

Aus dem Institut/der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Kardiologie (CBF) der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Perioperative Blutungskomplikationen bei Prozeduren
mit kardialen implantierbaren elektronischen Devices:
Ein Vergleich von Vitamin-K Antagonisten und NOAKs**

-

**Perioperative bleeding complications during procedures
with cardiac implantable electronic devices: a
comparison of vitamin K antagonists and NOACs**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Kirsten

aus Berlin

Datum der Promotion: 25. November 2022

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	V
II	Abbildungsverzeichnis	VII
III	Tabellenverzeichnis	VII
IV	Zusammenfassung	IX
1	Einleitung	1
1.1	Historische Entwicklung der CIED	3
1.2	Herzschrittmacher	4
1.2.1	Aufbau und Funktionsweise	4
1.2.2	Arten von Herzschrittmachern	4
1.2.2.1	Einkammerschrittmacher	4
1.2.2.2	Zweikammerschrittmacher	4
1.2.2.3	Dreikammerschrittmacher	5
1.2.2.4	Sondenloser Herzschrittmacher	5
1.2.3	Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)	5
1.2.3.1	Hintergrund	5
1.2.3.2	Empfehlungen für CRT-Implantationen	6
1.3	Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)	6
1.3.1	Hintergrund	6
1.3.2	Aufbau und Funktion	6
1.4	Antikoagulation	7
1.4.1	Hintergrund	7
1.4.2	Indikationsstellung	8
1.4.3	Präparate der oralen Antikoagulation	10
1.4.3.1	Vitamin-K Antagonisten	10
1.4.3.2	Neue Orale Antikoagulantien (NOAKs)	10
1.4.3.3	NOAKs oder Vitamin-K Antagonisten?	12
1.4.4	Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation	14

1.5	Fragestellung	15
2	Material und Methoden	17
2.1	Studiendesign	17
2.2	Patientenkohorte	17
2.3	Primäre und sekundäre Endpunkte	18
2.4	Antikoagulation Management	19
2.5	Intraoperatives Management	19
2.6	Statistik	20
2.7	Ethische Aspekte	20
2.8	Literaturrecherche	20
3	Ergebnisse	22
3.1	Patientenkohorte	22
3.2	Vergleich Vitamin-K Antagonisten und NOAKs.....	22
3.2.1	Demographische Eigenschaften	22
3.2.2	Komorbiditäten und Laborparameter.....	23
3.2.3	Co-Medikation.....	26
3.2.2	Komplikationen	27
3.2.2.1	Primäre Endpunkte.....	27
3.2.2.2	Sekundäre Endpunkte	29
3.3	Analyse potentieller Einflussfaktoren	31
3.3.1	Einfluss auf primäre Endpunkte	31
3.3.2	Einfluss auf sekundäre Endpunkte.....	33
4	Diskussion	35
4.1	Einordnung der analysierten Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand .	35
4.1.1	Vergleich verschiedener Antikoagulationsregimes	35
4.1.1.1	NOAKs vs. Vitamin-K Antagonisten.....	35
4.1.1.2	Dabigatran vs. Vitamin-K Antagonisten	37
4.1.1.3	Apixaban vs. Vitamin-K Antagonisten.....	38

4.1.1.4	Rivaroxaban vs. Vitamin-K Antagonisten.....	38
4.1.1.5	Edoxaban vs. Vitamin-K Antagonisten.....	39
4.1.2	Analyse möglicher Risikofaktoren	39
4.1.2.1	Komorbiditäten	39
4.1.2.2	Alter.....	41
4.1.2.3	Geschlecht	42
4.1.2.4	Body-Mass-Index	42
4.1.2.5	Periprozedurale Risikofaktoren.....	43
4.1.2.6	Kombination mehrerer Antithrombotika	44
4.2	Gesundheitsökonomische Aspekte	45
4.3	Limitationen.....	46
4.4	Ausblick.....	48
4.4.1	Antidote	48
4.4.2	Untersuchung spezifischer Krankheitsbilder und Indikationserweiterung 49	
4.5	Fazit.....	52
5	Quellenverzeichnis	53
6	Eidesstattliche Versicherung.....	65
7	Lebenslauf.....	67
8	Danksagung.....	69
9	Bescheinigung Statistik	70

I Abkürzungsverzeichnis

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym

ACVB: Aorto-Coronarer-Venen-Bypass

aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

ASS: Acetylsalicylsäure

AT1: Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1

AV-Block: atrioventrikulärer Block

BiV: Biventrikulär

BMI: Body-Mass-Index

BPEG: British Pacing and Electrophysiology Group

CI: Konfidenzintervall (eng. Confidence interval)

CIED: cardiac implantable electronic devices

cm: Zentimeter

cm³: Kubikzentimeter

CMP: Kardiomyopathie

CRT: kardiale Resynchronisationstherapie

DGK: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

EKG: Elektrokardiogramm

EPU: elektrophysiologische Untersuchung

ESC: European Society of Cardiology

g: Gramm

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

gy: Gray

h: Stunde

ICD: implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren

INR: International normalized Ratio

KF: Kammerflimmern

KHK: Koronare Herzkrankheit

kg/m²: Kilogramm pro Quadratmeter

KT: Kammertachykardie

LAE: Lungenarterienembolie

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

ml/min: Milliliter pro Minute

ml/min/1.73m²: Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter

ms: Millisekunden

n.a.: not applicable – nicht anwendbar

NASPE: North American Society of Pacing and Electrophysiology

NMH: Niedermolekulares Heparin

NOAK: neue orale Antikoagulanzen

NYHA: New York Heart Association

oAK: orale Antikoagulation

OR: Odds-Ratio

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PPSB: Prothrombinkonzentrat

SA-Block: Sinuatrialer Block

SSS: Sick-Sinus-Syndrom

S-ICD: Subkutaner ICD

TIA: Transitorische Ischämische Attacke

UFH: Unfraktioniertes Heparin

VKA: Vitamin-K-Antagonisten

VT: ventrikuläre Tachykardie

WHO: World Health Organisation

Z.n.: Zustand nach

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung der Patientenkohorte22

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - CHA2DS2-VASc-Score	8
Tabelle 2 - Jährliches Schlaganfallsrisiko ohne Antikoagulation in Abhängigkeit vom CHA2DS2-VASc-Score	9
Tabelle 3 - HAS-BLED-Score	9
Tabelle 4 - Vergleich der Pharmakokinetik und -dynamik oraler Antikoagulantien	11
Tabelle 5 - Empfehlungen zur Schlaganfalls-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern.....	13
Tabelle 6 - Demographische Eigenschaften von VKA und NOAK	23
Tabelle 7 - Demographische Eigenschaften von VKA, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban	23
Tabelle 8 - Komorbiditäten von VKA und NOAK.....	24
Tabelle 9 - Komorbiditäten: VKA, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban	25
Tabelle 10 - Co-Medikation von VKA, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban.....	26
Tabelle 11 - Komplikationen – Primäre Endpunkte Vergleich VKA zu NOAK	28
Tabelle 12 - Komplikationen – Primäre Endpunkte Vergleich VKA zu einzelnen NOAK-Präparaten	28
Tabelle 13 - Komplikationen – Sekundäre Endpunkte Vergleich VKA zu NOAK.....	29
Tabelle 14 - Komplikationen – Sekundäre Endpunkte Vergleich VKA zu einzelnen NOAK-Präparaten	30

Tabelle 15 - Binäre logistische Regressionsanalyse für primäre Endpunkte	32
Tabelle 16 - Binäre logistische Regressionsanalyse für sekundäre Endpunkte	33
Tabelle 17 - Vergleich Hospitalisierungszeit VKA und NOAK	46

IV Zusammenfassung

Abstract (deutsch)

Blutungskomplikationen stellen ein entscheidendes Risiko bei Prozeduren mit kardialen implantierbaren elektronischen Devices dar. Eine relevante Rolle spielt hierbei neben Faktoren wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen die Auswahl der perioperativen Antikoagulation. Neben den traditionellen Vitamin-K Antagonisten werden aktuell zunehmend auch neue orale Antikoagulantien (sog. NOAKs) verschrieben. Ziel dieser Arbeit ist die vergleichende Darstellung von Vitamin-K Antagonisten und NOAKs, um damit das Risiko für perioperativen Blutungskomplikationen einordnen.

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse wurden die Informationen von Patienten mit einer CIED-Prozedur und gleichzeitiger perioperativer Antikoagulation im Zeitraum von Februar 2013 bis Oktober 2017 erfasst. Es wurden verschiedene Blutungs- und thromboembolische Komplikationen als primäre – und sekundäre Endpunkte festgelegt. Für die statistische Auswertung wurden der Chi-Quadrat Test, Man Wittney-U-Test, Kruskal Wallace Test und binäre logistische Regressionsanalysen verwendet.

Insgesamt wurden die Daten von 831 Patienten (Altersmedian 74 Jahre [69;81], 32,9% weiblich) erfasst. 319 (38,4%) Patienten wurden mit Vitamin-K Antagonisten - und 512 (61,6%) Patienten wurden mit NOAKs behandelt. Es traten jeweils 30 (3,6%) Komplikationen im Bereich der primären und sekundären Endpunkte auf. Diesbezüglich konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Vitamin-K Antagonisten und NOAKs sowohl für die primären ($p= 1,00$) als auch für die sekundären Endpunkte ($p= 0,576$) festgestellt werden. Auch der Vergleich der einzelnen Präparate der NOAKs zeigte keine signifikanten Unterschiede. In der Subgruppenanalyse zur Identifikation anderer Risikofaktoren wurden keine signifikanten Einflüsse von Alter, Geschlecht, BMI, und prozeduralen Faktoren beobachtet. Es zeigte sich jedoch, dass der Z.n. einer ACVB-Operation einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung von primären Blutungskomplikation hatte (OR 5,446, 95% CI 1,661 – 17,852, p-Wert 0,005) und Patienten mit einer KHK ein signifikant höheres Risiko besitzen Komplikationen der sekundären Endpunkte zu entwickeln (OR 8,723, 95% CI 1,546 – 49,204, p-Wert 0,014). Patienten, die eine Triple-Therapie erhielten, hatten ein signifikant höheres Risiko primäre

Blutungskomplikation zu entwickeln (OR 4,822; 95% CI, 1,661 – 17,852; p-Wert, 0.020), wobei die Wahl des oralen Antikoagulans keinen Einfluss auf die Höhe der Komplikationsrate hatte.

Anhand der Ergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass NOAKs ein vergleichbares Risiko für perioperative Blutungskomplikationen im Vergleich zu Vitamin K Antagonisten besitzen. Dabei lassen die Ergebnisse der Regressionsanalysen vermuten, dass bestimmte Komorbiditäten und die Kombination mehrerer Antithrombotika das Risiko auf eine perioperative Blutungskomplikation erhöhen können.

Abstract (English)

Bleeding complications form an important risk during cardiovascular implantable electronic Device-procedures. Regarding those complications, apart from factors like the patients age, gender or comorbidities, the choice of the periprocedural anticoagulation plays a decisive role. Besides the traditional vitamin-k antagonists, novel oral anticoagulants (NOACs) become more often prescribed. This study aims to compare vitamin-k antagonists and NOACs regarding the risk for perioperative bleeding complications.

In this retrospective analysis patients who underwent a CIED-procedure with perioperative anticoagulation during February 2013 until October 2017 were collected. Different bleeding – and thromboembolic complications were defined as primary and secondary outcomes. For statistical analysis Chi-square-Test, Mann-Whitney-U-Test, Kruskal Wallis test and binary logistic regression were used.

Overall, the data of 831 patients (age median 74 years [69;81], 32.9% female) were analysed. 319 (38.4%) of the patients were treated with vitamin K antagonists and 512 (61.6%) of the patients with NOAKs. 30 (3.6%) patients developed a complication classified as a primary outcome. A complication defined as a secondary outcome could be observed in 30 (3.6%) patients. No significant differences between NOAKs and vitamin K antagonists in primary – (p = 1.00) or secondary outcomes (p= 0.576) have been found. The comparison of the different type of NOAKs yields no statistical difference. The analysis of different subgroups showed no significant impact of age, gender, BMI, or procedural factors found in this study. Patients who

had a coronary artery bypass graft had a higher chance of developing a primary outcome (OR 5,446, 95% CI 1,661 – 17,852, p-value 0,005). Moreover, the condition of coronary heart disease increases the risk of developing a complication defined as a secondary outcome (OR 8,723, 95% CI 1,546 – 49,204, p-value 0,014). Treating patients with a triple therapy resulted in an increased risk of primary outcomes (OR 4,822; 95% CI, 1,661 – 17,852; p-value, 0.020) whereby the choice between the different oral anticoagulants had no impact on the rate of complications.

In conclusion NOACs do offer a similar safety profile as vitamin-K antagonists for perioperative anticoagulation in CIED-procedures. The results of the logistic regression suggest certain comorbidities or the combination of different antithrombotic medication can have a negative impact on the risk of perioperative bleeding complications.

1 Einleitung

Im Jahr 2009 wurden weltweit mehr als eine Millionen Schrittmacher und 300.000 implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren implantiert (1). Herzschrittmacher dienen primär der Wiederherstellung bzw. Aufrechterhaltung des physiologischen Herzrhythmus. Um dies zu gewährleisten, werden über implantierte Elektroden elektrische Signale an die Herzmuskelzellen weitergegeben (2). In Deutschland werden jährlich 1291 Schrittmacher pro Millionen Einwohner implantiert (2). Damit liegt Deutschland auf Platz eins innerhalb Europas (2). In den vergangenen Jahren nahm die Anzahl an Schrittmacherimplantationen in Deutschland stetig zu (3). Waren es 2007 noch 66.086 Implantationen, wurden 2012 bereits 76.233 Schrittmacher implantiert (3).

Viele Patienten, die einen Schrittmacher erhalten, haben ebenso andere kardiale Komorbiditäten, wie zum Beispiel Vorhofflimmern, die einer OAK bedürfen. So erhielten zu Beginn der 2000er etwa 24% der Patienten mit Herzschrittmacher und 32% bis 37% der Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten zur Zeit der Implantation (1). Jedoch erhöht eine perioperative Antikoagulation das Risiko für peri- und postoperative Blutungskomplikationen (1).

An der Optimierung der perioperativen Antikoagulation wurde in den vergangenen Jahren immer wieder gefeilt. Noch vor wenigen Jahren wurde bei Patienten, die mit Vitamin-K Antagonisten therapiert wurden, die orale Antikoagulation vor der Operation pausiert und Antikoagulation vorübergehend mit Heparin überbrückt (Heparin-Bridging) (1). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass das Bridging mit Heparin im Vergleich zum Nicht-Pausieren von Vitamin-K Antagonisten zu einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen führt (1).

Mit Dabigatran wurde im Jahr 2008 in Deutschland das erste Präparat der sogenannten „Neuen oralen Antikoagulantien“ (kurz NOAK) in Europa zugelassen (4). In den darauffolgenden Jahren wurden noch weitere Präparate der NOAKs auf den Markt gebracht (1). Nun war es daran zu untersuchen, welches Risikoprofil die verschiedenen NOAKs im Vergleich zu dem bisherigen Standard der Vitamin-K Antagonisten hatten. Es galt zu analysieren, wie effektiv die Schlaganfallsprophylaxe und wie hoch dabei die Rate an Blutungskomplikationen ist.

In verschiedenen Studien konnten keine Unterschiede zwischen NOAKs oder Vitamin-K Antagonisten oder gar Vorteile zugunsten der NOAKs festgestellt werden (5) (6) (7) (8). Da NOAKs zunehmend häufiger verschrieben werden (1), ist dennoch eine weiterführende Risikoabwägung im Vergleich zur Therapie mit Vitamin K Antagonisten notwendig. Zudem ist es wichtig, dass die einzelnen Präparate der NOAKs separat zu betrachten, um auch hier mögliche Unterschiede zu identifizieren.

Neben der perioperativen Antikoagulation haben weitere Faktoren Einfluss auf die Ausprägung von thromboembolischen – oder Blutungskomplikationen (9). Dazu gehören neben Vorerkrankungen wie Herzklappenerkrankungen, Vorhofflimmern, chronische Niereninsuffizienz, unkontrollierte arterielle Hypertonie, aktuelle maligne Erkrankungen auch ein damit verbundener hoher HAS-BLED-Score (9).

Zudem lässt sich vermuten, dass das Körpergewicht des Patienten auch eine Rolle spielen kann (10) (11). Ergebnisse zeigen, dass ein BMI über 25 bzw. über 30 mit einer geringeren Ausprägung von Blutungskomplikationen verbunden ist, wohingegen ein niedriger BMI mit einer höheren Rate an Blutungskomplikationen assoziiert ist (10) (11).

Auch das Patientenalter kann eine Rolle bei der Ausprägung von perioperativen Komplikationen spielen. Ältere Patienten scheinen hierbei ein erhöhtes Risiko für solche zu besitzen (12) (13).

Neben patienteninternen Faktoren spielen auch prozedurale Aspekte eine entscheidende Rolle (14). Studienergebnisse indizieren, dass die Implantation von ICDs mit einem gesteigerten Auftreten von Taschenhämatomen verbunden ist als bei Schrittmacherimplantationen (14). Auch scheint eine Systemumstellung ein höheres Risiko als eine primäre Implantation zu tragen (14). Zudem lässt sich vermuten, dass die Platzierung des Schrittmacheraggregats ebenfalls einen Einfluss auf die Ausprägung von Blutungskomplikationen haben kann (9). Eine subcutane – scheint hierbei der submuskulären Platzierung überlegen zu sein (9). Auch die Erfahrung des Operateurs gehört zu den Einflussfaktoren (9) (15).

Demnach spielen neben der Auswahl des perioperativen Antikoagulationsregimes auch patienteninterne und periprozedurale Aspekte eine nicht zu unterschätzende Rolle in der Entwicklung von perioperativen Blutungskomplikationen (9) (15). Die Identifikation solcher Risikofaktoren ist entscheidend, um eine für den Patienten

möglichst sichere Behandlung zu gewährleisten. Demnach sollte eine kontinuierliche Anpassung der Empfehlungen für das perioperativen Managements anhand dieser Risikofaktoren erfolgen, um die für verschiedenste Patientengruppen geeignetste Form der perioperativen Versorgung zu gewährleisten.

1.1 Historische Entwicklung der CIED

Bereits im Jahr 1855 konnte durch Experimente an Fröschen festgestellt werden, dass elektrische Entladungen für die Herzaktivität von Bedeutung sind (16). Im Jahr 1930 gelang es dann erstmalig ein Herz mittels einer Nadel elektrisch zu stimulieren. (16)

Dieser Meilenstein trug dazu bei, dass 1951 die ersten Schrittmachersysteme an Patienten mit Herzstillstand eingesetzt werden konnten (16). Im Oktober 1958 gelang es als Ersten den schwedischen Wissenschaftlern Elmquist und Senning Schrittmacher vollständig in den Patienten zu implantieren(16).

Im Jahr 1960 gelang es die Sonden transvenös an das Endokard des rechten Ventrikels zu implantieren, womit die Eröffnung des Brustkorbes zur Implantation vermieden werden konnte(16).

1983 kamen die ersten Schrittmachersysteme auf den Markt, die über einen Bewegungssensor die Herzfrequenz der aktuellen körperlichen Belastung der Patienten anpassen konnten (16). Gleichzeitig startete in den 1980er Jahren der Gebrauch von komplett implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren(16). Aufgrund der Größe der damaligen Aggregate mussten diese noch in der Bauchwand fixiert werden (16). In der weiteren Entwicklung wurden Sonden und Aggregate verkleinert, sodass die Sonden transvenös zum rechten Herzen gelangen können (16). Die Verkleinerung der Aggregate erlaubte ihre Implantation unter der Brustwandmuskulatur (16).

Derweil kommen zunehmend weitere Funktionen wie Aufzeichnung und Speicherung von Informationen hinzu (16). Auch die Weiterentwicklung der Schrittmachersonden wird durch immer schmalere werdende und medikamentenbeschichtete Sonden weiter vorangetrieben (16).

1.2 Herzschrittmacher

1.2.1 Aufbau und Funktionsweise

Zu den Bauteilen eines Schrittmachers gehören das äußere Gehäuse inklusive Aggregat und die Schrittmachersonden bzw. -elektroden (16). Im Aggregat enthalten sind die Batterie, zumeist eine Lithium-Iod Batterie und die Software. Durch diese Software können die Funktionen des Schrittmachers für jeden Patienten individuell konfiguriert werden (17). Außerdem befindet sich ein Microcomputer innerhalb des Gehäuses, der die Funktionen des Schrittmachers reguliert (17). Hier werden die elektrischen Impulse erzeugt, die an die Herzmuskelzellen weitergeleitet werden (17). Die Batterien der Schrittmacher halten heutzutage je nach individueller Programmierung zwischen 5 und 15 Jahren (17). Der Wechsel batterieerschöpfter Schrittmacher wurde durch die Normierung der Schrittmacherkonnektor auf den IS-1-Anschluss mit 3,2mm erleichtert (17).

1.2.2 Arten von Herzschrittmachern

1.2.2.1 Einkammerschrittmacher

Bei Einkammerschrittmachern wird lediglich eine Elektrode entweder im rechten Atrium oder rechten Ventrikel angebracht (16). In welcher Herzhöhle die Elektrode platziert wird, hängt von der Indikation zur Schrittmachertherapie ab (16).

Der am häufigsten verwendete Einkammerschrittmacher ist der Ventrikeldemandschrittmacher, dessen Sonde im rechten Ventrikel platziert wird (16). Sowohl der Ort der Wahrnehmung als auch der Ort der Stimulation befinden sich bei dieser Schrittmacherart im Ventrikel (16). Das Pendant auf Vorhofebene ist der Vorhofdemandschrittmacher (AAI) (16). Hier liegen Ort der Wahrnehmung und Stimulation im Vorhof (16).

1.2.2.2 Zweikammerschrittmacher

Bei Zweikammerschrittmachern werden die zwei verwendeten Elektroden in das rechte Atrium und in den rechten Ventrikel platziert (16). Sie dienen damit sowohl der Vorhof- als auch der Ventrikelkontraktion (16).

Der am häufigsten gebrauchte Stimulationsmodus ist der DDD-Modus (16). Dabei wird sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel die elektrische Aktivität registriert (16). Eine Stimulation seitens des Schrittmachers setzt hier nur ein, wenn dies als notwendig erachtet wird (16). Es kann bei Ausbleiben der Vorhoferregung dieser

stimuliert werden und auch bei Ausbleiben der Überleitung der Erregung auf den Ventrikel dieser zusätzlich stimuliert werden (16).

1.2.2.3 Dreikammerschrittmacher

Bei der Verwendung von Dreikammerschrittmachern wird eine zusätzliche dritte Elektrode in einer Herzkranzvene platziert (16). Sie finden Verwendung, wenn linker und rechter Ventrikel nicht mehr gleichmäßig kontrahieren (16). Eine genauere Thematisierung findet in Abschnitt 1.2.5 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) statt.

1.2.2.4 Sondenloser Herzschrittmacher

Die Einführung der ersten sondenlosen Schrittmacher fand im Jahr 2013 statt (17). Diese bestehen aus einer zylinderförmigen Kapsel, die einen Mikroprozessor, die Elektroden, eine Batterie und den Befestigungsmechanismus enthält (17). Mit einer Schleuse über die Leiste gelangt dieser Schrittmacher transvenös in den rechten Ventrikel und wird dort befestigt (17) (18). Bisher existieren keine sondenlosen Schrittmacher, die auch in die linke Herzkammer implantiert werden können (17).

1.2.3 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

1.2.3.1 Hintergrund

Im Jahr 2011 wurden in Deutschland 199 CRT-Schrittmacher pro Million Einwohner implantiert (19). Damit liegt Deutschland hinter Italien auf Platz 2 der meisten CRT-Implantationen innerhalb Europas (19). Auch CRT-Systeme bestehen wie Herzschrittmacher aus einem äußeren Gehäuse inklusive Batterien und Konnektoren zum Anschluss der Sonden (20) (21).

Oberstes Ziel der CRT ist es eine simultane biventrikuläre Kontraktion zu gewährleisten (22). Dafür werden drei Elektroden so positioniert, dass sowohl der rechte als auch der linke Ventrikel koordiniert stimuliert werden können (22). Eine Sonde wird in den rechten Ventrikel vorgeschoben und eine weitere Sonde in den Koronarsinus platziert, um eine Stimulation des linken Ventrikels zu ermöglichen (22). Die dritte Elektrode wird rechtsatrial positioniert, um eine koordinierte Stimulation zwischen den Vorhöfen und den Ventrikeln zu gewährleisten (23). Bereits bei der ersten CRT-stimulierten Herzaktion kann eine sofortige Steigerung des Schlagvolumens und der Kontraktilität verzeichnet werden (23). Damit kommt es zu einer Erhöhung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Reduzierung der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina (23). Aufgrund der

nun koordinierten und effizienteren Herzaktion verringert sich der Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitiger hämodynamischer Verbesserung (23). Zu den Langzeiteffekten der CRT gehören die Reduzierung des Herzinsuffizienzgrades (NYHA-Klassifizierung), eine Erhöhung der Lebensqualität und eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte und Mortalität (23). Dies ist auf die Rückbildung des strukturellen Remodeling-Prozesses (sog. reverse Remodeling) innerhalb des Herzens zurückzuführen (23). Dabei wird durch eine Reduktion der linksventrikulären Muskelmasse eine Normalisierung der Geometrie des Ventrikels erreicht (23).

1.2.3.2 Empfehlungen für CRT-Implantationen

Von einer CRT-Therapie profitieren Patienten mit Linksschenkelblock mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF laut Metaanalysen am stärksten (19). Hingegen lässt sich keine generelle Empfehlung für eine CRT-Therapie bei Patienten mit Rechtsschenkelblock geben (19).

1.3 Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)

1.3.1 Hintergrund

Die Implantation eines tragbaren Kardioverter-Defibrillators dient der Detektion von ventrikulären Arrhythmien (9). Diese potenziell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen sollen dann durch die Abgabe eines Schocks beendet werden (9). ICDs gelten hierbei als die effizienteste Therapie dieser Arrhythmien (24). Bei der Therapie muss zwischen Primär- und Sekundärprävention unterschieden werden (24). Bei der Primärprävention wird Patienten ein ICD implantiert, die bisher unter keiner lebensbedrohlichen Rhythmusstörung litten, allerdings besteht bei ihnen das Risiko für eben jene (24). Die Sekundärprävention bezieht sich auf Patienten, die bereits einen Kreislaufstillstand, andere hämodynamische Beeinträchtigungen oder Synkopen durchgemacht haben (24). Das Hauptziel ist hierbei die Vorbeugung des plötzlichen Herztodes und die damit verbundene Verlängerung der Lebenszeit (24). Zudem wird eine Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion des Morbiditätsrisikos angestrebt (24).

1.3.2 Aufbau und Funktion

Genauso wie Herzschrittmacher bestehen ICDs aus einem Aggregat und Elektroden. Die Anzahl der Elektroden richtet sich nach den jeweiligen Schrittmacherfunktionen des ICDs (9). Aufgrund dieser zusätzlichen Funktion ist das Aggregat der ICDs mit 30-40cm³ größer als die der Herzschrittmacher (9). Dies liegt zum Teil an der

aufgrund des vergleichsweise höheren Energieverbrauchs größeren Lithiumbatterie (9). Das Gehäuse aus Titanium beinhaltet die Elektronik inklusive Mikroprozessor (9). Dort werden die Informationen der Elektroden über den Herzrhythmus verarbeitet (9). Danach entscheidet das Gerät, ob behandlungsbedürftige tachykarde oder bradykarde Rhythmusstörung vorliegen (9). Die von den Elektroden registrierten Rhythmen werden in einem Informationsspeicher aufgezeichnet (9). Das erlaubt die Auswertung der aufgezeichneten Rhythmusstörungen und die daraufhin vom ICD angewandte Therapie (9). Der Kopfbereich der Sonden ist zumeist mit Steroiden beschichtet, um eine Entzündungsreaktion zu verhindern (9).

1.4 Antikoagulation

1.4.1 Hintergrund

Bereits in der Antike wurden thromboembolische Ereignisse von Hippocrates als Ursache für Krankheiten und Todesfälle vermutet (25). Im 17. Jahrhundert entdeckte der Schweizer Johann Jakob Wepfer erstmals, dass Blutungen und Gefäßverschlüsse als Ursache für Schlaganfälle verantwortlich sind (25). Der Beginn der heutigen Form der Antikoagulation begann im frühen 20. Jhd. mit der erstmaligen Isolation von Proteinen mit antikoagulatorischer Wirkung (25). Darunter fiel auch die Isolierung von Heparin, welches in den 1930er Jahren in größeren Mengen gewonnen und nach Tierexperimenten an Menschen getestet wurde (25).

Die Entdeckung erster oraler Antikoagulantien begann mit der Isolierung von Cumarin aus Steinklee-haltigem Heu durch Karl Paul Link im Jahr 1940 (25). Seine oxidierte Form Dicumarol dient als Inhibitor der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und verhindert damit die Herstellung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren in der Leber (26). In den folgenden Jahren wurden weitere Derivate darunter auch Warfarin entwickelt, die dann in den 1950er Jahren für Patienten mit Schlaganfall oder Myokardinfarkt zur Verfügung standen (25).

In der weiteren Forschung entstanden parenterale direkte Faktor Xa Inhibitoren wie Fondaparinux und im Jahr 2008 kam in Europa mit Dabigatran, einem direkten Faktor IIa (Thrombin) Inhibitor, das erste Präparat der sogenannten Neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) auf den Markt (25). Es folgten die direkten Faktor Xa

Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, die ebenfalls zu den NOAKs zählen (25).

1.4.2 Indikationsstellung

Neben der Rhythmuskontrolle stellt die Antikoagulation einen der Hauptpfeiler der medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns da, da Mortalität und Morbidität an thromboembolische Komplikationen geknüpft sind (27). Ob die Indikation zur oralen Antikoagulation gestellt werden sollte, wird durch die Bestimmung des individuellen CHA₂DS₂-VASc-Scores (siehe Tabelle 1) evaluiert (28). Dabei wird für Patienten mit Vorhofflimmern und einem Score ≥ 2 (für männliche Patienten) bzw. ≥ 3 für weibliche Patienten) eine orale Antikoagulation mit NOAKs oder Vitamin-K Antagonisten empfohlen, um das Auftreten von Schlaganfällen zu verringern (29). Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 1 bei männlichen – bzw. einem Score ≥ 2 bei weiblichen Patienten wird eine individuelle Risikoabwägung unter Einbeziehung der Präferenz des Patienten empfohlen (29). Das Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen abhängig vom CHA₂DS₂-VASc-Score ist in Tabelle 2 aufgezeigt (30). Da eine orale Antikoagulation das Risiko für Blutungen erhöht kann mit Hilfe des HAS-BLED Scores (siehe Tabelle 3) das individuelle Blutungsrisiko für jeden Patienten abgeschätzt werden (29). Bei einem HAS-BLED-Score ≥ 3 wird eine regelmäßige Neuevaluierung der antithrombotischen Therapie empfohlen (29).

Tabelle 1 - CHA₂DS₂-VASc-Score

Akronym	Risikofaktor	Punkte
C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	arterielle Hypertonie	1
A2	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaque	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	Sex Category: Weibliches Geschlecht	1

Quelle: In Anlehnung an Zeymer U. et al., 2014, S. 2. (28)

Tabelle 2 - Jährliches Schlaganfallsrisiko ohne Antikoagulation in Abhängigkeit vom CHA₂DS₂-VASc-Score

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Schlaganfallrisiko/Jahr ohne Antikoagulation
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Quelle: In Anlehnung an Zeymer U. et al., 2014, S. 2. (28)

Tabelle 3 - HAS-BLED-Score

Akronym	Kriterium	Punktwert
H	Hypertonus	1
A	Abnorme Funktion von Niere (1 Punkt) oder Leber (1 Punkt)	1–2
S	Schlaganfall	1
B	Blutungsneigung (z.B. bekannte Hämophilie)	1
L	Labile INR-Werte (unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonist)	1
E	Elderly, Alter >65 Jahre	1
D	Drugs, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, NSAR (1 Punkt) oder Alkoholabusus (1 Punkt)	1–2

Quelle: In Anlehnung an Zeymer U. et al., 2014, S. 2. (28)

1.4.3 Präparate der oralen Antikoagulation

1.4.3.1 Vitamin-K Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten waren bis zur Einführung der NOAKs die einzigen oralen Antikoagulantien für die Langzeittherapie zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen (29). Eine Therapie mit Vitamin-K Antagonisten verringert das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um zwei Drittel und die Mortalität um ein Viertel verglichen mit Patienten, die ASS einnahmen oder bei denen keine antithrombotische Therapie erfolgte (29). Neben den guten Behandlungserfolgen müssen allerdings auch Arzneimittelinteraktionen und die regelmäßigen Laborwertkontrollen genannt werden, die für die Patienten Nachteile in der Anwendung darstellen (25).

Vitamin K dient als Co-Faktor der γ -Glutamylcarboxylase für die Carboxylierung von Glutamat der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X und der antikoagulatorischen Proteine C und S. Daher dienen Warfarin und andere Vitamin-K Antagonisten der Hemmung der Synthese dieser Gerinnungsfaktoren (25). Pharmakologische Eigenschaften von Vitamin-K Antagonisten sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Seit der Einführung der NOAKs werden Vitamin-K Antagonisten immer seltener verschrieben (1), da NOAKs einen vergleichbaren Wirkungserfolg erzielen und die Einnahme für den Patienten leichter zu händeln ist (31). Dennoch gibt es Patienten, für die aufgrund verschiedener Faktoren, weiterhin eine Therapie mit Vitamin-K Antagonisten empfohlen wird (29) (32). Auch befürworten Experten die Nutzung von Vitamin K Antagonisten bei langzeiterfahrenen und gut eingestellten Patienten (33). Zudem gibt Indikationen wie mechanische Herzklappen oder rheumatische Mitralklappenerkrankungen für die weiterhin nur Vitamin K Antagonisten zugelassen sind, weshalb Vitamin-K Antagonisten auch in Zukunft noch eine wichtige Rolle der oralen Antikoagulation spielen werden (29).

1.4.3.2 Neue Orale Antikoagulantien (NOAKs)

Im Jahr 2010 wurde mit Dabigatran das erste Präparat aus der Gruppe der NOAKs für die Schlaganfallsprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen (25). Es handelt sich um einen kompetitiven reversiblen Faktor-II Antagonisten (25). Es folgten die reversiblen Faktor Xa Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (25).

Sie werden zur Prävention von Schlaganfällen und Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und zur Behandlung und sekundären Prävention von tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie eingesetzt (34). Ein Labormonitoring wird bei der Therapie mit NOAKs nicht benötigt (29).

Die Halbwertszeiten der Präparate liegen zwischen 7 und 17 Stunden und sind damit deutlich kürzer als die von Warfarin mit 40 Stunden (25). Die Eliminierung erfolgt renal, wobei 80% bei Dabigatran, 33% bei Rivaroxaban, 25% bei Apixaban und 35-50% bei Edoxaban über die Niere ausgeschieden werden (25). Daher sind NOAKs ab einer GFR von 30ml/min relativ oder absolut kontraindiziert (32). Sie können nicht mittels Hämodialyse entfernt werden (25).

Die pharmakologischen Eigenschaften von NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K Antagonisten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 - Vergleich der Pharmakokinetik und -dynamik oraler Antikoagulantien

	Warfarin (Vitamin-K Antagonist)	Dabigatran	Rivaroxa- ban	Apixa-ban	Edoxa- ban
Ziele	IIa, VIIa, IXa, Xa	IIa	Xa	Xa	Xa
Prodrug	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Bioverfügbarkeit (in %)	80–100	6.5 (pH- Wert- abhängig)	80	50	62
Verteilungsvolumen (l)	10	50-70	50	23	>300
Wirkungsmaximum	4-5 TAlter	1,5-3h	2-4h	1-3h	1-2h
Halbwertszeit	40h	12-17h	5-9h	9-14h	10-14h
Renale Eliminierung	Nein	80%	33%	25%	35-50%
Dialysegängig	Nein	Ja	Nein	Nein	Möglich
Medikamenten- interaktion	Vielzälige	P-gp	CYP3A4, P- gp	CYP3A4, P-gp	P-gp
Regelmäßige Gerrinungskontrollen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Antidot	Vitamin K	Idarucizuma	Andexanet alfa		Nein

		b			
Laborkontrollwerte	INR	aPTT TT, dTT, ECT	PT Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Lebensmittelinteraktionen	Vielzählige	Keine	Präparat zusammen mit Essen einnehmen	Keine	Keine

Quelle: In Anlehnung an Lau J. et al., 2018, S. 13. (25)

1.4.3.3 NOAKs oder Vitamin-K Antagonisten?

Sowohl NOAKs als auch Vitamin-K Antagonisten eignen sich zur Schlaganfallsprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern (29). Meta-Analysen zeigten eine um 19% stärkere Senkung des Auftretens von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NOAKs verglichen mit Patienten, die mit Vitamin-K Antagonisten therapiert wurden (29). Die Mortalität war um 10% geringer und das Auftreten von intrakraniellen Blutungen war halb so groß bei Patienten mit NOAKs verglichen mit Vitamin-K Antagonisten, wohingegen gastrointestinale Blutungen häufiger bei Patienten mit NOAKs auftraten (29).

Wenn eine orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern begonnen wird und die Patienten keine Kontraindikationen für eine Therapie mit NOAKs aufweisen, wird die Auswahl eines Präparats der NOAKs gegenüber einem Vitamin-K Antagonisten empfohlen (29). Bei Patienten mit Vorhofflimmern und mechanischen Herzklappen oder moderater bis starker Mitralklappenstenose wird eine Therapie mit Vitamin-K Antagonisten empfohlen (29). Bei Patienten, die bereits mit Vitamin-K Antagonisten behandelt werden und die Zeit im therapeutisch wirksamen INR-Bereich von 2,0-3,0 (TTR, „time in therapeutic range“) trotz guter Therapie-Adhärenz nicht stabil ist, sollte eine Umstellung auf ein NOAK erwogen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (29).

Die Empfehlungen zur Schlaganfalls-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 - Empfehlungen zur Schlaganfalls-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenzgrad
Eine orale Antikoagulation zur Thrombembolie-Prävention wird für alle männlichen AF-Patienten mit einem CHA2DS2-VAScScore von 2 oder höher empfohlen.	I	A
Eine orale Antikoagulation zur Thrombembolie-Prävention wird für alle weiblichen AF-Patienten mit einem CHA2DS2-VASc-Score von 3 oder höher empfohlen.	I	A
Eine orale Antikoagulation zur Thrombembolie-Prävention sollte bei männlichen AF-Patienten mit einem CHA2DS2-VASc-Score von 1 erwogen werden, unter Berücksichtigung individueller Merkmale und Patientenpräferenzen.	Ila	B
Eine orale Antikoagulation zur Thrombembolie-Prävention sollte bei weiblichen AF-Patienten mit einem CHA2DS2-VASc-Score von 2 erwogen werden, unter Berücksichtigung individueller Merkmale und Patientenpräferenzen.	Ila	B
Vitamin K-Antagonisten (INR 2,0–3,0 oder höher) werden zur Schlaganfall-Prävention bei AF-Patienten mit mittelgradiger schwerer Mitralklappenstenose oder mechanischen Herzklappen empfohlen.	I	B
Wenn eine orale Antikoagulation bei AF-Patienten eingeleitet wird, die für einen NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban) infrage kommen, wird ein NOAK gegenüber Vitamin K-Antagonisten bevorzugt empfohlen.	I	A
Wenn Patienten mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden, sollte die Zeit im therapeutisch wirksamen Bereich (TTR) so groß wie möglich gehalten und genau überwacht werden.	I	A
Bei AF-Patienten, die bereits mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden, könnten NOAK erwogen werden, wenn die TTR trotz Therapie-Adhärenz nicht stabil ist, oder der Patient bei fehlenden Kontraindikationen (z.B. Klappenprothese) ein NOAK bevorzugt.	IIb	A

Kombinationen von oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern erhöhen das Blutungsrisiko und sollten bei AF-Patienten ohne andere Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung vermieden werden	III (schädlich)	B	
Bei männlichen oder weiblichen AF-Patienten ohne zusätzliche Schlaganfall-Risikofaktoren wird eine Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung zur Schlaganfall-Prävention nicht empfohlen.	III (schädlich)	B	
Eine Thrombozytenaggregationshemmer-Monotherapie zur Schlaganfall-Prävention wird bei AF-Patienten, ungeachtet des Schlaganfall-Risikos, nicht empfohlen.	III (schädlich)	B	
NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban) werden bei Patienten mit mechanischer Herzklappe (Evidenzgrad B) oder mittelgradiger bis schwerer Mitralklappenstenose (Evidenzgrad C) nicht empfohlen.	III (schädlich)	B	C

Quelle: In Anlehnung an Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2016, S20,21. (29)

1.4.4 Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation

Die an den häufigsten auftretenden Nebenwirkungen einer oralen Antikoagulation sind Blutungsereignisse (35). Diese können in ihrem Schweregrad variieren. Gefürchtet sind lebensbedrohliche Komplikationen wie beispielsweise intrakranielle Blutungen, dennoch kann auch bei nicht-lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen eine medizinische Behandlung von Nöten sein (35). Damit können auch weniger schwerwiegende Komplikationen einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben (35). Diese Blutungsereignisse treten gehäuft nach Traumen oder auch invasiven medizinischen Prozeduren auf (35). Dies unterstreicht die Notwendigkeit vor solchen medizinischen Eingriffen das Blutungsrisiko der Patienten zu evaluieren und das individuelle Management der Antikoagulation zu diskutieren.

Bei Patienten, die eine orale Antikoagulation benötigen, muss hierbei auch auf die Wahl des Präparats geachtet werden. Die Rate an schweren Blutungskomplikationen liegt bei Vitamin-K Antagonisten zwischen 1,5% und 5,2% pro Jahr, wohingegen sie bei Patienten, die NOAKs erhielten, bei 2% bis 3% pro Jahr liegt (36).

Schwerwiegende Blutungskomplikationen wie intrakranielle Blutungen oder tödlich

verlaufende Blutungen treten demnach bei Patienten mit NOAKs seltener auf als bei Patienten, die mit Vitamin-K Antagonisten therapiert wurden (36).

Des Weiteren stellt sich die Frage, wie das perioperative Management der Antikoagulation gestaltet wird. Für die Therapie mit Vitamin-K Antagonisten wurde gezeigt, dass die Pausierung der oralen Antikoagulation mit vorübergehendem Bridging mit Heparin eine höhere Rate an Blutungskomplikationen nach sich zieht als die Nicht-Pausierung der oralen Antikoagulation (37). Ob bei der Therapie mit NOAKs eine Pausierung der oralen Antikoagulation vor bzw. während medizinischer Prozeduren anzuraten ist, wird diskutiert (37). Wird die Therapie mit NOAKs perioperativ pausiert, stellt sich zudem die Frage, für wie lange eine Pausierung empfohlen werden sollte (37).

Neben der Wahl des Präparats für die orale Antikoagulation müssen weitere den Patienten betreffende Faktoren beachtet werden. Vorgegangene Blutungsereignisse sind der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten einer schweren Blutungskomplikation. Außerdem spielt das Alter, die Nieren- und Leberfunktion, Krebserkrankungen und die Co-Medikation eine entscheidende Rolle (35). Kearon et al. beobachteten, dass bei Vorhandensein eines Risikofaktors die jährliche Inzidenz für Blutungsereignisse 1,6% beträgt (38). Liegen zwei oder mehr Risikofaktoren vor, erhöht sich die jährliche Inzidenz auf 6,5% (38). Da viele Patienten höheren Alters aufgrund von Komorbiditäten mehrere Risikofaktoren für Blutungen aufweisen, wird damit die Wichtigkeit für fundierte Studienlage bezüglich oraler Antikoagulation verdeutlicht.

1.5 Fragestellung

Das Management der perioperativen Antikoagulation bei Patienten mit CIED-Implantationen hat sich in den vergangenen Jahren stets verändert und weiterentwickelt. Da ein Großteil dieser Patienten auch nach der Prozedur eine dauerhafte Antikoagulation benötigt und die Verwendung der NOAKs weiter steigt, ist eine kontinuierliche Evaluation der verschiedenen Antikoagulationsregimes von Nöten. Zudem gilt es zu klären, welche patientenbezogene Faktoren und prozedurale Aspekte eine besondere Bedeutsamkeit für die Ausbildung von perioperativen

Komplikationen darstellen, um eine individuelle Anpassung des antithrombotischen Managements zu erwägen.

Ziel dieser Arbeit ist daher die Risikoabschätzung der perioperativen Blutungskomplikationen bei elektrokardiologischen Device-Eingriffen bei der Verwendung von NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K Antagonisten. Bisherige Studien ließen vermuten, dass NOAKs ein ähnliches oder gar geringeres Risikoprofil als Vitamin-K Antagonisten besitzen (5) (6) (7) (8). Zudem konnten einzelne patientenbezogene - und periprozedurale Aspekte als Risikofaktoren für die Ausprägung eben jener Komplikationen identifiziert werden (9) (10) (11) (12) (13). Die Analyse der Daten dieser Arbeit soll dahingehend in den aktuellen Stand der Wissenschaft eingeordnet werden. Daraus ergibt sich folgende Hypothese: Bei der perioperativen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten oder NOAKs kommt es zu einer vergleichbaren Rate an perioperativen Blutungskomplikationen, wobei patienteninterne Faktoren, die Auswahl des Schrittmachertypen und die Komedikation keinen Einfluss auf eben jene Komplikationen haben.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive single-center Studie, die der Evaluation des Risikos für Blutungskomplikationen bei Patienten mit perioperativer Antikoagulation bei CIED Eingriffen dient. Dafür wurden 831 Patienten, die im Zeitraum vom Februar 2013 bis Oktober 2017 eine CIED-Implantation in der Kardiologie der Charité Campus Benjamin Franklin erhalten haben, eingeschlossen.

2.2 Patientenkohorte

Für die Datenerhebung dieser Arbeit wurden alle Patienten, die zwischen Februar 2013 und Oktober 2017 im Benjamin Franklin Krankenhaus einer Schrittmacher- oder ICD-Operation bei perioperativer Antikoagulation unterlaufen sind, herangezogen. Zu den Eingriffen zählt neben der Implantation der Schrittmacher auch Aggregatwechsel, Sondenrevision, Systemumstellung und Taschenrevision. Die erforderlichen Daten wurden aus den Programmen SAP und Centricity CARDDAS erhoben.

Die dabei identifizierten Patienten wurden anhand der verwendeten Präparate zur Antikoagulation in Gruppen geteilt. Einerseits wurde zwischen Patienten mit Vitamin-K Antagonisten und Patienten mit NOAKs unterschieden. Zudem wurde die Gruppe der Patienten mit NOAKs in die einzelnen Präparate Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban unterteilt.

Es wurden demographische, klinische, laborchemische Daten und die Medikation der Patienten ermittelt. Dazu zählen das Patientenalter, das Eingriffsdatum, das Geschlecht, die Dauer der Hospitalisierung, Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach der Operation, die Art des Eingriffs, die Art des verwendeten Schrittmachers, LVEF, BMI, stark schwankender INR, Kreatinin im Serum, GFR, INR, Hämoglobin, Hämatokrit, Implantationsdauer und Strahlendosis während des Eingriffs in gy.

Zu den erfassten Komorbiditäten zählen Kardiomyopathie, Z.n. ACVB, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, Alkoholabusus, Blutungen in der Vorgeschichte, Schlaganfall oder TIA in der Vergangenheit und pAVK.

Folgende Medikation wurde erfasst: ASS, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban, Marcumar, Nadroparin, Enoxaparin, Dalteparin, unfractioniertes Heparin, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Aldosteronantagonisten und Diuretika.

Zudem wurden der CHA₂DS₂-VASc-Score und der HAS-BLED Score für jeden Patienten bestimmt.

2.3 Primäre und sekundäre Endpunkte

Die primären und sekundären Endpunkte dieser Arbeit wurden nach Biernie et al. definiert. (39)

Folgende Komplikationen wurden als primäre Endpunkte definiert:

- Hämatome, die in einer Reoperation resultierten
 - Als ein Hämatom, welches in einer Reoperation resultiert, gelten Nahtdehiszenzen oder Hämatome, die an Größe zunahmen trotz adäquater nicht-invasiver Maßnahmen.
- Hämatome, die zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes oder Rehospitalisierung führten
- Hämatome, die zu einer Pausierung der oralen Antikoagulation führten
 - Diese mussten zu einer Pause der Antikoagulation von mindestens 24 Stunden führen

Zu den sekundären Endpunkten zählen neben weiteren Blutungskomplikationen auch thromboembolische Ereignisse. Folgende Komplikationen wurden als sekundärer Endpunkt klassifiziert:

- Hämatothorax
- Signifikanter Perikarderguss
 - Perikardergüsse, die sich im Echokardiogramm $\geq 0,5\text{cm}$ darstellten
- Herzbeutelamponade
- die transiente ischämische Attacke (TIA)
- Schlaganfall
- Thrombose
- Lungenembolie
- periphere Embolie anderer Organe

- Device-bezogene Infektionen
- Eintreten des Todes jeglicher Ursache als sekundärer Endpunkt festgelegt.

2.4 Antikoagulation Management

Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten antikoaguliert wurden, nahmen ihre Medikation weiter ein mit ein einem Ziel-INR-Wert von 2,0 bis 3,0. Im Gegensatz dazu pausierten Patienten die NOAKs einnahmen ihre Medikation am Tag der Operation und begannen am nächsten Morgen wieder mit der Einnahme der Antikoagulantien. Thrombozytenaggregationshemmer wurden nicht pausiert.

2.5 Intraoperatives Management

Im Krankenhaus Benjamin Franklin werden jährlich ungefähr 600 CIED Implantationen bzw. Aggregatwechsel durchgeführt. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe wurde mit 1,5g Cefuroxim intravenös direkt vor und nach Implantation durchgeführt. Die Applikation erfolgte direkt vor der Operation. Vor dem Eingriff erhielten die Patienten eine Analgosedierung mit Midazolam und Fentanyl für Schrittmacherimplantationen oder Aggregatwechsel. Bei ICD- und CRT-Implantationen wurde für die Sedierung Propofol verwendet. Für die Lokalanästhesie wurde einprozentiges Lidokain benutzt. Es folgte eine Inzision ins Trigonum deltoideopectorale. Für den venösen Zugang wurden die Vena cephalica, die Vena axillaris oder die Vena subclavia genutzt. Mittels Fluoroskopie wurden dann die Schrittmacherelektroden platziert. Elektroden, die atrial oder rechtsventrikulär platziert wurden, wurden aktiv fixiert. Elektroden, die der Stimulation des linken Ventrikels dienen, wurden in der lateralen oder posterolateralen Vene des Koronarsinus platziert. Die Aggregate wurden entweder subfaszial oder subpectoral eingesetzt.

Die notwendige Hämostase wurde durch die Verwendung von elektrischer Kauterisation und Kompression erreicht. Zusätzlich wurde die Wunde für 6 Stunden gekühlt und durch einen Sandsack komprimiert und ein Druckverband für mindestens 12 Stunden postoperativ angebracht. Für die Wundnaht wurden resorbierbare Fäden verwendet.

2.6 Statistik

Für die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde die Software IBM SPSS Statistics 25 verwendet. Nominale Variablen wurden in Zahlen und Prozent angegeben. Kontinuierliche Variablen werden im Median und 25. und 75. Perzentile angegeben.

Zur Analyse nominaler Variablen wurde der Chi-Quadrat Test verwendet. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt. Zur Auswertung von mehr als zwei Gruppierung (bspw. verschiedener Antikoagulantien) bei ordinal und metrisch skalierten wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet. Zur Auswertung von mehr als zwei Gruppierung bei nominal skalierten Variablen wurde eine einfaktorische Varianzanalyse verwendet. In anschließenden post-hoc Tests (Dunn-Bonferroni-Test bei ordinal bzw. metrisch skalierten Variablen und Bonferroni-Test bei nominal skalierten Variablen) wurde unterschieden, zwischen welchen Gruppen mögliche signifikante Unterschiede bestehen.

Es wurden binäre logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um den Einfluss bestimmter Faktoren auf primäre – und sekundäre Endpunkte zu beurteilen.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt.

Zur Unterstützung der statistischen Auswertung wurde das Beratungsangebot des Instituts für Biometrie der Charité Berlin genutzt

2.7 Ethische Aspekte

Für die Durchführung dieser retrospektiven Datenanalyse wurde ein positives Ethikvotum (Aktenzeichen: EA1/116/18) seitens der Ethikkommission der Charité eingeholt.

Die "Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis" wurde eingehalten (40).

2.8 Literaturrecherche

Um den aktuellen Stand der Wissenschaft darzustellen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dafür wurde die Datenbank PubMed Central des National Center for Biotechnology Information verwendet. Der Suchzeitraum der Literaturrecherche begann am 01.05.2018 und endete am 11.11.2019.

Bei der Suche wurden verschiedene Schlagworte und Mesh-Terms verwendet. Die finalen Suchanfragen lauteten „ (noac OR warfarin OR "Phenprocoumon"[Mesh]) AND (pacemaker OR defibrillator OR ICD)“ und “(bleeding OR hematoma) AND predictor AND (ICD OR pacemaker)“. Dabei wurden ausschließlich die Titel und Abstracts der Publikationen auf die Schlagworte durchsucht. Die Ergebnisse der Suchanfragen wurden durch Lesen der Titel und Abstracts auf ihre Eignung untersucht. Anschließend wurden die ausgewählten Artikel auf zusätzliche Literatur durchsucht. Für die Katalogisierung der literarischen Recherche für das Programm Endnote X9 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 831 Patienten erfasst. Davon wurden 319 Patienten mit Vitamin K Antagonisten – und 512 Patienten mit NOAKs behandelt. Davon erhielten 91 Patienten Dabigatran, 252 Apixaban, 153 Rivaroxaban und 16 Edoxaban. (siehe Abb. 1)

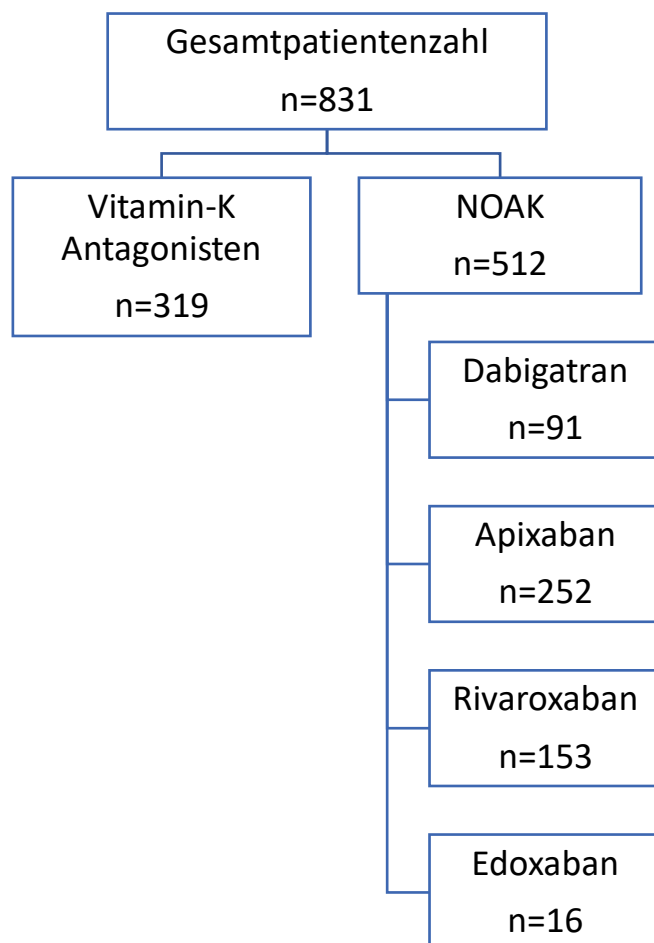


Abbildung 1: Zusammensetzung der Patientenkohorte

3.2 Vergleich Vitamin-K Antagonisten und NOAKs

3.2.1 Demographische Eigenschaften

Das Patientenalter betrug im Median 74 Jahre (69;81). 273 (32,9%) der Patienten waren weiblich. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit NOAKs oder Vitamin-K Antagonisten (siehe Tabelle 6). Vergleicht man

die einzelnen Präparate der oralen Antikoagulantien miteinander zeigen sich in den post-hoc Signifikanzanalysen signifikante Unterschiede im Alter der Patienten, wobei Patienten mit Dabigatran im Median am jüngsten sind (73 Jahre) und Patienten mit Edoxaban am ältesten (79,5 Jahre) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 6 - Demographische Eigenschaften von VKA und NOAK

<u>Baseline-Charakteristika</u>	<u>Gesamt (n = 831)</u>	<u>VKA (n=319)</u>	<u>NOAK (n=512)</u>	<u>p-Wert</u>
Alter (Jahre).	74 [69;81]	75 [69;80]	76 [70;81]	0.110
Weiblich, n (%)	273 (32.9)	93 (29.2)	180 (35.2)	0.073
BMI	27.00 [24;30.16]	27.00 [24.1;31.0]	26.75 [24;30]	0.266

Tabelle 7 - Demographische Eigenschaften von VKA, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban

<u>Baseline-Charakteristika</u>	<u>VKA (n=319)</u>	<u>Dabigatran (n=91)</u>	<u>Apixaban (n=252)</u>	<u>Rivaroxaban (n=153)</u>	<u>Edoxaban (n=16)</u>	<u>post-hoc Sign. Analyse</u>
Alter (Jahre)	75 [69;80]	73 [65;79]	77 [72;82]	75 [68;81]	79.50 [75.5;86.5]	<0.001*
Weiblich, n (%)	93 (29.2)	23 (25.3)	95 (37.7)	57 (37.3)	5 (31.3)	0.078
BMI	27.00 [24.1; 31.0]	27.00 [24.0;29.0]	27.00 [24.0;29.0]	26.00 [23.25;32.0]	27.00 [23.65; 32.9]	0.863

*Dabigatran vs. Apixaban p-Wert <0,001, Dabigatran vs. Edoxaban p-Wert 0,01, Rivaroxaban vs. Apixaban p-Wert 0,037, VKA vs. Apixaban p-Wert 0,01

3.2.2 Komorbiditäten und Laborparameter

410 (49,3%) aller Patienten hatten eine KHK. 120 (14,5%) der Patienten hatten sich in der Vergangenheit einer Bypass-Operation unterzogen, davon 61 (19,1%) in der Gruppe von Patienten mit Vitamin K Antagonisten und 59 (11,6%) Patienten mit

NOAKs (p-Wert 0,003). 170 (53,3%) der Patienten mit Vitamin K Antagonisten und 175 (34,2%) der Patienten mit NOAKs hatten eine Kardiomyopathie, wobei hier ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu beobachten war (p-Wert < 0,001). Zusätzlich hatten 616 (74,1%) Patienten Bluthochdruck, 240 (28,9%) einen Diabetes mellitus und 693 (83,4%) der Patienten hatten ein Vorhofflimmern ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. 263 (31,6%) Patienten hatten eine chronische Nierenerkrankung, wobei Patienten mit Vitamin-K Antagonisten signifikant häufiger an einer chronischen Nierenerkrankung litten. (siehe Tabelle 8 und 9)

Zudem hatten Patienten, die mit Vitamin-K Antagonisten therapiert wurden, einen signifikant höheren INR-Wert (1.78 [1.26;2.17]) als Patienten, die NOAKs (1.17[1.07;1.43]) einnahmen (p-Wert <0.001). Eine höhere GFR hatten Patienten mit NOAKs (58.00 [44;73]) im Vergleich zu Patienten mit Vitamin-K Antagonisten (52.50 [40;67]) (p-Wert 0.003).

Tabelle 8 - Komorbiditäten von VKA und NOAK

<u>Baseline-Charakteristika</u>	<u>Gesamt (n = 831)</u>	<u>VKA (n=319)</u>	<u>NOAK (n=512)</u>	<u>p-Wert</u>
KHK, n (%)	410 (49.3)	166 (52.0)	244 (47.7)	0.219
Koronararterien-Bypass, n (%)	120 (14.5)	61 (19.1)	59 (11.6)	0.003
Kardiomyopathie, n (%)	345 (41.5)	170 (53.3)	175 (34.2)	<0.001
Ischämisch	156 (18.8)	82 (25.7)	74 (14.5)	<0.001
Dilatativ	118 (14.2)	55 (17.2)	63 (12.3)	0.047
arterielle Hypertonie, n (%)	616 (74.1)	233 (73.0)	383 (74.8)	0.572
Diabetes mellitus, n (%)	240 (28.9)	87 (27.3)	153 (29.9)	0.419
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	263 (31.6)	119 (37.3)	144 (28.1)	0.006
Früherer Schlaganfall, n (%)	99 (11.9)	39 (12.2)	60 (11.7)	0.826
Vorhofflimmern, n (%)	693 (83.4)	259 (81.2)	434 (84.8)	0.178

GFR (ml/min)	57.00 [43;71]	52.50 [40;67]	58.00 [44;73]	0.003* ¹
INR	1.27 [1.10;1.85]	1.78 [1.26;2.17]	1.17[1.07;1.43]	<0.001**

Tabelle 9 - Komorbiditäten: VKA, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban

<u>Baseline- Charakteristika</u>	<u>VKA (n=319)</u>	<u>Dabiga- tran (n=91)</u>	<u>Apixa- ban (n=252)</u>	<u>Rivaroxa- ban (n=153)</u>	<u>Edoxa- ban (n=16)</u>	<u>post-hoc Sign. Analyse</u>
KHK, n (%)	166 (52.0)	58 (63.7)	112 (44.4)	65 (42.5)	8 (50.0)	0.009*
Koronararterien- Bypass, n (%)	61 (19.1)	11 (12.1)	32 (12.8)	13 (8.5)	2 (12.5)	0.029**
Kardiomyopathie, n (%)	170 (53.3)	15 (16.5)	44 (17.5)	15 (9.8)	0	<0.001***
Ischämisch	82 (25.7)	11 (12.1)	34 (13.5)		2 (12.5)	<0.001
Dilatativ	55 (17.2)			16 (10.5)		0.326
arterielle Hypertonie, n (%)	233 (73.0)	69 (75.8)	194 (77.0)	110 (71.9)	11 (68.8)	0.780
Diabetes mellitus, n (%)	87 (27.3)	30 (33.0)	75 (29.8)	44 (28.8)	4 (25.0)	0.870
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	119 (37.3)	23 (25.3)	81 (32.1)	34 (22.2)	5 (31.3)	0.012****
Vorhofflimmer, n (%)	259 (81.2)	81 (89.0)	212 (84.1)	127 (83.0)	13 (81.3)	0.488
Früherer Schlaganfall, n (%)	39 (12.2)	14 (15.4)	28 (11.1)	16 (10.5)	2 (12.5)	0.812

*KHK Apixaban vs. Dabigatran p-Wert <0,020, Rivaroxaban vs. Dabigatran p-Wert <0,013

** Z.n. ACVB VKA vs. Rivaroxaban p-Wert 0,021

*** Kardiomyopathie VKA vs. Apixaban p-Wert 0,006, VKA vs. Rivaroxaban p-Wert <0,001, VKA vs. Dabigatran p-Wert 0,009

**** Chronische Niereninsuffizienz VKA vs. Rivaroxaban p-Wert 0,010

3.2.3 Co-Medikation

Neben der oralen Antikoagulation wurde die Co-Medikation der Patienten erfasst. Patienten, die mit Dabigatran behandelt wurden, nahmen signifikant häufiger ASS (p-Wert <0,001) und Clopidogrel (p-Wert 0,001) ein als alle anderen Patientengruppen. Patienten, die Vitamin-K Antagonisten einnahmen, wurden signifikant häufiger zusätzlich mit niedermolekularem Heparin therapiert (p-Wert <0,001) als Patienten mit Präparaten der NOAKs. Weitere erfasste Medikamentengruppen sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10 - Co-Medikation von VKA, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban

<u>Baseline-Charakteristika</u>	<u>VKA</u> (n=319)	<u>Dabiga-</u> <u>tran</u> (n=91)	<u>Apixa-</u> <u>ban</u> (n=252)	<u>Rivaro-</u> <u>xaban</u> (n=153)	<u>Edoxa-</u> <u>ban</u> (n=16)	<u>post-hoc</u> <u>Sign.</u> <u>Analyse</u>
ASS, n (%)	54 (16,9)	33 (36,3)	34 (13,5)	19 (12,4)	0	<0.001*
Clopidogrel, n (%)	47 (14,7)	41 (45,1)	27 (10,7)	24 (15,7)	2 (12,5)	<0.001**
Ticagrelor n (%)	4 (1,3)	0	1 (0,4)	0	0	0,404
Prasugrel, n (%)	1 (0,3)	1 (1,1)	0	0	0	0,423
Niedermolekulare s Heparin n (%)	49 (15,4)	2 (2,2)	4 (1,6)	6 (3,9)	0	<0.001***
Unfraktioniertes Heparin n (%)	3 (0,9)	0	0	0	0	0,306
ACE-Hemmer n (%)	181 (56,7)	54 (59,3)	124 (49,2)	65 (42,5)	7 (43,8)	0,021**** *
AT-1 Antagonisten n (%)	91 (28,5)	30 (33,0)	86 (34,1)	58 (37,9)	5 (31,3)	0,325
Aldosteronantago nisten n (%)	118 (37,0)	38 (41,8)	86 (34,1)	37 (24,2)	3 (18,8)	0,018**** *
Diuretika n (%)	246 (77,1)	70 (76,9)	184 (73,0)	101 (66,0)	14 (87,5)	0,068

Triple Therapie n (%)	11 (3,4)	24 (26,4)	9 (3,6)	7 (4,6)	0	<0,001*** ***
-----------------------	----------	-----------	---------	---------	---	------------------

* ASS Dabigatran vs. VKA p-Wert <0,001, Dabigatran vs. Apixaban p-Wert <0,001, Dabigatran vs. Rivaroxaban p-Wert <0,001, Dabigatran vs. Edoxaban p-Wert 0,003

** Clopidogrel Dabigatran vs. VKA p-Wert <0,001, Dabigatran vs. Apixaban p-Wert <0,001, Dabigatran vs. Rivaroxaban p-Wert <0,001, Dabigatran vs. Edoxaban p-Wert 0,01

*** Niedermolekulares Heparin VKA vs. Apixaban p-Wert <0,001, VKA vs. Dabigatran p-Wert <0,001, VKA vs. Rivaroxaban p-Wert <0,001

**** ACE-Hemmer VKA vs. Rivaroxaban p-Wert 0,037

***** Aldosteron-Antagonisten Rivaroxaban vs. Dabigatran p-Wert 0,05

***** Triple-Therapie Dabigatran vs. VKA p-Wert <0,001, Dabigatran vs. Apixaban p-Wert <0,001, Dabigatran vs. Rivaroxaban p-Wert <0,001, Dabigatran vs. Edoxaban p-Wert 0,001

3.2.2 Komplikationen

3.2.2.1 Primäre Endpunkte

Bei 30 (3,6%) Patienten traten Blutungskomplikationen auf, die den Kriterien der primären Endpunkte entsprechen. Hiervon fielen 12 (3,8%) auf Patienten mit Vitamin-K Antagonisten und 18 (3,5%) auf Patienten mit NOAKs (p-Wert 1,00). 4 (0,5%) Patienten entwickelten ein Hämatom, das eine Reoperation erforderte, 21 (2,5%) ein Hämatom, das in einer Verlängerung der Hospitalisierung resultierte und bei 14 (1,7%) Patienten war eine Pausierung der oralen Antikoagulation notwendig. Auch der Vergleich der einzelnen Präparate der NOAKs ergab keine signifikanten Unterschiede. (siehe Tabelle 11 und 12)

Tabelle 11 - Komplikationen – Primäre Endpunkte Vergleich VKA zu NOAK

<u>Komplikation</u>	<u>Gesamt (n=831)</u>	<u>VKA (n=319)</u>	<u>NOAK (n=512)</u>	<u>p-Wert</u>
<u>Primärer Endpunkt</u>	30 (3.6)	12 (3.8)	18 (3.5)	1.00
Hämatom mit Reoperation	4 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)	0.664
Hämatom mit Verlängerung der Hospitalisierung (inklusive Rehospitalisierung)	23 (2.8)	10 (3.1)	13 (2.5)	0.666
Hämatom mit Pausierung der oAK	14 (1.7)	4 (1.3)	10 (2.4)	0.584

Tabelle 12 - Komplikationen – Primäre Endpunkte Vergleich VKA zu einzelnen NOAK-Präparaten

<u>Komplikation</u>	<u>VKA (n=319)</u>	<u>Dabiga- tran (n=91)</u>	<u>Apixa-ban (n=252)</u>	<u>Rivaro- xaban (n=153)</u>	<u>Edoxa- ban (n=16)</u>	<u>p-Wert</u>
<u>Primärer Endpunkt</u>	12 (3.8)	3 (3.3)	12 (4.8)	3 (2.0)	0	0.603
Hämatom mit Reoperation	1 (0.3)	0	3 (1.2)	0	0	0.398
Hämatom mit Verlängerung der Hospitalisierung (inklusive Rehospitalisierung)	10 (3.1)	2 (2.2)	9 (3.6)	2 (1.3)	0	0.646
Hämatom mit Pausierung der oAK	4 (1.3)	1 (1.1)	7 (2.8)	2 (1.3)	0	0.606

3.2.2.2 Sekundäre Endpunkte

In 30 (3,6%) Fällen traten Komplikationen auf, die als sekundärer Endpunkt definiert wurden. Davon traten 10 (3,1%) bei Patienten mit Vitamin-K Antagonisten und 20 (3,9%) bei Patienten mit NOAKs auf (p-Wert=0,576). 19 (2,3%) Patienten entwickelten ein klinisch nicht relevantes Hämatom, ein Patient einen Hämatothorax, 5 Patienten einen Perikarderguss, ein Patient eine Thrombose, 4 Patienten entwickelten eine Device-bezogene Infektion und 3 Patienten verstarben. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen NOAKs und Vitamin-K Antagonisten festgestellt werden. Auch die post-hoc Analyse der einzelnen NOAK-Präparate ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. (siehe Tabelle 13 und 14)

Tabelle 13 - Komplikationen – Sekundäre Endpunkte Vergleich VKA zu NOAK

<u>Komplikation</u>	<u>Gesamt</u> <u>(n=831)</u>	<u>VKA (n=319)</u>	<u>NOAKs</u> <u>(n=512)</u>	<u>p-Wert</u>
<u>Sekundärer Endpunkt</u>	30 (3.6)	10 (3.1)	20 (3.9)	0.576
Klinisch nicht signifikantes Hämatom	19 (2.3)	7 (2.2)	12 (2.3)	1.00
Hämatothorax	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1.00
Herztamponade	0	0	0	n.a.
Signifikanter Perikarderguss	5 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.8)	0.654
TIA	0	0	0	n.a.
Schlaganfall	0	0	0	n.a.
Tiefe Beinvenenthrombose	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1.00
Lungenarterienembolie	0	0	0	n.a.
Tod (jeglicher Ursache)	3 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.2)	0.562
Tascheninfektion	4 (0.5)	0	4 (0.8)	0.165

Tabelle 14 - Komplikationen – Sekundäre Endpunkte Vergleich VKA zu einzelnen NOAK-Präparaten

<u>Komplikation</u>	<u>VKA</u> (n=319)	<u>Dabiga-</u> <u>tran</u> (n=91)	<u>Apixa-</u> <u>ban</u> (n=252)	<u>Rivaroxa-</u> <u>ban</u> (n=153)	<u>Edoxa-</u> <u>ban</u> (n=16)	<u>p-</u> <u>Wert</u>
<u>Sekundärer Endpunkt</u>	10 (3.1)	2 (2.2)	8 (3.2)	10 (6.5)	0	0.268
Klinisch nicht signifikantes Hämatom	7 (2.2)	1 (1.1)	5 (2.0)	6 (3.9)	0	0.579
Hämatothorax	0	0	0	1 (0.7)	0	0.351
Herztamponade	0	0	0	0	0	n.a.
Signifikanter Perikarderguss	1 (0.3)	1 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.3)	0	0.670
TIA	0	0	0	0	0	n.a.
Schlaganfall	0	0	0	0	0	n.a.
Tiefe Beinvenenthrombose	0	0	1 (0.4)	0	0	0.684
Lungenarterienembolie	0	0	0	0	0	n.a.
Tod (jeglicher Ursache)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0.814
Tascheninfektion	0	0	3 (1.2)	1 (0.7)	0	0.312

3.3 Analyse potentieller Einflussfaktoren

Um mögliche Einflussfaktoren auf die Ausbildung von perioperativen Blutungskomplikationen zu identifizieren, wurden binäre logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Es wurden verschiedene patienteninterne Faktoren darunter Baseline-Charakteristika (Alter ≥ 75 Jahre, Geschlecht, BMI), Komorbiditäten wie Vorhofflimmern, chronische Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus miteingeschlossen. Für die Analyse des Einflusses von Übergewicht auf die primären – und sekundären Komplikationen wurde Übergewicht als ein BMI ≥ 30 festgelegt. Dabei wurde sich an den WHO Vorgaben für die Einstufung von Adipositas gehalten (41). Von der gesamten Patientenkohorte ($n=831$) waren bei 450 Patienten Daten über den BMI vorhanden. Die übrigen Patienten für diese Subanalyse ausgeschlossen. Von den eingeschlossenen 450 Patienten hatten 323 (71,8%) einen BMI $<30\text{kg/m}^2$ und 127 (28,2%) einen BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$. Um den Einfluss erhöhten Patientenalters auf thromboembolische – oder Blutungskomplikationen zu untersuchen, wurde ein erhöhtes Patientenalter als 75 Jahre oder älter definiert.

Zudem wurden periprozedurale Faktoren analysiert. Zur Analyse der Art des Eingriffs wurde zwischen einer primären Implantation oder einem sekundären Eingriff unterschieden. In die Gruppe der sekundären Eingriffe fallen Aggregatwechsel, Systemumstellungen, Sonden- und Taschenrevision.

Zusätzlich wurde untersucht welchen Einfluss die Kombination von mehreren Antithrombotika auf das Auftreten von Blutungs- und thromboembolischen Komplikationen hat. Dabei wurde der Effekt einer dualen Therapie aus oraler Antikoagulation und P2Y12-Antagonisten und der Effekt einer Triple-Therapie analysiert. Als Triple-Therapie wird die Kombination von oralen Antikoagulantien, ASS und P2Y12-Antagonisten bezeichnet (42).

3.3.1 Einfluss auf primäre Endpunkte

Für die folgende binäre logistische Regressionsanalyse zur Beurteilung möglicher Einflussfaktoren auf Blutungskomplikationen der primären Endpunkte wurde als abhängige Variable das Auftreten einer Blutungskomplikation der primären Endpunkte gewählt. Als unabhängige Variablen wurden, die in Tabelle 15 dargestellten Faktoren, verwendet. In der binären logistischen Regressionsanalyse

zeigten der Z.n. nach einer koronaren Bypassoperation (OR 5.446; 95% CI, 1,661 – 17,852; p-Wert 0,005) und die Anwendung einer Triple-Therapie (OR 4,822; 95% CI, 1,288 – 18,055; p-Wert, 0.020) einen signifikanten Effekt. Demnach haben beide Patientengruppen ein ca. 5fach höheres Risiko eine Komplikation der primären Endpunkte zu entwickeln. Bei den anderen möglichen Einflussfaktoren wurden keine p-Werte unter dem festgelegten Signifikanzniveau von 0,05 beobachtet. (siehe Tabelle15)

Tabelle 15 - Binäre logistische Regressionsanalyse für primäre Endpunkte

Faktor	Odds-Ratio	Standardfehler	p-Wert	Konfidenzintervall (95%)
Alter ≥75	0,640	0,270	0,640	0,377 – 1,086
Weibliches Geschlecht	0,675	0,650	0,675	0,213 – 2,722
BMI ≥30	0,420	0,632	0,170	0,122 – 1,450
Diabetes mellitus	0,509	0,595	0,256	0,159 – 1,632
KHK	1,013	0,701	0,985	0,256 – 4,005
Chronische Niereninsuffizienz	0,691	0,563	0,511	0,229 – 2,083
Kardiomyopathie	0,862	0,662	0,822	0,236 – 3,151
Z.n. ACVB	5,446	0,606	0,005	1,661 – 17,852
Primäre Implantation	0,997	0,590	0,996	0,314 – 3,167
Triple Therapie	4,822	0,674	0,020	1,288 – 18,055
LVEF	0,988	0,020	0,550	0,950 – 1,028
Vorhofflimmern	1,105	0,630	0,874	0,321 – 3,795
Duale Therapie (oAK + P2Y12- Antagonisten)	0,466	1,097	0,486	0,054 – 4,000

3.3.2 Einfluss auf sekundäre Endpunkte

Für die folgende binäre logistische Regressionsanalyse zur Beurteilung möglicher Einflussfaktoren auf Blutungskomplikationen der sekundären Endpunkte wurde als abhängige Variable das Auftreten einer Komplikation der sekundären Endpunkte gewählt. Als unabhängige Variablen wurden, die in Tabelle 16 dargestellten Faktoren, verwendet. Ein signifikanter Einfluss auf die Ausbildung von ebenjenen Blutungskomplikationen konnte beim Vorhandensein einer Koronaren Herzkrankheit beobachtet werden (OR 8,723; 95% CI 1,546 – 49,204; p-Wert 0,014). Demzufolge haben Patienten, die unter einer KHK leiden, ein 8- bis 9fach höheres Risiko eine Komplikation der sekundären Endpunkte zu erleiden. Die in der Regressionsanalyse untersuchten Faktoren sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16 - Binäre logistische Regressionsanalyse für sekundäre Endpunkte

Faktor	Odds-Ratio	Standardfehler	p-Wert	Konfidenzintervall (95%)
Alter ≥75	0,738	0,306	0,322	0,405 – 1,345
Weibliches Geschlecht	3,157	0,635	0,070	0,909 – 10,964
BMI ≥30	0,227	0,844	0,079	0,043 – 1,190
Diabetes mellitus	0,766	0,644	0,679	0,217 – 2,706
KHK	8,723	0,883	0,014	1,546 – 49,204
Chronische Niereninsuffizienz	0,778	0,603	0,667	0,239 – 2,538
Kardiomyopathie	0,649	0,747	0,562	0,150 – 2,807
Z.n. ACVB	2,130	0,627	0,228	0,623 – 7,285
Primäre Implantation	0,948	0,656	0,935	0,262 – 3,432
Triple Therapie	1,883	0,792	0,424	0,399 – 8,884
LVEF	0,990	0,023	0,658	0,947 – 1,035

Vorhofflimmern	0,522	0,688	0,345	0,136 – 2,011
Duale Therapie (oAK + P2Y12- Antagonisten)	1,357	0,756	0,686	0,309 – 5,972

4 Diskussion

4.1 Einordnung der analysierten Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand

Seit Beginn der Schrittmachertherapie im frühen 20. Jhd. hat sich eine rasante Entwicklung vollzogen. Aus zuerst noch externen Schrittmachern entwickelten sich immer kleiner und leichter werdende Schrittmacher, was die Anwendung für den Patienten angenehmer gestaltete (9). Mit Einführung der Antikoagulation konnte das Risiko für thromboembolische Ereignisse gesenkt werden (9). Gleichzeitig birgt die Antikoagulation das Risiko für Blutungen (25). Dies gilt sowohl für Vitamin-K Antagonisten als auch für die später eingeführten NOAKs (25). NOAKs sind zwar für die meisten Patienten leichter zu handhaben, da keine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes wie bei der Verwendung von Vitamin-K Antagonisten notwendig ist (43), dennoch muss geklärt werden, ob der verbesserte Komfort mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden ist. In dieser Studie sollte daher diese Risikoabschätzung von thromboembolischen – und Blutungskomplikationen von NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K Antagonisten durchgeführt werden. Dafür werden neben den zwei großen Übergruppen Vitamin-K Antagonisten und NOAKs auch die einzelnen Präparate der NOAKs miteinander verglichen.

4.1.1 Vergleich verschiedener Antikoagulationsregimes

4.1.1.1 NOAKs vs. Vitamin-K Antagonisten

Pillarsetti J. et. al. fanden in ihrer Studie zur periprozeduralen Antikoagulation bei CIED-Eingriffen keine Unterschiede bei thromboembolischen – oder hämorrhagischen Komplikationen zwischen der Therapie mit nicht-pausierten NOAKs oder mit nicht-pausiertem Warfarin (44). Deharo et al. untersuchten in ihrer Studie verschiedene antithrombotische Therapien bei CIED-Operationen. Hierbei wurde sowohl bei Patienten mit NOAKs als auch mit Vitamin-K Antagonisten die antikoagulatorische Therapie beim Großteil der Patienten (35,8% bei Patienten mit Warfarin, die dann mit Heparin gebridget wurden und 88,7% bei Patienten mit NOAKs) pausiert (45). Sie konnten zeigen, dass sich Blutungsunterschiede ergaben, wenn NOAKs mit oder ohne zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmer therapiert wird (45). Patienten, die nur mit NOAKs behandelt wurden, hatten seltener Blutungskomplikationen als Patienten, die mit Vitamin-K Antagonisten mit oder ohne zusätzliche Plättchenhemmung therapiert wurden oder Patienten, die neben der

Therapie mit NOAKs auch zusätzlich mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden (45).

Black-Maier et al. verglichen die orale antikoagulatorische Therapie mit Vitamin-K Antagonisten mit der Therapie mit NOAKs bei Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer CIED-Operation unterzogen (46). Dabei wurde bei ca. 65% von den Patienten mit NOAKs bzw. Vitamin-K Antagonisten die orale Antikoagulation während der Prozedur pausiert und bei 18% der Patienten mit Vitamin-K Antagonisten bzw. bei 10% der Patienten mit NOAKs mit Heparin gebridget (46). Sie konnten in ihrem Review keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Antikoagulantien bei Patienten mit kardioelektronischen Deviceimplantation feststellen (46). Auch die Meta-Analyse von He et al. ergab ähnliche Ergebnisse (47). Sie untersuchten verschiedene antithrombotische Regimes wie Aspirin, Clopidogrel, Vitamin-K Antagonisten (mit – und ohne Pausierung bzw. Bridging) und NOAKs (47). Zudem konnte hier erneut der Vorteil von nicht-pausierten NOAKs und nicht-pausierten Vitamin-K Antagonisten gegenüber dem Bridging mit Heparin bei Vitamin-K Antagonisten gezeigt werden (47). Die kombinierte Analyse der BRUISE-Control-Studien 1 und 2 von Essebag et al. untersuchte das Risiko des Auftretens von Blutungskomplikationen nach CIED-Eingriffen (48). Sowohl bei den Patienten mit NOAKs und Vitamin-K Antagonisten wurde bei einem Teil der Patienten die orale Antikoagulation pausiert und die Patienten mit pausierten Vitamin-K Antagonisten mit Heparin gebridget (48). Ihre Studie ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Blutungskomplikationen zwischen Patienten, die mit NOAKs therapiert wurden und Patienten, die Vitamin-K Antagonisten als Antikoagulationstherapie erhielten (48). Ähnlich wie in den Untersuchungen der vorher erwähnten Autoren konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede für Blutungskomplikationen bei der Verwendung von Vitamin K Antagonisten oder NOAKs für die perioperative Antikoagulation festgestellt werden. Sowohl jegliche primäre – als auch sekundäre Endpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Allerdings wurden in dieser Studie im Gegensatz zu den erwähnten Studien die orale Antikoagulation von Patienten mit Vitamin-K Antagonisten in allen Fällen präoperativ nicht pausiert. Zudem wurde die orale Antikoagulation von Patienten mit NOAKs am Tag des Eingriffes pausiert. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass NOAKs ein gleiches Risikoprofil wie Vitamin-K Antagonisten bezüglich hämorrhagischer und thromboembolischer Komplikationen für die perioperative Antikoagulation besitzen.

4.1.1.2 Dabigatran vs. Vitamin-K Antagonisten

Das erste Präparat unter den NOAKs, das 2011 zur Schlaganfallsprophylaxe in der EU zugelassen wurde, war Dabigatran (49). Daher thematisierten die ersten Studien zur Untersuchung der NOAKs den Vergleich von Dabigatran zu Vitamin K Antagonisten (50) (51) (52). Hierbei konnte von Kosiuk J. et al., Jennings J. et al. und Madan S. et al. nachweisen, dass es zwischen Dabigatran und Warfarin keine signifikanten Blutungsunterschiede gab (50) (51) (52). Hierfür untersuchten Kosiuk et al. den Unterschied zwischen Dabigatran und Vitamin-K Antagonisten als perioperative Antikoagulation während CIED-Operationen bei Patienten mit Vorhofflimmern (50). Jennings et al. verglichen in ihrer Studie die Antikoagulation von nicht-pausiertem Dabigatran mit der mit nicht-pausierten Vitamin-K Antagonisten (51). Madan et al. untersuchte ähnlich wie in dieser Studie Patienten mit CIED-Implantationen, die entweder nicht-pausierte Vitamin-K Antagonisten oder für einen halben Tag pausiertes Dabigatran für die perioperative Antikoagulation erhielten (52).

Essebag V. et al. untersuchten in ihrer Studie ebenfalls die perioperative Antikoagulation von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin bei CIED-Implantationen, jedoch wurde bei ihnen Warfarin für im Median 144h – und Dabigatran im Median 96h pausiert (53). 18% der Patienten mit Warfarin wurden mit Heparin gebridget (53). Sie konnten zeigen, dass Patienten, die mit Dabigatran behandelt wurden, signifikant weniger Blutungskomplikationen hatten, als Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten behandelt wurden, welche für den Eingriff mit Heparin gebridget wurden (53). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wenn die Patienten nicht mit Heparin gebridget wurden (53).

In der groß angelegten randomisierten RE-LY Studie von Connolly S. et al. wurden 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern, die entweder mit Dabigatran oder Warfarin therapiert wurden untersucht (54). Hier konnte geschlussfolgert werden, dass Dabigatran in der Dosierung von 110mg eine gleichartige Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien verglichen zu Warfarin hatte, wohingegen die Rate an größeren Blutungsereignissen geringer war, als bei Patienten die mit Warfarin therapiert wurde (54). Wurden die Patienten mit 150mg Dabigatran therapiert, hatten sie zwar eine geringere Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien, jedoch ergaben sich dann ähnlich häufige Blutungsereignisse wie bei Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden (54). Daher lässt sich vermuten, dass Dabigatran neben

dem einfacheren Handling für den Patienten auch gesundheitliche Vorteile im Vergleich zu Warfarin bietet (54).

In der Analyse dieser retrospektiven Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede in den Blutungskomplikationen oder thromboembolischen Ereignissen festgestellt. Ob die Patienten mit 110mg oder 150mg Dabigatran therapiert wurden, ergab jeweils keine signifikanten Unterschiede bei Blutungs- oder thromboembolischen Komplikationen im Vergleich zu Vitamin-K Antagonisten. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer Autoren (50) (51) (52).

4.1.1.3 Apixaban vs. Vitamin-K Antagonisten

Den Einfluss der perioperativen Antikoagulation mit Apixaban oder Vitamin-K Antagonisten auf die Ausbildung von thromboembolischen – und Blutungskomplikationen untersuchten Garcia et al. (55). Sie konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Apixaban und Patienten mit Warfarin in Bezug auf Blutungskomplikationen und thromboembolische Ereignisse feststellen (55). Im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie wurden jedoch verschiedene Eingriffe und nicht nur CIED-Operation (4,3%) analysiert (55).

Diese Ergebnisse konnten in dieser Studie im Vergleich von Apixaban zu Vitamin-K Antagonisten repliziert werden. Es konnte erneut gezeigt werden, dass Apixaban eine vergleichbare Rate an Blutungskomplikationen wie Vitamin-K Antagonisten haben. Allerdings konnte kein signifikanter Vorteil von Apixaban gegenüber Vitamin-K Antagonisten nachgewiesen werden.

4.1.1.4 Rivaroxaban vs. Vitamin-K Antagonisten

In einer post-hoc Analyse der Rocket-AF-Studie untersuchten Leef et al. die orale Antikoagulation mit Rivaroxaban und Vitamin-K Antagonisten bei Patienten mit einer CIED-Operation (56). In beiden Gruppen wurde bei ca. 75% der Patienten die orale Antikoagulation vor den Operationen pausiert (56). Aufgrund von geringen Fallzahlen konnte keine eindeutige statistische Testung durchgeführt werden, jedoch konnte ein erhöhter relativer Anteil an Blutungskomplikationen bei Patienten mit Vitamin-K Antagonisten (7,13%) im Vergleich zu Patienten mit Rivaroxaban (4,55%) beobachtet werden (56).

Ähnliche Ergebnisse konnten in der Analyse unserer Daten ebenfalls festgestellt werden. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede bei Blutungskomplikationen nachgewiesen werden.

4.1.1.5 Edoxaban vs. Vitamin-K Antagonisten

Welchen Einfluss die orale Antikoagulation mit Edoxaban oder Vitamin-K Antagonisten während CIED-Eingriffen auf die Ausbildung von Blutungskomplikationen hat untersuchten Steffel et al. in ihrer Subanalyse der ENGAGE AF-TIMI 48 Studie (57). Hierbei wurde bei ca. 74% der Patienten die orale Antikoagulation vor der Prozedur pausiert. Sowohl Blutungskomplikationen als auch thromboembolische Ereignisse traten in geringen Zahlen auf und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Vitamin-K Antagonisten (57).

Die Ergebnisse der Studie von Steffel et al. konnten in dieser Studie nur bedingt wiederholt werden, da aufgrund der geringen Zahl an Patienten, die mit Edoxaban behandelt wurden. Bei einer Patientenzahl von 16 Probanden, die mit Edoxaban behandelt wurden, traten weder bei den primären noch bei den sekundären Endpunkten Komplikationen auf, weshalb keine statistische Aussage getroffen werden kann.

4.1.2 Analyse möglicher Risikofaktoren

4.1.2.1 Komorbiditäten

Ob neben der oralen Antikoagulation noch weitere Faktoren Einfluss auf die Ausbildung von Blutungskomplikationen haben, wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei wurden Baselinecharakteristika wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Co-Medikation berücksichtigt. Der Frage, welche Faktoren Einfluss auf perioperative Blutungskomplikationen haben können, sind bereits andere Autoren nachgegangen. Verschiedene Studien untersuchten welchen Einfluss verschiedene Vorerkrankungen auf die Entwicklung von perioperativen Komplikationen bei CIED-Implantationen haben (9) (10). Wiegand et al. konnten dabei feststellen, dass Patienten, die unter einem Vorhofflimmern leiden oder einen künstlichen Klappenersatz haben, signifikant häufiger perioperative Blutungskomplikationen erlitten als Patienten ohne Klappenersatz und Vorhofflimmern (9). Auch Ishibashi K. et al. konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen Herzklappenerkrankungen und einer gesteigerten Rate an

Blutungskomplikationen beobachten (10). Vergleichbare Ergebnisse konnten in dieser Studie nicht beobachtet werden. Patienten mit Vorhofflimmern hatten in den Analysen dieser Arbeit kein erhöhtes Risiko Komplikationen der primären – (OR 1,105, 95% CI 0,321 – 3,795, p-Wert 0,874) oder der sekundären Endpunkte (OR 0,522, 95% CI 0,136 – 2,011, p-Wert 0,345) zu entwickeln.

Die Studie von Ahmed et al. konnte zeigen, dass auch die Nierenfunktion Einfluss auf das Auftreten von perioperativen Komplikationen haben kann (15). Patienten mit einer Niereninsuffizienz entwickelten signifikant häufiger Blutungskomplikationen als Patienten mit normaler Nierenfunktion (15). Die Regressionsanalysen dieser Arbeit zeigten keinen signifikanten Einfluss der chronischen Niereninsuffizienz auf die Komplikationsrate (Primäre Endpunkte: OR 0,691, 95% CI 0,229 – 2,083, p-Wert 0,511; sekundäre Endpunkte: OR 0,778, 95% CI 0,239 – 2,538, p-Wert 0,667). Hier muss erwähnt werden, dass Patienten, die unter einer chronischen Niereninsuffizienz leiden und mit NOAKs therapiert wurden, im Durchschnitt eine geringere Dosierung erhielten. In der Gesamtkohorte wurden 44,8% der Patienten mit Apixaban mit 5mg zwei Mal täglich, 52,9% der Patienten mit Rivaroxaban mit 20mg einmal täglich und 29,7% der Patienten mit Dabigatran mit 150mg zwei Mal täglich behandelt. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erfolgte zumeist eine Dosisreduktion, somit wurden noch 31,7% der Patienten mit Apixaban mit 5mg zwei Mal täglich, 17,6% der Patienten mit Rivaroxaban mit 20mg einmal täglich und 13,0% der Patienten mit Dabigatran mit 150mg zwei Mal täglich behandelt. Die jeweils übrigen Patienten wurden mit einer geringeren Dosis therapiert. Diese Unterschiede in der Dosierung zwischen Patienten mit – und ohne Niereninsuffizienz können Einfluss auf die Ausprägung von perioperativen Komplikationen genommen haben.

Einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von perioperativen Blutungskomplikationen der primären Endpunkte hat laut den Ergebnissen dieser Studie der Z.n. einer koronaren Bypass-Operation unterzogen (OR 5,446, 95% CI 1,661 – 17,852, p-Wert 0,005). Diese Patienten litten jedoch ebenfalls signifikant häufiger an weiteren Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder chronische Niereninsuffizienz und erhielten prozentual häufiger eine Triple Therapie. Die Multimorbidität dieser Patienten und die dazugehörige Medikation sind hier als starke Cofounder zu betrachten. Daher lässt sich der Zustand nach einer koronaren Bypass-Operation nicht als eigenständiger Prädiktor für die Ausbildung von

perioperativen Blutungskomplikationen einstufen. Auch lassen sich in der Literatur keine Studien finden, die dies beschrieben haben.

Zudem zeigten die Ergebnisse der Regressionsanalysen, dass eine KHK das Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen der sekundären Endpunkte erhöht (OR 8,723, 95% CI 1,546 – 49,204, p-Wert 0,014). Jedoch ließ sich dieses Ergebnis für das Auftreten von primären Blutungskomplikationen nicht wiederholen (OR 1,013, 95% CI 0,256 – 4,005, p-Wert 0,985). Auch ließen sich in der Literatur keine Studien finden, die das Vorhandensein einer KHK als Prädiktor für perioperative Komplikationen einstufen. Demnach kann anhand dieser Ergebnisse kein sicherer Einfluss einer KHK auf die Rate an perioperativen Komplikationen festgestellt werden.

Des Weiteren konnten Eberhardt et al. in ihrer Studie zu Langzeitkomplikationen nach CIED-Eingriffen feststellen, dass eine reduzierte LVEF unter 60% mit einem gehäuften Auftreten von Blutungskomplikationen assoziiert ist (12). Diese Aussage lässt sich mit den hier vorhandenen Daten nicht wiederholen. Es zeigte sich in dieser Studie kein signifikanter Einfluss der LVEF auf das Auftreten von Blutungskomplikationen (primäre Endpunkte: OR 0,988, 95% CI 0,950 – 1,028, p-Wert 0,550; sekundäre Endpunkte: OR 0,990, 95% CI 0,947 – 1,035, p-Wert 0,658)

4.1.2.2 Alter

Eine weitere entscheidende Frage ist, ob das Patientenalter mit dem Auftreten von thromboembolischen – oder Blutungskomplikationen verbunden ist, da über 80% aller Schrittmacherimplantationen bei Patienten über 75 Jahren durchgeführt werden (13).

Armagnan et al. untersuchten in ihrer Meta-Analyse, ob Patienten mit einem Alter über 75 Jahre ein höheres Risiko besitzen Komplikationen nach Schrittmacher-Implantationen zu erleiden (13). Sie beobachteten ein erhöhtes Auftreten von frühen Komplikationen wie Pneumothorax oder Sondendislokation (13). Ein erhöhtes Auftreten von Blutungskomplikationen bei älteren Patienten konnte nicht nachgewiesen werden (13). Auch Koh Y. et al. beobachteten keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Ausprägung von perioperativen Blutungskomplikationen (11). Im Gegensatz dazu zeigte die retrospektive Studie von Eberhardt et al., dass ein Patientenalter >74 Jahre mit einem erhöhten Risiko für perioperative Komplikationen bei Schrittmacherimplantationen einher geht (12). Hierbei wurden

neben Blutungskomplikationen auch weitere Komplikationen wie Sondendislokation, Infektionen oder Pneumothorax berücksichtigt (12). Die Analyse der Daten dieser Studie ergab vergleichbare Ergebnisse wie die von Armagagnijan et al. und Ko et al. Es ließ sich kein signifikanter Effekt eines Alters über 75 Jahre auf die Rate an perioperativen Komplikationen feststellen (primäre Endpunkte OR 0,640, 95% CI 0,377 – 1,086, p-Wert 0,640; sekundäre Endpunkte OR 0,738, 95% CI 0,405 – 1,345, p-Wert 0,322).

4.1.2.3 Geschlecht

Der im klinischen Alltag häufig verwendete Cha2-vasc2-Score beinhaltet das weibliche Geschlecht als Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen (30). Der Frage, ob das Geschlecht auch einen Einfluss auf perioperative Komplikationen nach Schrittmacherimplantationen hat, sind Nowak et al. Nachgegangen (58). Sie konnten feststellen, dass Frauen unabhängig von Alter oder Schrittmacherwahl signifikant häufiger akute Komplikationen, darunter Pneumothorax und Taschenhämatom, erlitten als Männer (58). Koh et al. sahen in ihrer Studie keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung von perioperativen Blutungskomplikationen (11). Jedoch beschrieben die Autoren eine limitierte Power der statistischen Analyse ihrer Daten aufgrund des geringen Auftretens von Hämatomen (11).

In der logistischen Regressionsanalyse dieser Arbeit zeigte sich kein signifikanter Einfluss des weiblichen Geschlechts auf das Auftreten von Blutungskomplikationen sowohl der primären (OR 0,675, 95% CI 0,377 – 1,086, p-Wert 0,640) – als auch der sekundären Endpunkte (OR 3,157, 95% CI 0,405 – 1,345, p-Wert 0,070). Daher lässt sich aufgrund der differierenden Ergebnisse anderer Autoren und der Analysen dieser Arbeit das weibliche Geschlecht nicht als eigenständigen Risikofaktor für perioperative Blutungskomplikationen einstufen.

4.1.2.4 Body-Mass-Index

Dass auch das Gewicht des Patienten Einfluss auf die Rate an perioperativen Komplikationen hat, konnten verschiedene Studien nachweisen. Die Studie von Koh Y. et al. untersuchte den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf die Ausbildung von Blutungskomplikationen nach CIED-Implantationen (11). Ihre Ergebnisse ließen vermuten, dass ein BMI über 25kg/m² oder über 30kg/m² mit einem geringen Auftreten von postoperativen Hämatomen verbunden ist (11). Vergleichbare

Ergebnisse konnten Ishibashi et al. beobachten. Sie beschrieben, dass ein niedriger BMI zu einem gesteigerten Auftreten von Blutungen nach Schrittmacherimplantationen führen kann (10).

Einen statistisch signifikanten Einfluss des BMI auf das Auftreten von perioperativen Blutungskomplikationen konnte in dieser Studie nicht beobachtet werden (primäre Endpunkte: OR 0,420, 95% CI 0,122 – 1,450, p-Wert 0,170; sekundäre Endpunkte: OR 0,227, 95% CI 0,043 – 1,190, p-Wert 0,079). Die in der Regressionsanalyse berechneten Odds-Ratios von 0,420 bzw. 0,227 lassen wie bei den vorher beschriebenen Studien dennoch vermuten, dass ein BMI >30 mit einer geringeren Rate an Blutungskomplikationen einher geht. Ob Übergewicht damit als prädiktiver Faktor für perioperative Blutungskomplikationen zu zählen ist, muss dennoch diskutiert werden. Koh et al. versuchten Erklärungen für ihre Ergebnisse zu finden. Einerseits wird vermutet, dass bei Patienten mit einem BMI >25 bzw. >30 Hämatome aufgrund des vermehrten Gewebes in der Brustwand schwieriger zu festzustellen sind und damit unterdiagnostiziert werden oder das vermehrte Gewebe eine Art selbst-tamponierenden Effekt für kleinere Gewebereinblutungen hat (11).

4.1.2.5 Periprozedurale Risikofaktoren

Neben den vorangegangenen patientenbezogenen Faktoren spielen auch periprozedurale Risikofaktoren bei kardio-elektronischen Deviceeingriffen eine Rolle in der Ausbildung von Komplikationen (11). Hierzu gehören die Art des Eingriffs, die Wahl des Schrittmachers bzw. ICDs, die Platzierung des Schrittmacheraggregats und die Erfahrung des Operateurs (11). Dass das Risiko für die Entwicklung von Hämatomen nach CIED-Implantationen höher ist als bei elektiven Aggregatwechseln lassen die Ergebnisse von Koh Y. et al. Vermuten (11). Ähnliche Ergebnisse beobachteten Palmisano et al. (14). Sie untersuchten den Device-bezogenen Einfluss auf die Ausbildung von perioperativen Komplikationen nach CIED-Eingriffen (14). Sie beobachteten ein signifikant häufigeres Auftreten von perioperativen Komplikationen bei CRT-Implantationen im Vergleich zu Schrittmacher- und ICD-Implantationen und Aggregatwechseln (14). Diese Beobachtungen konnten mit den Daten dieser Studie nicht wiederholt werden. Die Art des Eingriffes (Primäre Implantation oder sekundäre Eingriffe wie Aggregatwechsel) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die als primäre – und sekundäre Endpunkte definierten Komplikationen. (OR 0,997, 95% CI 0,314 – 3,167, p-Wert 0,996; sekundäre Endpunkte: OR 0,990, 95% CI 0,262 – 3,432, p-Wert 0,935)

Bei der Analyse verschiedener CIED-Typen und deren Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen lassen sich unterschiedliche Ergebnisse beobachten. Wiegand et al. beobachteten in ihrer Studie zu Blutungskomplikationen nach CIED-Operationen ein erhöhtes Blutungsrisiko bei ICD-Implantationen im Vergleich zu Schrittmacherimplantationen (9). Przybylski et al. untersuchten in ihrer Studie ebenfalls das Auftreten von Blutungskomplikationen nach CIED-Komplikationen (59). Sie konnten im Gegensatz zu Wiegand et al. keinen Einfluss der einzelnen CIED-Devices auf das Auftreten von perioperativen Komplikationen beobachten (59). Nach zusätzlichen Risikofaktoren für die Ausbildung eines perioperativen Hämatoms nach CIED-Implantationen suchten Ahmed et al. in ihrer Studie zu perioperativen Komplikationen nach CIED-Prozeduren (15). Sie konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen CIED-Typen in Bezug auf das Auftreten von Blutungskomplikationen feststellen (15). Vergleichbare Ergebnisse ließen sich auch in dieser Studie nachweisen. Weder im Bereich der primären Endpunkte noch im Bereich der sekundären Endpunkte ließen sich signifikante Unterschiede für die verschiedenen CIED-Typen in Bezug auf perioperative Komplikationen feststellen. Die Ergebnisse dieser Studie und die -anderer Studien legen daher nahe, dass die Wahl des CIEDs keinen bedeutenden Einfluss auf die Rate an perioperativen Blutungskomplikationen zu haben scheint.

4.1.2.6 Kombination mehrerer Antithrombotika

Neben der Antikoagulation kann auch auf anderem Wege in Form von Thrombozytenaggregationshemmern Einfluss auf die Blutgerinnung genommen werden. Dafür stehen verschiedene Substanzen wie ASS und P2Y₁₂-Antagonisten zur Verfügung (28). Werden orale Antikoagulantien sowohl mit ASS als auch Clopidogrel kombiniert spricht man von einer Triple-Therapie (28). Die Indikation für eine solche Therapie kann bei Patienten, die sowohl an einer koronaren Herzkrankheit mit Stentimplantation als auch an Vorhofflimmern leiden, gestellt werden (60). Dies betrifft bis zu 30% aller Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit erkrankt sind (61).

Sheldon et al. untersuchten neben dem Vergleich der oralen Antikoagulantien zusätzlich den Einfluss der Kombination von antithrombotischen Medikamenten auf die Entwicklung von Blutungskomplikationen (62). Dabei stellten sie fest, dass die Kombination von Antikoagulantien mit Thrombozytenaggregationshemmern und Clopidogrel das Risiko für die Entwicklung eines Hämatoms nach S-ICD

Implantationen erhöht (62). In der Analyse der hier vorliegenden Daten konnten vergleichbare Ergebnisse festgestellt werden. Die Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten Einfluss einer Triple Therapie auf die Ausbildung von Blutungskomplikationen der primären Endpunkte (OR 4,822; 95% CI, 1,661 – 17,852; p-Wert, 0.020). Nachfolgend wurde untersucht, ob eine duale Therapie aus P2Y12-Antagonisten und oraler Antikoagulation ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von perioperativen Blutungskomplikationen hat. Hier zeigte sich jedoch im Gegensatz zur Triple-Therapie in den Regressionsanalysen kein signifikanter Einfluss (primäre Endpunkte: OR 0,466, 95% CI 0,054 – 4,000, p-Wert 0,486; sekundäre Endpunkte: OR 1,357, 95% CI 0,309 – 5,972, p-Wert 0,686) Daraus lässt sich schlussfolgern, dass für jeden Patienten die Notwendigkeit Triple Therapie individuell abzuwägen ist und gegebenenfalls vor Schrittmacher- bzw. ICD-Eingriffen zu modifizieren.

4.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

Neben der gesundheitlichen Behandlung wird in Krankenhäusern auch ein kosteneffizientes Vorgehen angestrebt. Ob und welchen Einfluss die Wahl des oralen Antikoagulans auf die Kosten des Patientenaufenthalts haben, wurde deswegen bereits in mehreren Studien thematisiert (63). Francis K. et al. untersuchten hierfür Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern, die entweder mit Dabigatran oder Vitamin-K Antagonisten therapiert wurden (63). Sie konnten nachweisen, dass Patienten, die mit Dabigatran behandelt wurden, weniger Hospitalisierungen erfahren und daher weniger gesundheitsökonomische Ausgaben benötigten (63). Ähnliche Ergebnisse konnten Farr A. et al. beobachten (64). Sie untersuchten die Länge der Hospitalisierung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die entweder mit Vitamin-K Antagonisten oder Apixaban behandelt wurden (64). Sie konnten eine signifikant kürzere Hospitalisierungszeit in der Apixaban Gruppe im Vergleich zu Patienten mit Vitamin-K Antagonisten nachweisen (64). Für Rivaroxaban konnten Laliberté et al. vergleichbare Ergebnisse beobachten (65). Sie untersuchten ebenfalls Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei denen eine orale Antikoagulation mit Rivaroxaban oder Vitamin-K Antagonisten initiiert wurde (65). Sie verzeichneten bei Patienten mit Rivaroxaban eine kürzere Hospitalisierungsdauer, geringere Anzahl an Hospitalisierungen und weniger ambulante Versorgungstermine als bei Patienten, die mit Vitamin-K Antagonisten therapiert wurden (65). In all diesen Studien wurden

die Patienten der beiden Vergleichsgruppen gematcht, um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen. In der Analyse der Daten dieser Arbeit konnten die oben beschriebenen Ergebnisse nicht wiederholt werden. Im Gegenteil zu den dargestellten Studien hatten Patienten mit Vitamin-K Antagonisten eine signifikant geringere Gesamthospitalisierungsdauer (p-Wert <0,001) und eine geringe Hospitalisierungszeit nach Eingriff (p-Wert 0,011) als Patienten mit NOAKs (siehe Tabelle 17). Allerdings müssen diese Ergebnisse kritisch betrachtet werden, da in den erwähnten Studien Patienten mit Vorhofflimmern im Allgemeinen miteingeschlossen wurden und in dieser Studie Patienten mit Device-Eingriffen untersucht wurden. Zudem bestand in dieser Studie kein Matching der Patienten aus den beiden Gruppen. Verschiedene Unterschiede in den Baseline-Charakteristika können dabei Einfluss auf diese Ergebnisse genommen haben. Zu nennen ist hier der Unterschied in der Art der durchgeführten Operation. Patienten, die mit NOAKs behandelt wurden, erhielten signifikant häufiger eine primäre Schrittmacherimplantation (p-Wert <0,001), wohingegen Patienten mit Vitamin-K Antagonisten signifikant häufiger einen Aggregatwechsel bekamen (p-Wert <0,001). Da man hiermit indirekt zwei unterschiedliche Prozeduren miteinander vergleicht, kann mit den in dieser Arbeit vorhandenen Daten keine fundierte Einschätzung bezüglich gesundheits-ökonomischer Aspekte im Zusammenhang mit der gewählten oralen Antikoagulation getroffen werden.

Tabelle 17 - Vergleich Hospitalisierungszeit VKA und NOAK

Baseline-Charakteristika	Gesamt (n = 831)	VKA (n=319)	NOAK (n=512)	p-Wert
Tage der Hospitalisierung nach Eingriff	2.00 [1;4]	2.00 [1;4]	2.00 [1;4]	0.011
Gesamtzahl der Tage der Hospitalisierung	5.00 [3;10]	4.00 [2;8]	6.00 [3;10]	<0.001

4.3 Limitationen

Eine der größten Limitationen dieser Arbeit sind die Unterschiede in den Baselinecharakteristika der beiden Übergruppen Vitamin-K Antagonisten und

NOAKs. Patienten, die mit NOAKs behandelt wurden, erhielten häufiger primäre Schrittmacherimplantationen, wohingegen die Patienten aus der Gruppe der Vitamin-K Antagonisten häufiger Aggregatwechsel erhielten. Dass Patienten, die NOAKs bekamen, vermehrt primäre Schrittmacherimplantationen erhielten, ist darauf zurückzuführen, dass Vitamin-K Antagonisten früher als NOAKs auf den Markt kamen und damals die einzige Form der oralen Antikoagulation darstellten. Daher hat ein Großteil der Patienten dieser Studie, die mit Vitamin-K Antagonisten behandelt werden, bereits eine Implantation erhalten und bekommen daher häufiger sekundäre Eingriffe wie Aggregatwechsel. Dahingegen werden Patienten, die seit der Einführung der NOAKs eine primäre Schrittmacherimplantation bekamen, häufiger auch mit NOAKs therapiert. Da es sich jedoch bei primären Implantationen und sekundären Eingriffen um unterschiedliche Prozeduren handelt, kann ein Einfluss auf die Ausprägung von Blutungskomplikationen nicht ausgeschlossen werden.

Außerdem hatten die Probanden, die mit Vitamin-K Antagonisten therapiert wurden, mehr Komorbiditäten. Sie litten signifikant häufiger unter einer Kardiomyopathie, einer chronischen Niereninsuffizienz und hatten häufiger eine koronare Bypass-Operation in der Vergangenheit. Zusätzlich hatten sie eine geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion und einen höheren INR-Wert. Der höhere INR-Wert ist auf die unterschiedliche Handhabung der verschiedenen Antikoagulantien zurückzuführen, da bei der Therapie mit Vitamin-K Antagonisten ein gewünschter Zielbereich für den INR-Wert des jeweiligen Patienten versucht wird einzuhalten. Diese Evaluation eines Zielbereichs des INR-Wertes findet bei der Therapie mit NOAKs nicht statt. Die Unterschiede in den Komorbiditäten könnten Einfluss auf die Entwicklung von thromboembolischen – oder hämorrhagischen Komplikationen gehabt haben. Wie die Unterschiede in den INR-Werten der Gruppen zu bewerten sind, wurde bereits thematisiert.

Die Größe der Patientenkohorte mit 831 eingeschlossenen Patienten ähnlich groß wie vergleichbare Studien (45) (66) (67) (68) (69) (70). Allerdings verteilt sich die Gesamtzahl der Patienten nicht gleichmäßig auf die einzelnen Präparate der oralen Antikoagulation. Nur 16 Patienten wurden mit Edoxaban behandelt. Daher lässt sich hier keine repräsentative Aussage bezüglich des genauen Risikoprofils von Edoxaban treffen.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, ergeben sich dementsprechende Nachteile gegenüber randomisierten kontrollierten Studien. Die retrospektiv erhobenen Daten können Fehler aufweisen oder bestimmte Variablen wurden nicht ausreichend dokumentiert. Hier sind in der aktuellen Studie Laborwerte zu nennen, die für mehrere Patienten nicht einsehbar oder dokumentiert waren. Aufgrund dessen beziehen sich die primären und sekundären Endpunkte dieser Arbeit auf die perioperativen Komplikationen.

4.4 Ausblick

4.4.1 Antidote

Seit der Zulassung der NOAKs war einer der führenden Kritikpunkte das Fehlen eines Antidots zur Aufhebung der Gerinnungshemmung (32). Um die Wirkung von Vitamin-K Antagonisten zu aufzuheben können verschiedene Strategien verwendet werden. Für eine rasche Antagonisierung kann PPSB verabreicht werden (32). Darin enthalten sind die Gerinnungsfaktoren IX, X, II und VII, welche durch die Gabe von Vitamin-K Antagonisten weniger synthetisiert werden (32). Außerdem kann durch Gabe von Vitamin-K die Neu-Synthese der Gerinnungsfaktoren gefördert werden (32).

Seit 2015 ist mit Idarucizumab das erste Antidot für ein NOAK in Europa zugelassen worden (71). Es handelt sich um ein humanisiertes Antikörper-Fragment, der mit einer 350fach höheren Affinität Dabigatran Moleküle bindet im Vergleich zu Thrombin (72) (73). Es entfaltet dabei weder eine pro- noch antikoagulatorische Wirkung (73). Die Wirkung von Idarucizumab erfolgt direkt mit der intravenösen Gabe (72).

Damit besaß Dabigatran einen Vorteil gegenüber den weiteren NOAKs, da Idarucizumab ausschließlich bei Dabigatran wirksam war. Für die anderen NOAKs gab es zu dieser Zeit noch keine wirksamen Antidots (72). Im April 2019 wurde dann mit Andexanet alfa erstmals ein Antidot für die Faktor Xa-Antagonisten Apixaban und Rivaroxaban in Europa zugelassen (74). Andexanet alfa ist ein dem körpereigenen Faktor-Xa ähnelndes Protein, welches aufgrund seiner biochemischen Modifizierungen die antikoagulatorische Wirkung von Faktor Xa-Antagonisten aufheben kann (74). Durch seine hohe Affinität zu Faktor-Xa-Antagonisten fängt es

jene ab und, womit es die Bindung an körpereigene Faktor-Xa Moleküle verhindert und somit die Gerinnungshemmung antagonisiert (75).

In der ANNEXA Studie wurden 352 mit Faktor Xa Inhibitoren behandelte Patienten, die unter einer akuten Blutung litten, untersucht (76). Dabei handelte es sich vor allem um intrakranielle und gastrointestinale Blutungen. Nach intravenöser Gabe eines Bolus von Andexanet alfa konnte die Apixaban-Aktivität um 92% reduziert werden (76). Ebenfalls konnte eine 92%ige Reduktion von Rivaroxaban erzielt werden (76). Dabei konnte in 82% der Patienten eine ausreichende Hämostase erreicht werden (76).

Weiterhin fehlt ein für Edoxaban zugelassenes Antidot (76). Aufgrund mangelnder Daten, ist Andexanet alfa bisher noch nicht für Edoxaban zugelassen (76). Die für die Zulassung des Medikaments notwendige ANNEXA-Studie untersuchte ausschließlich Patienten, die mit Apixaban oder Rivaroxaban therapiert wurden (77). Aktuell sind daher noch Studien notwendig, die die Anwendung von Andexanet alfa bei mit Edoxaban behandelten Patienten mit akuter Blutung untersucht.

4.4.2 Untersuchung spezifischer Krankheitsbilder und Indikationserweiterung

Aktuell gibt es weiterhin Indikationen, für die nur Vitamin-K Antagonisten zugelassen sind (78). Darunter fallen beispielsweise Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern oder Patienten mit mechanischen Herzklappenersatz (78). Hier konnte bereits in der RE-ALIGN-Studie ein Anstieg der thromboembolischen – und Blutungskomplikationen bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, die mit NOAKs therapiert wurden, nachgewiesen werden (79). Die Studie musste aufgrund des enormen Anstiegs der Komplikationen in der Gruppe der Patienten mit NOAKs abgebrochen werden (79).

Aktuell sind die Patienten in diesen Fällen daher weiterhin auf die Therapie mit Vitamin-K Antagonisten angewiesen. Da allerdings die Therapie mit Vitamin-K Antagonisten beispielsweise aufgrund von regelmäßigen INR-Kontrollen für manche Patienten Schwierigkeiten darstellen kann, wäre hier eine Therapie mit NOAKs oft komfortabler (25).

Ein weiteres Gebiet, in dem NOAKs bisher nicht immer zum routinemäßigen Einsatz kommen, ist Therapie von venösen Thromboembolien beispielsweise mit malignen Erkrankungen assoziiert. Hier gelten aktuell niedermolekulare Heparine als

Goldstandard (80). Zwar gibt es schon erste Ergebnisse, die eine ähnliche Wirksamkeit von Vitamin-K Antagonisten und NOAKs im Vergleich zu Heparinen dargestellt haben (81) (82), jedoch war weiterführende Forschung notwendig, um diese Erkenntnisse zu untermauern. Agnelli et al. untersuchten die Therapie von akuten venösen Thromboembolien mit Apixaban im Vergleich zur Therapie mit niedermolekularen Heparinen und Vitamin-K Antagonisten (83). Sie konnten einen vergleichbaren Effekt für die verschiedenen Therapien beobachten und es zeigte sich eine Reduktion von Blutungskomplikationen um 69% in der Apixaban-Gruppe im Vergleich zur Gruppe, die mit niedermolekularem Heparin und Vitamin-K Antagonisten behandelt wurde (83). Bauersachs R. et al. verglichen in einer ähnlichen Studie die Therapie mit Rivaroxaban bei symptomatischer Thromboembolie mit der Therapie mit niedermolekularem Heparin und Vitamin-K Antagonisten (84). Auch sie beobachteten einen vergleichbaren Effekt der jeweiligen Therapieansätze auf die Behandlung der Thromboembolien (84). Die Therapie von mit malignen Erkrankungen assoziierten Thromboembolien thematisierten Raskob G. et al. in ihrer Studie (85). Sie stellten fest, dass die Therapie mit Edoxaban der – mit Dalteparin nicht unterlegen ist (85).

Ein weiteres Gebiet auf dem weiterhin häufiger Vitamin-K Antagonisten verschrieben werden im Gegensatz zu NOAKs sind Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (86). Hier gelten für NOAKs ab gewissen Werten der Kreatinin-Clearance eine Dosisanpassung vorzunehmen oder es gilt eine Kontraindikation für NOAKs (86). Für Apixaban wird ab einer GFR von 30 bis 15 ml/min/1.73m² eine Dosishalbung empfohlen (32). Ab einer GFR von <15ml/min/1.73m² gilt eine generelle Kontraindikation (32). Die Indikation für eine Dosisreduktion bei der Therapie mit Rivaroxaban ist gegeben ab einer GFR von 50ml/min/1.73m² (32). Ab einer GFR von 30ml/min/1.73m² gilt eine relative und ab 15ml/min/1.73m² eine absolute Kontraindikation für Rivaroxaban (32). Die Therapie mit Edoxaban sollte laut Empfehlungen ab einer GFR von 50ml/min/1.73m² halbiert werden (32). Ab einer GFR von <15ml/min/1.73m² gilt auch hier eine Kontraindikation (32). Ebenfalls sollte bei der Therapie mit Dabigatran ab einer GFR von 50ml/min/1.73m² eine Dosisreduktion erfolgen (32). Auch hier gilt ab einer GFR von <30ml/min/1.73m² eine Kontraindikation (32). Im Gegensatz dazu ist bei der Therapie mit Vitamin-K Antagonisten keine zwingende Dosisanpassung bei chronischer Niereninsuffizienz

erforderlich (32). Dennoch ist auch hier Patienten mit schwerster Niereninsuffizienz Achtsamkeit geboten (32).

4.5 Fazit

Das Ziel dieser Arbeit war eine Risikoabschätzung der perioperativen Blutungskomplikationen bei elektrokardiologischen Device-Eingriffen unter der Verwendung von NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K Antagonisten. Die darauf bezogene Hypothese dieser Arbeit besagte, dass bei der perioperativen Antikoagulation mit NOAKs oder Vitamin-K Antagonisten eine vergleichbare Komplikationsrate auftritt und patientenbezogene Faktoren wie Komorbiditäten oder die Medikation und periprozedurale Faktoren keinen Einfluss auf die Komplikationsrate haben. Nach der Analyse der Ergebnisse lässt sich diese Hypothese zum Teil bestätigen. Wie angenommen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Komplikationsrate zwischen Vitamin-K Antagonisten und NOAKs. Auch der Vergleich der einzelnen NOAKs untereinander zeigte keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse ähnelten denen anderer Autoren, die ebenfalls auf eine vergleichbare Komplikationsrate zwischen Vitamin-K Antagonisten und NOAKs stießen. Daher ließen sich die Ergebnisse dieser Arbeit passend in den aktuellen Stand der Forschung einordnen.

Andererseits ließ sich der zweite Teil der Hypothese nicht bestätigen. Die Regressionsanalysen dieser Arbeit zeigten, dass einzelne patientenbezogene Faktoren wie beispielsweise eine KHK oder die Medikation in Form einer Triple-Therapie einen Einfluss auf die Ausbildung von perioperativen Komplikationen haben kann. Auch zeigten die Untersuchungen anderer Autoren vergleichbare Ergebnisse, wobei dortige signifikante Faktoren in dieser Arbeit z.T. keinen signifikanten Einfluss zeigten. Hierbei ist aber auch das unterschiedliche Vorgehen in den einzelnen Studien zu beachten, dass teilweise einen direkten Vergleich der Ergebnisse erschwert. Weitere Limitationen zu den Ergebnissen dieser Studie wurden bereits vorangehend thematisiert.

Insgesamt unterstreicht dies jedoch die Komplexität des Auftretens solcher Komplikationen und beweist, dass eine kontinuierliche Forschung auf diesem Gebiet von Nöten ist, um auch in Zukunft für jeden Patienten individualisiert das passende Management der perioperativen Antikoagulation zu wählen, da neben der reinen Auswahl des oralen Antikoagulans auch weitere Faktoren beachtet werden müssen.

5 Quellenverzeichnis

1. Stewart, M. H. and D. P. Morin (2018). "Management of Perioperative Anticoagulation for Device Implantation." *Card Electrophysiol Clin* 10(1): 99-109.
2. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (DGK). „Pocket Guidelines. Schrittmacher- und kardiale Resynchronisationstherapie“, Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, 2013.
3. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) (2015). „Trends der Herzschrittmacherimplantation in Deutschland: Eine Analyse von 430.416 Implantationen“. Abgerufen von: <https://dgk.org/pressemitteilungen/2015-jahrestagung/2015-ft-wissenschaftliche-pm/trends-der-herzschrittmacherimplantation-in-deutschland-eine-analyse-von-430-416-implantationen/>. abgerufen: 5 Jan. 2020.
4. Ibanez, L., Sabate, M., Vidal, X., Ballarin, E., Rottenkolber, M., Schmiedl, S., Heeke, A., Huerta, C., Martin Merino, E., Montero, D., Leon-Munoz, L. M., Gasse, C., Moore, N., Droz, C., Lassalle, R., Aakjaer, M., Andersen, M., De Bruin, M. L., Groenwold, R., van den Ham, H. A., Souverein, P., Klungel, O., Gardarsdottir, H. (2019). "Incidence of direct oral anticoagulant use in patients with nonvalvular atrial fibrillation and characteristics of users in 6 European countries (2008-2015): A cross-national drug utilization study." *Br J Clin Pharmacol* 85(11): 2524-2539.
5. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., Wallentin, L. (2009). "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 361(12): 1139-1151.
6. Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Špinar, J., Ruzylo, W., Ruda, M. Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., Mercuri, M. Antman, E. M. (2013). "Edoxaban versus

- Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 369(22): 2093-2104.
7. Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J.V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., Goto, S., Hermosillo, A. G., Hohnloser, S. H., Horowitz, J., Mohan, P., Jansky, P., Lewis, B. S., Lopez-Sendon, J. L., Pais, P., Parkhomenko, A., Verheugt, F.W.A., Zhu, J., Wallentin, L. (2011). "Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 365(11): 981-992.
 8. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A.A., Califf, R. M. (2011). "Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 365(10): 883-891.
 9. Wiegand, U. K., LeJeune, D., Boguschewski, F., Bonnemeier, H., Eberhardt, F., Schunkert, H., Bode, F. (2004). "Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy." *Chest* 126(4): 1177-1186.
 10. Ishibashi, K., Miyamoto, K., Kamakura, T., Wada, M., Nakajima, I., Inoue, Y., Okamura, H., Noda, T., Aiba, T., Kamakura, S., Shimizu, W., Yasuda, S., Akasaka, T. Kusano, K. (2017). "Risk factors associated with bleeding after multi antithrombotic therapy during implantation of cardiac implantable electronic devices." *Heart Vessels* 32(3): 333-340.
 11. Koh, Y., Bingham, N. E., Law, N., Le, D., Mariani, J. A. (2017). "Cardiac implantable electronic device hematomas: Risk factors and effect of prophylactic pressure bandaging." *Pacing Clin Electrophysiol* 40(7): 857-867.
 12. Eberhardt, F., Bode, F., Bonnemeier, H., Boguschewski, F., Schlei, M., Peters, W., Wiegand, U. K. (2005). "Long term complications in single and dual chamber pacing are influenced by surgical experience and patient morbidity." *Heart* 91(4): 500-506.
 13. Armaganijan, L. V., Toff, W. D., Nielsen, J. C., Andersen, H. R., Connolly, S. J., Ellenbogen, K. A., Healey, J. S. (2012). "Are elderly patients at increased

- risk of complications following pacemaker implantation? A meta-analysis of randomized trials." *Pacing Clin Electrophysiol* 35(2): 131-134.
14. Palmisano, P., Accogli, M., Zaccaria, M., Luzzi, G., Nacci, F., Anaclerio, M., Favale, S. (2013). "Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy." *Europace* 15(4): 531-540.
 15. Ahmed, I., Gertner, E., Nelson, W. B., House, C. M., Zhu, D. W. (2010). "Chronic kidney disease is an independent predictor of pocket hematoma after pacemaker and defibrillator implantation." *J Interv Card Electrophysiol* 29(3): 203-207.
 16. Bauer, K.; Ennker, J.: „Herzschrittmacher und Defibrillatoren: Ein Patientenratgeber“. 1. Aufl. Darmstadt: Steinkopf Verlag, 2006.
 17. Morschhäuser, D.; Wilhelm, F.; Michael, J.: „Praxis der Herzschrittmacher-Nachsorge: Grundlagen, Funktionen, Kontrolle, Optimierung, Troubleshooting“, 3. Aufl. New York, Vereinigte Staaten: Springer International Publishing, 2019.
 18. Ammari Z., Syed M., Al-Sarie M., Karim S., Grubb B. 2018). "Safety and Efficacy of Leadless Pacemakers: A New Era of Pacing." *J Innov Card Rhythm Manag* 9(7): 3215-3220.
 19. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (DGK) (2013). Pocket Guidelines. Schrittmacher- und kardiale Resynchronisationstherapie, Version 2013. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald.
 20. Arastéh K., Baenkler H.: „Duale Reihe: Innere Medizin“, 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2009.
 21. Butter, C., Seifert, M., Israel, C. W. (2015). "Sachkunde „Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)“." *Der Kardiologe* 9(3): 244-252.
 22. Butter, C.; Minden, H.H.: „Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT): Von den Grundlagen zur erfolgreichen Implantation“. 1. Aufl. Würzburg: Springer-Verlag, 2008.
 23. Götze, S., Butter, C., Fleck, E. (2006). "Kardiale Resynchronisation bei Herzinsuffizienz." *Clinical Research in Cardiology* 95(4): 18-35.
 24. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V., Jankowska, E. A.,

- Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. R., van der Meer P. (2016). "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* 37(27): 2129-2200.
25. Lau, J. F.; Barnes, G. D.; Streiff, M. B.: „Anticoagulation Therapy“. 1. Auflage. New York: Springer International Publishing, 2018.
 26. Stahmann M., Hübner C., Link K.: „Studies on the hemorrhagic sweet clover disease; identification and synthesis of the hemorrhagic agent“ (1941), *J. Biol. Chem.* 138, Nr. 2, S. 513–527.
 27. Stellbrink, C., Zarse M. (2007). „Antikoagulation Indikation, Durchführung, klinische Ergebnisse. Vorhofflimmern Vorhofflattern“, https://doi.org/10.1007/978-3-662-13383-5_7. [abgerufen am 29.04.2020]
 28. Zeymer, U. and R. Zahn (2014). "Antithrombotic therapy and atrial fibrillation. Dual or triple therapy after acute coronary syndrome and stent?" *Herz* 39(7): 814-818.
 29. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2017) ESC Pocket Guidelines. Management von Vorhofflimmern, Kurzfassung der "ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation" Version 2016. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, 2. überarbeitete Auflage.
 30. Kirchhof P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H. C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P. (2016). „2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS“ *European Heart Journal* (37): 2893–2962.
 31. Schlimpert, V., „5 Dinge, die wir über NOAK noch nicht wissen“ (08.02.2018), <https://www.kardiologie.org/vaskulaere-erkrankungen/5-dinge-die-wir-ueber-noaks-noch-nicht-wissen/15443472>. [abgerufen: 05.01.2020]

32. Amboss GmbH, „Phenprocoumon und neue orale Antikoagulantien (OAK)“, https://www.amboss.com/de/wissen/Phenprocoumon_und_neue_orale_Antikoagulantien. [abgerufen: 30.11.2019]
33. Roche Diagnostics Deutschland GmbH, „Orale Antikoagulation: Eine patientenindividuelle Entscheidung“, <https://www.coaguchek.de/fachkraefte/doak-oder-vka/>. [abgerufen: 30.01.2020]
34. Kojda, G.; Hohlfeld, T.: „Update Orale Antikoagulanzen: Arzneitherapie, Gerinnungsmanagement“, Beratung. 1. Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2018.
35. Ageno, W., M. Donadini (2018). "Breadth of complications of long-term oral anticoagulant care." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018(1): 432-438.
36. Dhakal, P., Rayamajhi, S., Verma, V., Gundabolu, K., Bhatt, V. R. (2017). "Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants." *Clin Appl Thromb Hemost* 23(5): 410-415.
37. Ricciardi, D., Creta, A., Colaiori, I., Scordino, D., Ragni, L., Picarelli, F., Calabrese, V., Providencia, R., Ioannou, A., Di Sciascio, G. (2018). "Interrupted versus uninterrupted novel oral anticoagulant peri-implantation of cardiac device: A single-center randomized prospective pilot trial." *Pacing Clin Electrophysiol* 41(11): 1476-1480.
38. Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., Moores, L. (2016). "Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report." *Chest* 149(2): 315-352.
39. Essebag, V., Healey, J. S., Ayala-Paredes, F., Kalfon, E., Coutu, B., Nery, P., Verma, A., Sapp, J., Philippon, F., Sandhu, R. K., Coyle, D., Eikelboom, J., Wells, G., Birnie, D. H. (2016). "Strategy of continued vs interrupted novel oral anticoagulant at time of device surgery in patients with moderate to high risk of arterial thromboembolic events: The BRUISE CONTROL-2 trial." *Am Heart J* 173: 102-107.

40. Neufassung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis vom 20.06.2012 (AMB Charité Nr. 092, S. 658)
41. Branca, F.; Nikogosian, H., Lobstein, T. „Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO“ (2007). Geneva, Switzerland: World Health Organization.
42. Lopes, R. D., Heizer, G., Aronson, R., Vora, A. N., Massaro, T., Mehran, R., Goodman, S. G., Windecker, S., Darius, H., Li, J., Averkov, O., Bahit, M. C., Berwanger, O., Budaj, A., Hijazi, Z., Parkhomenko, A., Sinnaeve, P., Storey, R. F., Thiele, H., Vinereanu, D., Granger, C. B., Alexander, J. H. (2019). "Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 380(16): 1509-1524.
43. Ostendorf N., „Direkte orale Antikoagulantien“, https://flexikon.doccheck.com/de/Direkte_orale_Antikoagulantien#cite_note-1. [abgerufen: 20.11.2019]
44. Pillarisetti, J., Maybrook, R., Parikh, V., Adabala, N., Khalafi, M., Reddy, S., Bommana, S., Lakkireddy, P., Reddy M. Y., Gianni, C., Gopinathannair, R., Mohanty, S., Di Biase, L., Natale, A., Saksena, S., Lakkireddy, D. (2020). "Peri-procedural use of direct anticoagulation agents during cardiac device implantation: vitamin K antagonists vs direct oral anticoagulants." *J Interv Card Electrophysiol* 58(2): 141-146.
45. Deharo, J. C., Sciaraffia, E., Leclercq, C., Amara, W., Doering, M., Bongiorno, M. G., Chen, J., Dagres, N., Estner, H., Larsen, T. B., Johansen, J. B., Potpara, T. S., Proclemer, A., Pison, L., Brunet, C., Blomstrom-Lundqvist, C. (2016). "Perioperative management of antithrombotic treatment during implantation or revision of cardiac implantable electronic devices: the European Snapshot Survey on Procedural Routines for Electronic Device Implantation (ESS-PREDI)." *Europace* 18(5): 778-784.
46. Black-Maier, E., Kim, S., Steinberg, B. A., Fonarow, G. C., Freeman, J. V., Kowey, P. R., Ansell, J., Gersh, B. J., Mahaffey, K. W., Naccarelli, G., Hylek, E. M., Go, A. S., Peterson, E. D., Piccini, J. P. (2017). "Oral anticoagulation management in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac implantable electronic device implantation." *Clin Cardiol* 40(9): 746-751.

47. He, H., Ke, B. B., Li, Y., Han, F. S., Li, X., Zeng, Y. J. (2017). "Perioperative management of antithrombotic therapy in patients receiving cardiovascular implantable electronic devices: a network meta-analysis." *J Interv Card Electrophysiol* 50(1): 65-83.
48. Essebag, V., Healey, J. S., Joza, J., Nery, P. B., Kalfon, E., Leiria, T. L. L., Verma, A., Ayala-Paredes, F., Coutu, B., Sumner, G. L., Becker, G., Philippon, F., Eikelboom, J., Sandhu, R. K., Sapp, J., Leather, R., Yung, D., Thibault, B., Simpson, C. S., Ahmad, K., Toal, S., Sturmer, M., Kavanagh, K., Crystal, E., Wells, G. A., Krahn, A. D., Birnie, D. H. (2019). "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* 12(10): e007545.
49. Möllerrand J., „Dabigatran“, <https://flexikon.doccheck.com/de/Dabigatran>. [abgerufen: 20.11.2019]
50. Kosiuk, J., Koutalas, E., Doering, M., Nedios, S., Sommer, P., Rolf, S., Darma, A., Breithardt, O. A., Dinov, B., Hindricks, G., Richter, S., Bollmann, A. (2014). "Comparison of Dabigatran and Uninterrupted Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Cardiac Rhythm Device Implantations." *Circ J*.
51. Jennings, J. M., Robichaux, R., McElderry, H. T., Plumb, V. J., Gunter, A., Doppalapudi, H., Osorio, J., Yamada, T., Kay, G. N. (2013). "Cardiovascular implantable electronic device implantation with uninterrupted dabigatran: comparison to uninterrupted warfarin." *J Cardiovasc Electrophysiol* 24(10): 1125-1129.
52. Madan, S., Muthusamy, P., Mowers, K. L., Elmouchi, D. A., Finta, B., Gauri, A. J., Woelfel, A. K., Fritz, T. D., Davis, A. T., Chalfoun, N. T. (2016). "Safety of anticoagulation with uninterrupted warfarin vs. interrupted dabigatran in patients requiring an implantable cardiac device." *Cardiovasc Diagn Ther* 6(1): 3-9.
53. Essebag, V., Proietti, R., Birnie, D. H., Wang, J., Douketis, J., Coutu, B., Parkash, R., Lip, G. Y. H., Hohnloser, S. H., Moriarty, A., Oldgren, J., Connolly, S. J., Ezekowitz, M., Healey, J. S. (2017). "Short-term dabigatran interruption before cardiac rhythm device implantation: multi-centre experience from the RE-LY trial." *Europace* 19(10): 1630-1636.

54. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.C., Joyner, C. D., Wallentin, L. (2009). "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 361(12): 1139-1151.
55. Garcia, D., Alexander, J. H., Wallentin, L., Wojdyla, D. M., Thomas, L., Hanna, M., Al-Khatib, S. M., Dorian, P., Ansell, J., Commerford, P., Flaker, G., Lanus, F., Vinereanu, D., Xavier, D., Hylek, E. M., Held, C., Verheugt, F. W., Granger, C. B., Lopes, R. D. (2014). "Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures." *Blood* 124(25): 3692-3698.
56. Leef, G. C., Hellkamp, A. S., Patel, M. R., Becker, R. C., Berkowitz, S. D., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Hacke, W., Nessel, C. C., Singer, D. E., Fox, K. A. A., Mahaffey, K. W., Piccini, J. P. (2017). "Safety and Efficacy of Rivaroxaban in Patients With Cardiac Implantable Electronic Devices: Observations From the ROCKET AF Trial." *J Am Heart Assoc* 6(6).
57. Steffel, J., Ruff, C. T., Braunwald, E., Hamershock, R. A., Murphy, S. A., Nieminen, M., Lanz, H. J., Mercuri, M. F., Peterson, N., Antman, E. M., Giugliano, R. P. (2019). "Edoxaban and implantable cardiac device interventions: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial." *Europace* 21(2): 306-312.
58. Nowak, B., Misselwitz, B., Erdogan, A., Funck, R., Irnich, W., Israel, C. W., Olbrich, H. G., Schmidt, H., Sperzel, J., Zegelman, M. (2010). "Do gender differences exist in pacemaker implantation? -results of an obligatory external quality control program." *Europace* 12(2): 210-215.
59. Przybylski, A., Derejko, P., Kwasniewski, W., Urbanczyk-Swic, D., Zakrzewska, J., Orszulak, W., Orczykowski, M., Filipecki, A., Szumowski, L., Walczak, F., Trusz-Gluza, M. (2010). "Bleeding complications after pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation in patients receiving dual antiplatelet therapy: Results of a prospective, two-centre registry." *Neth Heart J* 18(5): 230-235.
60. Özcelik, C. (2015). „Was ist die optimale Dauer der Triple-Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach DES?“. *Der Kardiologe* (9), 281–282.

61. Urban & Vogel (2013). „Triple-Therapie nach Stenting birgt mehr Risiko als Nutzen“. *InFo Neurologie* (15), 25.
62. Sheldon, S. H., Cunnane, R., Lavu, M., Parikh, V., Atkins, D., Reddy, Y. M., Berenbom, L. D., Emert, M. P., Pimentel, R., Dendi, R., Lakkireddy, D. R. (2018). "Perioperative hematoma with subcutaneous ICD implantation: Impact of anticoagulation and antiplatelet therapies." *Pacing Clin Electrophysiol* 41(7): 799-806.
63. Francis, K., Yu, C., Alvrtsyan, H., Sander, S., Ghosh, S., Rao, Y., Sanchez, H., Matchar, D. (2015). "Healthcare utilization and costs associated with dabigatran compared to warfarin treatment in newly diagnosed patients with non-valvular atrial fibrillation." *Curr Med Res Opin* 31(12): 2189-2195.
64. Farr, A. M., Jing, Y., Johnston, S., Trocio, J., Singhal, S., Bruno, A., Graham, J. (2015). "Comparison of hospital length of stay between hospitalized non-valvular atrial fibrillation patients treated with either apixaban or warfarin." *Hosp Pract* (1995) 43(3): 172-179.
65. Laliberte, F., Cloutier, M., Crivera, C., Nelson, W. W., Olson, W. H., Schein, J., Vanderpoel, J., Germain, G., Lefebvre, P. (2015). "Effects of rivaroxaban versus warfarin on hospitalization days and other health care resource utilization in patients with nonvalvular atrial fibrillation: an observational study from a cohort of matched users." *Clin Ther* 37(3): 554-562.
66. Essebag, V., Proietti, R., Birnie, D. H., Wang, J., Douketis, J., Coutu, B., Parkash, R., Lip, G. Y. H., Hohnloser, S. H., Moriarty, A., Oldgren, J., Connolly, S. J., Ezekowitz, M., Healey, J. S. (2017). "Short-term dabigatran interruption before cardiac rhythm device implantation: multi-centre experience from the RE-LY trial." *Europace* 19(10): 1630-1636.
67. Chow, V., Ranasinghe, I., Lau, J., Stowe, H., Bannon, P., Hendel, N., Kritharides, L. (2010). "Peri-procedural anticoagulation and the incidence of haematoma formation after permanent pacemaker implantation in the elderly." *Heart Lung Circ* 19(12): 706-712.
68. Birnie, D. H., Healey, J. S., Wells, G. A., Ayala-Paredes, F., Coutu, B., Sumner, G. L., Becker, G., Verma, A., Philippon, F., Kalfon, E., Eikelboom, J., Sandhu, R. K., Nery, P. B., Lellouche, N., Connolly, S. J., Sapp, J., Essebag, V. (2018). "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* 39(44): 3973-3979.
69. Li H., Chen, F. C., Rea, R. F., Asirvatham, S. J., Powell, B. D., Friedman, P. A., Shen, W. K., Brady, P. A., Bradley, D. J., Lee, H. C., Hodge, D. O., Slusser, J. P., Hayes, D. L., Cha, Y. M. (2011). „No increased bleeding events with continuation of oral anticoagulation therapy for patients undergoing cardiac device procedure“. *Pacing Clin Electrophysiol* 34(7):868–74.
 70. Birnie D., Healey, J. S., Wells, G. A., Verma, A., Tang, A. S., Krahn, A. D., Simpson, C. S., Ayala-Paredes, F., Coutu, B., Leiria, T. L., Essebag, V. (2013), „Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation“. *N Engl J Med* 368(22):2084–93.
 71. Bischoff, M. (2016). „Antidot Idarucizumab: „Airbag“ für das NOAK Dabigatran“: *Deutsches Ärzteblatt* 113(19): A-946.
 72. Mosler N. (2016). „Idarucizumab: Erste Erfahrungen mit dem Antidot“: *Deutsches Ärzteblatt*; 113(46): A-2114.
 73. Trenk, D. „Antidota bei NOAKs: Update und Ausblick zur klinischen Entwicklung für spezifische Gegenmittel in der NOAK Therapie“ (2016). <https://thromboseforum.info/trombo2/wpcontent/uploads/2016/02/Trenk-Antidota-2016-01-30-V1.0-Final.pdf>. [abgerufen: 30.01.2020]
 74. Favresse, J., Hardy, M., van Dievoet, M. A., Sennesael, A. L., Douxfils, J., Samama, C. M., Vornicu, O., Dincq, A. S., Lessire, S., Mullier, F. (2019). "Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitors." *Expert Opin Biol Ther* 19(5): 387-397.
 75. Harder, S (2015). „Direkte orale Antikoagulanzen: Antidote in der Entwicklung“ *Deutsches Ärzteblatt*, 112(12): DOI: 10.3238/PersKardio.2015.03.20.07.
 76. Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Curnutte, J. T., Lawrence, J. H., Yue, P., Bronson, M. D., Lu, G., Conley, P. B., Verhamme, P., Schmidt, J., Middeldorp, S., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Albaladejo, P., Lopez-Sendon, J., Demchuk, A. M., Pallin, D. J., Concha, M., Goodman, S., Leeds, J., Souza, S., Siegal, D. M., Zotova, E., Meeks, B., Ahmad, S., Nakamya, J., Milling, T. J. (2019). "Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding

- Associated with Factor Xa Inhibitors." *New England Journal of Medicine* 380(14): 1326-1335.
77. Gräfe K., „Faktor-Xa-Hemmer Erstes Antidot auf dem Markt“, <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/erstes-antidot-auf-dem-markt/>. [abgerufen: 20.01.2020.]
 78. Altiok, E., Marx, N. (2018). "Oral Anticoagulation." *Dtsch Arztebl Int* 115(46): 776-783.
 79. Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Brueckmann, M., Granger, C. B., Kappetein, A. P., Mack, M. J., Blatchford, J., Devenny, K., Friedman, J., Guiver, K., Harper, R., Khder, Y., Lobmeyer, M. T., Maas, H., Voigt, J.U., Simoons, M. L., Van de Werf, F. (2013). "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves." *New England Journal of Medicine* 369(13): 1206-1214.
 80. Habel, P., Riess, H. (2017). "Thrombose und Krebs: Prophylaxe und Therapie." *Deutsches Ärzteblatt International* 114(48): 4.
 81. Gomez-Outes, A., Terleira-Fernandez, A. I., Lecumberri, R., Suarez-Gea, M. L., Vargas-Castrillon, E. (2014). "Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis." *Thromb Res* 134(4): 774-782.
 82. Carrier, M., Cameron, C., Delluc, A., Castellucci, L., Khorana, A. A., Lee, A. Y. (2014). "Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis." *Thromb Res* 134(6): 1214-1219.
 83. Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Munoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., Cohen, A., Bauersachs, R., Brenner, B., Torbicki, A., Sueiro, M. R., Lambert, C., Gussoni, G., Campanini, M., Fontanella, A., Vescovo, G., Verso, M. (2020) „Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599-1607.
 84. Bauersachs, R., Berkowitz, S. D., Brenner, B., Buller, H. R., Decousus, H., Gallus, A. S., Lensing, A. W., Misselwitz, F., Prins, M. H., Raskob, G. E., Segers, A., Verhamme, P., Wells, P., Agnelli, G., Bounameaux, H., Cohen, A., Davidson, B. L., Piovella, F., Schellong, S. (2010). "Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism." *N Engl J Med* 363(26): 2499-2510.

85. Raskob, G. E., Buller, H. R., Segers, A. (2018). "Edoxaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism." *N Engl J Med* 379(1): 95-96.
86. Weiss M. (2019). „VHF und Niereninsuffizienz: Was ist bei oraler Antikoagulation zu beachten?“ *NeuroTransmitter* (1-2), <https://doi.org/10.1007/s15016-019-6659-y>.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jan Kirsten, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Perioperative Blutungskomplikationen bei Prozeduren mit kardialen implantierbaren elektronischen Devices: Ein Vergleich von Vitamin-K Antagonisten und NOAKs - Perioperative bleeding complications during procedures with cardiac implantable electronic devices: a comparison of vitamin K antagonists and NOACs“ 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/der Erstbetreuer/in, 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.

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:

7 Lebenslauf

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

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei Prof. Dr. med. Ulf Landmesser und Dr. med. Martin Huemer für die Bereitstellung des Themas bedanken. Zudem gilt mein Dank Dr. med. Verena Tscholl für die umfassende Betreuung während der gesamten Zeit meiner Promotion.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, für die zu jeder Zeit vorhandene Unterstützung bedanken.

9 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charite | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Kirsten, Jan

Emailadresse: jan.kirsten@charite.de

Matrikelnummer: 220843

PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Ulf Landmesser

Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Kardiologie CBF

Postanschrift:

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Besucheranschrift:

Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171

geraldine.rauch@charite.de

<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Kirsten innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu seinem Promotionsvorhaben „Perioperative Blutungskomplikationen bei Prozeduren mit kardialen implantierbaren elektronischen Devices: Ein Vergleich von Vitamin-K Antagonisten und NOAKs“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 16.05.2018
- Termin 2: 30.05. 2018
- Termin 3: 16.10.2019
- Termin 4: 13.11.2019

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung zur adäquaten Deskription der Patientengruppen je nach Art und Verteilung der Variablen
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Tests in Abhängigkeit von den Fragestellungen (Chi-Quadrat-Test,; t-Tests bzw. Mann-Whitney-/Wilcoxon-Test, Kruskal-Wallis-Test)
- Hinweise zur Durchführung multipler logistischer Regressionsanalysen zur Adjustierung bzgl. Potenzieller Cofounder und zur Darstellung der Resultate
- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse

-
- Bitte explizit erwähnen, dass dies eine retrospektive Studie mit explorativem Charakter ist und die p-Werte entsprechend keinen confirmatorischen Charakter haben und das keine Adjustierung bzgl. multiplen Testens (z.B. Bonferroni-Korrektur) vorgenommen wird.
 - Bitte in der Diskussion aufgreifen, dass die in dieser explorativen Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

04.03.2020

Name des Beraters/ der Beraterin:

A. Stroux

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

 CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin