ebenfalls eine 10%ige Verbesserung gesehen (38). Andere Studiengruppen beschreiben eine um 20 ms Verschmälerung der QRS-Breite (41,42,65).

Abbildung 18: QRS-Breite vor und nach CRT-Implantation, angegeben als Mittelwert \pm SD.



Besonders thematisiert wird in der Literatur das bessere Ansprechen auf eine CRT bei breiten QRS-Komplexen (43,66). Gemessen wird das Ansprechen an der postinterventionellen Verbesserung der LVEF. Von den 78 Patienten mit $\text{QRS} \geq 150 \text{ ms}$ sah man bei 36 Patienten (24,49 %) eine LVEF-Verbesserung. Im Gegensatz dazu erreichten von 69 Patienten mit QRS-Breite $< 150 \text{ ms}$ nur 22 Patienten (14,97 %) eine LVEF-Verbesserung. Diese Aussage ist nur

bedingt aussagekräftig, da postinterventionell nur von 80 Patienten LVEF Angaben vorlagen, wobei die Aussage von Poole et al (2016) im Ansatz belegt werden kann (66).

5.5.2. Medikamentöse Therapie

Postinterventionell war bei ca. 20 % der Patienten über die CRT-Implantation hinaus die zusätzliche Optimierung der medikamentösen Therapie möglich (3-fach Kombination OMT). Dies wirft die Frage auf, ob die CRT-Implantation allein für die Verbesserung von objektiven und subjektiven Daten verantwortlich war, oder ob die Umstellung auf eine OMT einen Anteil daran trägt.

Gegenwärtig verlangsamt die medikamentöse Therapie nur den Krankheitsprozess, wie von der MUSTIC-Studie (39) beschrieben und von Bristow et al (2004) experimentell bestätigt (43). Die CRT-Patienten aus der COMPANION-Studie (43) konnten geringere Symptome und bessere klinische Ergebnisse vorweisen als die Kontrollgruppe (Vergleich reine OMT mit CRT-Implantation + OMT). Auch in der CARE-HF-Studie, bei der OMT vs CRT + OMT verglichen wurden (44), wurde eine Verschlechterung der HI häufiger bei der Kontrollgruppe gesehen. Jedoch konnten Higgins et al (2003) in ihrer CONTAK CD-Studie einen gewissen Einfluss der Medikamentenumstellung auf das Befinden ermitteln (45).

Eine klare Aussage kann somit diesbezüglich nicht gemacht werden. Nichtsdestotrotz profitieren Patienten neben einer CRT-Implantation auch von einer standardisierten prognoserelevanten OMT.

Im Rahmen der Medikamentenauswertung wurde auch die Einnahme von symptomverbessernden Arzneimitteln analysiert. Häufig sind dies die Medikamente, welche die Lebensqualität verbessern und sich deshalb klinisch bewährt haben. Die Diuretika-einnahme war sowohl vor ($n = 131 = 89,12\%$) als auch nach CRT-Implantation ($n = 140 = 95,24\%$) häufig. Dem gegenübergestellt steht die Einnahme von Herzglykosiden, welche sowohl vor als auch nach der CRT-Implantation nur von einem geringen Anteil der Patienten eingenommen wurde (vor OP: $n = 23 = 15,65\%$, nach OP: $n = 18 = 12,24\%$). Ähnliche Daten (17,3 % der Patienten) wurden durch Wasmer et al (2013) veröffentlicht (55).

Die CSE-Hemmer sind bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten (z.B.: Patienten mit KHK: $n = 97$, Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt: $n = 24$) zur Plaquestabilisierung empfohlen (67), weshalb sie auch bei den Studienpatienten häufig in der Dauermedikation gelistet waren (Vor OP: $n = 91 = 61,90\%$, nach OP: $n = 98 = 66,67\%$). Tatsächlich lagen diese Angaben

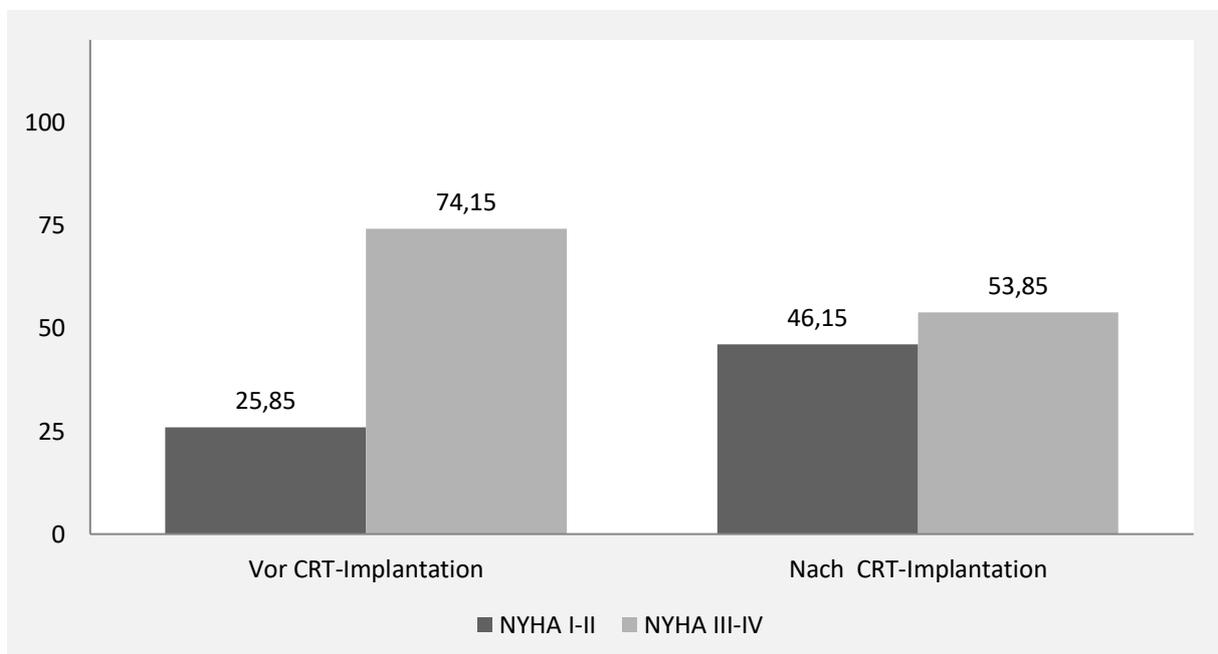
höher verglichen mit dem Register von Wasmer et al (2013) mit ca. 50 % der Patienten mit CSE-Hemmer in der Dauermedikation (55).

5.5.3. Subjektives Befinden – NYHA-Stadium

Die Einteilung in NYHA-Stadien als Follow-up Kriterium ist für das Format der retrospektiven Studie besonders wichtig, da die Verbesserung des Symptoms ‚Dyspnoe‘, die für Patienten auffälligste Veränderung ist (38). Daubert et al erwähnen aber auch, dass Patienten aufgrund einer schleichenden CRT-Wirkungsweise diese Veränderung schlecht wahrnehmen und sich womöglich nicht an ihr präoperatives Befinden erinnern können (51). Einen Einfluss auf das Befinden eines Patienten haben aber auch das fortschreitende Alter und die Multimorbidität.

Der Zeitpunkt der Auswertung des Langzeit-Follow-up in Form der Fragebögen lag im Mittel bei 32 Monaten \pm 12,4 Monate nach Implantation. Bereits nach diesem Intervall und trotz der eingeschränkten Rückantwortrate konnte im Rahmen des Follow-ups eine Verbesserung des subjektiven Befindens gesehen werden.

Abbildung 19: Anteilige Verteilung der Patienten vor und nach CRT-Implantation anhand des NYHA-Stadiums.



Der direkte Vergleich mit Studien ist nicht besonders eindeutig, da die Daten der Arbeitsgruppen nur lückenhaft dargestellt werden und es sich um ausgewählte

Patientenkollektive handelt. Als Beispiel inkludierte die Studie von Abraham et al (2004) nur Patienten mit HI NYHA-Stadium II (46), Linde et al (2013) erfasste Patienten mit HI NYHA-Stadium I & II (49) und Young et al nur Patienten mit HI NYHA-Stadium III & IV (42). Vom Prinzip waren die veröffentlichten Ergebnisse der in Tabelle 21 genannten Studien mit denen aus der vorliegenden Analyse vergleichbar.

Das Register von Wasmer et al (2013) kann durch die Inklusion eines ähnlicheren Kollektivs einen besseren Vergleich liefern und publiziert ebenfalls eine eindeutigere Verbesserung der HI bezugnehmend auf das NYHA-Stadium (55). Insbesondere die Verlagerung der Patienten in Kategorie NYHA III vor Implantation auf die symptomärmeren NYHA-Stadien zeigt Parallelen.

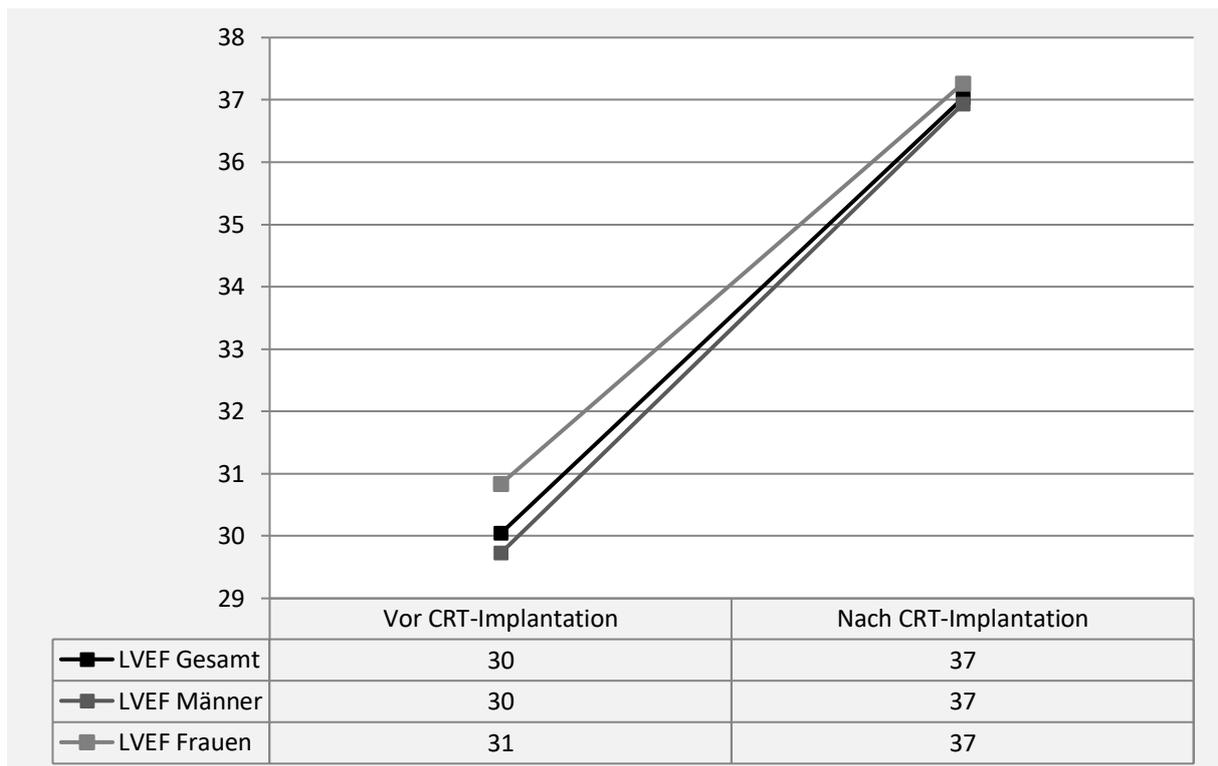
	Follow-up	NYHA-Stadium vor Implantation				NYHA-Stadium nach Implantation			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
	Monate	%	%	%	%	%	%	%	%
Vorliegende Analyse	32 ± 12,4	0,68	25,17	71,43	2,72	5,13	41,03	51,28	2,56
Wasmer et al (2013)	?	2,6	17,0	74,0	6,4	30,6	36,8	25,9	6,7
Linde et al (2013)	12	17,90	82,10	0	0	43,70	51,11	5,19	0
Abraham et al (2004)	6	0	100,00	0	0	96,47	3,53	0	0
Young et al (2003)	6	0	0	88,24	11,76	Signifikante Verbesserung			
		Mittelwert ± SD				Mittelwert ± SD			
Bax et al (2004)	6	3,2 ± 0,4				2,1 ± 0,7			

Tabelle 21: Literaturvergleich der NYHA-Stadium Veränderung Prä- und Postimplantation mit Angabe des Follow-ups in Monaten. Angaben wurden für das jeweilige Stadium prozentual gemacht (42,46,49,55,65).

5.5.4. Objektive klinische Daten – LVEF und LVEDD

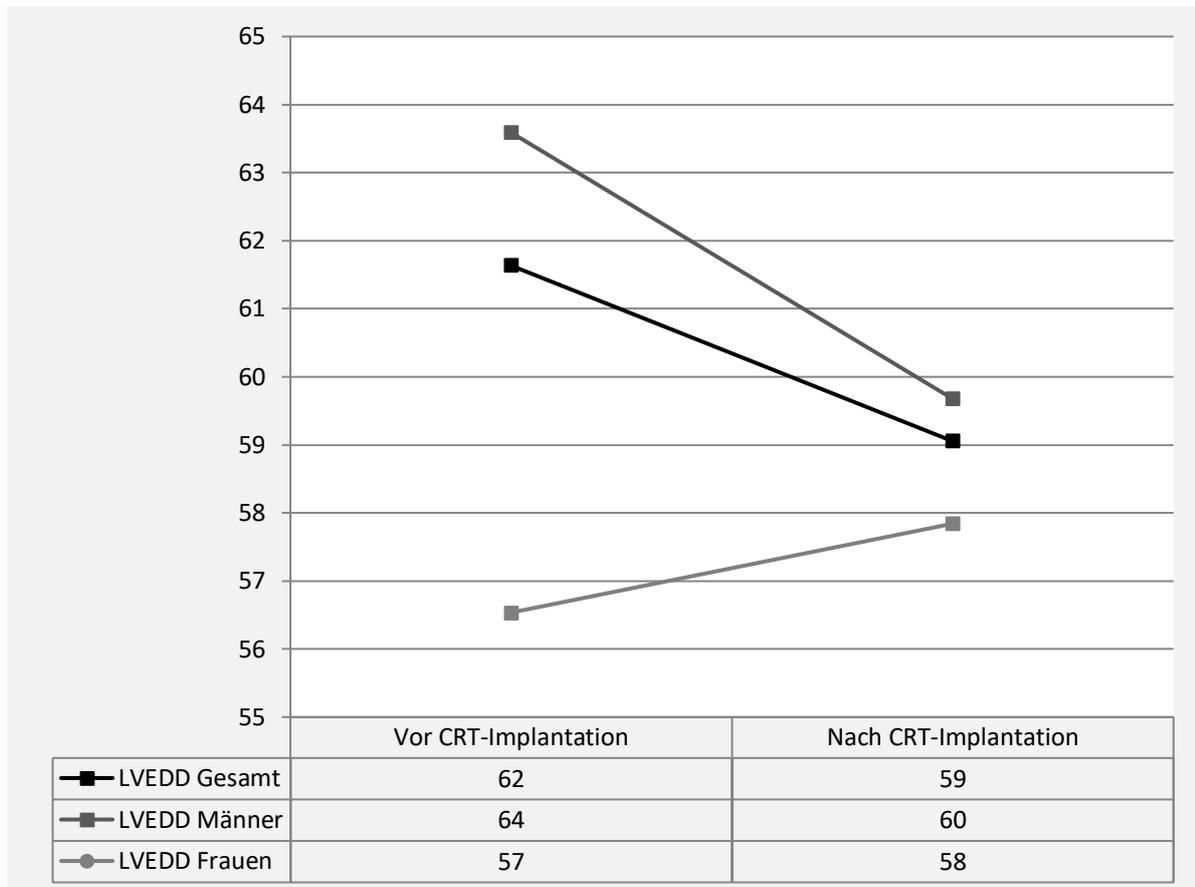
Postinterventionell konnte eine signifikante, durchschnittliche Verbesserung des LVEF-Werts um 7 Prozentpunkte gesehen werden ($p < 0,01$). Diese Verbesserung war geschlechtsunabhängig.

Abbildung 20: Veränderung des LVEF-Wertes vor und nach CRT-Implantation. Verglichen werden das Gesamtkollektiv mit den männlichen und weiblichen Patienten.



In der vereinfachten Neuauflage für die Indikationsrichtlinien einer CRT-Implantation wurde der LVEDD ausgeschlossen. Um ein möglicherweise stattgehabtes „reverse remodeling“ durch die Device-Therapie beurteilen zu können wurde dieser Parameter jedoch in die Studie inkludiert. Eine 10%ige Verbesserung des LVEDD entspricht einem signifikanten und klinisch relevanten Umbauerfolg. Dies wiederum geht mit einer verringerten Mortalität einher (68). In dieser Studie konnte für die Gesamtheit der Patienten eine signifikante Verbesserung des LVEDD von 14,29 % im Langzeit-Follow-up gezeigt werden ($p < 0,05$). Auffallend ist, dass insbesondere Männer profitierten (Vgl. Abbildung 21).

Abbildung 21: Veränderung des LVEDD-Wertes vor und nach CRT-Implantation. Verglichen werden das Gesamtkollektiv mit den männlichen und weiblichen Patienten.



Positive Änderungen der LVEF- und LVEDD-Werte sind Beweise für ein postinterventionell erfolgtes „reverse remodeling“ (51). Somit kann ein gemessener, signifikant kleinerer LVEDD und eine signifikante LVEF-Verbesserung mit einem stattgefundenen „reverse remodeling“ gleichgesetzt werden, welches bei Männern besser ausgeprägt war.

5.5.5. „Responder“ und „Non-Responder“

Eine weitere Möglichkeit der Ergebnisinterpretation liefern Bax et al (2004): die Begriffe des „responders“ und „non-responders“ (65). Dabei werden das subjektive Befinden und die objektiven Daten quantifiziert, wobei eine einheitliche Definition für das CRT-Versagen („non-responding“) oder -Ansprechen („responding“) nicht existiert (69). Das Ansprechen kann anhand von klinischen, funktionalen und strukturellen Endpunkten gemessen werden, z.B. als eine postinterventionelle Steigerung der LVEF, oder als Verbesserung des NYHA-Stadiums um ≥ 1 Stadium. Der „non-responder“ weist keine Verbesserung oder sogar eine Verschlechterung der subjektiven und objektiven Daten auf (38). Gründe für ein Nichtansprechen sind laut Bradley et al multifaktoriell – ein Krankheitsprogress, Geräte bezogene Probleme oder suboptimale medikamentöse Therapie sind nur einige davon (70).

Bei bekanntlich niedrigem Rücklauf der Fragebögen und Angaben z. B. zum NYHA-Stadium nach CRT-Implantation für nur 30 Personen unserer Studie (20,41 %) liefern die im Folgenden getätigten Aussagen der Ergebnisinterpretation keine hinreichende statistische Relevanz.

Wird die Ansprechrate der CRT anhand der LVEF betrachtet, können 72,50 % (bei einem Rücklauf von 54,43 %) als „responder“ identifiziert werden. Dies entspricht der in Auricchio et al (2011) beschriebenen „responder“-Rate von 70 % – 80 % (38).

Betrachtet man die Verbesserung des NYHA-Stadiums ≥ 1 Stadium durch die CRT als Indiz des Therapieansprechens werden insgesamt 63,33 % der Studienpatienten als „non-responder“ identifiziert. Im Literaturvergleich wird eine 100%ige Ansprechrate von der Arbeitsgruppe Auricchio et al generell für unwahrscheinlich gehalten (38), eher erwartet man „non-response“-Raten zwischen 30 % und 50 % (69). Das stark abweichende Ergebnis der vorliegenden Studie kann durch die nur von 30 Patienten vorliegenden NYHA-Daten nach Implantation erklärt werden.

Gesondert werden in der Literatur aber die Patienten mit NYHA-Stadium I und II vor CRT-Implantation gewertet. Ihnen wird unterstellt, dass durch ihre weniger gravierende Symptomatik Verbesserungen durch eine CRT geringer wahrgenommen werden. Diese Patienten werden in der Literatur per se als „non-responder“ kategorisiert. In unserem Kollektiv entspricht dieser Anteil (NYHA I & II) vor CRT-Implantation 25,85 % (n = 38). Ohne diese Patienten zu inkludieren, erreicht man eine „non-response“-Rate bezogen auf die Verbesserung des Stadiums ≥ 1 Stadium von 40,00 %, ein Ergebnis, das vergleichbar ist mit der Literatur.

5.5.6. Mortalität

Der prozentuale Anteil der Verstorbenen für den Studienzeitraum lag bei 12,24 % (n = 18). Bei einem mittleren Follow-up von 32 Monaten \pm 12,4 Monaten, dem alleinigen Abgleich mit dem SAP-System aus der Klinik und der ungenügenden Rücklaufquote der Fragebögen ist es wahrscheinlich, dass dieser Wert unterschätzt wurde.

In 50,00 % der Fälle konnte eine kardiale Todesursache festgestellt werden, 16,67 % starben in Folge eines zugrundeliegenden Tumors. Die durch Wasmer et al (2013) veröffentlichten Daten konnten in 40,6 % der Fälle eine kardiale Todesursache feststellen (55). Beide Analysen bestätigen, dass Folgen kardialer Grunderkrankungen die häufigste Todesursache ausmachen.

Die Überlebensrate lag bei der vorliegenden Studie bei 87,76 %. Im Mittel wurde in der Literatur eine Überlebensrate von 86,35 % erreicht (41,42,44,49,50,68). Die Arbeitsgruppen verglichen jeweils den Effekt der CRT mit einer Kontrollgruppe, und es ergab sich eine jeweils bessere Überlebensrate bei biventrikulärer Stimulation.

6. Schlussfolgerung

Die vorgelegten Daten aus dieser retrospektiven Studie ermöglichen folgende Aussagen zur Qualitätsanalyse der CRT-Implantationen am Sana HANSE-Klinikum Wismar:

I. Erfolgt die CRT-Implantation entsprechend den Leitlinien der deutschen und europäischen kardiologischen Fachgesellschaften?

Mit Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A erfolgte die CRT-Implantation bei 32,65 % der Patienten leitliniengerecht. Entsprechend dem Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad B konnte bei 34,69 % der Patienten die Implantation leitliniengerecht durchgeführt werden. Insgesamt erfolgte demnach eine leitlinienkonforme CRT-Implantation bei 67,34 % der Patienten.

Rhythmus	Empfehlungsgrad und Evidenzgrad	Kriterien	Erfüllt von
Sinusrhythmus	I/A	LSB, QRS > 150 ms LVEF ≤ 35% Unter OMT NYHA II-III (ambulant IV)	48 von 147 (32,65 %)
	I/B	LSB, QRS 120-150 ms LVEF ≤ 35% Unter OMT NYHA II-III (ambulant IV)	51 von 147 (34,69 %)
			99 von 147 (67,34 %)

Tabelle 22: Zusammenfassende Ergebnisse in Bezug auf die leitliniengerechte Implantation (32).

Somit lässt sich schlussfolgern, dass der Großteil der Patienten einer CRT-Implantation entsprechend den Leitlinien unterzogen wurde.

II. Wie stellte sich die CRT-Implantationsqualität im betrachteten Zeitraum dar?

Zusammenfassend betrachtet wurden steigende Erfolgsraten sowohl für Erst- als auch für Aufrüstungsoperationen erreicht. Ebenfalls konnte im Analysezeitraum von 2013 bis 2017 eine verkürzte OP-Dauer mit reduzierter DL-Zeit und KM-Menge nachgewiesen werden. Übereinstimmend mit der vorliegenden Literatur konnte gezeigt werden, dass vergleichbare Komplikations-, Erfolgs- und Implantationsraten erreicht wurden.

III. Profitierten die Patienten von der CRT-Implantation?

Die Ergebnisse hinsichtlich des klinischen Follow-ups stehen weitgehend im Einklang mit den in der Literatur aufgeführten Studien und Registern. Die gewonnenen Erkenntnisse belegen bei den Studienpatienten den Profit einer CRT-Implantation.

- Postinterventionell verbesserte subjektive Krankheitseinschätzung als Verlagerung der Patienten zugunsten NYHA-Stadium I & II und Reduktion der Patienten mit NYHA-Stadium III & IV
- Nach CRT-Implantation konnte bei 72,50 % der Studienpatienten eine Verbesserung der LVEF nachgewiesen werden
- Nachweis von „reverse remodeling“ als Reduktion des LVEDD (ausgeprägter bei Männern)
- Bei 68,94 % der Studienpatienten konnte eine QRS-Verbesserung gesehen werden (besonders gutes Therapieansprechen bei Patienten mit $QRS \geq 150$ ms).

7. Limitationen

Die Natur des retrospektiven Studientypus ist allein schon eine Limitation. Sie lässt lediglich eine Auswertung der bereits vorhandenen Dokumente und Materialien zu, auch bei schlechter Daten- oder Dokumentationsqualität. Es muss also damit gerechnet werden, dass akquirierte Daten und Ergebnisse lückenhaft und fehleranfällig sind. Daraus ergibt sich eine reduzierte statistische Relevanz und Signifikanz.

Als weitere Einschränkungen sind die begrenzte Stichprobengröße (147 Patienten, 166 Operationen) und der kurze Studienzeitraum der vorliegenden Analyse zu sehen. Deshalb muss die statistische Relevanz der Datenauswertung kritisch betrachtet werden.

Es ist außerdem aus dem im Folgenden genannten Grund schwierig, die gewonnenen Ergebnisse und Erkenntnisse mit Daten aus randomisierten Studien zu vergleichen. Randomisierte Studien wählen im Normalfall ihre Patienten aus einem Gesamtkollektiv nach bestimmten Kriterien aus und schließen z.B. Patienten mit vielen Komorbiditäten aus. In der vorliegenden Studie handelt es sich aber um ein real-life Kollektiv mit Inklusion aller Patienten. Um die Aussagekraft zu relativieren wurden auch Vergleiche mit Register-Studien vorgenommen. Trotzdem fehlen zu einigen Einzelaspekten unserer Studie konkrete Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Patientenkollektiven, aufgrund unterschiedlich gewählter Untersuchungsschwerpunkte.

Nicht zuletzt muss auf die fehlenden Daten des Langzeit-Follow-ups hingewiesen werden. Auch hier ergeben sich nur Ergebnistendenzen ohne statistische Relevanz.

Jedoch kann im Rahmen der Studie trotz aller Limitationen für die Qualitätskontrolle der Arbeit im Sana HANSE-Klinikum Wismar zusammenfassend bestätigt werden, dass die CRT-Implantationen leitliniengerecht und mit guter Qualität und erfolgreicher Lernkurve erfolgten.

8. Literaturverzeichnis

- (1) Deutsche Herzstiftung (Hg): Deutscher Herzbericht 2018 – 30. Bericht. Frankfurt 2018.
- (2) WHO – World Health Organization.
URL: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
[Datum des letzten Zugriffs: 25.10.2020]
- (3) DESTATIS – Statistisches Bundesamt.
URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html
[Datum des letzten Zugriffs: 25.10.2020]
- (4) Edelmann F, Knosalla C, Mörike K, Muth C, Prien P, Störk S. Clinical Practice Guideline: Chronic Heart Failure. Deutsches Ärzteblatt International 2018; 115:124-30.
- (5) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jakowska EW, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. European Heart Journal 2016; 37:2129-2200.
- (6) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. European Heart Journal 2021; 42:3599-3726.
- (7) Hummel A, Empen K, Dörr M, Felix SB. De Novo Acute Heart Failure and Acute Decompensated Chronic Heart Failure. Deutsches Ärzteblatt International 2015; 112:298-310.
- (8) Müller-Werdan U, Werdan K. Die Zahl der Patienten steigt, aber auch die differenzierter Therapie. Deutsches Ärzteblatt International 2016; 113:1207-14.
- (9) ICD-Code.
URL: <https://www.icd-code.de/suche/icd/code/I50.-.html?sp=Sherzinsuffizienz>
[Datum des letzten Zugriffs: 25.10.2020]
- (10) Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update. Circulation 2019; 139:e56-e528.

- (11) Neumann T, Biermann J, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R, Erbel R. Heart Failure: the Commonest Reason for Hospitalization in Germany – Medical and Economic Perspectives. *Deutsches Ärzteblatt International* 2009; 106:269-75.
- (12) Kemp CD, Conte JV. The Pathophysiology of Heart Failure. *Cardiovascular Pathology* 2012; 21:365-371.
- (13) Rickenbacher P. Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. *Swiss Medical Forum* 2001; 1/2;4-9.
- (14) Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine Effects on the Heart and Targets for Therapeutic Manipulation in Heart Failure. *Cardiovascular Therapeutics* 2009; 27:187–93.
- (15) Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin – Eine Vorlesungsorientierte Darstellung*. Herold, Köln, 2019; 209-222.
- (16) Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. ABC of Heart Failure – Pathophysiology. *The British Medical Journal* 2000; 320:167-70.
- (17) Curry CW, Nelson GS, Wyman BT, Declerck J, Talbot M, Berger RD, McVeigh ER, Kass DA. Mechanical Dyssynchrony in Dilated Cardiomyopathy with Intraventricular Conduction Delay as Depicted by 3D Tagged Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 2000; 101:E2.
- (18) Echokardia – Die Echokardiographie Plattform.
URL: <https://echocardia.com/de/normalvalues.html#leftVentricle>
[Datum des letzten Zugriffs: 25.10.2020]
- (19) Luchner A, Birner C, Laufs U. BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden „erwachsen“. *Deutsches Ärzteblatt* 2016; 113:41.
- (20) Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Clinical Research in Cardiology* 2005; 94:488-509.
- (21) Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, et al. Coronary-Artery-Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 2016; 374:1511-20.
- (22) McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2014; 371:993-1004.

- (23) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): a Randomised Placebo-Controlled Study. *Lancet* 2010; 376:875-85.
- (24) McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *European Journal of Heart Failure* 2019; 21:665-675.
- (25) McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European Journal of Heart Failure* 2019; 21:1402-1411.
- (26) Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovascular Diabetology* 2019; 18:129.
- (27) Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2020; 383: 1413-1424.
- (28) Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2011; 364:797-805.
- (29) Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and Efficacy of Digoxin: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Controlled Trial Data. *The British Medical Journal* 2015; 351:h4451.
- (30) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2005; 352:222-37.
- (31) Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, Cleland J, Deharo J-C, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2013; 34:2281-2329.

- (32) Israel CW, Anker S, Hasenfuß G. Pocket-Leitlinie: Device-Therapie bei Herzinsuffizienz. *European Heart Journal* 2012; 31: 2677-2687.
- (33) Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO)
URL: <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/organtransplantation>
[Datum des letzten Zugriffs: 25.10.2020]
- (34) Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *American Heart Journal* 2002; 143: 398–405.
- (35) Israel CW, Bänsch D, Breihardt O, Butter C, Lingenheben T, Kolb C, Lemke B, Wiegand U, Nowak B. Kommentar zu den neuen ESC-Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie. *Kardiologie* 2015, 9: 35-45.
- (36) Israel CW, Ekosso-Ejangue L, Sheta M-K. Device-Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Update 2015. *Herz* 2015; 40:1121-34.
- (37) Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 Years of Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of American College of Cardiology* 2014; 64:1047-58.
- (38) Auricchio A, Prinzen FW. Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy – The Magnitude of the Problem and the Issues. *Circulation* 2011; 75:521-27.
- (39) Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert J-C. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients With Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *New England Journal of Medicine* 2001; 344:873-80.
- (40) Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U, Böcker D, Krahnfeld O, Kirkels H. Long-Term Clinical Effect of Hemodynamically Optimized Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Ventricular Conduction Delay. *Journal of American College of Cardiology* 2002; 39:2026-33.
- (41) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Messenger J. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2002; 346:1845-53.
- (42) Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined Cardiac Resynchronization and

- Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure: The MIRACLE ICD Trial. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289:2685-94.
- (43) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2004; 350:2140-50.
- (44) Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2005; 352:1539-49.
- (45) Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley ST, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Young PG. Cardiac Resynchronization Therapy for the Treatment of Heart Failure in Patients With Intraventricular Conduction Delay and Malignant Ventricular Tachyarrhythmias. *Journal of American College of Cardiology* 2003; 42:1454-59.
- (46) Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. Effects of Cardiac Resynchronization on Disease Progression in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction, an Indication for an Implantable Cardioverter-Defibrillator, and Mildly Symptomatic Chronic Heart Failure. *Circulation* 2004; 110:2864-68.
- (47) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes III NAM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *New England Journal of Medicine* 2009; 361:1329-38.
- (48) Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *Journal of American College of Cardiology* 2008; 52:1834-43.
- (49) Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkevenik J, Daubert C. Long-term Impact of Cardiac Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure: 5-year Results from the "REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular" Dysfunction (REVERSE) Study. *European Heart Journal* 2013; 43:2592-99.
- (50) Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-

- Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2010; 363:2385-95.
- (51) Daubert J-C, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, Breithard O, Brignole M, Cleland J, DeLurgio DB, Dickstein K, Exner DV, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace* 2012; 14:1236-1286.
- (52) Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort Studies: Prospective versus Retrospective. *Nephron Clinical Practice* 2009; 113:c214-c217.
- (53) Lunati M, Gasparini M, Santini M, Landolina M, Perego GB, Pappone C, Marzegalli M, Argiolas C, Murthy A, Valsecchi S. Follow-Up of CRT-ICD: Implications for the Use of Remote Follow-Up Systems. Data from the InSync ICD Italian Registry. *PACE* 2008; 31:38-46.
- (54) Dickstein K, Normand C, Auricchio A, Bogale N, Cleland JG, Gitt AK, Stellbrink C, Anker SD, Filippatos G, Gasparini M, Hindricks G, Blomström Lundqvist C, et al. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11088 patients – who is doing what to whom and how? *European Journal of Heart Failure* 2018; 20:1039-51.
- (55) Wasmer K, Köbe J, Andresen D, Zahn R, Spitzer S, Jehle J, Brachmann J, Stellbrink C, Martens E, Hochadel M, Senges J, Klein H, et al. Comparing outcome of patients with coronary artery disease and dilated cardiomyopathy in ICD and CRT recipients: data from the German Device-Registry. *Clinical Research in Cardiology* 2013; 102:513-21.
- (56) Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E, Sanz-Julve M, Fernández-Vivancos C, de Mora-Martín M, García-Pinilla JM, Varela-Román A, Almenar-Bonet L, et al. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Revista Española de Cardiología* 2015; 68(9):785-93.
- (57) Laufs U, Anker SD, Falk V, Pieske B, Baldus S, Perings AC, Birner C. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie* 2017, 11:183-92.
- (58) From AM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Pathophysiology and Emerging Therapies. *Cardiovascular Therapeutics* 2011; 29:e6-21.
- (59) Sharma K, Kass DA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – Mechanisms, Clinical Features, and Therapies. *Circulation Research* 2014; 115:79-96.
- (60) Fachinfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland

URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008261>;

<https://www.fachinfo.de/suche/fi/013774>

[Datum des letzten Zugriffs: 25.10.2020]

- (61) van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJW, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-Related Complications of Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Devices. *Journal of American College of Cardiology* 2011; 58:995-1000.
- (62) Rademakers LM, van Kerckhoven R, van Deursen CJM, Strik M, van Hunnik A, Kuiper M, Lampert A, Klersy C, Leyva F, Auricchio A, Maessen JG, Prinzen FW. Myocardial Infarction Does Not Preclude Electrical and Hemodynamic Benefits of Cardiac Resynchronization Therapy in Dyssynchronous Canine Hearts. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2010; 3:361-68.
- (63) Gabor S, Prenner G, Wasler A, Schweiger M, Tscheliessnigg KH, Smolle-Jüttner FM. A Simplified Technique for Implantation of Left Ventricular Epicardial Leads for Biventricular Resynchronisation Using Video-assisted Thoracoscopy (VATS). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2005; 28:797-800.
- (64) Schächinger V, Nef H, Aschenbach S, Butter C, Deisenhofer I, Eckardt L, Eggebrecht H, Kuon E, Levenson B, Linke A, Madlener K, Mudra H, et al. Leitlinie zum Einrichten und Betreiben von Herzkatheterlaboren und Hybridoperationssälen/Hybridlboren. *Kardiologie* 2015; 9:89-123.
- (65) Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left Ventricular Dyssynchrony Predicts Response and Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of American College of Cardiology* 2004; 44:1834-40.
- (66) Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS Duration or QRS Morphology – What really matters in Cardiac Resynchronization Therapy? *Journal of American College of Cardiology* 2016; 67:1104-17.
- (67) Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 1: CD004816.
- (68) Yu C-M, Bleeker GB, Fung JW-H, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, Chan Y-S, Kong S-L, Bax JJ. Left Ventricular Reverse Remodeling but Not Clinical Improvement Predicts Long-Term Survival After Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 2005; 112:1580-86.

- (69) Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, Sidhu BS, Teall T, Webb J, Carr-White G, Rinaldi CA. Understanding non-response to cardiac resynchronisation therapy: common problems and potential solutions. *Heart Failure Reviews* 2019; 24:41-54.
- (70) Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a metaanalysis of randomization-controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730-740.

9. Thesen

1. Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Symptom, ursächlich einer strukturellen und/oder funktionellen kardialen Abnormalität. Die Prävalenz liegt in Europa bei 1 – 2 %.
2. In über der Hälfte der Fälle ist die Herzinsuffizienz durch eine Ischämie (beispielsweise der koronaren Herzkrankheit) bedingt.
3. Rund 40 % der Herzinsuffizienz-Patienten weisen EKG-morphologisch eine Schenkelblockveränderung auf, wodurch es zu Leitungsstörungen kommt.
4. Die Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) vermag durch spezifische biventrikuläre Stimulation des Ventrikelmyokards die interventrikuläre und intralinksventrikuläre Dyssynchronie zu verbessern.
5. Aus den aktuellen Leitlinien können die notwendigen Indikationskriterien zur Implantation des CRT-Devices entnommen werden. Diese beziehen sich auf das Vorhandensein eines Linksschenkelblockes und der QRS-Breite, die LVEF und das subjektive NYHA-Stadium. Die Empfehlungsgrade werden in Zusammenhang mit Evidenzgraden angegeben.
6. Das Ziel dieser Arbeit war die Qualitätsanalyse der Indikationskriterien zur Implantation des CRT-Devices in einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung in Mecklenburg-Vorpommern.
7. Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurden die Akten von insgesamt 147 Patienten gesichtet, die zwischen 01.01.2013 und 31.12.2017 in der Klinik für Kardiologie des Sana HANSE-Klinikums Wismar einer CRT-Deviceimplantation unterzogen wurden.
8. Es konnte gezeigt werden, dass ca. 67 % der Patienten mit Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A entsprechend der Leitlinien der deutschen und europäischen kardiologischen Fachgesellschaften mit einem CRT implantiert wurden.
9. Die CRT ist eine bewiesene Methode zur Verbesserung der Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz-Patienten. Die Verbesserung der Morbidität durch eine Implantation kann sowohl subjektiv (NYHA-Stadium) als auch objektiv (QRS-Breite, LVEF, LVEDD) gemessen werden.
10. Subjektiv wurde bewiesen, dass sich durch die CRT-Implantation das NYHA-Stadium verbesserte. Es konnte eine Verlagerung der Patienten zugunsten der NYHA-Stadien I & II gesehen werden.

11. Objektiv betrachtet waren Anzeichen für ein „reverse remodeling“ als reduzierte LVEDD nachweisbar. Ebenfalls erfuhren ca. 72 % der Patienten eine Verbesserung der LVEF und ca. 70 % der Patienten eine Verbesserung der QRS-Breite.
12. Kritisch ist während der CRT-Implantation die korrekte Positionierung der drei Sonden. Zur intraoperativen Kontrolle dienen die Durchleuchtungsstrahlung und die Verwendung von Kontrastmittel.
13. Um die Implantationsqualität zu quantifizieren, können verschiedene Messpunkte bewertet werden: Durchleuchtungszeit, verbrauchte Kontrastmittelmenge, Operationsdauer, Komplikationsrate und allgemeiner Operationserfolg.
14. Anhand der Datenanalyse konnte gezeigt werden, dass im Analysezeitraum ein deutlicher Fortschritt erreicht wurde. Dies zeigte sich anhand einer verkürzten OP-Dauer, reduzierter KM-Menge und DL-Zeit über den gewählten Zeitraum der Studie.
15. Bezugnehmend auf die Komplikationsrate konnte bewiesen werden, dass im Vergleich zu den zitierten Literatur- und Registerdaten ähnliche Raten erreicht wurden.
16. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie sind Limitationen anzunehmen, insbesondere auf die Akquirierung der Daten bei bereits vorhandener Datenmenge. Eine lückenhafte Dokumentation resultiert in einer reduzierten statistischen Relevanz und Signifikanz. Ebenfalls lässt die geringe Stichprobengröße nur Aussagen zu Tendenzen zu.
17. Vergleiche mit randomisierten Studien aus der Literatur sind insofern schwierig, da es sich bei dem vorliegenden Studienkollektiv um ein real-life Kollektiv handelt.

10. Anhang

10.1. Fragebogen

Fragebogen über Patienten mit implantiertem CRT

(bitte entsprechendes ankreuzen und ausfüllen)

Name, Vorname:

(Patient)

Geburtsdatum:

Patient noch in Behandlung Patient nicht mehr in Behandlung

Patient lebt noch

NYHA-Stadium: I II III IV

EKG: QRS-Breite: _____ms

(oder EKG in Kopie bitte anfügen)

Echokardiographie: LVEF: _____% am: ____/____/____

gegebenenfalls LVEDD:

Aktuelle Medikamente:

(ohne Angabe des Präparats oder Dosierung)

ACE-Hemmer/AT1-Blocker

β -Blocker

Entresto®

Aldosteron-Antagonist

10.2. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt wurde. Wörtliche und inhaltliche Zitate anderer Werke sind durch Angabe der Quellen kenntlich gemacht. Ich versichere, dass diese Arbeit weder in dieser noch in ähnlicher Form an einer anderen Fakultät oder Hochschule eingereicht wurde.

Ich bestätige, dass mir die Promotionsordnung der Universität Rostock bekannt ist.

Fabiana Puglia

10.3. Curriculum vitae

Fabiana M. Puglia

Krämerstrasse 16 – 17033 Neubrandenburg

Persönliche Daten

Geburtstag, -ort: 17.06.1991, Mainz
Staatsangehörigkeit: deutsch – italienisch

Anstellung

seit 10/2019 Ärztin in Weiterbildung, Klinik für Urologie, Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg

Ausbildung

2012 – 2019 Studium der Humanmedizin, Universitätsmedizin Rostock
(Abschluss: Staatsexamen)
2009 – 2012 Studium Biomedical Sciences (= Humanbiologie), University of
Southampton (Southampton, UK) (Abschluss: BSc Biomedical
Sciences)
1997 – 2009 Europäische Schule München (ESM) (Abschluss: Allg.
Hochschulreife/Europäisches Baccalaureat)

Praktisches Jahr

05/2018 – 07/2018 Prof. Dr. Ludwig, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie, Klinikum Südstadt Rostock
07/2018 – 09/2018 Primar Dr. Parduzzi, Traumatologie, Südtiroler Sanitätsbetrieb,
Bozen, Italien
09/2018 – 12/2018 PD Dr. Schneider/Dr. Keller, Innere Medizin, Sana HANSE-
Klinikum Wismar
01/2019 – 04/2019 Prof. Dr. Protzel, Urologie, Helios Kliniken Schwerin

Mitgliedschaften

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
European Association of Urology (EAU)

10.4. Danksagung

Ich danke an erster Stelle Herrn PD Dr. med. habil. H. Schneider aus der Klinik für Kardiologie im Sana HANSE-Klinikum Wismar für die Bereitstellung des Promotionsthemas und der wissenschaftlichen Betreuung.

Außerdem gilt mein Dank allen Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie, die für die Bereitstellung der Arbeitsmaterialien zuständig waren. Insbesondere möchte ich Frau Buschbacher für die Koordination und das Entgegennehmen der Follow-up Fragebögen danken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Korrekturlesern für die gute Kritik und die Anmerkungen im Prozess des Schreibens.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern für die andauernde Motivation, moralische Unterstützung und den stetigen Rückhalt bedanken, die nicht unerheblich zum Gelingen der Promotionsarbeit beigetragen haben.