

Herzschrittmachereingriffe unter Beibehaltung der oralen Antikoagulation mittels Vitamin-K- Antagonisten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Monika Marika Ritter, geb. Waibel

aus Siegburg

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heyder Omran
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Pöttsch

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.04.2019

Aus der Abteilung für Innere Medizin der GFO Kliniken – Betriebsstätte: St. Marien in
Bonn
Chefarzt: Prof. Dr. med. Heyder Omran

Für meine Großeltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Grundlage der Arbeit	9
1.2 Geschichte, aktuelle Datenlage und Ausblick	9
1.3 Einteilung der Systeme	11
1.3.1 Antibradykarde Systeme	11
1.3.2 Antitachykarde Systeme	12
1.4 Indikationen für die einzelnen Systeme	13
1.4.1 Indikationen für antibradykarde Systeme	13
1.4.2 Indikationen für CRT-Systeme	18
1.4.3 Indikationen für antitachykarde Systeme	19
1.5 Orale Antikoagulation	21
1.5.1 Indirekte orale Antikoagulation	22
1.5.1.1 Cumarinderivate	22
1.5.1.2 Heparine	24
1.5.2 Die neuen (direkten) oralen Antikoagulantien (NOAKs)	28
1.5.2.1 Direkte Thrombininhibitoren	29
1.5.2.2 Direkte Faktor Xa-Inhibitoren	30
1.6 Klassische Heparin-Bridging-Technik	32
1.7 Antikoagulation und operative Eingriffe	33
1.7.1 Operatives Vorgehen	33
1.7.2 Risikostratifizierung	34
1.7.3 Therapiekonzepte	37
1.8 Ziel der Arbeit	39
2. Methodik	40
2.1 Studiendesign	40
2.2 Durchführung der Studie	40
2.2.1 Präoperative Datenerfassung	42
2.2.1.1 Patientengut	42

2.2.1.2	Medikation	42
2.2.1.3	HAS-BLAD-Score, Laborwerte incl. INR, Herzrhythmus und Vorerkrankungen	43
2.2.2	Operative Datenerfassung	43
2.2.3	Postoperative Datenerfassung	43
3.	Ergebnisse	44
3.1	Präoperative Ergebnisse	44
3.1.1	Patientenkollektiv	44
3.1.2	HAS-BLAD-Score und Laborwerte incl. INR	44
3.1.3	Herzrhythmus, Indikation für OAK und Vorerkrankungen	45
3.2	Operative und postoperative Ergebnisse	47
3.2.1	Eingriffsarten und Hämatomverteilung bzw. –vorkommen	47
3.2.2	Komplikationen	51
4.	Diskussion	52
4.1.	HAS-BLAD-Score	52
4.2	INR	53
4.3	Herzrhythmus und Indikation für OAK	53
4.4	Vorerkrankungen	54
4.5	Postoperative Hämatome im Wundbereich	54
4.6	Hämatomverteilung in Abhängigkeit vom INR	57
4.7	Eingriffsart	58
4.8	Hämatomverteilung in Abhängigkeit von der Eingriffsart	58
4.9	Komplikationen	59
4.10	Zusammenfassung der Studie	61
5.	Abbildungsverzeichnis	63
6.	Tabellenverzeichnis	64
7.	Anhang	65
8.	Literaturverzeichnis	72
9.	Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

AV = Atrioventrikulär

AVK = Arterielle Verschlusskrankheit

AVM = AV-Zeit-Management

BPEG = British Pacing and Electrophysiology Group

CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie

CRT-D = CRT mit Defibrillator

CRT-P = CRT mit Pacer

EKG = Elektrokardiogramm

EPU = Elektrophysiologische Untersuchung

Hb = Hämoglobin

HLP = Hyperlipoproteinämie

HSM = Herzschrittmacher

ICD = Implantierbarer Cardioverter Defibrillator

INR = international normalized ratio

i.v. = intravenös

KHK = Koronare Herzkrankheit

LVEF = Linksventrikuläre Ejectionsfraktion

NASPE = North American Society of Pacing and Electrophysiology

NMH = Niedermolekulares Heparin

NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika

NYHA = New York Heart Association

OAK = Orale Antikoagulation

SSS = Sick-Sinus-Syndrom

TIA = Transitorisch Ischämische Attacke

UFH = Unfraktioniertes Heparin

VHF = Vorhofflimmern

Z.n. = Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Grundlage der Arbeit

Implantationen von Herzschrittmachern (HSM) und implantierbaren Cardioverter Defibrillatoren (ICD) gehören zu den mit am häufigsten durchgeführten Eingriffen in Deutschland. Viele Patienten, bei denen eine Herzschrittmacher- oder ICD-Implantation notwendig wird, benötigen zusätzlich eine lebenslange orale Antikoagulation (OAK). Dies stellt den behandelnden Arzt zum einen vor das Problem eines erhöhten Blutungsrisikos und zum anderen vor die Gefahr von thromboembolischen Ereignissen aufgrund eines subtherapeutischen INR (international normalized ratio) - Bereichs bei Unterbrechung der OAK. Bei elektiven Eingriffen ist daher die Umstellung von oraler antikoagulativer Therapie mittels Vitamin-K-Antagonisten auf die Therapie mit Heparin, das sogenannte *Bridging*, in vielen Kliniken Standard. Bei kleinen Eingriffen, wie der Implantation von Herzschrittmachern und Defibrillatoren, kann allerdings unter Berücksichtigung von Laborparametern, Risiko von thromboembolischen Ereignissen, erhöhter Blutungsneigung unter Heparintherapie und erschwerter perioperativer Einstellung der oralen antikoagulativen Therapie eine Fortführung dieser in Betracht gezogen werden. Probleme, die unter *Bridging* verstärkt auftreten können, sind eine erhöhte Anzahl von großflächigen Hämatomen oder anderen Blutungskomplikationen (Hämatothorax, Perikarderguss u.a.), damit verbundene höhere Liegezeiten und Kosten sowie eine erhöhte Komplexität des perioperativen Managements (Ahmed *et al.*, 2010; Feng *et al.*, 2012).

1.2 Geschichte, aktuelle Datenlage und Ausblick

Die ersten Ideen, die Herzaktion mittels Stromimpulsen zu beeinflussen, gehen bis ins 18. Jahrhundert zurück. Im Jahr 1920 konstruierten der australische Anästhesiologe Mark Lidwell und der amerikanische Physiologe Albert Hyman unabhängig voneinander die ersten externen Herzschrittmacher. Bei diesen beiden Prototypen handelte es sich noch um Defibrillatoren (Deutsches Ärzteblatt, 2008). Der Kardiologe Paul Zoll entwickelte 1952 dann den ersten Herzschrittmacher im engeren Sinne, den PM-65. Dieser enthielt ein Elektrokardiogramm (EKG)-Gerät, das die Abgabe der Impulse

steuerte (Deutsches Ärzteblatt, 2008). Der erste tragbare Herzschrittmacher wurde von Earl Bakken, einem US-Ingenieur und Mitbegründer von Medtronic, einem heute auf dem Markt führenden medizintechnischen Unternehmen im Bereich der Schrittmachersysteme, entwickelt. Den ersten vollständig implantierbaren Herzschrittmacher entwickelte der schwedische Arzt und Ingenieur Rune Elmqvist. Dieser wurde 1958 von dem Chirurgen Ake Senning implantiert. Erfolgte die damalige Implantation noch über eine Thorakotomie, so gelang erstmals 1962 die transvenöse Einführung der Schrittmacherelektroden. Vom Jahr 1965 bis ins Jahr 1978 erweiterten sich die technischen Funktionen des Herzschrittmachers (Deutsches Ärzteblatt, 2008). Seit dem Jahr 1980 gibt es sensorgesteuerte Schrittmachersysteme und 1990 gelang durch die Einführung der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) die Verbesserung der Prognose vieler Herzinsuffizienzpatienten. Der erste ICD wurde 1980 implantiert (Deutsches Ärzteblatt, 2008).

Die Implantation von HSM- und ICD-Systemen gehört heute mit einer Implantationsrate von ca. 75.500 neuen Herzschrittmachern und 29.500 neuen Defibrillatoren im Jahr zu denen in Deutschland am häufigsten durchgeführten Operationen. Die Aggregatlaufzeit beträgt mittlerweile im Mittel für Herzschrittmachersysteme zwischen fünf und neun Jahren, für Defibrillatoren sechs Jahre, mit zusätzlicher Cardialer-Resynchronisationstherapie(CRT)-Funktion 5 Jahre (Jahresberichts des Deutschen Herzschrittmacher-und Defibrillatorregisters, 2013).

Mittlerweile stellen die Geräte „Multifunktionsgeräte“ dar und sind durch ihre vielfältigen Stimulationsmöglichkeiten auch präventiv, z. B. durch die Suppression von Vorhofflimmern oder Adaption der Atrioventrikuläre (AV) - Überleitung, die zu einer besseren hämodynamischen Situation führt, einsetzbar (Deutsches Ärzteblatt, 2011). Seit 2013 haben in Deutschland auch sondenlose Herzschrittmacher eine Zulassung, die kathetergestützt als Schrittmacher-Kapsel im rechten Ventrikel verankert werden (Ritter *et al.*, 2015). Die Implementierung von Sensoren, die Informationen über Hämodynamik und Rhythmus erfassen, lassen weitere Behandlungsfortschritte erwarten. Alle gängigen Geräte der heutigen Zeit verfügen über telemedizinische Komponenten, wodurch Daten über die Herzsituation des Patienten zeitnah an die behandelnden Ärzte weitergeleitet werden. Seit einigen Jahren sind auch HSM- und ICD-Systeme mit Magnetresonanztomographie(MRT)-fähigen Elektroden auf dem

Markt. Diese sind aber hinsichtlich des möglichen Ausfalls ihrer Schrittmacher- bzw. Defibrillationsfunktion während der MRT-Untersuchung, der Untauglichkeit für MRT-Aufnahmen bestimmter Körperregionen sowie fehlender Studienergebnisse für einige Elektrodenarten kritisch zu hinterfragen. Außerdem sollte die Kernspintauglichkeit vor jeder Bildgebung individuell abgewogen werden (Deutsches Ärzteblatt Int., 2012).

1.3 Einteilung der Systeme

1.3.1 Antibradykarde Systeme

Konventionelle HSM dienen der Behandlung von Patienten mit bradykarden Rhythmusstörungen. Je nach Erkrankung kommen Systeme mit einer Sonde im rechten Ventrikel oder rechten Atrium (Einkammer-Systeme), mit Sonden im rechten Atrium und im rechten Ventrikel (Zweikammer-Systeme) oder Systeme mit einer Sonde im rechten Atrium, im rechten Ventrikel und linksventrikulär (Dreikammer-Systeme) zum Einsatz. Einkammer-Systeme werden überwiegend zur Behandlung des bradykarden Vorhofflimmerns eingesetzt, Zweikammer-Systeme in der Behandlung des kranken Sinusknotens und des AV-Blocks. Die Dreikammersysteme kommen in der Therapie der linksventrikulären Herzinsuffizienz zur Anwendung.

Der programmierte Steuerungs-Algorithmus wird durch die NASPE/BPEG-Codierung, die 1996 entwickelt wurde (Ellenbogen *et al.*, 2006), gekennzeichnet. Diese kennzeichnet durch verschiedene Buchstaben die einzelnen Funktionen des Herzschrittmachers.

1. Buchstabe: Stimulationsort (A=Atrium, V=Ventrikel, D=dual=A+V)
2. Buchstabe: Wahrnehmungsort (Dedektionsort, wie unter 1.)
3. Buchstabe: Betriebsart: I=Inhibition, T=Triggerung, D=doppelt, I+T
4. Buchstabe: Frequenzadaption: R= rate modulation
5. Buchstabe: Multifokale Stimulation, wie unter 1.

Die Abbildung 1 fasst die wichtigsten Entwicklungen bei der Systemauswahl in Deutschland zwischen 2011 und 2013 zusammen.

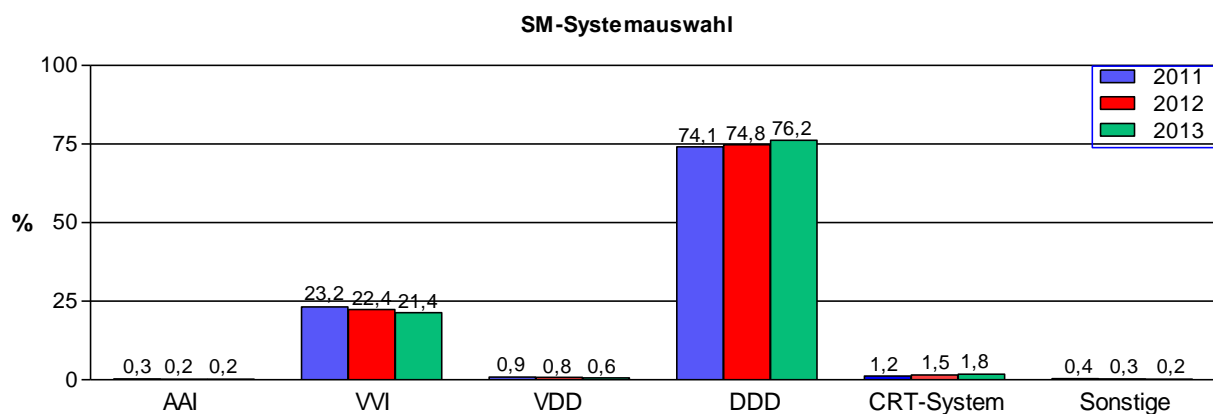


Abb. 1: Prozentuale Verteilung der Schrittmachersysteme bei Implantationen in Deutschland von 2011 bis 2013

(modifiziert nach Abb. 3 aus dem Jahresbericht des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters, Teil 1 (2013))

(A=Atrium, I=Inhibition, V=Ventrikel, D=Dual ((A+V) oder T(Triggerung)+I))
 CRT=Cardiale Resynchronisationstherapie, SM=Schrittmacher

1.3.2 Antitachykarde Systeme

Während Herzschrittmacher überwiegend bradykarde Herzrhythmusstörungen behandeln, kommen ICD-Systeme bei der Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen und hier überwiegend auf ventrikulärer Ebene zum Einsatz. Zusätzlich ist jedes ICD-System auch ein vollwertiger Herzschrittmacher, so dass auch hier zwischen Einkammer-, Zweikammer- und Dreikammersystemen (ICD-CRT) unterschieden wird (vergleiche auch Kapitel 1.3.1 Abschnitt NASPE/BPEG-Codierung).

Die Implantation eines ICD erfolgt als Primärprävention prophylaktisch, um Ereignisse, die eine Defibrillation des Herzens erfordern, zu verhindern oder als Sekundärprävention nach stattgehabtem Ereignis (siehe auch Kapitel 1.4.1). Die prozentuale Verteilung der ICD-Systeme in Deutschland zwischen 2011 und 2013 ist in Abbildung 2 dargestellt.

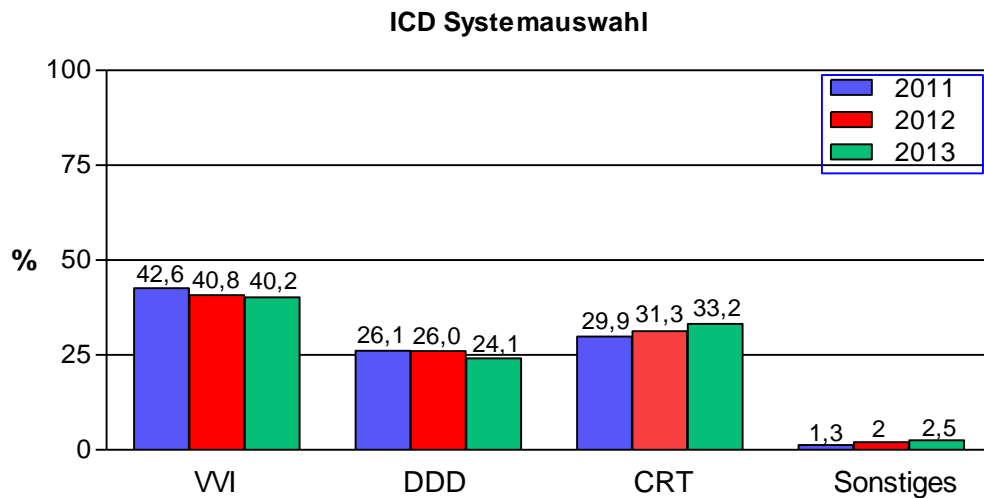


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der ICD-Systeme bei Implantation in Deutschland von 2011 bis 2013

I = Inhibition, V = Ventrikel, D= Dual ((A (Atrium)+V) oder T(Triggerung)+I)) CRT = Cardiale Resynchronisationstherapie, SM = Schrittmacher
(modifiziert nach Abb. 4 aus dem Jahresbericht des Deutschen Herzschrittmacherregisters Teil 2 (2013))

1.4 Indikationen für die einzelnen Systeme

1.4.1 Indikation für antibradykarde Systeme

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology ESC) hat 2013 die Leitlinie für die Herzschrittmacher und kardiale Resynchronisationstherapie erneuert. Zentraler Bestandteil der Änderung ist, die Symptomatik und die Dauer der indikationsführenden Episoden (persistierend oder intermittierend) in den Vordergrund zu rücken. Weiterhin ist der EKG-dokumentierte (durch Aufzeichnung im Langzeit-EKG oder mittels Loop-Recorder) Zusammenhang von Episode und Symptomatik von Bedeutung. Die Abbildung 3 zeigt den empfohlenen Entscheidungsalgorithmus auf.

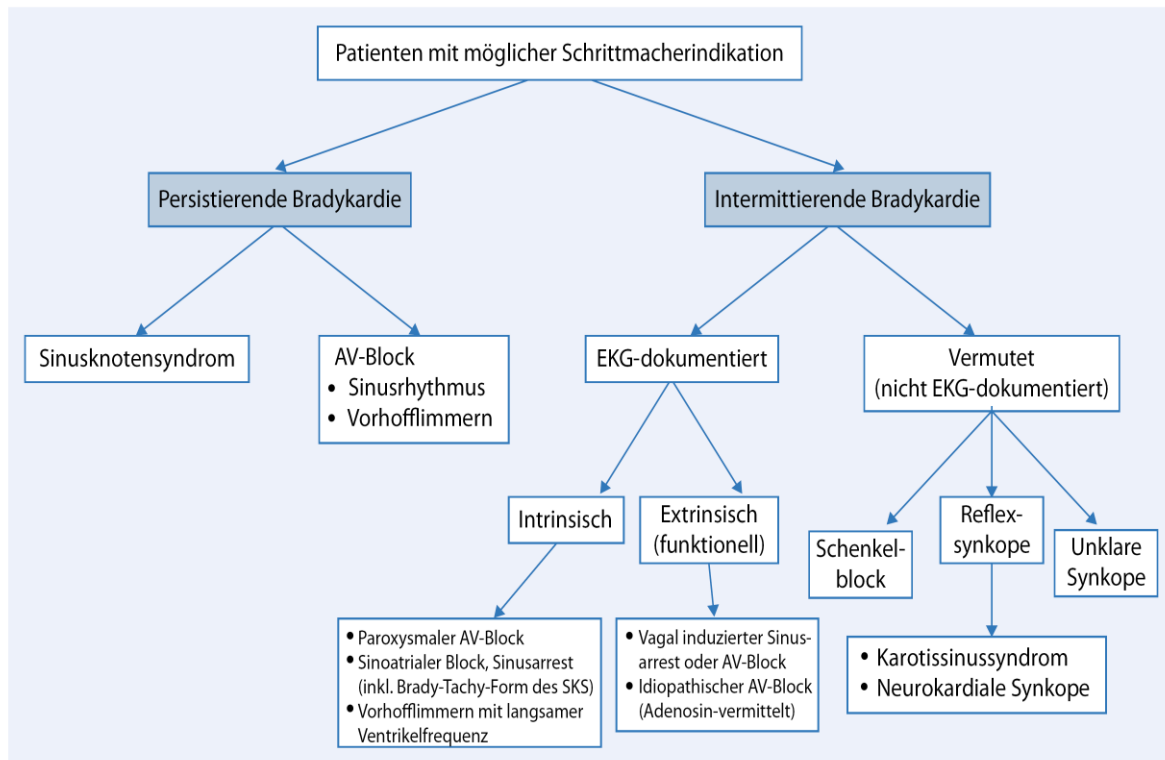


Abb. 3: Einteilungen der Bradykardien

AV = Atrioventrikulär, EKG = Elektrokardiogramm

(Quelle: Kommentar zu den neuen ESC-Leitlinien zur Schrittmacher und kardialen Resynchronisationstherapie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2015)

Demnach finden bei den persistierenden Bradykardien beim Sinusknotensyndrom (Synonym: Sick-Sinus-Syndrom = SSS) Grenzwerte für Pausendauer und Bradykardien bei der Indikationstellung keine Beachtung mehr (DGK, 2015). Somit stellt das SSS bei Symptomen, die klar der Bradykardie zugeordnet werden können, eine klare Schrittmacherindikation dar (IB-Empfehlung) dar. Auch bei Symptomen, die wahrscheinlich auf das SSS zurückzuführen sind, kann eine Schrittmacherimplantation vorgeschlagen werden (IIbC – Empfehlung). Ein SSS ohne Symptome oder aufgrund reversibler Ursachen stellt keine Schrittmacherindikation dar (IIIC – Empfehlung). Eine Sonderstellung für die absolute Schrittmacherindikation stellt der AV-Block Grad II Typ Mobitz und AV-Block Grad III dar. Für beide Blockbilder liegt eine IC-Empfehlung für eine Implantation vor, unabhängig von der Symptomatik und ob dieser persistierend oder intermittierend vorliegt. Bei Patienten mit einem AV-Block Typ Wenckebach besteht eine relative Schrittmacherindikation. Diese liegt vor, wenn der Patient symptomatisch ist oder wenn ein Intra- oder Infra-His-Block vorliegt (IIa C –

Empfehlung). Ein AV-Block, der aufgrund einer reversiblen Ursache besteht, stellt keine Schrittmacherindikation dar (III C – Empfehlung).

Bei den intermittierenden Bradykardien wird zum einem zwischen intrinsischen („organischen“) und extrinsischen („funktionellen“) Leitungsstörungen unterschieden.

Für das SSS, bei denen die bradycarde Symptomatik auf einen Sinusarrest oder einen Sinu-atrialen Block (SA-Block) zurückzuführen sind, besteht eine IC-Empfehlung für eine Implantation. Auf das Vorgehen bei den intermittierend/paroxysmal auftretenden AV-Blöcke Grad II Typ Mobitz und Grad III wurde bereits oben eingegangen. Für vagal vermittelte oder idiopathische Pausen (SSS oder AV-Block), also eher extrinsischer Natur, empfiehlt sich das wie weiter oben bereits beschriebene prolongierte Monitoring mittels Langzeit-EKG oder Looprekorder, da hier erst eine Schrittmacherimplantation ab 6 Sekunden Pausendauer empfohlen wird (IIa C – Empfehlung). Abbildung 4 zeigt die Auswahl der Schrittmachersysteme auf.

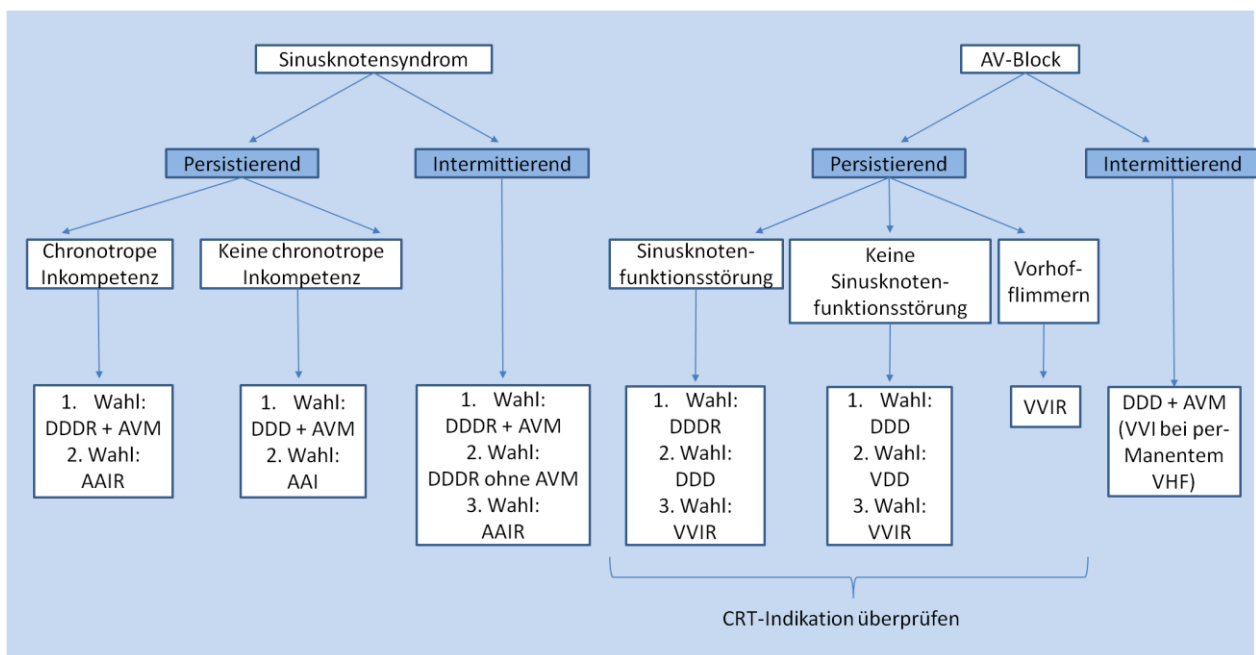


Abb. 4: Schrittmachersystemwahl

I = Inhibition, V = Ventrikel, R = rate modulation, D = Dual ((A (Atrium)+V) oder T(Triggerung)+I)), AV = Atrioventrikulär, AVM = AV-Zeit-Management, VHF = Vorhofflimmern

(modifiziert nach Abbildung 7 aus Kommentar zu den neuen ESC-Richtlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2015))

Hieraus wird auch ersichtlich, dass bei Patienten im Sinusrhythmus (persistierend oder intermittierend) generell den Vorhof mitstimulierende Systeme empfohlen werden. Bei Vorliegen eines AV-Block und gleichzeitig reduzierter linksventrikulärer Ejectionsfraktion (LVEF) sollte die Implantation eines CRT-Systems angedacht werden.

Wie Abbildung 3 aufzeigt, zählen zu den intermittierenden Bradykardien auch die nicht dokumentierten, aber vermuteten Bradykardien. Hierzu gehören die Reflexsynkopen, Schenkelblockierungen und die unklaren Synkopen. Beim Karotissinussyndrom ist eine Schrittmacherimplantation indiziert, wenn rezidivierende Synkopen ohne Prodromi und daraus resultierende erhöhte Traumatagefahr bestehen und unter Karotisdruck eine Asystolie ausgelöst werden kann (IB– Empfehlung). Für die neurokardialen Synkopen besteht nur eine bedingte Schrittmacherempfehlung (IIbB–Empfehlung). Diese gilt für Patienten (>40 Jahre) mit wiederholt auftretenden Synkopen ohne Prodromi, bisher erfolgloser Therapie und die in der Kipptischuntersuchung eine kardioinhibitorische Reaktion zeigen. Abbildung 5 fasst das Vorgehen bei gleichzeitigem Vorliegen von Schenkelblock und unklaren Synkopen zusammen.

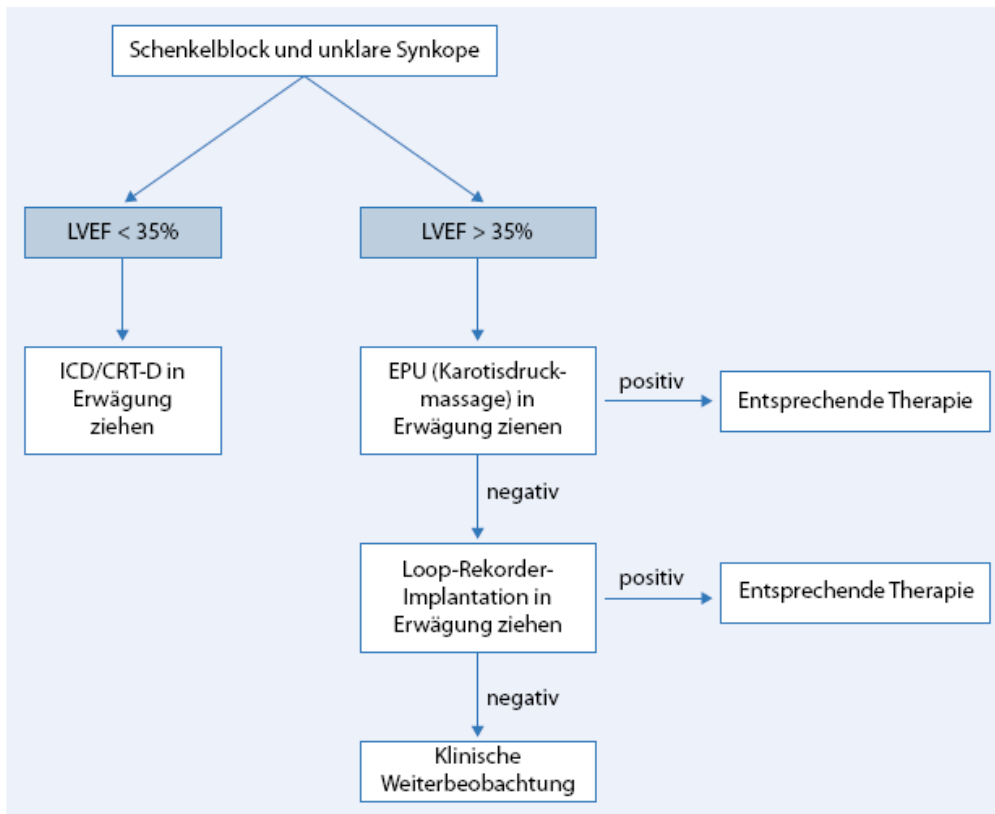


Abb. 5: Vorgehen bei Schenkelblock und unklarer Synkope

CRT-D = Kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator, EPU = Elektrophysiologische Untersuchung, ICD = Implantierbarer Defibrillator, LVEF = Linksventrikuläre Ejectionsfraktion

(Quelle: Kommentar zu den neuen ESC-Richtlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2015)

Die Kombination aus Blockbild, Synkope und abnormaler elektrophysiologischer Untersuchung stellt somit immer eine Schrittmacherindikation dar (IB-Empfehlung). Bei Vorliegen eines sogenannten alternierenden Schenkelblockbildes besteht ebenso eine Schrittmacherindikation, da hier die Gefahr eines Progress zum AV-Block besteht (IC-Empfehlung). Bei Patienten mit Schenkelblock und unklaren Synkopen, bei denen die linksventrikuläre Ejectionsfraktion (LVEF) unter 35 % liegt, sollte vor einer Schrittmacherimplantation die Indikation für einen Defibrillator überprüft werden (siehe Kapitel 1.4.2 und 1.4.3), da diese Patienten häufig von einem CRT-D (D für Defibrillator) - System profitieren.

Das alleinige Vorliegen von unklaren Synkopen eignet sich zur Durchführung des Adenosin-5-Triphosphat (ATP) – Testes, um die Indikation für eine Schrittmacherimplantation zu stellen. Fällt dieser positiv aus, besteht eine IIB-

Empfehlung für eine Schrittmacherimplantation. Außerdem sollten weitere klinische Untersuchungen, wie die Kipptisch-Untersuchung und das Valsalva-Manöver durchgeführt werden, um die Ätiologie der Synkopen weiter einzugrenzen. Bei unklaren Synkopen ohne Nachweis von Bradykardien oder Leitungsstörungen sowie lediglich unklaren Stürzen, stellt sich keine Schrittmacherindikation (III B – Empfehlung) (ESC Richtlinien, 2013; Flammang *et al.*, 2005; Kommentar zu den neuen ESC-Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie, 2015).

1.4.2 Indikationen für CRT-Systeme

Die Cardiale Resynchronisations Therapie wird überwiegend zur Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt. Die Indikation für die Implantation eines CRT-Systems kann bei Vorliegen der Kombination folgender klinischer Parameter bzw. EKG-Zeichen gestellt werden (IA- bzw. IB– Empfehlung):

- Linksschenkelblock
- Dauer des QRS-Komplexes > 150 ms oder 120 bis 150 ms
- NYHA (*New York Heart Association*) Grad II, III und IV
- LVEF (*left ventricular ejection fraction*) ≤ 35 %

Die Implantation eines CRT-Systems kann bei Vorliegenden der Kombination folgender klinischer Parameter bzw. EKG-Befunde empfohlen werden (IIa- bzw. IIbB–Empfehlung):

- Blockbild ohne Linksschenkelblock
- Dauer des QRS-Komplexes > 150 ms oder zwischen 120 und 150 ms
- NYHA Grad II,III und IV
- LVEF ≤ 35 %

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und QRS-Dauer im EKG < 120 ms ist eine CRT-Implantation nicht dringend zu empfehlen (IIIB–Empfehlung), außerdem sollte bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz zunächst die medikamentöse Therapie optimiert werden bevor implantiert werden kann. Bei Vorliegen einer CRT-Indikation mit zusätzlichem permanentem Vorhofflimmern empfiehlt sich ggf. aufgrund der oft eingeschränkten linksventrikulären Dyssynergie zusätzlich die Durchführung einer AVJ (atrio-ventricular junction) – Ablation.

Langzeitergebnisse (PREVENT-Studie (Kolb *et al.*, 2011) MOST-Studie (Sveeny *et al.*, 2003), DAVID-Studie (Willkoff *et al.*, 2000)) zeigen, dass hohe rechtsventrikuläre Stimulationsanteile den Progress einer Herzinsuffizienz fördern. Daher erfolgt die HSM-Programmierung möglichst so, dass der intrinsischen Überleitung der Vorzug gegeben wird. Kann dieses nicht gewährleistet werden, so sollte bei herzinsuffizienten Patienten (Stadium NYHA III und IV, LVEF < 35 %), die mit einem HSM versorgt sind und der Anteil an ventrikulärer Stimulation hoch ist, eine Systemumstellung auf ein CRT-P (P für *pacer*) - System erfolgen.

Bei *denovo* – Implantationen, die eine hohe ventrikuläre Stimulationsrate erwarten lassen, sollte eine CRT-Implantation von Anfang an durchgeführt werden. Ist eine Herzinsuffizienz manifest, medikamentös therapierefraktär und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion kleiner als 35 %, sollte die CRT mit einem CRT-D durchgeführt werden. Generell sollte bei Patienten, bei denen die Implantation eines CRT-Systems geplant ist, anhand verschiedener klinischer Kriterien (siehe Tabelle 1) zwischen der Implantation eines CRT-P- oder CRT-D- Systems entschieden werden (ESC Leitlinien 2013, Kommentar zu den ESC Leitlinien, 2015).

Tab. 1: Klinische Kriterien für die Auswahl von CRT-P oder CRT-D-Systemen (modifiziert nach Tabelle 17 der ESC Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie, 2013)

Kriterien CRT-P	Kriterien CRT-D
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	Stabile Herzinsuffizienz, NYHA II
Schwere Niereninsuffizienz oder Dialysepflicht	Ischämische Herzerkrankung
Weitere Komorbiditäten	Keine weiteren Komorbiditäten
Gebrechlichkeit	Lebenserwartung > 1 Jahr
Kachexie	

CRT-P = kardiale Resynchronisationstherapie mit Pacer; CRT-D = kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator

1.4.3 Indikation für antitachykarde Systeme

Indikationen für die Implantation eines Defibrillators stellt zum einem die Primärprophylaxe dar. Sowohl in der MADIT-I – Studie (Moss, 1996) sowie in der

MADIT-II - Studie (Moss, 2012) konnte gezeigt werden, dass Hochrisikopatienten mit Koronarer Herzerkrankung (KHK) sowie Postinfarktpatienten von einer ICD-Implantation zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztods profitieren. Zum anderen ist die Sekundärprophylaxe nach stattgehabtem überlebten Ereignis (siehe Tabelle 2) eine wichtige ICD - Indikation. Laut des Berichts des Deutschen Herzschrittmacherregisters von 2013 wurden ca. 70 % primärprophylaktisch und nahezu 30 % sekundärprophylaktisch implantiert (Deutsches Herzschrittmacher und Defibrillatorregister, Jahresbericht 2013, Teil 2: Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD)). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten ICD-Indikationen.

Tab. 2: Primär- und Sekundärpräventive Indikationen bei der ICD-Implantation (modifiziert nach Tabelle 3, Aktuelle Schrittmacher- und Defibrillatortherapie, Deutsches Ärzteblatt , 2011)

Primärprophylaxe	Sekundärprophylaxe
Myokardinfarkt (> 4 Wochen und EF ≤ 30 %)	Kammerflimmern
Herzinsuffizienz (NYHA III/VI und EF ≤ 35 %)	Kammertachykardie - anhaltend - nicht anhaltend
Brugada-Syndrom	Synkopen bei EF ≤ 40 % ohne andere Ursache
Long-QT-Syndrom	
Kardiomyopathien - HCM - ARVCM - DCM (bei EF ≤ 35 %, Dauer > 9 Monate)	
Kurzes QT-Syndrom	

ARVCM = Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; EF = Ejectionsfraktion; DCM = Dilatative Kardiomyopathie; HCM= Hypertrophe Kardiomyopathie, NYHA= New York Heart Association

Die Abbildung 6 zeigt außerdem die die prozentuale Verteilung der klinischen Ereignisse bei Sekundärprävention zwischen 2011 und 2013 in Deutschland.

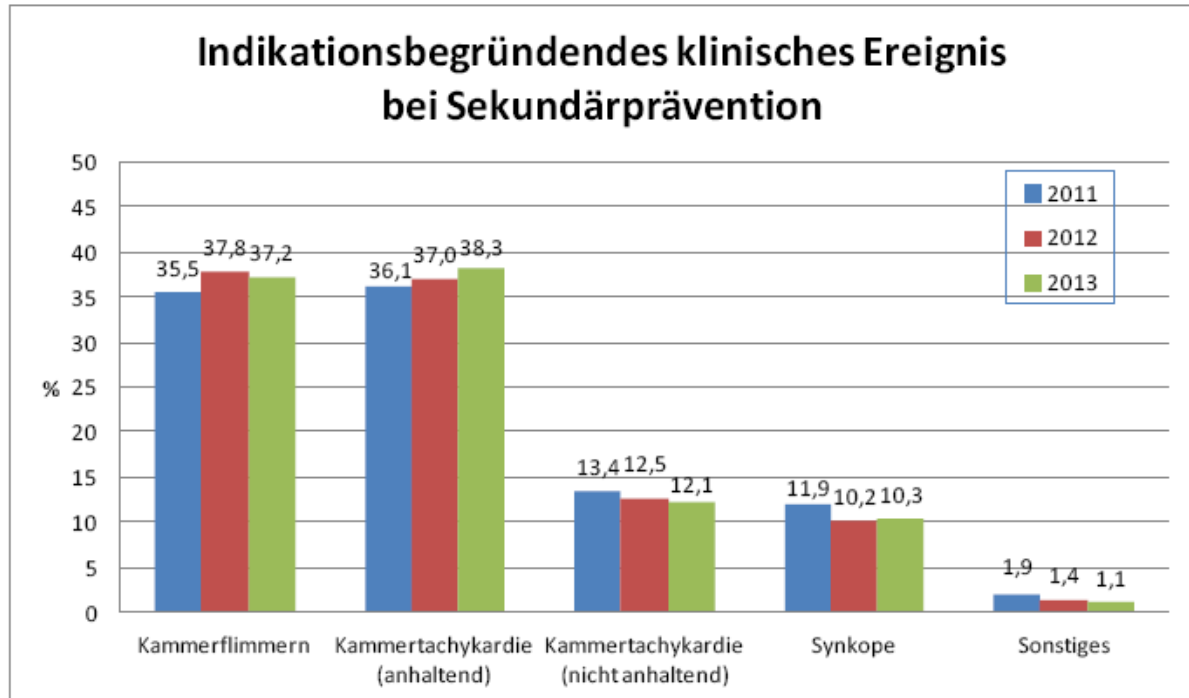


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der indikationsbegründenden klinischen Ereignisse bei Sekundärprävention in Deutschland von 2011 bis 2013
(Quelle: Jahresbericht des Deutschen Herzschrittmacherregisters Teil 2 (2013))

Es zeigt sich von 2011 bis 2013 eine recht stabile Entwicklung bei der sekundärpräventiven Indikationsverteilung. Patienten mit Kammerflimmern und anhaltenden Kammertachykardien stellen nach wie vor die größte Gruppe dar.

1.5 Orale Antikoagulation

Bei Patienten, die sich einer Herzschrittmacher- oder Defibrillatorimplantation unterziehen, stellt die medikamentöse orale Antikoagulation bei 15-35 % aller Patienten (Birnie *et al.*, 2013) eine häufige Begleittherapie da. Um die Patientensicherheit zu gewähren, kommen unterschiedliche Antikoagulationskonzepte zum Einsatz, die im Folgenden aufgeführt werden.

1.5.1 Indirekte orale Antikoagulation

Indirekte orale Antikoagulantien hemmen die plasmatische, d.h. die sekundäre Gerinnung, nicht direkt sondern entfalten über die Hemmung bestimmter Enzymsysteme bzw. Faktoren in der Blutgerinnungskaskade ihre Wirkung.

1.5.1.1 Cumarinderivate

Pharmakodynamik

Cumarinderivate werden häufig als Vitamin K-Antagonisten bezeichnet. Sie sind allerdings keine direkten Antagonisten des Vitamin K, sondern ihre antikoagulatorische Wirkung geschieht über die Hemmung von zwei Enzymen, der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VCORC) und der Vitamin-K-Chinon-Reduktase. Dadurch unterbleibt die Reduktion des Vitamin-K-Epoxid zum Vitamin-K-Hydrochinon. Das Vitamin-K-Hydrochinon wird jedoch als Cofaktor bei der posttranslationalen γ -Carboxylierung von N-terminalen Glutaminsäuren benötigt, die wiederum bei der Bildung von Gerinnungsfaktoren notwendig sind. Cumarine führen also zu einem Vitamin-K-Hydrochinon-Mangel. Dieser bewirkt, dass die sogenannten „Vitamin-K-abhängigen“ Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X als unvollständige Vorstufen ohne Carboxylierung synthetisiert werden und es kommt zu einer deutlichen Reduktion ihrer biologischen Aktivität (10-40 % der normalen Aktivität). Ihre volle Wirkung setzt erst zwei bis drei Tage nach der ersten Einnahme ein. Dies liegt daran, dass Cumarine keinen Einfluss auf die Aktivität von voll carboxylierten Gerinnungsfaktoren haben und so die volle Wirkung erst einsetzt, wenn alle noch im Blut zirkulierenden „Vitamin-K-abhängigen“ Gerinnungsfaktoren verbraucht sind. Außerdem kann es neben der verspäteten Gerinnungshemmung zunächst zu einer Verstärkung der Gerinnung kommen, da auch die antikoagulativen Proteine C und S Vitamin-K-abhängig sind und somit auch deren Bildung gehemmt wird. Dies erfordert eine überbrückende antikoagulative Therapie mit Heparin während der Eindosierung von Cumarinen. Die therapeutisch verwendeten Präparate sind Phenprocoumon (Marcumar[®], Falithrom[®]), Warfarin (Coumadin[®], v.a. in den USA eingesetzt) sowie Acenocoumarol (Sintrom[®], Österreich und Schweiz) (Aktories *et al.*, 2013).

Pharmakokinetik

Cumarine haben eine hohe Plasmaeiweißbindung (99 %). Sie werden über die CYP3A4- und CYP2C9-Systeme metabolisiert und unterliegen einem enterohepatischem Kreislauf. Die Halbwertszeit von Phenprocoumon beträgt 5-7 Tage, die von Warfarin 1,5–2 Tage und die von Acenocoumarol nur 8-11 Stunden. Mit Ausnahmen von Warfarin sind Cumarine muttermilchgängig, sodass gestillte Säuglinge Vitamin K erhalten sollten, um Blutungsereignisse zu vermeiden (Aktories *et al.*, 2013).

Therapie

Anwendung finden Cumarine in der Thrombose-Rezidivprophylaxe, nach Implantation künstlicher Herzklappen sowie Gefäßbypässen und in der Therapie des Vorhofflimmerns zur Verhinderung von Thrombenbildung im Herzen und der daraus resultierenden Emboliequelle. Die Wirksamkeit von Cumarinen wird heutzutage durch die Bestimmung des INR-Wertes bewertet. Dieser sollte beim Gesunden einen Wert von 1 haben, bei Patienten, die Cumarine einnehmen, sollte dieser jedoch in Abhängigkeit von der Indikation in einem therapeutischen Bereich zwischen 2 und 4 liegen (Aktories *et al.*, 2013). Dies macht eine regelmäßige Kontrolle des INR in einem vierwöchigen Abstand nötig, um schwerwiegende Komplikationen sowohl durch eine unzureichende als auch durch eine vermehrte Blutgerinnungshemmung zu vermeiden. Die Dosierung ist je nach Präparatewahl unterschiedlich, begonnen wird meist mit einer Initialdosis, die dann im Verlauf auf eine Erhaltungsdosis reduziert wird (Bsp. für Phenprocoumon: 1. Tag: 2-3 Tabletten à 3 mg, am 2. Tag 2 Tabletten, dann je nach erreichtem INR ½ bis 1 ½ Tabletten/Tag) (Aktories *et al.*, 2013)

Unerwünschte Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen klein- oder großflächigere Hämatome nach Verletzungen, Nasenbluten oder Zahnfleischbluten, Magen-Darm-Blutungen sowie Blut im Urin. Auch das Risiko für Hirnblutungen steigt. Das Blutungsrisiko ist abhängig vom INR und steigt ab einem Wert von 5 exponentiell an. Liegt der INR-Wert zwischen 2 und 3, besteht die Gefahr einer schwerwiegenden Blutung pro 10 Behandlungsjahren. Bei leichteren Blutungen ist das Absetzen der Cumarine für einige Tage ausreichend, bei schweren Blutungen steht Vitamin K (Konaktion®) als Antidot zur Verfügung.

Cholestyramin beschleunigt durch die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs die Elimination. Weitere Nebenwirkungen können Hepatitiden und Ikterus sein. Auch kann es gelegentlich zu allergischen Reaktionen, gastrointestinalen Unverträglichkeiten, Haarausfall und Osteoporose kommen. Eine seltene, aber gefährliche Nebenwirkung ist die Cumarinnekrose, eine Nekrose der Haut und des Unterhautfettgewebes. Kontraindikationen bestehen in der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Pharmakodynamik, zudem besteht eine teratogene Wirkung in allen Trimenonen sowie ein erhöhtes fetales Blutungs- und Abortrisiko) (Aktories *et al.*, 2013).

Zu einer Wirkverstärkung kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von Substanzen, die wie Cumarine über das CYP3A4- sowie das CYP2C9-Enzymsystem in der Leber abgebaut werden. Beispielhafte Substanzen sind zahlreiche trizyklische Antidepressiva und Antarrythmika, einige Antibiotika, Grapefruit und viele andere. Auch durch Konkurrenz und Verdrängung der Cumarine aus der Plasmaproteinbindung kann es zur Wirkverstärkung der antikoagulativen Therapie kommen. Medikamente, die mit den Cumarinen um die Plasmaproteinbindung konkurrieren, sind z.B. einige NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) und Sulfonylharnstoffe. Des Weiteren kann die Schädigung der Darmflora z.B. durch eine antibiotische Therapie die Wirkung von Cumarinen verstärken, da es zu einer geringeren bakteriellen Synthese von Vitamin K kommt. Zu einer Wirkabschwächung kommt es durch die Induktion des metabolischen Abbaus durch oben genannte Enzymsysteme. Induziert werden diese z.B. durch die Antibiotika Rifampicin und Carbamazepin und Johanniskraut. Auch kann es durch die vermehrte Aufnahme von Vitamin K (z.B. in Lebensmitteln wie Spinat) zu einem direkten Antagonismus und damit zu einer Wirkabschwächung von Cumarinen kommen (Aktories *et al.*, 2013).

1.5.1.2 Heparine

Heparine können wegen ihrer schlechten Membrangängigkeit nur parenteral (subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.)) appliziert werden. Es handelt sich um Glykosaminoglykane, deren antikoagulative Wirkung in der Aktivitätssteigerung von endogenem Antithrombin III (AT III) besteht. Nach der molekularen Masse kann zwischen unfraktioniertem Heparin (UFH, hochmolekulares Heparin), niedermolekularem Heparin (NMH,

fraktioniertes Heparin), das durch Spaltung aus UFH gewonnen wird, sowie dem synthetischen Fondaparinux (Arixtra®) unterschieden werden (Hein *et al.*, 2014).

1.5.1.2.1 Hochmolekulares oder unfraktioniertes Heparin (UFH, z.B. Calciparin®)

Pharmakodynamik

UFH erreicht seine antikoagulatorische Wirkung durch die Aktivierung von Antithrombin (AT) – III. Dadurch verstärkt es dessen hemmenden Einfluss auf Thrombin (Faktor IIa (FIIa) der Blutgerinnungskaskade) um den Faktor 1000. Da das UFH zum einen über eine Pentasaccharidsequenz an das AT-III bindet und zum anderen aber auch durch seine Größe (meist mindestens 18 Zuckereinheiten) über die sogenannte Exosite-2 an den FIIa binden kann, bewirkt UFH eine gleichzeitige Hemmung von FIIa und Faktor Xa (FXa) (im Gegensatz zu NMH, s.u.) (Aktories *et al.*, 2013).

Pharmakokinetik

Durch die sehr geringe intestinale Resorption, muss UFH intravenös oder subkutan appliziert werden. Allerdings ist die Bioverfügbarkeit bei subcutaner Gabe niedrig und variabel. Es besteht eine hohe unspezifische Plasmaeiweißbindung, wodurch sich die Konzentrationsschwankungen durch zahlreiche die UFH-Wirkung neutralisierende Plasmaproteine wie z.B. Akute-Phase-Proteine erklären lassen. UFH wird in der Leber enzymatisch gespalten und renal eliminiert. Die Halbwertszeit von UFH ist mit 90 bis 120 Minuten kurz und wie oben beschrieben interindividuell variabel. Außerdem ist es nicht plazentagängig und kann somit in der Schwangerschaft gegeben werden.

Therapie

Eingesetzt wird UFH zur Prophylaxe und Therapie von arteriellen und venösen thromboembolischen Erkrankungen (wie z.B. auch dem Heparinbridging, s.u.) (Aktories *et al.*, 2013). Vorteile dieser Substanz sind das schnelle Abklingen der Wirkung und die Möglichkeit der Antagonisierung mit Protamin und damit eine gute Kontrollierbarkeit. Außerdem können sie auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz eingesetzt werden, da keine Gefahr der Kumulation besteht. Nachteile bestehen in der Notwendigkeit einer intravenösen Verabreichung falls eine Vollheparinisierung erforderlich sein sollte. Bei einer Low-Dose-Heparinisierung ist auch eine subkutane Verabreichung alle acht bis

zwölf Stunden möglich. Außerdem sind häufige Gerinnungskontrollen (Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (time) (aPTT)) notwendig. Vor einem elektiven Eingriff sollte UFH vier Stunden vorher abgesetzt bzw. pausiert werden (Hofmeister *et al.*, 2010).

Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen

Auch beim Einsatz von UFH besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Das Blutungsrisiko nimmt zu je höher die Dosierung ist (Aktories *et al.*, 2013). Als Antidot kann Protamin gegeben werden. Eine weitere Nebenwirkung ist die Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT). Hier unterscheidet man zwischen zwei Formen: HIT Typ I und II. Im Gegensatz zur relativ harmlosen moderaten Reduktion der Thrombozyten bei der HIT Typ 1, stellt die HIT Typ 2 eine lebensgefährliche Nebenwirkung dar, da es durch die Bildung von Antikörpern und der Komplexbildung zu einem Antikörper-Heparin-PF4-Komplex zur Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten und somit zu Gefäßverschlüssen kommt. Außerdem können aufgrund der Thrombozytopenie schwere Blutungen hinzukommen. Bei der Anwendung von UFH ist das Risiko für die Entwicklung einer HIT-2 10-fach größer als für NMH oder Fondaparinux, da UFH wie oben bereits erwähnt eine hohe unspezifischen Plasmaeiweißbindung (u.a. auch PF4) aufweist (Aktories *et al.*, 2013; Hein *et al.*, 2014). Daher sollte vor Beginn der Therapie mit UFH die Thrombozytenzahl bestimmt werden und während der Therapie regelmäßige laborchemische Kontrollen durchgeführt. Bei Auftreten einer HIT Typ II müssen alle Heparine sofort abgesetzt werden und durch bei fortbestehender Indikation für eine orale Antikoagulation durch Argatroban (s.u.) ersetzt werden. Weitere unerwünschte Reaktionen sind lokale Gewebereaktionen, vor allem bei der s.c. Injektion sowie Transaminasenerhöhung. Bei den Interaktionen sei vor allem die gleichzeitige Gabe von Nitroglycerin und UFH erwähnt. Nitroglycerin schwächt die Wirkung von Heparinen ab, sodass bei Eindosierung bzw. Absetzen dieses Medikaments mit einem Abfall bzw. Verlängerung der aPTT zu rechnen ist. Kontraindikationen bestehen für Erkrankungen oder Organläsionen mit erhöhtem Blutungsrisiko sowie bei akuter infektiöser Endokarditis (Aktories *et al.*, 2013).

1.5.1.2.2 Niedermolekulares oder fraktioniertes Heparin (NMH, z.B. Enoxaparin (Clexane[®]))

Pharmakodynamik

NMH wirkt wie UFH durch eine Aktivierung von AT III. Dadurch, dass die meisten Moleküle jedoch deutlich kleiner als die UFH-Moleküle sind (meist < 18 Zuckereinheiten) kann keine direkte Hemmung des FIIa erfolgen. Dadurch ergibt sich, dass NMH ein relativ spezifischer FXa-Inhibitor ist (Aktories *et al.*, 2013).

Pharmkodynamik

Wie UFH ist auch das NMH nicht oral wirksam, hat jedoch eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit nach s.c. Injektion. Auch die Halbwertszeit mit drei bis vier Stunden ist deutlich länger und die unspezifische Bindung an Plasmaeiweißproteine geringer als die des UFH (Aktories *et al.*, 2013).

Therapie

Die Indikationen für NMH entsprechen denen des UFH. Vorteile der Therapie mit NMH liegen in der Möglichkeit einer subcutanen und damit weniger invasiven Verabreichung. Außerdem müssen keine regelmäßigen Gerinnungskontrollen erfolgen, da NMH durch seine pharmakokinetischen und –dynamischen Eigenschaften eine konstantere und hervorsagbare Wirkung als UFH hat. Sollen jedoch laborchemische Therapiekontrollen erfolgen, kann dies mittels der Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität geschehen. Wegen der längeren Halbwertszeit ist meist eine einmal tägliche Gabe ausreichend (Aktories *et al.*, 2013). Der zeitliche Abstand zwischen letzter Gabe und operativem Eingriff sollte möglichst 24 Stunden betragen mit Reduktion der letzten Dosis auf die Hälfte (Hofmeister *et al.*, 2010).

Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen

Diese entsprechen prinzipiell denen des UFH. Unerwünschte Nebenwirkungen treten insgesamt seltener auf, insbesondere auch die HIT Typ II. Lebensbedrohliche Blutungen können mit Protamin neutralisiert werden, dies jedoch nur um maximal 60 %. Kontraindikationen bestehen für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 30 mL/min), da es hier zu Kumulationen kommen kann. Diese Patienten

sollten entweder mit UFH behandelt werden oder mit einer reduzierten Dosis des NMH (Aktories et al., 2013).

1.5.1.2.3 Fondaparinux (Arixtra®)

Pharmakodynamik

Fondaparinux ist ein Pentasaccharid und stellt damit das kleinstmögliche Heparinmolekül dar. Es hat aufgrund seiner kleinen Molekülgröße keine thrombinhemmende Wirkung. Daher ist es ein spezifischer, AT-III-abhängiger FXa-Hemmer.

Pharmakokinetik

Nach s.c.-Gabe wird Fondaparinux schnell und vollständig resorbiert. Es besteht eine nur sehr geringe Plasmaproteinbindung, es wird renal eliminiert und hat eine Halbwertszeit von 17 Stunden.

Therapie

Indikationen für die Therapie mit Fondaparinux sind venöse Thrombosen und Lungenembolien. Soll eine Therapieüberwachung erfolgen, die in der Regel nicht notwendig ist, kann dies wie bei NMH mit der Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität geschehen.

Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen

Auch bei der Therapie mit Fondaparinux erhöht sich das Blutungsrisiko. Eine Kontraindikation für Fondaparinux stellt ebenso die schwere Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 20 mL/min) dar (Aktories et al., 2013).

1.5.2 Die neuen (direkten) oralen Antikoagulantien (NOAKs)

NOAKs sind direkte orale Antikoagulationen. Somit wirken sie als direkte Inhibitoren von Faktoren der plasmatischen Gerinnung.

1.5.2.1 Direkte Thrombininhibitoren

1.5.2.1.1 Dabigatran (Pradaxa®)

Pharmakodynamik

Dabigatranetexilat (Pradaxa®) wird im Plasma und in der Leber durch Esterasen zu Dabigatran metabolisiert. Diese fungiert als direkter (AT-III-unabhängiger) kompetitiver Inhibitor von Thrombin (FIIa).

Pharmakokinetik

Es besteht nur eine geringe orale Bioverfügbarkeit von 6-7 %. Die Halbwertszeit des Präparats beträgt ca. 9-13 Stunden und wird zum überwiegenden Teil renal eliminiert.

Therapie

Zugelassen ist Dabigatran neben der initialen Indikation der Thromboseprophylaxe nach operativem Hüft- und Kniegelenksersatz mittlerweile auch als Thromboembolieprophylaxe, insbesondere als Schlaganfallprophylaxe, bei Patienten mit Vorhofflimmern (Aktories *et al.*, 2013; Deutsches Ärzteblatt, 2011).

Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen

Auch für Dabigatran besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Außerdem kann es zu Leberfunktionsstörungen kommen.

Kontraindiziert ist Dabigatran bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 30 mL/min), bei akuten Blutungen sowie bei hohem Blutungsrisiko (Aktories *et al.*, 2013). So gab es in der Vergangenheit vermehrt Berichte über letale Blutungsverläufe bei der Einnahme von Dabigatran (Deutsches Ärzteblatt, 2011).

Durch seine Eigenschaft als P-Glykoprotein-Substrat kann der Dabigatranplasmaspiegel je nach gleichzeitiger Gabe von P-Glykoprotein-Induktoren oder –Inhibitoren erhöht oder erniedrigt sein (Aktories *et al.*, 2013).

Ein weiterer direkter Thrombininhibitor ist das wegen seiner sehr niedrigen Bioverfügbarkeit parenteral (i.v.) verabreichte Argatroban (Argatra®). Da dieses vor allem für die akute Antikoagulation bei Patienten mit HIT-2 unter Heparintherapie

verwendet wird und nicht zur andauernden oralen Antikoagulation, soll hierauf an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden (Aktories *et al.*, 2013).

Vorteile dieser Substanzen bestehen in der guten Steuerbarkeit, sodass keine regelmäßigen Kontrollen der Gerinnungsparameter notwendig sind. Daraus ergibt sich eine bessere *Compliance* des Patienten, da keine wiederholten Blutentnahmen mehr erforderlich sind. Die typischen Indikationen für den Einsatz der direkten Antikoagulanzen deckt sich mit den für Cumarinen, jedoch sind sie bei Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern sowie nach Implantation einer künstlichen Herzklappe noch nicht zugelassen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate (GRF) <30 ml/min für Dabigatran und GFR <15 ml/min für Apixaban und Rivaroxaban) besteht eine Kontraindikation für die medikamentöse Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen. Außerdem stellen Schwangerschaft und Stillzeit für alle Präparate eine Kontraindikation dar. Des Weiteren sollte Dabigatran nicht gleichzeitig mit Ketoconazol, Itraconazol, Ciclosporin, Tacrolimus und Dronedaron gegeben werden, da es hier aufgrund der Eliminierung von Dabigatran und der genannten Substanzen über das P-Glykoprotein zu Kumulationen führen kann.

1.5.2.2 Direkte Faktor Xa-Inhibitoren

Der Faktor Xa spielt eine wichtige Rolle in der Blutgerinnungskaskade. Durch die Komplexbildung mit dem Faktor Va kommt es zur Bildung des Thrombins (Faktor IIa) (Aktories *et al.*, 2013). Es wird die Thrombinbildung und nicht die Thrombinwirkung gehemmt. Dadurch ist es möglich, dass weiterhin kleine Mengen Thrombin gebildet werden und sich so das im Vergleich zu Thrombininhibitoren geringere Blutungsrisiko erklärt (Aktories *et al.*, 2013).

1.5.2.2.1 Rivaroxaban (Xarelto®)

Pharmakodynamik

Bei Rivaroxaban handelt es sich um einen kompetitiven, reversiblen FXa-Inhibitor.

Pharmakokinetik

Die orale Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban beträgt 80 %. Es besteht eine hohe Plasmaeiweißbindung. Die Elimination geschieht durch Metabolisierung z.B. über das CYP3A4-System sowie durch renale Sekretion. Die Halbwertszeit beträgt 7-11 Stunden.

Therapie

Neben den Indikationen, die schon für Dabigatran beschrieben wurden, stellen außerdem die Therapie und Prophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien eine Behandlungsindikation für Rivaroxaban dar.

Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen

Auch bei der Gabe von Rivaroxaban besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Es wurden außerdem unspezifische Wirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Leistungsminderung beschrieben. Kontraindiziert ist Rivaroxaban bei Patienten mit aktiver Blutung, schwerer Leberfunktionsstörung sowie in der Schwangerschaft. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte eine Dosisreduktion erfolgen, bei schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 20 mL/min) sollte keine Therapie mit Rivaroxaban erfolgen. Starke CYP3A4- und P-Glykoprotein-Inhibitoren und Induktoren können die Wirkung des Medikaments verstärken bzw. abschwächen (*Aktories et al., 2013*).

1.5.2.2.2 Apixaban (Eliquis®)

Pharmakodynamik

Apixaban wirkt wie Rivaroxaban als reversibler, kompetitiver, direkter FXa-Hemmer.

Pharmakokinetik

Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 50 %, die Plasmaeiweißbindung ist mit 90 % hoch. Die Elimination erfolgt durch Metabolisierung, vor allem über das CYP3A4/5-System, außerdem über renale, biliäre und intestinale Ausscheidung.

Therapie

Das Medikament wurde zunächst zum Einsatz zur Thromboembolieprophylaxe nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen (Aktories *et al.*, 2013). Im Jahr 2013 wurde dann die Indikation um die Zulassung bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern erweitert. 2014 kam dann die Zulassung zur Verwendung von Apixaban bei der Therapie und Rezidivprophylaxe von Lungenembolien und tiefen Venenthrombosen.

Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen

Abgesehen von Blutungen kommt es bei der Einnahme von Apixaban häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit. Kontraindikationen bestehen für Patienten mit schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen (Creatininclearance < 15 mL/min). Eine gleichzeitige Therapie mit starken Inhibitoren von CYP3A4 oder P-Glykoprotein sollte wegen des stark erhöhten Blutungsrisikos nicht erfolgen (Aktories *et al.*, 2013).

1.6 Klassische Heparin-Bridging-Technik

Das klassische Heparin-Bridging bedeutet die präoperative Unterbrechung einer antikoagulativen Therapie mit Cumarinderivaten vor einer elektiven Operation oder interventionellem Eingriff und Umstellung auf das kurzwirksamere und somit besser steuerbare Heparin. Hierbei wird die Cumaringabe unter engmaschigen INR-Kontrollen unterbrochen. Bei einem INR < 2,0 erhält der Patient Heparin (bevorzugt NMH) in therapeutischer Dosis. Hier wird bevorzugt niedermolekulares Heparin verwendet, bei niereninsuffizienten Patienten mit einer GFR < 60 ml optional, bei einer GFR < 30 ml sollte auf jeden Fall unfraktioniertes Heparin verwendet werden (Hoffmeister *et al.*, 2010). Postoperativ wird zunächst Heparin weitergegeben bis zum Erreichen des therapeutischen INR-Wertes von 2-3 und dann erneut mit der Cumaringabe begonnen.

1.7 Antikoagulation und operative Eingriffe

1.7.1 Operatives Vorgehen

Neuimplantation

Die Implantation von Herzschrittmachern und Defibrillatoren kann sowohl in Lokal- als auch in Intubationsnarkose erfolgen. Als Gefäß zum Sondenvorschub wird entweder die *V. cephalica* freipräpariert oder die *V. subclavia* bzw. einer ihrer Seitenäste punktiert. Welches Gefäß gewählt wird, hängt von der Beschaffenheit und der Möglichkeit des Sondenvorschubs ab. Dabei gilt die *V. cephalica* als der Zugang der ersten Wahl, da keine methodenimmanenten Komplikationen zu befürchten sind. Bei Patienten, bei denen eine Indikation zur ICD-Implantation besteht, ist die *V. cephalica* meist aufgrund der durch Rechtsherzinsuffizienz besseren Füllung leichter zu finden. Auch der Sondenvorschub gelingt aufgrund der steiferen ICD-Sonden häufig problemlos. Dabei verhält sich die Rate an erfolgreichen Sondenimplantationen über die *V. cephalica* direkt proportional zur Erfahrung des Operateurs (Fröhlig *et al.*, 2013). Jedoch ist zu bemerken, dass die Wahl des Gefäßes dennoch weiterhin deutlich auf Seiten der *V. subclavia* liegt (Jahresbericht des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters, Teil 1, 2013). Die Punktion der *V. subclavia* gestaltet sich häufig leichter und bedeutet eine geringere Invasivität, ist aber auch mit einer deutlich höheren Komplikationsrate verbunden (Jahresbericht des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters, Teil 1, 2013). Zu den Komplikationen zählen z.B. großflächigere Hämatome oder Pneumothoraces.

Nach erfolgreicher Präparation bzw. Punktion wird der Draht eingeführt und anschließend die Sonde an ihrem Bestimmungsort positioniert. Unter Durchleuchtung wird die korrekte Position der Sonde kontrolliert und dann implantiert. Es können über einen Zugangsweg und einen Draht verschieden viele Sonden implantiert werden. Hier werden zunächst bei allen Arten von Eingriffen (HSM, CRT oder ICD) die (rechts-) ventrikulären Sonden implantiert, um bei möglicherweise auftretenden Bradykardien oder Asystolien extern stimulieren zu können (Fröhlig *et al.*, 2013). Der am häufigsten gewählte Implantationsort ist die Spitze des rechten Ventrikels. Bei der Implantation eines ICD-Systems sollte eine genaue Platzierung der Sonde beachtet werden, damit dieser neben seiner Stimulations- und Detektionsfunktion auch die Defibrillationsfunktion

in ausreichendem Maße erfüllen kann. Bei Zweikammersystemen besteht die Möglichkeit der Sondenimplantation im rechten Vorhof in drei Arealen: Herzohr, anterolaterale Vorderwand oder kaudale, anteriore Vorderwand. Bei CRT-Systemen erfolgt zusätzlich die Implantation einer linksventrikulären Sonde im Ostium des Koronarsinus. Als Zugangsart kann, wenn die rechtsventrikulären Sonden über die *V. cephalica* implantiert wurden und diese kaliberstark genug ist, diese auch für den Vorschub der linksventrikulären Sonde genutzt werden. Ansonsten sollten für die rechtsventrikulären Sonden die *V. cephalica* und für die linksventrikuläre Sonde die *V. subclavia* verwendet werden oder alle drei Sonden über die *V. subclavia* vorgeschoben werden (Fröhlig *et al.*, 2013).

Bei der Bildung der Aggregattasche wird bei HSM die subkutane bzw. subfaziale Lokalisation gewählt (Fröhlig *et al.*, 2013). Bei ICD-Systemen hat sich die submuskuläre Aggregatlage bewährt, seit einiger Zeit wird aber auch die subfaziale Lage von einigen Operateuren angewandt (Fröhlig *et al.*, 2013; Jahresbericht des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters, Teil 1, 2013).

Aggregatwechsel

Die häufigsten Wechsel lassen sich in Lokalanästhesie durchführen. Liegt das Aggregat submuskulär, wie dies bei vielen ICD-Systemen der Fall ist, ist jedoch eine Analgosedierung oder Intubationsnarkose notwendig. Die Aggregattasche wird eröffnet, das Aggregat herausluxiert und anschließend die Sonden dekonnektiert und die Sondenwerte gemessen. Bei zufriedenstellenden Werten wird ein neues Aggregat angeschlossen und nach Zurückverlagerung des Aggregats in seine Tasche die Wunde wieder verschlossen (Fröhlig *et al.*, 2013).

1.7.2 Risikostratifizierung

Da die OAK zum einen ein erhöhtes Blutungsrisiko birgt, zum anderen aber auch durch die Unterbrechung der Antikoagulation das Risiko von thromboembolischen Ereignissen erhöht wird, sollte eine Unterbrechung bzw. Umstellung auf eine Therapie mit Heparinen immer von Art und Ausmaß des operativen Eingriffs abhängig gemacht werden.

Zu den Eingriffen, bei denen ein geringes Blutungsrisiko und somit die Möglichkeit der Fortführung einer Therapie mit Cumarinen bei einem INR im niedrigtherapeutischen Bereich besteht, gehören nach Hoffmeister *et al.* (2010) folgende Eingriffe:

- Diagnostische Endoskopien
- Kataraktoperationen
- Dentalchirurgie/Zahnextraktionen
- Punktion komprimierbarer Gefäße
- Dermatologische Chirurgie
- Hernienoperationen
- Skrotaloperationen
- Transösophageale Echokardiographie

Oben genannte Autoren schätzen folgende Eingriffe als solche mit hohem Blutungsrisiko ein und somit der Notwendigkeit einer Bridgingtherapie ein, je nach Thromboembolierisiko in prophylaktischer oder therapeutischer Dosis:

- Große Bauchoperationen
- Große Gefäßoperationen
- Große orthopädische Operationen (z.B. Hüftoperationen)
- Große intrathorakale Operationen
- Aortokoronare Bypassoperationen
- Herzklappenersatz
- Neurochirurgische Operationen
- Prostataresektion, Blasenoperationen
- Komplexe Tumorchirurgie
- Punktion nichtkomprimierbarer Gefäße

Für die Implantation von Schrittmachern und Defibrillatoren besteht die Notwendigkeit einer Individualabwägung von Blutungsrisiko gegen das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses. Es kann somit keine klare Empfehlung zur Fortführung der OAK von den Autoren Hoffmeister *et al.* bei dieser Art von Eingriff gestellt werden.

Zur weiteren Risikostratifizierung haben sich verschiedene Scoring-Systeme etabliert. Anhand des CHADS2-Score kann das Thromboembolierisiko abgeschätzt werden (siehe Tabelle 3).

Tab. 3: Thromboembolierisiko nach CHADS2-Score

Kriterien	Scores
Zustand nach TIA /Insult	2 Punkte
Arterielle Hypertonie	1 Punkt
Alter > 75 Jahre	1 Punkt
Diabetes mellitus	1 Punkt
Herzinsuffizienz	1 Punkt

TIA = Transitorisch ischämische Attacke

Bei einem Punktwert von 0-2 ergeben sich ein geringes, bei Punktwerten von 3-4 ein mittleres und bei einem Punktwert von 5-6 ein hohes Thromboembolierisiko (Hoffmeister *et al.*, 2010).

Eine Erweiterung des CHADS2-Score stellt der CHA₂DS₂-VAS_c-Score dar (siehe Tabelle 4). Er beinhaltet weitere relevante Risikofaktoren für einen mit Vorhofflimmern assoziierten Schlaganfall. Das Ergebnis der Punktwerte (s.u.) bestimmt daher eher die Notwendigkeit einer OAK und somit das Thromboembolierisiko (Darius *et al*, 2013).

Tab. 4: Thromboembolierisiko nach CHA₂DS₂-VAS_c-Score

Kriterien	Scores
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	1 Punkt
Arterielle Hypertension	1 Punkt
Alter < 75 Jahre	2 Punkte
Diabetes mellitus	1 Punkt
Zustand nach TIA/Insult	2 Punkt
Gefäßerkrankung (z.B. pAVK, vorangegangener Herzinfarkt)	1 Punkt
Alter: 65 - 74 Jahre	1 Punkt
Weibliches Geschlecht	1 Punkt

pAVK = periphere Arterielle Verschlusskrankheit, TIA = Transitorisch Ischämische Attacke

Bei einem CHA₂DS₂VAS_c-Score von 0 besteht ein niedriges Risiko und somit keine Indikation für eine OAK. Bei einem Punktwert von 1 sollte die Entscheidung für eine OAK nach Abwägung des Blutungsrisikos sowie anderen patientenindividuellen Faktoren getroffen werden. Ab einem Punktwert ≥ 2 profitieren Patienten von einer OAK (Darius *et al.*, 2013).

Es sollten außerdem vorausgegangene Herzklappenoperationen sowie stattgehabte tiefe Venenthrombosen bzw. Embolien in die Risikostratifizierung mit einbezogen werden (Hoffmeister *et al.*, 2010).

Zur Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos eines Patienten kann der HAS-BLED Score herangezogen werden (siehe Tabelle 5).

Tab. 5: Blutungsrisikos nach HAS-BLED Score

Kriterien	Scores
H = Hypertonie	1 Punkt
A = Abnormale Leberfunktion/Nierenfunktion	1 Punkt
S = Schlaganfall in der Anamnese	1 Punkt
B= Blutung in der Anamnese	1 Punkt
L= Labile INR-Einstellung	1 Punkt
E= Alter ≥ 65 Jahre	1 Punkt
D= Medikamente, Alkohol	1 Punkt

INR = international normalized ratio

Bei einem Punktwert ≥ 3 ist von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen.

1.7.3 Therapiekonzepte

In Abhängigkeit von der Risikostratifizierung ergeben sich für die Implantation von Herzschrittmachern und Defibrillatoren bei Patienten mit einer dauerhaften antikoagulativen Therapie nun folgende Therapiekonzepte:

- Unterbrechung der antikoagulativen Therapie und Umstellung auf Heparin (*Bridging*)

- Unterbrechung der antikoagulativen Therapie ohne *Bridging*
- Keine Unterbrechung der antikoagulativen Therapie bei einem INR im niedrigtherapeutischen Bereich

Hinsichtlich dieser drei therapeutischen Möglichkeiten stellt sich nun die Frage, welche dieser für oben genannte Patienten die beste Therapie der Wahl darstellt. Hierauf soll diese Arbeit versuchen eine Antwort zu geben.

1.8 Ziel der Arbeit

Mehrere multizentrische Studien (Ahmed *et al.*, 2010; Birnie *et al.*, 2013; Cheng *et al.*, 2011; Feng *et al.*, 2012; Ghanbari *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2011; Tischenko *et al.*, 2009) haben gezeigt, dass die Fortsetzung der oralen Antikoagulation die niedrigsten Komplikationsraten im Vergleich zu Unterbrechung bzw. Bridgingkonzepten aufweist. Dieses Konzept wurde an den GFO Kliniken adaptiert. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung von Komplikationsraten in einer nach diesem Konzept im Zeitraum von Oktober 2012 bis Juni 2014 behandelten Population von 155 Patienten, und ein Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 155 konsekutiven Patienten, bei denen ein Herzschrittmacher oder Defibrillator implantiert wurde bzw. ein Aggregatwechsel dieser Systeme erfolgte und die gleichzeitig eine dauerhafte orale antikoagulative Medikation mittels Cumarinen einnahmen, erfasst. Das Untersuchungskollektiv wurde zunächst in Patienten unterteilt, bei denen die antikoagulative Therapie mit Cumarinen fortgeführt wurde, und in Patienten, bei denen die orale Antikoagulation pausiert wurde. Patienten, bei denen ein Heparinbridging durchgeführt wurde, oder eine Therapie mit einem der neueren direkten oralen Antikoagulanzen (siehe Kapitel 1.6.2) durchgeführt wurde, wurden von der Studie ausgeschlossen. Aufgrund zu geringer Patientenzahlen in der Gruppe derer mit unterbrochener OAK-Therapie, wurde für den Vergleich ein historisches Kontrollkollektiv aus der Literatur herangezogen (siehe auch Kapitel 2.2.1.2).

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität begutachtet und ein Ethikvotum gemäß Paragraph 15 der Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte als nicht erforderlich bewertet (Lfd. Nr.: 290/18).

2.2 Durchführung der Studie

Konsekutive Patienten mit oben genannten Eingriffen wurden gesichtet und bei entsprechenden Einschlusskriterien die Patientendaten erhoben.

Tab. 6: Vorlage eines Patienten-Erfassungsbogens

Patientenidentifikation Kürzel und Fallnummer	
Geschlecht 1=männlich 2=weiblich	
Alter (JJ;MM)	
Größe (cm) und Gewicht (kg)	
Aggregationshemmer1= einfach (ASS) 2= dual	

(ASS+Clopidogrel)	
Labor:	INR, Quick (%), Kreatinin (mg/dl), Harnstoff (mg/dl), Hb (g/dl):
HAS – BLED - Score	Scores
Arterielle Hypertension (unkontrolliert, Systolisch > 160 mmHg)	<input type="checkbox"/> Ja+1
Nierenerkrankung (Dialyse, Transplantation, Kreatinin >2,6 mg/dL oder >200 µmol/L)	<input type="checkbox"/> Ja+1
Lebererkrankung (Zirrhose, Bilirubin > 2x Normal, AST/ALT/AP > 3x Normal)	<input type="checkbox"/> Ja+1
Zustand nach Apoplex	<input type="checkbox"/> Ja+1
Zustand nach Blutung oder Prädisposition für Blutung	<input type="checkbox"/> Ja+1
Labiler INR (unstabil, hohe INRs)	<input type="checkbox"/> Ja+1
Alter ≥ 65	<input type="checkbox"/> Ja+1
Medikamente prädisponierend für Blutungen (Aggregationshemmer, NSARs)	<input type="checkbox"/> Ja+1
Drogen (Alkohol etc.)	<input type="checkbox"/> Ja+1
Punkte insgesamt	
Aggregat Lage 1 = subcutan, 2 = subpectoral	
Zugang 1 = V. cephalica, 2 = V. Subclavia punktion, 3 = V. subclavia Seitenast	
Herzschrittmacher (HSM) 1= Neuanlage 1-Kammer, 2 = 2-Kammer, 3 = 3-Kammer, 4 = Aggregatwechsel	
Implantierbarer Defibrillator (ICD) 1 = Neuanlage 1 Kammer, 2 = Neuanlage 2 Kammer, 3 = Neuanlage	

3-Kammer, 4 = Aggregatwechsel	
Rhythmus 1 = Sinusrhythmus, 2 = Vorhofflimmern, 3 = paroxysmales Vorhofflimmern	
Blutung 1 = Revisionspflichtig, 2 = lokal (ohne Erhebung), 3 = lokal (mit Erhebung), 4 = großflächig	
Komplikationen 1 = Pneumothorax, 2 = Hämatothorax, 3 = Pericarderguß	
Weitere Vorerkrankungen	

AP = Alkalische Phosphatase, ASS = Aspirinsalicylsäure, AST= Aspartat-Amino-Transferase, ALT = Alanin-Amino-Transferase, Hb = Hämoglobin, INR = *international normalized ratio*

2.2.1 Präoperative Datenerfassung

2.2.1.1 Patientengut

Jeder Patient wurde mit Kürzel und Fallnummer erfasst, außerdem wurden Geschlecht, Alter sowie Größe und Gewicht, soweit bei der stationären Aufnahme der Patienten vermerkt, erhoben.

2.2.1.2 Medikation

Die Patienten wurden zunächst anhand des Kriteriums, ob die orale Antikoagulation mittels Cumarinen während des Eingriffes weitergeführt wurde oder nicht, in zwei Gruppen unterteilt. Im Verlauf der Datenerfassung stellte sich jedoch heraus, dass die Gruppe der Patienten, bei denen die orale Antikoagulation pausiert worden war, eine zu kleine Gruppe (n=34) darstellte im Vergleich zu den Patienten, bei denen die Medikation fortgeführt wurde (n=155), sodass eine statistisch relevante Aussage schwierig war. Als Kontrollgruppe wurden daher Kohorten aus der Literatur gewählt (siehe Ergebnis- und Diskussionsteil). Angesichts der bereits langjährigen nationalen und internationalen standardisierten peri- und intraoperativen Vorgehensweise bei Schrittmacherimplantationen ist die Vergleichbarkeit mit den eigenen Abläufen gegeben.

2.2.1.3 HAS-BLAD-Score, Laborwerte incl. INR, Herzrhythmus und Vorerkrankungen

Neben der Erfassung von Blutgerinnungsparametern (INR und Quick-Wert) sowie dem Hämoglobinwert wurden die renalen Retentionswerte Kreatinin sowie Harnstoff erfasst. Auch die Bestimmung des HAS-BLED-Score diente zur Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos der Patienten. Anhand des EKG, das bei der stationären Aufnahme der Patienten geschrieben wurde, wurde der kardiale Rhythmus des Patienten vermerkt. Des Weiteren wurden hämodynamisch relevante Vorerkrankungen sowie Vorerkrankungen, die eine Prädisposition für ein Blutungsereignis darstellten, erfasst.

2.2.2 Operative Datenerfassung

Anhand des Operationsberichtes wurde die Zugangsart zum Vorschub der Sonden erfasst sowie die Aggregatlage und die Art des Eingriffs (siehe Tabelle 6).

2.2.3 Postoperative Datenerfassung

Postoperativ wurden bei jedem Patienten die Größe des Hämatoms (siehe Kapitel 2.2) sowie direkte intraoperative und postoperative Komplikationen erfasst. Hierzu zählten:

- Pneumothoraces, insbesondere bei Punktion der *V. subclavia*
- Hämatothoraces
- Pericardergüsse
- Thromboembolische Komplikationen (insbesondere cerebrale Ischämien)

3. Ergebnisse

3.1 Präoperative Ergebnisse

3.1.1 Patientenkollektiv

In Tabelle 13 im Anhang werden alle allgemeinen Daten der insgesamt 155 untersuchten Patienten (81 Männer und 74 Frauen) dargestellt. Abbildung 7 gibt einen Überblick über die Altersverteilung im Patientenkollektiv.

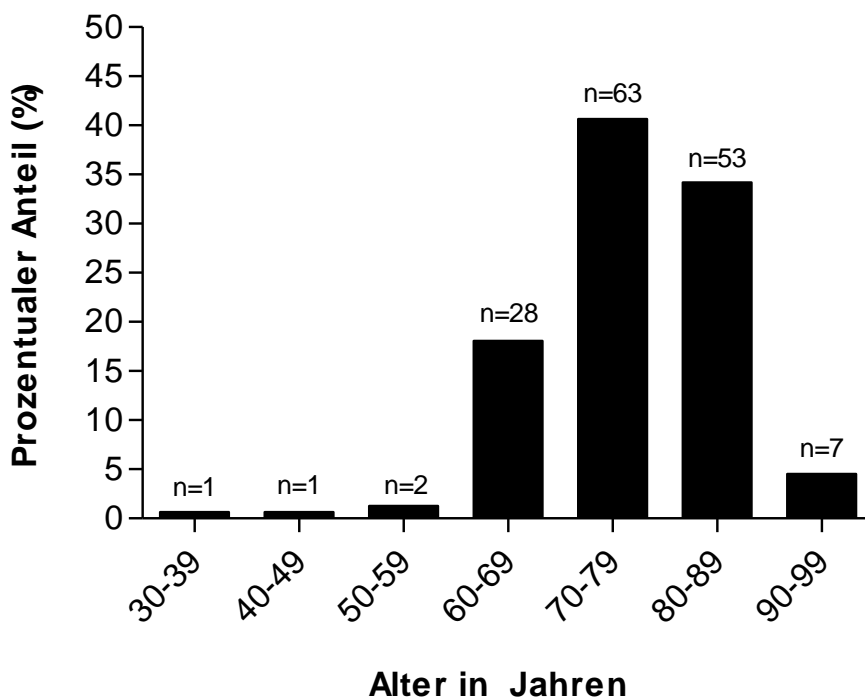


Abb. 7: Altersverteilung im Patientenkollektiv

3.1.2 HAS-BLAD-Score und Laborwerte inclusive INR

Der HAS-BLED-Score sowie INR stellen wichtige Parameter zur Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos der einzelnen Patienten dar. Die Tabelle 14 im Anhang stellt zunächst die Gesamtergebnisse des HAS-BLED-Scores sowie der erfassten Laborwerte dar.

Die Verteilung der HAS-BLED-Scores in seinen prozentualen Anteilen zeigt die Abbildung 8

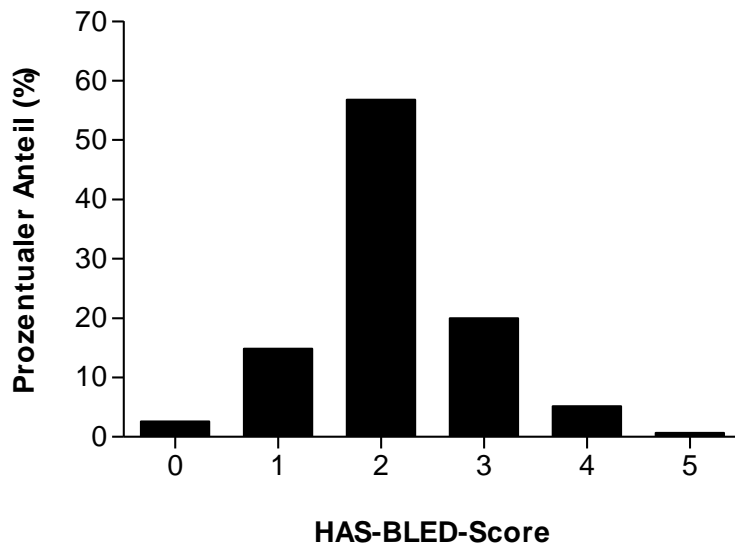


Abb. 8: Verteilung des HAS-BLED-Score

Anhand der Abbildung 8 lässt sich erkennen, dass die Score-Werte von 1 bis 3 den größten Anteil ausmachen. Da, wie in Kapitel 1.7.2 beschrieben erst ab einem Score-Wert von ≥ 3 von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen ist, bestand dieses bei 25,81 % der Patienten, bei 74,19 % der Patienten lag nach Erfassung des HAS-BLED-Score kein erhöhtes Blutungsrisiko vor.

Der INR wurde als Parameter zur Einschätzung der laborchemischen Gerinnungssituation des jeweiligen Patienten erfasst. Die Verteilung der INR-Werte zeigt die Tabelle 7.

Tab. 7: Prozentuale Verteilung der INR-Werte

INR	Verteilung (%)
1 - 1,9	33,55
1,9 - 2,9	58,71
> 2,9	7,74

3.1.3 Herzrhythmus, Indikation für OAK und Vorerkrankungen

Da sich auch bestimmte Vorerkrankungen sowie der Herzgrundrhythmus auf die Gerinnungs- sowie auf die Blutungssituation auswirken können, wurden häufig

vorkommende Komorbiditäten sowie der Grundrhythmus miterfasst. Eine Übersicht über die Verteilung gibt die Tabelle 8.

Tab. 8: Anzahl und prozentuale Verteilung der Vorerkrankungen sowie des Herzgrundrhythmus

Vorerkrankungen	Anzahl (n)	Verteilung (%)
Diabetes mellitus	23	14,84
Gerinnungsstörung	1	0,65
Hyperlipoproteinämie (HLP)	24	15,48
Herzinsuffizienz (HI)	21	13,55
NYHA I-II	6	28,57 (der Pat. mit HI)
NYHA III-IV	5	23,81 (der Pat. mit HI)
unbekannt	10	47,62 (der Pat. mit HI)
Kardiomyopathie (KM)	24	15,48
dilatativ	13	54,17 (der Pat. mit KM)
ischämisch	8	33,33 (der Pat. mit KM)
sonstige	3	12,5 (der Pat. mit KM)
AVK	2	1,29
KHK	45	29,03
Myokardinfarkt	18	11,61
Klappenvitien	38	24,52
Niereninsuffizienz	22	14,19
Rhythmus		
Sinusrhythmus	20	12,90
Paroxysmales Vorhofflimmern	95	61,29
Permanentes Vorhofflimmern	40	25,81

AVK = Arterielle Verschlusskrankheit, HLP = Hyperlipoproteinämie, KHK = Koronare Herzkrankheit, NYHA = New York Heart Association

Bei den Vorerkrankungen machten die Koronare Herzkrankheit sowie die Klappenvitien den größten Anteil aus, aber auch die Stoffwechselerkrankungen *Diabetes mellitus* sowie die Hyperlipoproteinämie waren gehäuft vertreten, gefolgt von Herz- und

Niereninsuffizienz sowie Kardiomyopathien und Myokardinfarkte. Die Arteriellen Verschlusskrankheiten sowie die Gerinnungsstörungen waren nur vereinzelt vertreten. Bei 61,29 % (n=95) Patienten lag ein paroxysmales Vorhofflimmern, bei 25,81 % ein permanentes Vorhofflimmern (n=40) als typische Indikation für die dauerhafte orale antikoagulative Therapie vor. Die verbliebenen Patienten wiesen im EKG einen Sinusrhythmus (n=20) auf. Hier zeigten sich für die Notwendigkeit einer OAK verschiedene Indikationen. Hierzu zählten beispielsweise Herzklappenerkrankungen, rezidivierende Thrombosen oder der Zustand nach (Z.n.) Lungenembolie.

3.2 Operative und postoperative Ergebnisse

3.2.1 Eingriffsarten und Hämatomverteilung bzw. -vorkommen

Der operative und postoperative Ergebnisteil soll einen Überblick über die Verteilung der Eingriffsarten und Hämatomentwicklung geben. Des Weiteren werden diese zueinander in Bezug gesetzt sowie das Hämatomvorkommen in den verschiedenen INR-Gruppen verglichen. Die Tabelle 9 zeigt zunächst die Verteilung der verschiedenen erfassten Hämatomarten auf.

Tab. 9: Anzahl und prozentuale Verteilung der Hämatome

Hämatom	Anzahl (n)	Verteilung (%)
Lokal ($\varnothing < 10$ cm)	149	96,13
Lokal ($\varnothing < 10$ cm) mit Erhebung	4	2,58
Größflächig ($\varnothing > 10$ cm)	2	1,29
Revisionspflichtig *	0	0

* Indikation: Größenprogredienz und progrediente Schmerzsymptomatik

Mit 96,13 % (n=149) liegen sind die lokalen Hämatome ohne Erhebung deutlich in der Überzahl. Mit 2,58 % (n=4) sowie 1,29 % (n=2) machen die lokalen Hämatome mit Erhebung und die großflächigen Hämatome nur einen kleinen Teil aus.

Revisionspflichtige Hämatoeme konnten keine beobachtet werden. Die Abbildung 10 zeigt nun zunächst die Verteilung der verschiedenen Eingriffsarten.

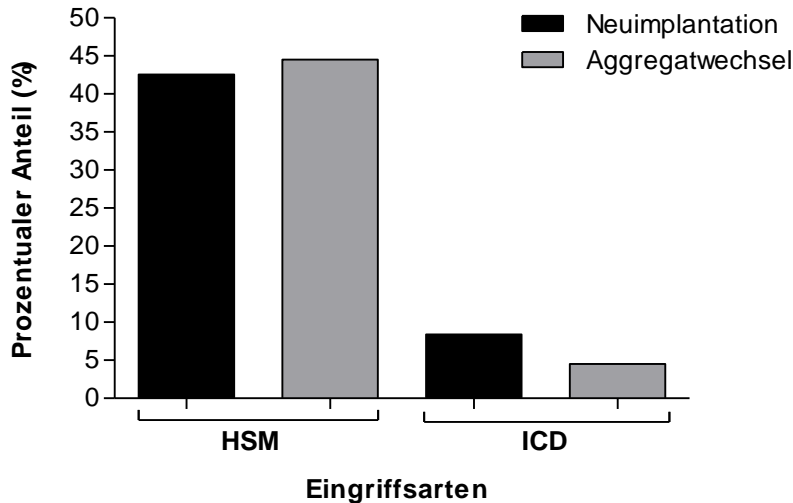


Abb. 9: Verteilung der Eingriffsarten
HSM = Schrittmacher, ICD= Implantierbarer Cardioverter Defibrillator

Die häufigsten Eingriffe machten die Aggregatwechsel von Herzschrittmachern (n=69) aus, dicht gefolgt von den Neuimplantationen der Herzschrittmachersysteme (n=66). Die Neuimplantationen von ICD-Systemen (n=13) bzw. Aggregatwechsel dieser Systeme (n=7) kamen im Vergleich deutlich seltener vor.

Die Tabellen 10 und 11 zeigen die Verteilung der Hämatoeme in Abhängigkeit vom INR-Wert sowie des HAS-BLAD-Scores.

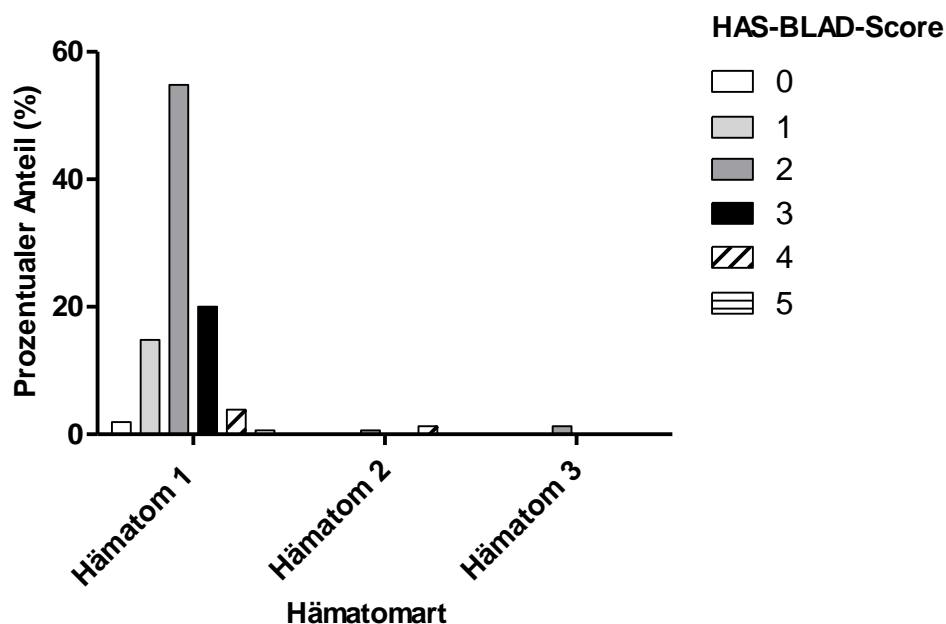
Tab. 10: Verteilung der Hämatoeme in Abhängigkeit vom INR

INR	Lokal ($\varnothing < 10$ cm)		Lokal ($\varnothing < 10$ cm) mit Erhebung		Größflächig ($\varnothing > 10$ cm)	
	Anzahl (n)	Verteilung (%)	Anzahl (n)	Verteilung (%)	Anzahl (n)	Verteilung (%)
1- 1,9	51	32,9	1	0,65	0	0
1,9 – 2,9	87	56,13	3	1,94	1	0,65
> 2,9	11	7,1	0	0	1	0,65

Tab. 11: Verteilung der Hämatome in Abhängigkeit vom HAS-BLAD-Score

HAS-BLAD Score	Lokal ($\varnothing < 10$ cm)		Lokal ($\varnothing < 10$ cm) mit Erhebung		Größflächig ($\varnothing > 10$ cm)	
	Anzahl (n)	Verteilung (%)	Anzahl (n)	Verteilung (%)	Anzahl (n)	Verteilung (%)
0	3	1,94	1	0,65	0	0
1	23	14,84	0	0	0	0
2	85	54,84	1	0,65	2	1,29
3	31	20	0	0	0	0
4	6	3,87	2	1,29	0	0
5	1	0,65	0	0	0	0

Abbildung 10 gibt außerdem einen graphischen Überblick der Verteilung der Hämatome in Abhängigkeit vom HAS-BLAD-Score.

**Abb. 10:** Verteilung der Hämatome in Abhängigkeit vom HAS-BLAD-Score

Hämatom 1: Lokales Hämatom ohne Erhebung, Hämatom 2: Lokales Hämatom mit Erhebung, Hämatom 3: Größflächiges Hämatom

Im INR-Bereich zwischen 1,9 und 2,9 zeigte sich im Vergleich zu den INR-Bereichen 1-1,9 und >2,9 ein leicht erhöhter Anteil der lokalen Hämatome mit Erhebung (n=3).

Zwei der er lokalen Hämatoome mit Erhebung traten bei einem HAS-BLAD-Score von 4, die großflächigen Hämatoome bei einem HAS-BLAD-Score von 2 auf.

Die Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Verteilung der Hämatoome bei den verschiedenen Eingriffsarten.

Tab. 12: Verteilung der Hämatoome bei den verschiedenen Eingriffsarten

Eingriffsart	Lokal ($\varnothing < 10$ cm)		Lokal ($\varnothing < 10$ cm) mit Erhebung		Größflächig ($\varnothing > 10$ cm)	
	Anzahl (n)	Verteilung (%)	Anzahl (n)	Verteilung (%)	Anzahl (n)	Verteilung (%)
HSM-Neuimplantation	63	40,65	2	1,29	1	0,65
HSM-Aggregatwechsel	67	43,23	2	1,29	0	0
ICD-Neuimplantation	12	7,74	0	0	1	0,65
ICD-Aggregatwechsel	7	4,52	0	0	0	0

HSM = Schrittmacher, ICD= Implantierbarer Cardioverter Defibrillator

Beim Vergleich der Hämatomverteilung in Bezug auf die Eingriffsart stellten die lokalen Hämatoome ohne Erhebung die größte Gruppe bei allen vier Eingriffsarten dar (HSM Neuimplantation: 40,65 %, HSM Aggregatwechsel: 43,23 %, ICD Neuimplantation: 7,74 %, ICD Aggregatwechsel: 4,52 %). Lokale Hämatoome mit Erhebung konnten mit jeweils 1,29 % nur bei den Neuimplantationen bzw. Aggregatwechsel der HSM-Systeme beobachtet werden. Großflächige Hämatoome traten bei der Neuimplantation beider Systeme auf, hier jeweils mit 0,65 %.

3.2.2 Komplikationen

Bei den insgesamt 155 Patienten konnte bei nur einem Patienten ein Pneumothorax mittels einer Röntgen-Thorax-Untersuchung nachgewiesen werden. Direkte postoperative Blutungskomplikationen wie Hämatothoraces oder Pericardergüsse konnten nicht festgestellt werden. Auch kam es zu keinem thromboembolischen Ereignis, insbesondere zu keiner cerebralen Ischämie.

4. Diskussion

In den folgenden Abschnitten sollen die wichtigsten Studienergebnisse wie die Verteilung der HAS-BLED-Scores und INR-Werte sowie der Hämatomarten und anderer Blutungskomplikationen bewertet werden und mit den Ergebnissen dieser Arbeit ähnlicher Studien verglichen werden. Außerdem soll das Auftreten von Hämatomen sowie ihrer Ausprägungsart in Bezug zu den INR-Werten, der HAS-BLED-Scores und der Eingriffsart gesetzt und soweit möglich mit Daten vorausgegangener Studien gegenüber gestellt werden. Gleiches gilt auch für das Auftreten von Vorerkrankungen, Indikationen für die OAK sowie Komplikationen.

4.1 HAS-BLED-Score

Der HAS-BLED-Score macht über ein Punktesystem Aussage über das individuelle Blutungsrisiko des Patienten. In vielen mit dieser Arbeit vergleichbaren Studien wurde der CHADS₂-Score (Bedeutung und Auswertung siehe Kapitel 1.7.2) erfasst (Ahmed *et al.*, 2010; Birnie *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2011; Tischenko *et al.*, 2009) verwendet. Diese Arbeit legte den Schwerpunkt auf die Erfassung von Blutungskomplikationen und deren klinischen Relevanz (Hämatome, Hämatothorax, Pericarderguss). Daher erschien die Erfassung des HAS-BLED-Score als geeignetes Scoring-System. Da der CHADS₂-Score eher eine Aussage über die Notwendigkeit einer OAK bzw. über das thromboembolische Risiko eines einzelnen Patienten macht, wurde dieser Score in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst. Bei den 25,81% (n=40) der Patienten, bei denen mit einem HAS-BLED-Score von ≥ 3 ein erhöhtes Blutungsrisiko vorlag, kam es bei lediglich zwei der Patienten mit einem HAS-BLED-Score von 4 zu lokalen Hämatomen mit Erhebung. Zu Blutungskomplikationen wie Hämatothoraces, Perikardergüssen, Herzbeutel tamponaden oder extrakardialen Blutungen kam es bei keinem der 40 Patienten mit einem HAS-BLED-Score ≥ 3 . Das Blutungsrisiko als solches hat daher wahrscheinlich einen geringeren Einfluss auf die Komplikationen als das technisch operative Verfahren.

4.2 INR

Die INR ist eine Einheit, dessen Einführung der Standardisierung der Antikoagulationstherapie galt (Luxembourg *et al.*, 2007). Ihr Normalwert liegt bei 1. Bei Patienten, bei denen eine Indikation für die Einnahme oraler Antikoagulantien besteht, sollte dieser im so genannten therapeutischen Bereich liegen, um das Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse so gering wie möglich zu halten. Hirsh *et al.* geben den therapeutischen Bereich mit Werten zwischen 2,0 bis 3,5 an (Hirsh *et al.*, 2001). Die Einteilung dieser Studie ist dem Ergebnissteil (siehe Kapitel 3.1.2, Tabelle 7) zu entnehmen. In mehreren Studien wurde ein therapeutischer INR-Wert von 2,0-3,5 gewählt (Ahmed *et al.*, 2010; Al-Khadra *et al.*, 2003; Birnie *et al.*, 2013). Tischenko *et al.* (2009) hingegen wählten einen therapeutischen INR-Wert von 2,0 – 3,0. Hier wurden dann keine HSM oder ICD-Eingriffe durchgeführt, wenn die INR-Werte eines Patienten oberhalb dieses therapeutischen Bereichs lagen. Auch Du *et al.* (2014) benennen den therapeutischen INR-Bereich zwischen 2,0 und 3,0. Da der therapeutische Bereich aber auch insbesondere abhängig von Erkrankung und Indikation zur therapeutischen Antikoagulation (wie z.B. Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz etc.) ist, variiert dieser in seiner Spanne wie die verschiedenen Literaturbeispiele zeigen. Zur Abhängigkeit des INR von der Hämatomentwicklung siehe Kapitel 4.6.

4.3 Herzrhythmus und Indikation für OAK

Von den insgesamt 155 Patienten lag bei 135 ein paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern als Indikation für die Einnahme dauerhafter OAK vor. Auch in den vergleichbaren Arbeiten von Al-Kadhra *et al.* (2003), Lee *et al.* (2012), Ahmed *et al.* (2010), Tischenko *et al.* (2009) und Birnie *et al.* (2013) stellte das Vorhofflimmern die häufigste Indikation dar. In den genannten Arbeiten wurden weitere Indikationen, wie beispielsweise das Vorliegen einer mechanischen Herzklappe oder der Zustand nach einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie, als Indikationen einzeln erfasst. In dieser Arbeit wurden diese nicht einzeln erfasst, da sie nur einen kleinen Anteil der Patienten ausmachten. Hinsichtlich eines erhöhten Blutungsrisikos in Abhängigkeit von der Indikation ergeben sich in den gesichteten Studien jedoch keine Hinweise.

4.4 Vorerkrankungen

Das Auftreten und die Verteilung gehäuft vorkommender bzw. für Gerinnungs- und Blutungssituation relevante Vorerkrankungen werden in Tabelle 8 im Kapitel 3.1.3 aufgezeigt. Bei der Beurteilung, inwiefern sich diese auf das Vorkommen der ausgeprägten Hämatomarten (lokal mit Erhebung und großflächig) auswirkten, zeigten sich keine relevanten Unterschiede. Dies war auch in den meisten verglichenen Studien, in denen Vorerkrankungen sowie ihre Auswirkungen auf das Blutungsrisiko erfasst wurden, der Fall. Lediglich Birnie *et al.* (2013) konnten aufzeigen, dass das Vorliegen eines *Diabetes mellitus* einen Risikofaktor für die „Entwicklung relevanter signifikanter Taschenhämatome“ darstellt.

4.5 Postoperative Hämatome im Wundbereich

In dieser Arbeit wurde zur Beurteilung der postoperativen Hämatome und ihrer Ausprägung eine Einteilung in vier Gruppen vorgenommen (Hämatome ohne und mit Erhebung, großflächige Hämatome sowie revisionspflichtige Hämatome). Ein direkter Vergleich mit der Literatur ist daher schwierig, da in keiner der gesichteten Arbeiten eine derartige Einteilung erfolgte. Es soll daher das Auftreten des großflächigen Hämatoms mit den in der gesichteten Literatur vorgekommenen postoperativen Hämatomen und Blutungskomplikation verglichen werden. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der gesichteten Studien

Tab. 13: Ergebnisse der gesichteten Studien

Al Khadra <i>et al.</i> 2003	
Fortführung OAK (n = 47)	
4x3-cm weiches Hämatom n = 1 (2,13 %)	n = 1 (2,13 %)
Revisionspflichtiges Hämatom	n = 0 (0 %)
Michaud <i>et al.</i> 2000	
Gruppe 1 (n = 49): 6 oder 24 h Heparin i.v. postoperativ + Fortführung OAK am Abend des Eingriffs	
Gruppe 2 (n = 28): Fortführung OAK	

Gruppe 3 (n = 115): Pause OAK	
Taschenhämatome	Gruppe 1: n = 49 (20 %) Gruppe 2: n = 1 (4 %) Gruppe 3: n = 2 (2 %)
Tischenko et al. 2009	
Gruppe 1 (n=117): Fortführung Warfarin bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko	
Gruppe 2 (n=117): Kontrollgruppe ohne Einnahme von Warfarin	
Gruppe 3 (n=38): Unterbrechung Warfarin und <i>Heparinbridging</i> 24-Stunden-prä- und postinterventionell	
Taschenhämatome	Gruppe 1: n=9 (7,7%), Gruppe 2: n = 5 (4,3%), Gruppe 3: n = 9 (23,7 %)
Revisionspflichtige Hämatome	Gruppe 1: n=1 (0,9 %), Gruppe 2: n = 0, Gruppe 3: n = 3 (7,9 %)
Ahmed et al. 2010	
Gruppe 1 (n=222: <i>Heparinbridging</i> und Unterbrechung der OAK	
Gruppe 2 (n = 114): Unterbrechung der OAK mit Warfarin ohne <i>Heparinbridging</i>	
Gruppe 3 (n =)222: Fortführung der OAK mit Warfarin	
Taschenhämatome	Gruppe 1: n = 7 (5,7 %) Gruppe 2: n = 2 (1,75 %) Gruppe 3: n = 1 (0,45 %)
Li et al. 2006	
Gruppeneinteilung wie bei <i>Ahmed et al.</i> (n = 766)	
Blutungsereignisse (94% Taschenhämatome)	Gruppe 1: n = 14 (7%) Gruppe 2: n = 5 (2,1%) Gruppe 3: n = 12 (3,7%)
Bluttransfusionen	Gruppe 1: n = 5, Gruppe 2 und 3: n = 0
Revision	Gruppe 1: n = 3 Gruppe 2 und 3: n = 0
Cheng et al. 2011	
Gruppe 1 (n = 50): Warfarin Fortführung	
Gruppe 2 (n = 50): Warfarin Pause und <i>Heparinbridging</i> bei Patientin mit hohem thromboembolischem Risiko (n = 7)	
Hämatome	Gruppe 1: n = 0 Gruppe 2: - ohne Heparin Bridging: n = 0 (3,5 %) - mit Heparin Bridging: n = 2 (28,7 %)
Birnie et al. 2013	
Gruppe 1 (n = 343): Fortführung Warfarin	
Gruppe 2 (n = 338) <i>Heparinbridging</i>	

Hämatome	Gruppe 1: n = 12 (3,5 %)
	Gruppe 2: n = 54 (16,0 %)
Revisionspflichtige Hämatome	Gruppe 1: n = 9 (2,7 %)
	Gruppe 2: n = 2 (0,6 %)

Weiterhin zeigte sich in der Studie von Marquie *et al.* im Jahr 2006 wurden die Ergebnisse von 114 Patienten, die mit Heparin *gebridgt* wurden mit den Ergebnissen von ebenfalls 114 Patienten in einer Kontrollgruppe ohne Indikation für eine OAK verglichen. Es zeigte sich ein 8-fach höheres Risiko für „schwere“ Blutungsereignisse, wie z.B. auch Taschenhämatome, im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Wiegand *et al.* führten zwischen 1990 und 2002 eine große Studie mit insgesamt 1364 Patienten durch, in der jeder Patient mit Heparin, je nach thromboembolischem Risiko als Low-Dose oder High-Dose-Therapie, *gebridgt* wurde und die OAK mit Phenprocoumon unterbrochen wurde. Ein Teil der Patienten nahm außerdem Aspirin (ASS) oder Clopidogrel bzw. Ticlopidine als einfache Plättchenhemmung oder ASS und Clopidogrel bzw. Ticlopidine als doppelte Plättchenhemmung ein. Sie wiesen nach, dass insbesondere die High-Dose-Heparin-Therapie „den wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung von Taschenhämatomen sowie operativen Revisionen“ darstellt. Eine Studie mit ähnlichem Design, in der insgesamt 260 Patienten untersucht wurden, wurde 2012 von Lee *et al.* veröffentlicht. Auch diese Autoren konnten ein erhöhtes Risiko für signifikante Blutungskomplikationen (in dieser Studie das Auftreten von Taschenhämatomen sowie der Notwendigkeit von Bluttransfusionen) bei Patienten, die auf eine Heparininjektion umgestellt wurden, feststellen.

Es zeigte sich somit in allen gesichteten Studien ein deutlich höheres Vorkommen von Taschenhämatomen bzw. anderen schwerwiegenden Blutungsereignissen bei Patienten, die mit Heparin *gebridgt* wurden. Im Gegensatz dazu weisen alle Studien, in denen die OAK u.a. fortgeführt wurde bzw. diese lediglich ohne *Bridging* unterbrochen wurde, mit dieser Arbeit vergleichbare Ergebnisse auf (in dieser Arbeit: Großflächige Hämatome: 1,29 % (+ 2,58 % lokale Hämatome mit Erhebung) in den vergleichbaren Studien: Taschenhämatomvorkommen jeweils < 5 %)).

4.6 Hämatomverteilung in Abhängigkeit vom INR

In allen INR-Gruppen stellen die lokalen Hämatome ohne Erhebung als geringes Blutungsausmaß die größte Gruppe dar. Im direkten Vergleich zwischen den INR-Gruppen fällt auf, dass die großflächigen Hämatome (vergleichbar mit Taschenhämatomen) einzig in der INR-Gruppe $> 1,9-2,9$ sowie $> 2,9$ vorkommen, was für ein erhöhtes Blutungsrisiko zumindest ab einen INR-Wert $> 2,5$ (INR-Werte der beiden Patienten mit großflächigen Hämatomen: 3,28 bzw. 2,8), sprechen könnte, zumal es in der INR-Gruppe 1-1,9 zu keinem großflächigen Hämatom kam. Die lokalen Hämatome mit Erhebung kamen in den INR-Gruppen 1-1,9 sowie $> 1,9 - 2,9$ vor (0,65 % bzw. 1,94 %) vor. Die INR-Werte bei Auftreten dieser Hämatome lagen bei: 1,2, 1,96, 2,38 und 2,43. Dass es in der INR-Gruppe $> 2,9$ zu keinen lokalen Hämatomen mit Erhebung kam, könnte aus der deutlich geringeren Patientenzahl in dieser Gruppe (7,74 %) resultieren. Zusammenfassend ergibt sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen den einzelnen INR-Gruppen und der Ausprägung der Hämatome.

Zum Vergleich konnten Ahmed *et al.* in ihrer Studie im Jahr 2010 in der Gruppe, in der die Therapie mit Warfarin fortgeführt wurde und in der bei 96 % der Patienten der präoperative INR-Bereich zwischen 2 und 3,5 lag, einen prozentualen Anteil an Taschenhämatomen von 0,45 % ($n=1$ von insgesamt 222 Patienten, davon 214 mit therapeutischen INR-Werten) feststellen. Tischenko *et al.* (2009) konnten in ihrer Arbeit keinen Zusammenhang zwischen den präoperativen INR-Werten und einem erhöhten Hämatomrisiko feststellen, jedoch wurden hier die Eingriffe, die bei Patienten unter fortgeführter Warfarintherapie durchgeführt wurden und deren präoperativer INR-Bereich größer als 3 war, verschoben. Auch Birnie *et al.* (2013) konnten bei Patienten, bei den die Warfarin-Therapie während des Eingriffes fortgeführt wurde, keine „großen perioperativen Blutungsereignisse“ feststellen, grenzten dieses Ergebnis jedoch auf INR-Werte zwischen 2,1 und 2,6 ein. In der Arbeit von Li *et al.*, konnten die Autoren, die eine engere Einteilung der INR-Gruppen vornahmen ($>1,5$, 1,5-2, 2-2,5 und $> 2,5$) bei einem INR $> 2,5$ ein erhöhtes Blutungsrisiko feststellen. Wiegand *et al.* stellten fest, dass Taschenhämatome insbesondere bei INR-Werten im subtherapeutischem Bereich auftraten.

In der Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit und den Daten der oben genannten Studien, lässt sich also die Vermutung äußern, dass ein INR-Wert im höheren therapeutischen Bereich ($>2,5$) möglicherweise das Risiko für die Entwicklung größerer Blutungskomplikationen (wie z.B. großflächigere Hämatome oder Taschenhämatome) erhöht. Um diese Vermutung zu prüfen wäre die Durchführung einer Studie mit größeren und insbesondere ausgeglichenen Patientenzahlen in allen INR-Gruppen sinnvoll.

4.7 Eingriffsart

Dass die HSM-Eingriffe (Neuimplantation und Aggregatwechsel) mit 40,65 % bzw. 43,23 % deutlich vor den ICD-Eingriffen (Neuimplantation: 7,74 %, Aggregatwechsel: 4,52 %) liegen, deckt sich mit der beschriebenen Implantationsrate im Jahresbericht des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters im Jahr 2013 (siehe Kapitel 1.2). Auch in den Studien von Al-Khadra *et al.* (2003), Tischenko *et al.* (2009) und Li *et al.* (2006) zeigten sich mit dieser Studie vergleichbare Zahlen. In den Arbeiten von Cheng *et al.* (2011) und Birnie *et al.* (2013) zeigte sich ein ausgeglichenes Verhältnis der beiden Eingriffsarten, wobei in beiden Studien die Implantation bzw. Systemumstellung eines CRT-Systems isoliert erfasst wurde. In dieser Arbeit wurden die implantierten CRT-Systeme entsprechend ihrer Funktion zu den HSM- bzw. ICD-Neuimplantationen gezählt. Ahmed *et al.* (2010) gaben keine Zahlen zur den einzelnen Eingriffsarten an, sondern unterschieden nur zwischen Neuimplantation und Aggregatwechsel bzw. Systemwechsel. Hier lagen die Neuimplantationen mengenmäßig deutlich vorne.

4.8 Hämatomverteilung in Abhängigkeit von der Eingriffsart

Die lokalen Hämatome ohne Erhebung machten bei allen Eingriffsarten den größten Anteil (96,13 %) aus, was zunächst für ein geringes Blutungsrisiko bei allen vier Eingriffsarten sprechen könnte. Dass sich die lokalen Hämatome mit Erhebung lediglich in nahezu gleich großer Stärke auf die Eingriffsarten HSM-Neuimplantation und HSM-Aggregatwechsel (jeweils 1,29 %) verteilen, könnte an dem deutlich größeren Anteil dieser beiden Eingriffe als den ICD-Neuimplantationen bzw. –Aggregatwechsel (zu den Zahlen siehe Kapitel 3.2.1 und 4.7) liegen. Da bei einer Neuimplantation eines HSM-

oder ICD-Systems aufgrund der größeren Invasivität ein größeres Blutungsrisiko besteht als bei einem Aggregatwechsel, lässt sich hiermit vermutlich das Auftreten der großflächigen Hämatome im Zusammenhang mit diesen beiden Eingriffsarten erklären. In den gesichteten Studien, in denen der direkte Vergleich zwischen Hämatomvorkommen und Eingriffsart bewertet wurde, konnten Ahmed *et al.* (2010) ebenfalls bei den Neuimplantationen der beiden Systeme mehr Hämatome verzeichnen als bei den Eingriffen zum Aggregatwechsel. Auch bei Tischenko *et al.* (2009) zeigten sich entsprechende Ergebnisse. Wiegand *et al.* (2004) wiesen ein leicht höheres Vorkommen von Taschenhämatomen bei den Neuimplantationen von ICD-Systemen als von HSM-Systemen nach. Birnie *et al.* (2013) konnten diesbezüglich keinen Unterschied feststellen. Bei Cheng *et al.* 2011 wurden die beiden zu verzeichnenden Taschenhämatome bei Patienten nach ICD-Aggregatwechsel diagnostiziert.

4.9 Komplikationen

Es zeigte sich in dieser Arbeit lediglich bei einem Patienten im postoperativen Verlauf das Auftreten eines Pneumothorax. Bei dem entsprechenden Eingriff handelte es sich um einen Aggregatwechsel eines ICD-Systems. Das Auftreten eines Pneumothorax kann als seltene, aber typische Komplikation nach derartigem Eingriff (Herzschrittmacher-Revision/-Systemwechsel/-Explantation, Indikatoren 2014, AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 05/2015) gewertet werden. Allerdings bleibt zu beachten, dass es bei einem Aggregatwechsel aber in der Regel nicht zu einer Gefäßpunktion und somit zu einem geringeren Risiko eines iatrogenen Pneumothorax kommt, sodass das Auftreten einer solchen Komplikation fraglich unmittelbar auf den Eingriff zurückzuführen ist. Auch in der BRUISE-Control-Studie von Birnie *et al.* (2013) wurde bei zwei Patienten, jeweils einer in der *Bridging*-Gruppe und einer in der Gruppe, in der Warfarin fortgeführt wurde, ein Pneumothorax festgestellt. Marquie *et al.* (2006) diagnostizierten bei drei Patienten in der Kontrollgruppe Pneumothoraces.

Blutungskomplikationen wie Hämatothoraces, Herzbeutel tamponaden, Pericardergüsse oder extrakardiale Blutungen konnten in dieser Studie nicht detektiert werden. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in der Arbeit von Tischenko *et al.* (2009). Zum Vergleich

entwickelte in der Studie von Cheng *et al.* (2011) ein Patient von insgesamt 100 Patienten einen Pericarderguss. Dieser eine Patient erhielt kein *Heparinbridging*, die Therapie mit Warfarin war unterbrochen worden, und er nahm auch sonst keine weiteren Antikoagulanzen bzw. antithrombotische Medikation ein. In der Arbeit von Li *et al.* (2006) entwickelte ein Patient eine extrakardiale Blutung und ein Patient eine Hämaturie, außerdem bestand bei fünf Patienten dieser Studie die Notwendigkeit einer Bluttransfusion. Alle diese Patienten waren mit Heparin *gebridgt* worden. Birnie *et al.* (2013) detektierten in ihrer Arbeit bei einem Patienten in der *Bridging*-Gruppe eine Herzbeutelamponade. Bei Marquie *et al.* (2006) entwickelte einer der Patienten, ebenfalls nach erfolgreichem *Heparin-Bridging* ein abdominales Hämatom mit anschließender Transfusion. In der Arbeit von Lee *et al.* im Jahr 2012 (insgesamt 260 Patienten) entwickelten 8 hiervon „signifikante Blutungskomplikationen“. Bei allen 8 Patienten wurde die Antikoagulation auf volltherapeutische Heparinabgabe umgestellt, der INR lag immer im Normbereich (Ziel-INR dieser Studie: 1,5). Nach den Ergebnissen dieser Arbeit zeigt sich kein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen in den beiden Patientengruppen. In den verglichenen Studien, in denen u.a. mit Heparin *gebridgt* wurde, zeigten sich teilweise vermehrt Blutungskomplikationen, sodass anhand dessen ein erhöhtes Risiko für diese nach *Heparinbridging* anzunehmen ist.

Keiner der in dieser Studie erfassten Patienten entwickelte ein thromboembolisches Ereignis im Sinne einer TIA oder einer cerebralen Ischämie. Ohne thromboembolische Ereignisse blieb auch die Studie von Tischenko *et al.* (2009). In den weiter gesichteten Studien zeigte sich bei Ahmed *et al.* (2010) bei 5 Patienten das Auftreten einer TIA, eine davon bei einem Patienten, der mit Heparin *gebridgt* wurde und vier Patienten, bei denen die OAK unterbrochen worden war. In der Patientengruppe, in der die OAK fortgeführt worden war zeigte sich kein solches Ereignis. Die Autoren konnten somit zeigen, dass das Auftreten einer TIA in der Gruppe, in der die OAK unterbrochen wurde signifikant höher war als in der Gruppe ohne Unterbrechung. Cheng *et al.* (2011) konnten in ihrer Studie eine TIA bei einem Patienten ohne *Heparinbridging*, jedoch mit Unterbrechung der Warfarintherapie nachweisen. Li *et al.* (2006) stellten bei 2 Patienten das Auftreten eines „cardiovasculären Unfalls“ fest, einer davon in der *Bridging*-Gruppe, einer in der Warfarin-Fortführung-Gruppe. Einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen der Studie (+Heparin, -Warfarin, +Warfarin) konnten sie nicht feststellen.

Das gleiche gilt für die BRUISE-Control-Studie (2013), da es hier auch lediglich zu einer TIA und einer cerebralen Ischämie kam. Beide Patienten waren in der Gruppe, in der die Therapie mit Warfarin fortgeführt wurde und der INR laut den Autoren unbeabsichtigt im subtherapeutischen Bereich lag. Wiegand *et al.* (2004) konnten in ihrer Arbeit fünf „ischämische Schlaganfälle“ diagnostizieren, konnten aber keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zw. der Patientengruppe, die eine Low-dose-Heparin-Therapie und der die eine High-dose-Heparin-Therapie erhalten hatten, feststellen. Al-Khadra *et al.* (2003) konnten drei cerebrale Ischämien vermerken.

Somit konnte, wie auch anhand dieser Arbeit festgestellt, in einem Großteil der gesichteten Studien kein Unterschied hinsichtlich eines erhöhten thromboembolischen Risikos je nach therapeutischem Vorgehen nachgewiesen werden. Lediglich Ahmed *et al.* stellte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich dieser Komplikation fest.

4.10 Zusammenfassung der Studie

Die Implantation sowie Aggregatwechsel von Schrittmachersystemen gehören zu den am häufigsten durchgeführten Interventionen in Deutschland. Zugleich ist die orale Antikoagulation eine weit verbreitete Therapie in diesem Patientengut, so dass die Notwendigkeit der Antikoagulation mit den chirurgischen Therapien interferiert. Dies stellt den Operateur zum einen vor das Problem eines erhöhten Blutungsrisikos bei Fortführung der Medikation, andererseits kann es aber bei Unterbrechung der OAK zu thromboembolischen Ereignissen kommen.

Es erfolgte eine retrospektive Studie mit insgesamt 155 Patienten im Zeitraum von Oktober 2012 bis Juni 2014. Die Patientin wurde nach einem zu diesem Zeitpunkt an den GFO Kliniken bereits etablierten Konzept behandelt. Dieses sieht eine Fortführung der oralen Antikoagulation während der Implantation oder Aggregatwechsel von Schrittmachersystemen vor. Die eigenen Ergebnisse wurden mit den Patientenkollektiven aus den gesichteten Studien verglichen. Jeder Patient wurde anhand eines Patientenerfassungsbogen in die Studie aufgenommen. Neben persönlichen Daten wurden ausgewählte Laborwerte (INR, Quick, Hb, Nierenretentionsparameter) sowie der HAS BLAD-Score erfasst. Des Weiteren erfolgte die Einteilung um welche Art von Schrittmachersystemen es sich handelte und eine

Neuimplantation oder ein Aggregatwechsel durchgeführt wurde. Dabei wurden sowohl schwerwiegende Komplikationen wie Pericardergüsse oder Pneumo-/Hämatothoraces als auch lokale Taschenhämatome in ihrer Ausdehnung erfasst. Im Fokus stand dabei auch die therapeutische Relevanz wie z.B. Revisionsnotwendigkeit.

Anhand der Ergebnisse in dieser Arbeit sowie der gesichteten Studien lässt sich das Vorkommen von Hämatomen mit größerem Blutungsausmaß (in dieser Arbeit insbesondere großflächige Hämatome bzw. Taschenhämatomen) und anderer/schwerwiegender Blutungsereignisse unter Beibehaltung der OAK (ohne Unterbrechung der OAK oder *Heparinbridging*) insgesamt als gering einstufen. Auch die Tatsache, dass keiner der Patienten ein revisionspflichtiges Hämatom entwickelte, spricht für die Wahl dieses therapeutischen Vorgehens. Die Beobachtung ist deckungsgleich mit den Ergebnissen der Literatur, sodass die Empfehlung Vitamin-K-Antagonisten vor Schrittmachereingriffen nicht zu unterbrechen fester Bestandteil nationaler und internationaler Leitlinien geworden ist. Die Frage inwieweit die Empfehlung für die beschriebene Vorgehensweise auch auf andere Eingriffe ausgedehnt werden kann, lässt sich mit dieser Untersuchung nicht beantworten.

Die Limitation der Studie liegt insbesondere im Fehlen einer eigenen Kontrollgruppe, in der beispielsweise die OAK pausiert worden wäre und sich so eine direkte Vergleichbarkeit ergeben hätte. Da es sich jedoch lediglich um eine retrospektive Auswertung von standardisierten und langjährig etablierten Therapie-/Operationsverfahren handelt, hätte nur eine Kontrollgruppe mit entsprechendem Studiendesign und Ethikvotum eingeschlossen werden können. Eine weitere Limitation ist die gewählte Einteilung der Hämatome, da sich in denen zum Vergleich gewählten Studien keine ähnliche Einteilung findet und ein direkter Vergleich somit schwierig ist.

5. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Prozentuale Verteilung der Schrittmachersysteme bei Implantationen in Deutschland von 2011 bis 2013	12
Abb. 2:	Prozentuale Verteilung der ICD-Systeme bei Implantationen in Deutschland von 2011 bis 2013	13
Abb. 3:	Einteilungen der Bradykardien	14
Abb. 4:	Schrittmachersystemwahl	15
Abb. 5:	Vorgehen bei Schenkelblock und unklarer Synkope	17
Abb. 6:	Prozentuale Verteilung der indikationsbegründenden klinischen Ereignisse bei Sekundärprävention in Deutschland von 2011 bis 2013	21
Abb. 7:	Altersverteilung im Patientenkollektiv	44
Abb. 8:	Verteilung des HAS-BLED-Score	45
Abb. 9:	Verteilung der Eingriffsarten	48
Abb. 10:	Verteilung der Hämatome in Abhängigkeit vom HAS-BLAD-Score	49

6. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klinische Kriterien für die Auswahl von CRT-P oder CRT-D-Systemen	19
Tab. 2: Primär- und Sekundärpräventive Indikationen bei der ICD-Implantation	20
Tab. 3: Thromboembolierisiko nach CHADS ₂ -Score	36
Tab. 4: Thromboembolierisiko nach CHA ₂ DS ₂ -VAS _c -Score	36
Tab. 5: Blutungsrisikos nach HAS-BLED Score	37
Tab. 6: Vorlage eines Patienten-Erfassungsbogens	40
Tab. 7: Prozentuale Verteilung der INR-Werte	45
Tab. 8: Anzahl und prozentuale Verteilung der Vorerkrankungen sowie des Herzgrundrhythmus	46
Tab. 9: Anzahl und prozentuale Verteilung der Hämatomme	47
Tab. 10: Verteilung der Hämatomme in Abhängigkeit vom INR	48
Tab. 11: Verteilung der Hämatomme in Abhängigkeit vom HAS-BLAD-Score	49
Tab. 12: Verteilung der Hämatomme bei den verschiedenen Eingriffsarten	50
Tab. 13: Ergebnisse der gesichteten Studien	54
Tab. 14: Allgemeine Patientendaten	65
Tab. 15: Patientenergebnisse: HAS-BLED-Score und Laborwerte	68

7. Anhang

Tab. 14: Allgemeine Patientendaten

(Allgemeine Patientendaten von n = 155; m = männlich; w = weiblich; n.e. = nicht erfasst)

Patientenidentifikation	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Geschlecht	Alter	
				Jahre	Monate
1	159	68	w	85	1
2	157	60	w	78	9
3	ne	ne	w	81	11
4	172	112	m	71	11
5	180	64	w	82	8
6	176	99	m	86	4
7	160	73	m	88	1
8	173	68	m	77	11
9	ne	ne	m	72	2
10	163	70	w	83	4
11	ne	97,5	m	77	5
12	170	71	w	82	1
13	ne	ne	w	76	1
14	ne	ne	w	62	3
15	ne	76,8	m	83	3
16	164	84	w	71	9
17	160	65	w	77	4
18	ne	90	m	77	1
19	ne	ne	m	64	2
20	170	80	m	83	4
21	ne	ne	m	63	5
22	184	87	m	73	9
23	181	75	m	75	3
24	ne	ne	w	72	6
25	ne	ne	w	80	4
26	ne	ne	m	76	0
27	ne	ne	m	75	4
28	ne	ne	w	78	9
29	ne	ne	m	90	7
30	ne	77	w	88	3
31	ne	ne	m	67	2
32	ne	ne	w	73	4
33	ne	ne	m	65	1
34	ne	ne	w	78	8
35	167	54	m	66	1
36	ne	ne	w	77	8
37	ne	ne	w	79	8
38	ne	ne	w	64	0
39	ne	ne	w	85	0
40	170	81	m	87	11
41	ne	ne	m	72	6
42	165	75	w	78	3

43	176	112	m	72	6
44	179	70	m	69	7
45	158	75	w	79	5
46	ne	ne	m	77	11
47	ne	ne	m	80	6
48	ne	ne	m	72	0
49	ne	ne	m	65	11
50	154	56	w	83	3
51	181	98	m	77	11
52	164	70	m	86	2
53	170	88	m	71	9
54	ne	ne	m	73	1
55	170	88	w	61	2
56	ne	ne	w	94	4
57	159	61	w	81	8
58	ne	ne	w	86	4
59	168	62	m	82	11
60	ne	50	w	82	6
61	ne	ne	w	84	7
62	ne	ne	m	68	0
63	170	83	w	63	1
64	157	55	w	79	0
65	ne	ne	m	77	11
66	179	76	w	77	7
67	180	80	m	79	3
68	180	90	m	78	2
69	176	72	m	69	1
70	162	70	w	84	1
71	ne	ne	w	85	11
72	ne	ne	m	61	10
73	ne	70	m	93	5
74	155	63	w	84	5
75	ne	ne	w	74	3
76	ne	ne	m	92	9
77	ne	ne	w	79	4
78	ne	ne	m	77	10
79	ne	ne	w	88	2
80	ne	ne	w	79	1
81	ne	ne	w	85	3
82	ne	ne	m	63	3
83	ne	ne	m	84	2
84	ne	ne	m	91	1
85	ne	ne	w	72	5
86	ne	ne	w	37	4
87	ne	ne	w	78	3
88	ne	ne	w	84	10
89	ne	ne	w	88	10
90	ne	ne	w	75	2
91	165	90	m	82	6
92	ne	ne	m	86	7

93	ne	ne	m	92	10
94	178	90	m	71	10
95	170	85	m	72	4
96	171	90	m	73	6
97	163	90	w	83	9
98	ne	ne	m	82	0
99	ne	ne	w	83	8
100	ne	ne	m	82	8
101	ne	ne	m	77	2
102	174	80	m	83	4
103	ne	ne	m	67	9
104	168	71	w	75	11
105	ne	ne	m	81	4
106	ne	ne	w	80	0
107	178	100	m	80	1
108	179	80	m	79	11
109	156	75	w	74	6
110	ne	ne	w	73	11
111	157	95	w	81	4
112	175	90	m	79	4
113	171	60	w	78	11
114	159	60	w	61	1
115	183	93	m	65	6
116	159	60	w	51	11
117	170	82	w	75	0
118	162	62	w	85	10
119	163	94	w	68	4
120	164	61	w	69	3
121	178	101	m	77	7
122	ne	93	m	83	10
123	173	67	m	88	4
124	163	95	w	69	4
125	159	ne	m	90	6
126	186	79	w	78	5
127	167	63	w	77	3
128	185	82	m	51	1
129	ne	ne	m	77	1
130	ne	ne	w	61	6
131	ne	ne	m	72	6
132	ne	ne	w	84	0
133	180	68	m	80	11
134	160	56	w	62	0
135	159	86	w	63	11
136	165	65	m	67	8
137	172	76	m	84	7
138	168	85	m	74	8
139	ne	ne	w	83	9
140	ne	ne	m	72	7
141	165	118	m	67	3
142	175	90	m	68	6

143	ne	ne	w	72	1
144	ne	ne	m	43	2
145	175	100	m	74	1
146	ne	ne	m	76	0
147	170	60	w	88	0
148	ne	ne	w	87	11
149	ne	ne	w	83	1
150	ne	ne	m	87	2
151	ne	ne	m	69	6
152	ne	ne	m	85	4
153	ne	ne	m	78	0
154	159	50	w	77	1
155	ne	ne	w	81	7

Tab. 15: Patientenergebnisse: HAS-BLED-Score und Laborwerte
(Hb = Hämoglobin, INR = *International normalized ratio*, ne = nicht erfasst)

Patientenidentifikation	HAS-BELD-Score	INR	Quick (%)	Kreatinin (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Hb (g/dl)
1	1	2,62	24	0,82	27,2	14,8
2	2	2,35	28	2,65	149,6	11,1
3	2	1,2	66	1,71	52,6	10,1
4	2	2,48	25	1,02	32,2	16,2
5	3	2,6	31	0,62	47,8	12,4
6	4	1,16	72	1,44	74,7	14,4
7	3	2,67	24	2,54	145	13,9
8	2	3,28	18	1,94	148,3	13,6
9	3	1,67	39	1,07	32,3	14,4
10	2	1,61	40	1,1	50,9	10,4
11	3	2,71	23	1,18	57	13,3
12	2	1,62	40	1,12	44,6	14
13	2	1,12	78	1,26	66,6	13,1
14	1	1,37	51	0,84	47,4	10,9
15	3	2,4	27	2,68	54,9	10,1
16	2	3,26	19	0,79	36,1	14,6
17	2	1,04	91	0,93	53,3	11,3
18	2	2,05	33	0,97	21,3	16
19	0	2,68	22	1,37	55,9	13,2
20	3	2,89	20	1,32	55,1	12,4
21	3	2,33	28	1,05	45,8	12,4
22	1	2,27	29	0,8	46,6	13,9
23	2	2,34	28	1,43	54,8	14,2
24	4	1,64	41	0,75	22,4	13,9
25	2	2,19	30	0,58	27,4	15,5
26	1	3,67	16	1,21	45,1	14
27	2	1,69	40	1,37	67,3	13,2
28	3	1,95	35	1,46	74,7	12,6
29	2	1,74	38	1,56	51,2	12,2
30	2	1,68	39	1,38	39,9	13,2

31	3	2,37	28	2,46	56,4	15,4
32	2	3,07	19	1,02	50,7	14
33	2	2,32	28	1,83	149,8	14,8
34	1	1,89	36	1,13	57,6	14
35	1	2,29	21	1,71	115,6	12,5
36	5	1,71	39	1,48	ne	11,7
37	3	3,42	18	1,03	40,2	13,8
38	1	2,21	30	1,07	34,2	14
39	2	3,38	18	1,45	47,3	15,3
40	2	2,41	27	1,7	75,4	14
41	2	1,25	63	0,76	51,8	14
42	2	1,42	48	1,05	49,2	14,7
43	2	1,93	36	1,37	31,6	14
44	3	1,1	82	1,12	70,8	13,7
45	2	2,05	33	1,64	123,6	13,5
46	2	2,8	21	1,2	52,6	12,3
47	1	2,76	22	0,89	33,2	12,6
48	1	2,38	28	1,21	61,7	13,4
49	1	3,66	17	1,11	29,6	13,9
50	2	2,75	22	1,32	38,7	12,8
51	4	1,96	35	1,49	63,1	15,6
52	3	2,59	24	1,24	24,8	15,5
53	4	2,53	25	2,11	49	10
54	1	1,75	38	0,92	37,1	14,8
55	0	1,62	42	1,09	42,1	13
56	2	2,38	28	0,99	38,6	12,2
57	1	2,34	28	0,79	46,5	13,8
58	3	2,03	33	0,79	31,1	13
59	4	2,38	27	1,82	160,5	11,2
60	2	1,6	41	0,83	22,9	12,2
61	2	1,57	42	1,09	ne	14,9
62	2	1,61	41	1,49	73,3	11,6
63	1	1,48	48	0,69	22,5	15,1
64	2	1,41	48	0,77	35,8	13,6
65	2	1,43	47	1,17	47,5	14
66	3	1,9	36	1,05	55,6	15,9
67	3	2	34	0,87	45,6	13
68	2	2,35	28	1,17	54,1	ne
69	2	1,88	36	1,13	50,3	13
70	3	1,9	35	0,91	34,9	13,1
71	2	2,82	22	0,68	ne	11,6
72	1	2,68	23	1,27	101	14,4
73	1	1,29	56	1,45	64	13,2
74	2	2,13	32	0,85	26,6	15,3
75	2	2,9	20	0,88	31	15,1
76	2	2,33	29	1,65	49,7	9,2
77	2	2,57	24	1,1	39,6	15,5
78	2	1,78	38	0,98	51,3	15,9
79	2	1,96	34	1,16	53,5	13,2
80	3	2,13	31	0,97	43,6	14

81	2	2,53	25	1,06	41,1	13,3
82	2	2,38	27	1,83	104,1	14,6
83	2	2,35	28	0,91	32,8	13,7
84	4	1,37	51	1,73	61,8	11,3
85	3	1,78	38	1,01	ne	15,2
86	1	1,95	35	0,67	33,8	14
87	2	2,81	22	1,83	165,2	10,6
88	2	1,3	32	1,3	68	10,4
89	2	1,79	38	0,83	28,7	15,2
90	2	2,03	34	1,13	ne	13,2
91	3	2,63	23	0,84	24,6	15,2
92	2	2,85	25	2,59	104	12,5
93	2	2,18	31	1,38	64,4	16,9
94	2	2,1	31	1,27	ne	14,1
95	2	1,94	35	1,39	61	12,8
96	2	2,3	29	1,02	42	14
97	2	2,51	26	1,06	59,8	15,5
98	2	2,42	27	1,51	87,9	12,4
99	2	2,35	28	1,04	49,7	14,5
100	3	3,29	18	1,13	48,3	12,2
101	2	2,77	35,3	1,61	44,3	12,2
102	2	1,54	44	0,89	37,3	12,6
103	3	1,48	47	3,2	126,7	9,7
104	2	2,61	24	1,28	66,6	13,6
105	3	2,38	27	1,24	55,2	15
106	2	1,6	42	1,51	62,5	11,1
107	1	1,58	42	1,07	40,9	15,3
108	1	1,55	43	1,35	47,2	16
109	2	1,79	38	0,85	36,7	11,3
110	3	2,18	31	0,92	40,9	14,8
111	3	1,95	34	1,88	112,8	11,7
112	2	2,31	29	1,36	81,3	ne
113	2	2,3	29	0,73	38,6	14
114	0	2,6	24	0,79	33,6	14,2
115	2	1,85	37	1,32	ne	11,7
116	0	2,43	26	1,03	50,6	12,3
117	3	2,77	22	1,19	41,2	13,4
118	2	1,41	50	0,98	31,9	14,1
119	2	2,28	21	1,23	111,6	12,2
120	2	1,46	49	0,78	25,8	12,8
121	4	1,96	34	1,75	90	11,9
122	2	2,73	22	2	100,7	14
123	2	2,38	28	1,05	33,1	12,6
124	3	1,82	38	1,38	53,4	10,7
125	1	2,5	25	1,5	93,7	13,8
126	3	1,54	45	4,59	41,7	12,6
127	2	2,7	23	0,59	38,8	13,4
128	2	1,86	36	1,23	61,6	12,1
129	2	1,64	40	1,27	ne	15,5
130	1	1,89	36	1,27	66,4	14,2

131	2	2,54	24	0,94	28,8	16,4
132	2	2,83	22	0,82	44,9	12,7
133	2	2,12	32	0,89	58,6	10,6
134	1	2,47	25	1,56	51,6	12,8
135	2	2,8	22	0,7	ne	11,5
136	2	3,18	19	1,15	42,2	13,7
137	2	1,73	29	2,09	125,9	10
138	2	2,24	30	1,45	55,1	8,9
139	2	2,56	25	0,75	28	15,2
140	4	1,48	46	0,97	39,5	13,2
141	2	2,24	30	0,94	42,6	14,5
142	3	2,68	51	2,92	90,2	13,6
143	2	2,92	20	1,1	42,7	13,2
144	1	2,94	22	1,01	58,7	13,4
145	2	2,4	27	2,35	39,6	14,9
146	1	3,67	16	1,21	45,1	14
147	3	2,1	30	1,06	39,6	13,9
148	2	1,81	38	1,42	53,3	10,8
149	2	2,22	30	1,38	64,3	12,8
150	2	2,2	30	1,08	42,9	14,2
151	2	2,14	32	0,92	33,9	16,6
152	2	2,21	31	0,86	33,4	14,2
153	3	1,62	41	1,74	72,9	15,2
154	3	2,11	32	0,99	38,2	11,9
155	2	2,6	24	1,06	40,5	12,2

8. Literaturverzeichnis

Ahmed I, Gertner E, Nelson WB, House CM, Dahiya R, Anderson CP, Benditt DG, Zhu DWX. Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation. *Heart Rhythm* 2010; 7: 745-749

Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Elsevier Urban&Fischer, 11. Auflage, 2013, 507-528

Al-Khadra AS. Implantation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators in orally anticoagulated patients. *Pace* 2003; 26: 511-514

AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, Beschreibung der Qualitätsindikatoren für das Erfassungsjahr 2014 - Herzschrittmacher-Revision/-Systemwechsel/-Explantation - Indikatoren 2014

Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Andrew D, Krahn AD, Simpson CS, Ayala-Paredes F, Coutu B, Leiria TLL, Essebag V. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 2084-2093

Bovenschulte H, Schlüter-Brust K, Liebig T, Erdmann E, Eysel P, Zobel C. Kernspintomographie bei Schrittmacherpatienten. Überblick und prozedurales Management. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; Jg. 109, Heft 15: 270-275

Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2013; 34: 2281-2329

Cheng A, Nazarian S, Brinker JA, Tompkins C, Spragg DD, Leng CT, Halperin H, Tandri H, Sinha SK, Marine JE, Calkins H, Tomaselli GF, Ronald D, Berger RD, Charles A, Henrikson CA. Continuation of warfarin during pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: A randomized clinical trial. *Hearth Rhythm* 2011; 8: 536-540

Darius H, Bosch R, Hindricks G, Hoffmeister HM, Hohnloser S, Israel CW, Kirchhof P, Willems S. Kommentar: Fokus Update der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des Vorhofflimmerns. *Kardiologie* 2013; 7: 171-180

Deutsches Ärzteblatt, 2008: 50 Jahre Herzschrittmacher – Vom elektrischen Wiederbelebungsstuhl zum modernen ICD. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/33958> (Zugriffsdatum 18.01.2016)

Deutsches Herzschrittmacher und Defibrillator Register, Jahresbericht 2013, Teil 1: Herzschrittmacher

Deutsches Herzschrittmacher und Defibrillatorregister, Jahresbericht 2013, Teil 2: Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD)

Du L, Zhang Y, Wang W, Hou Y. Perioperative Anticoagulation management in patients on chronic oral anticoagulant therapy undergoing cardiac devices implantation: a meta-analysis. *PACE*, 2014; 37: 1573-1586

Feng L, Li Y, Li J, Yu B. Oral anticoagulation continuation compared with heparin bridging therapy among high risk patients undergoing implantation of cardiac rhythm devices. A meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis* 2012; 108: 1124-1131

Fröhlig G, Carlsson J, Jung J, Koglek W, Lemke B. Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie, Indikation-Programmierung – Nachsorge, Thieme, 2. Auflage, 2013, 280-297

Hansky B, 2012, Spezielle MRT-fähige Elektroden. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/130985> (Zugriffsdatum: 25.01.2016)

Hein L, Lüllmann H, Mohr K. Taschenatlas Pharmakologie, Thieme, 2014; 162-163

Hirsh J, Dalen JE, Poller L, Bussey HI. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. CHEST 2001; 119: 8-21

Hoffmeister HM, Bode C, Darius H, Huber K, Rybak K, Silber S. Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen, Positionspapier. Kardiologie 2010; 4: 365-374

Israel CW, Bänsch D, Breithardt O, Butter C, Klingenheben T, Kolb C, Lemke B, Wiegand U, Nowak B. Kommentar zu den neuen ESC-Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie. Kardiologie 2015; 9: 35-45

Jamula E, Douketis JD, Schulman S. Perioperative anticoagulation in patients having implantation of a cardiac pacemaker or defibrillator: a systematic review and practical management guide. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2008; 6: 1615-1621

Jung W, Andresen D, Block M, Böcker SH, Hohnloser SH, Kuck K-H, Sperzel J. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. Clinical Research in Cardiology 2006; 95: 696-708

Kolb C , Schmidt R , Dietl JU, Weyerbrock S , Morgenstern M , Fleckenstein M , Beier T , von Bary C , Mackes KG, Widmaier J , Kreuzer J , Semmler V , Zrenner B. Reduction of Right Ventricular Pacing with Advanced Atrioventricular Search Hysteresis: Results of the PREVENT Study. PACE 2011; 34: 975-983

Korantzopoulos P, Letsas KP, Liu T, Fragakis N, Efremidis M, Goudevenos JA. Anticoagulation and antiplatelet therapy in implantation of electrophysiological devices. Europace 2011; 13: 1669-1680

Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. Basiswissen Gerinnungslabor, Deutsches Ärzteblatt 2007; Jg. 104, Heft 21: 1489-1496

Lee CK, Yoo SY, Hong MY, Jang JK. Antithrombotic or anti-platelet agents in patients undergoing permanent pacemaker implantation. *Korean Circulation Journal* 2012; 42: 538-542

Li HK, Chen FC, Rea RF, Asirvatham SJ, Powell BD, Friedman PA, Shen WK, Brady PA, Bradley DJ, Lee HC, Hodge DO, Slusser JP, Hayes DL, Cha YM. No increased bleeding events with continuation of oral anticoagulation therapy for patients undergoing cardiac device procedure. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2011; 34 : 868-874

Marquie C, De Geeter G, Klug D, Kouakam C, Brigadeau F, Jabourek O, Trillot N, Lacroix D, Kacet S. Post-operative use of heparin increases morbidity of pacemaker implantation. *Europace Journal* 2006; 8: 283-287

Michaud GF, Pelosi JR. F, Noble MD, Knight BP, Morady F, Strickberger SA. A randomized trial comparing heparin initiation 6 h or 24 h after pacemaker or defibrillator implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35: 1915-1918

Moss AJ. MADIT-I and MADIT-II. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2003; 14 Supplement: 96-98

Osterspey A, Zylka-Menhorn V. Neue orale Antikoagulantien. Sehr potent, aber kostspielig. *Deutsches Ärzteblatt* 2011; Jg. 108, Heft 47: 2544-2546

Ritter P, Duray GZ, Steinwender C, Soejima, Omar R, Mont L, Boersma LVA, Knops RE, Chinitz L, Zhang S, Narasimhan C, Hummel J, Lloyd M, Simmers TA, Voigt A, Laager V, Stromberg K, Bonner MD, Sheldon TJ, Reynolds D. Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. *European Heart Journal* 2015; 36: 2510-2519

Shen WK, Brady PA, Bradley DJ, Lee HC, Hodge DO, Slusser JP, Hayes DL, Cha YM. No Increased Bleeding Events with Continuation of Oral Anticoagulation Therapy for

Patients Undergoing Cardiac Device Procedure. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2011; 34: 868-874

Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA. MOde Selection Trial Investigators (MOST). Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107: 2932-2937

Tischenko A, Gula LJ, Yee R, Klein GJ, Skanes AC, Krahn AD. Implantation of cardiac rhythm devices without interruption of oral anticoagulation compared with perioperative bridging with low-molecularweight heparin. *American Heart Journal* 2009; 158: 252-256

Trappe HJ, Gummert J. Aktuelle Schrittmacher- und Defibrillatortherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2011; Jg. 108, Heft 21: 372-379

Wiegand UKH., Le-Jeune D, Boguschewski F, Bonnemeier H, Eberhardt F, Schunkert H, Bode F. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery, influence of patient morbidity, operation strategy and perioperative antiplatelet/antithrombotic therapy. *CHEST* 2004; 126: 1177-1186

Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. Dual-chamber pacing vs *ventricular backup* pacing in patients with in implantable de-fibrillator: the Dual Chamber and VVI *Implantable Defibrillator* (DAVID) Trial. *The Journal of the American Medical Association* 2000; 288: 3115-3123

9. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Heyder Omran für die Möglichkeit der Durchführung meiner Doktorarbeit.

Ich danke ebenso Herrn Dr. med. Dieter Bimmel für die sehr persönliche und zuverlässige Betreuung während der vielen Treffen im Entstehungsprozess dieser Arbeit und seine unerschöpfliche Geduld dabei.

Außerdem möchte ich meinen Eltern Lisa und Martin Waibel danken, ohne die ich das Medizinstudium auf dem sogenannten zweiten Bildungsweg wohl niemals abgeschlossen hätte. Danke, dass ihr mich diesen Schritt habt machen lassen. Trotz eurer anfänglichen Zweifel, war ich mir immer eurer Unterstützung sicher.

Ganz besonders danken möchte ich auch meinem Ehemann Manuel Ritter, ohne den diese Arbeit nie ihren Abschluss gefunden hätte. Danke für deine konstruktiven, kompetenten und geduldigen Ratschläge und Unterstützung in jeglicher Hinsicht, insbesondere in denen von mir weniger konstruktiven und geduldigen Phasen.