

# Plötzlichen Herztod vermeiden

## Risikopatienten erkennen und schützen!

**Um einen plötzlichen Herztod verhindern zu können, steht eine Reihe primärprophylaktischer Therapieverfahren zur Verfügung. Je nach Risikokonstellation sind dies medikamentöse Optionen wie Antiarrhythmika oder Herzinsuffizienzmedikamente, eine Defibrillatortherapie oder eine Katheterablation. Im Folgenden sollen einige Aspekte dieser Therapien sowie die Aussagekraft verschiedener Screeningmethoden beleuchtet werden.**

*Julia W. Erath, Felix Operhalski, Florian Hecker, Reza Wakili*

Der plötzliche Herztod (PHT) ist ursächlich für etwa 30 Prozent der kardiovaskulären Todesursachen; im Jahr 2014 verstarben in Deutschland 65 000 Menschen am PHT (1), in der Schweiz sind es jährlich 8000 Personen. EKG-Untersuchungen aus den 90er-Jahren in den Niederlanden zeigen, dass bei 58 Prozent der Patienten bei prähospitalen Reanimationen eine Kammertachykardie oder Kammerflimmern und zu 42 Prozent eine Bradykardie/Asystolie vorlag (2). Die meisten ventrikulären Tachyarrhythmieepisodes spielen sich auf dem Boden einer strukturellen Herzerkrankung ab, meist einer ischämischen oder einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (3). Zudem gibt es einen Altersgipfel von median 70 Jahren, und männliche Patienten scheinen mit 70 bis 80 Prozent stärker betroffen zu sein (1). Ein kleiner Teil (ca. 10%) der Überlebenden eines PHT-Ereignisses weist ein strukturell unauffälliges Herz auf und hat eine hereditäre Arrhythmie.

### MERKSÄTZE

- ▶ Ein plötzlicher Herztod (PHT) entsteht in 58 Prozent der Fälle auf dem Boden einer ventrikulären Tachyarrhythmie.
- ▶ Bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq$  35 Prozent nach Myokardinfarkt oder Kardiomyopathie ist das Risiko erhöht. Es gibt diverse Risikomarker, die das individuelle PHT-Risiko in Zusammenschau mit einer eingeschränkten LVEF genauer definieren können.
- ▶ Als Primärprävention kommt u. a. ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) infrage, auch Patienten mit Z. n. überlebtem PHT sollten mit ICD versorgt werden.
- ▶ Eine optimale Herzinsuffizienztherapie mit RAAS-Blockade, Betablockade und SGLT2-Inhibition kann das PHT-Risiko senken.

### Sekundärprävention des PHT

Da dieser Artikel sich hauptsächlich mit der Prädiktion und (Primär-)Prävention des PHT befasst, soll dieser Aspekt nur kurz beleuchtet werden. Zur Sekundärprophylaxe des PHT steht die Defibrillatortherapie, auch bekräftigt in der neuen Leitlinienempfehlung der European Society of Cardiology (ESC), mit einer Klasse-IA-Empfehlung zur Verfügung (4). Eine definitive Defibrillatortherapie kann mit implantiertem transvenösen Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, ICD) erfolgen oder mit subkutanem Defibrillator (S-ICD). Dieser kann für junge Patienten, die potenziell einen Grossteil ihres Lebens mit Defibrillator verbringen werden, im Hinblick auf Revisionsoperationen, Batteriewechsel und mögliche Infektionsrisiken sinnvoll sein. Allerdings weist der extrakardiale S-ICD eine reine Schockfunktion auf, die Möglichkeit zur antibradykarden oder antitachykarden Stimulation besteht nicht. Dementsprechend gilt für dieses Gerät eine Klasse-IIa-B-Empfehlung (4) für ein ausgewähltes Patientenkollektiv.

### Primärprävention des PHT

Patienten nach akutem Myokardinfarkt oder mit ischämischer Kardiomyopathie, die 6 bis 12 Wochen nach Therapiebeziehungsweise Diagnosestellung und Initiierung einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF)  $\leq$  35 Prozent aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien. In den frühen Postinfarktstudien der 90er-Jahre (u. a. MADIT-II Studie) konnte ein signifikanter Überlebensvorteil der mit ICD geschützten Patienten mit einer relativen Risikoreduktion (RRR) von 33 Prozent im Vergleich zur konventionell medikamentösen Therapie verzeichnet werden (5). Daher besteht eine Klasse-I-Indikation zur Defibrillatortherapie, wenn die Patienten zusätzlich Herzinsuffizienzsymptome entsprechend NYHA-Klasse II–III (NYHA: New York Heart Association) aufweisen (4). Für Patienten ohne Herzinsuffizienzsymptome besteht eine Klasse-IIa-Empfehlung (4).

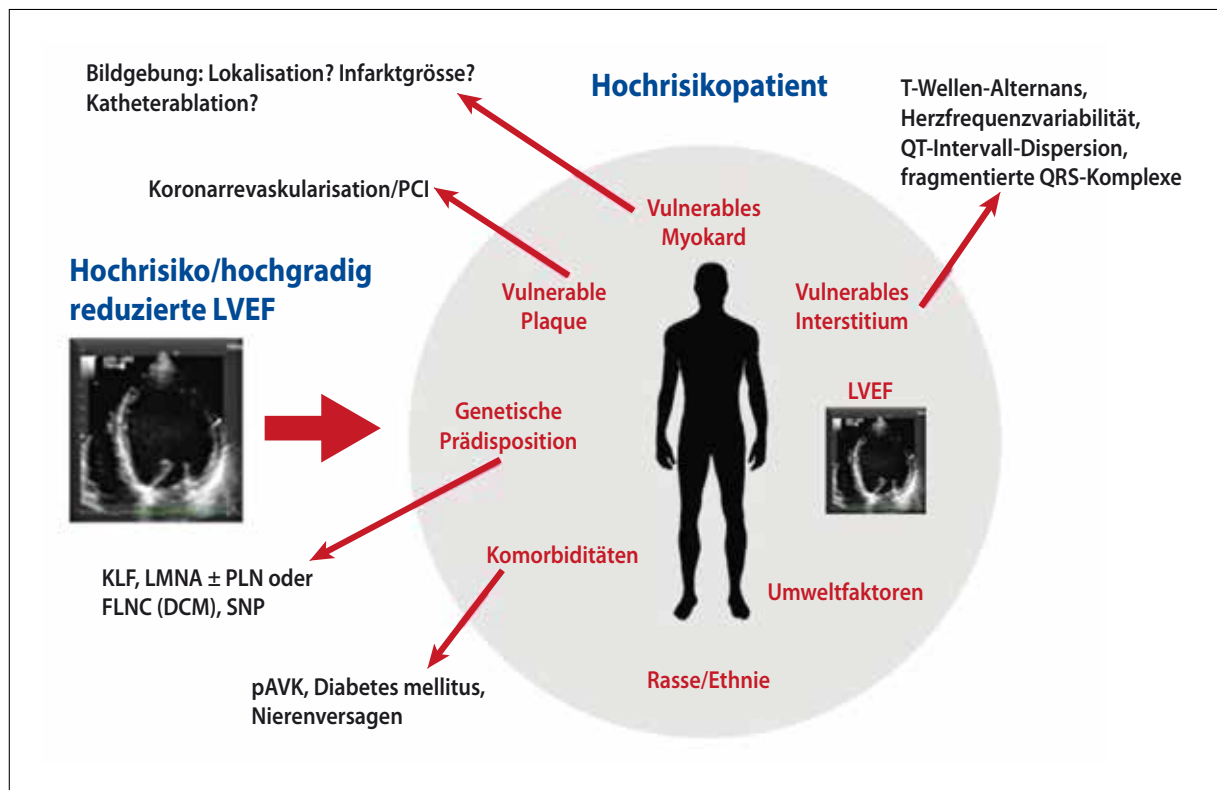


Abbildung: Identifikation des Hochrisikopatienten (PCI: perkutane Koronarintervention, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KLF: Kriippel-like factor, LMNA: Lamin A/C, PLN: Phospholamban, FLNC: Filamin C, DCM: dilatative Kardiomyopathie, SNP: single nucleotide polymorphism, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; mod. n. [19])

**Kasuistik:  
Ventrikuläre Tachykardie mit Synkopen**

Frau Weber, 37 Jahre, stellt sich in Ihrer Sprechstunde mit Platzwunde an der Schläfe vor und berichtet von einem Sturz in der Wohnung am vergangenen Abend. Sie kann sich daran erinnern, zum klingelnden Telefon geeilt zu sein, und fand sich dann, am Boden liegend und am Kopf blutend, wieder. Sie ist alleinerziehend, ihre Tochter schlief zu diesem Zeitpunkt schon. Auf Nachfrage berichtet sie, schon mehrmals synkopiert zu sein, so 1-mal beim Sport vor 2 Jahren und ausserdem während der Schwangerschaft. Eine angeordnete kardiologische Untersuchung zeigt echokardiografisch eine gute linksventrikuläre Pumpfunktion ohne Klappenvitien, das Oberflächen-EKG ist ebenso wie die Ergometrie und mehrere Langzeit-EKG-Untersuchungen unauffällig. Der Patientin wird daher ein Eventrekorder implantiert. 3 Monate nach Implantation stellt sie sich notfallmässig beim Kardiologen vor, da sie Palpitationen erlitten habe. Im EKG-Speicher zeigt sich eine monomorphe ventrikuläre Tachykardie mit einer Herzfrequenz von 195 Schlägen/min. In der Herz-MRT (Magnetresonanztomografie) ergibt sich plötzlich der Verdacht auf eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie/Kardiomyopathie (ARVC). Eine elektrophysiologische Untersuchung lehnt die Patientin ab. Sie stimmt allerdings der Implantation eines sekundärprophylaktischen Defibrillators (ICD) zu. Eine genetische Untersuchung bestätigt die ARVC, erstgradig Verwandte werden ebenfalls untersucht. Die Tochter, die Schwester und der Neffe der Patientin sind ebenfalls erkrankt.

**Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie/nicht antiarrhythmische Therapie**

Blickt man auf die letzten fast 30 Jahre Herzinsuffizienztherapie zurück, zeigt sich ein deutlich regredientes Mortalitätsrisiko durch die mittlerweile optimierten Therapieverfahren sowohl in der Device-Therapie (Defibrillator, kardiale Resynchronisationstherapie [CRT]), aber auch in der medikamentösen Therapie (6). Eine 2017 publizierte Studie, die 40 195 Patienten evaluierte, die in 12 Herzinsuffizienzstudien in einem Zeitraum von 19 Jahren eingeschlossen worden waren, ergab eine Abnahme des Risikos des PHT (unter optimaler Therapie) von 44 Prozent (6). Insbesondere der kardioprotektive Effekt in Verbindung mit Anti-Remodelling durch die Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) ist hier von grosser Bedeutung. In der RALES-Studie konnte eine Abnahme des kardial-arrhythmogenen Todes unter Spironolactontherapie von 29 Prozent verzeichnet werden (7), gemäss einer Subgruppenanalyse der PARADIGM-HF-Studie liess sich dieser Effekt für Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) auf 20 Prozent (relative Risikoreduktion, RRR) beziffern (8). Für SGLT-2-Inhibitoren (SGLT: sodium-glucose linked transporter) besteht zumindest bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ein antiarrhythmischer Effekt im Hinblick auf die Reduktion von atrialen und ventrikulären Arrhythmien (9). Die Betablockertherapie ist in der Primär- und Sekundärprävention des PHT mit einer RRR von > 40 Prozent elementar und nach wie vor die effektivste medikamentöse Therapie (10, 11). Die Meilensteinstudien der ICD-Therapie wurden hauptsächlich in den 90er-/Anfang der 2000er-Jahre publiziert und in

den letzten Jahren wissenschaftlich diskutiert. Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit primärprophylaktischer ICD-Indikation, bei denen ausschliesslich eine niedrige LVEF ( $\leq 35\%$ ) als Implantationskriterium herangezogen wurde (auf dem Boden der zuletzt gültigen ESC-Leitlinie von 2015), selten lebensrettende ICD-Schocks erfahren haben (17). Zudem sind diese Patienten potenziell letalen Komplikationen wie Materialversagen (Sondenbrüche, Batteriedefekte, Rückrufaktionen, Infektionen) ausgesetzt (18). Daher scheint eine hochgradig eingeschränkte LVEF als alleiniges Risikostratifikationsstool inadäquat zu sein.

#### Primärprävention bei Patienten mit nicht ischämischer Herzerkrankung

Die DANISH-Studie konnte als erste Studie bei 1116 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer nicht ischämischen Kardiomyopathie (NICM) und LVEF  $\leq 35$  Prozent zeigen, dass eine primärprophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit optimaler Herzinsuffizienztherapie (u. a. 60% CRT) keinen Überlebensvorteil erbrachte (12). Allerdings scheint ein altersabhängiger Unterschied zu bestehen, da jüngere Patienten ( $< 65$  Jahre) durch die Defibrillatorfunktion einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen (12). Dennoch zog diese Studie in die aktuelle Leitlinienempfehlung ein, und die Empfehlung zur primärprophylaktischen ICD-Implantation bei NICM-Patienten mit NYHA-II/III-Herzinsuffizienz-Symptomatik wurde auf eine Klasse-IIa-Empfehlung herabgesetzt (4). Vielmehr wurde betont, dass bei genau diesen Patienten die Grunderkrankung und das potenziell arrhythmogene Substrat genauer zu definieren seien, beispielsweise durch Herz-MRT-Untersuchungen (MRT: Magnetresonanztomografie), genetische Testung und elektrophysiologische Untersuchungen, und dass in der Zusammenschau der Risikofaktoren entsprechend entschieden werden sollte (4).

#### Wie kann der PHT-Hochrisikopatient identifiziert werden?

Eine Vielzahl von elektrophysiologischen Arbeitsgruppen befasst sich mit dieser Fragestellung, so auch unsere Gruppe. Sicher ist, dass eine hochgradig eingeschränkte LVEF – obwohl sie allein als Risikostratifikationsstool schwach ist – einen unabhängigen Risikomarker für das Erleiden eines kardial arrhythmogenen Herztodes darstellt. Daher sollte der klinische Ansatz sein, eine hochgradig eingeschränkte LVEF mit Hochrisikopatienten in Einklang zu bringen (vgl. *Abbildung*). Als Risikomarker dient beispielsweise eine vulnerable Plaque in den Koronararterien, die mit perkutaner Koronarintervention (PCI) kurativ behandelt werden könnte. Weiterhin könnte vulnerables Myokard mit nicht invasiven bildgebenden Verfahren wie der Herz-MRT-Untersuchung dargestellt werden. Die Präsenz von LGE (late gadolinium enhancement), der späten Kontrastmittelaufnahme, kann ein Hinweis auf inflammatorisch verändertes Myokard sein oder für Myokardnarben, die somit lokalisiert werden können und ggf. therapeutisch auch mit Katheterablation modifiziert und «elektrisch ausgeschaltet» werden können. Zudem kann das vulnerable Interstitium mittels EKG, Ergometrie und Langzeit-EKG-Diagnostik relativ genau charakterisiert werden. Risikomarker im Langzeit-EKG wie T-Wellen-Alternans, Herzfrequenzvariabilität, QT-Intervall-Dispersion oder die

Präsenz eines fragmentierten QRS-Komplexes im Ruhe-EKG zeigten sich in Untersuchungen als prognostisch relevant. Zudem sollte bei familiärer Prädisposition/positiver Familienanamnese für ein PHT-Ereignis unbedingt eine genetische Untersuchung bei entsprechend strukturell verändertem Herzen oder eindeutig auffälligen EKG-Befunden erwogen werden. In Zusammenschau dieser Risikofaktoren und in Gegenwart einer eingeschränkten LVEF kann ein Hochrisikopatient mit ICD-Therapie, medikamentöser Therapie und/oder Katheterablation effektiv vor dem PHT geschützt werden. Allerdings kann es auch sein, dass Patienten mit Hochrisiko-LV-Funktion relevante Komorbiditäten wie periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), terminale Nierenerkrankung mit Dialysepflicht oder Diabetes mellitus aufweisen. Bei jungen Patienten können dies zusätzliche Risikofaktoren für den PHT darstellen (13); bei hochbetagten Patienten sollte der Nutzen einer ICD-Implantation in dieser Konstellation ggf. kritisch erwogen werden.

#### Zukunftsmusik: Könnte ein PHT kurzfristig vorhergesagt werden?

Risikomarker, die auf lange Sicht ein Ereignis des PHT ggf. vorhersagen können, wurden nun ausführlich diskutiert. In der Oregon Unexpected Death Study zeigte sich, dass 50 Prozent der Middle-Agers Warnsymptome vor dem letalen Ereignis hatten. Sinnigerweise wiesen jene ein 6-fach besseres Überleben auf, die aufgrund dieser Symptome einen Notruf absetzten (14). Auch zeigten Untersuchungen aus unseren Arbeitsgruppen, dass in einer weiblichen Population von Myokardinfarktüberlebenden, geschützt mit tragbarem (wearable) Defibrillator (WCD), die Aktivität – gemessen in täglicher Schrittzahl – im Schnitt 16 Tage vor Erleiden eines rettenden WCD-Schocks signifikant abnahm (15). Zudem konnten wir feststellen, dass Patientinnen vor WCD-Schock-Abgabe schon 1 Woche zuvor deutlich höhere nächtliche Herzfrequenzen hatten als Patientinnen, die keinen WCD-Schock erleiden (16).

So hoffen wir, in Zukunft mit Hilfe der sogenannten «wearables» (Smartwatches, Smartphone-Apps, WCD usw.) und unter Nutzung von Big Data weitere Erkenntnisse zu gewinnen, um den PHT besser vorherzusagen und verhindern zu können. ▲

Julia W. Erath  
Felix Operhalski  
Florian Hecker  
Reza Wakili  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Zentrum der Inneren Medizin III  
Kardiologie/Elektrophysiologie  
D-60590 Frankfurt a. M.

Interessenlage: Julia W. Erath gibt an, Beraterhonorare von Zoll Medical sowie Reiseunterstützung von Abbott Medical zu erhalten. Sie war Fellow des Herzrhythmus Fellowships von Boston Scientific. Alle anderen Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Dieser Artikel erschien erstmals in «doctors today» 2/23. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.

## Literatur:

1. Martens E et al.: Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. *Europace*. 2014;16(12):1752-1758.
2. de Vreede-Swagemakers JJ et al.: Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1500-1505.
3. Cupples LA et al.: Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation*. 1992;85(1 Suppl):111-118.
4. Zeppenfeld K et al.: 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.
5. Moss AJ et al.: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-883.
6. Shen L et al.: Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1794-1795.
7. Pitt B et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717.
8. Desai AS et al.: Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1990-1997.
9. Fernandes GC et al.: Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: a meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. 2021;18(7):1098-1105.
10. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
11. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-2007.
12. Køber L et al.: Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221-1230.
13. Docherty KF et al.: Predictors of sudden cardiac death in high-risk patients following a myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):848-855.
14. Marijon E et al.: Warning symptoms are associated with survival from sudden cardiac arrest. *Ann Intern Med*. 2016;164(1):23-29.
15. Burch AE et al.: Decline in physical activity in the weeks preceding sustained ventricular arrhythmia in women. *Heart Rhythm*. 2020;17(4):283-287.
16. Erath JW: P2281, presented at ESC congress 2019, Paris
17. Bergau L et al.: Predictors of mortality and ICD shock therapy in primary prophylactic ICD patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186387.
18. Kirkfeldt RE et al.: Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1186-1194.
19. Chugh SS: Sudden cardiac death in 2017: spotlight on prediction and prevention. *Int J Cardiol*. 2017;237:2-5.