

Aus der Medizinischen Klinik II  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. H. Schunkert

# **Hämatome nach Schrittmacher- und Defibrillatorimplantation**

**Einfluss von Patienten Morbidität, operativen Strategien, interoperativer  
Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung**

## **Inauguraldissertation**

zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
– aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von  
Dominik Le Jeûne  
aus Berlin

Lübeck 2006

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Uwe Wiegand

2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Stefan Farke

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2008

Zum Druck genehmigt, Lübeck, den 16.01.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach – Dekan der Medizinischen Fakultät –

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>S. 3</b>
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>S. 6</b>
2.1	Datenbasis / Patientenkollektive	S. 6
2.2	Schrittmachersysteme und Implantationsimplikationen	S. 7
2.3	Schrittmacherimplantation	S. 11
2.4	Medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation	S. 12
2.5	Definition von intraoperativen Blutungen, Hämatomen und ungünstigen Ereignissen	S. 16
2.6	Statistik	S. 17
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>S. 18</b>
3.1	Inzidenz der Taschenblutungen	S. 18
3.2	Patientencharakteristika	S. 19
3.3	Bedeutung operativer Charakteristika und Erfahrung des Operateurs	S. 20
3.4	Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulationsstrategie	S. 22
3.5	Operative Revision von Taschenhämatomen	S. 24
3.6	Weitere ungünstige Ereignisse	S. 25
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>S. 27</b>
4.1	Häufigkeit von Taschenblutungen und Patientencharakteristika	S. 27
4.2	Auswirkungen der Antikoagulationsstrategie	S. 28
4.3	Thrombozytenaggregationshemmung	S. 32
4.4	Einfluss von Erfahrung des Operateurs und von Implantationsstrategien	S. 34
4.5	Limitationen	S. 35
<b>5.</b>	<b>Schlussfolgerungen und klinische Implikationen</b>	<b>S. 37</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>S. 39</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang: Logistische Regressionsanalysen</b>	<b>S. 41</b>
<b>8.</b>	<b>Anmerkungen</b>	<b>S. 43</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>S. 47</b>
9.1	Verwendete Literatur	S. 47
9.2	Resultierende Veröffentlichungen	S. 50
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>S. 51</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>S. 52</b>

# 1. Einleitung

Die Entwicklung von Hämatomen ist eine der häufigsten Frühkomplikation nach Schrittmacher-/ Defibrillatorimplantation. Die zunehmende Zahl an Patienten, welche aufgrund von kardialen Vorerkrankungen wie Herzinsuffizienz, atrialen Tachyarrhythmien, koronarer Herzerkrankung oder Herzklappenersatz eine chronischen thrombozytenaggregationshemmenden Medikation bzw. Antikoagulation erhalten, trägt zu einer erhöhten Inzidenz postoperativer Blutungen im letzten Jahrzehnt bei. Diesem Blutungsrisiko steht prinzipiell eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von arteriellen oder venösen Thrombembolien gegenüber, falls bei Risikopatienten auf eine perioperative Antikoagulation verzichtet wird. Das Risiko für eine perioperative kardiale Embolie bei kurzfristigem Pausieren einer oralen Antikoagulationstherapie ist für die Implantation von Herzschrittmachern bislang nicht bekannt, dürfte aber wesentlich durch die individuelle Risikokonstellation des Patienten bestimmt werden.

So wird für das Pausieren einer oralen Antikoagulation bei Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz ein hohes Risiko für thrombembolische Komplikationen beschrieben (31). Bei den Patienten mit Vorhofflimmern, das intermittierend oder permanent bei ca. 30% der Patienten mit Indikation zur Herzschrittmachertherapie vorkommt, ist das kardiale Embolierisiko abhängig von den Risikofaktoren des Patienten (*allgemeine Risikofaktoren*: Lebensalter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, frühere TIAs oder apoplektische Insulte; *kardiovaskuläre Risikofaktoren*: manifeste Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, Mitralklappenstenose, Kunstklappenersatz). Dabei erhalten alle Patienten mit Vorhofflimmern, ausgenommen mit idiopathischen Vorhofflimmern, zur Prävention von Thrombembolien eine antithrombotische Medikation, welche für jeden Patienten individuell zu treffen ist. Das absolute Risiko eines Schlaganfalls und einer Blutung und andererseits das relative Risiko des einzelnen Patienten sind gegeneinander abzuwägen. Patienten mit Vorhofflimmern und rheumatischer Mitralklappenerkrankung bzw. Kunstklappe erhalten eine orale Antikoagulation. Die Behandlung des Vorhofflatterns entspricht im allgemeinen den Empfehlungen der Patienten mit Vorhofflimmern (41).

Das Management bei dental- bzw. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgischen Eingriffen von markumarisierten Patienten aufgrund von prothetischen Herzklappen sieht folgendes Procedere vor: kleinere chirurgische Eingriffe erfordern bei einem INR von weniger als 4,0 keine Anpassung der Antikoagulation, wenn lokale blutstillende Maßnahmen und regelmäßige Spülungen mit Tranexamsäurelösung erfolgen. Bei größeren chirurgischen Eingriffen sollte Marcumar pausiert und niedermolekulares Heparin verwendet werden (30).

Bei zahnärztlichen Eingriffen ist das Absenken der INR-Werte bei einem isolierten Aortenklappenersatz auf 1,8, bei isoliertem Mitralklappenersatz oder bei Doppelklappenersatz auf einen INR-Wert von 2,5 ausreichend. Ein weiteres Absenken der INR-Werte bzw. eine zusätzliche Heparin-gabe ist nicht erforderlich. Das Risiko von Blutungskomplikationen nach Zahnextraktionen oder ähnlichen zahnärztlichen Eingriffen im Verhältnis zu thrombembolischen Komplikationen ist als gering einzustufen. Im Falle einer unzureichenden Antikoagulation, hervorgerufen durch Absetzen oder zu starker Reduktion des Gerinnungshemmers, können schwerwiegende thrombembolische Zwischenfälle bis hin zu Todesfällen auftreten. Aus diesem Grunde sollten INR-Werte von 1,8 bei Aortenklappenersatz und 2,5 bei Mitralklappenersatz nicht unterschritten werden. Diese Angaben beziehen sich allerdings nur auf mechanische Herzklappen der neuen Generation. Sollten die oben angeführten Werte unterschritten werden, so ist eine Heparin-gabe subkutan erforderlich. Unter einer Heparin-Therapie sollte die PTT- bzw. TZ-Dauer um das 2,5fache bis 3fache verlängert werden. In der Regel wird dieses durch die Gabe von bis zu 3 x 10.000 i.E. pro Tag Heparin subkutan erreicht; hierunter besteht ein ausreichender Antikoagulationsschutz. Des Weiteren muss ein normaler AT-3-Spiegel vorliegen (30).

Eine Studie von über 950 Patienten, in welcher mehr als 2400 chirurgischen Eingriffe unter kontinuierlicher Marcumarisierung erfolgten, kam zu dem Ergebnis, dass embolische Komplikationen wie auch daraus resultierender Tod bei unterbrochener Antikoagulation bis zu dreimal häufiger auftreten als Blutungskomplikationen bei fortgesetzter Antikoagulation (31). In weiteren Studien konnten bei markumarisierten Patienten ohne Veränderung der Antikoagulation postoperativ keine behandlungsbedürftigen Nachblutungen nachgewiesen werden (32, 33, 34).

Im Gegensatz zu der ausführlichen Datenlage bei allgemein- und kieferchirurgischen Eingriffen liegen für Empfehlungen ausreichende Studienergebnisse für die Schrittmacherchirurgie nicht vor. In einer kleineren prospektiven Studie, führt eine hochdosierte intravenöse Heparinisierung nach Implantation zu einer deutlich erhöhten Inzidenz von Hämatomen (3). Interessanterweise wurde in zwei weiteren kleineren Beobachtungsstudien keine erhöhte Hämatominzidenz bei Patienten gefunden, bei denen die Schrittmacherimplantation unter fortgeführter oraler Antikoagulation mit Cumarinderivaten durchgeführt wurde (4, 5). Die Verwendung von niedermolekularen Heparinen oder thrombozytenaggregationshemmenden P2Y1-Rezeptorantagonisten wie Clopidogrel stellen neue Einflussfaktoren für die Hämatomentwicklung nach Schrittmacher-/ Defibrillatorimplantation dar. Auch bezüglich der Auswirkungen dieser Medikamente auf das Risiko von Taschenhämatomen liegen bislang noch keine publizierten Daten vor. Neben der Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung können weitere Faktoren für die Hämatominzidenz wie Alter, kardiale und extrakardiale Begleiterkrankungen der Patienten sowie die Erfahrung des Operateurs mitverantwortlich sein.

Die Hauptzielsetzung dieser Dissertation war es daher, an der Erstellung einer Datenbank zur Erfassung Schrittmacher-Assoziierter Komplikationen mitzuwirken und hieraus Häufigkeit und Prädiktoren für die Entwicklung intraoperativer Blutungen bzw. postoperativer Taschenhämatome nach Schrittmacher-/ Defibrillatorimplantation zu bestimmen.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Datenbasis / Patientenkollektive

Die Datenbasis für diese Untersuchung stellt eine Datenbank aller Schrittmacher- und ICD-Implantationen am Universitätsklinikum Lübeck ab 1990 (Microsoft Excel Version 2000) dar, deren Modifikation und Erweiterung um klinische Daten der Patienten zur Analyse von Hämotominzidenz und -prädiktion ein wesentlicher Bestandteil der vorliegenden Dissertationsschrift ist. Die zu analysierenden Parameter waren:

Name (anonymisiert), Geschlecht, Geburtsdatum, kardiale Begleiterkrankungen, linksventrikuläre Pumpfunktion in der Routineechokardiographie, Antikoagulation prä- und perioperativ, Implantationsdatum, Operateur, Beschreibung des Aggregates, Modus, Vorhof- und Ventrikel-elektrode, Aggregatwechsel, Elektrodenrevision, Operationsdauer, Hämatomentwicklung, hämatom-assoziiertes Re-Eingriff, Embolien und Tod innerhalb der ersten 3 Monate nach Implantation.

Analysiert wurden 3164 konsekutive Operationen, die in der Zeit von 1990 bis 2002 am Universitätsklinikum Lübeck durchgeführt wurden. Das durchschnittliche Patientenalter betrug zum Zeitpunkt der Schrittmacherimplantation  $72,7 \pm 12,1$  und bei Defibrillatorimplantation  $62,5 \pm 11,0$  (Tabelle 1). 58% der Patienten waren männlichen Geschlechtes. Die klinischen Charakteristika der Patienten veranschaulicht Tabelle 2. Bei Patienten mit Defibrillatoren war der Anteil der Patienten mit koronarer Herzerkrankung und linksventrikulärer Funktionsstörung höher als bei Schrittmacherpatienten, die Implantation erfolgte auch überwiegend bei jüngeren und männlichen Patienten. Vorhofflimmern war bei 35% der Patienten bekannt, 6% hatten im Vorfeld einen Klappenersatz erhalten. Patienten mit präoperativer Thrombozythopenie unter 150/nl wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Von insgesamt 2312 durchgeführten Schrittmacher-Erstimplantationen entfielen 49% auf Zweikammer-, 32% auf Einkammer- und 18% auf Ein-Elektroden-VDD-Schrittmachersysteme.

Aggregatwechsel wurden sowohl bei Einkammersystemen als auch bei Zweikammersystemen ungefähr gleich häufig vorgenommen. Der Anteil der Revisionsoperationen betrug 3,4% bei Zweikammer- und 1,3% bei Einkammersystemen.

Kardioverter-Defibrillatoren wurden zu 76% als Einkammersysteme und zu 24% als Zweikammersysteme implantiert. Entsprechend waren die Aggregatwechsel bei den Einkammersystemen ca. doppelt so häufig (20 vs. 10,4%), die durchgeführten Revisionsoperationen aber geringer (4,7 vs. 7,4%).

## 2.2 Schrittmachersysteme und Implantationsindikationen

Eine einheitliche Bezeichnung der Detektions- und Stimulationsmodi ist aufgrund der Vielzahl an Schrittmachermodellen seit 1974 als so genannter NBC Code gebräuchlich, der mittlerweile auf fünf Positionen erweitert und 2002 neu aufgelegt wurde.

NBC Code von 2002:

Position	I Stimulierte Kammer	II Steuernde Kammer	III Steuerungsart	IV Programmierbarkeit / Frequenzanpassung	V Linksatriale bzw. ventrikuläre Stimulation
	<b>0</b> keine	<b>0</b> keine	<b>0</b> keine	<b>0</b> keine	<b>0</b> keine
	<b>A</b> Atrium	<b>A</b> Atrium	<b>T</b> Getriggert	<b>P</b> Einfach Programmierbar	<b>A</b> Atrium
	<b>V</b> Ventrikel	<b>V</b> Ventrikel	<b>I</b> Inhibiert	<b>M</b> Multiprogrammierbar	<b>V</b> Ventrikel
	<b>D</b> Atrium und Ventrikel	<b>D</b> Atrium und Ventrikel	<b>D</b> Getriggert und inhibiert	<b>C</b> Dialogfähig	<b>D</b> Atrium und Ventrikel
				<b>R</b> Frequenzanpassung	



Der erste Buchstabe bezeichnet den Stimulationsort und der zweite den Ort der Signalwahrnehmung. Dabei werden folgende Symbole verwendet: A = Atrium, V = Ventrikel, D = Atrium und Ventrikel. Zur Charakterisierung der Betriebsart wird der dritte Buchstabe verwendet: T = getriggert, I = inhibiert, D = kombiniert getriggert und inhibiert. Der vierte Buchstabe gibt Informationen über die Programmierbarkeit, während der fünfte antitachyarrhythmische Funktionen bei eventuell vorhandener zusätzlicher Sonde im linken Vorhof oder Ventrikel bezeichnet (Stimulation und Schock, integrierter Defibrillator).

Es wird zwischen Ein- und Zweikammersystemen unterschieden. Bei Schrittmachern mit einer Elektrode liegt die Elektrodenspitze, je nach Grunderkrankung, entweder im rechten Vorhof oder in der rechten Herzkammer. Bei den Zweikammer-Herzschrittmachern liegt eine Elektrode in der rechten Herzkammer und eine zweite Elektrode im rechten Vorhof. Generell sollte sich die individuelle Auswahl des Systems an folgenden Grundsätzen orientieren: Der Vorhof sollte, soweit möglich, mit in die Signalwahrnehmung sowie Stimulation aufgrund einer Verbesserung der hämodynamischen Pumpfunktion des Herzens einbezogen werden; eine ventrikuläre Stimulation muss zu jedem Zeitpunkt gewährleistet sein; frequenzadapierte Systeme können bei Immobilität vernachlässigt werden. Die Auswahl des Schrittmachersystems richtet sich nach der Art der Herzrhythmusstörung: so kann bei Erkrankungen des Sinusknotens mit erhaltener AV-Überleitung ein atriales Einkammersystem (AAI) implantiert werden. Bei gestörter oder unsicherer AV-Überleitung, auch medikamentös bedingt, werden Zweikammersysteme gewählt.

Die Indikation zur Implantation von implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren (ICDs) wird gestellt bei:

- mindestens einer Episode von pulsloser ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern

- überlebtem plötzlichem Herztod

- rezidivierende ventrikulären Tachykardien

- prophylaktisch bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz, insb. in der chronischen Phase nach Myokardinfarkt

Die Therapie mit dem ICD kann eine hochenergetische Defibrillation, niedrigenergetische Kardioversion, Antitachykarde Stimulation und Schrittmacherstimulation beinhalten. Das primäre Ziel der Therapie eines AICD ist die Verhinderung des plötzlichen Herztodes durch eine automatische Erkennung und Terminierung lebensbedrohlicher hämodynamisch nicht tolerierter ventrikulärer Tachyarrhythmien. Im speziellen Fall kann zusätzlich auch die Terminierung hämodynamisch tolerierter Kammertachykardien (VT) mittels antitachykarder Stimulation (ATP) bzw. Cardioversion durch den Defibrillator sinnvoll sein. Der ICD beinhaltet einen Datenspeicher zur Aufzeichnung von Patientendaten, Therapieabgaben und Therapieaufzeichnungen (z.B. gespeicherte EKGs), elektrophysiologische Testparameter zur Verwendung von Arrhythmieüberwachung und -terminierung, Diagnosefunktionen und Feststellung des Ladezustandes der Batterie und weiterer umfassender Systemkontrolle des Generators. Nach neuesten Studien verbessert ein ICD bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ebenfalls die Prognose (35). Alternativ zur ICD Implantation kann bei hämodynamisch tolerierten ventrikulären Tachykardien bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung eine primär medikamentöse antiarrhythmische Therapie mit z.B. Amiodaron oder eine Katheter-Ablation erfolgen. Bei monomorphen Kammertachykardien ohne Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung ist ein ICD primär nicht indiziert und eine medikamentöse Therapie bzw. eine Katheter-Ablation angezeigt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Charakteristika	Schrittmacher	ICD	Kollektiv
Anzahl der Patienten	2792	372	3164
Durchschnittsalter $\pm$	72,7 $\pm$ 12,1 <sup>+</sup>	62,5 $\pm$ 11,0	71,5 $\pm$ 12,4
Männliches Geschlecht	54,3	82,3 *	57,6
Koronare Herzerkrankung [%]	50,0	71,0 *	52,5
Linksherzdekompensation [%]	26,8	96,0 *	34,9
Bekannter Klappenersatz [%]	06,6	04,0	06,3
Vorhofflimmern [%]	35,9 <sup>+</sup>	28,2	35,0
Thrombozyten < 150/nl*	-	-	169
links atrialer Thrombus [%] <sup>#</sup>	1,4	1,9	1,5
links ventrikulärer Thrombus [%]	0,4	5,6	1,0

\* signifikant höher in der Gruppe der Defibrillatorenimplantationen (p < 0,005)

<sup>+</sup> signifikant höher in der Gruppe der Schrittmacherimplantationen (p < 0,005)

<sup>#</sup> bestimmt mittels transösophagealer Echokardiographie bestehend aus 155 Patienten (4,9%)

Tabelle 2: Operationen und Systeme

	Erstimplantation	Schrittmacherwechsel	Elektrodenrevisionen
<i>Schrittmacher</i>	2312	416	64
Einkammersysteme	818	192	10
Ein-Elektroden VDD-Systeme	415	36	6
Zweikammersysteme	1079	188	48
<i>Defibrillator</i>	302	53	17
Einkammersysteme	230	46	11
Ein-Elektroden VDD-Systeme	5	-	1
Zweikammersysteme	67	7	5

## 2.3 Schrittmacherimplantation

Die Schrittmacherimplantationen wurden nach Klinikstandard durchgeführt, welcher sich innerhalb des analysierten Zeitintervalls nicht wesentlich veränderte. In Lokalanästhesie erfolgte ein links- oder rechtsseitiger infraclaviculärer Hautschnitt. Hiernach wurde im Bereich der Mohrenheim'schen Grube die V. cephalica dargestellt, inzidiert und die Elektrode(n) eingeführt. Bei 22,0% der Patienten mit Zweikammersystemen konnten beide Elektroden über die V. cephalica implantiert werden, bei 42,7% nur eine Elektrode. Bei Patienten mit Ein-Elektroden-VDD-Systemen betrug die Implantationsrate über V. cephalica 66,7%, bei Einkammersystemen 67,0%. Konnte die V. cephalica nicht dargestellt werden, war sie hypoplastisch oder zu klein, um bei Zweikammersystemen eine zweite Elektrode einzuführen, erfolgte die Punktion der V. subclavia unter radiologischer Kontrolle. Hiernach wurde über die Kanüle ein Führungsdraht eingebracht, die Kanüle zurückgezogen und eine Schleuse über den Draht in die V. subclavia vorgeschoben. Über diese Schleuse wurde dann die Elektrode eingebracht und die Schleuse hiernach gezogen (Seldinger-Technik). Bei Elektrodenrevisionen wurde generell der Zugangsweg über Punktion der V. subclavia gewählt. Insgesamt wurde bei 53,0% der Patienten unseres Kollektivs die V. subclavia punktiert. Die Kammerelektroden wurden im Untersuchungszeitraum überwiegend in den rechtsventrikulären Apex platziert, die Vorhof-Elektroden in das Herzohr oder an die laterale Wand des rechten Vorhofs. Die Schrittmacheranlage erfolgte überwiegend unter die Faszie der Musculus pectoralis. Bei 22 Patienten (0,8%) wurde aufgrund anatomischer Gegebenheiten, zumeist gering ausgeprägtem subkutanem Fettgewebe, bereits stattgehabter Taschenperforationen oder drohender Generatorperforation eine Platzierung unter dem M. pectoralis maior durchgeführt. Bei Kardioverter-Defibrillatoren wurde das Aggregat im Untersuchungszeitraum ausschließlich unter den Musculus pectoralis platziert. Vor 1999 wurden dabei routinemäßig Vakuum-Drainagen, nach Redon, in die submuskuläre Tasche eingelegt und für 24 – 48 Stunden belassen. Nach 1999 erfolgte dies – wie im gesamten Beobachtungszeitraum bei der Schrittmacher-Implantation – nur noch individuell nach Maßgabe des Operateurs. Der Klinikstandard sah diese Maßnahme bei diffuser, durch lokale Maßnahmen nicht vollständig stillbarer Blutung aus dem Musculus pectoralis, dem Stichkanal nach

Subclaviapunktion oder bei unmittelbar nach der Operation notwendiger hochdosierter Antikoagulation in Kombination mit intraoperativ erhöhter Blutungsneigung vor. Weiterhin erfolgt perioperative eine prophylaktische antibiotische Therapie mit Cephalosporinen der ersten Generation, Ofloxacin oder Vancomycin: Die erste Gabe erfolgte unmittelbar prä-operativ, die Antibiose wurde nach Maßgabe des Operateurs für einen bis drei Tage fortgesetzt.

Die Erfahrungen der Operateure definierten wir über die Anzahl der Eingriffe, die der Operateur zum Zeitpunkt der auszuwertenden Operation bereits eigenständig durchgeführt hatte. Zur besseren Auswertung erfolgte eine Einteilung in 3 Gruppen: weniger als 50 Schrittmacherimplantationen als Level I, 50-100 als Level II und mehr als 100 Implantationen als Level III. Trotz der Tatsache, dass prinzipiell die gleichen Operateure Schrittmacher- und Defibrillatorimplantationen durchführten, wurde angesichts eines potentiell für die Hämatomentwicklung bedeutsamen Unterscheidungskriteriums, der Präparation einer subpectoralen Aggregattasche, der Erfahrungslevel für Defibrillatoroperationen gesondert gewertet. Wegen der insgesamt deutlich niedrigeren Implantationsrate entsprach bei den Defibrillatorenimplantationen Level I weniger als 25, Level II zwischen 25 und 50 und Level III mehr als 50 Implantationen.

## **2.4 Medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation**

Eine Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer wurde präoperativ generell nicht abgesetzt. Ca. 40% der Patienten erhielten daher zum Zeitpunkt der Operation Acetylsalicylsäure (ASS).

Tabelle 3a: Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

Therapie	Schrittmacher (n = 2792)	ICD (n = 372)	Kollektiv (n = 3164)
<i>Thrombozytenaggregationshemmende Therapie [%]</i>	43,1 <sup>+</sup>	33,3	41,9
Nur Acetylsalicylsäure (ASA) [%]	41,4 <sup>+</sup>	31,7	40,3
Nur Ticlopidin / Clopidogrel [%]	00,9	01,1	00,9
ASA + Ticlopidin / Clopidogrel [%]	00,8	00,5	00,7
<i>Phenprocoumon [%]</i>	30,3	58,3 <sup>*</sup>	33,6
ASA + Phenprocoumon [%]	01,1 <sup>+</sup>	0	01,0

\* signifikant höher in der Gruppe der ICD Implantationen ( $p < 0,05$ )

<sup>+</sup> signifikant in der Gruppe der Schrittmacherimplantationen ( $p < 0,05$ )

Eine Monotherapie mit Thienopyridinen wie Ticlopidin oder Clopidogrel war im Beobachtungszeitraum selten ( $< 1\%$  der Patienten). Bei 23 Patienten ( $< 1\%$  der Patienten) erfolgte aufgrund einer stattgehabten koronaren Stentimplantation eine kombinierte Therapie mit ASS und einem Thienopyridin. 30 Patienten (1%) erhielten eine Kombination aus ASS und einer oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon.

Eine Thromboseprophylaxe wurde im Untersuchungszeitraum nach folgenden Schemata durchgeführt: 1170 Patienten erhielten subkutan niedermolekulares Heparin (LMWH, Dalteparin 2500 I.E oder Enoxaparin 20 mg), 880 Patienten subkutan unfraktioniertes Heparin verteilt über 2 –3 Dosen am Tag (UFH, 10000 – 15000 I.E./d) und 45 Patienten eine kontinuierliche Infusion von Heparin (400-600 I.E./h).

Tabelle 3b: Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

Therapie	Schrittmacher (n = 2792)	ICD (n = 372)	Kollektiv (n = 3164)
<i>Niedrig dosierte Heparinisierung [%] mit</i>	84,3 <sup>+</sup>	70,0	82,6
Intravenösem Heparin [%]	02,0	13,6*	03,4
Subcutanem unfraktioniertem Heparin (UFH) [%]	36,4 <sup>+</sup>	19,4	34,4
Subcutanem niedermolekularem Heparin [%]	45,9 <sup>+</sup>	37,0	44,8

\* signifikant höher in der Gruppe der ICD Implantationen ( $p < 0,05$ )

<sup>+</sup> signifikant in der Gruppe der Schrittmacherimplantationen ( $p < 0,05$ )

Die Thromboseprophylaxe mit subcutanem unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (LMWH) erfolgte am Abend vor der Implantation und endete zum Zeitpunkt der Mobilisation des Patienten, üblicherweise am Morgen nach der Operation. Eine Infusionstherapie mit Heparin wurde zur Thromboseprophylaxe nur bei intensiv-pflichtigen Patienten durchgeführt.

Die 765 Patienten, die ausschließlich eine Thromboseprophylaxe und keine Thrombozytenaggregationshemmung erhielten, dienten als Kontrollgruppe, um das relative Blutungsrisiko der verschiedenen Verfahren zur Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulationstherapie zu kalkulieren.

Die Studie untersuchte 1069 Patienten, die einer chronischen oralen Antikoagulation bedurften. Gründe hierfür waren bei 171 Patienten ein Zustand nach Herzklappenersatz, bei 719 atriale Tachyarrhythmien, zumeist Vorhofflimmern, bei 153 eine schwere linksventrikuläre Funktionsstörung bei Sinusrhythmus, und bei 26 Patienten die Anamnese venöser Thrombosen oder stattgehabter Lungenembolien.

Bei diesen Patienten wurde die Behandlung mit Phenprocoumon ein bis fünf Tage vor der Implantation pausiert und bei einem INR  $< 2,0$  durch eine Heparintherapie ersetzt. Präoperativ erhielten somit 838 Patienten (12,1%) eine kontinuierliche Heparin-Infusionstherapie, 206 niedermolekulares (3,1%) und 25 unfraktioniertes Heparin (0,5%). Im Fall einer zügig notwendigen Implantation wurde der INR

durch eine orale oder intravenöse Applikation von Vitamin K angehoben. Für die Durchführung einer Schrittmacher- oder Defibrillatoroperation wurde jeweils ein INR-Wert < 1,5 gefordert. Eine intravenöse Heparinisierung wurde dann ca. 3 Stunden vor Implantationsbeginn beendet, die subkutane Gabe von unfraktioniertem Heparin ca. 8 Stunden und die von niedermolekularem Heparin ca. 12 Stunden vor Operation terminiert.

Tabelle 3c: Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

hochdosiert heparinisiert mit:	Schrittmacher (n = 2792)	ICD (n = 372)	Kollektiv (n = 3164)
intravenösem Heparin [%]	12,1	24,7 *	13,6
subcutanem unfraktioniertem Heparin (UFH) [%]	00,5	0	00,4
subcutanem niedermolekularem Heparin (LMWH) [%]	03,1	5,3*	03,4

\*\* signifikant höher in der Gruppe der ICD Implantationen ( $p < 0,05$ )

\* signifikant in der Gruppe der Schrittmacherimplantationen ( $p < 0,05$ )

Bei Patienten mit chronischer Antikoagulation wurde nach der Implantation nach drei unterschiedlichen, institutionell festgelegten Strategien verfahren:

1. Einleitung einer wirksamen Antikoagulation unmittelbar nach der Operation über eine Bolusgabe von 2500 bis 5000 I.U. Heparin mit anschließender kontinuierlicher Heparininfusion. Angestrebt wurde eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) von 40 bis 60 Sekunden. Dieses Schema wurde routinemäßig bei Patienten mit künstlichen Mitralklappe (n = 32) angewandt.

2. Etablierung einer wirksamen Antikoagulation innerhalb der ersten 12 Stunden nach Implantation entweder mittels Heparininfusion ohne Bolusgabe (800-1200 I.E./h) mit einer Ziel-APTT von 40-60 Sekunden (n = 118), einer zweimalig am Tag durchgeführten subkutanen Gabe von unfraktioniertem Heparin (12,500 I.E., n = 2) oder von niedermolekularem Heparin (1mg/kg, n = 5). Diese Strategie wurde bei 88 Patienten mit Aortenklappen, bei 33 Patienten mit atrialen Tachyarrhythmien und einem sehr hohen Risiko für einen Schlaganfall (bereits stattgehabter Schlaganfall oder Elektrokardioversion innerhalb der letzten 3



Wochen vor Implantation) und bei 4 Patienten mit vorbekannten ( $\leq 6$  Monate vor Implantation) oder rezidivierenden venösen Thrombembolien durchgeführt.

3. Bei Patienten mit erhöhtem Embolierisiko, die nicht zu einer der zwei oben genannten Gruppen gehörten, war das Antikoagulationsregime der individuellen Entscheidung des Operateurs vorbehalten. Empfohlen wurde eine Heparinisierung der Patienten in Thromboseprophylaxedosis für ein bis fünf Tage nach Maßgabe des Operateurs (im Mittel über 3,3 Tage). Die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon wurde entweder unter einer hoch- ( $n = 401$ ) oder niedrigdosierten ( $n = 482$ ) Heparinisierung begonnen; auch diese Entscheidung war dem Operateur freigestellt. In diese Gruppe fielen im wesentlichen Patienten mit atrialen Tachyarrhythmien ( $n = 720$ ), schwerer linksventrikulärer Funktionsstörung bei Sinusrhythmus ( $n = 163$ ) oder anderweitiger Risikokonstellationen für arterielle oder venöse Thrombembolien ( $n = 163$ ).

## **2.5 Definition von intraoperativen Blutungen, Hämatomen und anderen ungünstigen Ereignissen**

Eine *intraoperative Blutung* wurde als anhaltende, von Gefäßen, Muskel oder Subkutangewebe ausgehende, diffuse Blutung definiert, die nicht durch chirurgische Interventionen einschließlich lokaler Therapie mit Hämostatika gestillt werden konnte und zu einer nicht-elektiven Anlage einer Redondrainage führte. Als *Taschenhämatom* wurden postoperative Einblutungen in die subkutane oder muskuläre Schrittmacher- bzw. ICD-Tasche gewertet, die zu einer sicht- oder tastbaren Anschwellung führten. Als *schwerwiegendes Taschenhämatom* wurde Einblutungen gewertet, die zu starkem Schmerz, verlängertem Krankenhausaufenthalt oder einer Revisionsoperation führten. Die Risikokalkulation erfolgte für den kombinierten Endpunkt einer Taschenblutung, der das Auftreten von intraoperativen Blutungen oder Taschenhämatomen im Sinne der oben genannten Definitionen vereinigte. Weiterhin wurden Mortalität, die Entwicklung von Schlaganfällen, tiefen Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, cerebralen oder anderen massiven Einblutungen innerhalb der ersten 4 Wochen nach Implantation

sowie die Inzidenz von frühen Taschenperforationen und Infektionen innerhalb der ersten drei Monate nach Implantation erfasst und analysiert.

## 2.6 Statistik

Die Datenbank wurde mittels SPSS, Windows Version 11.0.1, statistisch ausgewertet. Messwerte wurden generell als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Für Mittelwertvergleiche von normal verteilten, kontinuierlichen Messwerten wurde der Student t-Test angewandt; die statistische Verteilung von Parametern, die dieser Charakteristik nicht entsprachen, mit dem Mann-Whitney-U-Test. Häufigkeitsvergleiche wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder in Untergruppen mit  $n \leq 4$  mittels Fisher-Exact-Test durchgeführt. Hierbei wurde das Risiko für eine Taschenblutung bei bestimmten Befundkonstellationen als univariate Hazard-Ratio mit 95%igen Konfidenzintervall im Vergleich zum Restkollektiv angegeben. Der Einfluss der verschiedenen Strategien zur Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation wurden als univariate Hazard-Ratio bezogen auf die oben definierte Kontrollgruppe mit ausschließlicher Thromboseprophylaxe kalkuliert. Es wurde für die Endpunkte Tascheneinblutung und Reoperation aufgrund eines Taschenhämatoms eine stufenweise multiple logistische Regressionsanalyse durchgeführt, in die klinische Faktoren, Operationscharakteristika und die verschiedenen Strategien der Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation eingingen und hieraus der unabhängig prädiktive Wert einzelner Faktoren für das Auftreten eines der beiden Endpunkte als Hazard-Ratio mit 95%igen Konfidenzintervall angegeben. Ein p-Wert  $< 0,05$  bzw. ein Hazard-Ratio, dessen Konfidenzintervallgrenzen einheitlich den Wert 1 unter- bzw. überschritten, wurde als signifikant angesehen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Inzidenz der Taschenblutungen

Taschenblutungen wurden bei insgesamt 4,9% der Patienten beobachtet. Die Blutungsneigung bei Patienten mit implantierten Defibrillatoren war verglichen mit Patienten nach Schrittmacherimplantation tendenziell erhöht (Tabelle 4;  $p = 0,08$ ). In 99,4% der Fälle entwickelte sich die Taschenblutung innerhalb der ersten Woche nach Implantation; hierdurch verlängerte sich der stationäre Aufenthalt bei 46 Patienten (1,5%), weitere 17 Patienten (0,5%) wurden nach bereits stattgehabter Entlassung wieder stationär aufgenommen. Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt verlängerte sich somit um im Mittel 2,8 Tage (95% C.I. 1,5-4,1) verglichen mit Patienten ohne Taschenblutungen. Bei Patienten mit Hämatomen war der Abfall des Hämoglobin mit  $16 \pm 15$  g/l höher als bei Patienten ohne Taschenblutungen  $4 \pm 5$  g/l ( $p < 0,001$ ). Eine Bluttransfusion wurde bei 11 Patienten notwendig (0,3% der Studienpopulation).

Die Ausbildung von Hämatomen nach Schrittmacherimplantation war in der Zeit nach 1995 höher als in den Jahren zuvor: 5,6% gegenüber 3,0%,  $p = 0,002$ . Innerhalb des Zeitraums von 1995 bis 2002 zeigte sich allerdings keine signifikante Änderung der jährlichen Hämatomrate. Der Anstieg ab 1995 ist mit der Einführung der Thienopyridine (bei 2,6% der Schrittmacher/ ICD Patienten vs. 0,1% vor 1995,  $p < 0,001$ ) und einem vermehrten Gebrauch niedermolekularen Heparins assoziiert. Die Inzidenz einer perioperativen hochdosierten Heparinisierung (16,1% vs. 17,7%,  $p = 0,29$ ) und postoperativen oralen Antikoagulation (30,1% vs. 30,6%,  $p = 0,76$ ) unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Zeiträumen, ebenfalls nicht die Charakteristika der Patienten und die mittlere Erfahrung der Operateure.

Die Inzidenz an Infektionen und Taschenerosionen im Gesamtkollektiv lag bei 0,28%. Mit ca. 1% zeigte sich bei der Implantation von Defibrillatoren ein signifikant erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Taschenerosionen oder Infektionen als bei Patienten nach Schrittmacherimplantation (0,18%).

Tabelle 4: Taschenblutungen und andere Komplikationen:

	Schrittmacher (n=2792)	ICD (n = 372)	Kollektiv (n = 3164)
Ernste intraoperative Blutungen [%]	0,25	0,81	0,32
Entwicklung postoperativer Hämatoome	4,41	5,91	4,58
Taschenhämatoome [%]	4,66	6,72	4,90
Schwerwiegende Taschenhämatoome [%]	2,11	2,96	2,21
Operativ revisionspflichtige Taschenblutungen [%]	1,00	0,81	0,98
Taschenerosionen oder Infektionen [%]	0,18	1,08*	0,28
Ischämischer Schlaganfall [%]	0,18	0,00	0,16
Verdacht auf kardial-embolischen Schlaganfall [%]	0,14	0,00	0,13
Tiefe Beinvenenthrombose / Lungenembolie [%]	0,43	0,54	0,44
Gesamtmortalität [%]	0,14	0,27	0,16

\*signifikant höher in der Defibrillator Gruppe ( $p < 0,05$ )

### 3.2 Patientencharakteristika

In der univariaten Analyse (Tabelle 5) zeigte sich eine erhöhte Rate an Taschenblutungen bei Patienten nach Herzklappenersatz (12,3%, HR = 2,51), gefolgt von Patienten mit atrialen Tachyarrhythmien (7,7%, HR = 1,57) und mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (6,7%, HR 1,37). Eine signifikante Assoziation von Taschenblutungen mit der Anamnese einer koronaren Herzerkrankung, Geschlecht und Alter der Patienten bestand nicht. Nach statistischer Korrektur um Operationscharakteristika, Thrombozyten-

aggregationshemmung und Antikoagulationsregime in der multivariaten Regressionsanalyse war allerdings kein klinischer Faktor unabhängig prädiktiv für das Auftreten einer Tascheneinblutung (Abb. 2).

Tabelle 5a: Risikofaktoren für die Ausbildung von Taschenblutungen (univariate Analyse)

Patientencharakteristika	n	Blutungsinzidenz	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall
Patientenalter > 74 Jahre	1441	5,5%	1,05	0,75 – 1,45
Männliches Geschlecht	1823	4,6%	0,94	0,68 – 1,30
Koronare Herzerkrankung	1661	6,0%	1,23	0,89 – 1,71
reduzierte LV Funktion	1104	6,7%	1,37	0,99 – 1,90
Kunstklappen	198	12,3%	2,51	1,55 – 4,07
Vorhofflimmern	1107	7,7%	1,57	1,13 – 2,17
Thrombozyten < 150/nl*	169	5,3%	1,10	0,55 – 2,19

### 3.3 Bedeutung operativer Charakteristika und Erfahrung des Operateurs

Verglichen mit den Blutungskomplikationen bei Erstimplantation oder Aggregatwechsel infolge Batterieerschöpfung zeigte sich bei Patienten mit Generator- und Elektrodenrevision eine tendenziell höhere Wahrscheinlichkeit für Tascheneinblutungen ( $p = 0,14$ , Tabelle 5). Weiterhin stieg das Risiko für Blutungen bei submuskulärer Positionierung des Generators gegenüber einer subkutanen Implantation ( $p = 0,06$ ). Der routinemäßige Gebrauch von Redon-Drainagen bei Defibrillatorimplantation reduzierte die Rate an Taschenblutungen nicht signifikant (6,1% vs. 7,1%,  $p = 0,86$  in der Patientengruppe ohne prophylaktische Anlage einer Saugdrainage), verzögerte aber das Auftreten des Hämatoms. Die Notwendigkeit einer Punktion der Vena subclavia korreliert mit einem erhöhten Blutungsrisiko, besonders bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion und postoperativer hochdosierter Heparinisierung:

12,1% gegenüber 6,0% bei Einführung aller Elektroden über die V. cephalica bei Patienten mit vergleichbarer Risikokonstellation ( $p = 0,04$ ).

Tabelle 5b: Risikofaktoren für die Entwicklung von Taschenhämatomen (univariate Analyse)

Implantation	n	Blutungshäufigkeit	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall
Generatorwechsel	469	5,5%	1,17	0,76 – 1,80
Generator /- Elektrodenrevision	81	9,9%	1,88	0,85 – 4,14
submuskuläre Tasche	394	7,1%	1,45	0,94 – 2,24
Punktion der V. subclavia	1677	6,6%	1,35	0,97 – 1,88
Implantation von zwei oder mehr Elektroden	1595	5,6%	1,14	0,83 – 1,58

Die Erfahrung des Operateurs beeinflusste unabhängig die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von Taschenblutungen (Tabelle 5c, Abb. 1). Bei einem Erfahrungswert von weniger als 50 Operationen stieg die Inzidenz an Taschenblutungen merklich an ( $HR = 1,75$ ), während bei Operateuren mit mehr als 100 durchgeführten Operationen die Wahrscheinlichkeit ( $HR = 0,61$ ) deutlich sank.

Tabelle 5c: Risikofaktoren für die Entwicklung von Taschenhämatomen (univariate Analyse)

Erfahrung der Operateurs	n	Blutungshäufigkeit	hazard ratio	95% Konfidenzintervall
Erfahrungsgrad < 50	540	8,6%	1,75	1,20 – 2,53
Erfahrungsgrad 50 – 100	987	5,6%	1,15	0,82 – 1,62
Erfahrungsgrad > 100	1637	3,0%	0,61	0,44 – 0,84

### 3.4 Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulationsstrategie

Bei 765 Patienten, die ausschließlich eine perioperative Thromboseprophylaxe mit niedrig dosierten Heparinen erhielten, zeigte sich eine Blutungsrate von 2,5% (Tabelle 6). Eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure ließ im Vergleich hierzu das Risiko für die Ausbildung von Taschenhämatomen nach Schrittmacherimplantation (2,9% zu 2,4%,  $p = 0,57$ ) wie auch nach Defibrillatorimplantation (4,3% vs. 3,7%,  $p = 0,68$ ) nicht signifikant ansteigen, zudem bestanden keine Unterschiede zwischen Patienten, welche 100mg oder 300mg ASS am Tag erhielten (3,1% vs. 3,6%,  $p = 0,88$ ). Dies galt nicht in gleicher Weise für eine Monotherapie mit Thienopyridinen; hier zeigte sich eine deutliche höhere Inzidenz für die Ausbildung von Taschenhämatomen (6,7%, HR = 2,81). Eine Kombinationstherapie aus ASA und Phenprocoumon ließ das Blutungsrisiko weiter auf 10% ansteigen, die kombinierte Therapie aus ASA und Thienopyridinen sogar auf 21,7% (HR = 10,91). Patienten, die auf eine orale Antikoagulation angewiesen waren, zeigten ebenfalls eine erhöhte Blutungsneigung (7,6%, HR = 3,22, Tabelle 6). Allerdings entwickelten 75 von 78 Patienten ein Taschenhämatom in der Zeit, in welcher unter hochdosierter Heparinisierung die Marcumarisierung eingeschlichen wurde, obwohl die INR noch kleiner 2,0 war (96,2%). Zu einem späteren Zeitpunkt konnte unter der Antikoagulation keine signifikant erhöhte Blutungsrate verzeichnet werden. Die Einleitung einer oralen Antikoagulation unter niedrigdosierter Heparinisierung reduzierte im Vergleich hierzu die Inzidenz von Taschenblutungen auf 2,9%. Diese Rate unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe, aber erheblich von Patienten, bei denen die Marcumarisierung unter perioperativ hochdosierter Heparinisierung reetabliert wurde (11,6%,  $p < 0,001$ ). Patienten, die unmittelbar nach der Implantation einen Heparinbolus erhielten, zeigten einen weiteren Anstieg der Hämatomrate (28,1%) im Vergleich zu Patienten, bei welchen eine hochdosierte Heparinisierung 12 Stunden oder später nach Implantation erfolgte (11,4%,  $p = 0,01$ ).

Bei hochdosierter Gabe von niedermolekularen Heparinen war die Hämatomrate höher als unter PTT-Gesteuerter intravenöser Gabe von unfraktioniertem Heparin; dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (16,1% vs. 11,6%,  $p = 0,29$ ). Eine Überdosierung bei intravenöser Heparinisierung mit APTT- Werten  $>$

100 sek. konnte bei 17% der Patienten als potentielle Ursache der Hämatomentwicklung nachgewiesen werden. Bis zum fünften Tag nach Implantation war eine deutliche zeitliche Korrelation zwischen dem Beginn einer hochdosierten Heparinisierung und der Ausbildung von Taschenhämatomen innerhalb der nächsten 48 Stunden zu beobachten ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ).

Mittels multipler logistischer Regressionanalyse, in die die klinische Faktoren, Operationscharakteristika und die verschiedenen Strategien der Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation eingingen, wurden unabhängig prädiktive Werte für die Ausbildung von Taschenhämatomen ermittelt: eine hochdosierte, PTT-adjustierte Heparinisierung, die Kombinationstherapie aus ASS und Thienopyridinen und die geringe Erfahrung des Operateurs (Abb. 1).



Tabelle 6: Einfluss einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie und Antikoagulation auf die Ausbildung von Taschenhämatomen. Die Blutungsrate perioperativ niedrig dosierter Patienten wurde für die Kalkulation als Referenz verwendet.

	n	Blutungsrate [%]	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall
Niedrig dosiert Heparin (Referenzgruppe)	765	2,5%	1,00	
Monotherapie mit ASS	1275	3,1%	1,27	0,73 – 02,21
Monotherapie mit Ticlopidin / Clopidogrel	30	6,7%	2,81	0,62 – 12,63
Kombinationstherapie mit ASS + Ticlopidin / Clopidogrel	23	21,7%	10,91	3,67 – 32,45
Phenprocoumon	1033	7,6%	3,22	1,93 – 5,36
-ersetzt durch hochdosierte Heparinisierung	551	11,6%	5,16	3,05 – 8,72
-ersetzt durch niedrigdosierte Heparinisierung	482	2,9%	1,17	0,58 – 2,37
ASS + Phenprocoumon	30	10,0%	4,36	1,22 – 15,64
Hochdosierte Heparinisierung	576	12,2%	5,43	3,23 – 9,13
Mit intravenösem Heparin	458	11,6%	5,14	3,00 – 08,80
Mit unfraktioniertem Heparin s.c.	25	8,0%	03,41	0,75 – 15,53
Mit niedermolekularem Heparin s.c.	93	16,1%	07,75	3,69 – 15,45

### 3.5 Operative Revision von Taschenhämatomen

45% der Taschenhämatome wurden nach den Kriterien der Studie als schwerwiegend klassifiziert; dies entspricht einem Anteil von 2.2% der Patienten des Gesamtkollektives. Operative Revisionen waren bei 44% der schwerwiegenden Taschenhämatome notwendig, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen Schrittmacher- und Defibrillatorimplantationen bestand.

Gründe für eine operative Revision waren persistierende Schmerzen bei 17 Patienten (54,8%), eine drohende Perforation oder Persistenz eines erheblich raumfordernden Taschenhämatomes bei 11 (35,5%) und eine fehlende Abgrenzbarkeit zu einer - intraoperativ jeweils nicht bestätigten - Tascheninfektion bei 3 Patienten (9,7%).

Die Revisionsrate betrug bei Patienten der Kontrollgruppe 0,3%. Eine Monotherapie mit ASS ließ die Revisionsrate nur unwesentlich auf 0,5% (n.s.) ansteigen, eine Monotherapie mit Thienopyridinen auf 3,3% ( $p = 0,007$ ) und eine Kombination beider Medikamente sogar auf 8,7% ( $p < 0,001$ ). Eine hochdosierte Heparinisierung erhöhte das Risiko für eine Re-Operation auf 3,0% ( $p < 0,001$ ). In einer multivariaten Analyse waren – wie auch bereits für das Auftreten von Taschenblutungen insgesamt – die Kombinationstherapie aus ASS und Thienopyridinen, eine hoch dosierte Heparinisierung und die geringe Erfahrung des Operateurs unabhängig prädiktiv für eine operative Hämatomrevision (Abb. 2).

### **3.6 Weitere ungünstige Ereignisse**

Innerhalb der ersten 28 Tage nach Implantation kam es bei fünf Patienten (0.16%) zu einem ischämisch bedingten Schlaganfall. Bei Patienten, bei denen aufgrund von atrialen Tachyarrhythmien präoperativ eine orale Antikoagulation bestanden hatte, war die Schlaganfallinzidenz unabhängig davon, ob perioperativ eine niedrig- oder hochdosierte Heparinisierung durchgeführt wurde (0,18% vs. 0,21%,  $p = 0,91$ ).

Es trat keine Embolie bei Patienten mit präoperativ bekanntem links atrialem oder ventrikulärem Thrombus auf; diese Patienten wurden allerdings perioperativ hochdosiert intravenös heparinisiert. Bei 6 Patienten des Patientenkollektives entwickelte sich eine tiefe Beinvenenthrombose, in deren Folge ein Patient eine Lungenembolie erlitt (0,03%). Weitere 8 Patienten entwickelten eine symptomatische Thrombose der Vena subclavia auf der Seite der Elektrodenimplantation (0,25%). Die Inzidenz für venöse Thrombosen war bei Patienten mit einer hochdosierten Antikoagulation signifikant reduziert im Vergleich zu niedrig dosierten (0,09 vs. 0,60%,  $p = 0,04$ ). Abgesehen von der

Entwicklung von Taschenhämatomen wurden innerhalb des ersten Monats nach Implantation keine relevante Blutung beobachtet. Innerhalb der ersten 3 Monate nach Implantation kam es bei 9 Patienten zu Taschenerosionen bzw. -infektionen, überwiegend nach Defibrillatorimplantation. Die Inzidenz der Taschenerosionen bzw. -infektionen zeigte keine signifikante Assoziation mit der Entwicklung von Taschenhämatomen (0,6 vs. 0,3%,  $p = 0,36$ ). Die Gesamtmortalität der ersten 3 Monate betrug 0,16%.

## 4. Diskussion

Die Entwicklung von Taschenhämatomen nach Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation verlängert den stationären Krankenhausaufenthalt, führt zu operativen Revisionen, kann für den Patienten mit erheblichen Schmerzen verbunden sein und erhöht die Kosten für eine Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation (6). Durch die Analyse einer großen Kohorte von mehr als 3000 konsekutiven Patienten waren wir in der Lage, unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung von Taschenhämatomen zu bestimmen: eine hochdosierte postoperative Heparinisierung, eine kombinierte Behandlung mit Acetylsalicylsäure und Thienopyridinen und die Erfahrung des Operateurs.

### 4.1 Häufigkeit von Taschenblutungen und Patientencharakteristika

In unserer Studie war die Entwicklung von Taschenhämatomen mit einer Inzidenz von 4,9% eine relativ häufig beobachtete Frühkomplikation nach Herzschrittmacher- bzw. Defibrillatorimplantation. Da in bisherigen Studien wie auch im aktuellen Implantationsregister der Bundesstelle für Qualitätssicherung nur die Häufigkeiten von revisionspflichtigen Hämatomen angegeben werden (1,3%), lässt sich diese Inzidenz, die erheblich auch von der Hämatomdefinition abhängig ist, nur schwierig einordnen. Unsere Rate von operativ revisionspflichtigen Hämatomen lag mit 1% etwas höher als das Mittel der bislang beschriebenen Inzidenzen (1, 2, 7, 8). Dies könnte darauf beruhen, dass über 12% unserer Patienten eine hochdosierte Heparinisierung unmittelbar postoperativ oder noch innerhalb der ersten Tage nach Implantation erhielten. Bei diesen Patienten beobachteten wir eine 12%ige Inzidenz von Taschenblutungen, die wiederum vergleichbar mit einer kleineren randomisierten Studie ist, in der sich eine 20%ige Taschenhämatomrate bei Patienten zeigte, die hochdosiert intravenöses Heparin innerhalb von 6 bzw. 24 Stunden nach Schrittmacher- oder Defibrillator-Implantation erhielten (3). In unserer Studie war die hochdosierte Heparinisierung

einer der bedeutsamsten Risikofaktoren sowohl für die Entwicklung von Taschenhämatomen als auch für die Notwendigkeit zur operativen Revision eines Hämatoms. Patientenalter, Geschlecht oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen beeinflussten die Blutungsrate hingegen nicht signifikant.

Eine erhöhte Frühinfektionsrate bei Patienten mit Taschenhämatom konnte innerhalb der ersten 3 Monate nach Operation nicht nachgewiesen werden. Dies könnte auch auf eine konsequente perioperative Antibiotikaphylaxe an unserer Institution zurückzuführen sein (26).

## **4.2 Auswirkungen der Antikoagulationsstrategie**

Bei zahlreichen Patienten, die sich einer Schrittmacherimplantation unterziehen, ist eine orale Antikoagulation indiziert. Die Empfehlungen für die Handhabung einer perioperativen Antikoagulation basieren derzeit eher auf Experten-Konsensus als auf wissenschaftlich fundierten Daten (9). Eine perioperative Fortführung der Antikoagulation bietet Schutz vor thrombembolischen Komplikationen, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Thrombembolierisiko wie zum Beispiel Kunstklappenträgern. Auf der anderen Seite ist die Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Operationsgebiet mit der eines thrombembolischen Ereignisses abzuwägen. Neben der Inzidenz an Ereignissen sind die klinischen Konsequenzen einer Thrombembolie gegenüber denen eines Taschenhämatoms abzuwägen. So ist z.B. das Risiko eines zerebrovaskulären Insultes bei Patienten mit mechanischer Aortenklappe bei Unterbrechen der Antikoagulation für einige Tage zwar gering, die Konsequenzen im Falle eines solchen Ereignisses aber schwerwiegend.

Der INR ist hier entscheidend bei Durchführen eines operativen Eingriffes. Generell wird zwischen einem so genannten Standardrisiko (operative Versorgung mit einem INR zwischen 2,0 und 3,0) und einem erhöhtem Risiko (INR zwischen 2,5 und 3,5) bezüglich thrombembolischer Komplikationen unterschieden. Das Thrombembolierisiko beeinflusst die Intensität der perioperativen Antikoagulation. Diese wird die aber bei der überwiegenden Mehrzahl der OPs nicht mittels

Marcumar, sondern mittels Heparin-gabe bei normalisiertem INR erfolgen; sie richtet sich zudem nach den bekannten Vorerkrankungen (42):

Standardrisiko	Erhöhtes Risiko
Vorhofflimmern	venöse Thrombembolien vor < als einem Monat
dilatative Kardiomyopathie	mechanischer Herzklappenersatz
Z.n. Myokardinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion	Vorhofflimmern mit Risikofaktoren
Sekundärprävention nach venöser Thrombembolie	Antiphospholipid-Antikörpersyndrom
kongestive Herzinsuffizienz	

Patienten mit frischen oder rezidivierenden venösen Thrombembolien haben ein erhöhtes Risiko für weitere thrombembolische Komplikationen nach operativen Eingriffen (10). Aus diesem Grund wurde hier nach Klinikstandard eine hochdosierte Heparinisierung bereits frühzeitig nach Implantation wieder aufgenommen. Ohne Zweifel benötigen auch Patienten mit künstlichen Herzklappen eine perioperative Antikoagulation. Üblicherweise wird hier die orale Antikoagulation beendet und durch eine hochdosierte Heparinisierung ersetzt, bei unserem Studienkollektiv zumeist in Form einer an die APTT des Patienten adjustierte intravenöse Gabe von unfraktioniertem Heparin. Hierbei besteht prinzipiell die Gefahr einer Überdosierung und damit eine relevante Ursache für das Auftreten von Tascheneinblutungen. Vergleichbar mit spärlichen Literaturangaben zur hochdosierten intravenösen Heparintherapie bei Schrittmacher- bzw. ICD-Implantation entwickelte sich bei immerhin 12% unserer Patienten unter dieser Form der Antikoagulation ein Hämatom. Die Annahme, dass eine Antikoagulation mittels subkutaner Gabe von niedermolekularem Heparin durch eine geringere Schwankung der Antikoagulationseffektivität die Blutungsneigung reduzieren könnte, konnte in unserer Studie nicht belegt werden. So zeigte sich bei Patienten mit körperrgewicht-adaptierter niedermolekularer Heparinisierung mit 16% eine tendenziell höhere Inzidenz an Taschenhämatomen als bei intravenöser Gabe unfraktionierten Heparins und somit sicherlich keine Überlegenheit dieser Antikoagulationsstrategie bezüglich der Vermeidung von

Taschenblutungen. Dieses Ergebnis korrespondiert mit zwei weiteren Studien, welche vergleichbare postinterventionelle Blutungsraten unter körperrgewichtsadaptierter subkutaner Applikation von Dalteparin und intravenöser Heparinisierung zeigten (11,12). Ein viel versprechendes Konzept scheint die Fortführung einer oralen Antikoagulation während des operativen Eingriffes der Schrittmacherimplantation zu sein: zwei jüngst veröffentlichte Studien zeigten kein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Hämatomen unter einer effektiven oralen Antikoagulation für Patienten, die sich einer Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation unterzogen (4,5). Allerdings kann aufgrund der geringen Anzahl der in diesen Studien untersuchten Patienten diese Strategie noch nicht generell empfohlen werden; in unserer Studie wurde ein solches Konzept nicht geprüft. Ein weiterer Hinweis hierfür allerdings ergibt sich aus zwei weiteren Studien über die Kataraktoperation, einen der häufigsten operativen Eingriffe, bei denen trotz erhöhter Gefahr von Blutungen im Bereich des Auges und der Orbita keine schwere Blutungskomplikationen mit Einschränkungen des Sehvermögens unter medikamentöser oraler Antikoagulation nachgewiesen werden konnten (36,37). Bei Patienten mit Vorhofflimmern wird empfohlen, die orale Antikoagulation für einige Tage zu unterbrechen und durch eine niedrigdosierte intravenöse oder subkutane Antikoagulation zu ersetzen (9). Bei unserem Patientenkollektiv führte diese Strategie zu einer 70%igen Reduktion der Blutungsrate verglichen mit Patienten, die postoperativ eine hochdosierte, an der APTT orientierte Heparinisierung erhielten, ohne dass das Risiko für arterielle Embolien signifikant anstieg. Das Risiko für arterielle Embolien bei nicht antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern variiert zwischen 4,5 und 12% im Jahr (13,14). Dies würde arithmetisch betrachtet bei Patienten nach Terminierung der Antikoagulation ein tägliches Risiko für die Ausbildung von Embolien von 0,012 bis 0,033% bedeuten. In unserer Studie traten arterielle Embolien bei zwei Patienten mit Vorhofflimmern und perioperativer niedrig dosierter Antikoagulation innerhalb des ersten Monats nach Implantation auf. Diese Anzahl ist deutlich höher als die aufgrund der o.g. Kalkulation erwartete, aber dennoch nicht signifikant unterschiedlich zu der Inzidenz von Schlaganfällen unter einer hochdosierten Antikoagulation. In Übereinstimmung mit der Meinung anderer Experten (9,10) scheint es daher möglich, eine orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer Schrittmachertherapie unterziehen, zu

unterbrechen, ohne postoperativ eine hochdosierte Heparinisierung einleiten zu müssen.

Bei größeren orthopädisch- chirurgischen Operationen wird der Einsatz einer Antikoagulation zum Schutz vor thrombembolischen Komplikationen kontrovers diskutiert: die präoperative Einleitung einer Antikoagulation mit LMWH führte zu einem Anstieg der Blutungsrate bei nicht verminderten Risiko auf Thrombembolien. Die postoperative Gabe hingegen scheint nach 6 h ohne erhöhtes Blutungsrisiko bei guter Wirksamkeit sinnvoll zu sein. Allerdings bedarf es noch weiterer aussagekräftiger Studien zur Bestimmung des optimalen Zeitpunktes einer postoperativen Antikoagulation (39).

Eine weitere Studie zeigte auf, dass bei dem verzögerten postoperativen Einsatz einer Antikoagulation das Risiko auf thrombembolische Komplikationen nicht weiter ansteigt, hingegen aber die Blutungsrate reduziert wird (40).

Grundsätzlich besteht für operierte und länger immobilisierte Patienten ein erhöhtes Thromboserisiko. Je nach Vorerkrankungen z.B. vorausgegangene Lungenembolien, Herzklappendefekte, Vorhofflimmern und dispositionellen Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht, Östrogenmedikation, Thrombozytosen oder Malignome muss Nutzen und Risiko einer Thromboseprophylaxe abgewogen werden. Chirurgische Patienten werden nach niedrigem (kleine operative Eingriffe ohne dispositionelle Risiken), mittlerem (längere Operationen mit dispositionellem Risiko) und hohem Thromboserisiko (große operative Eingriffe mit dispositionellen Risiken) eingeteilt. Die Indikation zur Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe sollte im Einzelfall in Abhängigkeit von der Schwere der Operation bzw. des Unfalls und patientenbezogenen, dispositionellen Risikofaktoren gestellt werden. Bei der Thromboseprophylaxe handelt es sich immer um eine ärztliche Individualentscheidung, bei der Nutzen und Risiko für den Patienten gegeneinander abgewogen werden müssen (10,38). Angesichts der häufig erheblichen Co-Morbidität der Patienten, der postoperativen Immobilisation und der prinzipiell guten Beherrschbarkeit von Nachblutungen erscheint uns die von uns geübte Praxis, Patienten nach Schrittmacher- bzw. ICD-Implantation in der Phase der Immobilisation prinzipiell mit einer medikamentösen Thromboseprophylaxe zu versehen, angemessen.



### 4.3 Thrombozytenaggregationshemmung

Ein hoher prozentualer Anteil der Patienten, die sich einer Schrittmacher- bzw. Defibrillatorimplantation unterziehen, erhalten thrombozytenaggregationshemmende Substanzen; in unserer Studie betrug der Anteil dieser Patienten 41,9%. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keinen einheitlichen Konsens wie perioperativ mit diesen Medikamenten verfahren werden sollte. Sowohl für die Schrittmacher- als auch für die Defibrillatorimplantation bestehen keine gesicherten Empfehlungen über ein perioperatives Fortführen oder Absetzen der thrombozytenaggregationshemmenden Medikamente. In Übereinstimmung mit dem aktuellen Vorgehen der meisten Gefäßchirurgen (18) wurde bei den von uns untersuchten Patienten eine indizierte thrombozytenaggregationshemmende Monotherapie routinemäßig perioperativ fortgeführt. Patienten, die eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure erhielten, zeigten kein höheres Risiko für die Entwicklung einer Taschenblutung als ein Kontrollkollektiv, das ausschließlich mit niedrig dosiertem Heparin zur Thromboseprophylaxe behandelt wurde. Dieses Ergebnis wird durch Resultate weiterer Studien bestätigt, die bei koronarer Bypasschirurgie (16,19) oder Zahnextraktionen (17,20) ebenfalls kein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer präoperativen Applikation von ASS zeigten. Im Hinblick auf die potentiellen kardiovaskulären Risiken einer perioperativen Pause der Behandlung mit Acetylsalicylsäure bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen (15) sollte diese Therapie bei Patienten, die sich einer Schrittmacher- oder Defibrillatoreimplantation unterziehen, nicht unterbrochen werden. Man sollte unter der Gabe von ASS neben der gewünschten inhibitorischen Wirkung auf die Cyclooxygenase und Synthese von Thromboxan A<sub>2</sub> die unerwünschte Hemmung der Prostacyclinsynthese und damit verbundenen gastrointestinalen Nebenwirkungen bedacht werden; diesem Pathomechanismus kann insbesondere durch potentiellen perioperativen Stress auch bei chronisch auf Thrombozytenaggregationshemmer eingestellten Patienten bedeutsam werden. Allerdings wurden in unserem Patientenkollektiv keine klinisch apparenten Ulkusblutungen beobachtet, was mutmaßlich auf das begrenzte Ausmaß des chirurgischen Eingriffs und seinen zumeist elektiven Charakter bei stabilen Patienten zurückzuführen sein könnte.

Die Anzahl der Patienten, die mit Thienopyridinen wie z.B. Clopidogrel behandelt werden, steigt stetig. Hier ist das Nebenwirkungsprofil mit Blutbildveränderungen, Ticlopidin ausgenommen, und gastrointestinalen Blutungen deutlich geringer ausgeprägt. Von besonderer Bedeutung ist die Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel, die über die Dauer von mindestens einen Monat nach Stentimplantation empfohlen wird, um eine Stentthrombose zu verhindern. Ebenfalls empfohlen wird diese Kombinationstherapie nach einem Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt für 6 bis 9 Monate (21). Insgesamt gibt es nur wenige Informationen über Blutungskomplikationen unter diesen Medikamenten. In unserer Studie erhielten 2.6% der Patienten perioperativ Ticloperidin oder Clopidogrel; bei diesen Patienten war das Blutungsrisiko aber deutlich erhöht. Eine Kombinationstherapie aus ASS und Thienopyridinen ließ die Inzidenz an Taschenblutungen sogar auf 20% ansteigen, also auf nahezu das 10fache der Kontrollgruppe. Dies könnte durch die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen begründet sein: Clopidogrel entfaltet seine Wirkung über eine signifikante und selektive Hemmung der durch Adenosindiphosphat (ADP) induzierten Thrombozytenaggregation, wobei der aktive Metabolit von Clopidogrel irreversibel an den ADP-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberflächenmembran bindet. Clopidogrel blockiert über diesen Wirkungsmechanismus die ADP-induzierte Fibrinogenbindung an dessen Rezeptoren, hat jedoch keine direkte Wirkung auf die Expression dieser Glykoproteine. Im Gegensatz zu ASS hat Clopidogrel keine inhibitorische Wirkung auf die Cyclooxygenase und damit auch nicht auf die Synthese von Thromboxan A<sub>2</sub> oder Prostacyclin. ASS ist ein relativ schwacher Thrombozytenaggregationshemmer und bis zu 30 Prozent der Patienten haben eine relative ASS-Resistenz. Die Effizienz der Thrombozytenaggregationshemmung unter dieser Kombinationstherapie bestätigt sich durch eine messbar verlängerte Blutungszeit (22), aber auch durch einen erhöhten Bedarf an Blutkonserven und einer höheren Inzidenz an Reoperationen, falls eine koronare Bypassoperation unter dieser Medikation durchgeführt werden muss (23,24). Auch wenn sich Blutungskomplikationen in der Schrittmacher- und Defibrillatorchirurgie üblicherweise nicht so dramatisch darstellen wie in der koronaren Bypasschirurgie, führt doch eine Implantation unter der Kombinationstherapie aus ASS und Thienopyridinen auch hier zu einem im Mittel verlängerten stationären Krankenhausaufenthalt und höheren Rate an Reoperationen. So sollte, falls vertretbar, eine Behandlung mit Thienopyridinen, insbesondere in Kombination mit

Acetylsalicylsäure ca. eine Woche vor Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation beendet werden.

#### **4.4 Einfluss von Erfahrung des Operateurs und Implantationsstrategien**

Bereits vorausgegangene Studien in der Schrittmachertherapie haben gezeigt, dass die Rate an intra- und postoperativen Komplikationen mit zunehmender Erfahrung des Implantateurs sinkt (2, 6, 22). Wir haben in unserer Studie dieselbe Beobachtung bezüglich des Auftretens von Taschenhämatomen gemacht: die Erfahrung des Implantateurs war ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Taschenhämatomen und für die Notwendigkeit einer operativen Taschenrevision. Nach unseren Daten scheint eine Anzahl von 30 selbstständigen Implantationen, wie in einigen Operationskatalogen der Landesärztekammern gefordert, nicht ausreichend zu sein, um eine substantielle Reduktion der Hämatomrate zu erreichen. Allerdings ist hier einschränkend einzuwenden, dass die Implantation von Internisten durchgeführt wurden, die zwar speziell für diese Art chirurgischer Eingriffe geschult worden waren, aber natürlich nicht über die in der Regel ausgeprägteren operativen Erfahrungen von Chirurgen verfügten.

Weiterhin führte eine Elektrodenrevision – ein Eingriff mit generell erhöhter Komplikationsneigung (23) – und eine submuskulärer Positionierung des Aggregats zu einer tendenziellen, aber statistisch nicht signifikanten Erhöhung der Blutungsrate. Der prophylaktische Einsatz von Hochvakuum-Drainagen bei submuskulärer Platzierung des Aggregats reduzierte die Blutungsrate nicht signifikant, sondern vermag bestenfalls das Auftreten eines Hämatoms zu protraahieren. Mit weiterer Abnahme der Größe der Defibrillatoraggregate scheint daher die subkutane Positionierung des Generators die beste Alternative zu sein, um Taschenblutungen zu vermindern (24), auch wenn diese Annahme bisher noch nicht ausreichend durch Daten belegt ist. In einer früheren Studie (1) führte die Präparation der V. cephalica als Elektrodenzugang zu einem Anstieg der Hämatomrate, ein Ergebnis, welches gegensätzlich zu dem unserer Studie ist. Dieser Unterschied ist vermutlich dadurch begründet, dass an unserem Zentrum der Zugang über die V. cephalica den Klinikstandard für die Elektrodeninsertion

darstellt und daher die Erfahrung mit dieser Vorgehensweise größer und die Komplikationsrate hierdurch kleiner ist. Unsere Studie zeigte eine weitere potentielle Ursache für Taschenblutungen auf: Eine Elektrodeninsertion per Subclaviapunktion führte in der Subgruppe von Patienten mit hochdosierter Antikoagulation und linksventrikulärer Funktionseinschränkung zu einer erhöhten Rate an Taschenhämatomen verglichen mit den Patienten, bei denen bei gleichen Voraussetzungen der Zugang über die V. cephalica erfolgte. Als Mechanismus hierfür ist eine Nachblutung aus der Insertionsstelle in die V. subclavia wahrscheinlich, die durch einen bei linksventrikulärer Funktionsstörung erhöhten zentralen Venendruck in Kombination mit einer durch die Antikoagulation erhöhten Blutungsneigung begünstigt wird. Als Argument für eine Insertion der Elektroden über die V. cephalica ist auch die erhöhte Gefahr für Elektrodenbrüche bei Implantation über die V. subclavia anzuführen (27).

#### **4.5 Limitationen**

Unsere Daten stammen aus einer monozentrischen Studie. Somit können wir nicht ausschließen, dass unsere Ergebnisse durch Klinikstandards oder Patientenselektion beeinflusst worden sind. Daher werden weitere kontrollierte multizentrischen Studien benötigt, um unsere Resultate zu bestätigen. Die Bedeutung unserer Ergebnisse liegt darin, dass erstmals eine ausreichende Datenmenge analysiert wurde, um eine valide Studienplanung und Hypothesenbildung solcher prospektiv-randomisierter Studien zu ermöglichen.

Die Daten wurden aus dem Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Lübeck ermittelt, einem Maximalversorgungszentrum. Daher mag der Anteil kritisch erkrankter Patienten sowie von Patienten nach kardiochirurgischen Operationen wie künstlichem Klappenersatz höher sein als im Durchschnitt schrittmacher-implantierender deutscher Krankenhäuser. Infolgedessen ist es möglich, dass die Komplikationsrate in unserem Kollektiv per se höher ist als an kleineren Zentren mit geringerem Anteil von Patienten mit hoher Komorbidität.

Bedingt durch Klinikstandards konnten wir einige Faktoren, die die Hämatominzidenz nach Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation beeinflussen

können, in unserem Studiendesign nicht untersuchen: So wurde keine prophylaktische Anlage von Redondrainagen bei subkutaner Aggregatplatzierung, wie in manchen Zentren üblich, durchgeführt und kann daher auch nicht bewertet werden. Da wir bei submuskulärer Platzierung, also einem Eingriff mit prinzipiell erhöhtem Blutungsrisiko, hier keinen günstigen Effekt beobachtet haben, stellt dies unseres Erachtens nach keine bedeutsame Studienlimitation dar. Weiterhin kann die Auswirkung einer Implantation unter fortgesetzter effektiver oraler Antikoagulation in ihrem Risiko für die Hämatomentwicklung nicht anhand eigener Daten bewertet werden, da diese Strategie zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht an unserem Zentrum verfolgt wurde.

## 5. Schlussfolgerungen und klinische Implikationen

Taschenhämatome nach einer Schrittmacher- und Defibrillatorimplantation werden relativ häufig beobachtet. Als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Taschenhämatomen ermittelten wir neben der Erfahrung des Implantateurs eine hochdosierte Heparinisierung und eine kombinierte Therapie bestehend aus ASS und Thienopyridinen. Bei Patienten ohne Vorhofflimmern reduzierte eine perioperative niedrigdosierte Heparinisierung deutlich das Blutungsrisiko im Vergleich zu einer hochdosierten, an die PTT-adjustierten Antikoagulation, ohne das Risiko für arterielle Embolien signifikant ansteigen zu lassen.

Auf der Grundlage unserer Auswertungen und weiterer Studien, die zu diesem Thema veröffentlicht worden sind, empfehlen wir zur Handhabung der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bzw. Antikoagulation bei Patienten, die sich einer Schrittmacher- oder Defibrillatorenchirurgie unterziehen, folgendes Procedere:

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollte ASS nicht abgesetzt werden. Die Monotherapie konnte kein höheres Risiko für die Entwicklung von Taschenhämatomen aufzeigen, das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen ist bei perioperativem Absetzen von ASS demgegenüber erhöht.

Eine Implantation unter einer Kombinationstherapie, bestehend aus ASS und Clopidogrel, sollte nur bei Patienten, die entweder hochsymptomatisch sind oder bei denen eine Schrittmacher- bzw. Defibrillatorimplantation lebensnotwendig erscheint, durchgeführt werden, da hierbei die Inzidenz für Blutungskomplikationen nahezu auf das 10fache der Kontrollgruppe ansteigt. Eine Operation unter kombinierter Thrombozytenaggregationshemmung sollte daher nur von Operateuren mit großer Erfahrung durchgeführt und eine submuskuläre Aggregatlage wenn möglich vermieden werden. Das Absetzen von Thienopyridinen wiederum in einem Zeitraum von weniger als einem Monat nach koronarer Stentimplantation ist mit einem erhöhten Risiko für eine Stentthrombose verbunden. Daher sollte in diesem Zeitraum eine zwingend notwendige Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation, z.B. bei persistierendem AV-Block nach Myokardinfarkt oder hämodynamisch instabilem ventrikulären Tachy-

arrhythmien, unter fortgesetzter Medikation durchgeführt werden. In allen anderen Fällen sollte eine Medikation mit Thienopyridinen unterbrochen werden oder die Implantation nur erfolgen, wenn die medikamentöse Behandlung sicher beendet ist, denn die alleinige Gabe von Thienopyridinen ließ bereits das Blutungsrisiko substantiell zur Kontrollgruppe ansteigen. Ein zukünftiges Problem könnte in diesem Zusammenhang der zunehmende Einsatz medikamenten-freisetzender Stents bedeuten, bei deren Verwendung späte Stentthrombosen wahrscheinlicher sind als bei den reinen Metallstents und daher eine längerfristige kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung über mindestens 3 bis 6 Monate notwendig ist. Hier liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor, ob und unter welchen Bedingungen die Gabe von Clopidogrel perioperativ für einen Zeitraum von 10 bis 14 Tagen pausiert werden kann.

Eine hochdosierte Heparinisierung sollte Patienten mit künstlichem Klappenersatz, insbesondere der Mitralklappe, mit frischen tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien sowie innerhalb der letzten 3 Wochen stattgehabten kardio-embolischen Ereignissen vorbehalten werden, um die Gefahr eines postoperativen Rezidivs zu verringern. Die gewichtsadaptierte niedermolekulare Heparinisierung zeigte hierbei keinen Vorteil bzgl. des Auftretens von Taschenblutungen im Vergleich zu der APTT-adaptierten intravenösen Heparinisierung. Bei Patienten mit strikter Antikoagulationsindikation könnte auch die Durchführung der Operation unter fortgesetzter oraler Antikoagulation eine geeignete Alternative sein. Alle anderen chronisch antikoagulierten Patienten sollten postoperativ eine niedrigdosierte Heparinisierung erhalten, bis die orale Antikoagulation wieder eingeschlichen ist. Dies führte zu einer erheblichen Reduktion der Blutungsrate ohne signifikant das Risiko für arterielle Embolien zu erhöhen.

## 6. Zusammenfassung

Die Entwicklung von Taschenhämatomen ist eine relativ häufige, aber bislang nur unzureichend untersuchte Komplikation nach Schrittmacher- bzw. Defibrillatorimplantation. Während des letzten Jahrzehnts haben sich außerdem bei einer zunehmenden Patientenzahl aggressivere Verfahren der Thrombozytenaggregationshemmung und eine intensivere Antikoagulationsstrategie durchgesetzt. Wir untersuchten daher den Einfluss von Patientenmorbidity, Implantationsverfahren, Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulationstherapie sowie der individuellen Operationserfahrung auf die Hämatominzidenz bei insgesamt 2792 Schrittmacher- und 372 Defibrillatorenimplantationen, welche in der Zeit von 1990 bis 2002 am Universitätsklinikum Lübeck durchgeführt wurden. Hierzu wurde eine seit 1990 prospektiv geführte Schrittmacher-Datenbank retrospektiv um klinische Daten der Patienten erweitert. Die Erfahrung der Operateure wurde anhand der Anzahl der Implantationen, die der jeweilige Operateur bis zum Zeitpunkt der zu bewertenden Operation durchgeführt hat, klassifiziert und in drei Gruppen untergliedert: Erfahrungsgrad 1: < 50 Operationen, Erfahrungsgrad 2: 50 - 100 Operationen und Erfahrungsgrad 3 > 100 Operationen.

Taschenhämatome traten bei insgesamt 4,9% der Patienten auf und verursachten bei 2,2% der Patienten einen verlängerten stationären Krankenhausaufenthalt. Eine operative Taschenrevision erfolgte in 1,0% der Fälle. Eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) ließ die Hämatomrate im Vergleich zu Patienten, die weder einer Antikoagulations- noch einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie unterzogen wurden, nicht signifikant ansteigen (3,1 vs. 2,5%, n.s.). Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die postoperativ eine hochdosierte Heparinisierung erhielten, stieg das Risiko für Taschenhämatome im Vergleich zu Patienten mit Heparin in Thromboseprophylaxe-Dosis (10,7 vs. 2,9%,  $p < 0.001$ ), ohne das hierdurch die Rate arterieller Embolien innerhalb des ersten Monats nach Implantation signifikant gesenkt wurde (0,23 vs. 0,44%, n.s.). Eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Taschenhämatomen und einer erhöhten Frühinfektionsrate, die bei 0,28% der Patienten innerhalb der ersten 3 Monate nach Implantation auftrat, konnte nicht nachgewiesen werden. Ein erhöhtes Risiko



für die Entwicklung von Taschenhämatomen zeigte sich unter einer hochdosierten, PTT-wirksamen Heparinisierung (Hazard-Ratio = HR 4,2) und unter einer Kombinationstherapie aus Acetylsalicylsäure und Thienopyridinen (Ticlopidin, Clopidogrel) in Folge einer koronaren Stent-Anlage (Hazard-ratio = HR 5,2). Eine geringere Erfahrung des Operateurs war mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung von Taschenhämatomen assoziiert (HR 1,6). Alle drei Faktoren blieben auch nach statistischer Korrektur unabhängig prädiktiv für das Auftreten eines Hämatoms sowie einer hämatom-bedingten Revisionsoperation.

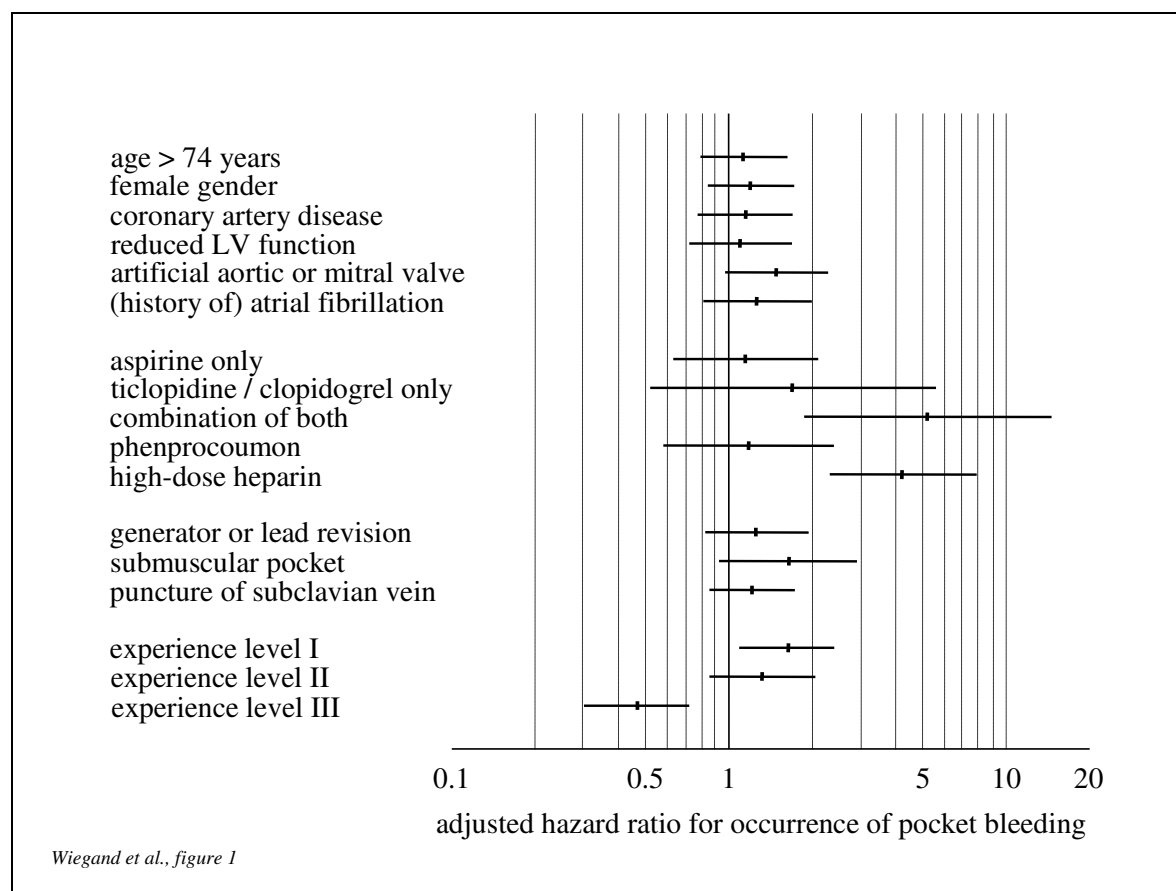
Aufgrund der Studienergebnisse lässt sich folgendes Procedere zur Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation bei Schrittmacher- oder Defibrillatorenimplantation empfehlen:

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollte ASS nicht abgesetzt werden. Eine Implantation unter einer Kombinationstherapie aus ASS und Thienopyridinen sollte nur durch erfahrene Operateure und in ausgewählten Fällen, z.B. bei vitaler Schrittmacher- oder ICD-Indikation im ersten Monat nach Implantation eines Koronarstents, erfolgen. Eine hochdosierte, perioperative Heparinisierung sollte Patienten mit künstlichen Herzklappen, frischen tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien vorbehalten sein. Bei allen anderen Patienten unter chronischer Antikoagulation sollte postoperativ eine niedrigdosierte Heparinisierung durchgeführt werden und die orale Antikoagulation erst nach 3-6 Tagen wieder aufgenommen werden.

## 7. Anhang: Logistische Regressionsanalysen

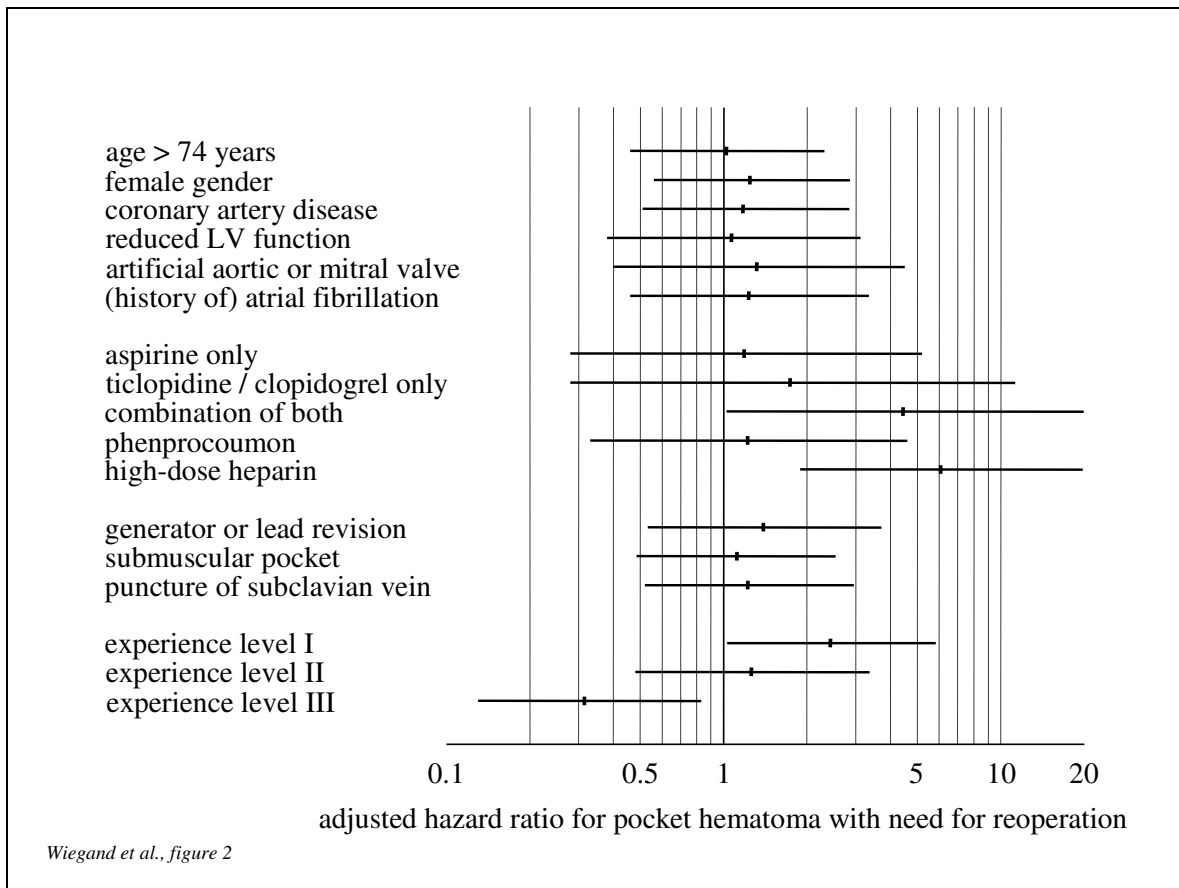
### Abbildung 1:

Logistische Regressionsanalyse für Prädiktoren von Taschenblutungen. Hochdosierte Heparinisierung, kombinierte Behandlung mit ASA und Thienopyridinen und geringe Erfahrung des Operateurs waren für das Auftreten von Taschenblutungen unabhängig voneinander prädiktiv.



## Abbildung 2:

Logistische Regressionsanalyse für Prädiktoren von Taschenhämatomen, die operative Revision benötigen. Hochdosierte Heparinisierung, kombinierte Behandlung mit ASA und Thieropyridinen und geringe Erfahrung des Operateurs bleiben ebenfalls unabhängig voneinander für die Notwendigkeit operativer Revisionen schwerer Hämatome prädiktiv.



## 8. Anmerkungen

- (1) Chauhan A, Grace AA, Newell SA et al.: Early complications after dual chamber versus single chamber pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994 (17): 2012-2015.
- (2) Aggarwal RK, Connelly DT, Ray SG, et al.: Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems. *Br Heart J* 1995 (73): 571-575.
- (3) Michaud GF, Pelosi F, Jr., Noble MD, et al.: A randomized trial comparing heparin initiation 6 h or 24 h after pacemaker or defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2000 (35): 1915-1918.
- (4) Goldstein DJ, Losquadro W, Spotnitz HM: Outpatient pacemaker procedures in orally anticoagulated patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998 (21): 1730-1734.
- (5) Al-Khadra AS: Implantation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators in orally anticoagulated patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 (26): 511-514.
- (6) Tobin K, Stewart J, Westveer D et al.: Acute complications of permanent pacemaker implantation: their financial implication and relation to volume and operator experience. *Am J Cardiol* 2000 (85): 774-776.
- (7) Moller M, Arnsbo P, Asklund M et al.: Quality assessment of pacemaker implantations in Denmark. *Europace* 2002 (4): 107-112.
- (8) Kiviniemi MS, Pirnes MA, Eranen HJ et al.: Complications related to permanent pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999 (22): 711-720.
- (9) Ansell J, Hirsh J, Dalen J et al.: Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001 (119): 22-38.
- (10) Kearon C, Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. *NEJM* 1997 (336): 1506-1511.

- (11) Johnson J, Turpie AGG: Temporary discontinuation of oral anticoagulants: role of low molecular weight heparin. *Thromb Hemost* 1999 (82): 62-63.
- (12) Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank MK et al.: Dalteparin as periprocedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis. *Ann Pharmacother* 2001 (35): 669-674.
- (13) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993 (342): 1255-1262.
- (14) N.N.: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994 (154): 1449-1457.
- (15) Smout J, Stansby G: Current practice in the use of antiplatelet agents in the peri-operative period by UK vascular surgeons. *Ann R Coll Surg Engl* 2003 (85): 97-101.
- (16) Srinivasan AK, Grayson AD, Pullan DM et al.: Effect of preoperative aspirin use in off-pump coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg* 2003 (76): 41-45.
- (17) Ardekian L, Gaspar R, Peled M et al.: Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 2000 (131): 331-335.
- (18) Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA et al.: Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002 (23): 1809-1840.
- (19) Payne DA, Hayes PD, Jones CI et al.: Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J Vasc Surg* 2002 (35): 1204-1209.
- (20) Yende S, Wunderink RG: Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001 (29): 2271-2275.
- (21) Hongo RH, Ley J, Dick SE et al.: The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002 (40): 231-237.

- (22) Parsonnet V, Bernstein AD, Lindsay B: Pacemaker-implantation complication rates: an analysis of some contributing factors. *J Am Coll Cardiol* 1989 (13): 917-921.
- (23) Hildick-Smith DJ, Lowe MD, Newell SA et al.: Ventricular pacemaker upgrade: experience, complications and recommendations. *Heart* 1998 (79): 383-387.
- (24) Gold MR, Peters RW, Johnson JW et al.: Complications associated with pectoral cardioverter-defibrillator implantation: comparison of subcutaneous and submuscular approaches. Worldwide Jewel Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1996 (28): 1278-1282.
- (25) Böhm Á, Pinter A, Duray G et al.: Complications due to abandoned noninfected pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001 (24): 1721-1724.
- (26) Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M: Antibiotic Prophylaxis for Permanent Pacemaker Implantation. *Circulation* 1998 (97): 1796-1801.
- (27) Gallik DM, Ben-Zur UM, Gross JN et al.: Lead Fracture in Cephalic Versus Subclavian Approach with Transvenous Implantable Cardioverter Defibrillator Systems. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1996 (19): 1089.
- (28) Lamas GA, Kerry LL, Sweeney MO, Silverman R et al.: Ventricular Pacing or Dual-Chamber Pacing for sinus- node dysfunction. *NEJM* 2002 (346): 1854-1862.
- (29) Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al.: Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber-pacing. *NEJM* 1998 (16): 1097-1104.
- (30) Webster K, Wilde J: Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000 (38): 124.
- (31) Wahl MJ: Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000 (131/1): 77-81.
- (32) Eichhorn W, Flinzberg S, Gbara A et al.: Implantate bei Marcumarpatienten, erste Ergebnisse. *Zahnärztl Implantol* 2002 (18/2): 80-82.

- (33) Campbell JH, Alvarado F, Murray RA: Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 2000 (58/2): 131.
- (34) Sridhar R, Grigg AP: Haematology Department, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, The perioperative management of anticoagulation. *Aust Prescr* 2000 (23): 13–6.
- (35) Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al.: For the Sudden Death in Heart Failure Trial (SCD-HEFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *NEJM* 2005 (352): 225-237.
- (36) Katz J, Feldman MA, Bass EB, Lubomski LH et al.: Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology* 2003 (110): 1784–1788.
- (37) Wirbelauer C, Weller A, Häberle H et al.: Kataraktoperation in topischer Anästhesie unter oraler Antikoagulation. *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde* 2004 (221): 749–752.
- (38) Encke A, Koppenhagen K: Leitlinien zur stationären und ambulanten Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2000 (41): 911-916.
- (39) Raskob GE, Hirsh J: Controversies in Timing of the First Dose of Anticoagulant Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Major Orthopedic Surgery. *Chest*. 2003 (124): 379-385.
- (40) Davidson B, Turpie AGG, Colwell C et al.: Early vs. delayed initiation of fondaparinux prophylaxis to prevent postoperative pulmonary embolism: A clinical endpoint study. *Chest* 2004 (126/4): 783.
- (41) Schuchert A, Gulba D, Horstkotte DH et al.: Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 2003 (92): 694–703.
- (42) Meyera B, Jendeb C, Riklic D et al.: Periinterventionelles Management der oralen Antikoagulation: Fallbeispiele und Empfehlungen. *Schweiz Med Forum* 2003 (9): 213-218.

## 9. Literaturverzeichnis

### 9.1 Verwendete Literatur

**Aggarwal** RK, Connelly DT, Ray SG, et al.: Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems. *Br Heart J* 1995 (73): 571-575

**Al-Khadra** AS: Implantation of pacemakers and implantable cardioverte defibrillators in orally anticoagulated patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 (26): 511-514.

**Ansell** J, Hirsh J, Dalen J et al.: Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001 (119): 22-38.

**Ardekian** L, Gaspar R, Peled M et al.: Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 2000 (131): 331-335.

**Bardy** GH, Lee KL, Mark DB et al.: For the Sudden Death in Heart Failure Trial (SCD-HEFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *NEJM* 2005 (352): 225-237.

**Bertrand** ME, Simoons ML, Fox KA et al.: Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002 (23): 1809-1840.

**Böhm** Á, Pinter A, Duray G et al.: Complications due to abandoned noninfected pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001 (24): 1721-1724.

**Campbell** JH, Alvarado F, Murray RA: Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 2000 (58/2): 131.

**Chauhan** A, Grace AA, Newell SA et al.: Early complications after dual chamber versus single chamber pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994 (17): 2012-2015.

**Da Costa** A, Kirkorian G, Cucherat M: Antibiotic Prophylaxis for Permanent Pacemaker Implantation. *Circulation* 1998 (97): 1796-1801.



**Davidson B**, Turpie AGG, Colwell C et al.: Early vs. delayed initiation of fondaparinux prophylaxis to prevent postoperative pulmonary embolism: A clinical endpoint study. *Chest* 2004 (126/4): 783.

**EAFT** (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993 (342): 1255-1262.

**Eichhorn W**, Flinzberg S, Gbara A et al.: Implantate bei Marcumarpatienten, erste Ergebnisse. *Zahnärztl Implantol* 2002 (18/2): 80-82.

**Encke A**, Koppenhagen K: Leitlinien zur stationären und ambulanten Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2000 (41): 911-916.

**Gallik DM**, Ben-Zur UM, Gross JN et al.: Lead Fracture in Cephalic Versus Subclavian Approach with Transvenous Implantable Cardioverter Defibrillator Systems. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1996 (19): 1089.

**Gold MR**, Peters RW, Johnson JW et al.: Complications associated with pectoral cardioverter-defibrillator implantation: comparison of subcutaneous and submuscular approaches. Worldwide Jewel Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1996 (28): 1278-1282.

**Goldstein DJ**, Losquadro W, Spotnitz HM: Outpatient pacemaker procedures in orally anticoagulated patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998 (21): 1730-1734.

**Hildick-Smith DJ**, Lowe MD, Newell SA et al.: Ventricular pacemaker upgrade: experience, complications and recommendations. *Heart* 1998 (79): 383-387.

**Hongo RH**, Ley J, Dick SE et al.: The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002 (40): 231-237.

**Johnson J**, Turpie AGG: Tempory discontinuation of oral anticoagulants: role of low molecular weight heparin. *Thromb Hemost* 1999 (82): 62-63.

**Katz J**, Feldman MA, Bass EB, Lubomski LH et al.: Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology* 2003 (110): 1784-1788.

**Kearon C**, Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. *NEJM* 1997 (336): 1506-1511.

**Kiviniemi MS**, Pirnes MA, Eranen HJ et al.: Complications related to permanent pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999 (22): 711-720.

**Lamas** GA, Kerry LL, Sweeney MO, Silverman R et al.: Ventricular Pacing or Dual-Chamber Pacing for sinus- node dysfunction. NEJM 2002 (346): 1854-1862.

**Lamas** GA, Orav EJ, Stambler BS et al.: Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber-pacing. NEJM 1998 (16): 1097-1104.

**Meyera** B, Jendeb C, Riklic D et al.: Periinterventionelles Management der oralen Antikoagulation: Fallbeispiele und Empfehlungen. Schweiz Med Forum 2003 (9): 213-218.

**Michaud** GF, Pelosi F, Jr., Noble MD, et al.: A randomized trial comparing heparin initiation 6 h or 24 h after pacemaker or defibrillator implantation. J Am Coll Cardiol 2000 (35): 1915-1918.

**Moller** M, Arnsbo P, Asklund M et al.: Quality assessment of pacemaker implantations in Denmark. Europace 2002 (4): 107-112.

**N.N.:** Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994 (154): 1449-1457.

**Parsonnet** V, Bernstein AD, Lindsay B: Pacemaker-implantation complication rates: an analysis of some contributing factors. J Am Coll Cardiol 1989 (13): 917-921.

**Payne** DA, Hayes PD, Jones CI et al.: Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. J Vasc Surg 2002 (35): 1204-1209.

**Raskob** GE, Hirsh J: Controversies in Timing of the First Dose of Anticoagulant Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Major Orthopedic Surgery. Chest. 2003 (124): 379-385.

**Schuchert** A, Gulba D, Horstkotte DH et al.: Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. Z Kardiol 2003 (92): 694–703.

**Smout** J, Stansby G: Current practice in the use of antiplatelet agents in the perioperative period by UK vascular surgeons. Ann R Coll Surg Engl 2003 (85): 97-101.

**Sridhar** R, Grigg AP: Haematology Department, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, The perioperative management of anticoagulation. Aust Prescr 2000 (23): 13–6.

**Srinivasan** AK, Grayson AD, Pullan DM et al.: Effect of preoperative aspirin use in off-pump coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg* 2003 (76): 41-45.

**Tinmouth** AH, Morrow BH, Cruickshank MK et al.: Dalteparin as periprocedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis. *Ann Pharmacother* 2001 (35): 669-674.

**Tobin** K, Stewart J, Westveer D et al.: Acute complications of permanent pacemaker implantation: their financial implication and relation to volume and operator experience. *Am J Cardiol* 2000 (85): 774-776.

**Wahl** MJ: Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000 (131/1): 77-81.

**Webster** K, Wilde J: Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000 (38): 124.

**Wirbelauer** C, Weller A, Häberle H et al.: Kataraktoperation in topischer Anästhesie unter oraler Antikoagulation. *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde* 2004 (221): 749–752.

**Yende** S, Wunderink RG: Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001 (29): 2271-2275.

## 9.1 Resultierende Veröffentlichungen

**Wiegand** UKH, Le Jeune D, Boguschewski F et al.: Pocket Hematoma After Pacemaker or Implantable Cardioverter Defibrillator Surgery. Influence of Patient Morbidity, Operation Strategy, and Perioperative Antiplatelet/Anticoagulation Therapy. *Chest* 2004 (126):1177-1186.

**Wiegand** UKH, Le Jeune D, Boguschewski FH et al.: Pocket Hematoma After Pacemaker and Cardioverter Defibrillator Implantation (2003). *EUROPACE* 5 (Suppl. 2). Präsentiert als Vortrag auf dem EUROPACE 2003 (Paris, Frankreich).

## **10. Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei dem Klinikdirektor der Medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck Herrn Prof. Dr. H. Schunkert für das Überlassen der Patientenakten und insbesondere bei Herrn Prof. Dr. med. Uwe Wiegand für das Thema der Arbeit, die dauerhafte Unterstützung und die Ratschläge herzlich bedanken.

## 11. Lebenslauf

Geburtsort Berlin, 22. November 1973

### Schulabschluss

1. Juni 1994 Abitur am Städtischen Gymnasium Kaltenkirchen

### Zivildienst

07/94-12/95 Zivildienst Behindertenwohnheim Kaltenkirchen

### Hochschulstudium

04/96 Studium Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck

08/98 Ablegen des Physikums

04/99 Ablegen des 1. Staatsexamen

03/01 Ablegen des 2. Staatsexamen

06/02 Ablegen des 3. Staatsexamen

### Famulaturen

08/98 Innere Medizin Kreiskrankenhaus Kaltenkirchen

09/98 Allgemeinschaftspraxis Dres. Dietrich und Deppe, Norderstedt

09/99-10/99 Universität Debrenizka, Ungarn: Anästhesie/Notfallmedizin/Chirurgie

08/00 Dr. med. W. Achtelik, Lübeck: Dermatologie und Allergologie

### PJ Trimester

04/01-08/01 Universität zu Lübeck, Fachbereich Dermatologie

08/01-09/01 Universität zu Lübeck, Fachbereich Chirurgie/Unfallchirurgie

09/01-11/01 Semmelweis Universität Budapest Fachbereich Chirurgie

11/01-03/02 Universität zu Lübeck/Bad Bramstedt Fachbereich Innere Medizin/  
Rheumatologie