

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Evaluierung der Sicherheit der kurzfristig unterbrochenen Therapie
mit Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran hinsichtlich
Blutungskomplikationen nach CIED-Implantationen oder ähnlichen
Prozeduren, im Vergleich zu Phenprocoumon

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Khairi Ben Ltaief
Aus Kelibia - Tunesien

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungen	VIII
Zusammenfassung	X
Summary	XII
1 Einleitung	1
1.1 Kardiale implantierbare elektronische Devices (CIED).....	1
1.1.1 Schrittmacher: Überblick und Indikationen.....	1
1.1.2 Schrittmachersysteme	2
1.1.2.1 Aufbau und Funktion.....	2
1.1.2.2 Einkammerschrittmacher	2
1.1.2.3 Zweikammerschrittmacher	3
1.1.3 Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD).....	3
1.1.3.1 Indikationen	3
1.1.3.2 Funktionsweise der ICD's.....	4
1.1.4 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)	5
1.2 Orale Antikoagulanzen.....	6
1.2.1 Indirekte Antikoagulanzen: Phenprocoumon und Warfarin.....	6
1.2.2 Direkte orale Antikoagulanzen	6
1.3 Perioperatives Management der Antikoagulation bei CIED-Implantationen	7
1.3.1 Vitamin-K-Antagonisten und CIED.....	7
1.3.2 DOAC und CIED	8
1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit	14
2 Methoden.....	15
2.1 Datenbasis / Patientenkollektiv.....	15
2.2 Management der Antikoagulation.....	16
2.3 Intraoperatives Management	16
2.4 Postoperatives Management	17
2.5 Komplikationen	17
2.6 Statistik.....	18

2.7	Ethische Aspekte.....	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Baseline-Charakteristika	20
3.1.1	Demographische Eigenschaften	21
3.1.2	Perioperative Patienten-Charakteristika	21
3.1.3	Komorbiditäten	22
3.1.4	Perioperative Charakteristika	24
3.1.4.1	Art des Eingriffes und Operationsdauer	24
3.1.4.2	Art des aktiven Aggregats.....	25
3.2	Komplikationen	27
3.2.1	Major Blutungskomplikationen	27
3.2.2	Major thromboembolische Ereignisse	29
3.2.3	Minor Blutungskomplikationen	29
3.2.4	Andere Komplikationen	32
4	Diskussion	35
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	35
4.2	Einordnung der Studienergebnisse in den aktuellen Forschungsstand	36
4.2.1	Die sichere Anwendung von DOAC's	36
4.2.2	Perioperative Antikoagulation bei S-ICD.....	38
4.2.3	Vergleiche der verschiedenen DOAC's und VKA's.....	39
4.2.3.1	Vergleich Dabigatran versus VKA's.....	39
4.2.3.2	Vergleich Rivaroxaban versus VKA's	40
4.2.3.3	Vergleich Apixaban versus VKA's	41
4.2.3.4	Vergleich Dabigatran versus Rivaroxaban	41
4.3	Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen.....	42
4.3.1	Einfluss der Patientencharakteristika auf die Rate der perioperativen Komplikationen	42
4.3.2	Thrombozytenaggregationshemmer	43
4.3.3	Art des Eingriffes und perioperative Komplikationsrate	44
4.3.4	Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Entwicklung von Hämatomen ..	45
4.4	Prävention postoperativer Hämatome	46
4.4.1	Adrenalinlösungen.....	47
4.4.2	D-Stat Flowable Hemostat TM	47
4.4.3	Fibrinlösung	48
4.4.4	PerClot [®]	48
4.4.5	Tranexamsäure	49
4.4.6	Oxydierte regenerierte Zellulose.....	49

4.4.7	Vakuumdrainage	50
4.4.8	Kompressionssysteme	51
4.5	Limitationen.....	52
4.6	Schlussfolgerung.....	53
5	Quellen.....	54
	Eidesstattliche Versicherung.....	XIV
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	XVI
	Lebenslauf.....	XVII
	Publikationsliste	XIX
	Dankaussagung	XX

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Patientengruppen	20
Abbildung 2: Übersicht Major Blutungskomplikationen	27
Abbildung 3: Diagramm Major Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen.....	28
Abbildung 4: Übersicht Minor Blutungskomplikationen	30
Abbildung 5: Diagramm Minor Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen.....	31
Abbildung 6: Übersicht andere Komplikationen	32
Abbildung 7: Diagramm andere Komplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Der aktualisierte NBG-Code von 2002 nach Bernstein et al. (19)	2
Tabelle 2: Übersicht klinische Studien der Antikoagulationsstrategien, bei Patienten, die eine CIED-Intervention bekommen haben	13
Tabelle 3: Demographische Eigenschaften der VKA- und DOAC-Gruppe.....	21
Tabelle 4: Demographische Eigenschaften der VKA-Gruppe und der 3 DOAC-Gruppen.....	21
Tabelle 5: Perioperative Patienten-Charakteristika in der Phenprocoumon- und DOAC- Gruppe	22
Tabelle 6: Perioperative Patienten-Charakteristika der VKA-Gruppe und der 3 DOAC- Gruppen	22
Tabelle 7: Komorbiditäten in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe	23
Tabelle 8: Komorbiditäten in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen.....	24
Tabelle 9: Art des Eingriffs und Operationsdauer in der Phenprocoumon- und DOAC- Gruppe	25
Tabelle 10: Art des Eingriffes und Operationsdauer in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen	25
Tabelle 11: Art des aktiven Aggregats in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe.....	26
Tabelle 12: Art des aktiven Aggregats in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC- Gruppen	26
Tabelle 13: Major Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe	27
Tabelle 14: Major Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen	29
Tabelle 15: Minor Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe	30
Tabelle 16: Minor Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC- Gruppen	31

Tabelle 17: Andere Komplikationen in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe.....	32
Tabelle 18: Andere Komplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC- Gruppen	34

Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AHA	The American Heart Association
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Antitachykarde Stimulation, aus dem Englischen: Antitachycardia Pacing
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
BPEG	The British Pacing and Electrophysiology Group
bzw.	Beziehungsweise
CCM	Kardiale Kontraktilitätsmodulation
CIED	Aus dem Englischen: Cardiac Implantable Electronic Devices
cm	Zentimeter
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale-Resynchronisationstherapie-Defibrillator
CRT-P	Kardiale-Resynchronisationstherapie-Pacemaker
DAPT	Aus dem Englischen: Dual Antiplatelet Therapy. Duale antithrombozytäre Therapie
DOAC	Direkte orale Antikoagulanzen, nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICD	Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren
INR	International normalized Ratio
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie

LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
min	Minuten
ml/min	Milliliter pro Minute
ms	Millisekunden
n.a.	Nicht anwendbar
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
NASPE	The North American Society of Pacing and Electrophysiology
NBG-Code	NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code
NMH	Niedermolekulares Heparin
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
ORBIT-AF	Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SA-Block	Sinuatritaler Block
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
S-ICD	Subkutaner ICD
SSS	Sick Sinus Syndrome
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VT	Ventrikuläre Tachykardie
z. B.	Zum Beispiel

Zusammenfassung

Einleitung:

Weltweit werden jährlich mehr als 1,25 Millionen Schrittmacher und 410.000 ICD's implantiert. Ein großer Teil der Patienten, die sich der Implantation eines kardialen implantierbaren elektronischen Devices (CIED), Aggregataustausches oder ähnlichen Prozeduren unterziehen, werden antikoaguliert. Die Sicherheit der perioperativen kontinuierlichen Gabe von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wurde in mehreren Studien untersucht und im Vergleich zur Bridging-Strategie mit Heparin bevorzugt. Das perioperative Management der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran war zum Zeitpunkt des Aufkommens der DOAC's nicht klar definiert. Ziel dieser retrospektiven Analyse ist die Evaluation der Sicherheit der kurzfristig unterbrochenen perioperativen Einnahme von DOAC's. Dies erfolgte mittels Vergleiches der direkten oralen Antikoagulanzen Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran und den VKA's hinsichtlich des Auftretens perioperativer Blutungskomplikationen.

Methoden:

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 529 Patienten eingeschlossen, die eine CIED-Implantation, einen Aggregataustausch oder ähnliche Prozeduren erhielten.

Die Aufteilung der Patienten erfolgte in 4 Gruppen. In Abhängigkeit der eingenommenen Präparate erfolgte die Zuteilung in die VKA-Gruppe (n = 223), die Apixaban-Gruppe (n = 148), die Rivaroxaban-Gruppe (n = 93) und die Dabigatran-Gruppe (n = 65).

Die perioperativen Komplikationen wurden in folgende Gruppen eingeteilt: Major Blutungskomplikationen (Transfusionsbedürftige Hämatome, Hämatome mit verlängerter Hospitalisierungszeit oder stationärer Wiederaufnahme, Hämatome mit Taschenrevision, Hämatothorax, Perikardtampnade), Major thromboembolische Ereignisse (TIA, Schlaganfall, TVT, LAE), Minor Blutungskomplikationen (Perikarderguss ohne Drainage, Hämatome mit Pausierung der Antikoagulation, Hämatome mit verlängerter antibiotischer Therapie) sowie andere Komplikationen (Pneumothorax mit und ohne Notwendigkeit einer Drainagenversorgung, Explantation wegen Device-Infektion, Sondendislokation, Nahtdehiszenz).

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 529 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters, des CHA₂DS₂-VASc-Scores (4 [3;5], p = 0,075) und des HAS-BLED-Scores (2 [2;3], p = 0,071).

In der gesamten Studienpopulation wurden 20 Major Blutungskomplikationen (3,8%), die vor allem durch eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes (3,2%) bedingt waren, beobachtet. Es wurden 24 Minor Blutungskomplikationen (4,5%) dokumentiert. So zeigte der Vergleich der VKA-Gruppe mit den DOAC-Gruppen keine statistischen Unterschiede bezüglich des Auftretens von Major oder Minor Blutungskomplikationen.

Die Auswertung der Major Blutungskomplikationen ergab einen Patienten (0,7%) in der Apixaban-Gruppe, der bedingt durch ein Hämatom eine Bluttransfusion benötigte. Die Revision eines Taschenhämatoms benötigte ein Patient (0,4%) der VKA-Gruppe und in der Rivaroxaban-Gruppe erlitt ein Patient (1,1%) einen Hämatothorax.

Bezüglich der Minor Blutungsereignisse hatten 9 Patienten (1,7%) Hämatome mit Notwendigkeit des Absetzens der Antikoagulation und 12 Patienten (2,3%) Hämatome mit verlängerter Antibiotikatherapie. Perikardergüsse ohne Notwendigkeit einer Perikardiozentese wurden jeweils bei einem Patienten in der VKA- (0,4%), Rivaroxaban- (1,1%) und Dabigatran-Gruppe (1,5%) dokumentiert.

Hämatome mit Unterbrechung der Antikoagulation hatten 3 Patienten (2%) in der Apixaban-, 2 Patienten (2,2%) in der Rivaroxaban- und 1 Patient (1,5%) in der Dabigatran-Gruppe im Vergleich zu 3 Patienten (1,3%) in der VKA-Gruppe.

Insgesamt zeigte sich eine homogene Verteilung der Minor Blutungskomplikationen auf die verschiedenen Antikoagulationsgruppen.

Thromboembolische Ereignisse wurden nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Der Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen bei Patienten, die sich der Implantation eines CIED oder ähnlichen Prozeduren unterziehen, zeigte im Vergleich zu den VKA's kein höheres Risiko für schwere Blutungen oder ischämische Komplikationen.

Summary

Background:

Worldwide, more than 1,25 million pacemakers and 410.000 ICD's are implanted each year. A large proportion of patients undergoing implantation of cardiac implantable electronic devices (CIED), aggregate replacement or similar procedures are anticoagulated. Various trials have already shown that continuous vitamin K antagonists (VKA) therapy in patients undergoing CIED implantation is safer than using a bridging strategy with heparin. The aim of this study is to evaluate the safety of minimally interrupted perioperative DOAC therapy by comparing DOAC's with VKA's for the occurrence of perioperative bleeding complications.

Methods:

529 consecutive patients who underwent a CIED implantation, generator change or similar procedures at our institution were evaluated in this retrospective analysis. Patients were divided into 4 groups on the basis of the oral anticoagulation: VKA group (n = 223), apixaban group (n = 148), rivaroxaban group (n = 93) and dabigatran group (n = 65). Postoperative complications were classified into the following groups: major bleeding complications (hematomas requiring blood transfusion, prolonged hospitalization or hospital readmission, pocket revision, hemothorax, pericardial tamponade), major thromboembolic events (TIA, stroke, deep vein thrombosis, pulmonary embolism), minor bleeding complications (pericardial effusion without drainage, hematoma requiring interruption of anticoagulation, hematoma with prolonged antibiotic therapy) and other complications (pneumothorax with or without drainage, explantation for device infection, lead dislocation, suture dehiscence).

Results:

A total of 529 patients were included in the study.

The patients did not differ significantly in regard to CHA₂DS₂-VASc score (4 [3;5]; p = 0,075) and HAS-BLED score (2 [2;3]; p = 0,071). 20 major bleedings (3,8%) and 24 minor bleedings (4,5%) were documented. No thromboembolic event occurred in this population. There were no statistical differences in major or minor bleeding complications between the two groups. One apixaban patient (0,7%) had a hematoma with blood transfusion. 17 patients (3,2%) had a prolonged hospital stay because of a hematoma. One patient (0,4%) had a pocket revision because of a hematoma (VKA group). One patient (rivaroxaban) had a hemothorax (1,1%).

Minor bleeding events included 9 hematomas with discontinuation of anticoagulation (1,7%) and 12 hematomas with prolonged antibiotic therapy (2,3%). One pericardial effusion was documented in the VKA (0,4%), rivaroxaban (1,1%) and dabigatran group (1,5%) with no need for pericardiocentesis. Hematomas with need for discontinuation of anticoagulation occurred in 3 Patients (2%) in the apixaban group, in 2 Patients (2,2%) in the rivaroxaban group and in 1 Patient (1,5%) in the dabigatran group, compared to 3 Patients (1,3%) in the VKA group. Overall minor bleeding complications were homogeneously distributed between the anticoagulation groups.

Conclusion:

The use of direct oral anticoagulants in patients undergoing CIED implantation or similar procedures poses no higher risk of severe bleeding or ischemic complications compared to VKA.

1 Einleitung

Die Verwendung von kardialen implantierbaren elektronischen Devices (CIED) - namentlich permanente Schrittmacher, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) und kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat in den letzten Jahren zugenommen. Dies ist vor allem auf die Ausweitung der Indikationen und die steigende Lebenserwartung zurückzuführen (1-4). Weltweit werden mehr als 1,25 Millionen Schrittmacher und 410.000 ICD's jährlich implantiert (5). Diese stetig steigende Zahl von CIED-Implantationen führt zum vermehrten Auftreten von postoperativen Komplikationen, die mit erhöhten Kosten, steigender Morbidität und Mortalität assoziiert sind (6-9). Mehrere Studien konnten zeigen, dass zwischen 14% und 35% der Träger von CIED's eine langfristige orale Antikoagulation aufgrund von Indikationen wie zum Beispiel Vorhofflimmern oder mechanischem Klappenersatz erhielten (10-14). Laut einer dänischen Studie erlitten bis zu 9,5% der Patienten mindestens eine postoperative Komplikation und besitzen ein höheres Risiko für postoperative Blutungen (15).

1.1 Kardiale implantierbare elektronische Devices (CIED)

1.1.1 Schrittmacher: Überblick und Indikationen

Herzschrittmacher sind elektrische Geräte, die das Herz mit elektrischen Impulsen stimulieren, um einen normalen Herzschlag aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen (16). Es wird zwischen passageren und permanenten Schrittmachern unterschieden. Für die vorliegende Arbeit sind jedoch nur permanente Schrittmacher relevant.

Die häufigsten Indikationen für die Implantation eines permanenten Schrittmachers sind eine Sinusknoten-Dysfunktion, ein hochgradiger oder symptomatischer atrioventrikulärer Block (AV-Block) oder das symptomatische bradykarde Vorhofflimmern (17, 18). Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 73.044 Schrittmacher implantiert, davon entfielen 36.419 (49,9%) auf höhergradige AV-Blockierungen, 23.711 Implantationen (32,5%) auf ein Sick-Sinus-Syndrom (SSS) und 9.282 Implantationen (12,7%) auf ein symptomatisches bradykardes Vorhofflimmern (17).

Die North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) und die British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) entwickelten gemeinsam den NBG-Code (NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code), welcher die Eigenschaften des Gerätes beschreibt (19). Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Der aktualisierte NBG-Code von 2002 nach Bernstein et al. (19)

Position	I	II	III	IV	V
	Stimulationsort	Ort der Signalwahrnehmung	Reaktion	Frequenzadaptierung	Multifokale Stimulation
	0: Keine A: Atrium V: Ventrikel D: Dual (A+V)	0: Keine A: Atrium V: Ventrikel D: Dual (A+V)	0: Keine I: Inhibierung T: Triggerung D: Dual (I+T)	0: Keine R: Frequenzadaptierung vorhanden	0: Keine A: Atrium V: Ventrikel D: Dual (A+V)

Der erste Buchstabe bezeichnet den Stimulationsort und der zweite Buchstabe den Ort der Signalwahrnehmung. Es werden folgende Symbole verwendet: A = Atrium, V = Ventrikel sowie D = Dual für Atrium und Ventrikel. Der dritte Buchstabe bezeichnet die Betriebsart. Hier werden T = Triggerung, I = Inhibierung und D = Dual für Kombination aus Triggerung und Inhibierung unterschieden. Bei T = Triggerung wird das Myokard vom Schrittmacher nur dann stimuliert, wenn am Ort der Signalwahrnehmung eine Eigenaktivität registriert wird. Bei I = Inhibierung wird das Myokard permanent vom Schrittmacher mit einer bestimmten Frequenz stimuliert, registriert dieser jedoch eine Eigenaktivität des Herzens, wird die Impulsabgabe am Stimulationsort gehemmt. D = Dual, kombiniert nun die Triggerung und die Inhibierung.

Der vierte Buchstabe gibt Auskunft darüber, ob beim Schrittmacher eine Frequenzadaptierung vorhanden ist (R) oder nicht (0).

1.1.2 Schrittmachersysteme

1.1.2.1 Aufbau und Funktion

Ein Schrittmacher besteht aus dem Aggregat und den einliegenden Sonden. Das Aggregat beinhaltet eine Batterie und einen Impulsgenerator. Die einliegenden Sonden sind isolierte Drähte, welche am proximalen Ende mit dem Aggregat verbunden und mit dem distalen Ende im Myokard verankert sind (20).

1.1.2.2 Einkammerschrittmacher

Der Einkammerschrittmacher besteht aus dem Aggregat sowie einer Sonde, welche im Atrium oder im Ventrikel befestigt wird.

Die Platzierung der Sonde erfolgt beim **AAI-Schrittmacher** im rechten Atriummyokard. Die atriale Stimulation wird bei Patienten mit isolierter Sinusknotenfunktionsstörung (SSS) und intakter AV-Überleitung verwendet (21). Diese Art von Schrittmacher hat den Vorteil, dass sie weitestgehend die physiologische Erregung im Herzen initiiert. Allerdings wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen, einen DDD-Schrittmacher einzusetzen, da viele Patienten mit SSS eine atrioventrikuläre Leitungsstörung im weiteren Verlauf entwickeln (18).

Im Falle des **VVI-Schrittmachers** wird die Sonde im rechten Ventrikelmyokard eingesetzt. Dort erfolgen die Wahrnehmung und die Stimulation. Die Stimulation wird durch eine herzeigene Ventrikelaktion inhibiert.

1.1.2.3 Zweikammerschrittmacher

Der Zweikammerschrittmacher besitzt eine Sonde im rechten Vorhof und eine im rechten Ventrikel. Im **DDD-Modus** kann der Schrittmacher die Eigenaktivität des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels messen und beide stimulieren. Zweikammerschrittmacher besitzen mehrere programmierbare Modi, die entsprechend des Bedarfes des Patienten ausgewählt werden. Indikationen sind sowohl Erkrankungen des Sinusknotens als auch des AV-Knotens (13).

Moderne Zweikammerschrittmacher verfügen über die Fähigkeit, automatisch in einen anderen Modus umzuschalten (Mode-Switching) (22). Diese Funktion kann, je nach klinischer Situation aktiviert oder deaktiviert werden. Sollte der Patient eine paroxysmale atriale Tachyarrhythmie entwickeln, würde der Ventrikel, für die Dauer der Arrhythmie, mit der maximal programmierten Frequenz stimuliert werden und zu ungewünschter klinischer Symptomatik führen. Bei der automatischen Modusumschaltung erfolgt die automatische, selbstständige Umprogrammierung des Schrittmachers in einen Modus, der die atriale Eigenfrequenz nicht mehr berücksichtigt (z.B. VVI, DDI oder DVI). Wenn die detektierte atriale Frequenz wieder unter die Modusumschaltsschwelle fällt und ein physiologischer Rhythmus wiederhergestellt ist, kehrt der Stimulationsmodus automatisch zur ursprünglichen Programmierung zurück (23).

1.1.3 Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)

1.1.3.1 Indikationen

Die Empfehlung zur Implantation eines ICD's, im Sinne einer **Primärprävention**, wird bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie empfohlen, die trotz optimaler medikamentöser Therapie, weiterhin einem hohen Risiko für ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern ausgesetzt sind. Laut den Empfehlungen der Leitlinie zur primärprophylaktischen ICD-Implantation bei ischämischer Kardiomyopathie kann eine ICD-Implantation erfolgen, da sich eine signifikante Reduktion der Letalität von 20% auf 14% bei Patienten mit primärprophylaktischer ICD-Therapie plus medikamentöser Therapie im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie zeigte (24) (25). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine ICD-Therapie die Gesamtmortalität um 23%, bei Patienten mit NYHA Klasse II oder III mit einer LVEF ≤ 35 % im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie mit Amiodaron oder Placebo senkt (11).

Die primärprophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit $LVEF \leq 35\%$ mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie wird kontrovers diskutiert.

So konnte die SCD-HeFT-Studie eine Senkung der Mortalität nach primärprophylaktischer ICD-Implantation, sowohl bei Patienten mit ischämischer als auch bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie nachweisen (11). Mehrere Metaanalysen konnten die Senkung der Gesamtmortalität bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie bestätigen (26-28).

Die DANISH Studie konnte, im Gegensatz dazu, keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie und einer $LVEF \leq 35\%$ im Vergleich zu medikamentöser Therapie zeigen (29). Trotzdem wird bei einer dilatativen Kardiomyopathie eine primärprophylaktische ICD-Implantation in den aktuellen Leitlinien mit einer Klasse IIa Empfehlung empfohlen (30).

Eine **sekundärpräventive** Implantation eines ICD wird bei Patienten, die bereits einen Herzstillstand oder lebensbedrohliche Arrhythmien überlebt haben, durchgeführt (31). Bei Auftreten einer ventrikulären Tachykardie innerhalb von 48 Stunden nach einem akuten Myokardinfarkt ist keine Indikation für eine ICD-Therapie gegeben (30).

1.1.3.2 Funktionsweise der ICD's

Es werden 3 verschiedene Funktionsweisen unterschieden.

Antitachykarde Stimulation (=Antitachycardia pacing = ATP)

Ventrikuläre Tachykardien, insbesondere Reentry-Tachykardien, die mit einer Narbe aus einem früheren Myokardinfarkt verbunden sind, können mittels ICD beendet werden, indem der Ventrikel mit einer höheren Frequenz als die Tachykardie stimuliert wird. Hierbei generiert der ICD einen Impuls, der ein Segment depolarisiert und somit eine Reentry-Tachykardie beendet, da der Reentry-Kreis auf ein refraktäres Segment trifft und somit unterbrochen wird (32).

Kardioversion / Defibrillation

Ist eine Terminierung der ventrikulären Tachykardie oder des Kammerflimmerns nach einer festgelegten Anzahl an ATP nicht erfolgt, wird ein Schock abgegeben. Der Schock kann synchronisiert also R-Zacken getriggert im Falle einer Kardioversion oder als Defibrillation erfolgen (33).

Antibradykarde Stimulation

Jeder implantierbare Kardioverter-Defibrillator beinhaltet grundsätzlich, je nach Anzahl der Sonden, die entsprechenden Funktionen eines Herzschrittmachers. Der Schrittmacheranteil des Einkammer-ICD kann somit auch im VVI/VVI-R-Modus arbeiten. Der Schrittmacheranteil des

Zweikammer-ICD kann, durch 2 liegende Sonden, zusätzlich im DDD-Modus programmiert werden (33).

Seit einigen Jahren steht der subkutan implantierbare Kardioverter-Defibrillator (S-ICD) zur Verfügung. Das Aggregat wird in einer subkutanen Tasche linksthorakal zwischen der vorderen und der mittleren Axillarlinie implantiert. Die Elektrode wird nicht transvenös im rechten Ventrikel implantiert, sondern subkutan linksparasternal positioniert (34). Dieser eignet sich insbesondere für Patienten, die ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen, wie systemische Infektionen, Elektrodendyslokationen und Unmöglichkeit der transvenösen Elektrodenimplantation haben.

Nach neuesten Erkenntnissen ist ein S-ICD, dem konventionellen ICD mit transvenösen Elektroden, in Bezug auf die Häufigkeit von inadäquaten Schockabgaben und gerätebezogenen Komplikationen nicht unterlegen (35). Einschränkungen gelten für Patienten, die eine antitachykarde Stimulation, eine antibradykarde Stimulation oder eine kardiale Resynchronisationstherapie benötigen (35).

1.1.4 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Bei Patienten mit therapierefraktärer Herzinsuffizienz, einer LVEF von $\leq 35\%$ und komplettem Linksschenkelblock (LSB) findet sich eine asynchrone Ventrikelkontraktion. In diesem Falle besteht die Möglichkeit einer CRT-Implantation, bei der eine dritte Sonde über den Koronarsinus bis zur lateralen oder posterolateralen Wand des linken Ventrikels implantiert wird. Die intraventrikuläre bzw. interventrikuläre Asynchronität wird beseitigt und eine nahezu physiologische, synchrone Erregung beider Ventrikel wiederhergestellt, mit der Folge einer verbesserten LVEF (36).

In diesem Falle konnten mehrere Studien zeigen, dass Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und vorhandener CRT-Indikation von einer biventrikulären Stimulation profitieren, da diese zu einer Symptomverbesserung und Reduktion von Morbidität und Mortalität führt (36, 37).

Funktionell wird zwischen einem CRT-D (Defibrillator mit kardialer Resynchronisationstherapie) und einem CRT-P (Schrittmacher mit kardialer Resynchronisationstherapie) unterschieden. Die bedeutendste Indikation für eine CRT-D-Implantation ist eine hochgradig eingeschränkte LVEF $< 35\%$ mit ICD-Indikation sowie ein erhaltener Sinusrhythmus mit bestehendem LSB und einer QRS-Dauer ≥ 150 ms (38).

1.2 Orale Antikoagulanzen

Aktuell stehen 2 Arten von oralen Antikoagulanzen zur Verfügung. Die direkten Antikoagulanzen interagieren direkt mit den Gerinnungsfaktoren, während die indirekten Antikoagulanzen, die Biosynthese von Gerinnungsfaktoren inhibieren (39).

Vorhofflimmern, tiefe Beinvenenthrombose (TVT), Lungenarterienembolie (LAE) und mechanischer Herzklappenersatz sind die wichtigsten Indikationen für eine OAK (40).

Die direkten Antikoagulanzen haben allerdings keine Zulassung für die mechanischen Klappenimplantate und für das valvuläre Vorhofflimmern (41, 42).

1.2.1 Indirekte Antikoagulanzen: Phenprocoumon und Warfarin

Phenprocoumon und Warfarin sind Cumarin-Derivate und hemmen die Vitamin-K-abhängige Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber (Vitamin-K-Antagonisten: VKA). Sie hemmen die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und somit die Regenerierung von Vitamin-K-Hydrochinon, das die posttranslatorische γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X ermöglicht (39). Die neu synthetisierten Gerinnungsfaktoren sind nicht mehr in der Lage Calcium zu binden und können daher an ihrem eigentlichen Wirkungsort nicht wirken (43).

Warfarin ist der am häufigsten eingesetzte VKA in den USA, während in Deutschland eher Phenprocoumon üblich ist. Derzeit werden schätzungsweise 1.000.000 Patienten in Deutschland mit Phenprocoumon behandelt (44, 45). Der hauptsächliche Unterschied liegt in der Halbwertszeit, die bei Phenprocoumon bis zu 150 Stunden erreichen kann, während Warfarin eine Halbwertszeit von 40 Stunden besitzt (46). Die Dosierung der VKA's wird je nach Indikation angepasst und durch die Bestimmung der INR (International normalized Ratio) kontrolliert. So werden bei Patienten mit einem Vorhofflimmern Werte zwischen 2 bis 3 und bei Patienten mit mechanischen Herzklappen Werte von bis 3,5 angestrebt (47, 48).

1.2.2 Direkte orale Antikoagulanzen

Seit mehreren Jahren stehen, neben den VKA's, die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) zur Verfügung. Die Einteilung erfolgt in **direkte reversible Faktor-Xa-Inhibitoren** wie Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban sowie die **direkten reversiblen Thrombininhibitoren** wie Dabigatran (49).

Wesentliche Vorteile der DOAC's sind die kürzere Halbwertszeit und die geringere Anzahl von Interaktionen mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten im Vergleich zu den VKA's. Sie bedürfen in der Regel keiner regelmäßigen Kontrolle der Gerinnungsparameter und sind somit besser steuerbar. Eine Metaanalyse, die 13 randomisierte Studien mit über 100.000 Patienten umfasste, konnte eine niedrigere Inzidenz von DOAC-assoziierten Blutungen im Vergleich zu VKA's zeigen (50). Die aufgezeigte Sterblichkeitsrate an schweren Blutungen bei

Einnahme von DOAC's betrug 7,6% im Vergleich zu 11% bei der Einnahme von Warfarin (50).

Die Zulassungsstudien der DOAC's kamen zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf die Gesamtmortalität und die Inzidenzen von Blutungen (51-54). Im Gegensatz dazu zeigte eine Metaanalyse aus dem Jahre 2014 eine erhöhte Inzidenz an gastrointestinalen Blutungen während der Einnahme von DOAC's im Vergleich zu der Einnahme von Warfarin. Allerdings traf dies nicht für die Einnahme von Apixaban zu (55).

1.3 Perioperatives Management der Antikoagulation bei CIED-Implantationen

1.3.1 Vitamin-K-Antagonisten und CIED

Im Hinblick auf perioperative Blutungskomplikationen nach CIED-Implantation, haben verschiedene Studien bereits gezeigt, dass eine kontinuierliche perioperative Warfarin-Therapie sicherer ist als ein Bridging mit Heparin (56-60).

Die wichtigste Studie in diesem Zusammenhang stellt die multizentrische, einfach verblindete, kontrolliert randomisierte BRUISE-CONTROL-I-Studie aus dem Jahr 2013 dar, in der ein Vergleich zwischen einer Heparin-Bridging-Strategie und einem fortgesetzten VKA-Regime bei 681 Patienten, die ICD- oder Schrittmacher-Implantationen bekommen haben, angestrebt wurde (60). Die Patienten wurden aufgrund eines erhöhten Thromboembolierisikos (> 5% pro Jahr) bei mechanischem Klappenersatz, Vorhofflimmern- oder -flattern mit einem CHA2DS2-VASc-Score > 2, venösen Thromboembolien in den letzten 3 Monaten und schweren Thrombophilien antikoaguliert. Die OAK im Bridging-Arm wurde 5 Tage vor dem Eingriff pausiert und 1 Tag danach wieder begonnen. In der Zwischenzeit erfolgte eine Antikoagulation mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin. Im OAK-Arm wurde die Antikoagulation mit VKA mit einem Ziel-INR-Wert von 2 bis 3 und bei den Patienten mit einem Klappenersatz bis 3,5 fortgeführt.

Primäres Outcome der Studie stellten klinisch signifikante Hämatome, mit der Notwendigkeit einer Reoperation und / oder einer Bluttransfusion und / oder eines ungeplanten oder prolongierten Krankenhausaufenthaltes und / oder einer Unterbrechung der Antikoagulation dar. Sekundäre Endpunkte waren thromboembolische Ereignisse, sowie alle perioperativen Major Blutungsereignisse (Hämatothorax, Herzbeuteltamponade). Bei kontinuierlicher OAK mit Warfarin hatten 3,5 % der Patienten klinisch relevante Blutungen, im Vergleich zum Bridging-Arm mit 16% Patienten (relatives Risiko 0,19; 95%-KI: 0,10 - 0,36). In der Warfarin-

Gruppe gab es jeweils eine TIA und einen Schlaganfall. In der Bridging-Gruppe erlitt jeweils 1 Patient (0,3%) einen Myokardinfarkt und eine Perikardtampnade.

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine kontinuierliche perioperative Therapie mit VKA einer Heparin-Bridging-Therapie überlegen ist.

1.3.2 DOAC und CIED

Die Sicherheit und das Management der DOAC's bei Patienten, die eine CIED-Implantation erhalten haben, war in mehreren Studien Gegenstand der Untersuchung (Siehe Tabelle 2).

Die Sicherheit der OAK mit Dabigatran bei Patienten während CIED-Implantation, wurde von Rowley et al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie untersucht (61). Bei 25 Patienten erfolgte die Gabe von Dabigatran bis 16 ± 15 Stunden vor dem Eingriff und wurde 17 ± 16 Stunden nach der Implantation weitergeführt. Bei 11 Patienten (44%) mit erhöhtem Thromboembolierisiko, wurde Dabigatran ununterbrochen perioperativ weitergegeben.

In dem 30-tägigen postoperativen Follow-up gab es keine Major Blutungen (Blutungen, die einen chirurgischen Eingriff, eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, das Absetzen des Antikoagulanz oder die Transfusion von Blutprodukten innerhalb von 30 Tagen nach der Operation erfordern) oder thromboembolischen Ereignisse. Es gab eine Minor Blutung (Hämatom ohne Intervention) bei einem Patienten (4%), bei dem Dabigatran perioperativ ununterbrochen gegeben wurde und der eine duale Thrombozytenaggregationshemmung bekam. Das relative Risiko für Minor Blutungen bei ununterbrochener Dabigatran-Therapie betrug 3,75 (95%-KI: 0,17 - 84; $p = 0,4$). Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten, könnte das Blutungsrisiko möglicherweise unterschätzt worden sein.

Jennings et al. verglichen im Jahr 2013 die kontinuierliche Warfarin-Therapie und die kontinuierliche Dabigatran-Gabe perioperativ bei Patienten mit Vorhofflimmern, hinsichtlich des Auftretens von Blutungskomplikationen sowie thromboembolischen Ereignissen nach CIED-Implantation, Aggregataustausch oder -revision (62). In dieser retrospektiven Studie wurde Dabigatran bei 48 Patienten kontinuierlich gegeben und bei 14 Patienten erfolgte die Pausierung der morgendlichen Medikamentengabe präoperativ und die Fortsetzung postoperativ zum Abend hin. 195 Patienten erhielten eine kontinuierliche Warfarin-Therapie mit einem INR-Wert von $1,82 \pm 0,57$. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Blutungs- oder thromboembolischen Komplikationen zwischen Dabigatran und Warfarin bei kontinuierlicher perioperativer Gabe. Blutungskomplikationen traten bei 1 von 48 Patienten (2,1%) mit kontinuierlicher Dabigatran-Gabe auf. Hierbei handelte es sich um eine Perikardtampnade mit Notwendigkeit einer Perikardiozentese. Taschenhämatome traten bei 9 von 195 Patienten unter kontinuierlicher Warfarin-Therapie (4,6%, $p = 0,69$) auf. 2 Patienten

(1%) benötigten hierauf eine Taschenrevision. In beiden Gruppen gab es keine thromboembolischen Ereignisse. Es konnten keine Blutungskomplikationen in der Gruppe der Patienten, bei denen Dabigatran am Morgen des Eingriffs pausiert wurde, festgestellt werden. Problematisch ist in dieser Studie der Implantationszeitraum, der in der Warfarin-Gruppe zwischen 2004 und 2007 und der Dabigatran-Gruppe zwischen April 2011 und Dezember 2012 lag. Jennings et al. führen an, dass die niedrige Blutungsrate in der Dabigatran-Gruppe durch bessere Erfahrung der Operateure, bei gleichen Voraussetzungen, bedingt sein könnte. Die niedrige Zahl der Patienten und der aufgetretenen Taschenhämatome kann die Aussage der Studie bezüglich der Sicherheit der kontinuierlichen Dabigatran-Gabe einschränken.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Kosiuk et al. von 2014 (63) wurde ein Vergleich zwischen Dabigatran und Rivaroxaban hinsichtlich der Inzidenz postoperativer Komplikationen 30 Tage nach CIED-Implantationen durchgeführt. Es wurden 176 Patienten eingeschlossen. Hiervon befanden sich 83 Patienten in der Rivaroxaban- und 93 Patienten in der Dabigatran-Gruppe. Die DOAC-Therapie wurde 24 Stunden vor dem Eingriff in der Dabigatran-Gruppe und 36 Stunden vor dem Eingriff in der Rivaroxaban-Gruppe pausiert. Die Entscheidung über den Zeitpunkt der ersten postoperativen Gabe der OAK lag im Ermessen des implantierenden Arztes. Es wurde kein Heparin-Bridging durchgeführt. Die Komplikationsrate lag in der Rivaroxaban-Gruppe bei 4,8% und der Dabigatran-Gruppe bei 2%. Dabei handelte es sich um 3 Taschenhämatome (3,6%) und 1 Perikarderguss (1,2%) in der Rivaroxaban-Gruppe und 2 Taschenhämatome (2%) in der Dabigatran-Gruppe. Der p-Wert war nicht signifikant. 75% der Blutungskomplikationen in der Rivaroxaban-Gruppe (2 Taschenhämatome und ein Perikarderguss) erforderten einen chirurgischen Eingriff, im Gegensatz zu keinem chirurgischen Eingriff in der Dabigatran-Gruppe ($p = 0,064$). In der Dabigatran-Gruppe kam es zu einer TIA, während in der Rivaroxaban-Gruppe keine thromboembolischen Ereignisse beobachtet wurden (p-Wert nicht signifikant).

Die Aussagekraft dieser Studie ist durch das nicht randomisierte Design begrenzt. Das heterogene Antikoagulationsmanagement stellt eine weitere Limitation dar, da die postoperative Wiedereinnahme der OAK im Ermessen des Operateurs blieb.

In einer Fall-Kontroll-Studie untersuchten Kosiuk et al. (64) die Inzidenz der postoperativen Komplikationen nach CIED-Implantation bei Patienten mit Vorhofflimmern, die mit Dabigatran oder Warfarin antikoaguliert wurden. Bei 33 zum Eingriff nicht antikoagulierten Patienten erfolgte die erste Dabigatran-Einnahme 12 Stunden postoperativ. Bei den restlichen 85 Dabigatran-Patienten wurde die Antikoagulation 12 Stunden präoperativ pausiert und 24 Stunden nach dem Eingriff wieder begonnen. In der Warfarin-Gruppe wurde die

Antikoagulation nicht pausiert. Der INR-Wert betrug zum Zeitpunkt des Eingriffs 2,1. Ein Heparin-Bridging wurde in beiden Gruppen nicht durchgeführt. In der Warfarin-Gruppe gab es 9 (8%) Taschenhämatome im Vergleich zu 3 (3%) Taschenhämatome in der Dabigatran-Gruppe ($p = 0,075$). Zwei Komplikationen in der Warfarin-Gruppe erforderten eine Taschenrevision im Gegensatz zu keiner Revision in der Dabigatran-Gruppe ($p = 0,156$). Der perioperative Hb-Abfall war in der Warfarin-Gruppe signifikant größer als in der Dabigatran-Gruppe ($-0,9 \pm 0,7$ vs. $-0,5 \pm 0,4$ mmol/l, $p = 0,023$). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich thromboembolischer Ereignisse zwischen den beiden Gruppen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Blutungskomplikationen bei perioperativ pausierter Dabigatran-Therapie weniger ausgeprägt sind als bei kontinuierlicher Warfarin-Therapie. Diese Studie ist jedoch durch die geringe Patientenzahl und durch die geringe Inzidenz an postoperativen Komplikationen limitiert.

In einer im Jahr 2017 veröffentlichten Studie, untersuchten Black-Maier et al. die Daten der Patienten aus dem ORBIT-AF-Register (65). ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) ist ein nationales, multizentrisches, prospektives Register, in dem die klinischen Daten von Patienten mit Vorhofflimmern erfasst werden. In dieser Studie wurde das perioperative Management der OAK bei 416 Patienten mit Vorhofflimmern, die eine CIED-Implantation bekommen haben, evaluiert. In dem 30-tägigen Follow-up waren Blutungskomplikationen und thromboembolische Ereignisse in den verschiedenen Antikoagulationsstrategien nach CIED-Implantation selten. Es gab eine Major Blutungskomplikation (0,3%) und 3 TIA / Schlaganfälle (1%) in der Warfarin-Gruppe.

Eingeschränkt wird diese Studie durch die niedrige Zahl an antikoagulierten Patienten, die eine Device-Implantation erhalten haben und die damit verbundenen niedrigeren Zahlen an Komplikationen. Es blieb darüber hinaus unklar, wie lange die OAK pausiert wurde und wie die INR-Werte bei Patienten mit Warfarin-Therapie lauteten.

Die BRUISE-CONTROL-II-Studie (66) aus dem Jahre 2017 ist die erste prospektiv randomisierte kontrollierte Studie, die untersucht hat, ob eine kontinuierliche Antikoagulation einer pausierten Antikoagulation mit DOAC's überlegen ist. Zielgruppe waren Patienten, die eine Implantation eines Herzschrittmachers oder eines ICD's bekommen haben. Es wurden 662 Patienten rekrutiert, die mit Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban aufgrund von Vorhofflimmern und erhöhtem Thromboembolierisiko (CHA₂DS₂-VASc Score ≥ 2) antikoaguliert waren. Die Patienten wurden in 2 Studienarme eingeteilt. Im ersten Arm ($n = 328$) erhielten die Patienten DOAC's auch am Tag der Implantation während im zweiten Arm ($n = 334$) die OAK 2 Tage vor der Operation abgesetzt und erst nach über 24 Stunden wieder

angesetzt wurde. 65% der Patienten erhielten einen Herzschrittmacher und 30% einen ICD. Der primäre Endpunkt - das Auftreten eines klinisch signifikanten Taschenhämatoms - war in beiden Gruppen gleich: 2,1% vs. 2,1% ($p = 0,97$). Klinisch relevante Hämatome wurden definiert als Hämatome, die eine Reoperation, eine prolongierte Hospitalisation oder eine Unterbrechung der OAK erforderten. Bezüglich sekundärer Endpunkte gab es ebenfalls keinen relevanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Das allgemeine Auftreten von Hämatomen war 5,5% vs. 4,8%, Perikardergüsse oder –tamponaden traten mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,3% vs. 0,3% auf und das Auftreten von Schlaganfällen betrug 0,3% vs. 0,3%.

Die fehlende Verblindung im Studiendesign schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Aufgrund der eingeschränkten Erfahrung mit den DOAC's und des damit verbundenen Risikos plötzlicher lebensbedrohlicher Ereignisse, insbesondere Herztamponaden, wurden die Operateure über das perioperative Antikoagulationsregime bei den Patienten informiert. Dies führte möglicherweise zu einem vermehrten intraoperativen Einsatz von prothrombotischen Mitteln in der Aggregatassche und Druckverbänden.

Sheldon et al. untersuchten in einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie zwischen Januar 2014 und September 2017, die Sicherheit der perioperativen Antikoagulation bei Patienten, die eine subkutane ICD-Implantation erhielten (67). 16 Patienten waren mit DOAC's (Rivaroxaban, Apixaban oder Dabigatran) und 38 Patienten mit Warfarin antikoaguliert. Warfarin wurde bei 13 von 38 Patienten (34%) perioperativ kontinuierlich mit einem INR-Wert von 2,4 [2,1–2,7] gegeben, bei 12 Patienten (32%) pausiert mit Heparin-Bridging und bei 13 Patienten (34%) pausiert ohne Bridging. Bei 14 DOAC-Patienten (87%) wurde die Antikoagulation nach unterschiedlichen Regimes pausiert. 11 Patienten (69%) pausierten die DOAC's 24 – 48 Stunden präoperativ und 3 Patienten (19%) pausierten die DOAC-Einnahme länger als 48 Stunden. Die Weiterführung der DOAC's wurde bei einem Patienten (6%) in weniger als 24 Stunden, bei 12 Patienten (75%) zwischen 24 und 48 Stunden und bei einem Patienten (6%) erst nach 48 Stunden postoperativ weitergeführt. Zusätzlich erfolgte bei einem Patienten (6%) ein perioperatives Heparin-Bridging. 6 Patienten (60%) in der Warfarin-Gruppe entwickelten Taschenhämatome, wovon 4 (40%) Patienten ein Heparin-Bridging und 2 (20%) Patienten eine kontinuierliche Warfarin-Therapie bekamen. In der DOAC-Gruppe wurden keine Taschenhämatome festgestellt.

Eine wichtige Limitation der Studie ist die niedrige Anzahl der Patienten mit DOAC's und VKA's. Dies könnte dazu geführt haben, dass das Blutungsrisiko unterschätzt wurde. Weiterhin erfasste diese Studie keine postoperativen thromboembolischen Komplikationen.

Ricciardi et al. verglichen in einer prospektiven, randomisiert kontrollierten, einfach verblindeten Studie zwischen kontinuierlicher und unterbrochener DOAC-Therapie bei Patienten mit CIED-Implantation oder Aggregataustausch (68). Die Randomisierung erfolgte in 2 Gruppen. Die 1. Gruppe (n = 51) pausierte die OAK 24 bis 48 Stunden vor dem Eingriff und führte diese frühestens 24 Stunden nach der Implantation fort. In der Gruppe 2 (n = 50) erfolgte keine perioperative Unterbrechung der OAK. Primärer Endpunkt war das Auftreten klinisch relevanter Taschenhämatome. Diese wurden definiert als Hämatome, die eine chirurgische Intervention, eine Verlängerung der Hospitalisation oder eine Unterbrechung der OAK erforderten. Sekundäre Endpunkte waren Major Blutungskomplikationen wie Herzbeutelamponaden, Hämatothoraces, Perikardergüsse > 1cm, Blutungen mit Notwendigkeit einer Bluttransfusion, Device-Infektionen und thromboembolische Ereignisse. 4 Patienten (4%) entwickelten ein Taschenhämatom (2 in Gruppe 1 und 2 in Gruppe 2, p = 0,984). Ein klinisch signifikantes Hämatom trat nur bei einem Patienten (1%) in der 2. Gruppe auf. Bei dem gleichen Patienten kam es zu einer Tascheninfektion, die konservativ antibiotisch behandelt wurde. Bei keinem der Patienten in der Gruppe 1 kam es zu einem signifikanten Hämatom (p = 0,320). In beiden Gruppen gab es keine thromboembolischen Ereignisse. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz der primären und sekundären Endpunkte zwischen den beiden Gruppen. Die wichtigste Einschränkung dieser Studie ist die begrenzte Anzahl von Patienten und das Single-Center-Design.

Die von Essebag et al. durchgeführte Analyse aus dem Jahr 2019 untersuchte die Patientendaten der BRUISE-CONTROL-I- und BRUISE-CONTROL-II-Studie und verglich unter anderem das Risiko von klinisch relevanten Blutungen nach CIED-Implantationen bei Patienten mit perioperativer DOAC-Therapie gegenüber Patienten mit kontinuierlicher Warfarin-Therapie (69). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der DOAC-Therapie und der kontinuierlichen Warfarin-Gabe bezüglich des Auftretens klinisch relevanter Hämatome (Odds Ratio 0,858; 95%-KI: 0,375 - 1,963; p = 0,717).

Hawson et al. untersuchten im Jahr 2019 die Sicherheit der perioperativ kurz pausierten DOAC-Therapie im Vergleich zu der kontinuierlichen Warfarin-Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen ein CIED implantiert wurde (70). Am Tag der Operation betrug der INR-Wert in der Warfarin-Gruppe zwischen 1 und 3,4. 53 Patienten (41%) hatten zum Zeitpunkt der Implantation ein INR<2. In der DOAC-Gruppe wurde die Antikoagulation 24 Stunden vor dem Eingriff pausiert und wurde postoperativ nach Ermessen des behandelnden Arztes wieder gestartet. Endpunkte der Studie waren das Auftreten von Taschenhämatomen und thromboembolischen Ereignissen. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des

Auftretens von Hämatomen zwischen den Gruppen. Thromboembolien wurden in keiner der Behandlungsgruppen festgestellt.

Als Fazit lässt sich daraus der Schluss ziehen, dass die perioperative Pausierung der DOAC's 24 Stunden vor der CIED-Implantation ein sicherer und wirksamer Therapieansatz ist.

Tabelle 2: Übersicht klinische Studien der Antikoagulationsstrategien, bei Patienten, die eine CIED-Intervention bekommen haben

Studie; Erscheinungsjahr	Studiendesign	OAK-Regime	Outcome
Rowley et al. (61) 2013	Prospektive Beobachtungsstudie	n = 11 kontinuierliche Dabigatran-Gabe n = 14 unterbrochene Dabigatran-Gabe	Keine Major Blutungskomplikationen und keine thromboembolischen Ereignisse in beiden Gruppen
Jennings et al. (62) 2013	Fall-Kontroll-Studie	n = 48 kontinuierliche Dabigatran-Gabe n = 14 unterbrochene Dabigatran-Gabe am Tag des Eingriffs n = 195 kontinuierliche Warfarin-Gabe	1 Blutungskomplikation in der Gruppe mit kontinuierlicher Dabigatran-Gabe (2,1%) 0 Blutungen in der Gruppe mit unterbrochener Dabigatran-Gabe 9 Taschenhämatome (4,6%) in der Warfarin-Gruppe. p = 0,69
Kosiuk et al. (63) 2014	Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie	n = 93 unterbrochene Dabigatran-Gabe n = 83 unterbrochene Rivaroxaban-Gabe (Dabigatran-Pause 24 Stunden und Rivaroxaban-Pause 36 Stunden vor Prozedur. Erste postoperative Gabe blieb im Ermessen des Operateurs	2 Blutungsereignisse in der Dabigatran-Gruppe (2%) vs. 4 Blutungsereignisse in der Rivaroxaban-Gruppe (5%) (p = 0,33). 1 TIA in der Dabigatran-Gruppe vs. 0 thromboembolische Ereignisse in der Rivaroxaban-Gruppe (p = 0,343)
Kosiuk et al. (64) 2014	Prospektive Fall-Kontroll-Studie	n = 118 unterbrochene Dabigatran-Gabe (12 Stunden vor der Implantation bis 24 Stunden danach. n = 118 kontinuierliche Warfarin-Gabe	9 Taschenhämatome in der Warfarin-Gruppe (7,6%) vs. 3 in der Dabigatran-Gruppe (2,5%); p = 0,075. Weniger Hospitalisationstage in der Dabigatran-Gruppe 2,5 ± 2,3 vs. 3,8 ± 4,1 Tage; p = 0,02
ORBIT-AF. Black-Maier et al. (65) 2017	Multi-zentrische prospektive Studie	n = 21 kontinuierliche DOAC-Therapie n = 4 unterbrochene DOAC-Gabe und Bridging n = 35 unterbrochene DOAC-Gabe ohne Bridging n = 101 kontinuierliche Warfarin-Gabe n = 150 unterbrochene Warfarin-Gabe ohne Bridging n = 33 unterbrochene Warfarin-Gabe mit Bridging	0 Major Blutungen und 0 thromboembolische Ereignisse in beiden DOAC-Gruppen. 1 Major Blutung in den Warfarin-Gruppen (Bridging) 3 Apoplexe/TIA in den Warfarin-Gruppen
BRUISE-CONTROL-II-Studie (66) 2018	Randomisierte kontrollierte Studie	n = 328 mit unterbrochener DOAC-Therapie (Rivaroxaban und Apixaban: 3 Tage vor dem Eingriff. Bei Dabigatran je nach GFR). Alle drei Medikamente wurden ≥ 24 Stunden nach dem Eingriff in ihrer üblichen Dosis wieder eingenommen. n = 334 kontinuierliche DOAC-Therapie	Relevante Hämatome kontinuierliche vs. unterbrochene DOAC: 2,1% vs. 2,1%; p = 0,97. Nicht relevante Hämatome: kontinuierliche vs. unterbrochene DOAC: 5,5% vs. 4,8%; p = 0,68. Signifikanter Perikarderguss oder Herztamponade: 0,3% vs. 0,3%. Schlaganfall: 0,3% vs. 0,3%; p = 1,0 andere Komplikationen: 7,3% vs. 5,7%; p = 0,4
Sheldon et al. (67) 2018	Retrospektive Studie	n = 16 DOAC-Gruppe (10 Rivaroxaban, 5 Apixaban, 1 Dabigatran), davon 14 Patienten mit unterbrochener Gabe (davon 1 Patient mit Bridging) und 2 Patienten mit kontinuierlicher DOAC-Gabe	Keine signifikanten Blutungen sowohl bei unterbrochener als auch bei kontinuierlicher DOAC-Therapie
Ricciardi et al. (68) 2018	Prospektive randomisierte Studie	n = 50 kontinuierliche DOAC-Gabe n = 51 unterbrochene DOAC-Gabe	Jeweils 2 Taschenhämatome in beiden Gruppen. p = 0,984. Keine thromboembolischen Ereignisse in beiden Gruppen
Essebag et al. (69) 2019	Subanalyse von BRUISE-CONTROL-I und -II	n = 343 mit kontinuierlicher Warfarin-Gabe n = 338 mit unterbrochener Warfarin-Gabe und Bridging mit Heparin n = 662 mit kontinuierlicher oder unterbrochener DOAC-Therapie	Auftreten klinisch relevanter Hämatome: Kein signifikanter Unterschied zwischen kontinuierlicher oder unterbrochener DOAC-Therapie vs. Warfarin (Odds Ratio, 0,858; 95%-KI: 0,375 – 1,963; p = 0,7174) Mehr klinisch nicht relevante Hämatome bei Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmung während der Implantation (7% vs. 2,3%; p = 0,010)
Hawson et al. (70) 2019	Retrospektive Studie	n = 148 DOAC-Gruppe (Pausierung 24 vor Intervention und Wiedereinnahme postoperativ nach Ermessen des Operateurs n=129 Warfarin-Gruppe	Taschenhämatome bei 4 (3,1%) Patienten in der Warfarin-Gruppe, und 4 (2,1%) Patienten in der DOAC-Gruppe

1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das perioperative Management der direkten oralen Antikoagulanzen (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) bei CIED-Implantation sowie die postoperativen Blutungskomplikationen sind bisher in unterschiedlichen Studien untersucht worden.

Viele Studien setzten keine einheitlichen perioperativen Antikoagulationsschemata oder Bridging-Strategien voraus. Ebenfalls nicht vergleichbar ist das Management des Zeitpunktes der Wiederaufnahme der OAK nach perioperativer Pausierung, da dies im Ermessen des behandelnden Arztes verblieb. All dies wiederum führt zu einem Bias-Effekt in den Studienergebnissen.

Angesichts des häufigen Einsatzes der DOAC's im klinischen Alltag und der zunehmenden Zahl der antikoagulierten Patienten, die eine Device-Therapie benötigen, ist es von großer klinischer Bedeutung die Sicherheit der DOAC's weiterhin zu evaluieren.

Unsere Studie ist eine retrospektive Studie, die in dem Zeitraum von Februar 2013 bis Dezember 2015 alle Device-Implantationen in der medizinischen Klinik für Kardiologie in der Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin erfasste. In dieser Arbeit wurde eine Datenbank, zur Erfassung perioperativer Komplikationen nach CIED-Implantation, Aggregataustausch oder ähnlichen Prozeduren erstellt.

Die Hauptzielsetzung dieser Dissertation war die Evaluierung der Sicherheit der kurzfristig pausierten DOAC's (Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran) mittels Vergleiches mit Patienten, die VKA's einnahmen. Diese wurde im Hinblick auf die Häufigkeit der perioperativen Blutungen nach Schrittmacher-/ Defibrillatorimplantationen sowie nach Aggregataustausch oder ähnlichen Prozeduren durchgeführt.

2 Methoden

2.1 Datenbasis / Patientenkollektiv

Die Studiendaten wurden aus einer Datenbank, aller Schrittmacher- und ICD-Implantationen in der Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin, zwischen Februar 2013 und Dezember 2015 gewonnen. Die notwendigen Daten wurden aus den Patientenakten und der im Krankenhaus verwendeten Software SAP (SAP SE) und Centricity CARDDAS (GE Healthcare Technologies) erhoben. In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 529 Patienten, die sich einer CIED-Implantation, einem Aggregataustausch oder einer ähnlichen Prozedur (Sondenrevision, Taschenrevision, Systemumstellung) unterzogen hatten und zeitgleich mit oraler Antikoagulation behandelt waren, eingeschlossen.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patienten beiderlei Geschlechts, die älter als 18 Jahre sind
- Patienten, bei denen die Implantation eines Herzschrittmachers, ICD's oder CRT-Gerätes, ein Aggregataustausch oder ähnliche Prozeduren (Sondenrevision, Taschenrevision, Systemumstellung) zwischen Februar 2013 und Dezember 2015 erfolgten
- orale Antikoagulation mit VKA's oder DOAC's (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran)
- Vorhandensein regelmäßig erhobener Daten in den Patientenakten

Ausschlusskriterien galten als erfüllt, wenn folgender Punkt zutraf:

- Patienten ohne orale Antikoagulation

Die Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt, die VKA-Gruppe (n = 223) und die 3 DOAC-Gruppen (insgesamt n = 306) bestehend aus einer Apixaban-Gruppe (n = 148), Rivaroxaban-Gruppe (n = 93) und Dabigatran-Gruppe (n = 65).

Neben demographischen, klinischen und laborchemischen Daten, wurden folgende Parameter der Patienten erhoben: Name (pseudonymisiert), Geschlecht, Alter, Dauer der Hospitalisierung, Art der Intervention (Implantation / Aggregataustausch / Systemumstellung / Sondenrevision / Taschenrevision), Art des Aggregates (Schrittmacher / ICD und Zahl der Sonden), Kardiomyopathien (ischämisch / dilatativ), Vorhandensein einer KHK, Vorhandensein eines Koronararterien-Bypass, linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF) in der Routineechokardiographie, Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus,

chronische Niereninsuffizienz), CHA2DS2-VASc-Score zur klinischen Einschätzung des Thromboembolie-Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern), HAS-BLED-Score zur Einschätzung des Blutungsrisiko, Implantationsdauer, Strahlendosis, Begleitmedikation, orale Antikoagulation, Vorhandensein eines oder mehrerer Thrombozytenaggregationshemmer (wenn ja welche) und perioperative Komplikationen, die im nachfolgenden ausführlicher erläutert werden.

2.2 Management der Antikoagulation

Die Patienten der VKA-Gruppe (Phenprocoumon-Gruppe) wurden mit einem INR-Wert zwischen 2 und 3 operiert. In dem Falle eines INR-Wertes unter 2 erfolgte ein Bridging mit niedermolekularem Heparin (NMH) in gewichtsadaptierter Dosis. NMH wurde 12 Stunden vor dem Eingriff pausiert und am darauffolgenden Tag weitergegeben. Patienten, mit mechanischem Klappenersatz, die nicht im INR-Zielbereich waren, erhielten kontinuierlich unfraktioniertes Heparin, welches 4 Stunden vor und 4 Stunden nach dem Eingriff pausiert wurde. Die Ziel-aPTT war zwischen 60 und 80 Sekunden.

Bei Patienten mit DOAC-Therapie, wurde diese am Tag des Eingriffes pausiert und am Folgetag weitergeführt.

Eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer wurde ohne Pausierung weitergeführt.

2.3 Intraoperatives Management

Vor und nach dem Eingriff erhielten die Patienten eine Antibiotikaphylaxe mit 1,5 g Cefuroxim. Bei Penicillin- oder Cephalosporinallergie erfolgte die Gabe von 600 mg Clindamycin prä- und postoperativ.

Bei Schrittmacherimplantation oder -austausch erfolgte die Sedierung mit Midazolam und Fentanyl und bei Patienten mit ICD- oder CRT-Implantation oder -austausch mit Propofol. Zudem erhielten alle Patienten eine Lokalanästhesie mit Lidocain 1 %.

Nach gründlicher Hautdesinfektion wurde anschließend eine Hautinzision im Bereich des Trigonum deltoideopectorale durchgeführt. Der venöse Zugang erfolgte durch Präparation der Vena cephalica oder Punktion der Vena axillaris oder der Vena subclavia. Unter Durchleuchtung mittels Röntgen wurden die Elektroden in loco typico platziert. Die rechtsventrikuläre Sonde wurde im rechtsventrikulären Apex oder am rechtsventrikulären Septum und die Vorhofsonde im rechten Herzohr oder hochlateral im rechten Vorhof platziert. Atriale und rechtsventrikuläre Sonden wurden aktiv fixiert. Bei CRT-Systemen erfolgte die Sondierung des Koronarsinusostiums und dessen Angiographie zur Darstellung der lateralen

und posterolateralen Koronarvenen. Nach Auswahl einer dafür geeigneten Vene, wurde anschließend die linksventrikuläre Sonde nachgeführt. Die Sonde(n) wurde(n) anschließend an das Aggregat angeschlossen. Bei Herzschrittmachern, ICD- und CRT-Geräten wurde das Aggregat in einer vorpräparierten Tasche, unter der Faszie des Musculus pectoralis major angelegt und mittels einer Naht fixiert. Bei ungünstigen anatomischen Verhältnissen, die eine mechanische Erosion oder Perforation begünstigen, sowie bei niedrigem BMI mit reduziertem subkutanem Fettgewebe, wurde das Aggregat submuskulär fixiert. Die Hämostase erfolgte mittels lokaler Kompression und Elektrokauter. Zum Wundverschluss wurde ein resorbierbares Nahtmaterial verwendet. Postoperativ wurde ein Druckverband für 12 Stunden angelegt.

2.4 Postoperatives Management

Am 1. postoperativen Tag erhielten die Patienten ein Röntgen-Thorax zum Ausschluss eines Pneumothorax oder einer Sondendislokation. Bei allen Patienten wurden die Vitalparameter Blutdruck, Puls, Fieber und periphere Sauerstoffsättigung 3-mal täglich gemessen. Eine tägliche Wundinspektion und Verbandswechsel erfolgten bis zur Entlassung.

2.5 Komplikationen

In dieser Studie wurden die Komplikationen nach Bernard et al. definiert (71).

Zunächst wurden alle postoperativen Komplikationen dokumentiert und in 3 Gruppen eingeteilt:

Major Komplikationen:

Major Blutungskomplikationen:

- Hämatome, die eine Taschenrevision und / oder Bluttransfusion und / oder einen längeren Krankenhausaufenthalt und / oder eine stationäre Wiederaufnahme erforderten
- Hämatothorax
- Herzbeutelamponade mit Vorhandensein typischer hämodynamischer und / oder echokardiographischer Merkmale, die eine Perikardiozentese erforderten

Major thromboembolische Ereignisse:

- TIA (neu aufgetretenes, neurologisches, fokales Defizit, das sich innerhalb von 24 Stunden komplett zurückbildet und kein organisches Korrelat in der Bildgebung zeigt)

- Schlaganfall (neu aufgetretenes, neurologisches, fokales Defizit, das mehr als 24 Stunden anhält und ein Korrelat in der Bildgebung zeigt)
- Tiefe Venenthrombosen, Lungenarterienembolien

Minor Blutungskomplikationen:

- Hämatome, die eine Unterbrechung der Antikoagulation und / oder eine verlängerte Antibiotikatherapie erforderten
- Signifikanter Perikarderguss (neudiagnostiziert, Durchmesser > 0,5 cm), der keine Perikardiozentese erfordert

Andere Komplikationen:

- Pneumothorax
- Taschen- oder Device-Infektionen
- Sondendislokation
- Nahtdehiszenz

2.6 Statistik

Die statistischen Analysen der erhobenen Patientendaten wurden mit der Software SPSS für Windows (IBM SPSS Statistics Version 23) durchgeführt. Einige der Graphiken wurden mit Hilfe der Software Microsoft Office Excel, Version 2016 erstellt.

Kontinuierliche Variablen werden als Median [25. und 75. Perzentile] angegeben. Kategoriale Variablen werden als Zahlen und Prozentsätze dargestellt.

Kontinuierliche Variablen wurden durch den Mann-Whitney-U-Test verglichen. Der Kruskal-Wallis-Test wurde zum Vergleich zwischen metrischen Variablen von Antikoagulationsregimen verwendet. Der Vergleich der kategorialen Variablen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher durchgeführt.

Ein p-Wert von weniger als 0,001 wurde als statistisch signifikant angesehen, da mehrere Tests berücksichtigt wurden.

2.7 Ethische Aspekte

Für die Durchführung dieser Studie und der Erstellung der Promotionsarbeit wurden die “Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen” der Deklaration von Helsinki vom Oktober 2013 des Weltärztebundes (WMA) eingehalten (72).

Außerdem wurden die “Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis” erfüllt (73)

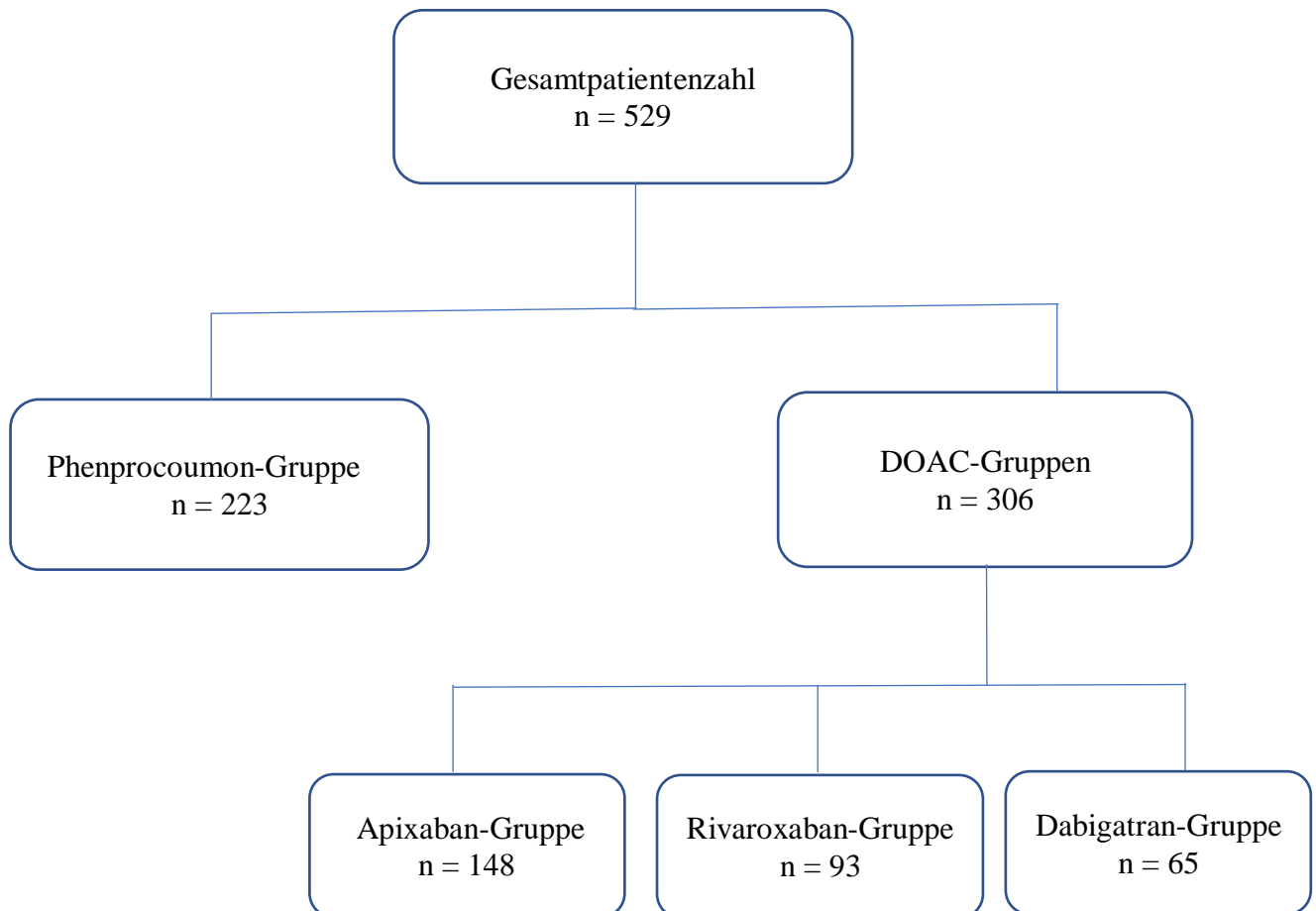
3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

In unsere Studie wurden insgesamt 529 Patienten eingeschlossen.

223 Patienten (42,2 %) wurden mit Phenprocoumon antikoaguliert und wurden in die erste Gruppe eingeteilt, während 306 Patienten (57,8%) mit DOAC's antikoaguliert und in 3 DOAC-Gruppen eingeteilt wurden. 148 Patienten (48,4%) verfielen auf die Apixaban-Gruppe, 93 Patienten (30,4%) auf die Rivaroxaban-Gruppe und 65 Patienten (21,2%) auf die Dabigatran-Gruppe. (Siehe Abbildung 1)

Abbildung 1: Flowchart Patientengruppen



3.1.1 Demographische Eigenschaften

161 (30,4 %) Frauen wurden eingeschlossen. Davon waren n = 60 (26,9 %) mit VKA und n = 101 (33 %) mit DOAC's (p = 0,151) antikoaguliert. Die demographischen Eigenschaften der Patienten sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 zusammengefasst. Insgesamt ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bzw. zwischen VKA-Gruppe und den einzelnen DOAC-Gruppen.

Tabelle 3: Demographische Eigenschaften der VKA- und DOAC-Gruppe

Demographische Eigenschaften	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	DOAC (n = 306)	p-Wert
Alter (Jahre)	75 [69;79]	75 [69;79]	75 [69;79]	0,939
Weibliches Geschlecht, n (%)	161 (30,4)	60 (26,9)	101 (33,0)	0,151
BMI (kg/m ²)	27 [24;30]	27 [24;31]	27 [24;29]	0,128

Tabelle 4: Demographische Eigenschaften der VKA-Gruppe und der 3 DOAC-Gruppen

Demographische Eigenschaften	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	Apixaban (n = 148)	Rivaroxaban (n = 93)	Dabigatran (n = 65)	p-Wert
Alter (Jahre)	75 [69;79]	75 [69;79]	76 [70;80]	67 [74;78]	72 [64;79]	0,011
Weibliches Geschlecht, n (%)	161 (30,4)	60 (26,9)	55 (37,2)	32 (34,4)	14 (21,5)	0,055
BMI (kg/m ²)	27 [24;30]	27 [24;31]	26 [22;29]	28 [23;33]	24 [27;28]	0,211

3.1.2 Perioperative Patienten-Charakteristika

Die Patienten unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf den CHA2DS2-VASc-Score, (4 [3;5] in der VKA-Gruppe im Vergleich zu 4 [3;5] in der DOAC-Gruppe; p = 0,593) und dem HAS-BLED-Score (2 [2;3] in der VKA-Gruppe im Vergleich zu 2 [2;3] in der DOAC-Gruppe; p = 0,457). In der VKA-Gruppe war jedoch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) eingeschränkter als in der DOAC-Gruppe (VKA-Gruppe: 55 [39;67], DOAC-Gruppe: 60 [45;73]; p < 0,001). Weiterhin zeigte sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in der VKA-Gruppe stärker reduziert als in der DOAC-Gruppe (VKA-Gruppe 40% [30;60] und DOAC-Gruppe 45% [30,25;63,00], p = 0,002). Patienten, die zusätzlich eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel oder ASS erhalten haben, waren inhomogen auf die verschiedenen Antikoagulationsgruppen verteilt. Es gab signifikant mehr Patienten in der VKA-Gruppe, die mit ASS oder Clopidogrel behandelt wurden als in der

Apixaban- und Rivaroxaban-Gruppe. Die perioperativen Patienten-Charakteristika sind in der Tabelle 5 und Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 5: Perioperative Patienten-Charakteristika in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe

Perioperative Charakteristika	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	DOAC (n = 306)	p-Wert
CHA2DS2-VASc-Score	4 [3;5]	4 [3;5]	4 [3;5]	0,593
HAS-BLED-Score	2 [2;3]	2 [2;3]	2 [2;3]	0,457
GFR (ml/min)	55 [43;70]	55 [39;67]	60 [45;73]	<0,001
INR	1,14 [1,05;1,38]	1,15 [1,06;1,43]	1,14 [1,05;1,38]	0,077
LVEF, %	45 [30;63]	40 [30;60]	45 [30,25;63,00]	0,002
ASS	109 (20,6)	43 (19,3)	66 (22,0)	0,587
Clopidogrel	88 (16,6)	32 (10,3)	56 (18,3)	0,287

Tabelle 6: Perioperative Patienten-Charakteristika der VKA-Gruppe und der 3 DOAC-Gruppen

Perioperative Charakteristika	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	Apixaban (n = 148)	Rivaroxaban (n = 93)	Dabigatran (n = 65)	p-Wert
CHA2DS2-VASc-Score	4 [3;5]	4 [3;5]	4 [3;5]	4 [3;5]	4 [3;5]	0,075
HAS-BLED-Score	2 [2;3]	2 [2;3]	2 [2;3]	2 [2;3]	2 [2;3]	0,071
GFR (ml/min)	55 [43;70]	55 [39;67]	55 [41;70]	61 [47;73]	62 [54;75]	0,035
INR	1,14 [1,05;1,38]	1,15 [1,06;1,43]	1,12 [1,02;1,31]	1,12 [1,05;1,25]	1,15 [1,04;1,50]	0,526
LVEF, %	45 [30;63]	40 [30;60]	48 [30;65]	55 [37;62]	54 [33;67]	0,539
ASS	109 (20,6)	43 (19,4)	23 (15,5)	14 (15,1)	29 (44,6)	<0,001
Clopidogrel	88 (16,6)	32 (14,4)	17 (11,5)	11 (11,8)	28 (43,1)	<0,001

3.1.3 Komorbiditäten

Die Komorbiditäten der Patienten sind in der Tabelle 7 und Tabelle 8 zusammengefasst. Bei 252 von 529 (47,6%) Patienten war als Vordiagnose eine koronare Herzerkrankung bekannt. Eine strukturelle Herzerkrankung war bei 208 von 529 Patienten (39,3%) bekannt, hierbei handelte es sich bei 127 von 529 Patienten (24%) um eine ischämische Kardiomyopathie und bei 81 von 529 (15,3%) Patienten um eine dilatative Kardiomyopathie. Diesbezüglich zeigte

die VKA-Gruppe tendenziell mehr Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie als die DOAC-Gruppe (30,9% in der VKA-Gruppe zu 19% in der DOAC-Gruppe; p-Wert = 0,002). Arterielle Hypertonie war bei 405 von 529 Patienten (76,6%) vorhanden. 156 von 529 Patienten (29,5%) hatten einen Diabetes mellitus. In der VKA-Gruppe gab es deutlich mehr Patienten, die eine chronische Niereninsuffizienz als in der DOAC-Gruppe aufwiesen (83 Patienten (37,2%) entgegen 74 Patienten (24,2%); p = 0,001). Ischämische Schlaganfälle waren bei 71 von 529 Patienten (13,4%) in der Vorgeschichte bekannt. Hierbei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (13,5% in der VKA-Gruppe zu 13,4% in der DOAC-Gruppe; p-Wert = 1,000).

Tabelle 7: Komorbiditäten in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe

Komorbiditäten	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	DOAC (n = 306)	p-Wert
KHK, n (%)	252 (47,6)	117 (52,5)	135 (44,1)	0,064
Koronararterien-Bypass, n (%)	78 (14,8)	46 (20,6)	32 (10,5)	0,002
Kardiomyopathie, n (%)				
Ischämische	127 (24,0)	69 (30,9)	58 (19,0)	0,002
Dilatative	81 (15,3)	37 (16,6)	44 (14,4)	0,541
Mechanischer Klappenersatz, n (%)	10 (1,9)	10 (4,5)	0	<0,001
Vorhofflimmern, n (%)	452 (85,4)	187 (83,9)	265 (86,6)	0,385
Arterielle Hypertonie, n (%)	405 (76,6)	171 (76,7)	234 (76,5)	1,000
Diabetes mellitus, n (%)	156 (29,5)	63 (28,3)	93 (3,4)	0,630
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	157 (29,7)	83 (37,2)	74 (24,2)	0,001
Vorheriger Ischämischer Schlaganfall, n (%)	71 (13,4)	30 (13,5)	41 (13,4)	1,000

Tabelle 8: Komorbiditäten in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen

Komorbiditäten	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	Apixaban (n = 148)	Rivaroxaban (n = 93)	Dabigatran (n = 65)	p-Wert
KHK, n (%)	252 (47,6)	117 (52,5)	59 (39,9)	37 (39,8)	39(60,0)	0,008
Koronararterien-Bypass, n (%)	78 (14,8)	46 (20,6)	17 (11,6)	5 (5,4)	10 (15,4)	0,003
Kardiomyopathie, n (%)						
Ischämische	127 (24)	69 (30,9)	32 (21,6)	13 (14,0)	13 (20,0)	0,007
Dilatative	81 (15,3)	37 (16,6)	23 (15,5)	12 (12,9)	9(13,8)	0,847
Mechanischer Klappenersatz, n (%)	10 (1,9)	10 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.a.
Vorhofflimmern, n (%)	452 (85,4)	187 (83,9)	125 (84,5)	81 (87,1)	59 (90,8)	0,521
Arterielle Hypertonie, n (%)	405 (76,6)	171 (76,7)	117 (79,1)	68 (73,1)	49 (75,4)	0,758
Diabetes mellitus n (%)	156 (29,5)	63 (28,3)	46 (31,1)	26 (28,0)	21 (32,3)	0,874
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	157 (29,7)	83 (37,2)	41 (27,7)	19 (20,4)	14 (21,5)	0,007
Vorheriger Ischämischer Schlaganfall, n (%)	71 (13,4)	30 (13,5)	19 (12,8)	12 (12,9)	10 (15,4)	0,964

3.1.4 Perioperative Charakteristika

3.1.4.1 Art des Eingriffes und Operationsdauer

Insgesamt wies die DOAC-Gruppe mehr primäre Implantationen als die VKA-Gruppe auf (79,4% in der DOAC-Gruppe zu 51,6% in der VKA-Gruppe; p-Wert < 0,001). In der VKA-Gruppe gab es mehr Aggregataustausche als in der DOAC-Gruppe (32,7% in der VKA-Gruppe entgegen 10,5% in der DOAC-Gruppe; p-Wert < 0,001). Von den 529 Patienten, erhielten 51 Patienten (9,7%) eine Systemumstellung, 43 Patienten (8,1%) eine Sondenrevision und 10 Patienten (1,9%) eine Taschenrevision. Zusammenfassend ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen bezüglich der Systemumstellung, Sondenrevision oder Taschenrevision. Hinsichtlich der Operationsdauer konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p-Wert = 0,335) (Siehe Tabelle 9 und Tabelle 10).

Tabelle 9: Art des Eingriffs und Operationsdauer in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe

	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	DOAC (n = 306)	p-Wert
Primäre Implantation, n (%)	358 (67,7)	115 (51,6)	243 (79,4)	<0,001
Aggregataustausch, n (%)	105 (19,9)	73 (32,7)	32 (10,5)	<0,001
Systemumstellung, n (%)	51 (9,7)	23 (10,3)	28 (9,2)	0,658
Sondenrevision, n (%)	43 (8,1)	27 (12,2)	16 (5,2)	0,006
Taschenrevision, n (%)	10 (1,9)	9 (4,0)	1 (0,3)	0,002
Operationsdauer (min)	64 [47;90]	63 [41;95]	64 [47;90]	0,335

Tabelle 10: Art des Eingriffes und Operationsdauer in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen

	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	Apixaban (n = 148)	Rivaroxaban (n = 93)	Dabigatran (n = 65)	p-Wert
Primäre Implantation, n (%)	358 (67,7)	115 (51,6)	115 (77,7)	71 (76,3)	57 (87,7)	<0,001
Aggregataustausch, n (%)	105 (19,9)	73 (32,7)	19 (12,9)	11 (11,8)	2 (3,1)	<0,001
Systemumstellung, n (%)	51 (9,7)	23 (10,3)	15 (10,1)	8 (8,7)	5 (7,7)	0,911
Sondenrevision, n (%)	43 (8,1)	27 (12,2)	6 (4,1)	8 (8,6)	2 (3,1)	0,016
Taschenrevision, n (%)	10 (1,9)	9 (4,0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0,002
Operationsdauer (min)	64 [47;90]	63 [41;95]	68 [41;70]	67 [49;92]	61 [49;81]	0,495

3.1.4.2 Art des aktiven Aggregats

In der DOAC-Gruppe waren signifikant mehr Zweikammerschrittmacher eingesetzt worden. (VKA-Gruppe mit 72 Patienten (32.3%), Apixaban-Gruppe mit 69 Patienten (46.6%), Rivaroxaban-Gruppe mit 53 Patienten (57.0%), Dabigatran-Gruppe mit 34 Patienten (52.3%); $p < 0.001$). Bezüglich der anderen CIED-Arten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen VKA- und DOAC-Gruppe. Weitere Details sind in der Tabelle 11 und Tabelle 12 angegeben.

Tabelle 11: Art des aktiven Aggregats in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe

Art des aktiven Aggregats	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	DOAC (n = 306)	p-Wert
Schrittmacher, n (%)				
1-Kammer	34 (6,4)	16 (7,2)	18 (5,9)	0,592
2-Kammer	228 (43,1)	72 (32,3)	156 (51,0)	<0,001
3-Kammer (CRT-P)	35 (6,6)	16 (7,2)	19 (6,2)	0,724
Sondenlos (Micra)	2 (0,4)	0 (0)	2 (0,7)	n.a.
ICD, n (%)				
1-Kammer	65 (12,3)	36 (16,1)	29 (9,5)	0,023
2-Kammer	45 (8,5)	22 (9,9)	23 (7,5)	0,348
3-Kammer (CRT-D)	118 (22,3)	61 (27,4)	57 (18,6)	0,020
S-ICD	2 (0,4)	0 (0)	2 (0,7)	n.a.

Tabelle 12: Art des aktiven Aggregats in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen

Art des aktiven Aggregats	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	Apixaban (n = 148)	Rivaroxaban (n = 93)	Dabigatran (n = 65)	p-Wert
Schrittmacher, n (%)						
1-Kammer	34 (6,4)	16 (7,2)	13 (2,5)	4 (11,8)	1 (1,5)	0,183
2-Kammer	228 (43,1)	72 (32,3)	69 (46,6)	53 (57,0)	34 (52,3)	<0,001
3-Kammer (CRT-P)	35 (6,6)	16 (7,2)	9 (6,1)	6 (6,5)	4 (6,2)	0,976
Sondenlos (Micra)	2 (0,4)	0 (0)	2 (1,4)	0 (0)	0 (0)	n.a.
ICD, n (%)						
1-Kammer	65 (12,3)	36 (16,1)	18 (12,2)	6 (6,5)	5 (7,7)	0,051
2-Kammer	45 (8,5)	22 (9,9)	6 (4,1)	9 (9,7)	8 (12,3)	0,129
3-Kammer (CRT-D)	118 (22,3)	61 (27,4)	30 (20,3)	15 (16,1)	12 (18,5)	0,101
S-ICD	2 (0,4)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,5)	n.a.

3.2 Komplikationen

3.2.1 Major Blutungskomplikationen

Insgesamt gab es 20 Major Blutungsereignisse (3,8%). Hiervon waren 8 von 223 Patienten (3,6%) aus der VKA-Gruppe und 12 von 306 Patienten (3,9%) aus der DOAC-Gruppe (Siehe Abbildung 2 und Tabelle 13). Mit einem p-Wert von 1 gab es in diesem Zusammenhang keine statistische Signifikanz bezüglich des Auftretens von Major Blutungsereignissen zwischen den beiden Gruppen.

Abbildung 2: Übersicht Major Blutungskomplikationen

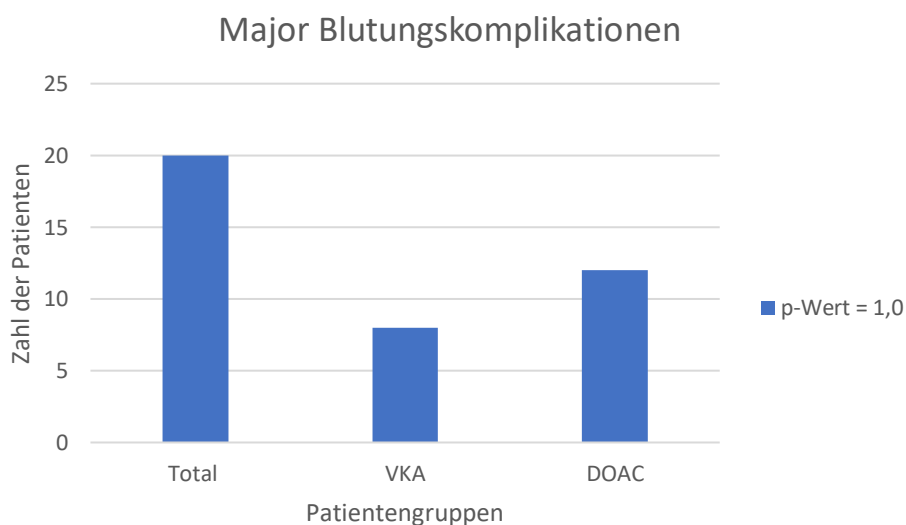


Tabelle 13: Major Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe

Major Blutungskomplikationen	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	DOAC (n = 306)	p-Wert
Total, n (%)	20 (3,8)	8 (3,6)	12 (3,9)	1,000
Transfusionsbedürftige Hämatome, n (%)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,3)	n.a.
Hämatome mit Notwendigkeit verlängerter Hospitalisierungszeit oder einer stationären Wiederaufnahme, n (%)	17 (3,2)	7 (3,1)	10 (3,3)	1,000
Hämatome mit Notwendigkeit einer Taschenrevision, n (%)	1 (0,2)	1 (0,4)	0 (0)	n.a.
Hämatothorax, n (%)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,3)	n.a.

1 Patient in der Apixaban-Gruppe (0,7%) entwickelte ein transfusionsbedürftiges Hämatom, ebenso wie 1 Patient aus der VKA-Gruppe (0,4%), der ein Hämatom mit der Notwendigkeit einer operativen Taschenrevision entwickelte. Insgesamt hatten 17 von 529 Patienten (3,2%) ein Hämatom, das eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes oder eine stationäre Wiederaufnahme erforderte. Hiervon waren 7 von 223 Patienten (3,1%) aus der Phenprocoumon-Gruppe und 10 von 306 Patienten (3,3%) aus der DOAC-Gruppe. Von diesen 10 Patienten aus der DOAC-Gruppe entfielen 7 Patienten auf die Apixaban-Gruppe (4,7%), 2 Patienten auf die Rivaroxaban-Gruppe (2,2%) und 1 Patient auf die Dabigatran-Gruppe (1,5%). Ein Patient aus der Rivaroxaban-Gruppe (1,1%) entwickelte ein Hämatothorax. (Siehe Abbildung 3 und Tabelle 14) Eine Herzbeuteltamponade mit der Notwendigkeit einer Perikardiozentese wurde bei keinem Patienten dokumentiert und wird deshalb nicht in den Tabellen aufgeführt.

Abbildung 3: Diagramm Major Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen

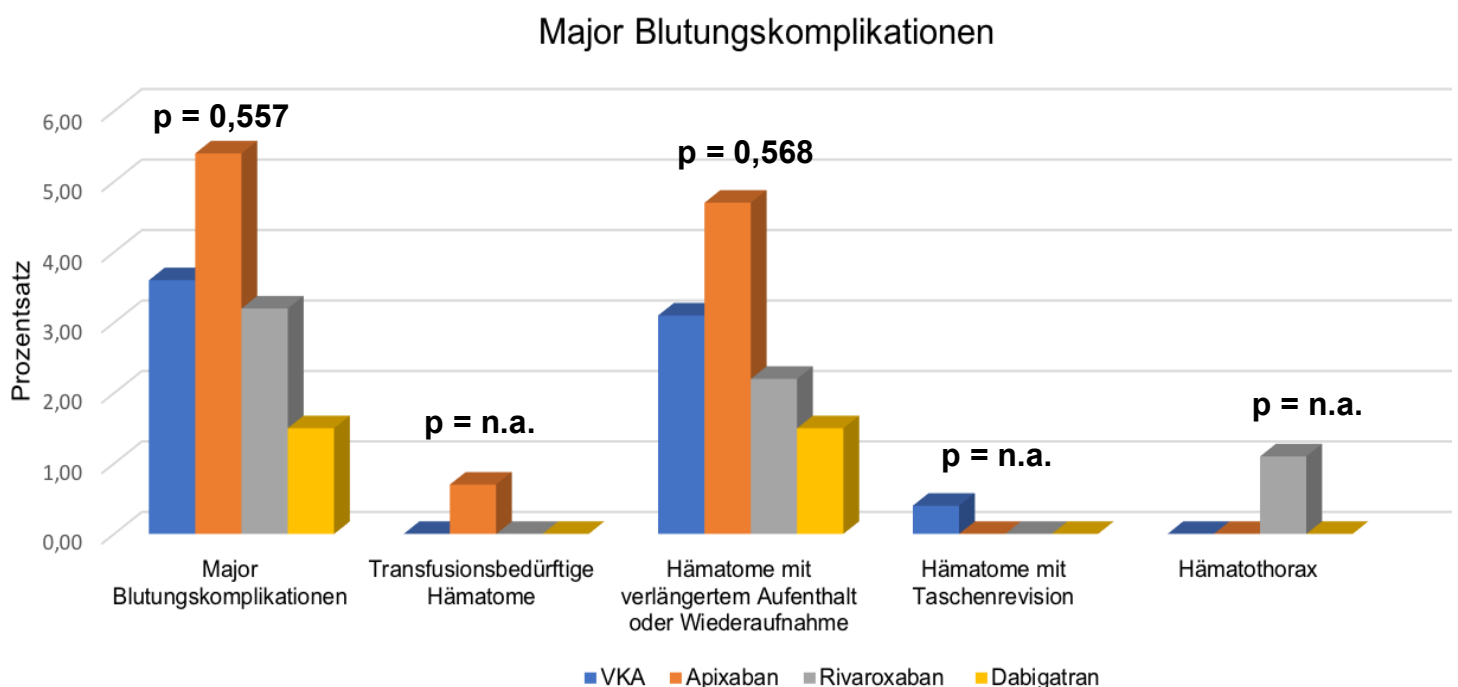


Tabelle 14: Major Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen

Major Blutungskomplikationen	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	Apixaban (n = 148)	Rivaroxaban (n = 93)	Dabigatran (n = 65)	p-Wert
Total, n (%)	20 (3,8)	8 (3,6)	8 (5,4)	3 (3,2)	1 (1,5)	0,557
Transfusionsbedürftige Hämatome, n (%)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	n.a.
Hämatome mit Notwendigkeit verlängerter Hospitalisierungszeit oder einer stationären Wiederaufnahme, n (%)	17 (3,2)	7 (3,1)	7 (4,7)	2 (2,2)	1 (1,5)	0,568
Hämatome mit Notwendigkeit einer Taschenrevision, n (%)	1 (0,2)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.a.
Hämatothorax, n (%)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	n.a.

3.2.2 Major thromboembolische Ereignisse

Nach den operativen Eingriffen gab es sowohl bei den Patienten, die mit DOAC's behandelt wurden, als auch bei den Phenprocoumon-Patienten keine Major thromboembolischen Ereignisse.

3.2.3 Minor Blutungskomplikationen

24 von 529 Patienten (4,5%) hatten Minor Blutungskomplikationen. Statistisch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen VKA-Gruppe und DOAC-Gruppe (10 von 223 Patienten (4,5%) in der VKA-Gruppe zu 14 von 306 Patienten (4,6%) in der DOAC-Gruppe; $p = 1,0$). (Siehe Abbildung 4 und Tabelle 15)

Abbildung 4: Übersicht Minor Blutungskomplikationen

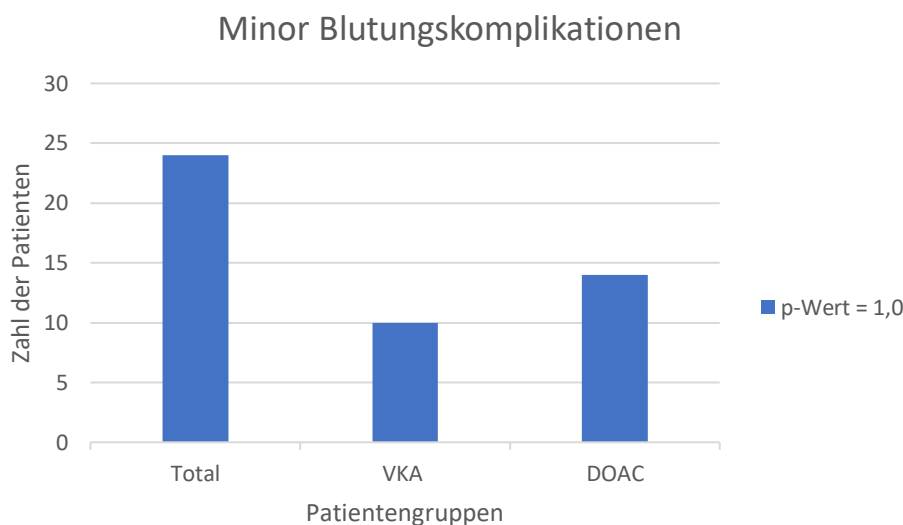


Tabelle 15: Minor Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe

Minor Blutungskomplikationen	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	DOAC (n = 306)	p-Wert
Total, n (%)	24 (4,5)	10 (4,5)	14 (4,6)	1,000
Perikardergüsse ohne Drainage, n (%)	3 (0,6)	1 (0,4)	2 (0,7)	n.a.
Hämatome mit Pausierung der Antikoagulation, n (%)	9 (1,7)	3 (1,3)	6 (2,0)	0,740
Hämatome mit verlängerter antibiotischer Therapie, n (%)	12 (2,3)	6 (2,7)	6 (2,0)	n.a.

Es entwickelten 3 von 529 Patienten (0,6%) einen Perikarderguss ohne Notwendigkeit einer Drainage. Von diesen 3 Patienten erhielt ein Patient Phenprocoumon (0,4%), ein Patient Rivaroxaban (1,1%) und ein Patient Dabigatran (1,5%). In der Apixaban-Gruppe gab es keine Perikardergüsse.

Es fanden sich in 9 von 529 Patienten (1,7%) Taschenhämatome, die die Pausierung der Antikoagulation erforderten. Jeweils 3 dieser Patienten waren mit Phenprocoumon (1,3%) und Apixaban (2,0%) antikoaguliert. In der Rivaroxaban-Gruppe entwickelten 2 von 93 Patienten (2,2%) und in der Dabigatran-Gruppe 1 von 65 Patienten (1,5%) ein Taschenhämatom mit Pausierung der OAK.

Ein Taschenhämatom mit der Notwendigkeit der Verlängerung der antibiotischen Therapie wurde bei 12 von 529 Patienten (2,3%) dokumentiert. Davon entfielen auf die VKA-Gruppe 6 Patienten (2,7%) und 5 Patienten auf die Apixaban-Gruppe (3,4%). Ein einziger Patient wurde mit Dabigatran antikoaguliert (1,5%). In der Rivaroxaban-Gruppe wurde kein Patient mit

Taschenhämatomen, die eine Verlängerung der antibiotischen Therapie erforderten, dokumentiert. (Siehe Abbildung 5 und Tabelle 16)

Abbildung 5: Diagramm Minor Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen

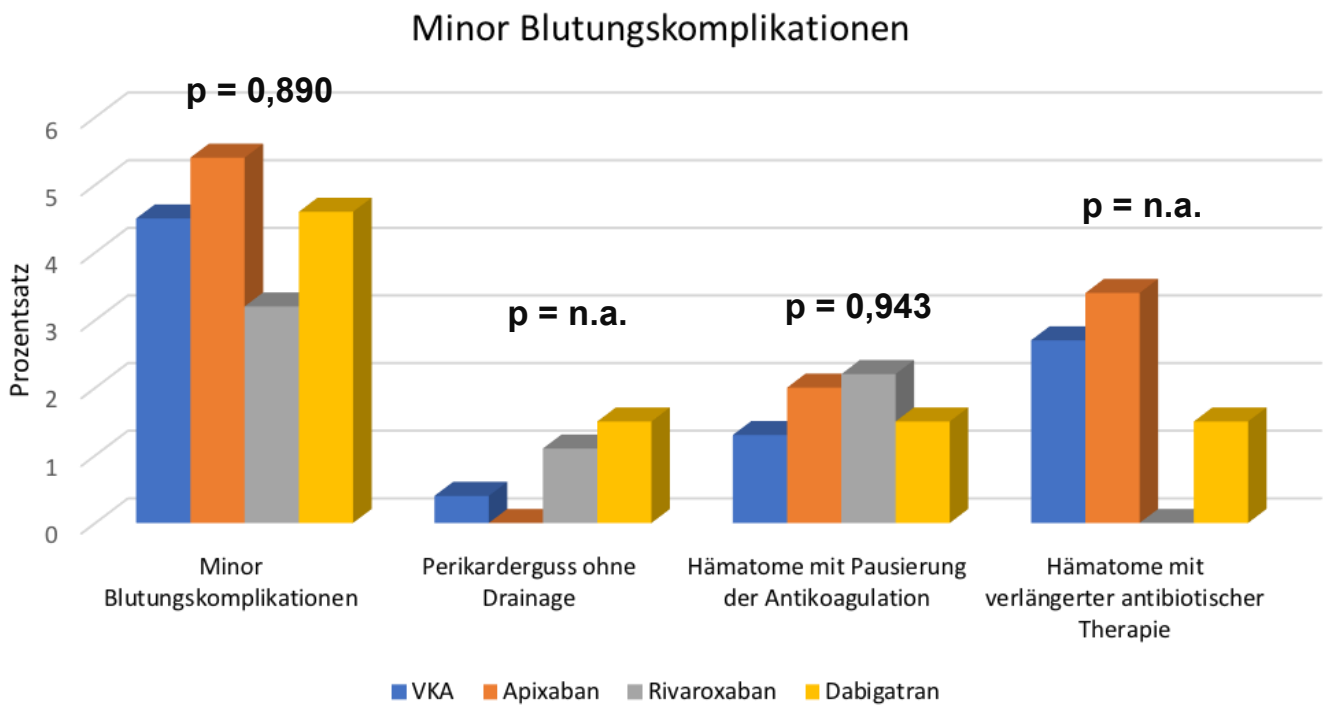


Tabelle 16: Minor Blutungskomplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen

Minor Blutungskomplikationen	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	Apixaban (n = 148)	Rivaroxaban (n = 93)	Dabigatran (n = 65)	p-Wert
Total, n (%)	24 (4,5)	10 (4,5)	8 (5,4)	3 (3,2)	3 (4,6)	0,890
Perikardergüsse ohne Drainage, n (%)	3 (0,6)	1 (0,4)	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,5)	n.a.
Hämatome mit Pausierung der Antikoagulation, n (%)	9 (1,7)	3 (1,3)	3 (2,0)	2 (2,2)	1 (1,5)	0,943
Hämatome mit verlängerter antibiotischer Therapie, n (%)	12 (2,3)	6 (2,7)	5 (3,4)	0 (0)	1 (1,5)	n.a.

3.2.4 Andere Komplikationen

Es wurden bei 30 von 529 Patienten (5,6%) andere Komplikationen dokumentiert. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen den verschiedenen Antikoagulanzen. Auf diese 30 Patienten entfielen 11 Patienten auf die Phenprocoumon-Gruppe (4,9%) und 19 Patienten (6,2%) auf die DOAC-Gruppe. (Siehe Abbildung 6 und Tabelle 17)

Abbildung 6: Übersicht andere Komplikationen

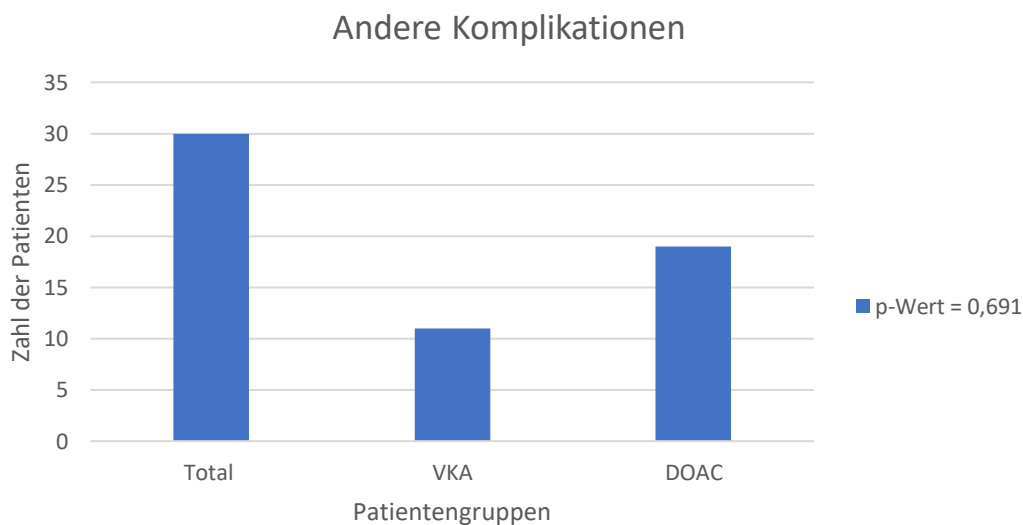


Tabelle 17: Andere Komplikationen in der Phenprocoumon- und DOAC-Gruppe

Andere Komplikationen	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	DOAC (n = 306)	p-Wert
Total, n (%)	30 (5,6)	11 (4,9)	19 (6,2)	0,691
Pneumothorax mit Drainage, n (%)	5 (0,9)	0 (0)	5 (1,6)	n.a.
Pneumothorax ohne Drainage, n (%)	5 (0,9)	2 (0,9)	3 (1,0)	n.a.
Explantation wegen Infektion, n (%)	2 (0,4)	0 (0)	2 (0,7)	n.a.
Sondendislokation, n (%)	16 (3,0)	7 (3,1)	9 (2,9)	1,000
Nahtdehiszenz, n (%)	2 (0,4)	2 (0,9)	0 (0)	n.a.

Insgesamt entwickelten 5 von 529 Patienten (0,9%) einen Pneumothorax mit der Notwendigkeit zur Anlage einer Drainage, ein Patient aus der Apixaban- (0,7%) und der Dabigatran-Gruppe (1,5%) sowie 3 Patienten aus der Rivaroxaban-Gruppe (3,2%).

Ein Pneumothorax ohne Notwendigkeit einer Drainage wurde bei 5 Patienten (0,9%) dokumentiert. Hiervon waren 2 Patienten mit Phenprocoumon (0,9%) und 3 Patienten mit Apixaban (2%) behandelt.

Die Aggregatexplantation aufgrund einer Infektion musste bei 2 von 529 Patienten (0,4%) durchgeführt werden. Dies betraf einen Patienten aus der Apixaban-Gruppe (0,7%) und einen Patienten aus der Rivaroxaban-Gruppe (1,1%).

Eine Sondendislokation war bei 16 von 529 der Patienten zu beobachten (3,0%). Hiervon waren 7 von 223 Patienten (3,1%) aus der Phenprocoumon-Gruppe, 5 von 148 Patienten aus der Apixaban-Gruppe (3,4%), 3 von 93 Patienten (3,2%) aus der Rivaroxaban-Gruppe und 1 Patient aus der Dabigatran-Gruppe (1,5%). Es zeigte sich diesbezüglich keine statistische Relevanz in den verschiedenen Behandlungsgruppen, bei einem p-Wert von 0,902.

Nahtdehiszenzen entwickelten 2 von 529 Patienten (0,4%), beide Patienten waren in der VKA-Gruppe. (Siehe Abbildung 7 und Tabelle 18)

Abbildung 7: Diagramm andere Komplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen

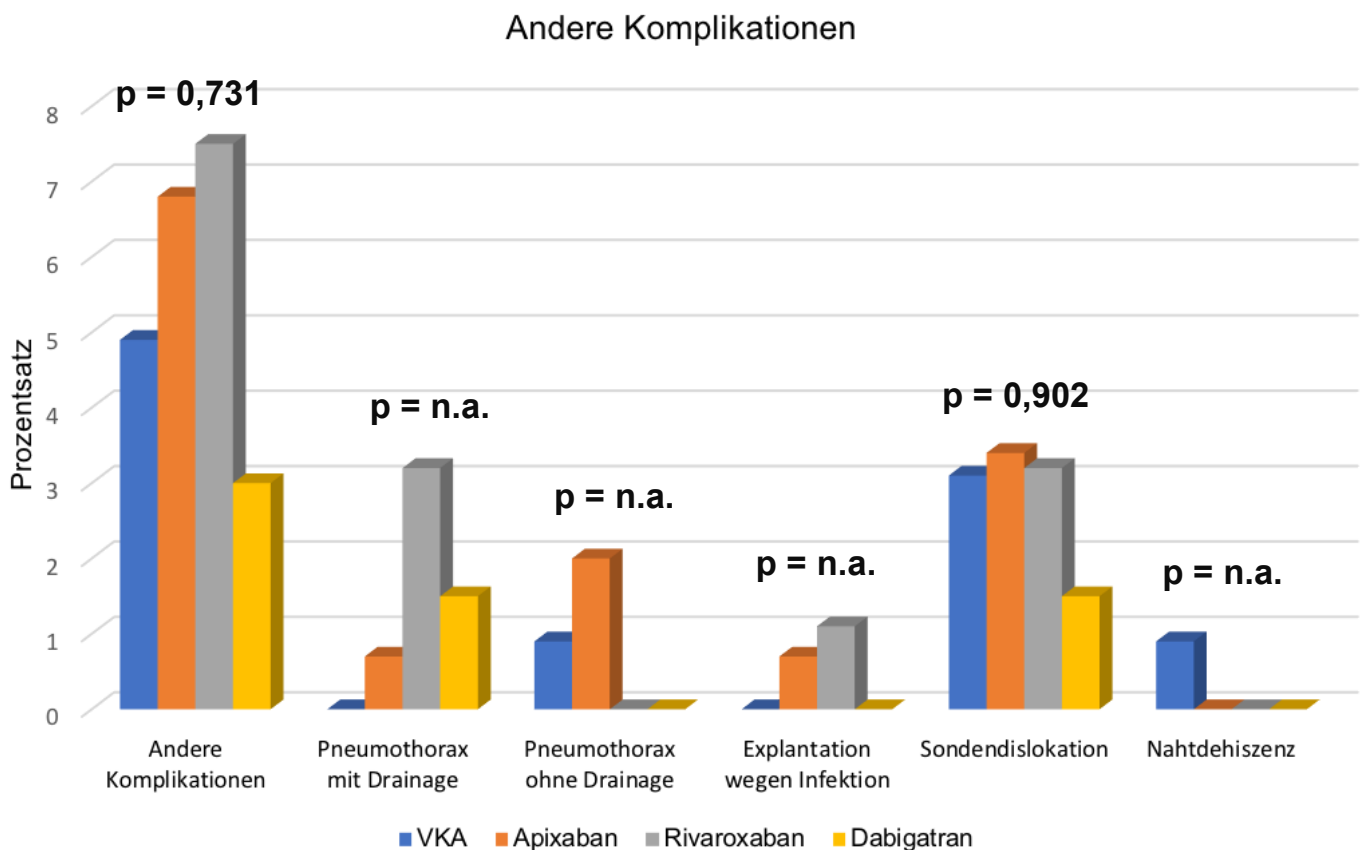


Tabelle 18: Andere Komplikationen in der Phenprocoumon-Gruppe und den 3 DOAC-Gruppen

Andere Komplikationen	Total (n = 529)	VKA (n = 223)	Apixaban (n = 148)	Rivaroxaban (n = 93)	Dabigatran (n = 65)	p-Wert
Total, n (%)	30 (5,6)	11 (4,9)	10 (6,8)	7 (7,5)	2 (3,0)	0,731
Pneumothorax mit drainage, n (%)	5 (0,9)	0 (0)	1 (0,7)	3 (3,2)	1 (1,5)	n.a.
Pneumothorax ohne Drainage, n (%)	5 (0,9)	2 (0,9)	3 (2,0)	0 (0)	0 (0)	n.a.
Explantation wegen Infektion, n (%)	2 (0,4)	0 (0)	1 (0,7)	1 (1,1)	0 (0)	n.a.
Sondendislokation, n (%)	16 (3,0)	7 (3,1)	5 (3,4)	3 (3,2)	1 (1,5)	0,902
Nahtdehiszenz, n (%)	2 (0,4)	2 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.a.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In den letzten 30 Jahren sind die Herzschrittmacher- und ICD-Aggregate kleiner, effizienter und langlebiger geworden. Aufgrund des zunehmenden Alters der Patienten, deren Komorbiditäten und Begleiterkrankungen und des breiter werdenden Einsatzes von oralen Antikoagulanzen, unterliegt ein großer Teil der antikoagulierten Patienten, die eine CIED-Implantation benötigen, einem höheren Blutungsrisiko. Diese retrospektive Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran im Vergleich zu VKA's bei Patienten, die sich einer CIED-Implantation oder einem Aggregataustausch in einer realen Kohorte unterzogen. Postoperative Blutungskomplikationen nach Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantationen verlängern den stationären Krankenhausaufenthalt, erhöhen die Kosten, führen zu operativen Revisionen und können für die Patienten mit erheblichen Beeinträchtigungen verbunden sein (74). Die Risikostratifizierung einer postoperativen Blutung und die Etablierung eines perioperativen Managements der Antikoagulanzen sind aus diesem Grunde von großer Bedeutung.

Unsere Studie konnte zeigen, dass sich die Häufigkeit von Major Blutungsereignissen sowie thromboembolischer Komplikationen in der kurzfristig unterbrochenen Therapie mit den direkten oralen Antikoagulanzen Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran im Vergleich zu der Therapie mit VKA's nicht signifikant unterschied. Bei kurzfristig unterbrochener Antikoagulation mit Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban lag die Rate an Major Blutungskomplikationen in unserer Studie bei 3,9% der DOAC-Patienten. Ein Großteil dieser Komplikationen der DOAC-Patienten war allerdings durch Hämatome mit verlängertem Krankenhausaufenthalt bedingt (3,3%). Major Blutungskomplikationen wie eine Taschenrevision oder eine notwendige Bluttransfusion waren selten. Perikardtamponaden wurden nicht beobachtet.

Unsere Studie beinhaltete überwiegend Patienten, welche eine primäre Implantation erhielten. Hierbei verteilten sich die Patienten in Hinblick auf klinische Charakteristika annähernd gleich auf die Beobachtungsgruppen. Ebenfalls ähnlich verhielt es sich mit dem CHA2DS2-VASc-Score und dem HAS-BLED-Score, sowie der LVEF. Inhomogenität sahen wir unter anderem in der Einnahme von ASS und Clopidogrel. Korrelierend dazu sahen wir in der VKA-Gruppe

im Vergleich zu den DOAC-Gruppen ein vermehrtes Auftreten von Koronararterien-Bypässen als Komorbidität. Weitere Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich nach der medizinischen Indikation für die Einnahme der oralen Antikoagulanzen. Vitamin-K-Antagonisten wurden bei Patienten mit mechanischem Klappenersatz benutzt, während die DOAC's bei Vorhofflimmern eingesetzt wurden, wenn ein höherer CHA₂DS₂-VASc-Score bestand.

4.2 Einordnung der Studienergebnisse in den aktuellen Forschungsstand

4.2.1 Die sichere Anwendung von DOAC's

Die BRUISE-CONTROL-I-Studie zeigte, dass eine Unterbrechung der VKA-Therapie und ein Bridging mit Heparin mehr perioperative Komplikationen verursachen als eine durchgehende Antikoagulation mit VKA's (60). Eine Fortführung der VKA's bei Device-Implantationen wurde dementsprechend klinischer Standard. Mit der Einführung der DOAC-Therapie war der perioperative Einsatz derselben noch unklar. Deshalb erfolgten initial Primärstudien, die, wie unsere Studie, Patienten mit durchgehender VKA-Einnahme und einem Ziel-INR von 2-3 im Vergleich zu DOAC's untersuchten, welche jedoch unterschiedlich lange perioperativ pausiert wurden. Im Verlauf wurden auch zunehmend Studien durchgeführt, bei denen eine kontinuierliche Gabe von DOAC's erfolgte. Hierbei wurde auch am Tag der Device-Implantation die DOAC-Therapie eingenommen.

Die erste prospektiv randomisierte Studie, in der die kurzzeitige perioperative Unterbrechung der DOAC's mit der ununterbrochenen Einnahme der Medikation im Zuge der Implantation eines Herzschrittmachers oder eines Kardioverter-Defibrillators verglichen wurde, ist die BRUISE-CONTROL-II Studie (66).

Die Ergebnisse zeigten, dass die perioperative Fortsetzung der Antikoagulation mit DOAC's hinsichtlich des Auftretens signifikanter Taschenhämatome sicher ist. Sowohl bei fortgeführter als auch bei unterbrochener Antikoagulation mit Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban lag die Rate klinisch relevanter Hämatome bei 2,1%. Im Vergleich dazu lag die Rate von Major Blutungskomplikationen in unserer Studie bei 3,9% der DOAC-Patienten.

In unserer Studie ist der Anteil der DOAC-Patienten, die eine primäre Implantation erhalten haben, höher als in der BRUISE CONTROL-II-Studie. Es bekamen 358 von 529 Patienten (67,7%) eine Primärimplantation und 105 von 529 Patienten (19,9%) erhielten einen Aggregataustausch. Vergleichend dazu erhielten in der BRUISE-CONTROL-II-Studie 226 von 647 Patienten (34,9%) eine primäre Implantation und 299 von 647 Patienten (46,2%) einen

Aggregataustausch. Aufgrund der höheren Rate von Primärimplantationen in unserer Studie als in der BRUISE-CONTROL-II-Studie, fällt dementsprechend die Operationsdauer in unserer Studie deutlich länger aus als in der BRUISE-CONTROL-II-Studie. Zudem ist die Anzahl der Major Komplikationen in unserer Studie primär durch eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes bedingt. Die klinisch relevanten Blutungskomplikationen mit notwendiger Bluttransfusion oder Perikardtamponade waren selten.

Die Endpunkte beider Studien unterschieden sich ebenfalls. In der BRUISE-CONTROL-II-Studie wurden als primäre Endpunkte, klinisch relevante Hämatome als Hämatome definiert, die eine erneute Operation und / oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und / oder Unterbrechung der oralen Antikoagulation erforderten. In unserer Studie beinhalteten Major Blutungskomplikationen zusätzlich das Auftreten eines Hämatothorax oder einer Perikardtamponade. Diese wurden allerdings in der BRUISE-CONTROL-II-Studie als sekundäre Endpunkte klassifiziert. Die Unterbrechung der OAK aufgrund einer Blutungskomplikation zählte, im Vergleich dazu, in unserer Studie zu den Minor Blutungskomplikationen. Die BRUISE-CONTROL-II-Studie dokumentierte thromboembolische Ereignisse, welche in unserer Studie nicht auftraten.

In Bezug auf Alter und CHA₂DS₂-VASC-Score unterschied sich die Studienpopulation allerdings nicht von unserer Patientenkohorte.

Eine weitere Studie, welche die kontinuierliche mit der unterbrochenen DOAC-Therapie bei CIED-Implantation untersuchte, war die Studie von Ricciardi et al.. Trotz der niedrigen Patientenzahl dieser Pilot-Studie (n = 101) konnten die Kollegen zeigen, dass eine kontinuierliche DOAC-Therapie sicher scheint (68). Es gab zwischen den beiden Gruppen keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Taschenhämatomen.

Ähnliche Schlussfolgerungen, wie in unserer Studie zeigte die Subanalyse von BRUISE-CONTROL-I und -II von Essebag et al. (69). Bezüglich klinisch relevanter Hämatome gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der perioperativ fortgesetzten oder unterbrochenen DOAC-Therapie im Vergleich zu Warfarin. Die Bedeutung dieser Studie ist, dass sie eine kombinierte Analyse von zwei großen randomisierten Studien ist, die mehr Patienten eingeschlossen hatte als unsere Studie (n = 1343 vs. n = 529), allerdings erfasste unsere Studie die postoperativen Komplikationen nicht nur in der DOAC-Gruppe, sondern in den einzelnen DOAC-Subgruppen (Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran).

In der Studie von Hawson et al. konnte die sichere Anwendung der kurzfristig pausierten DOAC-Therapie bei Patienten gezeigt werden, die ein CIED bekommen haben. Diese Studie

verglichen die DOAC-Therapie nicht nur mit einer kontinuierlichen perioperativen Warfarin-Gabe, sondern auch Patienten ohne orale Antikoagulation hinsichtlich des Auftretens postoperativer Taschenhämatome. Sowohl Taschenhämatome als auch Apoplexe waren in allen Behandlungsgruppen selten. Das uneinheitliche perioperative Management der Antikoagulation stellte jedoch eine Limitation in Hawson et al. dar, da der behandelnde Arzt über den Zeitpunkt der postoperativen Fortführung der OAK-Therapie nach CIED-Implantation entschied (70).

Die ORBIT-AF-Studie konnte in einem 30-tägigen-Follow-up die Sicherheit der DOAC's im Vergleich mit den VKA's aufzeigen. Postoperative Komplikationen waren insgesamt selten. Patienten die DOAC's einnahmen, hatten keinerlei postoperative Komplikationen, während bei den Patienten, die Warfarin einnahmen, 3 TIA / Schlaganfälle (1%) und eine Major Blutungskomplikation (0,3%) dokumentiert wurden. Zu den postoperativen Komplikationen, die untersucht wurden, gehörten Major Blutungsereignisse (Hb-Abfall um 2 Punkte, Notwendigkeit einer Transfusion von 2 oder mehr Blutkonserven, Blutung in einem kritischen Organ z.B. intrakraniell) sowie thromboembolische Ereignisse (ischämische Schlaganfälle). Die größte Einschränkung dieser Studie ist das uneinheitliche perioperative Antikoagulationsregime bei Patienten, die ein CIED erhalten haben. 35% der DOAC- und 36% der Warfarin-Patienten erhielten eine perioperative kontinuierliche Antikoagulation, während bei mehr als 50% der Patienten beider Gruppen die OAK ohne Bridging unterbrochen wurde. Jeweils 12% der Warfarin- und 7% der DOAC-Patienten mit unterbrochener perioperativer Antikoagulation bekamen ein Bridging. In unserer Studie war das Antikoagulationsregime im Vergleich zur ORBIT-AF-Studie genauer definiert, während in der ORBIT-AF-Studie, die Antikoagulationsstrategien als kontinuierlich oder pausiert kategorisiert wurden. Der genaue Zeitpunkt der Unterbrechung vor der Device-Implantation wurde nicht angegeben. Eine weitere wichtige Limitation im Vergleich zu unserer Studie ist, dass Taschenhämatome nicht als postoperative Komplikationen betrachtet wurden.

4.2.2 Perioperative Antikoagulation bei S-ICD

Der S-ICD unterscheidet sich in vielerlei Hinsicht vom transvenösen ICD. Es erfolgt keine Punktion und die ICD-Sonde wird auch nicht intrakardial, sondern, wie der Name schon sagt, subkutan implantiert. Das S-ICD-Aggregat wird nicht subfazial auf den M. pectoralis major genäht, sondern ist deutlich größer als ein transvenöses ICD-Gerät und wird zwischen den M. latissimus dorsi und M. serratus anterior platziert. Die Kollegen Sheldon et al. untersuchten

erstmals die Sicherheit der perioperativ pausierten DOAC-Therapie bei Patienten mit S-ICD. Es wurden insgesamt 200 Patienten eingeschlossen, die eine subkutane ICD-Implantation erhielten, von denen 16 Patienten eine DOAC-Therapie erhalten haben (67). Bei den niedrigen Fallzahlen wurden in dieser Studie keine Taschenhämatome in der DOAC-Gruppe beschrieben. In unserer Studie gab es einen Patienten, der einen subkutanen ICD bekommen hat, bei dem, unter Dabigatran-Einnahme, ebenfalls keine Blutungskomplikationen auftraten.

4.2.3 Vergleiche der verschiedenen DOAC's und VKA's

4.2.3.1 Vergleich Dabigatran versus VKA's

Die Studie von Rowley et al. ist die erste Studie, die die perioperative Sicherheit von Dabigatran bei CIED-Implantationen untersuchte (61). In dieser Studie wurden lediglich 25 Patienten eingeschlossen. Im Vergleich dazu wurden in unserer Studie 65 Patienten eingeschlossen, die mit Dabigatran behandelt wurden. Beide Studien zeigten jedoch ähnliche Ergebnisse hinsichtlich postoperativer Komplikationen. Rowley et al. konnten sowohl in der Gruppe der perioperativ unterbrochenen als auch in der Gruppe der kontinuierlichen Dabigatran-Therapie keine Major Blutungskomplikationen dokumentieren, während es in unserer Studie einen Dabigatran-Patienten gab, bei dem eine Major Blutungskomplikation auftrat. Dies war ein Hämatom mit Notwendigkeit der Verlängerung des stationären Aufenthalts (1,5%).

In beiden Studienpopulationen gab es keine thromboembolischen Ereignisse. Beide Studien zeigten eine niedrige Inzidenz an Minor Komplikationen. Unsere Studie dokumentierte 3 Dabigatran-Patienten mit Minor Komplikationen (4,6%), während die Studie von Rowley et al. einen Patienten (4%) mit einer Minor Komplikation (Taschenhämatom) erfasste.

Eine weitere Limitation der Studie ist der fehlende Vergleich mit VKA's, da in der Studie ausschließlich Dabigatran-Patienten eingeschlossen wurden.

Ein Vergleich zwischen Dabigatran und VKA's hinsichtlich postoperativer Komplikationen nach CIED-Implantationen erfolgte in der Studie von Jennings et al. (62). Die Studie zeigte, bei insgesamt niedriger Rate an postoperativen Komplikationen, keinen Unterschied zwischen perioperativ kontinuierlicher Dabigatran-Gabe und kontinuierlicher Warfarin-Gabe. Im Vergleich dazu gab es in unserer Studie mehr Major Komplikationen in der VKA-Gruppe, n = 8 (3,6%) zu n = 1 in der Dabigatran-Gruppe (1,5%). Thromboembolische Komplikationen waren in beiden Studien nicht vorhanden.

Ein weiterer Unterschied zwischen unserer Studie und der Studie von Jennings et al. stellt der Implantationszeitraum dar. Während in unserer Studie sowohl DOAC- als auch VKA-Patienten

zwischen Februar 2013 und Dezember 2015 CIED-Eingriffe erhielten, war der Implantationszeitraum bei Jennings et al. in der Warfarin-Gruppe zwischen 2004 und 2007 sowie zwischen April 2011 und Dezember 2012 in der Dabigatran-Gruppe. Das mediane Alter der Patientengruppen unterschied sich ebenfalls zwischen den beiden Studien. Bei Jennings et al. waren Patienten in der Dabigatran-Gruppe signifikant älter als in der Warfarin-Gruppe. In unserer Studie waren Dabigatran-Patienten tendenziell jünger. Das Alter schien jedoch das beobachtete Risiko von Blutungskomplikationen in beiden Gruppen nicht zu beeinflussen. Das Antikoagulationsregime unterschied sich in beiden Studien. In unserer Studie wurde Dabigatran am Tag des Eingriffs pausiert und ab dem 1. postoperativen Tag weitergegeben. Im Gegensatz dazu erfolgte bei Jennings et al., die Pausierung von Dabigatran bei 14 Patienten am Tag des Eingriffs und bei 48 Patienten erfolgte eine kontinuierliche Dabigatran-Gabe. Die prospektive Fall-Kontroll-Studie von Kosiuk et al. bestätigte die Ergebnisse unserer Studie bezüglich der Vergleichbarkeit der perioperativ kurz pausierten Dabigatran-Gabe mit VKA hinsichtlich postoperativer Blutungskomplikationen (64). Es traten 9 Taschenhämatome (7,6%) in der Warfarin-Gruppe gegen 3 Taschenhämatome (2,5%) in der Dabigatran-Gruppe auf ($p = 0,075$). In unserer Studie gab es 1 von 65 Dabigatran-Patienten (1,5%) und 8 von 223 Patienten in der VKA-Gruppe (3,6%) mit einem Major Hämatom. Auch in dieser Studie unterschied sich das perioperative Management der Dabigatran-Therapie von unserer Studie. Dabigatran wurde 12 Stunden vor dem Eingriff bis 24 Stunden nach dem Eingriff pausiert. Die Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten ausschließlich Vorhofflimmern als Indikation für die OAK, während in unserer Studie Patienten mit verschiedenen Indikationen für eine orale Antikoagulation eingeschlossen wurden. Außerdem wurde im Vergleich zu unserer Studie nur Dabigatran mit VKA's verglichen. In unserer Studie wurden Patienten mit Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban eingeschlossen.

4.2.3.2 Vergleich Rivaroxaban versus VKA's

Leef et al. (75) untersuchten die Daten von 453 Patienten aus der ROCKET-AF-Studie (76), die ein CIED bekommen haben. 242 der Patienten (53%) wurden mit Rivaroxaban und 221 (47%) mit Warfarin antikoaguliert. Bei 75% der Patienten wurde die Antikoagulation perioperativ pausiert. Ähnlich wie in unserer Studie war die Inzidenz von postoperativen Blutungsereignissen sowohl in der Rivaroxaban- als auch in der Warfarin-Gruppe gering. Tendenziell waren jedoch die Blutungsereignisse in der Warfarin-Gruppe häufiger als in der Rivaroxaban-Gruppe (7,13% vs. 4,55%). Ähnliche Tendenzen wurden auch in unserer Studie beobachtet. In Vergleich zu unserer Studie gab es in dieser Studie kein einheitliches

Management der oralen Antikoagulation. Bei 75% der Patienten wurde die Antikoagulation perioperativ pausiert. Es gab jedoch keinen festgelegten Zeitrahmen für die Wiederaufnahme der Antikoagulation nach einem Eingriff und der festgelegte Zeitraum für die Pausierung der OAK vor dem Eingriff wurde nicht konsequent eingehalten. Neben unserer Studie ist dies die einzige Studie, welche einen Vergleich zwischen Rivaroxaban und VKA's bei Patienten, die ein CIED bekommen haben, durchgeführt.

4.2.3.3 Vergleich Apixaban versus VKA's

Spinoni et al. (77) verglichen in einer retrospektiven Studie die perioperative Blutungskomplikationsrate zwischen DOAC's und Warfarin nach CIED-Implantation. Insgesamt wurden 311 Patienten eingeschlossen, wovon 146 (47%) mit DOAC's und 165 (53%) mit VKA's antikoaguliert wurden. 45 Patienten (30,8% der DOAC-Patienten) wurden mit Apixaban behandelt. Es zeigten sich signifikant weniger Taschenhämatome in der DOAC-Gruppe im Vergleich mit der VKA-Gruppe. (3,4 % in der DOAC versus 13,3 % in der VKA-Gruppe, $p = 0,002$). Im Vergleich zu unserer Studie gab es kein einheitliches perioperatives Management der oralen Antikoagulation, sondern wurde nach Ermessen des verantwortlichen Arztes durchgeführt.

4.2.3.4 Vergleich Dabigatran versus Rivaroxaban

In einer Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie schlossen Kosiuk et al. sowohl Dabigatran- als auch Rivaroxaban-Patienten ein (63). Hier erfolgte ein direkter Vergleich zwischen beiden Antikoagulanzen hinsichtlich postoperativer Blutungskomplikationen nach CIED-Implantation. Ähnlich wie in unserer Studie, waren sowohl Blutungskomplikationen als auch thromboembolische Ereignisse selten. Im Vergleich zu unserer Studie wurden Patienten mit VKA's nicht eingeschlossen, somit konnte kein Vergleich zwischen DOAC's und VKA's erfolgen. Eine Limitation dieser Studie ist das uneinheitliche perioperative Antikoagulationsregime in dieser Studie. Während in unserer Studie die DOAC's am Tag des Eingriffs pausiert wurden und am 1. postoperativen Tag wieder begonnen wurden, erfolgte die Pausierung von Dabigatran 24 Stunden vor dem Eingriff und bei Rivaroxaban 36 Stunden vor dem Eingriff nach Kosiuk et al.. Der Zeitpunkt der Wiedereinnahme der Antikoagulation blieb jedoch im Ermessen des Operateurs.

4.3 Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen

4.3.1 Einfluss der Patientencharakteristika auf die Rate der perioperativen Komplikationen

Die in unserer Studie gewonnenen Daten legen den Schluss nahe, dass das Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus oder einer Kardiomyopathie (ischämisch oder dilatativ) mit höheren Raten an perioperativen Blutungen verbunden zu sein scheinen. 75% der Patienten mit Major-Blutungskomplikationen hatten einen arteriellen Hypertonus und 60% eine Kardiomyopathie. Weitere Risikofaktoren, die das Auftreten von perioperativen Blutungsereignisse erhöhen, sind ein Alter ≥ 75 Jahre oder eine chronische Niereninsuffizienz. 40% der Patienten mit Major Blutungskomplikationen waren älter als 75 Jahre und weitere 40% hatten eine chronische Niereninsuffizienz.

Mehrere Studien zeigten ähnliche Tendenzen bezüglich Risikofaktoren für das Auftreten perioperativer Blutungen.

Sridhar et al. (78) untersuchten in einer retrospektiven Studie die Prädiktoren für die Inzidenz postoperativer Taschenhämatome nach ICD- oder CRT-D-Implantation. In dieser Analyse, die 85.276 Patienten einschloss, entwickelten 2,6% der Patienten postoperative Taschenhämatome. Es konnte gezeigt werden, dass höheres Alter ($p < 0,001$), Herzinsuffizienz ($p = 0,02$), Koagulopathien, ($p < 0,001$) Niereninsuffizienz ($p = 0,05$) sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit ($p = 0,01$) ein höheres Risiko für Hämatombildung nach primärer oder De-novo-ICD- oder CRT-D-Implantation aufweisen. Eine wichtige Limitation dieser Studie ist, dass die Studiendatenbank eine Verwaltungsdatenbank war, die aus Entlassungsakten in den Vereinigten Staaten gesammelt wurde. Dementsprechend waren wichtige klinische Merkmale wie Medikamentenvorgeschichte, Schweregrad der Hämatome und perioperatives Management nicht eruierbar, was das Verständnis der Ätiologie und Prognose der postoperativen Hämatome einschränkt.

Ähnlich wie in der Analyse von Sridhar et al. (78), zeigte sich bei Masiero et al. (79) das höhere Alter als Prädiktor für Taschenhämatome nach ICD-Implantation (Odds Ratio 1,03; 95%-KI: 1,00 – 1,06; $p = 0,049$). In dieser multizentrischen, randomisierten Analyse wurden 2500 Patienten eingeschlossen. Ziel der Studie war die Inzidenz und die Prädiktoren für das Auftreten von Taschenhämatomen nach ICD-Implantation zu untersuchen. Ein klinisch signifikantes Taschenhämatom wurde als Taschenhämatom definiert, das eine operative Hämatomausräumung oder eine Pausierung der Antikoagulation oder der Thrombozytenaggregationshemmer erforderlich machte. Insgesamt hatten 2,2% der Patienten

postoperativ Taschenhämatome. Weitere Risikofaktoren für postoperative Hämatome, die in dieser Studie identifiziert wurden, umfassten die submuskuläre ICD-Implantation (Odds Ratio 2,00; 95%-KI: 1,12 - 3,57; $p = 0,020$), Apoplex in der Patientenvorgeschichte (Odds Ratio 2,47; 95%-KI: 1,20 – 5,10; $p = 0,015$) sowie das Heparin-Bridging (Odds Ratio 2,65; 95%-KI: 1,48 – 4,73; $p = 0,001$). Obwohl es sich um eine große prospektive Studie handelt, ist die Anzahl der Blutungsereignisse gering, was die Aussagekraft der Analyse zur Erkennung der Prädiktoren für postoperative Komplikationen einschränkt.

In den beiden letztgenannten Studien (78, 79) konnte kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und postoperativer Hämatombildung nach ICD-Implantation festgestellt werden.

4.3.2 Thrombozytenaggregationshemmer

Der Einfluss einer Thrombozytenaggregationshemmung, auf die Entwicklung postoperativer Blutungsereignisse, wurde in unserer Studie, aufgrund der geringen Rate der postoperativen Komplikationen, nicht erfasst. Allerdings zeigte sich tendenziell, dass die Einnahme von Clopidogrel mit einer erhöhten Rate an postoperativen Major Blutungskomplikationen verbunden sein könnte. Von 20 Patienten mit Major Blutungsereignissen nahmen 4 Patienten (20%) Clopidogrel ein, 2 davon in Kombination mit ASS. Zudem zeigte sich eine erhöhte Inzidenz an Minor Blutungskomplikationen bei Patienten mit DAPT (ASS und Clopidogrel). 6 von 24 Patienten (25%) mit Minor Blutungskomplikationen bekamen eine DAPT mit ASS und Clopidogrel.

Der Zusammenhang zwischen Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers und dem Auftreten postoperativer Blutungsereignisse nach CIED-Therapie wurde jedoch bereits in mehreren Studien untersucht (67, 80).

In der Studie von Sheldon et al. (67) bekamen 104 Patienten (52%), die einen S-ICD erhielten, eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Es gab einen statistisch nicht signifikanten Trend, dass Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern häufiger postoperative Hämatome entwickelten als Patienten ohne Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (80% vs. 50,5%; $p = 0,069$). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Anwendung von Clopidogrel zum Zeitpunkt der S-ICD-Implantation, ebenfalls mit höherer Hämatomrate assoziiert ist, als bei Patienten ohne Clopidogrel. (40 % vs. 5,3 %; $p < 0,0001$).

Kutinsky et al. (80) untersuchten in einer prospektiven Beobachtungsstudie die klinischen Faktoren, die postoperative Taschenhämatome nach Schrittmacher- oder ICD-Implantation begünstigen. Hierbei wurden insgesamt 935 Patienten eingeschlossen. 563 Patienten wurden

mit ASS und 216 Patienten mit Clopidogrel behandelt. Bei 137 Patienten wurde die Clopidogrel-Gabe perioperativ fortgesetzt, während bei 38 Patienten Clopidogrel 1 bis 10 Tage vor der Implantation pausiert wurde. 126 Patienten bekamen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel. Insgesamt entwickelten 89 von 935 Patienten (9,5%) postoperativ ein Taschenhämatom. Von den 137 Patienten, die mit einer kontinuierlichen Clopidogrel-Therapie als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden, hatten 25 (18,3 %) ein Taschenhämatom. Von den 798 Patienten, die perioperativ keine Clopidogrel-Therapie bekamen, entwickelten 64 Patienten (8,0%) ein Taschenhämatom. Von 38 Patienten, bei denen Clopidogrel perioperativ pausiert wurde, hatten 4 Patienten (10,5 %) ein Taschenhämatom. Somit stand die Einnahme von Clopidogrel in direktem Zusammenhang mit der Häufigkeit von Taschenhämatomen bei Patienten, die eine Schrittmacher- oder ICD-Implantation bekommen haben ($p = 0,0007$).

4.3.3 Art des Eingriffs und perioperative Komplikationsrate

In unserer Studie war die primäre Implantation eines CRT-Systems mit einer höheren Rate an Major Blutungsereignissen verbunden. Mehrere Studien zeigten ebenfalls eine höhere Komplikationsrate bei Patienten, die eine CRT-Implantation erhalten haben.

Palmisano et al. (81) untersuchten in einer retrospektiven Studie die Art, die Häufigkeit sowie die Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach CIED-Implantationen, Aggregataustausch oder Systemumwandlung. Es wurden 2648 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen 2671 Eingriffe erfolgten. Es wurden postoperative Komplikationen berücksichtigt, die eine chirurgische Intervention erforderten. Diese umfassten hämodynamisch relevante Perikardtamponaden, Pneumothoraces, Aggregat- oder Tascheninfektionen, Taschenhämatome, Sondendislokationen und Aggregatdysfunktionen. Während eines medianen Follow-ups von 2,3 Jahren, traten postoperative Komplikationen, die eine chirurgische Intervention erforderten, bei 4,8% der Patienten (2,3% pro Jahr) auf. Die meisten Komplikationen wurden nach CRT-Implantationen beobachtet (9,5% pro Jahr, $p < 0,05$), während bei Schrittmacherimplantationen, die niedrigste Rate an postoperativen Komplikationen auftraten (1,7% pro Jahr). In der multivariaten Analyse waren die unabhängigen Prädiktoren für eine chirurgische Revision, die CRT-Implantation (Odds Ratio: 6,58; 95%-KI: 3,97 - 10,92; $p < 0,001$) und die Systemaufrüstung (Odds Ratio: 4,16; 95%-KI: 2,13 - 8,13; $p < 0,001$). Der venöse Punktionsweg (Vena subclavia vs. Vena cephalica) hatte keinen Einfluss auf die Inzidenz postoperativer Komplikationen.

Weitere Studien zeigten ebenfalls eine erhöhte postoperative Komplikationsrate nach CRT-Implantationen im Vergleich zu anderen CIED-Systemen (82, 83).

Duray et al. (82) untersuchten die Rate an postoperativen Komplikationen, bei Patienten, die eine Einkammer-, Zweikammer- oder Dreikammer-ICD-Implantation bekommen haben, sowie die prädisponierenden Faktoren dafür. Hierbei handelte es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, die 816 Patienten mit ICD-Implantation zwischen Januar 2000 und Dezember 2007 einschloss. Postoperative Komplikationen umfassten Sondendysfunktionen oder -dislokationen, Aggregatdysfunktionen, Taschenhämatome und -infektionen. Es erfolgte ein Follow-up in Abständen von 6 Monaten für insgesamt 31 ± 24 Monate. Die jährliche Inzidenz chirurgischer Interventionen, aufgrund von postoperativen Komplikationen, war am höchsten bei Patienten, die einen CRT-D bekommen haben (11,8 % bei CRT-D-Patienten im Vergleich zu 4,9 % bei Patienten mit Einkammer-ICD-Implantation und 4,1 % bei Patienten mit Zweikammer-ICD-Implantation, $p = 0,002$).

Landolina et al. (83) konnten ähnliche Ergebnisse in einer Follow-up-Studie zeigen, in der 3253 Patienten eingeschlossen wurden, die eine CRT-D-Implantation bekommen haben. Der Endpunkt der Studie umfasste das Auftreten ICD-bezogener Ereignisse, die zu einer chirurgischen Systemrevision führten, wie zum Beispiel Batterieerschöpfung, Aggregat- oder Sondendysfunktion sowie Infektionen. Die Rate an postoperativen Ereignissen wurde erfasst und mit Patienten verglichen, die Einkammer- oder Zweikammer-ICD's bekommen haben. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass 4 Jahre nach der Implantation, 50 % der Patienten mit einem CRT-D-System eine chirurgische Revision wegen Batterieerschöpfung und 14 % wegen unerwünschter Ereignisse wie Tascheninfektionen oder Sondendislokation benötigten. Im Vergleich dazu, trat eine Batterieerschöpfung bei 10 % der Patienten, die einen Einkammer-ICD bekommen haben und bei 13% der Patienten, die einen Zweikammer-ICD erhalten haben auf. Unerwünschte Ereignisse mit der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention traten bei 4% der Patienten mit Einkammer-ICD und 9% der Patienten mit Zweikammer-ICD auf.

Die 3 zuletzt genannten Studien zeigten, dass die höhere Inzidenz postoperativer Infektionen nach CRT-Implantation vor allem auf der Komplexität des Eingriffs, längeren Implantationszeiten und des Vorhandenseins mehrerer Elektroden zurückzuführen ist (81-83).

4.3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Entwicklung von Hämatomen

Mehrere Studien zeigten, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein höheres Risiko an postoperativen Komplikationen nach invasiven kardiovaskulären Eingriffen haben (84, 85). Postulierte Gründe für die höhere Komplikationsrate sind, dass Frauen älter sind und eine

höhere Prävalenz von Komorbiditäten und Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, peripheren Gefäßerkrankungen und Bluthochdruck haben. Dementsprechend haben Frauen auch höhere CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Scores und somit eine höhere Rate an thromboembolischen Komplikationen und Blutungsereignissen. Peterson et al. (84) verglichen die Häufigkeit unerwünschter postoperativer Ereignisse bei Männern und Frauen, die eine ICD-Implantation bekommen haben. In dieser retrospektiven Studie wurden 161.470 Patienten eingeschlossen, 73% davon waren Männer und 27% Frauen. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten postoperativer Komplikationen, wie Allergien, Blockbilder im EKG, Taschenhämatome, Elektrodendislokationen, periphere Embolien, oberflächliche Phlebitiden, periphere Nervenverletzungen und Aggregatinfektionen. Sekundärer Endpunkt war das Auftreten postoperativer Major Ereignissen, wie Herzstillstände, Myokardperforationen, Herzklappenverletzungen, Koronarvenendissektionen, Hämatothoraces, Pneumothoraces, tiefe Phlebitiden, transitorische ischämische Attacken, Schlaganfälle, Myokardinfarkte, Perikardtamponaden und arteriovenösen Fisteln. Die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse in der gesamten Kohorte betrug 3,6 %, wobei die Rate bei Frauen höher war als bei Männern (4,4 % zu 3,3 %; $p < 0,001$). Die Gesamtrate an Major Ereignissen betrug 1,3 % und war bei Frauen fast doppelt so hoch wie bei Männern (2,0 % zu 1,1 %, $p < 0,001$). Vermutete Gründe hierfür waren, laut den Autoren, eine dünnere Wand des rechten Ventrikels und ein kleinerer Gefäßdurchmesser bei Frauen, was sie für unerwünschte Ereignisse wie Pneumothoraces und Perikardtamponaden prädisponiert. Bezüglich der Taschenhämatomrate (Minor Komplikation) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern (1,06% vs. 1,07%; $p = 0,838$). In dieser Studie wurde nicht berücksichtigt, ob die Patienten eine OAK oder eine Thrombozytenaggregationshemmung bekommen haben. In unserer Studie hatten Frauen weniger Major Blutungskomplikationen als Männer (1,9% vs. 4,6%, $p = 0,145$). Die Rate an Minor Blutungen und anderen Komplikationen war auch niedriger als bei Männern. (Minor Blutungskomplikationen 4,3% vs. 4,6%; $p = 1,0$. Andere Komplikationen: 4,3% vs. 5,4%; $p = 0,674$)

4.4 Prävention postoperativer Hämatome

Zahlreiche Studien untersuchten verschiedene perioperative Strategien, um die Rate an postoperativen Blutungskomplikationen nach CIED-Implantationen zu reduzieren.

Intraoperative Strategien umfassten die Verabreichung gerinnungsfördernder Substanzen in die Aggregattasche, wie zum Beispiel Fibrinlösungen oder D-Stat® Flowable Hemostat (Vascular Solutions Inc., USA), das Kollagen und Thrombin enthält (86), sowie die Gabe oxydierter

regenerierter Zellulose und den Einsatz von Saugdrainagen. All diese Maßnahmen haben sich jedoch bis dato nicht im klinischen Alltag bewährt.

4.4.1 Adrenalinlösungen

Die MAITRE-Studie zeigte, dass die intraoperative Anwendung von Adrenalinlösungen bei Schrittmacherimplantationen, die postoperative Rate an Taschenhämatomen nicht senkt (87). Es handelte sich um eine monozentrische, doppelt verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 133 Patienten, die eine primäre Schrittmacherimplantation erhalten haben. Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt, Gruppe A mit 75 Patienten (56%) und Gruppe B mit 58 Patienten (44%). In Gruppe A wurde dem Lokalanästhetikum eine 0,4%ige Adrenalinlösung zugegeben und in Gruppe B eine Kochsalzlösung. Der primäre Endpunkt der Studie umfasste das Auftreten von Taschenhämatomen. In der Gruppe A, welche die Adrenalinlösung erhielt, traten signifikant mehr Hämatome auf als in der Kontrollgruppe. Das Taschenhämatomrisiko betrug 9 % in Gruppe A und 2 % in Gruppe B (Odds Ratio 5,95; KI: 2,1 – 7,3; $p = 0,003$).

4.4.2 D-Stat Flowable Hemostat™

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die intraoperative Verabreichung von D-Stat Flowable Hemostat™ bei antikoagulierten Patienten während einer CIED-Implantation, die Inzidenz postoperativer Taschenhämatome nicht senkt (86, 88).

Ohlow et al. (86) untersuchten in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie die Effektivität und die Sicherheit von D-Stat Flowable Hemostat™ im Vergleich zu einer Vakuumsaugdrainage bei Patienten, die sich der Implantation eines Schrittmachers oder ICD's unterzogen und zusätzlich ein hohes Risiko für postoperative Blutungskomplikationen hatten. In die Studie wurden 164 Patienten eingeschlossen. Jeweils 82 Patienten (50 %) erhielten D-Stat bzw. eine Vakuumdrenage. 83 Patienten (51 %) bekamen eine therapeutische Antikoagulation, 69 Patienten (42 %) erhielten DAPT und 11 Patienten (7 %) beides (Tripeltherapie). Die Antikoagulations- und/oder DAPT-Therapie wurde perioperativ weitergegeben. Es erfolgte ein Follow-up mit einer mittleren Dauer von $2,8 \pm 1,8$ Monaten. Der primäre Endpunkt umfasste das Auftreten eines operationspflichtigen Taschenhämatoms plus Tascheninfektion und wurde signifikant häufiger in der D-Stat-Gruppe beobachtet (14,6 % vs. 0 %; $p < 0,01$). Der Effektivitätspunkt umfasste das Auftreten jeglicher Taschenhämatome. Diese traten in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen häufig auf.

Ohlow et al. (88) führten eine weitere prospektive Fall-Kontroll-Studie durch, in der die Sicherheit und die Wirksamkeit von D-Stat Flowable Hemostat™ bei antikoagulierten oder mit DAPT behandelten Patienten untersucht wurden, die eine CIED-Implantation bekamen. 163 Patienten wurden eingeschlossen und in 2 Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe mit 82 von 163 Patienten (50,3%) bekam intraoperativ D-Stat Flowable Hemostat™, während die zweite Gruppe mit 81 von 163 Patienten (49,7%) kein D-Stat Flowable Hemostat™ erhielt. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus einem Taschenhämatom, das evakuiert werden musste und einer Tascheninfektion. 12 von 82 Patienten (14,6%), die D-Stat Flowable Hemostat™ zusätzlich zur Standardbehandlung erhielten, hatten postoperativ eine signifikant erhöhte Inzidenz des kombinierten Endpunkts im Vergleich zu 3 von 81 Patienten (3,7%) in der Kontrollgruppe ($p = 0,03$).

In den beiden zuletzt erwähnten Studien wurden nur Patienten eingeschlossen, die mit VKA's antikoaguliert wurden. Patienten mit DOAC's wurden nicht eingeschlossen.

4.4.3 Fibrinlösung

Eine Studie von Milic et al. (89) zeigte, dass die Verabreichung von Fibrinlösung bei Patienten, die mit VKA's oder Heparin behandelt wurden, die Häufigkeit der Entwicklung von Taschenhämatomen bei CIED-Implantation im Vergleich zur Kontrollgruppe verringerte. In dieser prospektiven randomisierten Studie wurden 81 Patienten eingeschlossen, die mit Heparin oder Warfarin antikoaguliert wurden. Die Patienten wurden in eine Interventionsgruppe mit 40 Patienten (49,4%) und eine Kontrollgruppe mit 41 Patienten (50,6%) eingeteilt. Die Therapie mit Heparin wurde 6 Stunden vor der Device-Implantation pausiert. Die Patienten, die eine Warfarin-Therapie erhielten, hatten am Tag der Operation einen INR-Wert von 1,8 bis 3,8. In der Interventionsgruppe traten keine Taschenhämatome auf, während in der Kontrollgruppe bei 10 von 41 Patienten (24,4%) ein Taschenhämatom auftrat ($p < 0,05$).

Aufgrund von mehreren vorbeschriebenen Anaphylaxie-Fällen nach lokaler intraoperativer Fibrinlösung, wurde dies bei unseren Patienten nicht verabreicht (90-92).

4.4.4 PerClot®

PerClot® ist ein Polysaccharid-Hämostatikum aus modifizierter Stärke, welches die Absorption von Wasser aus dem Blut bewirkt und dadurch die topische Hämostase beschleunigt (93). Tscholl et al. (94) haben in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie die Effektivität der topischen Anwendung von PerClot® bei Patienten untersucht, die ein CIED

bekommen haben und die eine orale Antikoagulation und / oder Thrombozytenaggregationshemmung erhielten. Die Studie wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken vorzeitig beendet. Es wurden insgesamt 51 Patienten eingeschlossen, von denen 25 Patienten (49%) PerClot[®] intraoperativ erhielten und 26 Patienten (51%) die postoperative Standardtherapie bekamen. Es gab keinen signifikanten Unterschied an postoperativen Hämatomen zwischen beiden Gruppen ($p = 0,14$). Außerdem zeigte sich in der PerClot[®] Gruppe eine höhere Rate an Fieber und erhöhten Entzündungsparameter.

4.4.5 Tranexamsäure

Beton et al. (95) untersuchten die Wirksamkeit von Tranexamsäure zur Reduktion postoperativer Hämatome nach CIED-Implantation. In dieser retrospektiven Studie wurden 135 Patienten eingeschlossen, die mit Warfarin und / oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung behandelt wurden und sich einer CIED-Implantation unterzogen. Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt: eine Interventionsgruppe mit 52 Patienten (38,5%), die intraoperativ Tranexamsäure in die Aggregattasche bekamen und eine Kontrollgruppe mit 83 Patienten (61,5%), die diese nicht erhielten. In der Interventionsgruppe traten signifikant weniger postoperative Hämatome auf als in der Kontrollgruppe. Taschenhämatome traten bei 7,7% der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 26,5% der Patienten in der Kontrollgruppe auf ($p = 0,013$). Major Blutungskomplikationen, Blutungen mit Notwendigkeit einer Bluttransfusion oder chirurgischen Intervention, Perikardtamponaden oder Hämatothoraces traten bei 5,8% der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 20,5% der Patienten in der Kontrollgruppe auf ($p = 0,024$). Tranexamsäure könnte jedoch zu einer erhöhten Rate an postoperativen thromboembolischen Ereignissen führen und hat sich in der perioperativen Anwendung nicht durchgesetzt (96).

4.4.6 Oxidierte regenerierte Zellulose

Eine weitere Strategie zur Reduzierung postoperativer Blutungskomplikationen stellt die topische Anwendung oxidiertes regenerierter Zellulose dar. In einer Pilot-Studie, untersuchten Chia et al. die Wirksamkeit von oxidiertes regenerierter Zellulose zur Prävention von Taschenhämatomen nach CIED-Implantation bei Patienten, die Warfarin oder eine duale Thrombozytenaggregationshemmung bekamen (97). Trotz der perioperativ fortgesetzten Einnahme von Warfarin und DAPT entwickelte keiner der Patienten ein Taschenhämatom oder eine Infektion. Oxidiertes regenerierte Zellulose erwies sich somit als sicher und wirksam bei der Prävention von Blutungskomplikationen bei Patienten, die eine CIED-Implantation

bekommen haben. Die wichtigsten Limitationen dieser Studie umfassen die niedrige Patientenzahl und die fehlende Kontrollgruppe.

4.4.7 Vakuumdrenage

Der Einsatz von Vakuumdrenagen zur Prävention postoperativer Taschenhämatome nach CIED-Implantation ist kontrovers. Mukherjee et al. (98) zeigten in einer retrospektiven Studie, dass die Verwendung einer Vakuumdrenage bei der CIED-Implantation das Risiko einer Hämatombildung reduziert, ohne das Infektionsrisiko zu erhöhen. In dieser Studie wurden 67 Patienten eingeschlossen. Die Patienten bekamen eine CIED-Implantation und erhielten eine Vakuumdrenage. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von $17,6 \pm 8,2$ Monaten entwickelte ein Patient (1,4 %) ein Taschenhämatom. Tascheninfektionen traten dabei nicht auf. Die Patienten, die in dieser Studie eingeschlossen wurden, erhielten eine orale Antikoagulation mit VKA's oder eine Thrombozytenaggregationshemmung. Die niedrige Patientenzahl schränkt jedoch die Aussagekraft der Studie ein, da bereits gezeigt werden konnte, dass Redon-Drainagen mit erhöhter Infektionsrate assoziiert sind (99).

Awada et al. (100) konnten zeigen, dass die Vakuumdrenage, die Inzidenz postoperativer Taschenhämatome nach CIED-Implantation bei Patienten mit oraler Antikoagulation und / oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung nicht reduziert. In dieser prospektiven Studie wurden außerdem die Sicherheit und Wirksamkeit des hämostatischen Gelatineschwamms (Stypro®, Ariston Dental) und des externen Kompressionssystems Premofix® untersucht. Stypro® ist ein steriler, resorbierbarer, denaturierter Rindergelatineschwamm. Es wurden 406 Patienten eingeschlossen. 103 Patienten (25 %) erhielten eine Vakuumdrenage, 99 Patienten (24 %) erhielten Stypro®, 103 Patienten (25 %) erhielten Premofix® und 101 Patienten (25 %) waren in der Kontrollgruppe. Die Vakuumdrenage wurde nach 24 bis 48 Stunden entfernt. 180 Patienten (44 %) wurden mit VKA's antikoaguliert mit einem medianen INR-Wert von 2,0. In der DAPT-Gruppe waren 176 Patienten (43 %) und 50 Patienten (12 %) erhielten eine Tripeltherapie mit VKA's und DAPT. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten eines Taschenhämatoms und einer Tascheninfektion. Die Inzidenz des primären Endpunkts war sowohl in der Stypro®-Gruppe (Hazard Ratio 0,38; (95%-KI: 0,16 – 0,94)) als auch in der Premofix®-Gruppe (Hazard Ratio: 0,37; (95 %- KI: 0,15 – 0,90)) niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Die Verwendung einer Vakuumdrenage verringerte die Inzidenz des primären Endpunktes nicht.

4.4.8 Kompressionssysteme

Der Einsatz externer mechanischer Kompressionssysteme zur Prävention postoperativer Hämatome nach CIED-Implantationen wurde in mehreren Studien untersucht.

Laut Turagam et al. reduziert die postoperative Verwendung einer Kompressionsweste, das Risiko der Entwicklung mäßiger bis großer Hämatome bei Patienten, die sich einer CIED-Implantation unterziehen, selbst bei kontinuierlicher Antikoagulationstherapie (101). In dieser Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie wurden 40 Patienten eingeschlossen und in 2 Gruppen eingeteilt. Die Interventionsgruppe bestand aus 20 Patienten (50%) und diese bekamen nach CIED-Implantation eine Kompressionsweste. Die Kontrollgruppe bestand aus 20 Patienten (50%), die die postoperative Standardversorgung erhielten. Die Antikoagulation mit VKA's sowie die thrombozytenaggregationshemmende Medikation wurden perioperativ fortgesetzt. Der primäre Endpunkt waren Unterschiede in der Inzidenz und in der Größe von Taschenhämatomen zwischen den beiden Gruppen in einem 7-tägigen Follow-Up. Die Inzidenz von Taschenhämatomen war nach 7 Tagen in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (0 vs. 30 %; $p = 0,02$). Die Kontrollgruppe hatte insgesamt 6 Hämatome, wobei ein Patient eine Hämatomausräumung und Bluttransfusion benötigte. In dieser Studie wurden keine Patienten eingeschlossen, die mit DOAC's therapiert wurden.

Fei et al. (102) zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie, dass die Inzidenz von Taschenhämatomen und Hauterosionen nach CIED-Implantation, durch die Anwendung eines Taschenkompressionsdevices bei Patienten mit perioperativ fortgesetzter DOAC-Therapie signifikant abnimmt. In diese Studie wurden 204 Patienten eingeschlossen, die mit DOAC's antikoaguliert wurden und eine CIED-Therapie bekommen haben. Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Interventionsgruppe mit 102 Patienten (50%) erhielt, postoperativ, das Taschenkompressionsdevice, während die Kontrollgruppe, ebenfalls bestehend aus 102 Patienten (50%) kein Taschenkompressionsdevice erhielt. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines Taschenhämatoms. Der primäre Endpunkt trat bei 12 von 102 Patienten (11,8 %) in der Interventionsgruppe und bei 37 von 102 Patienten (36,3 %) in der Kontrollgruppe auf.

In unserer Studie erfolgte die lokale Hämostase bei allen Patienten mittels lokaler Kompression und Elektrokauter. Beide Methoden haben sich als effizient, hinsichtlich Reduktion postoperativer Taschenhämatome nach CIED-Implantation gezeigt (100, 103).

4.5 Limitationen

Eine wichtige Limitation unserer Studie besteht in dem retrospektiven Beobachtungsdesign. Diese Art der Studie legt Kausalzusammenhänge nahe, kann diese allerdings nicht endgültig beweisen. Die Zusammenstellung des Patientenkollektives erfolgt hierbei nicht mittels des Zufallsprinzips, wie bei randomisierten Studien, sondern nach bestimmten Kriterien. Folglich ist das Patientenkollektiv meist inhomogen und die Ergebnisse könnten verzerrt werden. Die Gewinnung der Patientendaten könnte aufgrund mangelhafter Dokumentation eingeschränkt sein und somit die Ergebnisse ebenfalls verzerren und die Größe der Behandlungseffekte unterschätzen.

Dies ist eine monozentrische Studie, sodass es nicht ausgeschlossen werden kann, dass unsere Ergebnisse durch Klinikstandards oder Patientenselektion beeinflusst worden sind. Diesbezüglich sind weitere kontrolliert multizentrische Studien nötig, um unsere Resultate zu bestätigen. Die Bedeutung der vorliegenden Ergebnisse liegt darin, dass erstmals eine ausreichende Datenmenge analysiert wurde, um eine valide Studienplanung und Hypothesenbildung solcher prospektiv-randomisierten Studien zu ermöglichen.

Die Daten wurden aus dem Patientenkollektiv des Campus Benjamin Franklin in der Charité Universitätsmedizin Berlin ermittelt, einem Maximalversorgungszentrum. Daher mag der Anteil kritisch erkrankter Patienten und Patienten nach kardiochirurgischen Operationen, wie künstlichen Klappenersätzen, höher sein als im Durchschnitt CIED-implantierender deutscher Krankenhäuser.

In der DOAC-Gruppe wurden mehr Primärimplantationen im Vergleich zur VKA-Gruppe durchgeführt. Durch die Punktion der Vene besteht hier eine höhere Wahrscheinlichkeit für postoperative Komplikationen. Im Vergleich dazu, wurden in der VKA-Gruppe mehr Aggregataustausche durchgeführt. Ein Aggregataustausch birgt, von der Art des operativen Eingriffes aus betrachtet, ein geringeres Risiko für postoperative Komplikationen, da hier die Punktion der Vene entfällt. Da die Sonden bereits intravasal liegen und nach Eröffnung der Haut lediglich das Aggregat getauscht wird, besteht somit kein Risiko für einen Pneumothorax, Hämatothorax oder Perikarderguss. Dadurch, dass die Major Blutungskomplikationen aber vordergründig Taschenhämatome mit verlängerter Hospitalisierung waren, ist der Einfluss der Eingriffsart auf die Rate der Blutungskomplikationen wahrscheinlich gering.

Patienten, die mit VKA's behandelt wurden, hatten in den meisten Fällen einen INR-Bereich von < 2 , da viele Eingriffe zeitlich vor der Veröffentlichung der Empfehlungen einer kontinuierlichen VKA-Therapie durchgeführt wurden. Patienten, welche bei nicht ausreichendem INR-Wert ein Heparin-Bridging bekamen, wurden damit zusätzlich mit Heparin

behandelt. Hierdurch kann es ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen. Eine klare Unterscheidung und Zuordnung der Komplikationen und welchen Anteil das Heparin an diesen hat, ist nicht abschließend zu klären.

Je nach den bestehenden Vorerkrankungen werden andere INR-Werte in Bezug auf die VKA's herangezogen. So werden, bei einem bestehenden Vorhofflimmern geringere INR-Werte empfohlen als bei einem bestehendem Klappenersatz. Höhere INR-Werte bedingen ein höheres Blutungsrisiko und somit eine höhere Komplikationsrate bei einer CIED-Implantation.

Ein direkter Vergleich der VKA's mit den DOAC's ist, in Hinblick auf die Steuerung der Medikamente nicht möglich. Während sich die VKA's und ihre Wirkung mittels des INR-Wertes, aufgrund der direkten Hemmung der Gerinnungsfaktoren X, IX, VII und II messen lassen, kann das therapeutische Ziel der DOAC's nicht gemessen werden. Perioperativ kann ein INR-Wert gemessen werden und nach Erreichung des INR-Zieles kann eine Implantation komplikationsarm durchgeführt werden. Bezüglich der DOAC's lassen sich nur Erfahrungswerte und Herstellerempfehlungen zur perioperativen Abschätzung zur Operabilität heranziehen. Im Falle des Vorliegens bestimmter Vorerkrankungen, wie zum Beispiel einer Niereninsuffizienz, kann die Eliminationsrate des Medikamentes verlängert sein und somit höhere Wirkspiegel im Blut bestehen, was wiederum eine höhere Blutungskomplikation bedingt.

Die Aussage der einzelnen DOAC's zu postoperativen Komplikationen in unserer Studie ist limitiert, aufgrund von niedrigen Patientenzahlen in den jeweiligen DOAC-Subgruppen zum Zeitpunkt der Erfassung der Patienten.

4.6 Schlussfolgerung

Die kurzzeitig unterbrochene Therapie mit den direkten oralen Antikoagulanzen Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran bei Patienten, die sich einer CIED-Implantation, einem Aggregatwechsel oder ähnlichen Prozeduren unterziehen, hat kein höheres Risiko für Blutungskomplikationen oder thromboembolischen Ereignissen im Vergleich zur Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten.

5 Quellen

1. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):e1-62.
2. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Kurtz SM. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(10):1001-6.
3. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, Fraser TG, Kim A, Gordon SM, Wilkoff BL. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm.* 2010;7(8):1043-7.
4. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):590-1.
5. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009--a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(8):1013-27.
6. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, Brown PP, Becker ER, Culler SD, Simon AW. The frequency and incremental cost of major complications among medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2493-7.
7. Al-Khatib SM, Lucas FL, Jollis JG, Malenka DJ, Wennberg DE. The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1536-40.
8. Swindle JP, Rich MW, McCann P, Burroughs TE, Hauptman PJ. Implantable Cardiac Device Procedures in Older Patients: Use and In-Hospital Outcomes. *Archives of Internal Medicine.* 2010;170(7):631-7.
9. Lee DS, Krahn AD, Healey JS, Birnie D, Crystal E, Dorian P, Simpson CS, Khaykin Y, Cameron D, Janmohamed A, Yee R, Austin PC, Chen Z, Hardy J, Tu JV. Evaluation of

early complications related to De Novo cardioverter defibrillator implantation insights from the Ontario ICD database. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):774-82.

10. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, Simpson CS, Ayala-Paredes F, Coutu B, Leiria TLL, Essebag V. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation. *New England Journal of Medicine.* 2013;368(22):2084-93.
11. 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, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
12. Greenspon AJ, Hart RG, Dawson D, Hellkamp AS, Silver M, Flaker GC, Schron E, Goldman L, Lee KL, Lamas GA. Predictors of stroke in patients paced for sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1617-22.
13. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J.* 2011;32(6):686-96.
14. Tang AS, 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. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385-95.
15. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jorgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J.* 2014;35(18):1186-94.
16. JA P, MB E. Pacemaker. *StatPearls.* 2019.
17. Markewitz A, Nowak B, Fröhlig G, Lemke B, Wiegand U, Kolb C, Burger H. Jahresbericht 2020 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers – Teil 1: Herzschrittmacher. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie.* 2022;33(4):398-413.
18. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo J-C, Delgado V, Diller G-P, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM, Group ESD. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal.* 2021;42(35):3427-520.
19. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, Hayes DL, Luderitz B, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Sutton R. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia,

adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(2):260-4.

20. Dalia T, Amr BS. Pacemaker Indications. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

21. Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, Swerdlow CD, Olshansky B, Al-Khatib SM, Beshai JF, McComb JM, Nielsen JC, Philpott JM, Shen WK. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. Developed in partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Heart Rhythm.* 2012;9(8):1344-65.

22. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, Goldschlager NF, Hamilton RM, Joglar JA, Kim RJ, Lee R, Marine JE, McLeod CJ, Oken KR, Patton KK, Pellegrini CN, Selzman KA, Thompson A, Varosy PD. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(7):e51-e156.

23. Stabile G, De Simone A, Romano E. Automatic mode switching in atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2005;5(3):186-96.

24. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, Group ESD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2021;42(36):3599-726.

25. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.

26. Golwala H, Bajaj NS, Arora G, Arora P. Implantable Cardioverter-Defibrillator for Nonischemic Cardiomyopathy: An Updated Meta-Analysis. *Circulation.* 2017;135(2):201-3.

27. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, Howard JP, Whinnett ZI, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1738-46.

28. Stavrakis S, Asad Z, Reynolds D. Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(6):659-65.
29. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1221-30.
30. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraël A, Volterrani M, Group ESD, Cikes M, Kirchhof P, Abdelhamid M, Aboyans V, Arbelo E, Arribas F, Asteggiano R, Basso C, Bauer A, Bertaglia E, Biering-Sørensen T, Blomström-Lundqvist C, Borger MA, Čelutkienė J, Cosyns B, Falk V, Fauchier L, Gorenek B, Halvorsen S, Hatala R, Heidbuchel H, Kaab S, Konradi A, Koskinas KC, Kotecha D, Landmesser U, Lewis BS, Linhart A, Løchen M-L, Lund LH, Metzner A, Mindham R, Nielsen JC, Norekvål TM, Patten M, Prescott E, Rakisheva A, Remme CA, Roca-Luque I, Sarkozy A, Scherr D, Sitges M, Touyz RM, Van Mieghem N, Velagic V, Viskin S, Volders PGA. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal.* 2022;43(40):3997-4126.
31. Deneke T, Borggreffe M, Eckardt L, Hindricks G, Kirchhof P, Kuck K-H, Stellbrink C. Pocket-Leitlinie: Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes (Version 2015). Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag; 2015.
32. De Maria E, Giacomelli D, Borghi A, Modonesi L, Cappelli S. Antitachycardia pacing programming in implantable cardioverter defibrillator: A systematic review. *World J Cardiol.* 2017;9(5):429-36.
33. Schwab JO, Lüderitz B. Indikationen für den implantierbaren Cardioverter/Defibrillator (ICD). *Der Internist.* 2007;48(7):715-26.
34. McLeod CJ, Boersma L, Okamura H, Friedman PA. The subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: state-of-the-art review. *Eur Heart J.* 2017;38(4):247-57.
35. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy P-PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, Bonnemeier H, Behr ER, Brouwer TF, Käab S, Mittal S, Quast A-FBE, Smeding L, van der Stuijt W, de Weger A, de Wilde KC, Bijsterveld NR, Richter S, Brouwer MA, de Groot JR, Kooiman KM, Lambiase PD, Neuzil P, Vernooij K, Alings M, Betts TR, Bracke FALE, Burke MC, de Jong JSSG, Wright DJ, Tijssen JGP, Wilde AAM. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(6):526-36.

36. Holzmeister J, Leclercq C. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet*. 2011;378(9792):722-30.
37. Glatter KA, Young JN, McElvany MD. Implantable cardioverter-defibrillators: a new preventive medical option. *Prev Cardiol*. 2006;9(1):49-53; quiz 4-5.
38. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
39. Barthels M, Tiede A, Alban S. Hämostaseologische Arzneimittel. Das Gerinnungskompodium. 2 ed. Stuttgart: Thieme; 2013.
40. Koscielny J, Ziemer S, von Heymann C. [Patients with oral anticoagulation--bridging anticoagulation in the perioperative phase]. *Hamostaseologie*. 2009;29(3):247-55.
41. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96.
42. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38(27):2137-49.
43. Stämpfli SF, Asmis LM, Tanner FC. Wirkungsweise alter und neuer Antikoagulanzen. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*. 2008;33(1):4-12.
44. Harbrecht U. Old and new anticoagulants. *Hamostaseologie*. 2011;31(1):21-7.
45. Haug M. Merkwürdige Geschichten rund um die Entdeckung und Entwicklung herkömmlicher Antithrombotika. *Phlebologie*. 2014;43:93-8.
46. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8 ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001.
47. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.

48. Saksena D, Muralidharan S, Mishra YK, Kanhere V, Mohanty BB, Srivastava CP, Mange J, Puranik M, Nair MP, Goel P, Srivastava P, Krishnan RM, Nambala S, Raja V. Anticoagulation Management in Patients with Valve Replacement. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(1):59-74.
49. Cheng JW, Barillari G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(2):118-35.
50. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2012-20.
51. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51.
52. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093-104.
53. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
54. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
55. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
56. Omran H, Bauersachs R, Rübenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REGistRy (BORDER). *Thromb Haemost*. 2012;108(1):65-73.
57. Ghanbari H, Phard WS, Al-Ameri H, Latchamsetty R, Jongnarngsin K, Crawford T, Good E, Chugh A, Oral H, Bogun F, Morady F, Pelosi F, Jr. Meta-analysis of safety and efficacy of uninterrupted warfarin compared to heparin-based bridging therapy during implantation of cardiac rhythm devices. *Am J Cardiol*. 2012;110(10):1482-8.

58. Proietti R, Birnie DH, Healey JS, Verma A, Essebag V. [Continued oral anticoagulation during cardiac pacing: the BRUISE CONTROL study]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14(11):724-5.
59. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AGG, Hasselblad V, Ortel TL. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):823-33.
60. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, Simpson CS, Ayala-Paredes F, Coutu B, Leiria TL, Essebag V. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2084-93.
61. Rowley CP, Bernard ML, Brabham WW, Netzler PC, Sidney DS, Cuoco F, Sturdivant JL, Leman RB, Wharton JM, Gold MR. Safety of continuous anticoagulation with dabigatran during implantation of cardiac rhythm devices. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1165-8.
62. Jennings JM, Robichaux R, McElderry HT, Plumb VJ, Gunter A, Doppalapudi H, Osorio J, Yamada T, Kay GN. Cardiovascular implantable electronic device implantation with uninterrupted dabigatran: comparison to uninterrupted warfarin. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(10):1125-9.
63. Kosiuk J, Koutalas E, Doering M, Sommer P, Rolf S, Breithardt OA, Nedio S, Dinov B, Hindricks G, Richter S, Bollmann A. Treatment with novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing cardiac rhythm device implantations. *Europace*. 2014;16(7):1028-32.
64. Kosiuk J, Koutalas E, Doering M, Nedio S, Sommer P, Rolf S, Darma A, Breithardt OA, Dinov B, Hindricks G, Richter S, Bollmann A. Comparison of dabigatran and uninterrupted warfarin in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac rhythm device implantations. Case-control study. *Circ J*. 2014;78(10):2402-7.
65. Black-Maier E, Kim S, Steinberg BA, Fonarow GC, Freeman JV, Kowey PR, Ansell J, Gersh BJ, Mahaffey KW, Naccarelli G, Hylek EM, Go AS, Peterson ED, Piccini JP. Oral anticoagulation management in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac implantable electronic device implantation. *Clin Cardiol*. 2017;40(9):746-51.
66. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Ayala-Paredes F, Coutu B, Sumner GL, Becker G, Verma A, Philippon F, Kalfon E, Eikelboom J, Sandhu RK, Nery PB, Lellouche N, Connolly SJ, Sapp J, Essebag V. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J*. 2018;39(44):3973-9.
67. Sheldon SH, Cunnane R, Lavu M, Parikh V, Atkins D, Reddy YM, Berenbom LD, Emert MP, Pimentel R, Dendi R, Lakkireddy DR. Perioperative hematoma with subcutaneous ICD implantation: Impact of anticoagulation and antiplatelet therapies. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(7):799-806.

68. Ricciardi D, Creta A, Colaïori I, Scordino D, Ragni L, Picarelli F, Calabrese V, Providência R, Ioannou A, Di Sciascio G. Interrupted versus uninterrupted novel oral anticoagulant peri-implantation of cardiac device: A single-center randomized prospective pilot trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(11):1476-80.
69. Essebag V, Healey JS, Joza J, Nery PB, Kalfon E, Leiria TLL, Verma A, Ayala-Paredes F, Coutu B, Sumner GL, Becker G, Philippon F, Eikelboom J, Sandhu RK, Sapp J, Leather R, Yung D, Thibault B, Simpson CS, Ahmad K, Toal S, Sturmer M, Kavanagh K, Crystal E, Wells GA, Krahn AD, Birnie DH. Effect of Direct Oral Anticoagulants, Warfarin, and Antiplatelet Agents on Risk of Device Pocket Hematoma: Combined Analysis of BRUISE CONTROL 1 and 2. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(10):e007545.
70. Hawson J, Velusamy R, Stevenson I. Peri-procedural Use of Direct Oral Anticoagulants at the Time of Cardiac Implantable Electronic Device Insertion. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28:S223.
71. Bernard ML, Shotwell M, Nietert PJ, Gold MR. Meta-analysis of bleeding complications associated with cardiac rhythm device implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(3):468-74.
72. (WMA) WMA. WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. 2013 [Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf]
Accessed 23 March, 2019.
73. Berlin C-U. Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis vom 20.06.2012 (AMB. Charité Nr. 092, S. 658) in der Fassung vom 29.03.2018. 2018 [Available from: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/charite/presse/publikationen/amtl-mitteilungsblatt/2016/AMB_208.pdf]
Accessed 23 March, 2019.
74. Tobin K, Stewart J, Westveer D, Frumin H. Acute complications of permanent pacemaker implantation: their financial implication and relation to volume and operator experience. *Am J Cardiol*. 2000;85(6):774-6, a9.
75. Leef GC, Hellkamp AS, Patel MR, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Hacke W, Nessel CC, Singer DE, Fox KAA, Mahaffey KW, Piccini JP. Safety and Efficacy of Rivaroxaban in Patients With Cardiac Implantable Electronic Devices: Observations From the ROCKET AF Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6).
76. ROCKET-AF-Study-Investigators. Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *American Heart Journal*. 2010;159(3):340-7.e1.
77. Spinoni EG, Ghiglieno C, Costantino S, Battistini E, Dell’Era G, Porcellini S, Santagostino M, De Vecchi F, Renda G, Patti G. Access Site Bleeding Complications with

NOACs versus VKAs in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Cardiac Implantable Device Intervention. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):986.

78. Sridhar AR, Yarlagadda V, Kanmanthareddy A, Parasa S, Maybrook R, Dawn B, Reddy YM, Lakkireddy D. Incidence, predictors and outcomes of hematoma after ICD implantation: An analysis of a nationwide database of 85,276 patients. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2016;16(5):159-64.
79. Masiero S, Connolly SJ, Birnie D, Neuzner J, Hohnloser SH, Vinolas X, Kautzner J, O'Hara G, VanErven L, Gadler F, Wang J, Mabo P, Glikson M, Kutyla V, Wright DJ, Essebag V, Healey JS, Investigators obotS. Wound haematoma following defibrillator implantation: incidence and predictors in the Shockless Implant Evaluation (SIMPLE) trial. *EP Europace*. 2016;19(6):1002-6.
80. Kutinsky IB, Jarandilla R, Jewett M, Haines DE. Risk of hematoma complications after device implant in the clopidogrel era. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(4):312-8.
81. Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Anaclerio M, Favale S. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. *EP Europace*. 2013;15(4):531-40.
82. Duray GZ, Schmitt J, Cicek-Hartvig S, Hohnloser SH, Israel CW. Complications leading to surgical revision in implantable cardioverter defibrillator patients: comparison of patients with single-chamber, dual-chamber, and biventricular devices. *Europace*. 2009;11(3):297-302.
83. Landolina M, Gasparini M, Lunati M, Iacopino S, Boriani G, Bonanno C, Vado A, Proclemer A, Capucci A, Zucchiatti C, Valsecchi S, Ricci RP, Santini M. Long-term complications related to biventricular defibrillator implantation: rate of surgical revisions and impact on survival: insights from the Italian Clinical Service Database. *Circulation*. 2011;123(22):2526-35.
84. Peterson PN, Daugherty SL, Wang Y, Vidaillet HJ, Heidenreich PA, Curtis JP, Masoudi FA. Gender differences in procedure-related adverse events in patients receiving implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Circulation*. 2009;119(8):1078-84.
85. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, Ordin DL, Krumholz HM. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*. 2003;146(2):250-7.
86. Ohlow MA, Buchter B, Brunelli M, Lauer B, Schreiber M, Geller JC. [Prevention of pocket-related complications following heart rhythm device implantation. D-Stat Hemostat™ versus vacuum drainage]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2015;26(1):45-51.
87. Ilov N, Ilov N, Nechepurenko A, Abdulkadyrov A, Paskeev D, Damrina E, Kulikova E, Terent'eva M, Stoppel D, Tarasov D. Arguments to Apply Epinephrine for Pocket Hematoma Reduction. The MAITRE Study. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(1):1391.

88. Ohlow MA, Lauer B, Buchter B, Schreiber M, Geller JC. Pocket related complications in 163 patients receiving anticoagulation or dual antiplatelet therapy: D-Stat Hemostat versus standard of care. *Int J Cardiol.* 2012;159(3):177-80.
89. Milic DJ, Perisic ZD, Zivic SS, Stanojkovic ZA, Stojkovic AM, Karanovic ND, Krstic NH, Salinger SS. Prevention of pocket related complications with fibrin sealant in patients undergoing pacemaker implantation who are receiving anticoagulant treatment. *Europace.* 2005;7(4):374-9.
90. Mitsuhashi H, Horiguchi Y, Saitoh J, Saitoh K, Fukuda H, Hirabayashi Y, Togashi H, Shimizu R. An anaphylactic reaction to topical fibrin glue. *Anesthesiology.* 1994;81(4):1074-7.
91. Scheule AM, Beierlein W, Lorenz H, Ziemer G. Repeated anaphylactic reactions to aprotinin in fibrin sealant. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(1):83-5.
92. Oswald AM, Joly LM, Gury C, Disdet M, Leduc V, Kanny G. Fatal intraoperative anaphylaxis related to aprotinin after local application of fibrin glue. *Anesthesiology.* 2003;99(3):762-3.
93. Wang Y, Xu M, Dong H, Liu Y, Zhao P, Niu W, Xu D, Ji X, Xing C, Lu D, Li Z. Effects of PerClot® on the healing of full-thickness skin wounds in rats. *Acta Histochemica.* 2012;114(4):311-7.
94. Tscholl V, Spann F, Moses J, Nagel P, Bellmann B, Biewener S, Amtenbrink M, Stroux A, Rillig A, Landmesser U, Roser M. Prospective randomized study evaluating the effects of PerClot® (Polysaccharide Hemostatic System) application in patients with high bleeding risk undergoing cardiac rhythm device implantation. *Int J Cardiol.* 2017;248:84-91.
95. Beton O, Saricam E, Kaya H, Yucel H, Dogdu O, Turgut OO, Berkan O, Tandogan I, Yilmaz MB. Bleeding complications during cardiac electronic device implantation in patients receiving antithrombotic therapy: is there any value of local tranexamic acid? *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:73.
96. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ollidashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9734):23-32.
97. Chia PL, Foo D. Use of oxidized regenerated cellulose to prevent pocket hematomas after cardiac electronic device implantation in patients on anticoagulants or dual antiplatelet therapy. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4406-7.
98. Mukherjee SS, Saggi D, Chennapragada S, Yalagudri S, Nair SG, CalamburNarasimhan. Device implantation for patients on antiplatelets and anticoagulants: Use of suction drain. *Indian Heart J.* 2018;70 Suppl 3(Suppl 3):S389-s93.

99. Kirschner P, Römer H, Werner HP. [Complications of Redon drainage following hip joint replacement operations--an analysis of the causes]. *Unfallchirurgie*. 1989;15(1):24-31.
100. Awada H, Geller JC, Brunelli M, Ohlow MA. Pocket related complications following cardiac electronic device implantation in patients receiving anticoagulation and/or dual antiplatelet therapy: prospective evaluation of different preventive strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;54(3):247-55.
101. Turagam MK, Nagarajan DV, Bartus K, Makkar A, Swarup V. Use of a pocket compression device for the prevention and treatment of pocket hematoma after pacemaker and defibrillator implantation (STOP-HEMATOMA-I). *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(2):197-204.
102. Fei YP, Wang L, Zhu CY, Sun JC, Hu HL, Zhai CL, He CJ. Effect of a Novel Pocket Compression Device on Hematomas Following Cardiac Electronic Device Implantation in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:817453.
103. TAVLAŞOĞLU M, DURUKAN AB, KÜRKLÜOĞLU M, GÜLER A, Arslan Z, ŞAHİN MA, GÜRBÜZ HA, GÜLER L. Comparison of sternal intramedullary bleeding prevention strategies in cardiac surgery. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2013;43(5):695-9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Khairi Ben Ltaief, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluierung der Sicherheit der kurzfristig unterbrochenen Therapie mit Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran hinsichtlich Blutungskomplikationen nach CIED-Implantationen oder ähnlichen Prozeduren, im Vergleich zu Phenprocoumon“ / „Evaluation of the safety of minimally interrupted therapy with apixaban, rivaroxaban and dabigatran compared to phenprocoumon with regard to bleeding complications after CIED implantations or similar procedures“, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Khairi Ben Ltaief hatte folgenden Anteil an den folgenden Vorträgen und Posters (wissenschaftliche Kongresse):

V. Tscholl, K. Ben Ltaief, P. Nagel, S. Biewener, S. Suhail, K. Lenz, U. Landmesser, M. Roser M. Huemer. Safety after Continuous Use of Apixaban, Rivaroxaban and Dabigatran in Patients Undergoing Cardiac Implantable Electronic Device Implantation. Clin Res Cardiol 107, Suppl 1, April 2018.

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung an der Erstellung des Studiendesigns und der Methodik, Litteraturrecherche, Identifikation der Patienten, Datenerhebung, Mitwirkung an der Datenanalyse und -auswertung, Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

M. Huemer, P A Attanasio, K. B. L. Ben Ltaief, P. N. Nagel, S. Biewener, S. Suhail, K. Lenz, U. Landmesser, M. Roser, V. Tscholl. Safety of continuous use of Apixaban, Rivaroxaban and Dabigatran in patients undergoing cardiac implantable electronic device implantation in a real-world cohort. European Heart Journal, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018, ehy563. P3882.

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung an der Erstellung des Studiendesigns und der Methodik, Litteraturrecherche, Identifikation der Patienten, Datenerhebung, Mitwirkung an der Datenanalyse und -auswertung, Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikation 1: V. Tscholl, K. Ben Ltaief, P. Nagel, S. Biewener, S. Suhail, K. Lenz, U. Landmesser, M. Roser, M. Huemer. Safety after Continuous Use of Apixaban, Rivaroxaban and Dabigatran in Patients Undergoing Cardiac Implantable Electronic Device Implantation. Clin Res Cardiol 107, Suppl 1, April 2018.

Publikation 2: M. Huemer, P A Attanasio, K. B. L. Ben Ltaief, P. N. Nagel, S. Biewener, S. Suhail, K. Lenz, U. Landmesser, M. Roser, V. Tscholl. Safety of continuous use of Apixaban, Rivaroxaban and Dabigatran in patients undergoing cardiac implantable electronic device implantation in a real-world cohort. European Heart Journal, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018, ehy563. P3882.

Dankaussagung

Meinen ersten Dank gilt meinem Doktorvater Professor Ulf Landmesser für die Überlassung des Themas und Initiierung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Matthias Roser danke ich sehr für die großartige Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe Rhythmologie in der medizinischen Klinik für Kardiologie im Campus Benjamin Franklin.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD. Dr. Verena Tscholl für die herausragende Betreuung ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Sie stand mir jeder Zeit engagiert mit Rat und Tat zur Seite. Ich bedanke mich ganz herzlich für die lehrreiche Zeit, die mir einen umfassenden Einblick in wissenschaftliches Arbeiten gab, für die großartige und geduldige Unterstützung bei statistischer Auswertung und Dateninterpretation sowie für die hilfreichen Hinweise zu dieser Arbeit.

Dem Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Charité danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der statistischen Auswertung.

Besonders sei zuletzt auch meinen Eltern und Geschwistern für die unermüdliche motivierende Unterstützung gedankt, ohne die die Realisation meines bisherigen Karrierewegs gar nicht erst möglich gewesen wäre.