

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Prognostische Bedeutung Device-assoziiertes Thromben in
der Echokardiographie nach einer ICD- oder
Schrittmacherimplantation für das Auftreten von
unerwünschten kardiovaskulären und
thromboembolischen Ereignissen im
Nachverfolgungszeitraum**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Isser, Lena Katharina

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Müller

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Poli

Tag der Disputation: 21.12.2021

Inhaltsverzeichnis

TABELLEN	1
ABBILDUNGEN.....	2
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	3
1. EINLEITUNG	5
1.1. KARDIALE IMPLANTIERBARE ELEKTRONISCHE GERÄTE	5
1.2. THROMBENBILDUNG AN DEN SONDEN VON PATIENTEN MIT CIED.....	7
1.3. KARDIOVASKULÄRE UND THROMBOEMBOLISCHE EREIGNISSE BEI CIED- PATIENTEN.....	11
1.4. FRAGESTELLUNG.....	17
2. MATERIALIEN UND METHODEN.....	18
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV UND STUDIENDESIGN	18
2.1.1. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	18
2.2. DATENERHEBUNG	19
2.3. ECHOKARDIOGRAPHIE.....	23
2.1. STUDIENENDPUNKTE UND GRUPPENANALYSE	24
2.1.1. SUBGRUPPENANALYSE.....	24
2.2. ETHIKVOTUM.....	26
2.3. STATISTISCHE ANALYSE.....	26
3. ERGEBNISSE.....	28
3.1. ÜBERSICHT PATIENTENKOLLEKTIV	28
3.2. KLINISCHE EREIGNISSE BEI PATIENTEN MIT THROMBEN AN DEN SONDEN ...	32
3.3. KEINE BEEINFLUSSBAREN PRÄDIKTOREN FÜR DAS AUFTRETEN VON KLINISCHEN EREIGNISSEN	35
3.4. SUBGRUPPENANALYSE MIT ANTITHROMBOTISCHER UND ANTIKOAGULIERENDER THERAPIE	43
4. DISKUSSION.....	61
5. ZUSAMMENFASSUNG	70
6. LITERATURVERZEICHNIS	72
7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	83
8. DANKSAGUNG	84

Tabellen

- Tabelle 1 (Seite 21-22):** Laborparameter mit entsprechendem Referenzbereich
- Tabelle 2 (Seite 29-31):** Übersicht Patientenkollektiv
- Tabelle 3 (Seite 32):** Klinische Ereignisse
- Tabelle 4 (Seite 33-34):** Übersicht der klinischen Ereignisse
- Tabelle 5a (Seite 36):** Prädiktoren für das Auftreten von klinischen Ereignissen.
- Tabelle 5b (Seite 36-37):** Prädiktoren für das Auftreten von klinischen Ereignissen bei Patienten mit einem Thrombus an der Sonde.
- Tabelle 6a (Seite 38-39):** Prädiktoren für die Gesamtmortalität
- Tabelle 6b (Seite 39):** Prädiktoren für die Gesamtmortalität bei Patienten mit einem Thrombus an der Sonde
- Tabelle 7a (Seite 41-42):** Prädiktoren für die Gesamtmortalität im Zusammenhang mit transseptaler Punktion
- Tabelle 7b (Seite 42):** Prädiktoren für die Gesamtmortalität im Zusammenhang mit transseptaler Punktion bei Patienten mit einem Thrombus an der Sonde
- Tabelle 8a (Seite 44-47):** Subgruppenanalyse bezüglich antithrombotischer Therapie
- Tabelle 8b (Seite 49):** Übersicht der klinischen Ereignisse: Subgruppenanalyse bezüglich antithrombotischer Therapie
- Tabelle 9a (Seite 53-56):** Subgruppenanalyse bezüglich antikoagulierender Therapie
- Tabelle 9b (Seite 58):** Übersicht der klinischen Ereignisse: Subgruppenanalyse bezüglich antikoagulierender Therapie

Abbildungen

Abbildung 1 (Seite 19): Gruppierung der Studienkohorte

Abbildung 2 (Seite 25): Subgruppenanalyse

Abbildung 3a (Seite 34): Ereignisfreies Überleben im Nachverfolgungszeitraum

Abbildung 3b (Seite 35): Überlebenschance im Nachverfolgungszeitraum

Abbildung 4a (Seite 37): Cox-Regressionsanalyse zur Darstellung des ereignisfreien Überlebens bei der gesamten Patientenkohorte

Abbildung 4b (Seite 38): Cox-Regressionsanalyse zur Darstellung des ereignisfreien Überlebens bei Patienten mit Thromben an den Sonden

Abbildung 5a (Seite 40): Cox-Regressionsanalyse zur Darstellung der Überlebenschance bei der gesamten Patientenkohorte

Abbildung 5b (Seite 41): Cox-Regressionsanalyse zur Darstellung der Überlebenschance bei der gesamten Patientenkohorte

Abbildung 6a (Seite 50): Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der antithrombotischen Subgruppenanalyse für das ereignisfreie Überleben

Abbildung 6b (Seite 51): Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der antithrombotischen Subgruppenanalyse für die Überlebenschance

Abbildung 7a (Seite 59): Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der antikoagulierenden Subgruppenanalyse für das ereignisfreie Überleben

Abbildung 7b (Seite 60): Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der antikoagulierenden Subgruppenanalyse für die Überlebenschance

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahre
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
ASS	Acetylsalicylsäure
BIVAD	biventrikuläres Unterstützungssystem
CIED	kardiale implantierbare elektronische Geräte (Cardiac Implantable Electronic Devices)
CRP	C-reaktives Protein
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CT	Computertomographie
CTEPH	chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
CW	continuous wave
ESC	European Society of Cardiology
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IQR	Interquartilsabstand
KHK	koronare Herzerkrankung
INR	International normalized ratio
KI	Konfidenzintervall
LAA	linkes Vorhofohr
LDH	Laktatdehydrogenase
LVAD	linksventrikuläres Unterstützungssystem
m	männlich
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika
Papsys	systolischer pulmonalarterieller Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PFO	persistierendes Foramen ovale
PTT	partielle Thromboplastinzeit
rtPA	rekombinanter gewebespezifischer Plasminogenaktivator
RV	rechter Ventrikel
SM	Schrittmacher
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TIA	transitorische ischämische Attacke
TSP	Transseptale Punktion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
w	weiblich

1. Einleitung

1.1. Kardiale implantierbare elektronische Geräte

Seit der ersten erfolgreichen Anwendung am Menschen im Jahr 1960 verfügen kardiale implantierbare elektronische Geräte (Cardiac Implantable Electronic Devices [CIED]) über einen bedeutenden therapeutischen und prognostischen Stellenwert in der kardiologischen Behandlung (Beck et al., 2010). Unter dem Begriff CIED werden Herzschrittmacher (SM), implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) und Systeme zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) zusammengefasst.

Inzidenz

Die Inzidenz für die Behandlung mit CIED-Systemen stieg in den letzten Jahrzehnten weltweit an. Im Jahr 2009 wurden in 61 Ländern weltweit über 1 Millionen Schrittmacher- und 328.000 ICD-Operationen erfasst, wobei die höchste Rate an Neuimplantationen pro Millionen/Einwohner von Deutschland stammte (Mond and Proclemer, 2011).

In Europa konnten hierbei vor allem die Implantationsraten der ICD- und CRT-Systeme in der Behandlung der Herzinsuffizienz deutlich erhöht werden, wobei die meisten Schrittmacher- und ICD-Implantationen in Deutschland durchgeführt wurden und die höchste Rate der CRT-Implantationen in Schweden lag (van Veldhuisen et al., 2009).

Einen starken Anstieg der Implantationszahlen, vorrangig für Zwei-Kammer-Systeme, zeigten sich auch in vergleichbaren Studien aus den USA (Greenspon et al., 2012, Voigt et al., 2010, Uslan et al., 2008). Hier wurden im Laufe der Zeit außerdem zunehmend ältere Patienten, mit entsprechend mehr Komorbiditäten, mit dieser Therapie versehen (Greenspon et al., 2012).

Aufbau, Implantation und Komplikationen

Ein kardial implantierbares elektronisches Gerät besteht aus einem Aggregat, welches über einen Konnektor mit einer, oder mehreren Elektrodensonden verbunden ist. Der Eingriff der Implantation erfolgt üblicherweise in

Lokalanästhesie und kann deswegen auch ohne erhöhte Komplikationsraten bei älteren Patienten durchgeführt werden (Ozcan et al., 2013).

Das Aggregat, bestehend aus einem Mikrochip-Schaltkreis zur Programmierung und eine Lithium-Iod-Batterie, wird in einer hierfür präparierten Faszientasche des Musculus pectoralis befestigt (Beck et al., 2010). Die Sonden werden transvenös über die Vena brachiocephalica oder die Vena subclavia in Richtung Herz geschoben und dort über eine Verankerungshilfe im Herzmuskel verschraubt. Bei Ein-Kammer-Systemen wird eine Sonde im Vorhof (Atrium) oder in der Kammer (Ventrikel) des rechten Herzens platziert. Bei Zwei-Kammer-Systemen werden zwei Sonden für Vorhof und Kammer verwendet. Biventrikuläre Systeme stimulieren neben der rechten auch die linke Herzkammer über eine zusätzliche Sonde im Sinus coronarius.

Bei Einschränkungen des venösen Zugangsweges oder intrakardialen Komplikationen bietet sich eine operative Implantation mit einer epikardialen Sondenanlage auf der Außenseite des Herzens an (Costa et al., 2013). Jedoch zeigten Studien bereits eine Überlegenheit der transvenösen Implantation mit geringeren Komplikationsraten, kürzeren Eingriffs- und Krankenhausaufenthaltsdauern und geringeren Kosten (Anvari et al., 1996).

Fehlfunktionen eines Gerätes können sowohl vom Aggregat als auch von den Sonden ausgehen. In einer postmortalen Evaluation lag die jährliche Rate an lebensbedrohlichen Dysfunktionen von implantierten Schrittmachern bei 0,94% (Bartsch et al., 2005). Der operative Aggregatswechsel gestaltet sich in der Regel einfacher als eine Sondenrevision, welche oftmals durch starke Fibrosierung der Sonden und des umliegenden Gewebes erschwert werden kann (Maisel, 2007, Candinas et al., 1999).

Indikationen für CIED-Systeme

Die Empfehlungen zur Indikation der einzelnen CIED-Systeme richten sich in Deutschland nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und werden dort entsprechend ihrem Evidenzgrad eingeteilt (Priori et al., 2015,

Brignole et al., 2013). Die wichtigste Indikation für eine Schrittmachertherapie stellen bradykarde Herzrhythmusstörungen dar (Brignole et al., 2013). Über eine permanente Ableitung des Eigenrhythmus des Herzens können inadäquate Herzfrequenzen und Rhythmusstörungen erkannt werden. ICD-Systeme verfügen über eine zusätzliche Defibrillationsfunktion der Ventrikelsonde, wodurch sie in der Behandlung ventrikulärer Tachykardien und der Prophylaxe vor dem plötzlichen Herztod eine wichtige Stellung einnehmen (Priori et al., 2015). In der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) kann durch die gezielte Stimulation beider Ventrikel das hämodynamische Ungleichgewicht bei asynchroner Ventrikelkontraktion ausgeglichen werden. Die Indikation hierfür stellt eine Herzinsuffizienz mit hochgradiger linksventrikulärer Funktionseinschränkung und verbreiterten QRS-Komplexen dar (Brignole et al., 2013). Durch die Implantation eines CRT-Systems kann eine Besserung der Symptomatik und eine Reduktion der Mortalität erreicht werden (Brignole et al., 2013).

1.2. Thrombenbildung an den Sonden von Patienten mit CIED

Durch die Gerinnung von Blutbestandteilen kann sich in den Blutgefäßen oder im Herzen ein Thrombus bilden. Die Risikofaktoren der Thrombenbildung lassen sich, entsprechend den von Rudolf Virchow beschriebenen Trias, nach Faktoren der Gefäßwandveränderung, der Blutströmungsverlangsamung und der Veränderung der Blutzusammensetzung einteilen. Bei Patienten mit einem CIED führt bereits die Implantation, als chirurgischer Eingriff betrachtet, zu einer Veränderung dieser Faktoren und kann somit einen Risikofaktor darstellen (Blann and Lip, 2006, Anderson Jr and Spencer, 2003). Darüber hinaus konnten bei Schrittmacherpatienten erhöhte Werte der Hyperkoagulation, darunter Fibrinopeptid A und Thrombin-Antithrombin III-Komplexe, gemessen werden, jedoch unabhängig davon, ob die Patienten im Verlauf eine klinische Thrombose entwickelten (Ito et al., 1997). Zusätzlich stellen die transvenösen

Sonden einen beeinflussenden Faktor auf das Gerinnungssystem dar, wodurch es über Thrombozytenaggregation zu daraus resultierender Thrombenbildung an den Sonden kommen kann (Palatianos et al., 1994).

Inzidenz und Diagnostik von Thromben an den Sonden

In der klinischen Routinediagnostik wird überwiegend die Echokardiographie für die Untersuchung der Sonden und intrakardialer Thromben eingesetzt (Rahbar et al., 2013, Downey et al., 2011, Fehske et al., 1995). In einer retrospektiven Studie konnte mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) festgestellt werden, dass sich bei 1,4% der Patienten Thromben an den Sonden gebildet hatten (Rahbar et al., 2013). Allerdings wurde mittels der transösophagealen Echokardiographie (TEE) bereits bei 9-14% der Patienten Thromben an den transvenösen Sonden entdeckt (Downey et al., 2011, Korkeila et al., 2006). Durch die intrakardiale Echokardiographie während der Ablation, einem interventionellen katheterbasierten Verfahren zur Therapie von Herzrhythmusstörungen, wurden sogar bei 30% der behandelten CIED-Patienten Thromben an den Sonden diagnostiziert (Supple et al., 2011). In einigen älteren Arbeiten wurde auch die Venographie zur Darstellung von Thromben verwendet (Korkeila et al., 2006, Da Costa et al., 2002). Ergänzend beschreibt ein Fallbericht die Diagnostik eines Thrombus an den Sonden durch die Computertomographische (CT)-Untersuchung, welche für den Ausschluss einer Lungenembolie durchgeführt wurde (Lin and Wu, 2017).

Nach der Detektion einer Struktur an der Sonde erfolgt die Differenzierung zwischen der thrombotischen und entzündlichen Genese, anhand der Klinik des jeweiligen Patienten (Rahbar et al., 2013). Durch die modifizierten Duke-Kriterien, welche den echokardiographischen Befund als eines der Hauptkriterien beinhalten, kann die Wahrscheinlichkeit einer infektiösen Endokarditis, eine Entzündung der innersten Herzschicht, bestimmt werden (Durack et al., 1994). Somit konnten in einer Untersuchung bei 72% der Patienten keine infektiöse Genese der Struktur an der Sonde festgestellt werden (Downey et al., 2011).

In einer Autopsie-Studie fanden sich Thromben auf 48% der atrialen und 33% der ventrikulären Sonden (Novak et al., 2009). Entlang der Sonden wurden die

Thromben im Atrium (n=19) und Ventrikel (n=11) des rechten Herzens, sowie in den zuführenden Venen (n=29), der Vena brachiocephalica und Vena cava superior, beschrieben. Die meisten Patienten mit ventrikulären Sonden wiesen zusätzlich Bindegewebsanteile (87%) und Verbindungen (46%) zur Herzklappe oder ihren Sehnenfäden auf (Novak et al., 2009).

Klinische Beschwerden der Patienten mit Thromben an den Sonden

Thromben an Sonden treten bei den Patienten überwiegend asymptomatisch auf und werden deswegen meist als Nebenbefund einer echokardiographischen Untersuchung entdeckt (Rahbar et al., 2013). Derzeit wird vor allem in Patientenfällen über eine Symptomatik durch die thrombotischen Auflagerungen an den Sonden berichtet. Hierbei konnten Beschwerden, wie eine zunehmende Atemnot oder ein atypischer Brustschmerz direkt auf die Thromben an den Sonden zurück geführt werden (Acet et al., 2011, Kypta et al., 2015). Demgegenüber traten zudem Beschwerden als Komplikationen von Thromben auf. Hierzu zählten die Atemnot mit Ödemen als Folge einer Lungenembolie und Dysfunktionen des CIED-Systems mit nachfolgenden Synkopen (Wierzbowska et al., 2001, Xia et al., 2019). Außerdem können atriale Thromben an den Sonden mit einer entsprechenden Größe während der Diastole in den Ventrikel ragen (Wierzbowska et al., 2001).

Therapie bei Patienten mit Thromben an den Sonden

Auch wenn der Nachweis von Thromben an den Sonden bei CIED-Patienten häufig beschrieben wird, gibt es aktuell keine entsprechende Leitlinie mit therapeutischen Handlungsempfehlungen. Für die Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen werden überwiegend antithrombotische oder antikoagulierende Medikamente in den entsprechenden deutschen und europäischen Leitlinien empfohlen (Hach-Wunderle et al., 2015, Konstantinides et al., 2014).

Antithrombotika, wie beispielsweise die Thrombozytenaggregationshemmer, wirken über eine Hemmung der Thrombozytenfunktion und -aggregation. Die Wirkung von Heparin entsteht unter anderem über die Bindung an Antithrombin

III und führt zu einer Hemmung der aktivierten Gerinnungsfaktoren. Die Vitamin-K-Antagonisten und die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) gehören zu der Gruppe der antikoagulierenden Medikamente, welche die Synthese oder die Funktion von Gerinnungsfaktoren hemmen. Die Anwendung dieser Medikamentengruppen wurde bei Patienten mit Thromben bereits in einigen Studien beschrieben.

Der Erfolg einer Therapie mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin, häufig mit einer vorausgegangenen Vollheparinisierung, führte zu einer Reduktion der Größe des Thrombus und oftmals konnte dieser im weiteren Verlauf auch nicht mehr an der Sonde nachgewiesen werden (Acet et al., 2011, Lenz et al., 2016). Aus der Medikamentengruppe der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) wurden bereits Dabigatran und Rivaroxaban erfolgreich eingesetzt (Rahbar et al., 2013, Kypta et al., 2015).

Allerdings bestehen zwischen den verschiedenen Medikamentengruppen unterschiedliche Wirksamkeiten in der Therapie der Thromben und der Prophylaxe der Komplikationsraten. Eine Therapie mit antikoagulierenden Medikamenten zeigte hierbei eine höhere Effizienz auf die Größenreduktion des Thrombus, im Vergleich zu einer hochdosierten Aspirin-Therapie (Rahbar et al., 2013). Die Medikamente aus den Gruppen der Vitamin-K-Antagonisten und NOAK unterschieden sich dennoch nicht wesentlich (Rahbar et al., 2013). In einer anderen Studie entstand eine Lungenembolie als Folge des Lösens eines Thrombus, durch die Therapie mit Heparin (Martinez-Selles et al., 2001).

Eine ergänzende chirurgische Intervention zur Entfernung des Thrombus wurde oftmals bei entsprechend großen Befunden oder hoher Emboliegefahr gewählt. Im Anschluss konnte eine prophylaktische Antikoagulation weitergeführt werden (Xia et al., 2019). Die chirurgische Entfernung erfolgte entweder gezielt für die Struktur an der Sonde oder als komplette Systemrevision (Wierzbowska et al., 2001, Xia et al., 2019). Bei einer kompletten Systementfernung ergab sich im Anschluss meist eine epikardiale Sondenanlage zur Reduktion eines Rezidivrisikos (Wierzbowska et al., 2001). Dieses Verfahren wurde darüber hinaus auch nach vorausgegangener, erfolgloser Antikoagulation gewählt

(Coleman et al., 2004).

Durch die zunehmende Fibrosierung und Bildung von Bindegewebe an den Sondenspitzen, bei Patienten mit länger zurück liegender Implantation, wird angenommen, dass es zu Schäden der umliegenden Strukturen bei einer Sondenrevision kommen kann (Kozlowski et al., 2000). Die Revision der Sonden stellt somit einen Eingriff mit hoher Komplikations- und Mortalitätsrate dar und sollte deswegen nur an entsprechenden Zentren mit qualifiziertem Personal stattfinden (Hauser et al., 2010).

1.3. Kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse bei CIED-Patienten

Unter kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen werden Erkrankungen und Komplikationen, welche das Herz-Kreislauf-System und das Gefäßsystem betreffen zusammengefasst. Isoliert betrachtet wurden bereits einzelne Ereignisse auf den Einfluss durch CIED-Systeme in Studien untersucht. Bisher liegt die größte Evidenz für die klinischen Endpunkte Thrombose, Lungenembolie, Schlaganfall und TIA, Endokarditis und Tod vor.

Mortalitätsraten und Todesursachen

Patienten mit CIED-Systemen sind überwiegend höheren Alters und haben häufig assoziierte Komorbiditäten, wodurch sich die Todesursachen sehr unterschiedlich zeigen können. Todesursachen mit kardialer Genese, darunter Arrhythmien, ventrikuläre Dysfunktionen und Infarkte, werden bei 35-65% der Schrittmacherpatienten berichtet und stellen somit die häufigste Todesursache dar (van Rooden et al., 2004, Flaker et al., 2003, Dvořák et al., 2014). Unter den Mortalitätsraten und dessen Ursachen werden ferner vaskuläre Erkrankungen und Schlaganfälle als weitere häufige Todesursachen benannt (Flaker et al., 2003). Infolge der Implantation von ICD-Geräten konnte die Mortalitätsrate für den plötzlichen Herztod bei diesen Patienten signifikant gesenkt werden (Greenberg et al., 2004). Hinsichtlich der vorhandenen

Grunderkrankungen, welche die Implantation bedingten, zeigten sich dennoch entsprechend hohe Mortalitätsraten für ICD-Patienten (Greenberg et al., 2004).

Thrombose und Thromboembolien

Eine Thrombose führt zu einem kompletten oder partiellen Verschluss des entsprechenden Gefäßes. Bei CIED-Patienten betrifft dies überwiegend die Zugangsvenen für die Implantation und führt dennoch bei den meisten Patienten zu keinen Beschwerden (van Rooden et al., 2004, Goto et al., 1998). Schwere thrombotische und thromboembolische Komplikationen treten lediglich bei 0,6-3,5% der Patienten mit CIED auf, sind jedoch mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden (Barakat et al., 2000).

Venöse Verschlüsse nach CIED-Implantation treten bevorzugt in den ersten Monaten nach Implantation auf (Korkeila et al., 2007, van Rooden et al., 2004, Goto et al., 1998). Hierbei konnte eine Inzidenzrate von 23% in den ersten 12 Monaten nach Implantation bestimmt werden (van Rooden et al., 2004). Über einen durchschnittlichen Nachverfolgungszeitraum von 6 Jahren konnte kein wesentlicher Anstieg dieser Zahlen gezeigt werden (Goto et al., 1998).

Darüber hinaus wurden bereits eine Reihe von Prädiktoren zur Risikostratifizierung für das Auftreten von klinischen Thrombosen und Thromboembolien bei CIED-Patienten untersucht. Hierbei wurden Laborparameter zur Hämostase und Faktoren des operativen Eingriffs, wie die Erfahrung des Operateurs, der venöse Zugangsweg und die Eingriffsdauer, berücksichtigt. Den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge führten nicht allein die Schrittmacher-Implantation zu venösen Thromboembolien, anstelle dessen konnte von einem multifaktoriellen Geschehen mit den klassischen Thromboserisikofaktoren ausgegangen werden (Korkeila et al., 2010). Dennoch wurden bereits in einigen Studien Risikofaktoren identifiziert, darunter das Auftreten von Thromben in der Vorgeschichte, die Anlage temporärer Sonden vor der Implantation und auch die Einnahme von weiblichen Hormonen (van Rooden et al., 2004, Rozmus et al., 2005). Demgegenüber konnten bisher keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Thromben bezüglich des eingestellten Stimulationsmodus, des verwendeten

Sondenmaterials oder des Durchmessers der Sonden festgestellt werden (Goto et al., 1998). Über einen möglichen protektiven Faktor bei der Anwendung einer antikoagulierenden Therapie und das Risikopotential bei erhöhter Sondenanzahl wird gegenwertig noch kontrovers diskutiert (Rozmus et al., 2005, Goto et al., 1998).

Lungenembolie

Thromboembolien des venösen Systems können durch den Blutfluss in die Lungenarterien transportiert werden und dort durch den Verschluss des Gefäßes eine Lungenembolie verursachen. Auch wenn viele Lungenembolien asymptomatisch verlaufen, lassen sich, insbesondere für schwere Embolien, häufig kardiale Ursachen finden. Insofern konnte in einer postmortalen Analyse bei 4 von 9 Fällen einer schweren Lungenembolie, durch die intrakardiale Bestätigung von Sonden- und Wandthromben, von einer kardialen Ursache ausgegangen werden (Novak et al., 2009). Während einer TEE-Untersuchung konnte bereits das Lösen eines Thrombus von der Sonde und die direkte Embolie in die Lunge von den Untersuchern beobachtet werden (Kehl and Siegel, 2018). Allerdings verstarb der Patienten trotz therapeutischer Antikoagulation, Thrombektomie und intensivmedizinischer Behandlung im weiteren Verlauf (Kehl and Siegel, 2018). Dieser Zusammenhang, zwischen dem direkten echokardiographischen Nachweis eines Thrombus an den CIED-Sonden und einer anschließenden Lungenembolie, wird bereits mehrfach in der Literatur berichtet (Wierzbowska et al., 2001, Martinez-Selles et al., 2001, Coleman et al., 2004).

In einer großen retrospektiven Analyse konnte jedoch für CIED-Patienten kein erhöhtes Risiko für eine symptomatische Lungenembolie, oder deren Mortalität, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung festgestellt werden (Noheria et al., 2016). Dadurch wurde trotz der Häufigkeit von Thromben an den CIED-Sonden angenommen, dass diese nur selten zu Embolien, oder nur zu entsprechend kleinen Embolien, welche keine pulmonalen Infarkte bedingen, führen. Aufgrund dessen wurde eine prophylaktische Antikoagulation ausschließlich für Patienten mit weiteren Risikofaktoren empfohlen (Noheria et al., 2016). Dieses Ergebnis

konnte durch die Untersuchung von Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) bestätigt werden, da auch hier die Patientenkohorte mit CIED deutlich mehr distale Embolien in der Lunge und weniger zentralvenöse Thromboembolien aufwies (Nayak et al., 2018). Diese asymptomatischen Embolien könnten dennoch dazu beitragen, dass sich eine CTEPH bei dafür anfälligen Patienten entwickelt (Nayak et al., 2018).

Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA) und systemische Embolien

Durch Shuntverbindungen können Thromboembolien vom venösen Blutsystem in das arterielle System gelangen. Im Herzen kann es auf Vorhofebene natürliche Shuntverbindungen wie das persistierende Foramen ovale (PFO) geben, aber auch nach kardiologischen Interventionen können transseptale Perforationen bestehen bleiben. Systemische Embolien traten bei 0,5-0,7% der Patienten mit einem intrakardialen Shunt auf (Khairy et al., 2006). Dieses Risiko war bei Patienten mit transvenösen Sonden im Vergleich jedoch mehr als doppelt so groß (Khairy et al., 2006). Embolien traten klinisch überwiegend in Form eines Schlaganfalls oder einer TIA auf und weder Aspirin noch Warfarin zeigten einen protektiven Effekt (Khairy et al., 2006).

Das Foramen ovale stellt während der fetalen Periode eine wichtige hämodynamische Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen dar. Bei 20-34% der Bevölkerung bleibt dieser Shunt als persistierendes Foramen ovale nach der Geburt bestehen, sodass, unter bestimmten hämodynamischen Bedingungen, Thromben vom venösen in das arterielle Kreislaufsystem gelangen und dort zerebrovaskuläre Ereignisse, wie einen Schlaganfall oder eine TIA, induzieren können (Calvert et al., 2011, Hagen et al., 1984, DeSimone et al., 2012). Bei Patienten mit CIED stellt das PFO den größten Risikofaktor für einen Schlaganfall oder eine TIA dar (Vaidya et al., 2014). Für diese Patientengruppe konnte bereits ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko ermittelt werden (DeSimone et al., 2013). Allerdings konnte bei Patienten mit CIED und

PFO bisher kein echokardiographischer Marker, weder anatomisch noch hämodynamisch, für die Vorhersage des Risikos für einen Schlaganfall oder eine TIA gefunden werden (Ponamgi et al., 2017). Bezüglich der Sonden konnte hierbei weder für das Sondenmaterial, die Sondendicke oder deren Anzahl ein Einfluss nachgewiesen werden (Vaidya et al., 2014).

Die Katheterablation stellt ein häufig angewendetes therapeutisches Verfahren zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, wie beispielsweise dem Vorhofflimmern (VHF) dar und ist für die Ablationen im linken Herzen in der Regel mit einer transseptalen Punktion (TSP) des Vorhofseptums verbunden (January et al., 2014). Bei Patienten mit CIED konnte nach einer Ablation mit transseptaler Punktion bereits ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, TIAs und systemische Embolien gezeigt werden (Madhavan et al., 2016). Dieses Risiko wurde jedoch durch eine Therapie mit oraler Antikoagulation reduziert (Madhavan et al., 2016).

Die Inzidenz für thrombotische Auflagerungen an den Sonden bei Patienten mit geplanter Ablation lag in einer untersuchten Kohorte bei 1,4% (Sugrue et al., 2016). In einer reinen Patientenkohorte aus CIED-Patienten bei Ablation lag die Inzidenz bereits bei 30% (Supple et al., 2011). Für diese Patienten wurde die Ablation verschoben und eine Therapie mit Warfarin begonnen, beziehungsweise erhöht. Auch eine modifizierte Ablation, retrograd über die Aorta, erwies sich als erfolgreich und es konnten keine embolischen Komplikationen im Nachverfolgungszeitraum dokumentiert werden (Sugrue et al., 2016). In einer weiteren Modifikation des Ablationsverfahren wurde zur Reduktion der Katheteranzahl und dem Risiko des Lösens des Thrombus, das Schrittmacherkabel zur Stimulation für die Intervention verwendet (Ahmed et al., 2019).

Endokarditis und Sondeninfektion

Die Endokarditis beschreibt eine Entzündung der innersten Herzschicht, des Endokards, und manifestiert sich überwiegend an Strukturen des Klappenapparats oder intrakardialen Strukturen, wie den Sonden bei CIED-Patienten. Bei CIED-Patienten zeigte die Endokarditis über die letzten Jahre

einen Anstieg der Inzidenz und stellte mit langen Krankenhausaufenthalten einen hohen Kostenfaktor dar (Greenspon et al., 2018, Greenspon et al., 2011). Insbesondere nach wiederholten operativen Eingriffen und Geräteimplantationen kam es vermehrt zu Infektionen (Johansen et al., 2011). Auch wenn die infektiöse Endokarditis bei CIED-Patienten nach wie vor eine seltene Komplikation darstellt, liegen hohe Mortalitätsrate von 30-35% in der Literatur vor (Kugener et al., 1993, Johansen et al., 2011).

Vor allem in den ersten 5 Jahren nach Implantation zeigte sich für CIED-Patienten ein erhöhtes Risiko für eine infektiöse Endokarditis (Ozcan et al., 2017). Bei bis zu 10% der Endokarditiden waren die CIED-Systeme, davon überwiegend die Sonden, von der Infektion betroffen (Carrasco et al., 2016). Die Patienten mit Sondeninfektionen wiesen häufiger eine Beteiligung der Herzklappen, sowie höhere Mortalitätsraten auf (Athanasopoulos et al., 2012). Nach der Aufteilung der Patienten mit echogenen Substanzen an den Schrittmachersonden, entsprechend einer thrombotischen oder infektiösen Genese, wies die Gruppe mit Sondeninfektionen eine deutlich höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate auf (Lo et al., 2006).

Verschiedene Prädiktoren für die Endokarditis bei CIED-Patienten wurden bereits analysiert. Als prädiktiver Faktor konnte hierbei die zunehmende Komplexität des Systems mit der höchsten Inzidenz für CRT-Geräte, gefolgt von ICD-Systemen, angesehen werden (Ozcan et al., 2017). Weitere Risikofaktoren stellten vorausgegangene Eingriffe wie ein Aggregatswechsel oder eine Sondenrevision dar (Ozcan et al., 2017). Neben verschiedenen Vorerkrankungen wurde auch eine Therapie mit oraler Antikoagulation als Risikofaktor beschrieben (Rohacek and Baddour, 2015).

Eine antibiotische Therapie und die Entfernung des Systems stellen in der europäischen Leitlinie für Endokarditis die wesentlichen Therapieempfehlung für CIED Patienten mit infektiöser Endokarditis dar (Habib et al., 2015, Sohail et al., 2007). Eine frühzeitige Entfernung des Gerätes verbesserte die Überlebenschancen, jedoch blieb weiterhin eine erhöhte Mortalitätsrate bei diesen Patienten bestehen (Carrasco et al., 2016). In einigen Fallberichten wurde die erfolgreiche Anwendung der antibiotischen Therapie mit

ergänzender chirurgischer Entfernung der Struktur an der CIED-Sonde beschrieben (Guray et al., 2009, Raut et al., 2015). Bei einer sehr großen Vegetation an der Sonde führte die Lysetherapie mit rekombinatem gewebespezifischen Plasminogenaktivator (rtPA), ergänzend zu einer antibiotischen Therapie, zum Erfolg (Mueller et al., 2012).

1.4. Fragestellung

Thromben an Sonden von CIED-Systemen werden häufig als Nebenbefund der echokardiographischen Routinediagnostik festgestellt (Rahbar et al., 2013). Aufgrund der überwiegenden Beschwerdefreiheit dieser Patientengruppe bestehen derzeit keine prophylaktischen oder therapeutischen Konsequenzen.

Die bisher vorliegenden Studien wiesen bereits auf das erhöhte Risiko einzelner kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse, wie Thrombose, Lungenembolie, Schlaganfall und Endokarditis, bei CIED-Patienten durch transvenöse Sonden hin (van Rooden et al., 2004, Goto et al., 1998, Ozcan et al., 2017, Greenspon et al., 2018, Khairy et al., 2006, Vaidya et al., 2014, Madhavan et al., 2016). Einige Fallberichte stellen ferner einen direkten Zusammenhang zwischen dem Nachweis eines Thrombus an der Sonde und dem klinischen Ereignis einer Lungenembolie dar (Wierzbowska et al., 2001, Martinez-Selles et al., 2001, Coleman et al., 2004). Welchen Einflussfaktor der Nachweis eines Thrombus an der Sonde für diese Ereignisse darstellt, wurde zum jetzigen Zeitpunkt hingegen noch nicht ausreichend untersucht.

Aufgrund dessen ist es das Ziel der vorliegenden Studie, die prognostische Bedeutung von Thromben an den Sonden von CIED-Patienten, für das Auftreten unerwünschter kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse zu evaluieren. Zusätzlich sollen durch die Analyse der Patientendaten und der klinischen Befunde der CIED-Patienten mit und ohne Thromben an den Sonden weitere Prädiktoren ermittelt werden. Entsprechend einer Risikostratifizierung könnten im weiteren Verlauf zusätzliche prophylaktische und therapeutische Maßnahmen für diese Patientengruppe eingeleitet werden.

2. Materialien und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Studiendesign

Im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse wurde das Patientenkollektiv aus der klinischen Routinediagnostik der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Kreislauferkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert. Gesichtet wurden die Daten von 3700 Patienten, welche sich während des Zeitraums von Januar 2000 bis August 2018 durch Messungen der Schrittmacher-, ICD- bzw. CRT-Sonden oder anderen Stimulationsmessungen in der kardiologischen Abteilung Tübingen erfasst wurden.

Nach den, im folgenden Abschnitt aufgeführten, Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie, erfüllten 634 Patienten das gesuchte Charakteristikum. Alle Patientendaten wurden während eines klinischen Aufenthaltes für Diagnostik oder Therapie erhoben.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Rekrutierung der Studie wurden die vorliegenden klinischen Befunde nach CIED-Implantation evaluiert. In die gesuchte Studienpopulation wurden ausschließlich Patienten mit Schrittmacher, ICD- oder CRT-Implantation aufgenommen. Für den Nachweis konnten entweder der Implantationsbericht oder eine nachvollziehbare Dokumentation der Implantation in einem Arztbericht vorliegen. Patienten mit anderen Stimulationsmessungen, durch TAVI-Implantationen oder Eventrecorder-Messungen, wurden in das Patientenkollektiv nicht mit eingeschlossen. Als weiteres Einschlusskriterium mussten die Patienten im Nachverfolgungszeitraum eine transösophageale Echokardiographie erhalten haben oder beschriebene Thromben sowie thromboseverdächtige Strukturen an den CIED-Sonden während einer transthorakalen Echokardiographie aufweisen. Patienten ohne entsprechende Bildgebungsbefunde wurden

von der Studie ausgeschlossen. Zusammengefasst werden die Kriterien zur Rekrutierung in Abbildung 1 dargestellt.

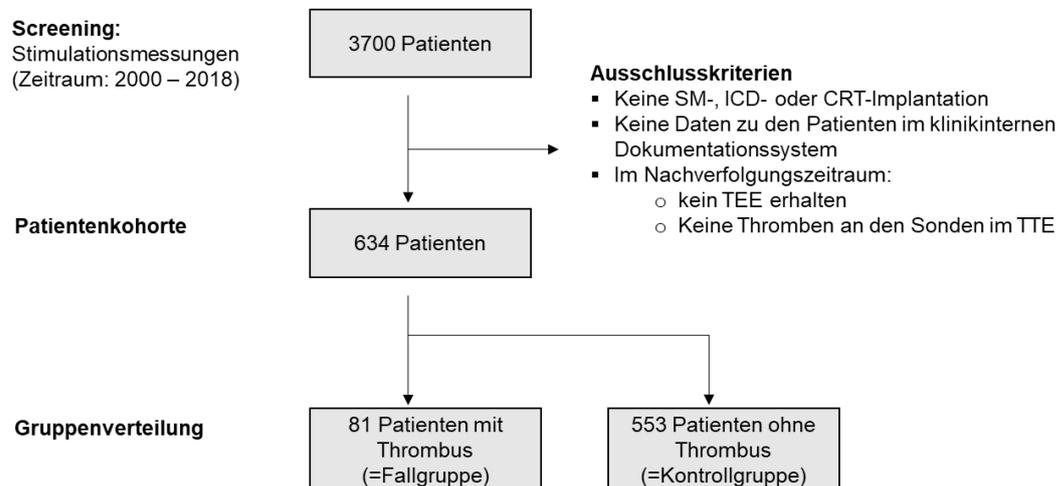


Abb. 1. Gruppierung der Studienkohorte. Insgesamt wurden 3700 Patienten im Screening durch Stimulationsmessungen in der Kardiologie Tübingen im Zeitraum von 2000 - 2018 erfasst. Von dieser Kohorte erhielten 634 Patienten im Nachverfolungszeitraum ein TEE oder hatten den Nachweis von Thromben an den Sonden im TTE. Die verbliebenen Patienten wurden anschließend in eine Gruppe mit Thromben an den Sonden (81 Patienten) und ohne (553 Patienten) eingeteilt. ICD – implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, SM – Schrittmacher, CRT – kardiale Resynchronisationstherapie, TEE – transösophageale Echokardiographie, TTE – transthorakale Echokardiographie.

Um das Studienergebnis nicht zu beeinflussen, wurden alle Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien und ohne Nachweis von Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Es erfolgte keine Selektion auf klinische Parameter oder Ereignisse.

2.2. Datenerhebung

Die benötigten Daten für die Analyse wurden überwiegend aus den echokardiographischen Untersuchungsbefunden, Implantationsberichten für Schrittmacher

cher-, CRT- oder ICD-Systemen und Arztbriefen aus dem klinikinternen Programm i.s.h. med (Cerner Cooperation, Missouri, USA) entnommen. Ergänzend konnten Daten zur Implantation der CIED-Systeme aus den Programmen Centricity Cardio Workflow (GE Healthcare, Chicago, USA) und MediConnect (Fleischhacker GmbH und Co. KG, Schwerte, Deutschland) gewonnen werden.

Die im Folgenden aufgeführten Daten wurden als Datensatz in Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) zusammengetragen. Nach der Erhebung der Patientendaten aus den Kliniksystemen wurde jedem Patienten eine eigene Nummer zugewiesen. Die gesamte Datenverarbeitung und statistische Auswertung konnten somit vollständig pseudonymisiert durchgeführt werden. Bei Patienten mit länger zurückliegenden Implantationsbefunden konnten teilweise nicht alle Daten aus der Patientenvorgeschichte erfasst werden.

Für die Patientencharakteristika wurden das Geschlecht, das Patientenalter zum Zeitpunkt der Implantation, das Implantationsdatum und der verwendete Gerätetyp (SM, ICD oder CRT) aufgeführt. Außerdem erfolgte eine Erhebung der relevanten Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankungen, Dyslipidämie, Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern, überlebter Herztod (Zustand nach Ventrikulärer Tachykardie oder Reanimation), Herzinfarkt in der Vorgeschichte, Kardiomyopathie (hypertrophe, dilatative, ischämische und Kardiomyopathien unklarer Genese), angeborene Herzfehler, zerebrale Ereignisse wie Schlaganfall, TIA oder Hirnblutungen, periphere arterielle Verschlusskrankungen (pAVK), Lungenembolien und venöse Thrombosen. Während des Nachverfolgungszeitraums wurden die Implantation eines Mitra-Clip und herzchirurgische Operationen an der Mitralklappe, der interventionelle Verschluss des linken Vorhofohrs (LAA-Occluder) und die transseptale Ablation erfasst. Zudem wurden der Nachweis eines persistierendem Foramen ovale und der Zustand nach einer transseptalen Punktion erhoben.

Die medikamentöse Therapie wurde zum Zeitpunkt der Implantation erfasst. Zu den aufgeführten Medikamenten und Medikamentengruppen gehörten ASS (Acetylsalicylsäure), Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Heparin (unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin), NOAK, Marcumar (Phenprocoumon), Cor-

tison (darunter auch Glucocorticoide), NSAID (nichtsteroidale Antirheumatika), Immunsuppressiva, Betablocker, Diuretika (Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika und kaliumsparende Diuretika) und Statine. In der Gruppe der Immunsuppressiva wurden Zytostatika, wie Cyclophosphamid, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolatmofetil, sowie Calcineurininhibitoren (Ciclosporin und Tacrolimus) und mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) -Inhibitoren (Sirolimus und Everolimus) zusammengefasst aufgeführt.

Die laborchemischen Parameter sind in Tabelle 1 mit entsprechendem Referenzbereich aufgeführt. Zum Zeitpunkt der Implantation wurden die Laborwerte C-reaktives Protein (CRP), Leukozytenzahl, Neutrophile, Lymphozyten, Thromboplastinzeit (Quick), international normalized ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Kalium, Natrium, Calcium, Cholesterin, Troponin, Laktatdehydrogenase (LDH), Kreatinin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) erhoben.

Tabelle 1. Laborparameter mit entsprechendem Referenzbereich

Laborparameter	Referenzbereich
CRP	< 0,5 mg/dl
Leukozyten	4000-10000/ μ l
Neutrophile	50-70 %
Lymphozyten	25-45 %
Quick	70-100 %
INR	0,85-1,27
PTT	20-38 sec
Kalium	3,5-5 mmol/l
Natrium	135-150 mmol/l
Calcium	2,3-2,6 mmol/l

Weiter Tabelle 1. Laborparameter mit entsprechendem Referenzbereich

Laborparameter	Referenzbereich
Cholesterin	120-250 mg/dl
Troponin	< 0,03 µg/l
LDH	m: 135-225 U/l, w: 135-214 U/l
Kreatinin	0,5-1,2 mg/dl
GOT	m: <18 U/l, w: <15 U/l
GPT	m: <22 U/l, w: <17 U/l
GGT	m: 6-28 U/l, w: 4-18 U/l

Geschlechtsabhängige Normwerte sind nach männlich (m) und weiblich (w) unterteilt. CRP – C-reaktives Protein, GGT – Gamma-Glutamyl-Transferase, GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase, INR – international normalized ratio, LDH – Laktatdehydrogenase, PTT – partielle Thromboplastinzeit.

Bei der Erhebung der echokardiographischen Parameter wurden die Befunde zum Zeitpunkt der Implantation und anschließend im Nachverfolgungszeitraum erfasst. Untersucht wurden die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI), der systolische pulmonalarterielle Druck (Papsys) und der rechtsventrikuläre Druck (RV-Druck). Den wichtigsten Parameter für die Studie stellte die echokardiographische Detektion von Thromben an den Sonden dar.

Als klinische Ereignisse wurden im Nachverfolgungszeitraum das Auftreten von Blutung, Herzinfarkt, Thrombosen oder Embolien, Lungenembolie, Rehospitalisierung durch kardiale Dekompensation, Pleuraerguss, Schlaganfall und TIA, pAVK, Endokarditis und Sondeninfektion, neu aufgetretenes Vorhofflimmern, überlebter Herztod (Zustand nach ventrikulärer Tachykardie oder Reanimation), Aggregatswechsel, Sondenrevision, der Einbau von Herzunterstützungssystemen (LVAD/ BiVAD), kardiogener Schock und Mortalität erfasst. Der Nachverfolgungszeitraum endete für die Patienten jeweils zum Zeitpunkt des dokumentierten Ereignisses und bei ereignisfreien Patienten am 30.01.2020.

2.3. Echokardiographie

Eine echokardiographische Untersuchung (iE33, Philips Medical Systems) der Patienten wurde je nach Indikation und Fragestellung transthorakal oder transösophageal durchgeführt. Die transthorakale Echokardiographie eignet sich für die Einteilung des Schweregrades der Trikuspidalklappeninsuffizienz und auch für die Bestimmung des systolischen pulmonalarteriellen Druck (Nishimura et al., 2014). Für die Diagnostik von Thromben an den Sonden wird bevorzugt die transösophageale Echokardiographie als sensitivste Methode verwendet (Korkeila et al., 2006). Unter dem Begriff Thrombus wurden in dieser Studie alle Befunde mit beschriebenen Thromben oder thromboseverdächtigen Strukturen vermerkt. Gesucht wurde gezielt nach Thromben an den CIED-Sonden. Es wurde keine Differenzierung zwischen atrialer und ventrikulärer Lokalisation, Größe oder der Anzahl der Thromben gemacht.

Die Flussgeschwindigkeiten innerhalb des Herzens können durch die Frequenzverschiebung des Doppler-Effekts bestimmt werden. Mittels Farbdoppler konnte im TTE der Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz anhand des Rückstroms (Insuffizienzjet) in den rechten Vorhof bewertet werden. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde je nach Grad der Insuffizienz in leicht (I°), mittelschwer (II°) und schwer (III°-IV°) eingeteilt. Eine höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde für diese Studie ab einem Grad II° definiert. Schrittmacher-, ICD- oder CRT-Sonden, welche vom rechten Vorhof durch die Trikuspidalklappe in die rechte Kammer führen, können Adaptationsstörungen der Klappensegel verursachen (Rogers and Bolling, 2009, Lancellotti et al., 2010).

Die mittlere Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe kann mittels des continuous wave-Doppler (CW-Doppler) berechnet werden und ermöglicht den Druckgradienten über der Klappe zu bestimmen. Der Papsys und RV-Druck setzen sich als Summe aus diesem Druckgradienten und dem rechtsatrialen Druck zusammen. Durch die Messung des Durchmessers und der inspiratorischen Kaliberschwankung der Vena cava inferior kann der

rechtsatriale Druck abgeschätzt werden (Lancellotti et al., 2010, Fisher et al., 2009).

2.1. Studienendpunkte und Gruppenanalyse

Die Patientenkohorte wurde in eine Gruppe aus Patienten mit Thromben und thromboseverdächtigen Strukturen an den CIED-Sonden und in eine Kontrollgruppe aus Patienten ohne Thromben unterteilt.

Im Nachverfolgungszeitraum wurde das Auftreten von kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen in den jeweiligen Gruppen dokumentiert. Für den primären kombinierten Endpunkt wurden die klinischen Ereignisse Schlaganfall und TIA, thromboembolisches Ereignis, kardiale Dekompensation, Blutung, Endokarditis, überlebter Herztod und die Mortalität zusammengefasst betrachtet. Die thromboembolischen Ereignisse setzen sich wiederum aus den einzelnen Ereignissen Thrombose und Embolie, Herzinfarkt, pAVK und Lungenembolie zusammen. Die kardiale Dekompensation enthält zusammengefasst das Auftreten von Pleuraergüssen und die Rehospitalisierung bei kardialer Dekompensation.

Als sekundärer Endpunkt wurde die Mortalität als klinisches Ereignis isoliert betrachtet. Die Mortalität wurde ursachenunabhängig aufgeführt.

2.1.1. Subgruppenanalyse

Welchen Einfluss eine antithrombotische und antikoagulierende Therapie für das Auftreten der primären und sekundären Endpunkte in der jeweilige Patientengruppe hat, wurde durch eine Subgruppenanalyse ermittelt. In die Kategorie der antithrombotischen Therapie wurden die Medikation aus ASS,

Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Heparin, Marcumar und NOAK zusammengefasst. Ausschließlich Marcumar und NOAK wurden in den Subgruppen mit antikoagulierender Therapie berücksichtigt.

In Abbildung 2 wird die Aufteilung auf die Subgruppen dargestellt. Die erste Gruppe enthielt Patienten mit Thromben an den Sonden und antithrombotischer bzw. antikoagulierender Therapie. Die zweite Gruppe Patienten mit Thromben und ohne antithrombotischer bzw. antikoagulierender Therapie. Die dritte Gruppe Patienten ohne Thromben an den Sonden, jedoch mit antithrombotischer bzw. antikoagulierender Therapie. Die vierte Gruppe enthält Patienten ohne Thromben an den Sonden und ohne antithrombotischer bzw. antikoagulierender Therapie.

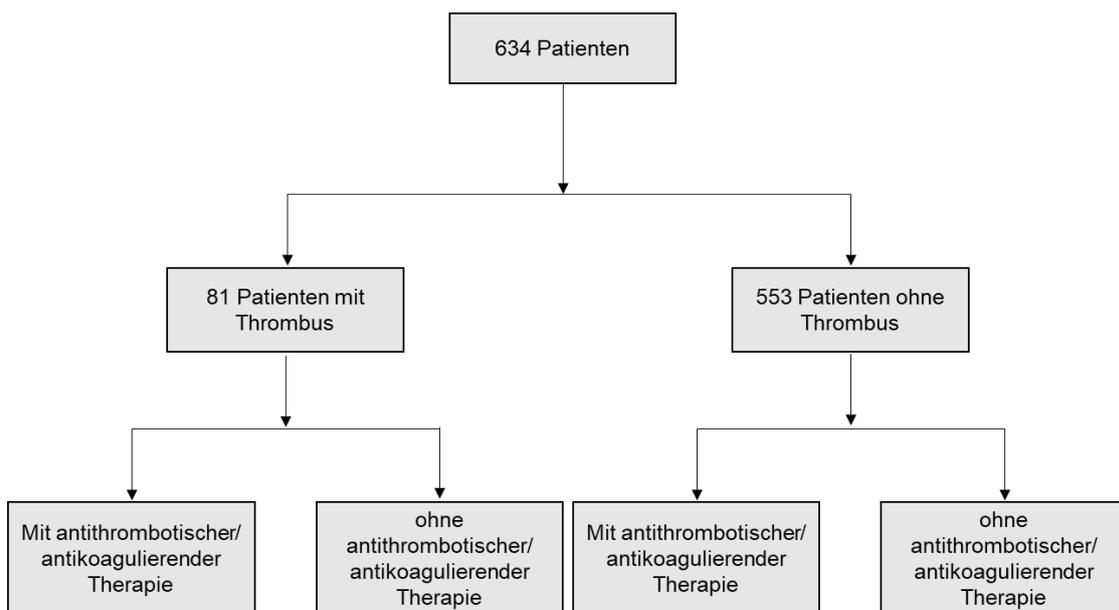


Abb. 2. Subgruppenanalyse. Das Patientenkollektiv wurde primär anhand der Darstellung von Thromben an den Sonden aufgeteilt. Die weitere Aufteilung auf die entsprechenden Subgruppen erfolgte hinsichtlich der Anwendung einer antithrombotischen oder antikoagulierenden Therapie.

2.2. Ethikvotum

Die Studie wurde der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen vorgelegt und mit der Projektnummer 168/2019BO2 genehmigt.

2.3. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der vorliegenden Studie wurde das Softwareprogramm SPSS für Windows, Version 26 (SPSS Inc., Chicago IL, USA), verwendet. Für die Auswertung wurde der Datensatz aus Excel in SPSS importiert und die Variablen wurden entsprechend skaliert. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt.

Kontinuierliche Variablen ohne Normalverteilung wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Test auf ihre Verteilung hin analysiert. Der Chi-Quadrat-Test wurde für die Berechnung der nominal und ordinal skalierten Daten verwendet. Die Ergebnisse wurden mit Median und Interquartilsabstand (IQR), beziehungsweise Anzahl und relative Häufigkeit in Prozent dargestellt.

Mögliche Prädiktoren für das Auftreten der primären oder sekundären Endpunkte wurden auf ihre Korrelation durch die Cox-Regression analysiert. Hierfür verwendet wurden die wichtigsten, statistisch signifikanten Parameter der univariablen Analyse, sowie die hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Implantation. Das Risiko für das Auftreten eines klinischen Ereignisses oder der Mortalität wurde als Hazard Ratio (HR) mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95% angegeben.

Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) wurde zur Analyse der kontinuierlichen Variablen der Subgruppen verwendet. Um eine Häufung des alpha-Fehlers auszugleichen wurde der Post-Hoc-Test mittels der Bonferroni-

Korrektur durchgeführt. Die Signifikanztestung der nominal- und ordinalskalierten Variablen erfolgte wieder mit dem Chi-Quadrat-Test.

Das kumulative, ereignisfreie Überleben und die Überlebenswahrscheinlichkeit wurden durch verschiedene Kaplan-Meier-Kurven in SPSS dargestellt. Der Vergleich der Gruppen wurde anhand des Log-Rank-Test angezeigt. Dieses Testverfahren mit seiner graphischen Darstellung wurde für die Analyse der beiden Hauptgruppen und der Subgruppen verwendet. Die Implantation eines Schrittmachers, ICD oder CRT stellte immer den zeitlichen Beginn der Überlebensanalyse dar. Die beschriebenen Graphiken zur Darstellung der Statistik wurden ebenfalls in SPSS erstellt.

3. Ergebnisse

3.1. Übersicht Patientenkollektiv

Eine Übersicht über das Patientenkollektiv und die demographischen Daten werden in Tabelle 2 aufgeführt. Die Gesamtkohorte der Studie enthielt 634 Patienten mit implantierten Schrittmacher-, ICD- und CRT-Systemen. Die Patientengruppe mit Thromben und thromboseverdächtigen Strukturen an den Sonden (12,8%, n=81) wurde der Kontrollgruppe ohne Thromben oder thromboseverdächtigen Strukturen (87,2%, n=553) vergleichend gegenübergestellt.

Zum Zeitpunkt der Implantation lag das mediane Patientenalter bei 71 (60,3-77,8) Jahren. Mit 67,5 (51,5-77) Jahren im Median, war die Patientengruppe mit Thromben im Vergleich um 3,5 Jahre jünger. In die Studie wurden mehr männliche (69,9%, n=443) als weibliche Patienten eingeschlossen und undifferenziert auf die Vergleichsgruppen verteilt. Von allen dokumentierten Geräten wurden bei 47,6% der Patienten Schrittmacher, bei 37,7% ICD und bei 13,1% CRT-Systeme implantiert. Vergleichend zur Kontrollgruppe (41,8%, n=231), waren Patienten mit Thromben (21,0%, n=17), zum Zeitpunkt der Implantation, seltener von Vorhofflimmern betroffen. Eine transeptale Punktion wurde in der Kohorte ohne Thromben mit 43,2% (n=239), zu 28,3% (n=23) bei Patienten mit Thromben, signifikant häufiger durchgeführt. Es zeigte sich keine relevante Häufung anderer Vorerkrankungen oder kardiologischer Interventionen.

Die antithrombotische und antikoagulierende Therapie wies in der gesamten Kohorte eine Einnahmerate von ASS mit 39,4%, Clopidogrel 21,8%, Prasugrel 1,7%, Ticagrelor 4,1%, Heparin 12,3%, NOAK 11,4% und Marcumar 25,7% auf. Patienten ohne Thromben (27,5%, n=152) nahmen häufiger Marcumar ein, als Patienten mit Thromben (13,6%, n=11). 14,8% (n=12) der Patienten mit Thromben nahmen zum Zeitpunkt der Implantation NSAID ein. Im Vergleich lag die Einnahmerate bei Patienten ohne Thromben bei 7,8% (n=42). Für die Therapie mit Cortison, Immunsuppressiva, Betablockern, Diuretika und Statine zeichnete sich kein relevanter Gruppenunterschied ab.

In der Gesamtschau der laborchemischen Werte zeigte sich eine leichte Erhöhung im Median für GOT mit 26 (21-36) U/l, GPT mit 25 (17-38) U/l und GGT mit 42 (23-95) U/l sowie eine leichte Erniedrigung im Median mit 19 (11,7-24,9) % des Anteils an Lymphozyten. Einen signifikanten Unterschied wies die Gruppe mit Thromben (Median 30, IQR 26-32) lediglich für die Erhöhung der GOT vergleichend zur Kontrollgruppe (Median 26, IQR 21-36) auf.

Die echokardiographischen Parameter zeigten zum Zeitpunkt der Implantation keinen relevanten Gruppenunterschied. Im Verlauf stieg die Patientenzahl mit höhergradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz insgesamt von 11,5% (n=73) auf 45,9% (n=291) und mit erhöhtem RV-Druck von 22,1% (n=140) auf 38,2% (n=242) an. Im Nachverfolgungszeitraum wies die Patientengruppe mit Thromben (37%, n=30), im Vergleich zur Kontrollgruppe (47,2%, n=261), seltener eine höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz auf. Der Median des systolischen pulmonalarteriellen Drucks lag mit 32 (25-41) mmHg in der Gruppe ohne Thromben signifikant über dem Median der Gruppe mit Thromben mit 26 (25-39,5) mmHg. Erhöhte RV-Druck-Werte über 35 mmHg zeigten sich häufiger bei Patienten ohne Thromben (39,8%, n=220), als bei Patienten mit Thromben (27,2%, n=22).

Tabelle 2. Übersicht Patientenkollektiv

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus, N=81 (12,8%)	Ohne Thrombus, N=553 (87,2%)	P
<i>Patientencharakteristik und Gerätetyp</i>				
Alter, a	71 (60,3-77,8)	67,5 (51,5-77)	71 (62-78)	0,020
Männlich	443 (69,9)	52 (64,2)	391 (70,7)	0,233
SM	302 (47,6)	35 (43,2)	267 (48,3)	0,583
ICD	239 (37,7)	32 (39,5)	207 (37,4)	0,583
CRT	83 (13,1)	13 (16,1)	70 (12,7)	0,583
<i>Vorerkrankungen und kardiologische Interventionen</i>				
Diabetes mellitus	163 (25,7)	21 (25,9)	142 (25,7)	0,759
Arterielle Hypertonie	346 (54,6)	40 (49,4)	306 (55,3)	0,505
KHK	318 (50,2)	35 (43,2)	283 (51,2)	0,341
Dyslipidämie	30 (4,7)	3 (3,7)	27 (4,9)	0,701

Weiter Tabelle 2. Übersicht Patientenkollektiv

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus, N=81 (12,8%)	Ohne Thrombus, N=553 (87,2%)	P
<i>Vorerkrankungen und kardiologische Interventionen</i>				
Hypercholesterinämie	164 (25,9)	24 (29,6)	140 (25,3)	0,256
VHF	248 (39,1)	17 (21,0)	231 (41,8)	0,001
Überlebter Herztod	128 (20,2)	19 (23,5)	109 (19,7)	0,280
Herzinfarkt	181 (28,5)	25 (30,9)	156 (28,2)	0,444
Kardiomyopathie	107 (16,9)	14 (17,3)	93 (16,8)	0,750
AHF	11 (1,7)	2 (2,5)	9 (1,6)	0,549
Zerebrale Ereignisse	79 (12,5)	4 (4,9)	75 (13,6)	0,091
pAVK	56 (8,8)	7 (8,6)	49 (8,9)	0,949
Lungenembolie	19 (3,0)	3 (3,7)	16 (2,9)	0,646
Thrombose	28 (4,4)	4 (4,9)	24 (4,3)	0,769
Mitra-Clip/OP	208 (32,8)	20 (24,7)	188 (34,0)	0,096
PFO	50 (7,9)	4 (4,9)	46 (8,3)	0,683
Ablation, linkes Herz	88 (13,9)	9 (11,1)	79 (14,3)	0,632
LAA-Occluder	28 (4,4)	2 (2,5)	26 (4,7)	0,449
TSP	262 (41,3)	23 (28,4)	239 (43,2)	0,011
<i>Medikation zum Zeitpunkt der Implantation</i>				
ASS	250 (39,4)	35 (43,2)	215 (38,9)	0,220
Clopidogrel	138 (21,8)	20 (24,7)	118 (21,3)	0,336
Prasugrel	11 (1,7)	2 (2,5)	9 (1,6)	0,541
Ticagrelor	26 (4,1)	2 (2,5)	24 (4,3)	0,469
Heparin	78 (12,3)	10 (12,3)	68 (12,3)	0,860
NOAK	72 (11,4)	7 (8,6)	65 (11,8)	0,484
Marcumar	163 (25,7)	11 (13,6)	152 (27,5)	0,009
Cortison	25 (3,9)	4 (4,9)	21 (3,8)	0,554
NSAID	55 (8,7)	12 (14,8)	43 (7,8)	0,021
Immunsuppressiva	10 (1,6)	1 (1,2)	9 (1,6)	0,829
Betablocker	377 (59,5)	48 (59,3)	329 (59,5)	0,529
Diuretika	367 (57,9)	44 (54,3)	323 (58,4)	0,788
Statine	307 (48,4)	39 (48,1)	268 (48,5)	0,673
<i>Gesamtwerte der Echokardiographie Parameter zum Zeitpunkt der Implantation</i>				
TI ≥ Grad 2	73 (11,5)	6 (7,4)	67 (12,1)	0,135
Papsys (mmHg)	28 (25-40)	25 (25-37)	29 (25-40)	0,065

Weiter Tabelle 2. Übersicht Patientenkollektiv

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus, N=81 (12,8%)	Ohne Thrombus, N=553 (87,2%)	P
<i>Gesamtwerte der Echokardiographie Parameter zum Zeitpunkt der Implantation</i>				
RV-Druck >35mmHg	140 (22,1)	15 (18,5)	125 (22,6)	0,527
<i>Laborparameter</i>				
CRP (mg/dl)	0,44 (0,12-1,5)	0,34 (0,09-2,77)	0,44 (0,12-1,33)	0,991
Leukozyten (1/nl)	7,65 (6,27-9,14)	8,08 (6,74-9,90)	7,59 (6,24-9,12)	0,279
Neutrophile (%)	68,1 (61,7-78,0)	65,4 (61,3-76,4)	68,1 (61,7-78)	0,538
Lymphozyten (%)	19 (11,7-24,9)	21,8 (7,7-23,0)	18,8 (11,7-25,2)	0,538
Quick (%)	85 (57,5-96,5)	81 (61-100)	85,5 (55,8-96)	0,813
INR	1,1 (1-1,4)	1,1 (1-1,3)	1,1 (1-1,4)	0,561
PTT (sec)	28 (25-32)	27 (24-32)	28 (25-32)	0,290
Kalium (mmol/l)	4,3 (4-4,5)	4,4 (4,1-4,7)	4,2 (4-4,5)	0,110
Natrium (mmol/l)	141 (139-143)	140 (139-143)	141 (139-143)	0,941
Calcium (mmol/l)	2,3 (2,2-2,4)	2,3 (2,1-2,3)	2,3 (2,2-2,4)	0,223
Cholesterin (mg/dl)	176 (136,3-203)	162 (129,5-187)	176 (141-205)	0,340
Troponin (ng/ml)	0,03 (0,03-0,06)	0,03 (0,03-0,15)	0,03 (0,03-0,06)	0,495
LDH (U/l)	213 (183-248)	192 (174-249)	213 (185-248)	0,189
Kreatinin (mg/dl)	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,8-1,3)	1,1 (0,9-1,3)	0,529
GOT (U/l)	26 (21-36)	30 (26-42)	26 (21-36)	0,049
GPT (U/l)	25 (17-38)	27,5 (13,8-36)	24,5 (17-39)	0,524
GGT (U/l)	42 (23-95)	54 (23,5-88)	41 (23-97)	0,892
<i>Gesamtwerte der Echokardiographie Parameter im Nachverfolgungszeitraum</i>				
TI ≥ Grad 2	291 (45,9)	30 (37,0)	261 (47,2)	0,007
Papsys (mmHg)	31 (25-41)	26 (25-39,5)	32 (25-41)	0,007
RV-Druck >35mmHg	242 (38,2)	22 (27,2)	220 (39,8)	0,029

Werte sind als n (%) oder Median und Interquartilsabstand angegeben. a – Jahre, AHF – angeborener Herzfehler, ASS – Acetylsalicylsäure, CRP – C-reaktives Protein, CRT – kardiale Resynchronisationstherapie, GGT – Gamma-Glutamyl-Transferase, GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase, ICD – implantierbarer kardioverter Defibrillator, INR – international normalized ratio, KHK – koronare Herzerkrankung, LAA – linkes Vorhofohr, LDH – Laktatdehydrogenase, NOAK – neue orale Antikoagulanzen, NSAID – Nichtsteroidale Antirheumatika, Papsys – systolischer Pulmonalarteriendruck, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, PFO – persistierendes Foramen ovale, PTT – partielle Thromboplastinzeit, RV – rechter Ventrikel, SM – Schrittmacher, TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz, TSP – Transseptale Punktion, VHF – Vorhofflimmern oder –flattern.

3.2. Klinische Ereignisse bei Patienten mit Thromben an den Sonden

Den primären kombinierten Endpunkt erreichten 86,4% (n=70) der Patienten mit Thromben an den Sonden und 82,8% (n=456) Patienten ohne Thromben an den Sonden. Bei dem Patientenkollektiv mit Thromben setzte sich der kombinierte Endpunkt aus den Ereignissen Tod 16 % (n=13), Schlaganfall oder TIA 14,8% (n=12), thromboembolische Ereignisse 72,8% (n=59), kardiale Dekompensation 37% (n=30), Blutung 25,9% (n=21), Endokarditis 29,6% (n=24) und überlebter Herztod mit 29,6% (n=24) zusammen (siehe Tabelle 3). Die durchschnittliche Nachverfolgungszeit lag bei 2650 Tagen (7,3 Jahre), wobei das erste Ereignis bereits 10 Tagen und das letzte Ereignis 20117 Tagen (55,1 Jahre) nach Implantation auftraten. Für zwei Patienten fehlte das Implantationsdatum, wodurch keine Nachverfolgungszeit für diese Fälle berechnet werden konnte. Durch die fehlende Eintragung von Patientenunterlagen im Nachverfolgungszeitraum konnten für weitere zwei Patienten keine Ereignisse nachverfolgt werden.

Tabelle 3. Klinische Ereignisse

<i>Ereignisse bei Patienten mit Thrombus an der Sonde</i>	<i>N=81</i>
Patienten mit mindestens einem Ereignis	70 (86,4%)
Tod	13 (16%)
Schlaganfall/TIA	12 (14,8%)
Thromboembolisches Ereignis*	59 (72,8%)
Kardiale Dekompensation*	30 (37%)
Blutung	21 (25,9%)
Endokarditis	24 (29,6%)
Überlebter Herztod	24 (29,6%)

Werte sind als n (%) angegeben. TIA – transitorische ischämische Attacke, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit.

*Zusammengefasster Endpunkt aus den folgenden Variablen: thromboembolisches Ereignis als Kombination aus Thrombose/Embolie, Herzinfarkt, pAVK und Lungenembolie; kardiale Dekompensation als Kombination aus Dekompensation und Pleuraerguss.

Den sekundären Studienendpunkt betrachtend, verstarben 16% (n=13) der Patienten in der Gruppe mit Thromben im Vergleich zu 12,1% (n=67) der Patienten in der Gruppe ohne Thromben. Dieses Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz im Gruppenvergleich.

Interessanterweise zeigten Patienten mit Thromben an der Sonde mit 21% (n=17), im Vergleich zu 10,7% (n=59) der Patienten ohne Thromben, ein signifikant gehäuftes Auftreten von Thrombosen und Embolien im Nachverfolgungszeitraum. Die Studienereignisse Endokarditis mit 29,6% (n=24) zu 5,1% (n=28), Sondeninfektionen mit 21% (n=17) zu 0,2% (n=1), Aggregatwechsel mit 58% (n=47) zu 40,5% (n=224) und Sondenrevision mit 42% (n=34) zu 25,2% (n=141), zeigten eine signifikante Häufung in der Patientengruppe mit Thromben, vergleichend zur Kontrollgruppe.

Das Auftreten der klinischen Ereignisse Schlaganfall und TIA, Lungenembolie, Herzinfarkt, pAVK, kardiogener Schock, Dekompensation, Blutung, VHF, überlebter Herztod und der Einbau von Herzunterstützungssysteme (LVAD/ BiVAD) unterschied sich nicht wesentlich in beiden Gruppen.

Tabelle 4. Übersicht der klinischen Ereignisse

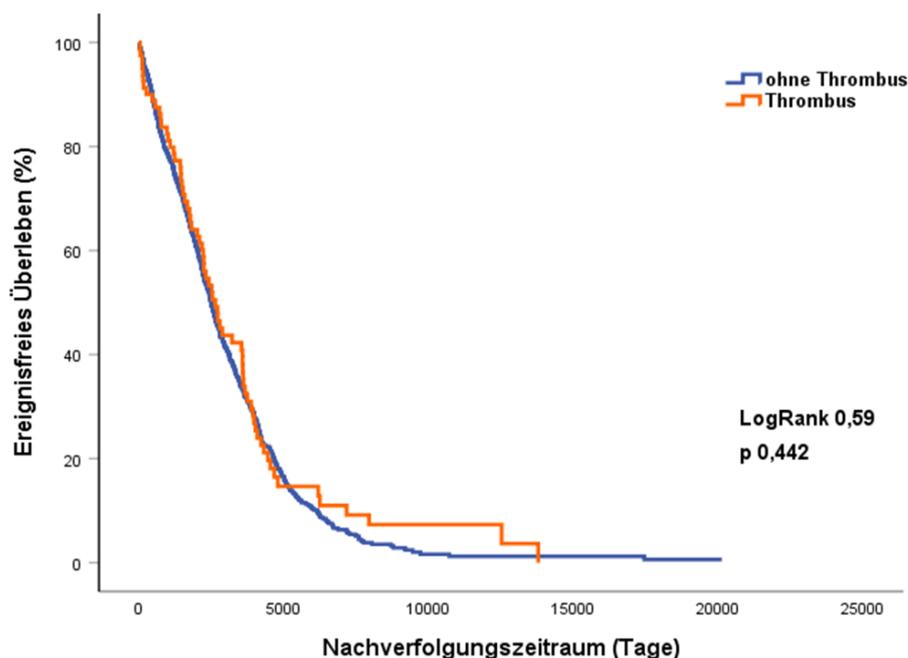
Ereignis	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus, N=81 (12,8%)	Ohne Thrombus, N=553 (87,2%)	P
Tod	80 (12,6)	13 (16,0)	67 (12,1)	0,326
Schlaganfall/TIA	87 (13,7)	12 (14,8)	75 (13,6)	0,769
Lungenembolie	12 (1,9)	3 (3,7)	9 (1,6)	0,202
Thrombose/Embolie	76 (12,0)	17 (21,0)	59 (10,7)	0,008
Herzinfarkt	248 (39,1)	29 (35,8)	219 (39,6)	0,497
pAVK	58 (9,1)	10 (12,3)	48 (8,7)	0,290
Kardiogener Schock	29 (4,6)	1 (1,2)	28 (5,1)	0,122
Dekompensation	197 (31,1)	21 (25,9)	176 (31,8)	0,275
Pleuraerguss	74 (11,7)	9 (11,1)	65 (11,8)	0,858
Blutung	120 (18,9)	21 (25,9)	99 (17,9)	0,088
Endokarditis	52 (8,2)	24 (29,6)	28 (5,1)	<0,001
Sondeninfektion	18 (2,8)	17 (21,0)	1 (0,2)	<0,001
VHF	201 (31,7)	28 (34,6)	173 (31,3)	0,828

Weiter Tabelle 4. Übersicht der klinischen Ereignisse

Ereignis	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus, N=81 (12,8%)	Ohne Thrombus, N=553 (87,2%)	P
Überlebter Herztod	152 (24,0)	24 (29,6)	128 (23,1)	0,634
Aggregatwechsel	271 (42,7)	47 (58,0)	224 (40,5)	0,003
Sondenrevision	175 (27,6)	34 (42,0)	141 (25,5)	0,002
LVAD/BiVAD	21 (3,3)	2 (2,5)	19 (3,4)	0,646

Werte sind als n (%) angegeben. BiVAD – biventrikuläres Unterstützungssystem, LVAD – linksventrikuläres Unterstützungssystem, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA – transitorische ischämische Attacke, VHF – Vorhofflimmern oder –flattern.

Die Abbildung 3a und b zeigen, in der Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve, das ereignisfreie Überleben und die Überlebenswahrscheinlichkeit im Nachverfolgungszeitraum für die Patientengruppen mit und ohne Thromben an den Sonden.



Ohne Thrombus	550	147	97	96	95	95
Thrombus	80	17	13	11	11	11

Abb. 3a Ereignisfreies Überleben im Nachverfolgungszeitraum: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des ereignisfreien Überlebens im Nachverfolgungszeitraum für Patienten mit und ohne Thromben an den Sonden (LogRank 0,59, p=0,442).

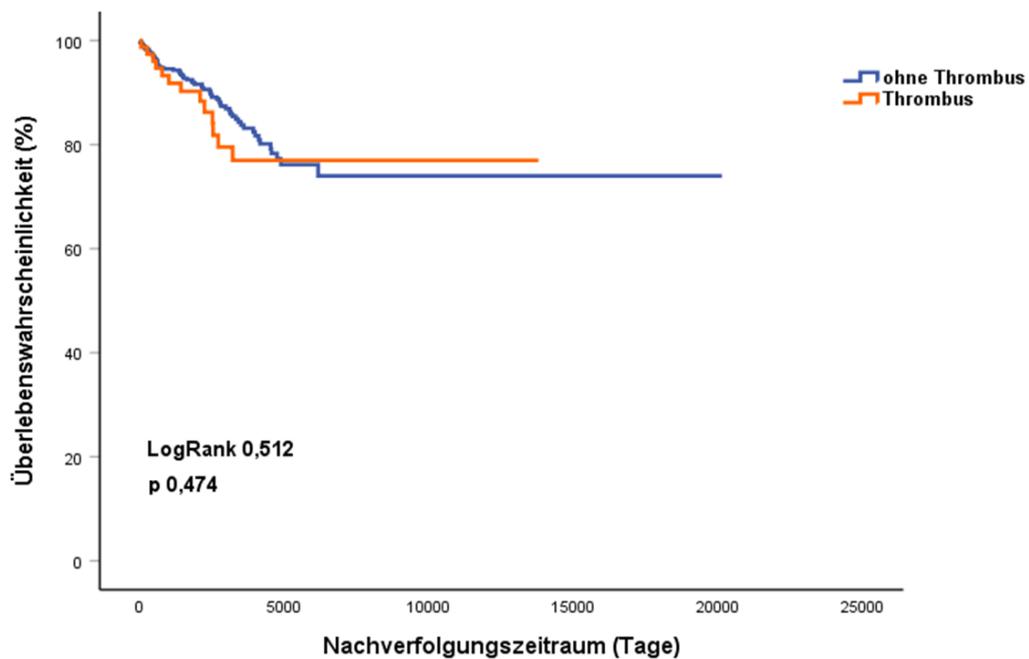


Abb. 3b Überlebenswahrscheinlichkeit im Nachverfolgungszeitraum: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit im Nachverfolgungszeitraum für Patienten mit und ohne Thromben an den Sonden (LogRank 0,512, $p=0,474$).

3.3. Keine beeinflussbaren Prädiktoren für das Auftreten von klinischen Ereignissen

Die untersuchten Prädiktoren wurden mittels multivariater Cox-Regression für das gesamte Patientenkollektiv und für die Patientengruppe mit Thromben an den Sonden analysiert, wie in Tabellen 5a und b aufgezeigt.

In der Cox-Regression zeigte sich für das Modell ein signifikanter Unterschied im Auftreten des primären Endpunktes. Hierbei waren das Alter (HR 1,029, KI 1,02-1,04, $p<0,001$), NSAID (HR 1,414, KI 1,00-1,99, $p=0,048$) und im Trend die Trikuspidalklappeninsuffizienz zu beiden Zeitpunkten (HR 1,345, KI 0,99-1,83, $p=0,061$ und HR 0,786, KI 0,62-1,00, $p=0,052$) unabhängige Prädiktoren. Im Patientenkollektiv mit Thromben erwies sich lediglich das Alter (HR 1,027, KI 1,00-1,05, $p=0,040$) als prädiktiver Faktor.

Tabelle 5a. Prädiktoren für das Auftreten von klinischen Ereignissen.

Variablen	Cox-Regressionsanalyse	
	HR (95% KI)	P
Alter	1,029 (1,02 – 1,04)	<0,001
VHF	1,167 (0,91 – 1,50)	0,229
Marcumar	0,990 (0,77 – 1,28)	0,938
NSAID	1,414 (1,00 – 1,99)	0,048
TSP	1,091 (0,87 – 1,37)	0,444
TI > Grad 2 vorher	1,345 (0,99 – 1,83)	0,061
TI > Grad 2 nachher	0,786 (0,62 – 1,00)	0,052
PAPsys (mmHg)	1,006 (1,00 – 1,02)	0,287

HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NSAID – Nichtsteroidale Antirheumatika, Papsys – systolischer Pulmonalarteriendruck, TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz, TSP – transseptale Punktion, VHF – Vorhofflimmern oder -flattern.

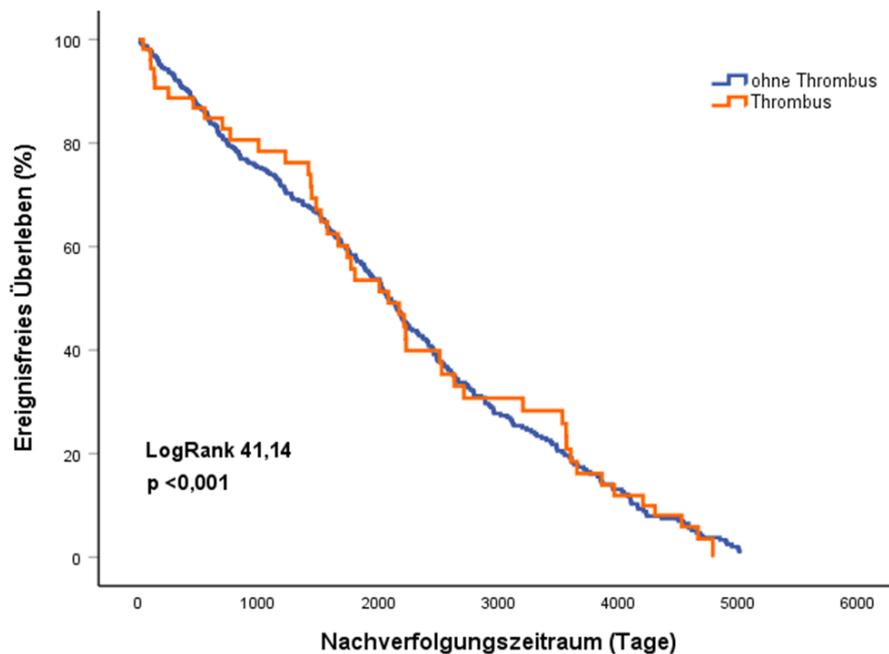
Tabelle 5b. Prädiktoren für das Auftreten von klinischen Ereignissen bei Patienten mit einem Thrombus an der Sonde.

Variablen	Cox-Regressionsanalyse	
	HR (95% KI)	P
Alter	1,027 (1,00 – 1,05)	0,040
VHF	1,319 (0,55 – 3,14)	0,532
Marcumar	1,254 (0,53 – 3,00)	0,611
NSAID	1,899 (0,84 – 4,29)	0,123
TSP	1,366 (0,64 – 2,90)	0,417
TI > Grad 2 vorher	1,597 (0,51 – 4,97)	0,419
TI > Grad 2 nachher	1,050 (0,45 – 2,43)	0,910
Papsys (mmHg)	1,002 (0,96 – 1,04)	0,916

Weiter Tabelle 5b. Prädiktoren für das Auftreten von klinischen Ereignissen bei Patienten mit einem Thrombus an der Sonde.

HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NSAID – Nichtsteroidale Antirheumatika, Papsys – systolischer Pulmonalarteriendruck, TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz, TSP – transseptale Punktion, VHF – Vorhofflimmern oder -flattern.

Die dargestellte Kalkulation, in Abbildung 4 a und b, zeigt das ereignisfreie Überleben im Nachverfolgungszeitraum der Cox-Regressionsanalyse für die gesamte Patientenkohorte (LogRank 41,14, $p < 0,001$) und für die Patienten mit Thromben an den Sonden (LogRank 10,39, $p = 0,239$).



Ohne Thrombus	550	431	342	250	193	147	125
Thrombus	80	66	52	37	25	17	17

Abb. 4a Cox-Regressionsanalyse zur Darstellung des ereignisfreien Überlebens bei der gesamten Patientenkohorte: Kalkulation der Cox-Regressionsanalyse für das ereignisfreie Überleben der gesamten Patientenkohorte im Nachverfolgungszeitraum (LogRank 41,14, $p < 0,001$).

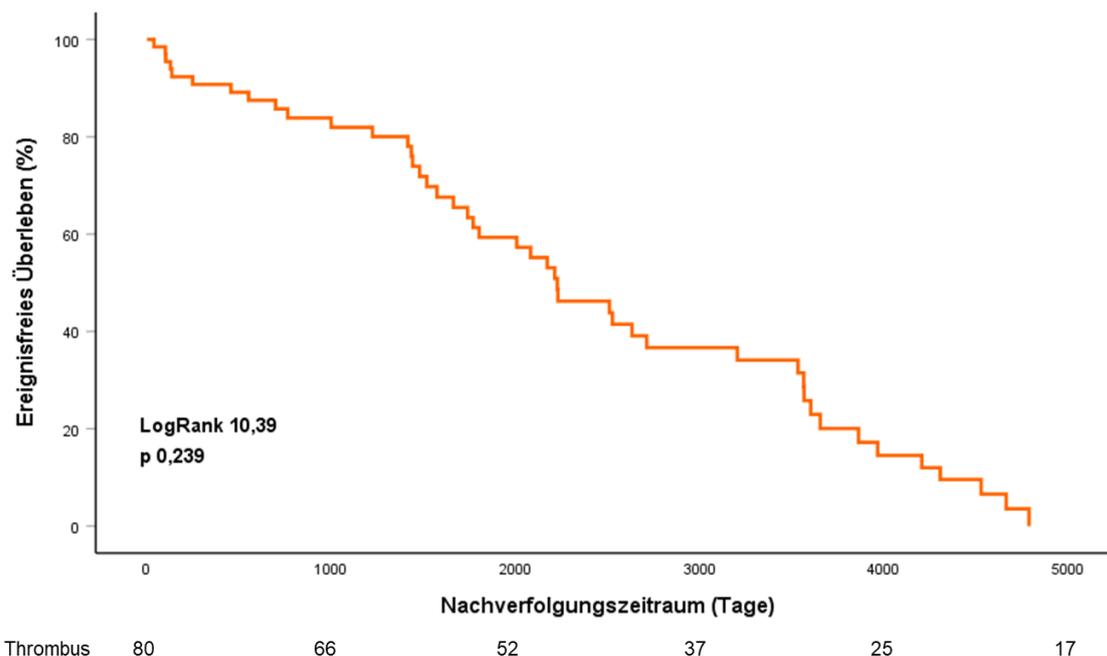


Abb. 4b Cox-Regressionsanalyse zur Darstellung des ereignisfreien Überlebens bei Patienten mit Thromben an den Sonden: Kalkulation der Cox-Regressionsanalyse für das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit Thromben an den Sonden im Nachverfolgungszeitraum (LogRank 10,39, $p=0,239$).

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, ersichtlich in den Tabellen 6a und b, erwies sich lediglich das Alter (HR 1,045, KI 1,02-1,07, $p=0,002$) als unabhängiger Prädiktor für den sekundären Studienendpunkt. Dies gilt ebenfalls für die Analyse der Patientengruppe mit Thromben (HR 1,080, KI 1,01-1,16, $p=0,025$).

Tabelle 6a. Prädiktoren für die Gesamtmortalität

Variablen	Cox-Regressionsanalyse	
	HR (95% KI)	P
Alter	1,045 (1,02 – 1,07)	0,002
VHF	1,014 (0,55 – 1,87)	0,964
Marcumar	0,911 (0,48 – 1,71)	0,773
NSAID	1,735 (0,80 – 3,77)	0,164
TSP	0,984 (0,58 – 1,68)	0,953

Weiter Tabelle 6a. Prädiktoren für die Gesamtmortalität

Variablen	Cox-Regressionsanalyse	
	HR (95% KI)	P
TI > Grad 2 vorher	0,838 (0,38 – 1,85)	0,660
TI >Grad 2 nachher	1,154 (0,65 – 2,07)	0,629
Papsys (mmHg) nachher	1,014 (0,99 – 1,04)	0,256

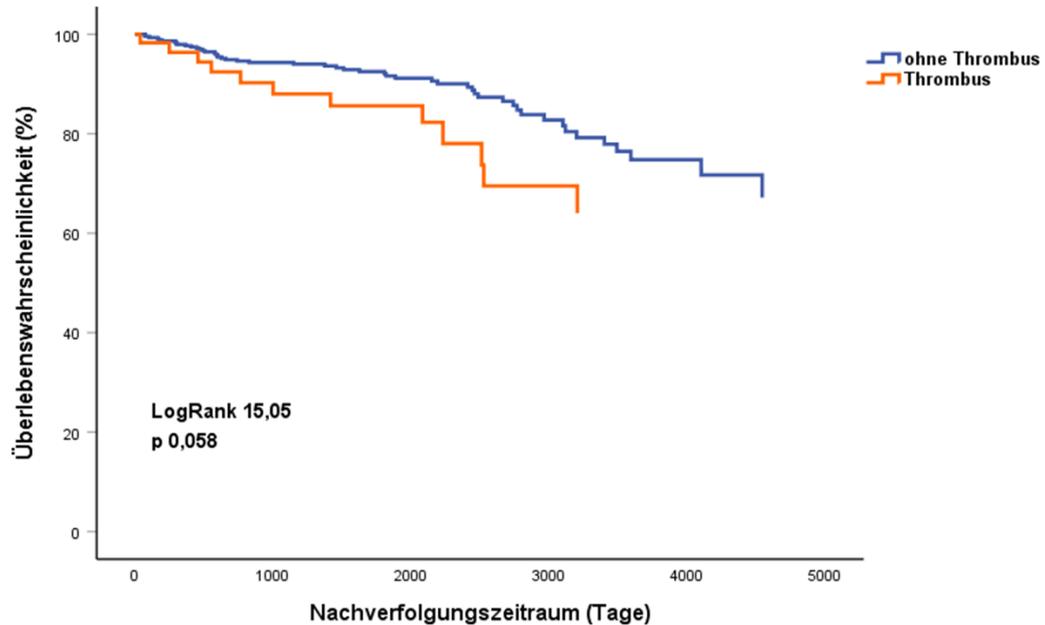
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NSAID – Nichtsteroidale Antirheumatika, Papsys – systolischer Pulmonalarteriendruck, TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz, TSP – transseptale Punktion, VHF – Vorhofflimmern oder -flattern.

Tabelle 6b. Prädiktoren für die Gesamtmortalität bei Patienten mit einem Thrombus an der Sonde.

Variablen	Cox-Regressionsanalyse	
	HR (95% KI)	P
Alter	1,080 (1,01 – 1,16)	0,025
VHF	1,290 (0,22 – 7,70)	0,780
Marcumar	2,150 (0,39 – 11,87)	0,380
NSAID	2,596 (0,54 – 12,41)	0,232
TSP	1,110 (0,27 – 4,50)	0,884
TI > Grad 2 vorher	0,936 (0,10 – 8,49)	0,953
TI >Grad 2 nachher	0,323 (0,74 – 1,41)	0,132
Papsys (mmHg) nachher	1,044 (0,97 – 1,13)	0,283

HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NSAID – Nichtsteroidale Antirheumatika, Papsys – systolischer Pulmonalarteriendruck, TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz, TSP – transseptale Punktion, VHF – Vorhofflimmern oder -flattern.

Die in Abbildung 5a und b dargestellte Kalkulation zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit im Nachverfolgungszeitraum der Cox-Regressionsanalyse für die Gesamtkohorte (LogRank 15,05, $p=0,058$) und für Patienten mit Thromben an den Sonden (LogRank 11,63, $p=0,168$).



Ohne Thrombus	550	522	511	499	490	484
Thrombus	80	75	73	68	67	67

Abb. 5a Cox-Regressionsanalyse zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei der gesamten Patientenkohorte: Kalkulation der Cox-Regressionsanalyse für die Überlebenswahrscheinlichkeit der gesamten Patientenkohorte im Nachverfolgungszeitraum (LogRank 15,05, $p=0,058$).

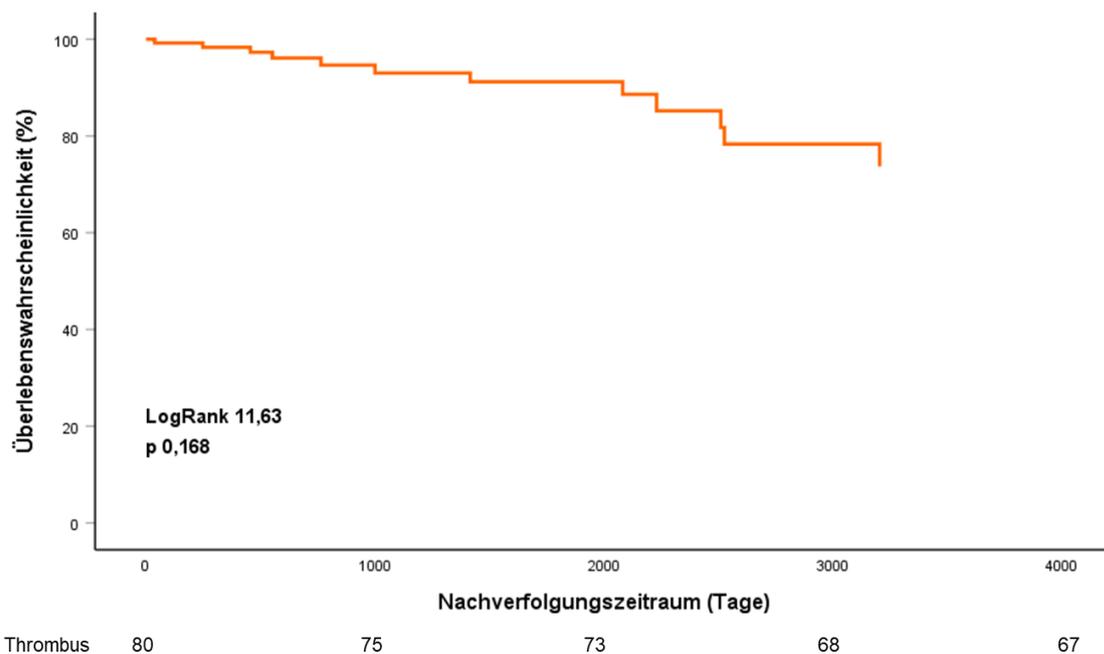


Abb. 5b Cox-Regressionsanalyse zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Thromben an den Sonden: Kalkulation der Cox-Regressionsanalyse für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Thromben an den Sonden im Nachverfolgungszeitraum (LogRank 11,63, $p=0,168$).

In der Cox-Regressionsanalyse für die transeptale Punktion (Tabelle 7a und b) zeigte sich für den sekundären Endpunkt dieser Studie lediglich das Alter, für die gesamte Patientenkohorte (HR 1,045, KI 1,02-1,07, $p=0,002$) und Patienten mit Thromben (HR 1,085, KI 1,02-1,16, $p=0,015$), als Vorhersagewert.

Tabelle 7a. Prädiktoren für die Gesamtmortalität im Zusammenhang mit transeptaler Punktion.

Variablen	Cox-Regressionsanalyse	
	HR (95% KI)	P
Alter	1,045 (1,02 – 1,07)	0,002
VHF	0,955 (0,52 – 1,75)	0,882
Marcumar	0,890 (0,47 – 1,67)	0,717
NSAID	1,730 (0,80 – 3,75)	0,165

Weiter Tabelle 7a. Prädiktoren für die Gesamtmortalität im Zusammenhang mit transeptaler Punktion.

Variablen	Cox-Regressionsanalyse	
	HR (95% KI)	P
TI > Grad 2 vorher	0,910 (0,41 – 2,02)	0,818
TI >Grad 2 nachher	1,176 (0,66– 2,09)	0,582
Papsys (mmHg) nachher	1,011 (0,99 – 1,04)	0,364

HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NSAID – Nichtsteroidale Antirheumatika, Papsys – systolischer Pulmonalarteriendruck, TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz, TSP – transeptale Punktion, VHF – Vorhofflimmern oder -flattern.

Tabelle 7b. Prädiktoren für die Gesamtmortalität im Zusammenhang mit transeptaler Punktion bei Patienten mit einem Thrombus an der Sonde.

Variablen	Cox-Regressionsanalyse	
	HR (95% KI)	P
Alter	1,085 (1,02 – 1,16)	0,015
VHF	1,061 (0,18 – 6,18)	0,947
Marcumar	2,845 (0,48 – 16,88)	0,250
NSAID	2,580 (0,53 – 12,53)	0,240
TI > Grad 2 vorher	0,915 (0,10 – 8,55)	0,938
TI >Grad 2 nachher	0,246 (0,05 – 1,34)	0,105
Papsys (mmHg) nachher	1,057 (0,97 – 1,15)	0,186

HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NSAID – Nichtsteroidale Antirheumatika, Papsys – systolischer Pulmonalarteriendruck, TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz, TSP – transeptale Punktion, VHF – Vorhofflimmern oder -flattern.

3.4. Subgruppenanalyse mit antithrombotischer und antikoagulierender Therapie

Der Einfluss antithrombotischer und antikoagulierender Therapien wurde in einer Subgruppenanalyse eruiert.

Antithrombotische Therapie

Für die Subgruppenanalyse der antithrombotischen Therapie, aus ASS, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel, Heparin, Marcumar oder NOAK, sind in Tabelle 8a die Patientenkohorten und die demographischen Daten aufgeführt. Patienten mit antithrombotischer Therapie zeigen, mit einem Median von 72 (55-79) und 74 (65-79) Jahren, im Vergleich zu Patienten ohne diese Therapie, mit einem Median von 62 (48-70) und 63 (53-72) Jahren, ein deutlich höheres Alter. Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, KHK, Hypercholesterinämie, zerebrale Ereignisse, VHF und TSP treten insgesamt häufiger und angeborene Herzfehler seltener in bei Patientengruppe mit Antithrombotika auf. Eine ergänzende Therapie mit Betablockern, Diuretika und Statinen zeigt in diesen Subgruppen mit $p < 0,001$ eine signifikante Häufung. Im Nachverfolgungszeitraum zeigte sich für den systolischen pulmonalarteriellen Druck ein signifikanter Gruppenunterschied, jedoch ohne Häufung in den Subgruppen mit antithrombotischer Therapie.

Einige Laborparameter konnten aufgrund der zu geringen Gruppengrößen für die statistische Analyse nicht verwendet werden. Ebenso war die Durchführung des Post-Hoc-Test für die Variablen Cholesterin und Troponin möglich.

Tabelle 8a. Subgruppenanalyse bezüglich antithrombotischer Therapie

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus und mit Antithrombotika, N=51 (8%)	Mit Thrombus und ohne Antithrombotika, N=30 (4,7%)	Ohne Thrombus und mit Antithrombotika, N=394 (62,1%)	Ohne Thrombus und ohne Antithrombotika, N=159 (25,1%)	P
<i>Patientencharakteristik und Gerätetyp</i>						
Alter, a	71 (60,3-77,8)	72 (55-79)	62 (48-70)	74 (65-79)	63 (53-72)	<0,001
Männlich	443 (69,9)	33 (64,7)	19 (63,3)	282 (71,6)	109 (68,6)	0,587
SM	302 (47,6)	18 (35,3)	17 (56,7)	197 (50)	70 (44)	0,429
ICD	239 (37,7)	23 (45,1)	9 (30)	146 (37,1)	61 (38,4)	0,429
CRT	83 (13,1)	10 (19,6)	3 (10)	50 (12,7)	20 (12,6)	0,429
<i>Vorerkrankungen und kardiologische Interventionen</i>						
Diabetes mellitus	163 (25,7)	19 (37,3)	2 (6,7)	134 (34)	8 (5)	0,009
Arterielle Hypertonie	346 (54,6)	35 (68,6)	5 (16,7)	275 (69,8)	31 (19,5)	0,021
KHK	318 (50,2)	33 (64,7)	2 (6,7)	264 (67)	19 (11,9)	<0,001
Dyslipidämie	30 (4,7)	3 (5,9)	0 (0)	26 (6,6)	1 (0,6)	0,399
Hypercholesterinämie	164 (25,9)	21 (41,2)	3 (10)	125 (31,7)	15 (9,4)	0,353
VHF	248 (39,1)	17 (33,3)	0 (0)	201 (51)	30 (18,9)	0,001
Überlebter Herztod	128 (20,2)	14 (27,5)	5 (16,7)	75 (19)	34 (21,4)	<0,001
Herzinfarkt	181 (28,5)	21 (41,2)	4 (13,3)	127 (32,2)	29 (18,2)	0,470
Kardiomyopathie	107 (16,9)	12 (23,5)	2 (6,7)	79 (20,1)	14 (8,8)	0,868
AHF	11 (1,7)	0 (0)	2 (6,7)	1 (0,3)	8 (5)	<0,001
Zerebrale Ereignisse	79 (12,5)	5 (9,8)	0 (0)	57 (14,5)	17 (10,7)	0,031

Weiter Tabelle 8a. Subgruppenanalyse bezüglich antithrombotischer Therapie

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus und mit Antithrombotika, N=51 (8%)	Mit Thrombus und ohne Antithrombotika, N=30 (4,7%)	Ohne Thrombus und mit Antithrombotika, N=394 (62,1%)	Ohne Thrombus und ohne Antithrombotika, N=159 (25,1%)	P
<i>Vorerkrankungen und kardiologische Interventionen</i>						
pAVK	56 (8,8)	6 (11,8)	1 (3,3)	46 (11,7)	3 (1,9)	0,507
Lungenembolie	19 (3,0)	2 (3,9)	1 (3,3)	12 (3)	4 (2,5)	0,449
Thrombose	28 (4,4)	3 (5,9)	1 (3,3)	21 (5,3)	3 (1,9)	0,987
Mitra-Clip/OP	208 (32,8)	14 (27,5)	6 (20)	137 (34,8)	51 (32,1)	0,305
PFO	50 (7,9)	1 (2)	3 (10)	33 (8,4)	13 (8,2)	0,644
Ablation, linkes Herz	88 (13,9)	8 (15,7)	1 (3,3)	49 (12,4)	30 (18,9)	0,263
LAA-Occluder	28 (4,4)	2 (3,9)	0 (0)	21 (5,3)	5 (3,1)	0,702
TSP	262 (41,3)	20 (39,2)	3 (10)	167 (42,4)	72 (45,3)	0,004
<i>Medikation zum Zeitpunkt der Implantation</i>						
ASS	250 (39,4)	35 (68,6)	0 (0)	215 (54,6)	0 (0)	<0,001
Clopidogrel	138 (21,8)	20 (39,2)	0 (0)	118 (30)	0 (0)	<0,001
Prasugrel	11 (1,7)	2 (3,9)	0 (0)	9 (2,3)	0 (0)	0,633
Ticagrelor	26 (4,1)	2 (3,9)	0 (0)	24 (6,1)	0 (0)	0,353
Heparin	78 (12,3)	10 (19,6)	0 (0)	68 (17,3)	0 (0)	0,021
NOAK	72 (11,4)	7 (13,7)	0 (0)	65 (16,5)	0 (0)	0,029
Marcumar	163 (25,7)	11 (21,6)	0 (0)	152 (38,6)	0 (0)	<0,001
Cortison	25 (3,9)	4 (7,8)	0 (0)	21 (5,3)	0 (0)	0,346

Weiter Tabelle 8a. Subgruppenanalyse bezüglich antithrombotischer Therapie

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus und mit Antithrombotika, N=51 (8%)	Mit Thrombus und ohne Antithrombotika, N=30 (4,7%)	Ohne Thrombus und mit Antithrombotika, N=394 (62,1%)	Ohne Thrombus und ohne Antithrombotika, N=159 (25,1%)	P
<i>Medikation zum Zeitpunkt der Implantation</i>						
NSAID	55 (8,7)	11 (21,6)	1 (3,3)	40 (10,2)	3 (1,9)	0,098
Immunsuppressiva	10 (1,6)	1 (2)	0 (0)	9 (2,3)	0 (0)	0,782
Betablocker	377 (59,5)	45 (88,2)	3 (10)	307 (77,9)	22 (13,8)	<0,001
Diuretika	367 (57,9)	39 (76,5)	5 (16,7)	306 (77,7)	17 (10,7)	<0,001
Statine	307 (48,4)	37 (72,5)	2 (6,7)	262 (66,5)	6 (3,8)	<0,001
<i>Gesamtwerte der Echokardiographie Parameter zum Zeitpunkt der Implantation</i>						
TI ≥ Grad 2	73 (11,5)	6 (11,8)	0 (0)	64 (16,2)	3 (1,9)	0,262
Papsys (mmHg)	28 (25-40)	25 (25-38)	28 (22,5-29,5)	29 (25-40)	26 (25-38,3)	0,805
RV-Druck >35mmHg	140 (22,1)	14 (27,5)	1 (3,3)	116 (29,4)	9 (5,7)	0,541
<i>Laborparameter</i>						
CRP (mg/dl)	0,44 (0,12-1,5)	0,31 (0,09-2,73)	2,16 (0,19-3,8)	0,44 (0,13-1,28)	0,31 (0,07-1,7)	0,982
Leukozyten (1/nl)	7,65 (6,27-9,14)	7,82 (6,66-9,23)	9,51 (8,62-10,1)	7,66 (6,27-9,18)	7,34 (5,71-8,07)	0,360
Cholesterin (mg/dl)	176 (136,3-203)	157 (127,8-187)	260 (260-260)	171 (136-200)	207,5 (180-240)	*
Troponin (ng/ml)	0,03 (0,03-0,06)	0,03 (0,03-0,19)	0,03 (0,03-0,03)	0,03 (0,03-0,06)	0,03 (0,03-0,04)	*
<i>Gesamtwerte der Echokardiographie Parameter im Nachverfolgungszeitraum</i>						
TI ≥ Grad 2	291 (45,9)	19 (37,3)	11 (36,7)	181 (45,9)	80 (50,3)	0,314

Weiter Tabelle 8a. Subgruppenanalyse bezüglich antithrombotischer Therapie

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus und mit Antithrombotika, N=51 (8%)	Mit Thrombus und ohne Antithrombotika, N=30 (4,7%)	Ohne Thrombus und mit Antithrombotika, N=394 (62,1%)	Ohne Thrombus und ohne Antithrombotika, N=159 (25,1%)	P
<i>Gesamtwerte der Echokardiographie Parameter im Nachverfolgungszeitraum</i>						
Papsys (mmHg)	31 (25-41)	25 (25-38,5)	30 (25-41)	32 (25-41)	31 (25-41)	0,025
RV-Druck >35mmHg	242 (38,2)	13 (25,5)	9 (30)	157 (39,8)	63 (39,6)	0,177

Werte sind als n (%) oder Median und Interquartilsabstand angegeben. Eine antithrombotische Therapie wird definiert durch die Einnahme von ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Heparin, Marcumar oder NOAK. a – Jahre, AHF – angeborener Herzfehler, ASS – Acetylsalicylsäure, CRP – C-reaktives Protein, CRT – kardiale Resynchronisationstherapie, GGT – Gamma-Glutamyl-Transferase, GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase, ICD – implantierbarer kardioverter Defibrillator, INR – international normalized ratio, KHK – koronare Herzerkrankung, LAA – linkes Vorhofohr, LDH – Laktatdehydrogenase, NOAK – neue orale Antikoagulanzen, NSAID – Nichtsteroidale Antirheumatika, Papsys – systolischer Pulmonalarteriendruck, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, PFO – persistierendes Foramen ovale, PTT – partielle Thromboplastinzeit, RV – rechter Ventrikel, SM – Schrittmacher, TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz, TSP – Transseptale Punktion, VHF – Vorhofflimmern oder –flattern.

*Aufgrund zu geringer Gruppengrößen kann ein Post-Hoc-Test nicht für die Variablen Cholesterin und Troponin durchgeführt werden.

Der Einfluss der antithrombotischen Therapie korreliert mit einer erhöhten Mortalitätsrate (Tabelle 8b) in diesen Subgruppen. In der Gruppe der Patienten mit Thrombus und antithrombotischer Therapie (23,5%, n=12), als auch in der Gruppe ohne Thrombus und mit antithrombotischer Therapie (14,2%, n=56), zeigte sich, im Vergleich zu den Gruppen ohne antithrombotische Therapie, bei Patienten mit Thrombus (3,3%, n=1) und ohne Thrombus (6,9%, n=11), eine erhöhte Sterblichkeit der Patienten.

Ein neu aufgetretenes VHF im Nachverfolgungszeitraum wurde signifikant häufiger bei Patienten ohne antithrombotische Therapie diagnostiziert ($p < 0,001$).

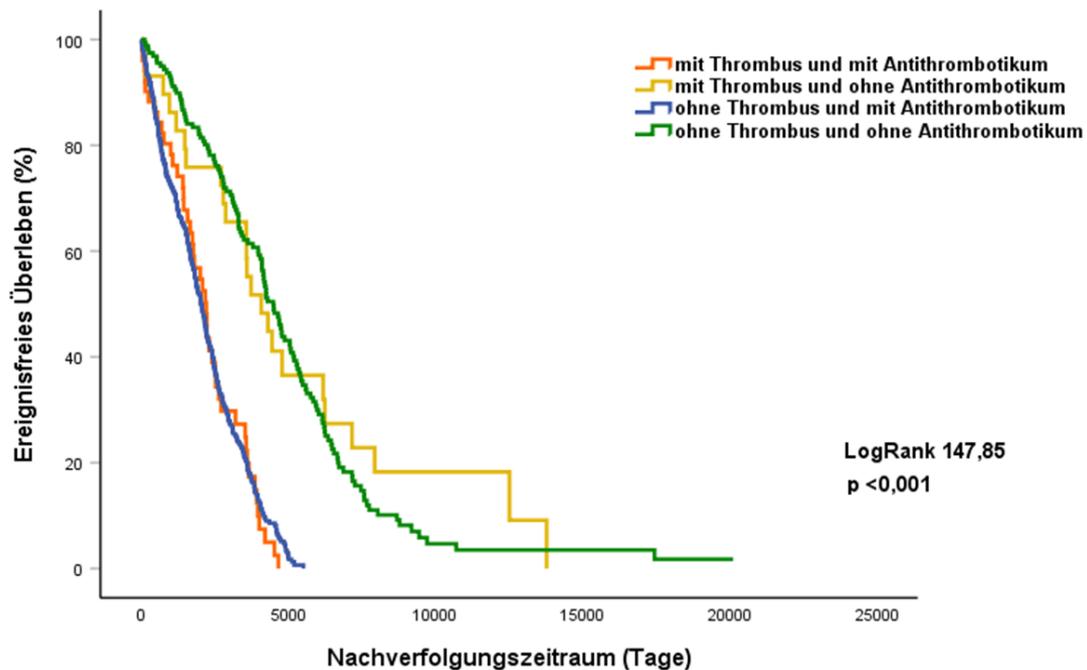
Weitere signifikante Unterschiede in den Subgruppen, für das Auftreten der klinischen Ereignisse, ließen nicht auf Subgruppenunterschiede mit antithrombotischer Therapie rückschließen.

Tabelle 8b. Übersicht der klinischen Ereignisse: Subgruppenanalyse bezüglich antithrombotischer Therapie

Ereignis	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus und mit Antithrombotika, N=51 (8%)	Mit Thrombus und ohne Antithrombotika, N=30 (4,7%)	Ohne Thrombus und mit Antithrombotika, N=394 (62,1%)	Ohne Thrombus und ohne Antithrombotika, N=159 (25,1%)	P
Tod	80 (12,6)	12 (23,5)	1 (3,3)	56 (14,2)	11 (6,9)	0,004
Schlaganfall/TIA	87 (13,7)	8 (15,7)	4 (13,3)	53 (13,5)	22 (13,8)	0,980
Lungenembolie	12 (1,9)	2 (3,9)	1 (3,3)	4 (1)	5 (3,1)	0,221
Thrombose/Embolie	76 (12,0)	12 (23,5)	5 (16,7)	39 (9,9)	20 (12,6)	0,035
Herzinfarkt	248 (39,1)	19 (37,3)	10 (33,3)	160 (40,6)	59 (37,1)	0,745
pAVK	58 (9,1)	5 (9,8)	5 (16,7)	38 (9,6)	10 (52,6)	0,289
Kardiogener Schock	29 (4,6)	1 (2)	0 (0)	17 (4,3)	11 (6,9)	0,233
Dekompensation	197 (31,1)	16 (31,4)	5 (16,7)	124 (31,5)	52 (32,7)	0,368
Pleuraerguss	74 (11,7)	6 (11,8)	3 (10)	54 (13,7)	11 (6,9)	0,155
Blutung	120 (18,9)	15 (29,4)	6 (20)	69 (17,5)	30 (18,9)	0,249
Endokarditis	52 (8,2)	12 (23,5)	12 (40)	15 (3,8)	13 (8,2)	<0,001
Sondeninfektion	18 (2,8)	7 (13,7)	10 (33,3)	1 (0,3)	0 (0)	<0,001
VHF	201 (31,7)	12 (23,5)	16 (53,3)	90 (22,8)	83 (52,2)	<0,001
Überlebter Herztod	152 (24,0)	16 (31,4)	8 (26,7)	81 (20,6)	47 (29,6)	0,082
Aggregatwechsel	271 (42,7)	22 (43,1)	25 (83,3)	117 (29,7)	107 (67,3)	<0,001
Sondenrevision	175 (27,6)	18 (35,3)	16 (53,3)	74 (18,8)	67 (42,1)	<0,001
LVAD/BiVAD	21 (3,3)	2 (3,9)	0 (0)	13 (3,3)	6 (3,8)	0,756

Werte sind als n (%) angegeben. Eine antithrombotische Therapie wird definiert durch die Einnahme von ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Heparin, Marcumar oder NOAK. BiVAD – biventrikuläres Unterstützungssystem, LVAD – linksventrikuläres Unterstützungssystem, NOAK – neue orale Antikoagulanzen, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA – transitorische ischämische Attacke, VHF – Vorhofflimmern oder -flattern.

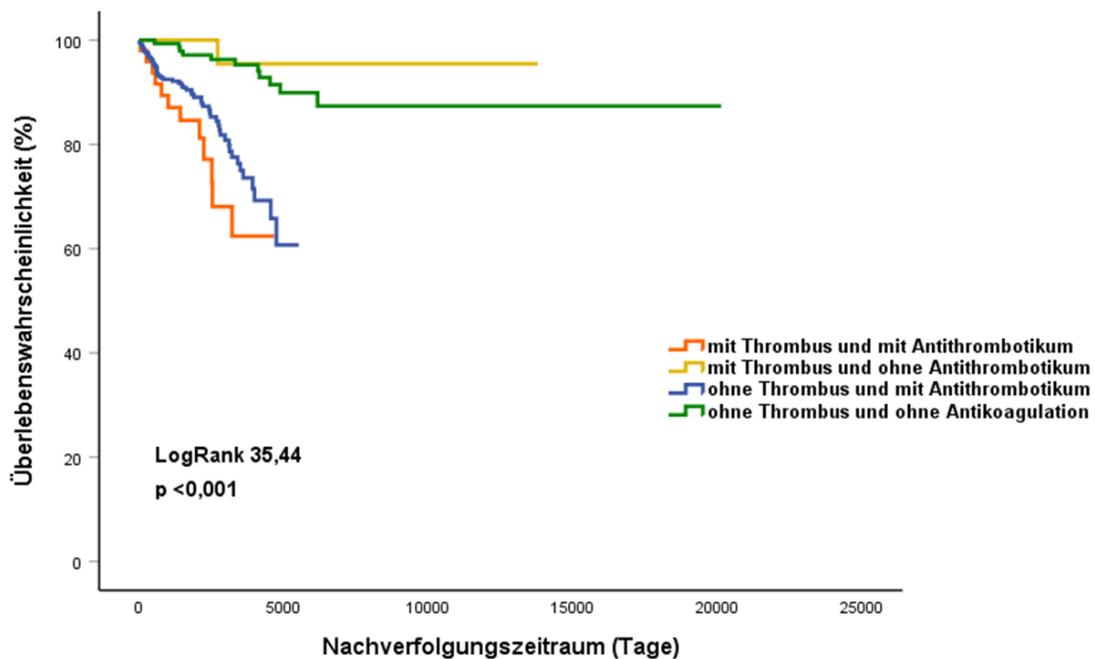
In Abbildung 6a werden Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten des primären Endpunktes in der Subgruppenanalyse mit antithrombotischer Therapie dargestellt. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der klinischen Ereignisse aus dem kombinierten Endpunkt und den Subgruppen (LogRank 147,85, $p < 0,001$).



Thr+/Antit+	51	6	6	6	6	6
Thr+/Antit-	29	7	5	5	5	5
Thr-/Antit+	392	72	67	67	67	67
Thr-/Antit-	158	75	30	29	28	28

Abb. 6a Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der antithrombotischen Subgruppenanalyse für das ereignisfreie Überleben: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des ereignisfreien Überlebens im Nachverfolgungszeitraum für die Subgruppenanalyse mit antithrombotischer Therapie (LogRank 147,85, $p < 0,001$)

Für das Auftreten des sekundären Endpunktes werden in Abbildung 6b Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, welche eine signifikante Relation zwischen der Überlebenschance und der Subgruppeneinteilung bezüglich der antithrombotischen Therapie zeigen (LogRank 35,44, $p < 0,001$).



Thr+/Antit+	51	39	39	39	39	39
Thr+/Antit-	29	28	28	28	28	28
Thr-/Antit+	392	336	336	336	336	336
Thr-/Antit-	158	148	147	147	147	147

Abb. 6b Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der antithrombotischen Subgruppenanalyse für die Überlebenswahrscheinlichkeit: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit im Nachverfolgungszeitraum für die Subgruppenanalyse mit antithrombotischer Therapie (LogRank 35,44, $p < 0,001$)

Antikoagulierende Therapie

In Tabelle 9a sind die Patientenkohorte und die demographischen Daten für die Subgruppenanalyse mit antikoagulierender Therapie, bestehend aus Marcumar und NOAK, dargestellt. Die Patientengruppen mit antikoagulierender Therapie zeigten, im Median mit 71,5 (52,5-79,3) und 74 (65-79) Jahren, ein deutlich höheres Patientenalter als die Gruppen ohne Antikoagulation, mit einem Median von 66,5 (50,8-75) und 69 (59-76) Jahren. Mit einem p-Wert von 0,029 enthielten die Subgruppen mit antikoagulierender Therapie einen höheren Anteil männlicher Patienten. Ein bekanntes Vorhofflimmern zu Studienbeginn zeigte sich im Gruppenvergleich häufiger bei Patienten mit antikoagulierender Therapie, wohin gehend der Gruppenunterschied bei Herzinfarkt und TSP sich nicht auf medikamentöse Unterschiede zurückführen ließ.

Eine Therapie mit NSAID hatte bei der Gruppe mit Thrombus und Antikoagulation mit 27,8% (n=18) eine deutlich höhere Einnahmerate, vergleichend zur Gesamtkohorte mit 8,7% (n=634).

Bezüglich der echokardiographischen Parameter bei Studienbeginn, lag bei Patienten mit antikoagulierender Therapie und Thrombus zu 22,2% (n=4) und ohne Thrombus zu 20,4% (n=44), vergleichend zur Patientengruppe ohne antikoagulierende Therapie mit Thrombus zu 3,2% (n=2) und ohne Thrombus zu 6,8% (n=23), signifikant häufiger eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz vor. Im Nachverfolgungszeitraum bestand weiterhin ein relevanter Gruppenunterschied, jedoch mit geringerer prozentualer Differenz zwischen den Subgruppen. Der systolische pulmonalarterielle Druck zeigte auch zu beiden Messzeiten signifikante Gruppenunterschiede, demgegenüber ließen sich lediglich mediane Unterschiede zum Zeitpunkt der Implantation auf höhere Werte in den Subgruppen mit antikoagulierender Therapie zurückführen.

Für die Laborwerte zeigten sich signifikant niedrigere Thromboplastinzeit (Quick), bzw. höhere INR- und PTT-Werte in den Gruppen mit antikoagulierender Therapie. Die Werte für Leukozyten und Natrium wiesen signifikante Gruppenunterschiede auf, allerdings ohne Einfluss der antikoagulierenden Therapie. Aufgrund der geringen Gruppengrößen konnten die Laborparameter für Neutrophile und Lymphozyten nicht für die statistische Analyse verwendet werden.

Tabelle 9a. Subgruppenanalyse bezüglich antikoagulierender Therapie

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus und mit Antikoagulation, N=18 (2,8%)	Mit Thrombus und ohne Antikoagulation, N=63 (9,9%)	Ohne Thrombus und mit Antikoagulation, N=216 (34,1%)	Ohne Thrombus und ohne Antikoagulation, N=337 (53,2%)	P
<i>Patientencharakteristik und Gerätetyp</i>						
Alter, a	71 (60,3-77,8)	71,5 (52,5-79,3)	66,5 (50,8-75)	74 (65-79)	69 (59-76)	<0,001
Männlich	443 (69,9)	10 (55,6)	42 (66,7)	139 (64,4)	252 (74,8)	0,029
SM	302 (47,6)	7 (38,9)	28 (44,4)	112 (51,9)	155 (46)	0,701
ICD	239 (37,7)	8 (44,4)	24 (38,1)	82 (38)	125 (37,1)	0,701
CRT	83 (13,1)	3 (16,7)	10 (15,9)	22 (10,2)	48 (14,2)	0,701
<i>Vorerkrankungen und kardiologische Interventionen</i>						
Diabetes mellitus	163 (25,7)	6 (33,3)	15 (23,8)	62 (28,7)	80 (23,7)	0,682
Arterielle Hypertonie	346 (54,6)	13 (72,2)	27 (42,9)	142 (65,7)	164 (48,7)	0,565
KHK	318 (50,2)	8 (44,4)	27 (42,9)	122 (56,5)	161 (47,8)	0,070
Dyslipidämie	30 (4,7)	1 (5,6)	2 (3,2)	15 (6,9)	12 (3,6)	0,828
Hypercholesterinämie	164 (25,9)	5 (27,8)	19 (30,2)	64 (29,6)	76 (22,6)	0,412
VHF	248 (39,1)	12 (66,7)	5 (7,9)	168 (77,8)	63 (18,7)	<0,001
Überlebter Herztod	128 (20,2)	3 (16,7)	16 (25,4)	46 (21,3)	63 (18,7)	0,254
Herzinfarkt	181 (28,5)	6 (33,3)	19 (30,2)	55 (25,5)	101 (30)	0,010
Kardiomyopathie	107 (16,9)	5 (27,8)	9 (14,3)	47 (21,8)	46 (13,6)	0,805
AHF	11 (1,7)	0 (0)	2 (3,2)	1 (0,5)	8 (2,4)	0,109
Zerebrale Ereignisse	79 (12,5)	1 (5,6)	4 (6,3)	37 (17,1)	37 (11)	0,343

Weiter Tabelle 9a. Subgruppenanalyse bezüglich antikoagulierender Therapie

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus und mit Antikoagulation, N=18 (2,8%)	Mit Thrombus und ohne Antikoagulation, N=63 (9,9%)	Ohne Thrombus und mit Antikoagulation, N=216 (34,1%)	Ohne Thrombus und ohne Antikoagulation, N=337 (53,2%)	P
<i>Vorerkrankungen und kardiologische Interventionen</i>						
pAVK	56 (8,8)	3 (16,7)	4 (6,3)	21 (9,7)	28 (8,3)	0,719
Lungenembolie	19 (3,0)	1 (5,6)	2 (3,2)	11 (5,1)	5 (1,5)	0,376
Thrombose	28 (4,4)	1 (5,6)	3 (4,8)	14 (6,5)	10 (3)	0,734
Mitra-Clip/OP	208 (32,8)	5 (27,8)	15 (23,8)	82 (38)	106 (31,5)	0,144
PFO	50 (7,9)	0 (0)	4 (6,3)	17 (7,9)	29 (8,6)	0,578
Ablation, linkes Herz	88 (13,9)	4 (22,2)	5 (7,9)	37 (17,1)	42 (12,5)	0,263
LAA-Occluder	28 (4,4)	0 (0)	2 (3,2)	9 (4,2)	17 (5)	0,780
TSP	262 (41,3)	8 (44,4)	15 (23,8)	100 (46,3)	139 (41,2)	0,017
<i>Medikation zum Zeitpunkt der Implantation</i>						
ASS	250 (39,4)	6 (33,3)	29 (46)	46 (21,3)	169 (50,1)	<0,001
Clopidogrel	138 (21,8)	4 (22,2)	16 (25,4)	51 (23,6)	67 (19,9)	0,136
Prasugrel	11 (1,7)	0 (0)	2 (3,2)	1 (0,5)	8 (2,4)	0,075
Ticagrelor	26 (4,1)	0 (0)	2 (3,2)	0 (0)	24 (7,1)	<0,001
Heparin	78 (12,3)	6 (33,3)	4 (6,3)	56 (25,9)	12 (3,6)	<0,001
NOAK	72 (11,4)	7 (38,9)	0 (0)	65 (30,1)	0 (0)	<0,001
Marcumar	163 (25,7)	11 (61,1)	0 (0)	152 (70,4)	0 (0)	<0,001
Cortison	25 (3,9)	1 (5,6)	3 (4,8)	11 (5,1)	10 (3)	0,928

Weiter Tabelle 9a. Subgruppenanalyse bezüglich antikoagulierender Therapie

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus und mit Antikoagulation, N=18 (2,8%)	Mit Thrombus und ohne Antikoagulation, N=63 (9,9%)	Ohne Thrombus und mit Antikoagulation, N=216 (34,1%)	Ohne Thrombus und ohne Antikoagulation, N=337 (53,2%)	P
<i>Medikation zum Zeitpunkt der Implantation</i>						
NSAID	55 (8,7)	5 (27,8)	7 (11,1)	18 (8,3)	25 (7,4)	0,045
Immunsuppressiva	10 (1,6)	1 (5,6)	0 (0)	5 (2,3)	4 (1,2)	0,550
Betablocker	377 (59,5)	15 (83,3)	33 (52,4)	176 (81,5)	153 (45,4)	0,072
Diuretika	367 (57,9)	15 (83,3)	29 (46)	172 (79,6)	151 (44,8)	0,091
Statine	307 (48,4)	9 (50)	30 (47,6)	135 (62,5)	133 (39,5)	0,446
<i>Gesamtwerte der Echokardiographie Parameter zum Zeitpunkt der Implantation</i>						
TI ≥ Grad 2	73 (11,5)	4 (22,2)	2 (3,2)	44 (20,4)	23 (6,8)	0,009
Papsys (mmHg)	28 (25-40)	33 (25-47)	25 (24,5-29,3)	30 (25-40)	25 (25-40)	0,008
RV-Druck >35mmHg	140 (22,1)	7 (38,9)	8 (12,7)	65 (30,1)	60 (17,8)	0,437
<i>Laborparameter</i>						
CRP (mg/dl)	0,44 (0,12-1,5)	0,33 (0,14-2,61)	0,40 (0,05-3,62)	0,44 (0,14-1,47)	0,44 (0,09-1,26)	0,946
Leukozyten (1/nl)	7,65 (6,27-9,14)	7,19 (4,37-8,37)	8,70 (7,50-10,60)	7,15 (6,04-8,81)	7,95 (6,38-9,38)	0,042
Quick (%)	85 (57,5-96,5)	62 (37-77)	97 (78,8-111,5)	63 (37-87,5)	93 (84-104)	<0,001
INR	1,1 (1-1,4)	1,3 (1,1-2,0)	1,0 (0,9-1,13)	1,3 (1,1-1,8)	1,0 (1,0-1,1)	<0,001
PTT (sec)	28 (25-32)	32 (26-43)	25 (23-28)	30 (26-35,8)	27 (25-30)	0,004
Kalium (mmol/l)	4,3 (4-4,5)	4,3 (4,2-4,5)	4,4 (3,9-4,9)	4,2 (3,9-4,5)	4,3 (4,0-4,6)	0,067
Natrium (mmol/l)	141 (139-143)	143 (139-145)	139,5 (138-141,8)	141 (138-143)	141 (139-143)	0,042

Weiter Tabelle 9a. Subgruppenanalyse bezüglich antikoagulierender Therapie

Parameter	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus und mit Antikoagulation, N=18 (2,8%)	Mit Thrombus und ohne Antikoagulation, N=63 (9,9%)	Ohne Thrombus und mit Antikoagulation, N=216 (34,1%)	Ohne Thrombus und ohne Antikoagulation, N=337 (53,2%)	P
<i>Laborparameter</i>						
Calcium (mmol/l)	2,3 (2,2-2,4)	2,2 (2,1-2,3)	2,3 (2,1-2,3)	2,3 (2,2-2,4)	2,3 (2,2-2,4)	0,351
Cholesterin (mg/dl)	176 (136-203)	151 (115-201)	162 (134-187)	172 (131-200,5)	179 (143-207)	0,707
Troponin (ng/ml)	0,03 (0,03-0,06)	0,05 (0,03-0,15)	0,03 (0,03-0,25)	0,03 (0,03-0,06)	0,03 (0,03-0,08)	0,514
LDH (U/l)	213 (183-248)	193 (174,5-290)	190 (170-239,5)	216 (184,3-248)	210 (185-249)	0,283
Kreatinin (mg/dl)	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,93-1,28)	1,0 (0,8-1,3)	1,1 (0,9-1,4)	1,1 (0,9-1,2)	0,737
GOT (U/l)	26 (21-36)	37 (23-42)	29,5 (26-52,8)	28 (21-38)	26 (20-33)	0,998
GPT (U/l)	25 (17-38)	25 (14,8-31,3)	28,5 (13,5-37)	25 (17,5-41)	24 (17-38)	0,667
GGT (U/l)	42 (23-95)	52,5 (25,3-90,8)	54 (23-88)	45,5 (25-107,5)	37 (22-79)	0,462
<i>Gesamtwerte der Echokardiographie Parameter im Nachverfolgungszeitraum</i>						
TI ≥ Grad 2	291 (45,9)	10 (55,6)	20 (31,7)	114 (52,8)	147 (43,6)	0,013
Papsys (mmHg)	31 (25-41)	25,5 (24,5-33,5)	27,5 (25-40,8)	34 (25-42)	31 (25-40)	0,009
RV-Druck >35mmHg	242 (38,2)	4 (22,2)	18 (28,6)	92 (42,6)	128 (38)	0,096

Werte sind als n (%) oder Median und Interquartilsabstand angegeben. Eine antikoagulierende Therapie wird definiert durch die Einnahme von Marcumar oder NOAK. a – Jahre, AHF – angeborener Herzfehler, ASS – Acetylsalicylsäure, CRP – C-reaktives Protein, CRT – kardiale Resynchronisationstherapie, GGT – Gamma-Glutamyl-Transferase, GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase, ICD – implantierbarer kardioverter Defibrillator, INR – international normalized ratio, KHK – koronare Herzerkrankung, LAA – linkes Vorhofohr, LDH – Laktatdehydrogenase, NOAK – neue orale Antikoagulanzen, NSAID – Nichtsteroidale Antirheumatika, Papsys – systolischer Pulmonalarteriendruck, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, PFO – persistierendes Foramen ovale, PTT – partielle Thromboplastinzeit, RV – rechter Ventrikel, SM – Schrittmacher, TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz, TSP – Transseptale Punktion, VHF – Vorhofflimmern oder –flattern.

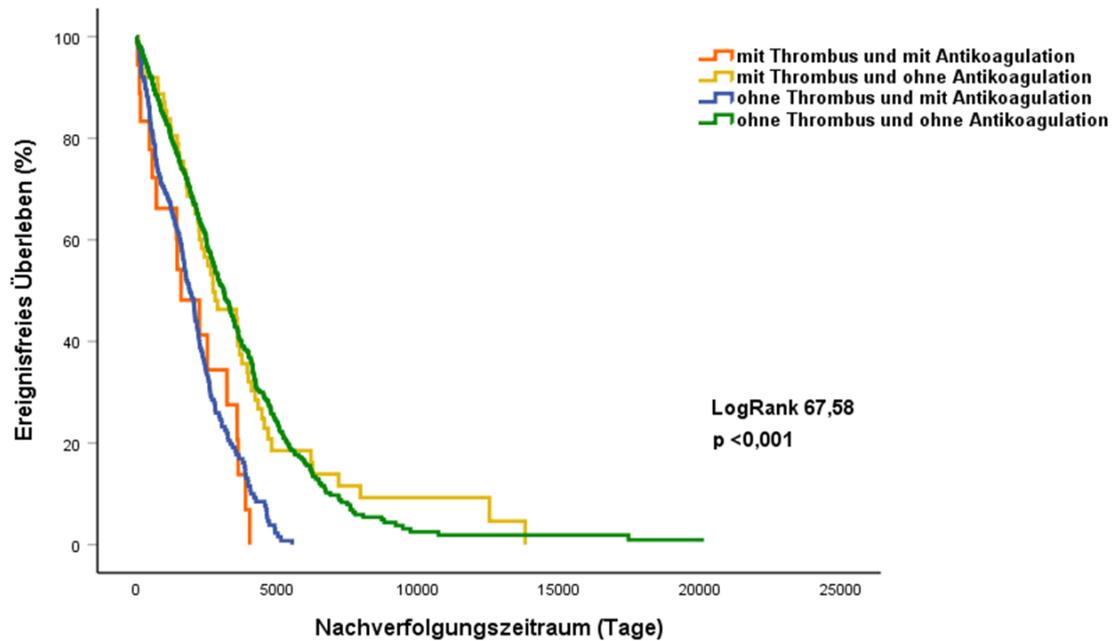
Bei der Subgruppenanalyse mit antikoagulierender Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die Mortalität als sekundären Studienendpunkt (siehe Tabelle 9b). Eine relevante Häufung wies die Diagnose des neu aufgetretenen VHF für die Patientengruppe ohne antikoagulierende Therapie auf ($p < 0,001$). Die Gruppenunterschiede in den Ereignissen Endokarditis, Sondeninfektion, Aggregatswechsel und Sondenrevision, ließen sich nicht bezüglich ihrer medikamentösen Therapie differenzieren.

Tabelle 9b. Übersicht der klinischen Ereignisse: Subgruppenanalyse bezüglich antikoagulierender Therapie

Ereignis	Alle Patienten, N=634	Mit Thrombus und mit Antikoagulation, N=18 (2,8%)	Mit Thrombus und ohne Antikoagulation, N=63 (9,9%)	Ohne Thrombus und mit Antikoagulation, N=216 (34,1%)	Ohne Thrombus und ohne Antikoagulation, N=337 (53,2%)	P
Tod	80 (12,6)	6 (33,3)	7 (11,1)	25 (11,6)	42 (12,5)	0,063
Schlaganfall/TIA	87 (13,7)	2 (11,1)	10 (15,9)	25 (11,6)	50 (14,8)	0,677
Lungenembolie	12 (1,9)	0 (0)	3 (4,8)	2 (0,9)	7 (2,1)	0,234
Thrombose/Embolie	76 (12,0)	4 (22,2)	13 (20,6)	22 (10,2)	37 (11)	0,067
Herzinfarkt	248 (39,1)	4 (22,2)	25 (39,7)	73 (33,8)	146 (43,3)	0,065
pAVK	58 (9,1)	1 (5,6)	9 (14,3)	17 (7,9)	31 (9,2)	0,445
Kardiogener Schock	29 (4,6)	1 (5,6)	0 (0)	7 (3,2)	21 (6,2)	0,109
Dekompensation	197 (31,1)	8 (44,4)	13 (20,6)	74 (34,3)	102 (30,3)	0,117
Pleuraerguss	74 (11,7)	2 (11,1)	7 (11,1)	27 (12,5)	38 (11,3)	0,973
Blutung	120 (18,9)	6 (33,3)	15 (23,8)	34 (15,7)	65 (19,3)	0,187
Endokarditis	52 (8,2)	5 (27,8)	19 (30,2)	5 (2,3)	23 (6,8)	<0,001
Sondeninfektion	18 (2,8)	3 (16,7)	14 (22,2)	1 (0,5)	0 (0)	<0,001
VHF	201 (31,7)	1 (5,6)	27 (42,9)	30 (13,9)	143 (42,4)	<0,001
Überlebter Herztod	152 (24,0)	5 (27,8)	19 (30,2)	47 (21,8)	81 (24)	0,575
Aggregatwechsel	271 (42,7)	8 (44,4)	39 (61,9)	59 (27,3)	165 (49)	<0,001
Sondenrevision	175 (27,6)	6 (33,3)	28 (44,4)	40 (18,5)	101 (30)	<0,001
LVAD/BiVAD	21 (3,3)	1 (5,6)	1 (1,6)	8 (3,7)	11 (3,3)	0,806

Werte sind als n (%) angegeben. Eine antikoagulierende Therapie wird definiert durch die Einnahme von Marcumar oder NOAK. BiVAD – biventrikuläres Unterstützungssystem, LVAD – linksventrikuläres Unterstützungssystem, NOAK – neue orale Antikoagulanzen, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA – transitorische ischämische Attacke, VHF – Vorhofflimmern oder -flattern.

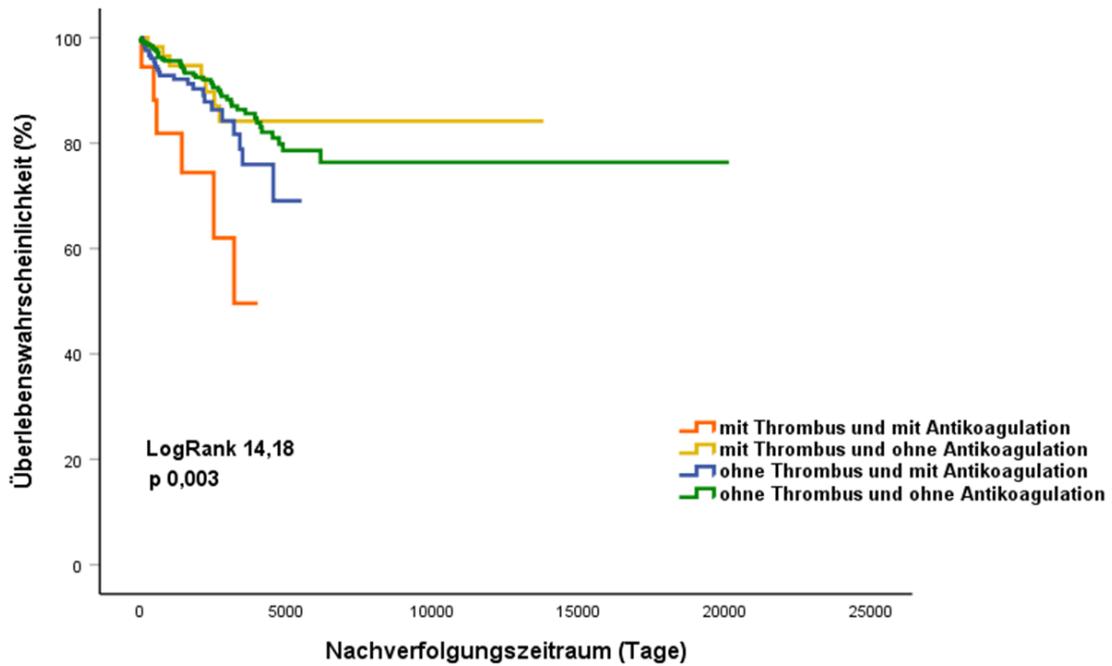
In Abbildung 7a werden Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten des primären Endpunktes in der Subgruppenanalyse mit antikoagulierender Therapie dargestellt. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der klinischen Ereignisse aus dem kombinierten Endpunkt und den Subgruppen (LogRank 67,58, $p < 0,001$).



Thr+/Antik+	18	2	2	2	2	2
Thr+/Antik-	62	15	11	9	9	9
Thr-/Antik+	215	41	38	38	38	38
Thr-/Antik-	335	106	59	58	57	57

Abb. 7a Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der antikoagulierenden Subgruppenanalyse für das ereignisfreie Überleben: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des ereignisfreien Überlebens im Nachverfolgungszeitraum für die Subgruppenanalyse mit antikoagulierender Therapie (LogRank 67,58, $p < 0,001$)

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten des sekundären Endpunktes werden in Abbildung 7b dargestellt und zeigen einen signifikanten Zusammenhang der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Einteilung entsprechend der antikoagulierenden Therapie (LogRank 14,18, $p = 0,003$).



Thr+/Antik+	18	12	12	12	12	12
Thr+/Antik-	62	55	55	55	55	55
Thr-/Antik+	215	190	190	190	190	190
Thr-/Antik-	335	294	293	293	293	293

Abb. 7b Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der antikoagulierenden Subgruppenanalyse für die Überlebenswahrscheinlichkeit: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit im Nachverfolgungszeitraum für die Subgruppenanalyse mit antikoagulierender Therapie (LogRank 14,18, p=0,003)

4. Diskussion

In dieser Studie wurde die prognostische Bedeutung des echokardiographischen Nachweises von Thromben an den Sonden bei CIED-Patienten für das Auftreten von unerwünschten kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen im Nachverfolgungszeitraum untersucht. Die Analyse der echokardiographischen Befunde, der Patientendaten und klinischer Ereignisse im Nachverfolgungszeitraum erbrachte folgende Ergebnisse:

- I. Der Nachweis von Thromben an den Sonden führte nicht zu dem vermehrten Auftreten kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse und zu keiner erhöhten Gesamtmortalität.
- II. Als Prädiktor zeigte sich lediglich das erhöhte Lebensalter bei CIED-Patienten durchgehend als signifikanter Risikofaktor.
- III. Eine antithrombotische und antikoagulierende Therapie war mit dem vermehrten Auftreten unerwünschter klinischer Ereignisse und einer erhöhten Gesamtmortalität verbunden und sollte deswegen nicht generell als prophylaktische Therapie bei CIED-Patienten angewendet werden.

In der wissenschaftlichen Literatur wurden bereits Risikostratifizierungen für Patienten mit CIED-Systemen hinsichtlich des Auftretens einiger klinischer Ereignisse durchgeführt. Welche Risikofaktoren einen entscheidenden prognostischen Aspekt darstellen und welche prophylaktischen Maßnahmen dementsprechend zu ergreifen sind, wird aktuell noch kontrovers diskutiert. Allerdings wurden thrombotische Auflagerungen an den Sonden bei dieser Analyse bisher nur selten berücksichtigt. Somit ist diese Studie unseres Wissens zufolge die Erste, welche sich mit der prognostischen Bedeutung von Thromben an den Sonden von CIED-Patienten beschäftigt.

Die Ergebnisse der Studie zeigten für Patienten mit Thromben an den Sonden kein erhöhtes Risiko bezogen auf kardiovaskuläre und thromboembolische

Ereignisse im Verlauf. Dieses Ergebnis bezog sich sowohl auf den primären kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität, Schlaganfall oder TIA, thromboembolische Ereignisse, kardiale Dekompensation, Blutung, Endokarditis, und dem überlebten Herztod), als auch auf den sekundären Endpunkt (Gesamtmortalität). Bemerkenswerterweise kam es in der Patientengruppe mit Thromben an den Sonden jedoch wesentlich häufiger zum Auftreten von Thrombosen und Embolien. Hierbei traten Thrombosen oder Embolien bei 21% der Patienten mit thrombotischen Auflagerungen an den Sonden auf, was mit den Inzidenzraten anderer Studien vergleichbar war (van Rooden et al., 2004). In der Vergleichsgruppe ohne Thromben an den Sonden kam es nur bei 10,7% zu diesem Ereignis. Der Zusammenhang zwischen Thromben an den Sonden bei CIED-Patienten und anschließenden Thrombosen oder Embolien konnte bereits in anderen Arbeiten bestätigt werden (van Rooden et al., 2004, Goto et al., 1998). Der überwiegende Anteil dieser Patienten zeigte sich asymptomatisch in den Untersuchungen (Lin et al., 1998, Da Costa et al., 2002, Antonelli et al., 1989). Daraus lässt sich bei Patienten mit thrombotischer Auflagerung an den Sonden schließen, dass diese dementsprechend zu einer Hyperkoagulation neigen und sich dadurch zusätzliche thrombotische Ereignisse bedingen. Andererseits konnte demgegenüber kein erhöhtes Risiko für Lungenembolien in unserer Studie festgestellt werden, wodurch das thromboembolische Risiko nicht vergleichbar hoch, wie durch die klassischen Thromboserisikofaktoren, eingeschätzt werden kann. Bereits vorliegende Arbeiten stellten bei CIED-Patienten, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, kein erhöhtes Lungenembolierisiko fest und gingen deswegen von der Annahme aus, dass von den Sonden gelöste Thromben nur sehr kleine Embolien verursachen (Noheria et al., 2016). Dies bestätigt sich auch durch Autopsieergebnisse von CIED-Patienten, welche eine hohe Rate an asymptomatischen und oligosymptomatischen Lungenembolien aufwiesen (Singer et al., 1987, Novak et al., 2009). Allgemein betrachtet konnte ein Anstieg der Inzidenz für Lungenembolien mit zunehmendem Alter beobachtet werden (Naess et al., 2007, Silverstein et al., 1998). Dementsprechend wiesen auch CIED-Patienten mit Lungenembolien in bereits vorliegenden Studien

überwiegend ein höheres Alter und häufig Komorbiditäten auf (Noheria et al., 2016, Matsuura et al., 1984). Somit stellt das Lösen eines Thrombus von der Sonde mit anschließender Embolie in die Lunge (Coleman et al., 2004) ein mögliches, aber voraussichtlich seltenes und überwiegend asymptomatisches Ereignis für diese Patienten dar.

Die Patientenkohorte mit Thromben an den Sonden wies häufiger eine Endokarditis oder eine Sondeninfektion auf, als dies bei der Patientenkohorte ohne Nachweis von Thromben an den Sonden der Fall war. Diese Befunde schließen sich somit bestehenden Ergebnissen der Literatur an, welche ebenfalls eine steigende Inzidenz von Endokarditiden bei CIED-Patienten zeigten (Greenspon et al., 2018, Greenspon et al., 2011). Hingegen wurde in unserer Studie keine Differenzierung der Struktur an der Sonde bezüglich einer infektiösen oder thrombotischen Genese vorgenommen, weshalb auch ein Teil der thrombotischen Auflagerungen an den Sonden infektiöser Genese sein könnte. Dementsprechend beruht die Signifikanz des Ergebnisses am ehesten auf der fehlenden Selektivität vor der Analyse.

Dennoch kann das gehäufte Auftreten einer Endokarditis auch die signifikant erhöhte Anzahl an Aggregatwechseln und Sondenrevisionen in dieser Patientengruppe erklären, da dies ein häufig angewendetes therapeutisches Verfahren bei einer Endokarditis darstellt. Allerdings wurde auch für entsprechend große Thromben bereits die Indikation zu einer chirurgischen Entfernung gestellt (Wierzbowska et al., 2001, Xia et al., 2019). Wichtig ist außerdem das durch die vermehrten Eingriffe das Risiko für eine Endokarditis bei diesen Patienten erhöht wurde (Johansen et al., 2011). Abschließend lässt sich somit nicht endgültig klären, ob und inwiefern sich die Signifikanz dieser Ergebnisse gegenseitig bedingen.

Aus der Cox-Regressionsanalyse lassen sich keine beeinflussbaren protektiven Faktoren zur Risikoreduktion klinischer Ereignisse oder der Gesamtmortalität ableiten. In der Gesamtschau der Analyse der prädiktiven Faktoren zeigte sich lediglich das erhöhte Lebensalter bei den Patienten als deutlicher Risikofaktor.

Weitere unabhängige Prädiktoren stellten die NSAID-Einnahme und im Trend die höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Implantation und im Nachverfolgungszeitraum für den primären kombinierten Endpunkt dar. Der Zusammenhang zwischen einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz bei CIED-Patienten und einer, damit verbundenen steigenden Mortalität konnte bereits in vorliegenden Arbeiten festgestellt werden (Ponamgi et al., 2017). Allerdings zeigten die Prädiktoren NSAID-Einnahme und Trikuspidalklappeninsuffizienz in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität und waren in der Patientenkohorte mit Thromben an den Sonden ohne Signifikanz. Bezüglich der NSAID-Einnahme zeigten die Gruppen bereits zum Zeitpunkt der Implantation einen signifikanten Unterschied, mit einer gehäuften Einnahme in der Gruppe mit Thromben an den Sonden.

Die transseptale Punktion stellte in unserer Arbeit keinen Risikofaktor für die Gesamtmortalität und dem Auftreten kardiovaskulärer oder thromboembolischer Ereignisse bei CIED-Patienten dar. Ergänzend stellte sich in einer gezielten Analyse der Mortalität im Zusammenhang mit der TSP wieder lediglich das Alter als einziger prädiktiver Faktor heraus. Viele vorliegenden Studien stellten ferner Untersuchungen bezüglich einer Risikostratifizierung für Patienten nach transseptaler Punktion an, jedoch wurde hierbei überwiegend das Risiko für TIA und Schlaganfall untersucht. Für CIED-Patienten konnte hierbei ein erhöhtes Risiko nach TSP für Schlaganfall und TIA festgestellt werden (Madhavan et al., 2016). Vergleichend erfolgte in dieser Arbeit gezielt die Untersuchung eines Patientenkollektivs nach TSP und lediglich das Auftreten von TIA, Schlaganfall und systemischen Embolien wurden als klinische Ereignisse evaluiert.

Interessanterweise zeigte in unserer Studie die Patientenkohorte ohne Thrombus im Zeitraum der Nachuntersuchung häufiger eine höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz und einen erhöhten systolischen pulmonalarteriellen Druck, sowie erhöhte rechtsventrikuläre Druckwerte. Demnach führten die Thromben an den Sonden in unserer Studie weder zu einer starken Beeinflussung der Trikuspidalklappe noch der Druckverhältnisse

im Lungenkreislauf. Dies steht im Widerspruch zu früheren Untersuchungen bei Patienten mit thrombotischen Auflagerungen an den Sonden, welche einen signifikant erhöhten, systolischen pulmonalarteriellen Druck aufwiesen, bemerkenswerterweise dennoch ohne eine Erhöhung des rechtsventrikulären Drucks (Supple et al., 2011).

In einer bereits vorliegenden Studie konnte ausschließlich bei einem Rechts-Links-Shunt und dem zusätzlichen echokardiographischen Nachweis einer Struktur im rechten Herzen ein erhöhtes Schlaganfall- und TIA-Risiko während der Entfernung transvenöser Sonden festgestellt werden, jedoch nicht bei der einzelnen Analyse dieser Faktoren (Lee et al., 2018). Nachdem die Patienten mit Thromben an den Sonden in unserer Studie keine erhöhten Druckwerte im pulmonalen Kreislauf aufwiesen, wird das Bestehen eines Rechts-Links-Shunt über mögliche atriale Shuntverbindungen als unwahrscheinlich angenommen. Dies könnte einen protektiven Effekt gegen das Auftreten systemischer Embolien haben. Ein generelles Screening auf atriale Shuntverbindungen nach TSP vor Implantation ist demzufolge, ohne Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie, nicht indiziert.

Eine antithrombotische oder antikoagulierende Therapie bei CIED-Patienten führte zu einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Gesamtmortalität in der Kaplan-Meier-Analyse. Dieser Effekt zeigte sich deutlicher für die antithrombotische Therapie (ASS, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel, Heparin, Marcumar oder NOAK), als für die antikoagulierende Therapie (Marcumar oder NOAK). Vergleichend befanden sich in den Kohorten der beiden Medikamentengruppen auch signifikant ältere Patienten mit mehr Begleiterkrankungen, darunter vor allem Vorhofflimmern. Ferner wies die Patientengruppe mit Antikoagulation, vorrangig zum Zeitpunkt der Implantation, vermehrt eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz und erhöhte Werte des systolischen Pulmonalarteriendrucks auf. Patienten mit antithrombotischer oder antikoagulierender Therapie wiesen somit überwiegend mehrere Komorbiditäten auf, welche die Notwendigkeit dieser Therapie bedingten. Da in unserer Analyse ein gehäuftes Auftreten klinischer Ereignisse und eine erhöhte

Gesamtmortalität durch diese Therapie gezeigt wurde, sollte der Einsatz der Medikation individuell überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Ein prophylaktischer Einsatz bei CIED-Patienten sollte demnach nicht generell empfohlen werden.

Über den protektiven Nutzen einer antikoagulierenden Therapie zur Prophylaxe klinischer Ereignisse wird aktuell auch in der wissenschaftlichen Literatur noch kontrovers diskutiert. In vielen Arbeiten konnte bereits ein protektiver Effekt durch eine antikoagulierende Therapie, bezogen auf das Auftreten von Thrombosen oder Lungenembolien, nachgewiesen werden (Korkeila et al., 2010, van Rooden et al., 2004, Chow et al., 2003). Dies galt ebenfalls für das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA (Madhavan et al., 2016). Hier konnte sogar eine Risikoreduktion durch Antikoagulation auf vergleichbare Werte bei Patienten mit CIED-Geräten zu der Kontrollgruppe ohne gezeigt werden (Madhavan et al., 2016). Auch wenn mehrfach ein protektiver Effekt nachgewiesen wurde, konnte die Analyse einer Studie keinen Unterschied im Therapieerfolg für Aspirin verglichen mit Warfarin feststellen (Haghjoo et al., 2007). Ergänzend wiesen viele Patienten kardiovaskuläre Komorbiditäten und ein erhöhtes Alter auf. Für diese Patientengruppe kann eine prophylaktische Antikoagulation oder Heparin-Therapie, vor allem in den ersten Monaten nach Implantation, angezeigt sein (Matsuura et al., 1984, Seeger and Scherer, 1986). Allerdings wies unsere Arbeit auf eine erhöhte Mortalitätsrate und dem vermehrten Auftreten klinischer Ereignisse durch diese medikamentöse Therapie hin. Ergänzend konnte auch kein prophylaktischer Wert für die verminderte Bildung von thrombotischen Auflagerungen an den Sonden gezeigt werden. Eine generelle Anwendung dieser Medikation zur Prophylaxe vor Thromben an den Sonden und Embolien bei CIED-Patienten wird auch in anderen Arbeiten bereits abgelehnt und demnach lediglich für Patienten mit weiteren Risikofaktoren empfohlen (Noheria et al., 2016, Supple et al., 2011). Da eine dieser Arbeiten keine signifikanten INR-Unterschiede zwischen den Gruppen aufwies (Supple et al., 2011), ist eine Wirksamkeit der Antikoagulation allerdings auch fraglich. Bei Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten konnte nur

für 55-65% der Zeit ein entsprechender therapeutischer INR-Bereich nachgewiesen werden (van Walraven et al., 2006, Baker et al., 2009). Davon zeigten Patienten in klinischen Studien, oder während der stationären Behandlungen, deutlich häufiger therapeutische Werte, als Patienten in der allgemeinmedizinischen Versorgung (van Walraven et al., 2006). Niedrige INR-Werte sind mit mehr thromboembolische Ereignisse verbunden, reduzieren aber auch die Blutungsraten (Pandey et al., 2020). Allerdings konnten wir für unsere Patientengruppe signifikante Differenzen der Gerinnungsparameter zeigen und somit von einer vermuteten Wirksamkeit der Therapie ausgehen. Unter der antikoagulierenden Therapie wies die entsprechende Gruppe eine signifikant erniedrigte Thromboplastinzeit (Quick) sowie erhöhte INR-Werte und eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) auf. Trotz der vermuteten Wirksamkeit konnte allerdings kein protektiver Wert gezeigt werden. Aus diesem Grund sollten Patienten mit Thromben an den Sonden keine prophylaktische Antikoagulation erhalten. Hierbei stellte auch die transseptale Punktion, als weiterer Risikofaktor, keine Indikation dar.

Limitation der Studienkonzeption

Durch das retrospektive Studiendesign konnten nicht alle Daten und Parameter bei jedem Patienten bestimmt werden, wodurch der Datensatz für einige Parameter teilweise unvollständig war. Thromben an den Sonden traten bei 12,8% der CIED-Patienten in unserer Studie auf, was eine Minderheit darstellt. Allerdings konnten in anderen Studien, mittels TEE-Diagnostik, vergleichbare Inzidenzraten festgestellt werden (Downey et al., 2011, Korkeila et al., 2006). Demnach entspricht diese heterogene Verteilung am ehesten den Gegebenheiten der alltäglichen Patientenversorgung einer kardiologischen Abteilung und ist somit von großer Relevanz für die Praxis.

Eine weitere Limitation stellt das Fehlen einer Kontrollgruppe ohne CIED dar, wodurch keine Aussage zu einem Vergleich mit diesem Kollektiv getroffen werden kann. Ferner bestand das Patientenkollektiv aus mehr männlichen als weiblichen Personen. Jedoch zeigt sich dieser Effekt häufig in der

wissenschaftlichen Literatur und lässt somit eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu. Hingegen konnten bereits geschlechtsbezogene Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit und den Komplikationsraten bei CIED-Systemen festgestellt werden (Costanzo, 2017, MacFadden et al., 2012, Varma et al., 2017). In unserer Arbeit konnte dennoch kein relevanter Unterschied der Geschlechterverteilung in den Gruppen für die Analyse erfasst werden.

Für die Analyse wurde keine Selektion bezüglich einer infektiösen oder thrombotischen Genese der Strukturen an den Sonden vorgenommen. Demnach lassen sich die signifikanten Ergebnisse der Endokarditis und Sondeninfektion, sowie des Aggregatwechsels und der Sondenrevision nur bedingt auf den alleinigen Einfluss von Thromben an den Sonden zurückführen. Eine Signifikanz durch das Vorliegen einiger infektiösen Strukturen in der Analyse ist anzunehmen, allerdings ohne Bedeutung für die Gesamtbewertung der Studie entsprechend dem primären und sekundären Endpunkt.

Durch die teilweise sehr geringe Patientenzahl in den Kohorten der Subgruppenanalyse ist die Aussagekraft und die Bedeutung einer antithrombotischen und antikoagulierenden Therapie und Prophylaxe bei CIED-Patienten kritisch zu betrachten. Manche Gruppen beinhalten weniger als 3% des gesamten Patientenkollektivs, wodurch nur eine bedingte Relevanz für die Allgemeinheit besteht. Diese Studie enthielt dennoch entscheidende Ergebnisse mit prognostischer Bedeutung für die entsprechenden Patientengruppen. Eine ausführliche Evaluation der Hypothese durch prospektive Studien wird hierbei allerdings ergänzend empfohlen.

Schlussfolgerung

Aus den Ergebnissen dieser Studie ergab sich für CIED-Patienten durch den Nachweis von Thromben an den Sonden kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre oder thromboembolische Ereignisse. Durch die signifikante Häufung von Thrombosen und Embolien in der Patientengruppe mit thrombotischen Auflagerungen an den Sonden konnte allerdings von einer

gesteigerten Hyperkoagulation in dieser Kohorte ausgegangen werden. Ein Einfluss auf die Gesamtmortalität wurde dabei jedoch nicht gezeigt. Ergänzend konnten außerdem keine beeinflussbaren Vorhersagewerte für klinische Ereignisse evaluiert werden. Lediglich das erhöhte Lebensalter wies hierbei eine Relevanz für die Prognose der Patienten auf. Somit stellte der Zustand nach einer transseptalen Punktion keinen Risikofaktor für Patienten mit CIED-Systemen dar. Die Therapie mit antithrombotischer oder antikoagulierender Medikation erwies sich nicht als protektiver Faktor. Darüber hinaus zeigten die weiteren Analysen sogar eine erhöhte Mortalitätsrate und das vermehrte Auftreten unerwünschter Ereignisse für die Patienten mit antikoagulierender und antithrombotischer Therapie. Dabei musste allerdings bedacht werden, dass es sich in dieser Kohorte um vergleichend ältere Patienten mit entsprechend mehr Komorbiditäten gehandelt hatte. Allerdings sollte dennoch keine generelle prophylaktische Antikoagulation bei CIED-Patienten erfolgen, da dies zu einem schlechteren klinischen Endergebnis bei den jeweiligen Patienten führen kann. Abschließend sind hierfür weitere prospektive Studien zur Evaluation der prognostischen Bedeutung und Risikostratifizierung einer antithrombotischen oder antikoagulierenden Therapie bei CIED-Patienten notwendig.

5. Zusammenfassung

Durch die steigenden Implantationsraten der letzten Jahrzehnte ist in der heutigen Krankenversorgung eine zunehmende Prävalenz an Patienten mit CIED-Systemen vertreten. Bei diesen Patienten können sich thrombotische Auflagerungen an den transvenösen Sonden bilden. Die Thromben an den Sonden treten häufig asymptomatisch auf und werden deswegen überwiegend als Nebenbefund in einer echokardiographischen Routinediagnostik dargestellt. Allerdings konnten in einzelnen Fällen bereits einige schwere Komplikationen mit hohen Mortalitätsraten gezeigt werden.

In dieser Studie wurde ein Patientenkollektiv aus 634 Patienten mit CIED-Systemen über einen Nachverfolgungszeitraum von durchschnittlich 7 Jahren hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse sowie der Gesamtmortalitätsrate untersucht. Aus dieser Kohorte konnten bei 12,8% der Patienten ein Thrombus an der Sonde echokardiographisch nachgewiesen werden. Ergänzend wurden das Alter, bestehendes Vorhofflimmern, die Einnahme von Marcumar oder NSAID, der Zustand nach transeptaler Punktion, das Vorliegen einer hochgradigen Trikuspidalklappe und der erhöhte systolische Pulmonalarteriendruck als unabhängige Prädiktoren untersucht. In einer Analyse der Subgruppen wurde der Einfluss von antithrombotischen und antikoagulierenden Medikamenten auf die Endergebnisse evaluiert.

Die Ergebnisse zeigten kein vermehrtes Auftreten unerwünschter kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Thromben an den Sonden. Die Patienten wiesen auch keine erhöhte Mortalitätsrate auf. Allerdings traten mehr Thrombosen und Embolien bei Patienten mit thrombotischen Auflagerungen an den Sonden im Nachverfolgungszeitraum auf. Es ließen sich in der weiteren Analyse jedoch keine beeinflussbaren Prädiktoren finden und lediglich das erhöhte Lebensalter stellte einen negativen prognostischen Faktor dar. In der Subgruppenanalyse

zeigte sich, durch die Therapie mit antithrombotischen und antikoagulierenden Medikamenten, das vermehrte Auftreten klinischer Ereignisse und eine erhöhte Gesamtmortalitätsrate.

Der Nachweis von Thromben an den Sonden stellt demnach keinen Risikofaktor für eine schlechte Prognose bei dieser Patientengruppe dar. Allerdings kann, durch die Häufung von Thrombosen und Embolien, von einer gewissen Hyperkoagulation bei Patienten mit Thromben an den Sonden ausgegangen werden. Diese zeigte hingegen keine eindeutige klinische Relevanz für die Patienten. Weder der Zustand nach transseptale Punktion noch weitere beeinflussbare Faktoren wiesen einen prädiktiven Faktor in der Bewertung des Endergebnisses von Patienten mit Thromben an den Sonden auf. Allerdings sollte der Einsatz von antithrombotischen und antikoagulierenden Medikamenten mit Bedacht gewählt werden, da ein insgesamt schlechteres Endergebnis mit erhöhter Mortalitätsrate bei den Patienten bestand. Eine routinemäßige Prophylaxe mit einer antithrombotischen oder antikoagulierenden Medikation bei CIED-Patienten mit Thromben an den Sonden konnte demnach nicht empfohlen werden.

6. Literaturverzeichnis

- ACET, H., DUYGU, H., ERTAS, F., NAZLI, C. & ERGENE, O. 2011. A case of the giant thrombus on atrial lead of a patient who has a DDD permanent pacemaker. *Clin Appl Thromb Hemost*, 17, 346-7.
- AHMED, A., BAGGA, S., CLARK, B., GILGE, J. & PADANILAM, B. 2019. USING CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICE TO NONINVASIVELY PERFORM ELECTROPHYSIOLOGY STUDY TO REDUCE PROCEDURAL RISK IN A PATIENT WITH RIGHT ATRIAL LEAD THROMBUS AND PULMONARY EMBOLISM. *Journal of the American College of Cardiology*, 73, 2658.
- ANDERSON JR, F. A. & SPENCER, F. A. 2003. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 107, I-9-I-16.
- ANTONELLI, D., TURGEMAN, Y., KAVEH, Z., ARTOUL, S. & ROSENFELD, T. 1989. Short-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker insertion. *Pacing Clin Electrophysiol*, 12, 280-2.
- ANVARI, A., STIX, G., GRABENWOGER, M., SCHNEIDER, B., TUREL, Z. & SCHMIDINGER, H. 1996. Comparison of three cardioverter defibrillator implantation techniques: initial results with transvenous pectoral implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 19, 1061-9.
- ATHAN, E., CHU, V. H., TATTEVIN, P., SELTON-SUTY, C., JONES, P., NABER, C., MIRO, J. M., NINOT, S., FERNANDEZ-HIDALGO, N., DURANTE-MANGONI, E., SPELMAN, D., HOEN, B., LEJKO-ZUPANC, T., CECCHI, E., THUNY, F., HANNAN, M. M., PAPPAS, P., HENRY, M., FOWLER, V. G., JR., CROWLEY, A. L. & WANG, A. 2012. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *Jama*, 307, 1727-35.
- BAKER, W. L., CIOS, D. A., SANDER, S. D. & COLEMAN, C. I. 2009. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*, 15, 244-52.
- BARAKAT, K., ROBINSON, N. M. & SPURRELL, R. A. 2000. Transvenous pacing lead-induced thrombosis: a series of cases with a review of the literature. *Cardiology*, 93, 142-8.
- BARTSCH, C., IRNICH, W., JUNGE, M., STERTMANN, W. A., RISSE, M. & WEILER, G. 2005. Post-mortem evaluation of 415 pacemakers: in situ measurements and bench tests. *Europace*, 7, 175-80.
- BECK, H., BODEN, W. E., PATIBANDLA, S., KIREYEV, D., GUTPA, V., CAMPAGNA, F., CAIN, M. E. & MARINE, J. E. 2010. 50th Anniversary of

the first successful permanent pacemaker implantation in the United States: historical review and future directions. *Am J Cardiol*, 106, 810-8.

- BLANN, A. D. & LIP, G. Y. 2006. Venous thromboembolism. *Bmj*, 332, 215-9.
- BRIGNOLE, M., AURICCHIO, A., BARON-ESQUIVIAS, G., BORDACHAR, P., BORIANI, G., BREITHARDT, O. A., CLELAND, J., DEHARO, J. C., DELGADO, V., ELLIOTT, P. M., GORENEK, B., ISRAEL, C. W., LECLERCQ, C., LINDE, C., MONT, L., PADELETTI, L., SUTTON, R. & VARDAS, P. E. 2013. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, 15, 1070-118.
- CALVERT, P. A., RANA, B. S., KYDD, A. C. & SHAPIRO, L. M. 2011. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol*, 8, 148-60.
- CANDINAS, R., DURU, F., SCHNEIDER, J., LUSCHER, T. F. & STOKES, K. 1999. Postmortem analysis of encapsulation around long-term ventricular endocardial pacing leads. *Mayo Clin Proc*, 74, 120-5.
- CARRASCO, F., ANGUITA, M., RUIZ, M., CASTILLO, J. C., DELGADO, M., MESA, D., ROMO, E., PAN, M. & SUAREZ DE LEZO, J. 2016. Clinical features and changes in epidemiology of infective endocarditis on pacemaker devices over a 27-year period (1987-2013). *Europace*, 18, 836-41.
- CHOW, B. J., HASSAN, A. H., CHAN, K. L. & TANG, A. S. 2003. Prevalence and significance of lead-related thrombi in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Am J Cardiol*, 91, 88-90.
- COLEMAN, D. B., DEBARR, D. M., MORALES, D. L. & SPOTNITZ, H. M. 2004. Pacemaker lead thrombosis treated with atrial thrombectomy and biventricular pacemaker and defibrillator insertion. *Ann Thorac Surg*, 78, e83-4.
- COSTA, R., SCANAVACCA, M., DA SILVA, K. R., MARTINELLI FILHO, M. & CARRILLO, R. 2013. Novel approach to epicardial pacemaker implantation in patients with limited venous access. *Heart Rhythm*, 10, 1646-52.
- COSTANZO, M. R. 2017. Cardiac Resynchronization Therapy in Women. *Heart Fail Clin*, 13, 165-178.
- DA COSTA, S. S., SCALABRINI NETO, A., COSTA, R., CALDAS, J. G. & MARTINELLI FILHO, M. 2002. Incidence and risk factors of upper extremity deep vein lesions after permanent transvenous pacemaker

- implant: a 6-month follow-up prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 25, 1301-6.
- DESIMONE, C. V., DESIMONE, D. C., PATEL, N. A., FRIEDMAN, P. A. & ASIRVATHAM, S. J. 2012. Implantable cardiac devices with patent foramen ovale--a risk factor for cardioembolic stroke? *J Interv Card Electrophysiol*, 35, 159-62.
- DESIMONE, C. V., FRIEDMAN, P. A., NOHERIA, A., PATEL, N. A., DESIMONE, D. C., BDEIR, S., AAKRE, C. A., VAIDYA, V. R., SLUSSER, J. P., HODGE, D. O., ACKERMAN, M. J., RABINSTEIN, A. A. & ASIRVATHAM, S. J. 2013. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale. *Circulation*, 128, 1433-41.
- DOWNEY, B. C., JUSELIUS, W. E., PANDIAN, N. G., ESTES, N. A., 3RD & LINK, M. S. 2011. Incidence and significance of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead masses discovered during transesophageal echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*, 34, 679-83.
- DURACK, D. T., LUKES, A. S. & BRIGHT, D. K. 1994. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*, 96, 200-9.
- DVOŘÁK, P., NOVÁK, M., KAMARÝT, P., SLANÁ, B., LIPOLDOVÁ, J., DVOŘÁK, P. & VESELÝ, K. 2014. Causes of death and heart pathology in pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator patients who died in hospital. *Soud Lek*, 59, 55-8.
- FEHSKE, W., JUNG, W., OMRAN, H., MANZ, M., MOOSDORF, R. & LÜDERITZ, B. 1995. Multiplane transesophageal echocardiographic evaluation of transvenous defibrillation leads. *J Clin Ultrasound*, 23, 153-62.
- FISHER, M. R., FORFIA, P. R., CHAMERA, E., HOUSTEN-HARRIS, T., CHAMPION, H. C., GIRGIS, R. E., CORRETTI, M. C. & HASSOUN, P. M. 2009. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 179, 615-21.
- FLAKER, G., GREENSPON, A., TARDIFF, B., SCHRON, E., GOLDMAN, L., HELLKAMP, A., LEE, K. & LAMAS, G. 2003. Death in patients with permanent pacemakers for sick sinus syndrome. *Am Heart J*, 146, 887-93.
- GOTO, Y., ABE, T., SEKINE, S. & SAKURADA, T. 1998. Long-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21, 1192-5.

- GREENBERG, H., CASE, R. B., MOSS, A. J., BROWN, M. W., CARROLL, E. R. & ANDREWS, M. L. 2004. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol*, 43, 1459-65.
- GREENSPON, A. J., EBY, E. L., PETRILLA, A. A. & SOHAIL, M. R. 2018. Treatment patterns, costs, and mortality among Medicare beneficiaries with CIED infection. *Pacing Clin Electrophysiol*, 41, 495-503.
- GREENSPON, A. J., PATEL, J. D., LAU, E., OCHOA, J. A., FRISCH, D. R., HO, R. T., PAVRI, B. B. & KURTZ, S. M. 2011. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol*, 58, 1001-6.
- GREENSPON, A. J., PATEL, J. D., LAU, E., OCHOA, J. A., FRISCH, D. R., HO, R. T., PAVRI, B. B. & KURTZ, S. M. 2012. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: increasing complexity of patients and procedures. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1540-5.
- GURAY, Y., DEMIRKAN, B., GURAY, U., CELIK, G. & KORKMAZ, S. 2009. Right atrial giant vegetation protruding into right ventricle located on an implantable cardioverter-defibrillator lead. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 10, 542-5.
- HABIB, G., LANCELLOTTI, P., ANTUNES, M. J., BONGIORNI, M. G., CASALTA, J. P., DEL ZOTTI, F., DULGHERU, R., EL KHOURY, G., ERBA, P. A., IUNG, B., MIRO, J. M., MULDER, B. J., PLONSKA-GOSCINIAK, E., PRICE, S., ROOS-HESELINK, J., SNYGG-MARTIN, U., THUNY, F., TORNOS MAS, P., VILACOSTA, I. & ZAMORANO, J. L. 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, 36, 3075-3128.
- HACH-WUNDERLE, V., GERLACH, H., KONSTANTINIDES, S. V. & RIESS, H. 2015. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie.
- HAGEN, P. T., SCHOLZ, D. G. & EDWARDS, W. D. 1984. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*, 59, 17-20.
- HAGHJOO, M., NIKOO, M. H., FAZELIFAR, A. F., ALIZADEH, A., EMKANJOO, Z. & SADR-AMELI, M. A. 2007. Predictors of venous obstruction following pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a contrast venographic study on 100 patients admitted for generator

- change, lead revision, or device upgrade. *Europace*, 9, 328-32.
- HAUSER, R. G., KATSIYIANNIS, W. T., GORNICK, C. C., ALMQUIST, A. K. & KALLINEN, L. M. 2010. Deaths and cardiovascular injuries due to device-assisted implantable cardioverter-defibrillator and pacemaker lead extraction. *Europace*, 12, 395-401.
- ITO, T., TANOUCHI, J., KATO, J., NISHINO, M., IWAI, K., TANAHASHI, H., HORI, M., YAMADA, Y. & KAMADA, T. 1997. Prethrombotic state due to hypercoagulability in patients with permanent transvenous pacemakers. *Angiology*, 48, 901-6.
- JANUARY, C. T., WANN, L. S., ALPERT, J. S., CALKINS, H., CIGARROA, J. E., CLEVELAND, J. C., JR., CONTI, J. B., ELLINOR, P. T., EZEKOWITZ, M. D., FIELD, M. E., MURRAY, K. T., SACCO, R. L., STEVENSON, W. G., TCHOU, P. J., TRACY, C. M. & YANCY, C. W. 2014. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 64, e1-76.
- JOHANSEN, J. B., JORGENSEN, O. D., MOLLER, M., ARNSBO, P., MORTENSEN, P. T. & NIELSEN, J. C. 2011. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J*, 32, 991-8.
- KEHL, D. W. & SIEGEL, R. J. 2018. Real-Time Embolization of a Massive Lead-Associated Thrombus Visualized by Transesophageal Echocardiography. *CASE (Phila)*, 2, 225-227.
- KHAIRY, P., LANDZBERG, M. J., GATZOULIS, M. A., MERCIER, L. A., FERNANDES, S. M., COTE, J. M., LAVOIE, J. P., FOURNIER, A., GUERRA, P. G., FROGOUDAKI, A., WALSH, E. P. & DORE, A. 2006. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study. *Circulation*, 113, 2391-7.
- KONSTANTINIDES, S. V., TORBICKI, A., AGNELLI, G., DANCHIN, N., FITZMAURICE, D., GALIÈ, N., GIBBS, J. S., HUISMAN, M. V., HUMBERT, M., KUCHER, N., LANG, I., LANKEIT, M., LEKAKIS, J., MAACK, C., MAYER, E., MENEVEAU, N., PERRIER, A., PRUSZCZYK, P., RASMUSSEN, L. H., SCHINDLER, T. H., SVITIL, P., VONK NOORDEGRAAF, A., ZAMORANO, J. L. & ZOMPATORI, M. 2014. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 35, 3033-69, 3069a-3069k.
- KORKEILA, P., MUSTONEN, P., KOISTINEN, J., NYMAN, K., YLITALO, A., KARJALAINEN, P., LUND, J. & AIRAKSINEN, J. 2010. Clinical and laboratory risk factors of thrombotic complications after pacemaker

- implantation: a prospective study. *Europace*, 12, 817-24.
- KORKEILA, P., NYMAN, K., YLITALO, A., KOISTINEN, J., KARJALAINEN, P., LUND, J. & AIRAKSINEN, K. E. 2007. Venous obstruction after pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30, 199-206.
- KORKEILA, P. J., SARASTE, M. K., NYMAN, K. M., KOISTINEN, J., LUND, J. & JUHANI AIRAKSINEN, K. E. 2006. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of thrombosis associated with permanent transvenous pacemaker electrodes. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29, 1245-50.
- KOZLOWSKI, D., DUBANIEWICZ, A., KOZLUK, E., GRZYBIAK, M., KRUPA, W., KOLODZIEJ, P., PAZDYGA, A., ADAMOWICZ-KORNACKA, M., WALCZAK, E. & WALCZAK, F. 2000. The morphological conditions of the permanent pacemaker lead extraction. *Folia Morphol (Warsz)*, 59, 25-9.
- KUGENER, H., REY, J. L., TRIBOUILLOY, C., HERMIDA, J. S., JARRY, G., AVINÉE, P. & MAINGOURD, Y. 1993. [Infectious endocarditis on permanent endocavitary pacemakers: value of echocardiography and review of the literature]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 42, 331-8.
- KYPTA, A., BLESSBERGER, H., KAMMLER, J., SALEH, K., BERG, J., HÖNIG, S. & STEINWENDER, C. 2015. Successful resolution of a giant ICD lead thrombus under rivaroxaban treatment. *GAZZ MED ITAL*, 174, 1-2.
- LANCELLOTTI, P., MOURA, L., PIERARD, L. A., AGRICOLA, E., POPESCU, B. A., TRIBOUILLOY, C., HAGENDORFF, A., MONIN, J. L., BADANO, L. & ZAMORANO, J. L. 2010. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 11, 307-32.
- LEE, J. Z., AGASTHI, P., PASHA, A. K., TARIN, C., TSENG, A. S., DIEHL, N. N., HODGE, D. O., DESIMONE, C. V., KILLU, A. M., BRADY, P. A., KANCHARLA, K., KUSUMOTO, F. M., SRIVATHSAN, K., OSBORN, M. J., ESPINOSA, R. E., REA, R. F., MADHAVAN, M., MCLEOD, C. J., SHEN, W. K., CHA, Y. M., FRIEDMAN, P. A., ASIRVATHAM, S. J. & MULPURU, S. K. 2018. Stroke in patients with cardiovascular implantable electronic device infection undergoing transvenous lead removal. *Heart Rhythm*, 15, 1593-1600.
- LENZ, C. J., DESIMONE, C. V., PONAMGI, S. P., SUGRUE, A., SINAK, L. J., CHANDRASEKARAN, K., PACKER, D. L. & ASIRVATHAM, S. J. 2016. Cardiac implantable electronic device lead-based masses and atrial fibrillation ablation: a case-based illustration of periprocedural anticoagulation management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*, 46, 237-43.

- LIN, K. F. & WU, F. Z. 2017. Large right atrial pacemaker lead thrombus diagnosed by chest CT angiography. *Postgrad Med J*, 93, 109-110.
- LIN, L. J., LIN, J. L., TSAI, W. C., TENG, J. K., TSAI, L. M. & CHEN, J. H. 1998. Venous access thrombosis detected by transcutaneous vascular ultrasound in patients with single-polyurethane-lead permanent pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21, 396-400.
- LO, R., D'ANCA, M., COHEN, T. & KERWIN, T. 2006. Incidence and prognosis of pacemaker lead-associated masses: a study of 1,569 transesophageal echocardiograms. *J Invasive Cardiol*, 18, 599-601.
- MACFADDEN, D. R., CRYSTAL, E., KRAHN, A. D., MANGAT, I., HEALEY, J. S., DORIAN, P., BIRNIE, D., SIMPSON, C. S., KHAYKIN, Y., PINTER, A., NANTHAKUMAR, K., CALZAVARA, A. J., AUSTIN, P. C., TU, J. V. & LEE, D. S. 2012. Sex differences in implantable cardioverter-defibrillator outcomes: findings from a prospective defibrillator database. *Ann Intern Med*, 156, 195-203.
- MADHAVAN, M., YAO, X., SANGARALINGHAM, L. R., ASIRVATHAM, S. J., FRIEDMAN, P. A., MCLEOD, C. J., SUGRUE, A. M., DESIMONE, C. V. & NOSEWORTHY, P. A. 2016. Ischemic Stroke or Systemic Embolism After Transseptal Ablation of Arrhythmias in Patients With Cardiac Implantable Electronic Devices. *J Am Heart Assoc*, 5, e003163.
- MAISEL, W. H. 2007. Transvenous implantable cardioverter-defibrillator leads: the weakest link. *Circulation*, 115, 2461-3.
- MARTINEZ-SELLES, M., BUENO, H., ALMENDRAL, J. & DIAZ-CASTRO, O. 2001. Pulmonary embolism after pacemaker implantation. *Tex Heart Inst J*, 28, 318-9.
- MATSUURA, Y., TAMURA, M., YAMASHINA, H., HIGO, M., FUJII, T., SHIMAMOTO, H. & KINOSHITA, H. 1984. Defect in lung perfusion and ventilation scanning of patients with permanent transvenous implantable pacemaker. *Hiroshima J Med Sci*, 33, 11-6.
- MOND, H. G. & PROCLEMER, A. 2011. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009--a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol*, 34, 1013-27.
- MUELLER, K. A., MUELLER, II, WEIG, H. J., DOERNBERGER, V. & GAWAZ, M. 2012. Thrombolysis is an appropriate treatment in lead-associated infective endocarditis with giant vegetations located on the right atrial lead. *BMJ Case Rep*, 2012.
- NAESS, I. A., CHRISTIANSEN, S. C., ROMUNDSTAD, P., CANNEGIETER, S. C., ROSENDAAL, F. R. & HAMMERSTRØM, J. 2007. Incidence and

mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*, 5, 692-9.

NAYAK, R., FERNANDES, T. M., AUGER, W. R., PRETORIUS, G. V., MADANI, M. M. & BIRGERSDOTTER-GREEN, U. M. 2018. Contribution of Cardiac Implantable Electronic Devices to Thrombus Formation in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *JACC Clin Electrophysiol*, 4, 1431-1436.

NISHIMURA, R. A., OTTO, C. M., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, GUYTON, R. A., O'GARA, P. T., RUIZ, C. E., SKUBAS, N. J., SORAJJA, P., SUNDT, T. M., 3RD & THOMAS, J. D. 2014. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129, 2440-92.

NOHERIA, A., PONAMGI, S. P., DESIMONE, C. V., VAIDYA, V. R., AAKRE, C. A., EBRILLE, E., HU, T., HODGE, D. O., SLUSSER, J. P., AMMASH, N. M., BRUCE, C. J., RABINSTEIN, A. A., FRIEDMAN, P. A. & ASIRVATHAM, S. J. 2016. Pulmonary embolism in patients with transvenous cardiac implantable electronic device leads. *Europace*, 18, 246-52.

NOVAK, M., DVORAK, P., KAMARYT, P., SLANA, B. & LIPOLDOVA, J. 2009. Autopsy and clinical context in deceased patients with implanted pacemakers and defibrillators: intracardiac findings near their leads and electrodes. *Europace*, 11, 1510-6.

OZCAN, C., RAUNSO, J., LAMBERTS, M., KOBER, L., LINDHARDT, T. B., BRUUN, N. E., LAURSEN, M. L., TORP-PEDERSEN, C., GISLASON, G. H. & HANSEN, M. L. 2017. Infective endocarditis and risk of death after cardiac implantable electronic device implantation: a nationwide cohort study. *Europace*, 19, 1007-1014.

OZCAN, K. S., OSMONOV, D., ALTAY, S., DÖNMEZ, C., YILDIRIM, E., TÜRKKAN, C., GÜNGÖR, B., EKMEKÇI, A., ALPER, A. T., GÜRKAN, K. & ERDINLER, I. 2013. Pacemaker implantation complication rates in elderly and young patients. *Clin Interv Aging*, 8, 1051-4.

PALATIANOS, G. M., DEWANJEE, M. K., PANOUTSOPOULOS, G., KAPADVANJWALA, M., NOVAK, S. & SFAKIANAKIS, G. N. 1994. Comparative thrombogenicity of pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol*, 17, 141-5.

PANDEY, A. K., XU, K., ZHANG, L., GUPTA, S., EIKELBOOM, J., COOK, O., MCINTYRE, W. F., LOPES, R. D., CROWTHER, M., BELLEY-CÔTÉ, E. P. & WHITLOCK, R. P. 2020. Lower versus Standard INR Targets in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials. *Thromb Haemost*, 120, 484-494.

- PONAMGI, S. P., VAIDYA, V. R., DESIMONE, C. V., NOHERIA, A., HODGE, D. O., SLUSSER, J. P., AMMASH, N. M., BRUCE, C. J., RABINSTEIN, A. A., FRIEDMAN, P. A. & ASIRVATHAM, S. J. 2017. Endocardial Device Leads in Patients with Patent Foramen Ovale: Echocardiographic Correlates of Stroke/TIA and Mortality. *Pacing Clin Electrophysiol*, 40, 310-322.
- PRIORI, S. G., BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C., MAZZANTI, A., BLOM, N., BORGGREFE, M., CAMM, J., ELLIOTT, P. M., FITZSIMONS, D., HATALA, R., HINDRICKS, G., KIRCHHOF, P., KJELDSSEN, K., KUCK, K. H., HERNANDEZ-MADRID, A., NIKOLAOU, N., NOREKVÅL, T. M., SPAULDING, C. & VAN VELDHUISEN, D. J. 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 36, 2793-2867.
- RAHBAR, A. S., AZADANI, P. N., THATIPELLI, S., FLEISCHMANN, K. E., NGUYEN, N. & LEE, B. K. 2013. Risk factors and prognosis for clot formation on cardiac device leads. *Pacing Clin Electrophysiol*, 36, 1294-300.
- RAUT, M. S., MAHESHWARI, A. & DUBEY, S. 2015. Thrombus on pacemaker lead. *Indian Heart J*, 67 Suppl 3, S120-1.
- ROGERS, J. H. & BOLLING, S. F. 2009. The tricuspid valve: current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation*, 119, 2718-25.
- ROHACEK, M. & BADDOUR, L. M. 2015. Cardiovascular implantable electronic device infections: associated risk factors and prevention. *Swiss Med Wkly*, 145, w14157.
- ROZMUS, G., DAUBERT, J. P., HUANG, D. T., ROSERO, S., HALL, B. & FRANCIS, C. 2005. Venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol*, 13, 9-19.
- SEEGER, W. & SCHERER, K. 1986. Asymptomatic pulmonary embolism following pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 9, 196-9.
- SILVERSTEIN, M. D., HEIT, J. A., MOHR, D. N., PETTERSON, T. M., O'FALLON, W. M. & MELTON, L. J., 3RD 1998. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, 158, 585-93.

- SINGER, I., HUTCHINS, G. M., MIROWSKI, M., MOWER, M. M., VELTRI, E. P., GUARNIERI, T., GRIFFITH, L. S., WATKINS, L., JUANTEGUY, J., FISHER, S. & ET AL. 1987. Pathologic findings related to the lead system and repeated defibrillations in patients with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*, 10, 382-8.
- SOHAIL, M. R., USLAN, D. Z., KHAN, A. H., FRIEDMAN, P. A., HAYES, D. L., WILSON, W. R., STECKELBERG, J. M., STONER, S. & BADDOUR, L. M. 2007. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*, 49, 1851-9.
- SUGRUE, A., DESIMONE, C. V., LENZ, C. J., PACKER, D. L. & ASIRVATHAM, S. J. 2016. Mobile thrombus on cardiac implantable electronic device leads of patients undergoing cardiac ablation: incidence, management, and outcomes. *J Interv Card Electrophysiol*, 46, 115-20.
- SUPPLE, G. E., REN, J. F., ZADO, E. S. & MARCHLINSKI, F. E. 2011. Mobile thrombus on device leads in patients undergoing ablation: identification, incidence, location, and association with increased pulmonary artery systolic pressure. *Circulation*, 124, 772-8.
- USLAN, D. Z., TLEYJEH, I. M., BADDOUR, L. M., FRIEDMAN, P. A., JENKINS, S. M., ST SAUVER, J. L. & HAYES, D. L. 2008. Temporal trends in permanent pacemaker implantation: a population-based study. *Am Heart J*, 155, 896-903.
- VAIDYA, V. R., DESIMONE, C. V., ASIRVATHAM, S. J., CHANDRA, V. M., NOHERIA, A., HODGE, D. O., SLUSSER, J. P., RABINSTEIN, A. A. & FRIEDMAN, P. A. 2014. Implanted endocardial lead characteristics and risk of stroke or transient ischemic attack. *J Interv Card Electrophysiol*, 41, 31-8.
- VAN ROODEN, C. J., MOLHOEK, S. G., ROSENDAAL, F. R., SCHALIJ, M. J., MEINDERS, A. E. & HUISMAN, M. V. 2004. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15, 1258-62.
- VAN VELDHUISEN, D. J., MAASS, A. H., PRIORI, S. G., STOLT, P., VAN GELDER, I. C., DICKSTEIN, K. & SWEDBERG, K. 2009. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail*, 11, 1143-51.
- VAN WALRAVEN, C., JENNINGS, A., OAKE, N., FERGUSSON, D. & FORSTER, A. J. 2006. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*, 129, 1155-66.
- VARMA, N., MITTAL, S., PRILLINGER, J. B., SNELL, J., DALAL, N. & PICCINI,

- J. P. 2017. Survival in Women Versus Men Following Implantation of Pacemakers, Defibrillators, and Cardiac Resynchronization Therapy Devices in a Large, Nationwide Cohort. *J Am Heart Assoc*, 6.
- VOIGT, A., SHALABY, A. & SABA, S. 2010. Continued rise in rates of cardiovascular implantable electronic device infections in the United States: temporal trends and causative insights. *Pacing Clin Electrophysiol*, 33, 414-9.
- WIERZBOWSKA, K., KRZEMINSKA-PAKULA, M., MARSZAL-MARCINIAK, M., DROZDZ, J., ZASLONKA, J. & KASPRZAK, J. D. 2001. Symptomatic atrial pacemaker lead thrombosis: detection by echocardiography and successful surgical treatment. *Pacing Clin Electrophysiol*, 24, 391-3.
- XIA, Z., YU, J., LI, J., XIONG, Q., TANG, Y., YAN, S., HONG, K. & CHENG, X. 2019. Pacemaker Dysfunction due to a Large Thrombus on Ventricular Lead. *Heart Surg Forum*, 22, E131-e133.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Kardiologie und Kreislauferkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Privatdozentin Dr. med. Karin Müller durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Privatdozentin Dr. med. Karin Müller. Die Durchführung der Echokardiographien und die Erhebung der klinischen Befunde erfolgten durch die Abteilung für Kardiologie und Kreislauferkrankungen des Universitätsklinikum Tübingen.

Mein Beitrag zur wissenschaftlichen Arbeit lag in der Datenerhebung aus den klinikinternen Dokumentationssystemen und dem Aufbereiten der Parameter. Die ergänzende Literaturrecherche wurden von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte durch Privatdozentin Dr. med. Karin Müller und durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Privatdozentin Dr. med. Karin Müller war verantwortlich für das Korrekturlesen und die Validierung der Inhalte der Dissertation.

Tübingen, den 28.04.2021

Lena Katharina Isser

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz, Ärztlicher Direktor danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit in der Klinik für Kardiologie und Angiologie in der Universitätsklinik Tübingen durchzuführen.

Für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Privatdozentin Dr. med. Karin Müller. Die Zusammenarbeit war stets angenehm und ich fühlte mich als Doktorandin wertgeschätzt. Durch ihr Engagement und ihre fachliche Kompetenz wurde mir während der Entstehung der Arbeit eine wissenschaftliche Arbeitsweise vermittelt.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die liebevolle Unterstützung, auch über das Studium hinaus. Insbesondere gilt mein Dank an dieser Stelle Annika Isser und Julia Braun für ihr mühevollles Korrekturlesen sowie Steffen Freisinger für seine technische Unterstützung.

Ganz besonders Danken möchte ich Simon Freisinger für seinen seelischen und moralischen Beistand, sowie seine Unterstützung und Motivation zu jedem Zeitpunkt. Sein konstruktives Korrekturlesen hat viel zur Verbesserung meiner Arbeit beigetragen.