

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl

**Ergebnisse der Behandlung von Infektionen kardialer
implantierbarer elektronischer Devices an der Herzchirurgischen
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Felix Martin Ehrenfeld

aus

Tübingen

2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gerd Juchem

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Florian Weiß

Prof. Dr. med. Stefan Kääh

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Florian Herrmann

Dr. med. Petra Wellmann

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2022

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst, andere als die in ihr angegebene Literatur nicht benutzt und dass ich alle ganz oder annähernd übernommenen Textstellen sowie verwendete Grafiken, Tabellen und Auswertungsprogramme kenntlich gemacht habe. Außerdem versichere ich, dass die vorgelegte elektronische mit der schriftlichen Version der Dissertation übereinstimmt und die Abhandlung in dieser oder ähnlicher Form noch nicht anderweitig als Promotionsleistung vorgelegt und bewertet wurde.

München, den 26.10.2021

Felix Martin Ehrenfeld

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	9
1.1 Vorwort	9
1.2 Geschichte von Herzschrittmachern und Defibrillatoren	10
1.3 Weiterentwicklung kardialer Devices und heutige Indikationen zur Herzschrittmacher- und ICD-Therapie.....	12
1.4 Komplikationen der Device Therapie	16
1.5 Infektionstypen, klinisches Erscheinungsbild und Diagnosestellung	18
1.6 Risikofaktoren für Device-assoziierte Infektionen	26
1.7 Therapie von Device-Infektionen, State of the Art.....	28
1.8 Mortalität nach der Behandlung einer Device-assoziierten Infektion.....	30
1.9 Fragestellung.....	30
2. Material und Methoden	32
2.1. Patientenkollektiv	32
2.2. Vorgehen bei CIED-Infektionen	33
2.3. Erhebung von präoperativen Daten.....	35
2.4. Erhebung von intraoperativen Daten	36
2.5. Nachsorge	36
2.6. Definitionen	37
2.7. Statistische Auswertung.....	39
3. Ergebnisse.....	41
3.1. Studienkohorte und klinische Präsentation	41

3.2. Zeitpunkt der Infektion.....	43
3.3. Prozedurale Ziele und prozeduraler Erfolg.....	44
3.4. Mikrobiologische Aspekte der Device-Infektionen.....	44
3.5. Überleben.....	51
3.6. Prädiktoren der 30- Tages und 1-Jahres Mortalität.....	51
3.7. Komplikationen und Reinfektionen	59
4. Diskussion	62
4.1. Gesamtmortalität und Vergleich der Mortalität zwischen Taschen- und systemischen Infektionen.....	62
4.2. Einfluss mikrobiologischer Parameter auf die Mortalität und Therapie.....	66
4.3. Einfluss von Vorerkrankungen auf Mortalität.....	72
4.4. Einfluss von prozeduralen Faktoren und periprozeduralen Komplikationen auf die Mortalität.....	74
4.5. Einfluss von Erfolg der Sondenextraktionen auf Mortalität und Reinfektionen.....	80
4.6. Reimplantationsrate und Zeitpunkt der Reimplantation	82
4.7. Einfluss von präoperativen Laborwerten auf die Mortalität	85
4.8. Ausblick (offene Fragen und Anregungen für weitere Studien)	87
5. Limitationen	89
6. Zusammenfassung.....	90
7. Tabellenverzeichnis	92
8. Abbildungsverzeichnis	93
9. Literaturverzeichnis	94
10. Danksagung	102
11. Curriculum Vitae.....	103

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AV	atrioventrikulär
AV-Block	atrioventrikulärer Block
CIED	kardiale elektronische Implantate (Cardiac Implantable Electronic Devices)
CIEDR-IE	Cardiac implantable electronic device related infective endocarditis
CONS	Koagulase (engl. Coagulase)-negative Staphylokokken
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CRP	C-reaktives Protein
CRT-P	Drei-Kammer-Schrittmacher ohne Defibrillatorfunktion (cardiac resynchronization therapy-pacemaker)
CRT-D	CRT-Schrittmacher mit Defibrillatorfunktion (cardiac resynchronization therapy-defibrillator)
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
Device	Sammelbegriff und Abkürzung für alle kardialen elektronischen Implantate (Herzschrittmacher, ICDs und CRT-Ps/CRT-Ds)
DDD	Schrittmachermodus (Dual-Dual-Dual)
EHRA	European Heart Rhythm Association

EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HSM	Herzschrittmacher
HRS	Heart Rhythm Society
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (Synonym Defibrillator)
IPI	Isolated pocket infection (isolierte Tascheninfektion)
IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
KHK	Koronare Herzerkrankung
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylococcus epidermidis
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NOAKs	Neue orale Antikoagulanzen
OP	Operation
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCT	Procalcitonin
S. aureus	Staphylokokkus aureus
SAB	Staphylokokkus aureus Bakteriämie

SM	Schrittmacher
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TLE	Transvenous Lead Extraction (Transvenöse Sondenextraktion)
U.S.A.	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VVI	Schrittmachermodus (Ventrikel-Ventrikel-Inhibiert)
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Vorwort

Die Implantation eines künstlichen Herzschrittmachers oder eines Defibrillators ist für viele Menschen mit Herzrhythmusstörungen eine lebensrettende Maßnahme. Im Zuge des medizinischen und gesellschaftlichen Fortschritts in den letzten Jahrzehnten kam es in Europa zu einer enormen Zunahme der Implantationszahlen für Herzschrittmacher und Defibrillatoren (1) und immer mehr Menschen können davon profitieren. Trotz dieser positiven Entwicklung, ist die Komplikationsrate moderner Herzschrittmacher und Defibrillatoren noch nicht auf ein zufriedenstellendes Maß gesenkt worden und die Infektion als gefürchtetste Komplikation ist international sowohl in absoluten als auch relativen Zahlen steigend (2-4). Die Verbesserung der Prophylaxe wie auch die Behandlung von Schrittmacher- oder Defibrillator-assoziierten Infektionen wird in den nächsten Jahren und Jahrzehnten eine der Hauptherausforderungen der kardialen Devicetherapie bleiben. Mit dem Ziel hierfür einen relevanten Beitrag zu leisten, haben wir die Ergebnisse nach operativer Behandlung von kardialen implantierbaren elektronischen Device-Infektionen an der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, bezüglich des Zeitpunkts der Entstehung, des Keimspektrums, der Komplikationen und des Überlebens nach operativer Behandlung analysiert.

1.2 Geschichte von Herzschrittmachern und Defibrillatoren

Die Geschichte des Herzschrittmachers begann bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts als Mark Lidwill 1929 das Herz eines Kindes, das mit einem Herzstillstand geboren wurde, erfolgreich wieder zum Schlagen brachte. Mit einer Nadel stach Lidwill in das Herz des asystolen Neugeborenen und konnte darüber das Herz stimulieren. Nach 10 Minuten wurden die elektrischen Impulse gestoppt und das Herz schlug mit dem Eigenrhythmus weiter (5). Trotz des bahnbrechenden Erfolgs seiner Arbeit wurde diese Idee zunächst nicht weiterverfolgt.

Für Patienten, die unter einem partiellen oder kompletten AV-Block litten, wurde Anfang der 50er Jahre der erste externe Schrittmacher entwickelt. Das Gerät hatte die Größe eines damaligen Standradios und konnte über Sonden, die auf dem Brustkorb aufgebracht wurden, elektrische Impulse abgeben. Trotz des technischen Erfolgs dieser Therapie hatte sie starke Schmerzen und Verbrennungen auf der Haut zur Folge (6).

Um diese Komplikation zu umgehen wurde zunächst von Earl Bakken ein tragbarer Schrittmacher entwickelt, der seine elektrische Energie über myokardiale Sonden abgab (7). 1958 wurde der erste Herzschrittmacher im Tiermodell implantiert (8). Kurz darauf implantierte Ake Senning in Schweden den ersten Herzschrittmacher in einem Menschen. Das Gerät, das von Rune Elmqvist entwickelt wurde, funktionierte jedoch beim ersten Patienten lediglich 3 Stunden lang. Es dauerte noch weitere 3 Jahre bevor dem Patienten ein längerfristig zuverlässiger Schrittmacher implantiert werden konnte (9).

Bereits 1960 konnten William Chardack und Andrew Gage die erste erfolgreiche Implantation eines permanenten Herzschrittmachers zur Langzeitbehandlung durchführen (8). Dennoch dauerte es noch Jahrzehnte bis eine routinemäßige, komplikationsarme transvenöse Schrittmachertherapie etabliert werden konnte.

Der Grundstein hierfür wurde allerdings auch schon 1962 mit der Implantation der ersten transvenösen Schrittmachersysteme gesetzt. Parsonnet (10) in den U.S.A. und Ekestrom und Lagergren (11) in Schweden waren die ersten Operateure, die ein solches Schrittmachersystem erfolgreich implantierten. Dies war ein Meilenstein in der Entwicklung von Schrittmachern, da mit der transvenösen Schrittmacherimplantation und der Verwendung von endokardial befestigten Sonden eine offene Operation am Herz vermieden werden konnte.

Die nächste bahnbrechende Erfindung war der Demand-Schrittmacher, der im Vergleich zu den vorherigen Modellen nicht mehr strikt stimulierte, sondern die intrinsischen Impulse des Herzens wahrnehmen konnte. Das Konzept, dass der Schrittmacher nur stimuliert, wenn es keinen eigenen Rhythmus gibt, sollte sich in den nächsten Jahren und Jahrzehnten in der Devicetherapie durchsetzen (12).

In den 1960er und 1970er Jahren stellte sich heraus, dass der hauptsächliche limitierende Faktor der Devicetherapie die Laufzeit der Batterie war. Die ersten Geräte bestanden aus zwei Transistoren, die in einer Kippschaltung arbeiteten, sowie einem Nickel-Cadmium-Akkumulator und einer Spule zum externen Aufladen. Allerdings war die Kapazität des Akkumulators schnell erschöpft. Letztendlich setzten sich die Lithium-Iod-Batterien durch, die nicht mehr von außen aufgeladen werden mussten, hermetisch abgeriegelt waren und eine deutlich längere Batterielaufzeit garantierten. In den 1980er Jahren wurden weitere neue Erfindungen wie die Implantation einer

Leiterplatte und eines Microchips in das Aggregat zur Speicherung von Daten gemacht (12).

1.3 Weiterentwicklung kardialer Devices und heutige Indikationen zur Herzschrittmacher- und ICD-Therapie

Heute werden die modernen Schrittmacher bei einer großen Bandbreite an Indikationen eingesetzt und nicht nur wie anfänglich beim Herzstillstand. Die mit Abstand häufigsten Indikationen für eine Herzschrittmachertherapie in Deutschland sind:

- AV-Blockierungen
- Sinusknotenerkrankungen
- Bradykardes Vorhofflimmern

Die Häufigkeit der einzelnen Indikationen für eine Herzschrittmachertherapie im Jahr 2016 kann Tabelle 1 entnommen werden (13).

Tabelle 1 Verteilung der führenden Schrittmacherindikationen in Deutschland 2016

EKG-Befunde	Anzahl	Prozentsatz
AV-Block (II&III)	34024	44,1 %
Sinusknotenerkrankung	27972	36,2 %
Bradykardes Vorhofflimmern	11141	14,4 %
Schenkelblöcke	918	1,2%
Indikation zu CRT	1588	2,1 %
Sonstiges	1545	2,0%
Gesamt	77188	100 %

(CRT= kardiale Resynchronisationstherapie)

Obwohl schon seit langer Zeit bekannt war, dass ca. zwei Drittel der Patienten mit koronarer Herzerkrankung an einem plötzlichen Herztod aufgrund ventrikulärer Arrhythmien sterben, gab es lange Zeit keinen im Menschen implantierbaren Defibrillator. Michel Mirowski begann Ende der 1960er Jahre an dem ersten Model zu arbeiten. Schließlich wurde der erste implantierbare Cardioverter Defibrillator (ICD) im Februar 1980 von dem Herzchirurgen Levi Watkins und dem Kardiologen Philip Reid in eine 57-jährige Frau, die einen plötzlichen Herzstillstand nach Herzinfarkt überlebt hatte, im Johns Hopkins Hospital in Baltimore, U.S.A., implantiert. Die ersten ICDs wurden üblicherweise zunächst in die abdominelle Region implantiert und man benötigte eine mediane Sternotomie, um eine Patch-Elektrode sowie zwei Schraubelektroden am Perikard zu befestigen (14).

1988 wurde der erste ICD mit endokardialen Elektroden implantiert. Erst um 1995 hatten die Devices standardmäßig endokardiale Sensing- und Schocksonden. Es etablierte sich der venöse Zugang über die Vena subclavia, so dass die Geräte fortan genauso wie herkömmliche Schrittmacher subkutan in der Pektoralregion implantiert werden konnten (15).

In Deutschland bleibt die Primärprävention die mit Abstand häufigste Indikation zur ICD-Implantation (s. Tabelle 2) (16). Die Primärprävention ist definiert als eine prophylaktische ICD-Therapie bei struktureller oder selten hereditärer Herzerkrankung mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod, aber ohne bisher stattgefundenen symptomatischer ventrikulärer Tachykardie oder plötzlichem Herz-Kreislaufstillstand. Unter Sekundärprävention fallen hingegen Patienten, die bereits eine hämodynamisch wirksame ventrikuläre Tachykardie oder einen plötzlichen Herzstillstand erlitten haben (17).

Tabelle 2 Verteilung der führenden Indikationen zur ICD Therapie in Deutschland 2016

<i>Indikation für ICD-Implantation</i>	<i>2014</i>		<i>2015</i>		<i>2016</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Primärprävention	21555	72,8	21840	72,8	20841	72,0
Sekundärprävention	8065	27,2	8162	27,2	8088	28,0
Alle Eingriffe	29620	100,0	30002	100,0	28929	100,0

Eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion ist nicht nur mit einer erhöhten Mortalität aufgrund rhythmogener Ereignisse assoziiert, sondern auch mit einer

verminderten hämodynamischen Funktion, einer verminderten Belastungstoleranz und einer verschlechterten Lebensqualität. In einer beträchtlichen Anzahl von Patienten mit Herzinsuffizienz ist die linksventrikuläre Fehlfunktion mit Leitungsstörungen assoziiert. Leitungsstörungen wie der Linksschenkelblock kommen in ca. 10 % der ambulanten Patienten mit Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion vor (18).

Bei einem Linksschenkelblock kommt es durch inter- und intraventrikuläre Leitungsverzögerungen zu einer asynchronen linksventrikulären Kontraktion, die das Schlagvolumen und den systolischen Blutdruck reduziert. Um diesem Problem zu begegnen wurde die elektrische kardiale Resynchronisationstherapie entwickelt. Durch eine zusätzlich über den Koronarsinus eingebrachte linksventrikuläre Elektrode kann in vielen Fällen die Dyssynchronität beseitigt werden, was häufig zu einer verbesserten Pumpfunktion und Belastbarkeit des Patienten führt (19).

Häufig wird die Resynchronisationstherapie mit einem Defibrillator kombiniert. 2016 waren 33,5 % der in Deutschland implantierten ICD-Systeme CRT-Systeme (16).

Die 2003 publizierte COMPANION-Studie in welcher Patienten mit Herzinsuffizienz zwischen optimaler medikamentöser Therapie, medikamentöser Therapie und CRT und optimaler medikamentöser Therapie und kombinierter CRT und ICD Therapie (CRT-D) randomisiert wurde zeigte eine Mortalitätsreduktion von 36% in der CRT-D-Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie mit einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie und einer antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron. Eine alleinige CRT-Therapie (CRT-P) führte zu einer Mortalitätsreduktion von 24% im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie (20).

Die Zahl der Patienten, die mit einem Herzschrittmacher oder ICD leben ist im Laufe der letzten Jahrzehnte stetig gestiegen. Mit 351 ICD und 935 Herzschrittmachern pro

1 Million Einwohner pro Jahr werden in Deutschland so viele Geräte implantiert wie in keinem anderen europäischen Land. Seit einigen Jahren ist die jährliche Anzahl der Schrittmacher- und ICD Neuimplantationen in Deutschland konstant geblieben (13, 16).

1.4 Komplikationen der Device Therapie

Bei steigender Anzahl der Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher oder ICD wird die Langzeit-Behandlung dieser Patienten immer wichtiger. Mit jedem Jahr nach Implantation steigt das Risiko einer Device-Komplikation. In einer nationalen Kohorten-Studie aus Dänemark, in der alle dänischen Patienten eingeschlossen wurden, die von Mai 2010 bis April 2011 einen SM- oder ICD-Eingriff hatten, zeigte sich nach einem Follow-up von 6 Monaten bereits eine Komplikationsrate von 9,5% (21).

Historisch gesehen war die Fehlfunktion der elektronischen Komponenten eines Schrittmachers, einschließlich der Batterie, eine häufige Komplikation. So wurden noch in den 1970er Jahren ca. 80 % der Aggregatrevisionen aufgrund vorzeitig versagenden Batterien durchgeführt (12).

Heute ist der limitierende Faktor der Device Therapie nicht mehr die Laufzeit des Aggregates, sondern vor allem die Komplikationsrate durch die Sonden. In Deutschland wurden laut des aktuellsten Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers 2016 bei ICDs 65,3% der Revisionen aufgrund eines Sondenproblems durchgeführt. Bei den Vorhofsonden war mit 32,8 % die häufigste Ursache einer Revision die Infektion (vor der Dislokation und vor Sondenbrüchen). Bei den ventrikulären Sonden zeigt sich ein ähnliches Bild, wobei bei rechtsventrikulären

Sonden Isolationsdefekte und Sondenbrüche (31,1%) etwas häufiger zu Revisionsoperationen führten als die Infektion (19,6%). Bei Problemen mit der linksventrikulären Sonde, im Rahmen der CRT Therapie, war die Infektion mit 25,1 % ebenfalls die führende Ursache (16).

Für Revisionsoperationen am Schrittmacheraggregat waren 2016 Infektionen in Deutschland die zweithäufigste Ursache (14,9%) nach der Batterieerschöpfung. Die Aggregatperforation (und somit de facto eine Infektion des Schrittmachers) war in 5,3% der Fälle die Indikationen für die Aggregatrevision. Der Anteil der Infektionen an Schrittmacher-Sondenrevisionen war ebenfalls hoch, wenn auch nicht ganz so hoch (15,5% für Vorhofsondenrevisionen, 11,1% für Ventrikelsondenrevisionen, 21,2% für CRT-Sondenrevisionen) wie der Anteil der Infektionen an Revisionsoperationen bei ICD-Sonden (16).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass

1. Die Komplikationsrate von kardialen elektronischen Implantaten mit ihrer zunehmenden Komplexität (ICD/CRT-P/CRT-D) und der Anzahl der Prozeduren an dem Device (Revisionen/Aggregatwechsel etc.) zunimmt. In einer großen prospektiven Studie zeigte sich, dass die Komplikationsrate bei Patienten die ein CRT upgrade oder eine CRT-Revision bekommen haben am höchsten ist (18,7% nach nur 6 Monaten) (22).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bei der Implantation von 2 oder mehr Elektroden das Infektionsrisiko zunimmt (23-25).

Zwischen 2004 und 2008 kam es in den USA zu einer Zunahme der jährlichen Infektionsrate von 1,54% auf 2,41%, was mit einer Erweiterung der ICD- und CRT-Indikationen und zunehmenden Implantationen bei Patienten mit erheblichen Komorbiditäten erklärt wurde (2).

2. Infektionen einer der Hauptgründe für Revisionsoperationen an HSM/ICD-Aggregaten und – Sonden sind. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass Patienten, die eine Revision wegen einer Infektion bekommen, eine deutlich höhere Mortalität aufweisen als Patienten mit Revision wegen einer anderen Ursache. In einer retrospektiven Analyse, die die Ergebnisse transvenöser Sondenextraktionen bei CIED Patienten untersuchte, zeigte sich, dass die Mortalität bei Patienten mit transvenöser Sondenextraktion aufgrund einer Infektion 32% nach einem Jahr betrug. Im Vergleich hatten Patienten, die eine Sondenextraktion aufgrund anderer Ursache hatten nur eine Mortalität von 3,4% nach einem Jahr (26).

Diese Zahlen unterstreichen die besondere klinische und prognostische Bedeutung der Infektion als eine mögliche Komplikation der Devicetherapie.

1.5 Infektionstypen, klinisches Erscheinungsbild und Diagnosestellung

Die Herausforderungen im Feld von CIED-Infektionen sind vielfältig, doch die Basis für eine optimierte Therapie von CIED-Infektionen ist zunächst eine korrekte und zügige Diagnosestellung.

Eine Infektion eines Schrittmachers oder Defibrillators kann sich klinisch unterschiedlich äußern. Die meisten der aktuell implantierten Devices haben sowohl intravaskuläre (Sonden) als auch extravaskuläre Anteile (proximale Sondenanteile, Aggregat). Aufgrund dieser topographischen Gegebenheiten können Infektionen das Aggregat, die Elektroden und ebenso native kardiale Strukturen betreffen. Aufgrund des sehr unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildes kann es zur verzögerten

Diagnosestellung kommen. Orientierend einteilen kann man die Infektionen in i) isolierte lokale Infektionen (Tascheninfektionen), die den meist infraklavikulären pectoralen Implantationsort des Aggregates betreffen und in ii) systemische Sondeninfektionen, die die intravaskulären Sonden betreffen und native kardiale Strukturen wie z.B. die Trikuspidalklappe (sog. Device-assoziierte Endokarditis) einbeziehen können. Die Tascheninfektion macht mit ca. 60 % den etwas größeren Anteil der Infektionen aus. In aller Regel präsentiert sich diese an der Implantationsstelle mit klassischen Merkmalen einer Entzündung (Schmerzen, Schwellung, Rötung oder Überwärmung) (27).

Nach Döring et al. treten klinische Symptome bei Tascheninfektionen in folgender Häufigkeit auf (27):

1. Rötung 41-68%
2. Schwellung 38-67%
3. Sezernation 38-50%
4. Schmerzen 28-49%
5. Überwärmung 18-38%
6. Perforation von Aggregat/Elektrode 21-25%

Eine Erosion oder Perforation des Devices (siehe auch Abbildung 1) kann durch mechanische Irritation (besonders bei geringer Subkutanschicht) und Migration des Aggregates oder der Sonden durch die Haut entstehen. Eine Perforation von Aggregat oder Elektrode durch die Haut ist auch bei Fehlen der klassischen Zeichen einer Entzündung immer einer Infektion gleichzusetzen, da das Device zwangsläufig direkten Kontakt zur lokalen bakteriellen Flora der Haut hat. Laut des amerikanischen

Heart Rhythm Consensus Statements von 2017 ist jede Erosion/Perforation eines Devices wie eine Infektion zu behandeln (28).



Abbildung 1 Tascheninfektion

Hier mit Perforation präpektoral rechts bei Zustand nach 2-Kammer-Schrittmacher Implantation

Apparative Untersuchungen wie Ultraschall haben sich in dem Kontext der Diagnosestellung einer Tascheninfektion bisher nicht bewährt und bringen keinen weiteren diagnostischen Gewinn. Bisher gibt es auch weder in den ESC Guidelines, noch in britischen Guidelines oder in dem HRS Consensus Statement eine klare Empfehlung für die Durchführung einer Bildgebung der Tasche bei Verdacht auf eine CIED-Infektion, auch wenn auf den potenziellen diagnostischen Nutzen z.B. eines FDG PET/CTs hingewiesen wird (28-30).

Analog der Limitationen von bildgebenden Verfahren bei der Tascheninfektion, gibt es auch keine laborchemischen Parameter, die für eine Tascheninfektion beweisend

sind. In einer 2017 erschienen prospektiven randomisierten Studie wurden insgesamt 14 Biomarker bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Tascheninfektion abgenommen. Die Ergebnisse der Bluttests wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die keine Tascheninfektion hatte. Lediglich das CRP, sowie das Procalcitonin (PCT) waren bei den Patienten, bei denen sich operativ und mikrobiologisch eine Tascheninfektion bestätigt hatte, im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht erhöht. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass bei der Diagnosestellung einer Tascheninfektion das klinische Bild eines Patienten entscheidend ist und dass Laborwerte eine klinische Diagnose zwar untermauern können, aber keinesfalls hierfür beweisend sind (31). Unerlässlich ist jedoch die Diagnostik mittels Blutkulturen, die als Abnahme von mindestens drei Blutkultur-Sets im Abstand von mindestens 30 Minuten vor Beginn einer antibiotischen Therapie erfolgen sollte (30, 32, 33). Bei stabilen, nicht septischen Patienten können multiple Blutkulturen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgenommen werden, zwischen einer transienten und persistierenden Bakteriämie (typisch für eine intravaskuläre Infektion) unterscheiden und zu die diagnostische Sensitivität erhöhen. Ferner sollten bei der Deviceextraktion möglichst Material der Sonden (idealerweise des proximalen und distalen Endes), der Aggregattasche und von möglichen Vegetationen kultiviert werden (28, 30, 33).

Die Diagnosestellung einer Device-assoziierten Endokarditis (synonym: Sondeninfektion) ist noch deutlich schwieriger als die Diagnose einer Tascheninfektion, da die Symptome meist unspezifischer und oft vielfältiger sind. Häufige Symptome bei der Sondeninfektion/Device-assoziierten Endokarditis sind: Fieber, Nachtschweiß, Malaise oder ungewollte Gewichtsabnahme. Seltener jedoch nicht zu vernachlässigende Symptome sind der septische Schock (ca. 9%), Embolien

(ca. 5%) und klinische, sowie radiologische Evidenz einer pulmonalen Mitbeteiligung (ca. 38-44%) (30).

Laborchemisch ist das C-reaktive Protein (CRP) als Ausdruck einer systemischen Entzündungsreaktion fast immer erhöht, wenn nicht schon antibiotisch vorbehandelt wurde. In einer kleineren prospektiven Studie zeigte sich ein erhöhtes CRP in 92,8 % der Patienten mit akuter und in 94,7 % der Patienten mit chronischer klinischer Präsentation (34).

Analog zur Diagnose einer Klappenendokarditis werden bei der Device-assoziierten Endokarditis die modifizierten Duke-Kriterien zur klinischen Diagnosestellung verwendet. Die Duke-Kriterien basieren im Wesentlichen auf klinischen und mikrobiologischen Kriterien sowie Kriterien der bildgebenden Diagnostik (siehe Abbildung 2). Die Kriterien werden in Haupt- und Nebenkriterien aufgeteilt. Kann man entweder a) 2 Hauptkriterien, b) 1 Haupt- und 3 Nebenkriterien oder c) 5 Nebenkriterien in Zusammenhang bringen, gilt die Diagnose als klinisch gesichert. Beim Vorliegen von Haupt- und Nebenkriterien, die aber den oben genannten Bedingungen nicht entsprechen, gilt die Diagnose als wahrscheinlich. Die Duke-Kriterien haben eine Sensitivität von ca. 80 % bei der Klappenendokarditis, wenn auch die Sensitivität für die Device-assoziierte Endokarditis als niedriger eingeschätzt wird. Einige Autoren diskutieren zusätzliche Kriterien zur Diagnosestellung, wie den Nachweis von einer infizierten Schrittmachertasche oder den Nachweis von Lungenembolien, heranzuziehen (29).

Table 14 Definitions of the terms used in the European Society of Cardiology 2015 modified criteria for the diagnosis of infective endocarditis

Major criteria
1. Blood cultures positive for IE a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures: • <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), <i>HACEK</i> group, <i>Staphylococcus aureus</i>; or • Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures: • ≥ 2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart; or • All of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last samples drawn ≥ 1 h apart); or c. Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titre $>1:800$
2. Imaging positive for IE a. Echocardiogram positive for IE: • Vegetation; • Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula; • Valvular perforation or aneurysm; • New partial dehiscence of prosthetic valve. b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by ^{18}F-FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for >3 months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT. c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.
Minor criteria
1. Predisposition such as predisposing heart condition, or injection drug use. 2. Fever defined as temperature $>38^\circ\text{C}$. 3. Vascular phenomena (including those detected by imaging only): major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions. 4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor. 5. Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE.

CT = computed tomography; FDG = fluorodeoxyglucose; HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, and *K. denitrificans*; IE = infective endocarditis; Ig = immunoglobulin; PET = positron emission tomography; SPECT = single photon emission computerized tomography. Adapted from Li et al.⁸⁷

Abbildung 2 Modifizierte Duke-Kriterien nach ESC Guideline 2015*

*Mit der Erlaubnis von der ESC und Oxford Journals

Bei klinischem Verdacht auf eine Device-assoziierte Endokarditis oder Sondeninfektion ist die wichtigste diagnostische Maßnahme zunächst die Abnahme von Blutkulturen. Dies sollte vor Beginn einer antibiotischen Therapie erfolgen. In aller Regel sind Bakterien ursächlich für eine Endokarditis und es kommt regelhaft zur

Bakteriämie. Bei korrekter Abnahme von Blutkulturen sollte somit meistens auch ein Erreger nachzuweisen sein. Dennoch können in bis zu 31% der Endokarditsfälle keine Erreger in der Blutkultur nachgewiesen werden (29).

Häufigste Erreger bei Device-Infektionen sind Koagulase negative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus*. In seltenen Fällen werden aber auch Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Bakterien, Pilze oder Anaerobier nachgewiesen (35).

Ein anderer wichtiger diagnostischer Eckpfeiler zur Diagnose einer Sondeninfektion ist neben der Abnahme von Blutkulturen die Echokardiographie. Laut ESC-Leitlinie von 2015 sollte bei Vorhandensein eines kardialen elektronischen Devices und gleichzeitigem Verdacht auf eine Endokarditis immer eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden (Klasse IB Empfehlung) (29). Die transthorakale Echokardiographie hat bei der Detektion einer Sonden- assoziierten Endokarditis eine schlechtere Sensitivität (22-42%) im Vergleich zur transösophagealen Echokardiographie (90-96%) (36). Die Rolle der Echokardiographie liegt vor allem darin Vegetationen an den Sonden oder Klappen zu entdecken, deren Größe zu definieren, sowie Komplikationen der intrakardialen Infektion wie die Trikuspidalklappeninsuffizienz zu diagnostizieren.

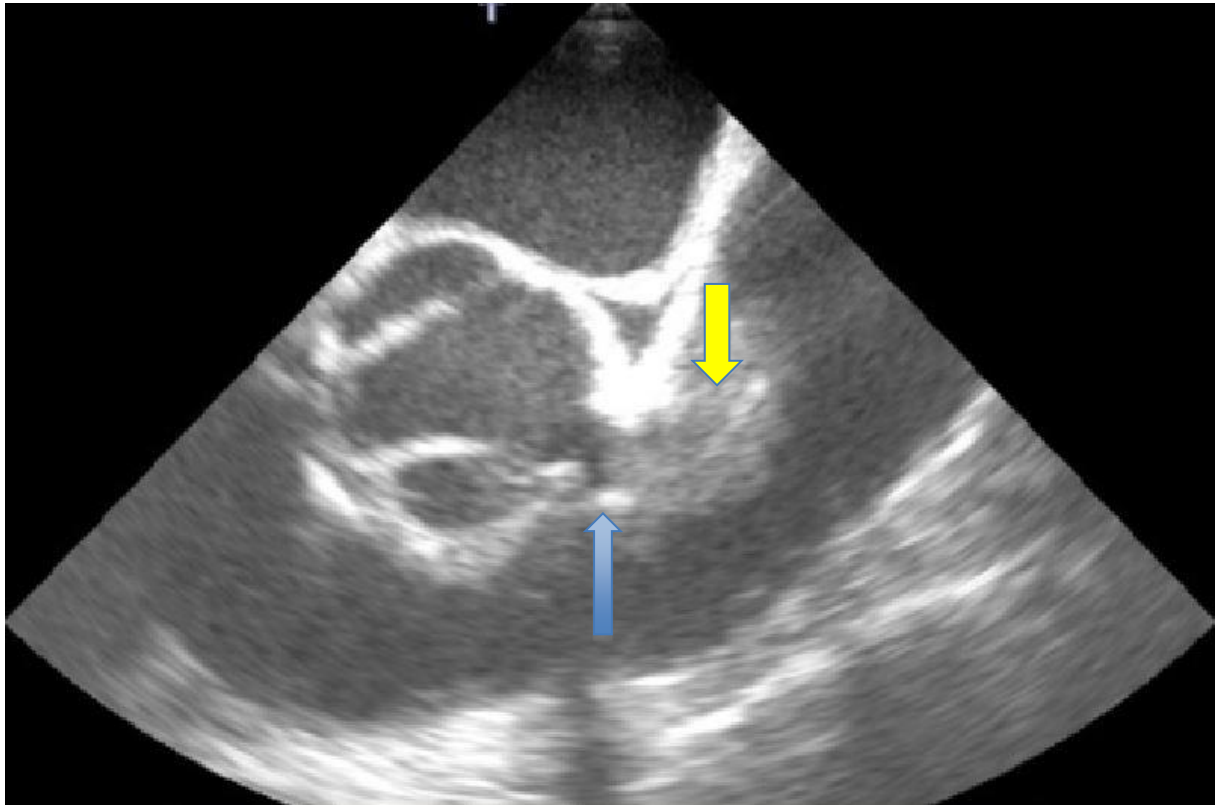


Abbildung 3 Sondenendokarditis in der transösophagealen Echokardiographie

Transösophageale Kurzachsendarstellung des Herzens mit Darstellung der Aortenklappe sowie des rechtsventrikulären Ausflusstrakts. Hier ist die Schrittmachersonde (blauer Pfeil) mit Anlagerungen (gelber Pfeil) sichtbar. Die Schrittmachersonde prolabierte hier zusätzlich in die Pulmonalarterie.

In ca. 10-15% der Fälle kann es bei der Sondenendokarditis auch zur Mitbeteiligung linkskardialer Strukturen, mit konsekutiver Aorten- und/oder Mitralklappenendokarditis, kommen (36).

1.6 Risikofaktoren für Device-assoziierte Infektionen

Um präventive Strategien für zukünftige Device-assoziierte Infektionen, die mit einer hohen Mortalität (30) und hohen Behandlungskosten (37) verbunden sind, entwickeln zu können ist es wichtig die Risikofaktoren für solche Infektionen zu kennen. Eine große Zahl von Studien hat sich schon mit diesem Thema beschäftigt.

Die durch bisherige Studien am häufigsten festgestellten Risikofaktoren für eine Device-Infektion sind eine fehlende antimikrobielle Prophylaxe im Rahmen der Device-Eingriffe (24, 38-40) und eine hohe Anzahl vorangegangener Schrittmacherprozeduren (38, 39, 41, 42). Männliches Geschlecht, junges Alter, Antikoagulation, COPD, Niereninsuffizienz, fehlende Antibiotikaprophylaxe, Devicetyp, die Notwendigkeit einer Reintervention vor Entlassung und die Anzahl der vorherigen CIED-Prozeduren wurden alle auch als Risikofaktoren beschrieben (30).

Viele dieser Risikofaktoren gehören den Patientencharakteristika an (Alter, Geschlecht oder Komorbiditäten (COPD/Niereninsuffizienz)) und können somit nicht modifiziert werden um das Infektionsrisiko zu senken. Modifizierbare Faktoren sind solche die Device-Chirurgen sowie alle anderen in der Behandlung beteiligten Ärzte aktiv beeinflussen können. In der bisher größten Metaanalyse zu Risikofaktoren für Device-assoziierte Infektionen, die insgesamt 60 verschiedene Studien einschloss, zeigten sich die folgenden Prozedur-abhängigen Risikofaktoren (23):

- a) Fehlende Antibiotikaprophylaxe
- b) Postoperatives Hämatom
- c) Pacing mit temporärem Schrittmacher
- d) Revisionseingriff

- e) Unerfahrener Operateur
- f) Dauer der Operation

Bezüglich des Managements von Antikoagulanzen vor einem Eingriff an einem kardialen elektronischen Implantat bestand lange Zeit Unklarheit. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit einer Indikation für eine orale Antikoagulation das temporäre Absetzen von Marcumar/Warfarin und eine Bridging-Therapie mit einem niedermolekularen Heparin zu weit mehr Taschenhämatomen führt (43). Ferner konnte gezeigt werden, dass ein Taschenhämatom ein wesentlicher Risikofaktor für eine Device-assoziierte Infektion darstellt (40, 44, 45).

Zusammenfassend kann man sagen, dass man das Infektionsrisiko im Zusammenhang mit einem kardialen elektronischen Implantat nach heutigem Wissensstand durch folgende Maßnahmen reduzieren kann:

- a) konsequente Antibiotikaprophylaxe vor jedem Eingriff
- b) den Eingriff durch einen erfahrenen Operateur (hohe Anzahl von Device-Implantationen pro Jahr) durchführen lassen, auch um längere OP-Zeiten zu vermeiden und die Dauer der potenziellen Kontamination des Devices mit der Hautflora des Patienten zu reduzieren
- c) auf temporäre Pacingsysteme möglichst verzichten
- d) ein optimales Management bezüglich Antikoagulanzen zu betreiben um ein postoperatives Hämatom zu vermeiden.

Neben der Reduktion der Risikofaktoren spielt auch das Management von CIED-Infektionen eine große Rolle, um die mit einer solchen Infektion vergesellschaftete Krankheitslast, Hospitalisierungsdauer, Mortalität und nicht zuletzt die Therapiekosten zu senken. Hierfür ist es essentiell die Risikofaktoren für Mortalität und für schlechte Ergebnisse bei der Behandlung von CIED-Infektionen zu kennen.

1.7 Therapie von Device-Infektionen, State of the Art

Ziel der Behandlung einer Device-Infektion sollte sein, die Infektion möglichst komplett zu beseitigen ohne den Patienten durch die Behandlung zu schädigen. Prinzipiell gibt es folgende drei Vorgehensweisen in der Behandlung der CIED Infektion:

1. Antibiotische Therapie mit Kompletzentfernung des Devices (Aggregat plus alle Sonden)
2. Antibiotische Therapie mit partieller Entfernung des Devices (z.B. Entfernung des Aggregates und Säubern der Tasche bei Tascheninfektion mit Kürzen der Sonden und Versenken des proximalen extravaskulären Anteils der Sonde(n) in den Weichgeweben).
3. Das Belassen des Devices in situ und die alleinige antibiotische Therapie.

Aufgrund der häufigen Biofilmbildung vieler Bakterienstämme an den Elektroden, was die Erreger für die immunologische Abwehr sowie für verabreichte Antibiotika schlecht erreichbar macht, ist eine alleinige antibiotische Therapie nicht ausreichend, um diese Art von Infektion effektiv zu behandeln. Wegen dieser pathophysiologischen Überlegung, aber auch wegen der Ergebnisse klinischer Studien sind die aktuellen Empfehlungen des ESC sowie der HRS, dass jede Infektion mit Beteiligung des Aggregates und/oder des intravaskulären Anteils der Elektroden eine Indikation zur kompletten Entfernung des gesamten Fremdmaterials ist (28, 29). Eine prä- aber auch postoperative antibiotische Therapie ist in jedem Fall obligat.

Die inkomplette Entfernung von Devicematerial führt häufig zu einer persistierenden Infektion. So konnten Pichlmaier et al. zeigen, dass wenn ein Behandlungsprotokoll der strikten Deviceexplantation und Antibiotikatherapie verfolgt wurde, die Mehrzahl

der Infektionen erfolgreich saniert werden konnte (97,4%). Dagegen gab es bei Patienten mit nicht komplett extrahiertem Material in 71,4% der Fälle eine rezidivierende Infektion (46). Ferner ist bei Patienten mit alleiniger antibiotischer Therapie einer Device-assoziierten Endokarditis die ein 1-Jahres-Sterblichkeit mit 38,2% nahezu doppelt so hoch wie nach Device-Explantation (19,9%) (47).

Die chirurgische Sanierung erfolgt in der Regel durch Entfernung des Aggregates über einen Hautschnitt sowie Entfernung der Sonden mittels transvenöser Extraktion. Die transvenöse Sondenentnerrnung ist bei Elektroden, die vor weniger als einem Jahr implantiert wurden, normalerweise durch einfachen Zug möglich. Bei älteren Sonden sind häufig Hilfsmittel notwendig um eine Extraktion zu ermöglichen (siehe „Material und Methoden“) (27).

In jedem Fall erfolgt ein Wunddebridement und die Spülung der Tasche mittels eines Wundantiseptikums (z.B. Polyhexanid). Nach Kontrolle der Hämostase und Kontrolle auf Fremdkörperverbleib erfolgt der Wundverschluss mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial damit längerfristig kein potenziell infiziertes Fremdmaterial in situ verbleibt.

Alternativ zur transvenösen Sondenextraktion kann es insbesondere bei großen Sonden-Vegetationen, oder wenn eine Klappenoperation notwendig ist, sinnvoll sein die Sonden offen chirurgisch zu entfernen. Zuletzt ist zu erwähnen, dass nach jeder Extraktion die Indikation für eine Implantation eines neuen Devices kritisch reevaluiert werden sollte. In einer retrospektiven Analyse von Sohail et al. konnte gezeigt werden, dass nach kritischer Begutachtung der Indikation für eine Reimplantation nach Extraktion eines infizierten Systems in 33 % der Patienten eine Reimplantation nicht notwendig war (35).

1.8 Mortalität nach der Behandlung einer Device-assoziierten Infektion

Infektionen von kardialen elektronischen Implantaten sind mit einer hohen Mortalität (30) sowie mit hohen Therapiekosten vergesellschaftet (37). Je nach Studie und Patientenkollektiv findet man in der Literatur eine Krankenhausletalität unter adäquater Behandlung von bis zu 14,7% (47) und eine 1-Jahres-Mortalität von bis zu 25,3% (48). Häufig ist die genaue Todesursache des individuellen Patienten nicht zu klären, weil keine Unterscheidung zwischen einem Versterben in Folge der Infektion oder in Folge begleitender Komorbiditäten, bei häufig alten und multimorbiden Patienten, gemacht werden kann.

Wenige Studien haben bisher die unmittelbare Todesursache von Patienten angegeben, die an der Folge einer Infektion eines kardialen elektronischen Implantats verstorben sind.

1.9 Fragestellung

Am Ende der 2017 veröffentlichten Konsenserklärung der European Heart Rhythm Association erwähnten die Autoren, dass es bezüglich Infektionen von kardialen elektronischen Devices noch viele Lücken in der Evidenz gibt und dass weitere Forschung notwendig ist. Die mit CIED-Infektionen assoziierte hohe Mortalitätsrate war der Hauptstimulus für unsere Gruppe, die eigenen in unserem Zentrum gesammelten Erfahrungen mit Infektionen von elektronischen kardialen Implantaten zu untersuchen. Unser vorrangiges Ziel war Prädiktoren für Mortalität zu identifizieren. Dieses Wissen erlaubt möglicherweise zum einen eine Beeinflussung von

modifizierbaren Faktoren und zum anderen eine Risikostratifikation der Patienten vor der Operation. Mit besserem Verständnis des individuellen Patientenrisikos können hoffentlich Patienten mit erhöhtem Risiko prä- und perioperativ engmaschiger überwacht als auch individualisierter und patientenspezifischer behandelt werden, um die Ergebnisse der Behandlungen zu verbessern.

Weitere Ziele dieser Arbeit waren: den Zeitpunkt der Entstehung von Infektionen, das Keimspektrum, und die Anzahl und Art von Komplikationen nach einer operativen Therapie zu untersuchen, um mit diesem Wissen eine zeit- und zielgerechtere Therapie zukünftiger Infektionen zu ermöglichen und potenzielle Komplikationen optimal behandeln zu können.

Device-Infektionen sind die schwerste Komplikation in der kardialen Devicetherapie. Keine andere Komplikation hat eine so hohe Mortalität und führt zu einer so erheblichen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems (37, 49, 50). Die Autoren Ludwig et al. stellten fest, dass in Deutschland die durchschnittlichen Therapiekosten für die folgenden 3 Jahre nach einer CIED-Infektion mit der Notwendigkeit eines operativen Eingriffs bei 99706 Euro lagen (37). Die Mortalitätsrate anderer Sondenkomplikationen liegt wie schon erwähnt deutlich unter infektionsbedingten Komplikationen (26). Zusammenfassend wird eine der Hauptherausforderungen in der kardialen Devicetherapie in den nächsten Jahren sein, nicht nur die Gesamtzahl an Device-Infektionen, sondern auch die Morbidität und Mortalität, die mit solchen Infektionen vergesellschaftet ist, zu reduzieren.

2. Material und Methoden

Die folgende Untersuchung beinhaltet eine retrospektive Analyse der Kurz- und Langzeitergebnisse nach Infektionen von kardialen elektronischen Devices an einem monozentrischen Kollektiv der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

2.1. Patientenkollektiv

Die Untersuchung schloss alle Patienten ein, die im Zeitraum von 2001 bis 2017 in der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München operativ aufgrund einer Device-Infektion behandelt wurden. Hierbei wurden sämtliche Devicetypen mit transvenösen Sonden (Ein-, Zweikammerschrittmacher, sowie ICDs und CRTs) eingeschlossen. Infektionen von temporären Schrittmachern, subkutanen ICDs und Eventrecordern wurden bei unserer Analyse nicht berücksichtigt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

Die Mehrzahl der Patienten wurde bereits an einer externen Klinik vorbehandelt (58,7%) und dann in unser Zentrum zur operativen Therapie überwiesen.

Bei Patienten, die bei uns mehrmals operativ aufgrund einer persistierenden oder einer rezidivierenden Infektion behandelt wurden, wurde für diese Analyse nur die Behandlung der ersten Infektion berücksichtigt.

Insgesamt wurden 305 Fälle von Device-Infektionen von 2001 bis 2017 behandelt. Nach Anwendung aller Ausschlusskriterien blieb eine Patientenkohorte von 277 Patienten, die in unsere Analyse einging.

2.2. Vorgehen bei CIED-Infektionen

Das vorrangige Ziel der Revisionseingriffe an unserem Zentrum war stets das komplette Entfernen der Aggregate und des gesamten Sondenmaterials, vorzugsweise mit einer transvenösen Herangehensweise, aber immer mit der Option einer Notfallsternotomie, falls eine Komplikation auftreten sollte.

Bei der Entfernung von Elektroden wurde das folgende schrittweise Vorgehen gewählt:

1. Zunächst wurde eine Entfernung durch alleinigen manuellen Zug versucht.
2. Scheiterte dies wurden im 2. Schritt sogenannte „Locking stylets“ (Sperrmandrins) verwendet. „Locking Stylets“ sind spezielle mit einem dünnen Drahtnetz überzogene Mandrins, die in den zentralen Arbeitskanal der Schrittmachersonde eingeführt werden. Durch Aufspreizen des Drahtgeflechts in der Sonde wird diese stabilisiert und verlängert. Die in unserem Zentrum verwendeten Stylets waren das Lead-Locking Device (LLD) der Firma Spectranetics, das Liberator Beacon Tip Locking Stylet der Firma Cook sowie das Viper Stylet der Firma Vascomed.

Oft gelang hiermit alleine schon die Extraktion der Sonde. War dies nicht der Fall, wurde durch das Einführen des „Locking stylets“ bereits die Voraussetzung für den Einsatz von Schleusensystemen geschaffen.

3. Nach scheitern von Schritt 1 und 2 wurden auf das Schleusensystem eskaliert. Schleusensysteme dienen dazu Gewebeadhäsionen, welche die kardialen Sonden umgeben freizupräparieren. Die Schleusen werden am freien proximalen Ende der Sonde über die Sonde geschoben. Durch unterschiedliche Mechanismen kann die Sonde dann vom umgebenden Gewebe befreit werden:
- Mit mechanischen Polypropylen-Schleusen (Cook Byrd dilator sheath, Spectranetics VisiSheath dilator sheath, Spectranetics SightRail dilator sheath)
 - Mit aktiv rotierenden Extraktionsschleusen mit einem Metallgewinde und Messer an der Spitze (Cook Evolution mechanical dilator sheath, Cook Evolution RL Controlled-Rotation Dilator Sheath; Spectranetics TightRail rotating dilator sheath)
 - Mit Laserschleuse (Spectranetics SLS II Laser Sheath, Spectranetics GlideLight Laser Sheath), die aus einer biegsamen Kunststoffschleuse mit optisch leitenden Fasern besteht. Diese wird über die Elektrode vorgebracht. Bei Aktivierung des Lasers schneidet dieser die Elektrode frei.
4. Bei Ausbleiben einer erfolgreichen Extraktion wurde als nächstes die Indikation für ein offen chirurgisches Vorgehen geprüft. Im Rahmen dieser letzten Option können Sonden oder Sondenreste über eine Sternotomie mit der Unterstützung einer Herz-Lungen-Maschine geborgen werden.

Dieses schrittweise Vorgehen wurde immer unter dem Gesichtspunkt einer Nutzen-/Risikoanalyse und in Absprache mit den Patienten ausgeführt. Nicht immer wurden alle möglichen Maßnahmen unternommen um das gesamte Sondenmaterial zu entfernen. Patientencharakteristika oder der Wunsch des Patienten bestimmten in

einigen Fällen, dass nur das Aggregat entfernt wurde beziehungsweise, dass die Sonden nur teilweise entfernt oder komplett in situ belassen wurden.

Bei allen Patienten wurden während des Eingriffs Abstriche und/oder Gewebeproben der Tasche und/oder der infizierten Sonden zur weiteren mikrobiologischen Evaluation gewonnen.

Neben der Sondenentfernung bekamen alle Patienten ausnahmslos eine zunächst empirische breite antibiotische Therapie (nach Abnahme von Blutkulturen) bis die Sensibilität eines auslösenden Pathogens bekannt wurde. Nach Vorliegen eines Antibiotogramms wurde die antibiotische Therapie angepasst. Die Dauer der antibiotischen Therapie war abhängig von der Infektionsentität (isolierte Tascheninfektion vs. systemische Infektion) sowie von individuellen Patientencharakteristika und dem klinischen Verlauf.

In der Regel wurde die antibiotische Therapie aber leitliniengerecht nach Entfernung des infizierten Devices bei einer isolierten Tascheninfektion für 2 Wochen und bei einer systemischen Infektion für 4-6 Wochen fortgeführt.

2.3. Erhebung von präoperativen Daten

Bei allen in der Herzchirurgischen Klinik der LMU München aufgenommenen Patienten werden routinemäßig neben demographische Daten (Geschlecht, Größe, Gewicht und Geburtsdatum) auch Vorerkrankungen und Voroperationen sowie die aktuelle Medikation erhoben. Diese Daten wurden den Krankenakten entnommen. Außerdem wurden die Daten bezüglich des letzten Deviceeingriffs vor der Revision und das Datum der Erstimplantation des SM/ICDs und der Indikation hierfür dokumentiert.

Präoperative routinemäßig erhobene Laborwerte wie das Blutbild (Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten), CRP, Kreatinin sowie die glomeruläre Filtrationsrate wurden für unsere Analyse dokumentiert und berücksichtigt.

2.4. Erhebung von intraoperativen Daten

Von allen 277 Patienten, die eine operative Therapie aufgrund einer Device-Infektion erfahren haben, wurden der Zeitpunkt der Aufnahme und die gesamte Hospitalisationsdauer erfasst. Die Anzahl und Art der Sonden und das Vorgehen bei der Sondenentfernung wurden exakt festgehalten und dokumentiert.

2.5. Nachsorge

Im Rahmen der Standardnachsorge und Qualitätssicherung nach Eingriffen an der Herzchirurgischen Klinik der LMU München wurden Patienten nach Ihrem Eingriff standardmäßig kontaktiert. Informationen bezüglich Komplikationen und Versterben des Patienten wurden im Rahmen dieser Standardnachsorge dokumentiert und konnten für die hier präsentierten Analysen angewendet werden.

2.6. Definitionen

Trotz der diagnostischen Limitationen und Schwierigkeiten bei der Diagnose einer Device-assoziierten Infektion ist es für das therapeutische Vorgehen und für die prognostische Einschätzung wichtig zwei prinzipielle Infektionsentitäten zu definieren.

Basierend auf den therapeutischen Unterscheidungen in dem 2017 veröffentlichten Heart Rhythm Society Consensus statement definierten wir in unserer Analyse die 2 prinzipiellen Infektionsentitäten wie folgt (28):

- **Isolierte Tascheninfektion / Isolated Pocket Infection (IPI):** Device-Infektionen mit lokalen Zeichen der Infektion, negativen Blutkulturen und keine Evidenz von Vegetationen in der Echokardiographie.
- **Device-assoziierte Endokarditis / Cardiac Implantable Electronic Device Related Infective Endocarditis (CIEDR-IE):** Device-Infektion mit Zeichen der lokalen oder systemischen Entzündung, positiven Blutkulturen und Nachweis von Vegetationen in der Echokardiographie oder entweder positiven Blutkulturen oder positiver Echokardiographie. Der Einfachheit halber wird im Folgenden hierfür oft synonym der Begriff „**systemische Infektion**“ verwendet.

In der Vergangenheit haben einige Autoren die Einteilung in die jeweilige Infektionsentität vorrangig nach der klinischen Präsentation der Schrittmachertasche getroffen, so dass Patienten mit klinischem Hinweis auf eine Tascheninfektion immer als isolierte Tascheninfektion behandelt wurden. Dies kann aber zu einer dramatischen Unterschätzung des Ausmaßes der Infektion führen. Tarakji et al. konnten demonstrieren, dass 21 % der Patienten mit klinischer Tascheninfektion auch

positive Blutkulturen hatten. Außerdem wurde in der Gruppe mit Tascheninfektionen bei 23 % der Patienten eine TEE durchgeführt wurde, wo sich überraschenderweise in dieser Gruppe bei 46 % der Patienten Vegetationen zeigten (51).

Deshalb wurden in unserer Analyse Device-Infektionen mit Zeichen einer lokalen und/oder systemischen Infektion mit entweder positiven Blutkulturen oder positivem TEE zu der Gruppe der Device-assoziierten Endokarditis zugeordnet. Patienten mit aktiver Linksherzendokarditis und positiven Blutkulturen, sowie einem Device in situ wurden in unserer Analyse ebenso der Gruppe „Device-assoziierte Endokarditis“ zugeteilt. Dies waren in unserer Analyse lediglich 6 Patienten.

Da der Erfolg einer Revisionsoperation mutmaßlich auch Einfluss auf die Prognose des Patienten hat haben wir einen Maßstab gesucht um ihn genau definieren zu können.

Analog des 2017 HRS Consensus Statements (28) kann der Erfolg einer Sondenextraktion in 3 Kategorien eingeteilt werden:

- **Kompletter prozeduraler Erfolg** (Complete procedural success)
- **Klinischer Erfolg** (Clinical success)
- **Versagen der Prozedur** (Failure)

Ein **kompletter prozeduraler Erfolg** ist eine Sondenextraktionsprozedur mit Entfernung von allen zur Entfernung geplanten Sonden aus dem Gefäßraum ohne dass eine Komplikation eintritt, die zu einer permanenten Behinderung oder zum Tod führt.

Klinischer Erfolg wird definiert als eine Sondenextraktionsprozedur mit Entfernung von allen zur Entfernung geplanten Sonden aus dem Gefäßraum mit gegebenenfalls

Zurückbleiben von einem kleineren Sondenrest (< 4cm), der den Gesamterfolg der Prozedur nicht negativ beeinflusst.

Das **Versagen der Prozedur** wird definiert als eine Sondenextraktion in der weder ein kompletter prozeduraler Erfolg noch ein klinischer Erfolg erzielt werden kann.

Komplikationen der Sondenextraktion wurden ebenfalls analog des 2017 HRS Consensus Statements (28) in folgende 2 Kategorien eingeteilt:

- **Major-Komplikationen** sind solche, die eine unmittelbare Lebensbedrohung zur Folge haben oder gar zum Tode führen.
- **Minor-Komplikationen** sind unerwünschte Ereignisse, die eine medizinische Intervention/Maßnahme erforderlich machen, die aber insgesamt nicht lebensbedrohlich sind und zu keiner andauernden Beeinträchtigung des Patienten führen.

2.7. Statistische Auswertung

Die Datenanalyse wurde unter Verwendung von R Version 3.5.0 (52) mit der Unterstützung von zusätzlichen Software Paketen: Rcmdr (53), survival (54), ggplot2 (55) und survminer (56) durchgeführt. Pearson's Chi Quadrat Test und der exakte Test nach Fisher wurden für die Analyse der dichotomen nominellen und kategorischen Daten verwendet. Der Shapiro Wilk Test wurde verwendet um festzustellen, ob kontinuierliche Daten normal verteilt waren. Der angewandte parametrische Test war Student's T test; als nicht parametrischen Test wandten wir den Wilcoxon Test an. Waagendaten werden als Mediane mit Quartilabstand präsentiert. Variablen, welche

in univariater Testung signifikant waren, wurden mittels logistischer Regression weiter evaluiert.

In den Abbildungen 10-12 wird das Überleben bis ein Jahr nach der chirurgischen Behandlung mit Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Das mittlere Nachsorgeintervall wurde mit der reversen Kaplan-Meier Methode berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Studienkohorte und klinische Präsentation

Von den hier untersuchten 277 Patienten mit CIED-Infektion hatten: 148 Patienten (53,4%) eine systemische Infektion (CIEDR-IE) und 129 (46,6%) eine isolierte Tascheninfektion (IPI). Das mediane Patientenalter war 73,8 Jahre (IQR: 65,7-80,4). 79 (28,5%) der Patienten waren weiblich. Das infizierte Device war in 172 (62,1%) der Fälle ein Schrittmacher, ein ICD in 44 (15,9 %) der Fälle und ein Device zur kardialen Resynchronisationstherapie mit oder ohne Debrillatorfunktion (CRT-D/CRT-P) in 61 (22,0%) der Fälle.

Die Patienten präsentierten sich mit lokalen Symptomen an der Schrittmachertasche in 165 Fällen (59,6%). In der IPI Gruppe zeigten 97,7 % und in der CIEDR-IE Gruppe 26,4% lokale Symptome. In der CIEDR-IE Gruppe präsentierten sich 58,8% und in der IPI Gruppe 4,7% der Patienten mit Fieber. Eine ausführliche Darstellung der Symptome, die zur Vorstellung der Patienten führten, ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Symptome bei CIED-Infektionen

	Komplette Kohorte	IPI	CIED-IE
Lokale Symptome (Aggregattasche)	165 (59.6 %)	126 (97.7 %)	39 (26.4 %)
Fieber / Schüttelfrost	93 (33.6 %)	6 (4.7 %)	87 (58.8 %)
Septiforme Symptome	47 (17.0 %)	1 (0.8 %)	46 (31.1 %)
Respiratorische Symptome	22 (7.9 %)	1 (0.8 %)	21 (14.2 %)
Gewichtsverlust	12 (4.3 %)	2 (1.6 %)	10 (6.8 %)
Kardiale Dekompensation	6 (2.2 %)	0 (0.0 %)	6 (4.1 %)
Embolisation	3 (1.1 %)	0 (0.0 %)	3 (2.0 %)
Andere	23 (8.3 %)	3 (2.3 %)	20 (13.5 %)
Unbekannt	2 (0.7 %)	1 (0.8 %)	1 (0.7 %)

Symptome, bei Präsentation der Patienten mit CIED-Infektionen in unserer Kohorte. Bei 75 Patienten wurden multiple Symptome registriert. Deshalb übertrifft die Anzahl der oben dokumentierten Symptome die Anzahl der Patienten in der untersuchten Kohorte. Die angegebenen Prozentangaben beziehen sich auf die Prozentzahl der Patienten in der spezifischen Gruppe (IPI oder CIEDR-IE), die sich mit einem spezifischen Symptom vorgestellt haben. Es muss darauf hingewiesen werden, dass der χ^2 Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Symptomen bei der initialen Vorstellung bei Patienten mit IPI Im Vergleich zu Patienten mit CIEDR-IE ergab (P Wert: 2.20×10^{-16}). Anmerkung: Septiforme Symptome wurden als eine Kombination aus verschiedenen Symptomen, die auf eine Sepsis hinweisen (zum Beispiel Tachykardie, Tachypnoe, Fieber, Verwirrtheit, etc.) definiert.

3.2. Zeitpunkt der Infektion

Die mittlere Zeit seit der letzten CIED-Prozedur waren 0,83 Jahre (304 Tage), die mittlere Zeit seit der initialen CIED-Implantation bis zur Revisionsoperation aufgrund einer Infektion waren im Durchschnitt 4,79 Jahre (1748 Tage).

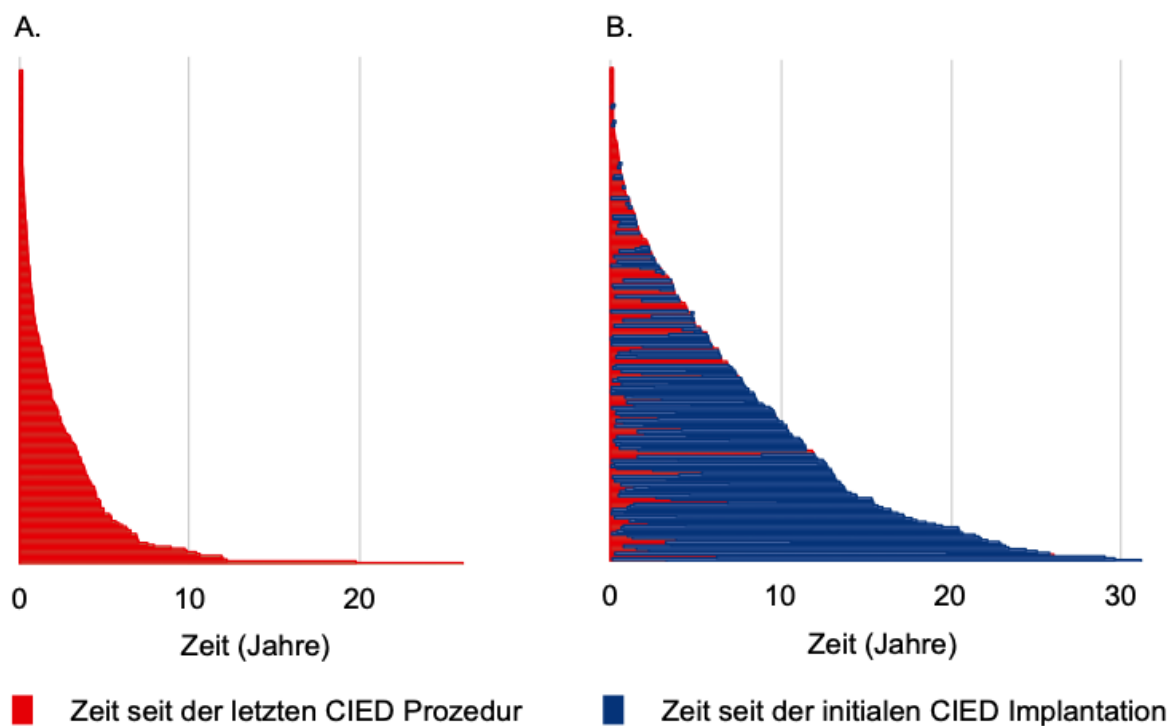


Abbildung 4 Zeitliches Auftreten einer Infektion

Zeit seit der letzten CIED-Prozedur (A) und Zeit seit der initialen CIED Implantation (B) bei Patienten mit einer CIED-Infektion. In den Graphen ist die Zeit seit der letzten CIED Prozedur in rot dargestellt und die Zeit von der letzten bis zur initialen CIED Prozedur in blau.

3.3. Prozedurale Ziele und prozeduraler Erfolg

In 230 Fällen (83%) war das Ziel der Revisionsoperation die komplette Entfernung des kardialen Devices mit allen Sonden. In 8 Fällen (2,9%) wurden Patienten von umliegenden peripheren Krankenhäusern in die Herzchirurgie der LMU München zur gezielten (Rest-)Sondenentfernung verlegt, nachdem dort die komplette Sondenentfernung misslang.

Patientencharakteristika oder der Wunsch der Patienten diktierten, dass das Aggregat zwar entfernt wurde, aber die Sonden in situ belassen wurden in 28 Fällen (10,1%) oder dass nur ein lokales Wunddebridement vorgenommen wurde in 11 Fällen (4,0%).

Bei der Sondenentfernung konnte ein kompletter prozeduraler Erfolg in 207 Fällen (87%) und ein klinischer Erfolg in 226 Fällen (95,0%) erreicht werden.

3.4. Mikrobiologische Aspekte der Device-Infektionen

Bei insgesamt 83% der Patienten gelang ein Keimnachweis entweder in Wund- oder Sondenabstrichen und/oder in den Blutkulturen.

Tabelle 4 Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik je nach untersuchtem Material

	Abstrich positiv	Abstrich negativ
Blutkultur positiv	69 (24,9%)	45 (16,2%)
Blutkultur negativ	116 (41,9%)	47 (17%)

In 41,2 % der bei uns behandelten Device-Infektionen konnten Keime in den Blutkulturen nachgewiesen werden.

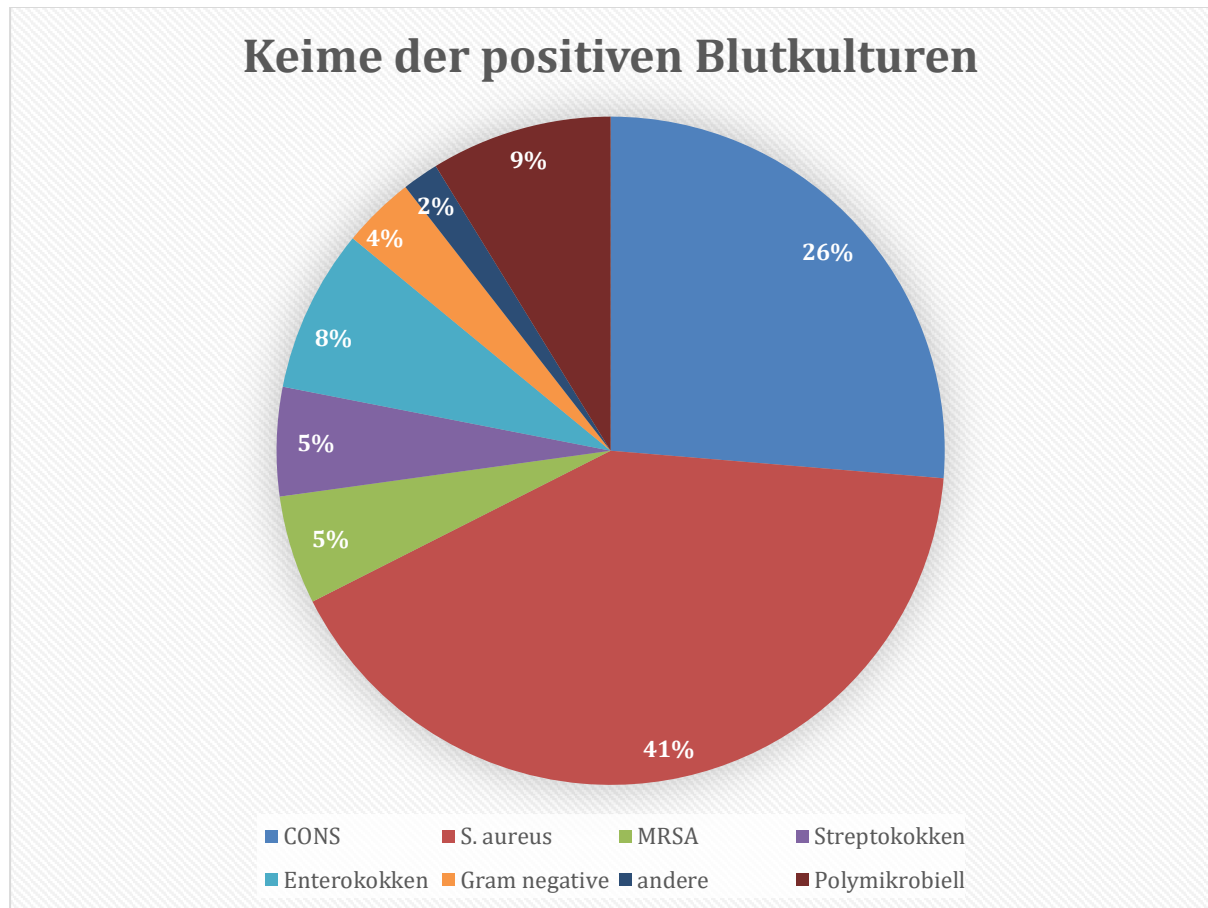


Abbildung 5 Keimspektrum der positiven Blutkulturen

CONS: Koagulase-negative Staphylokokken, S. aureus: Staphylokokkus aureus, MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus.

Ein Keimnachweis im intraoperativ gewonnen Material gelang bei 66,1 % der Patienten. Die Ausbeute an positiven Abstrichen war bei lokalen Tascheninfektionen höher (77,5%) im Vergleich zu systemischen Infektionen (56,5%).

Tabelle 5 Lokaler Keimnachweis

		Komplette Kohorte (%)	IPI Subgruppe (%)	CIEDR-IE Subgruppe (%)
Alle Fälle mit positiven intraoperativen Isolaten		183 (66.1 %)	100 (77.5%)	83 (56.5 %)
Alle Fälle ohne positive intraoperative Isolate		94 (33.9 %)	29 (22.5 %)	65 (43.5 %)

Anzahl der Fälle bei denen bei Tascheninfektionen und systemischen Infektionen ein Keimnachweis im intraoperativen Material gelang

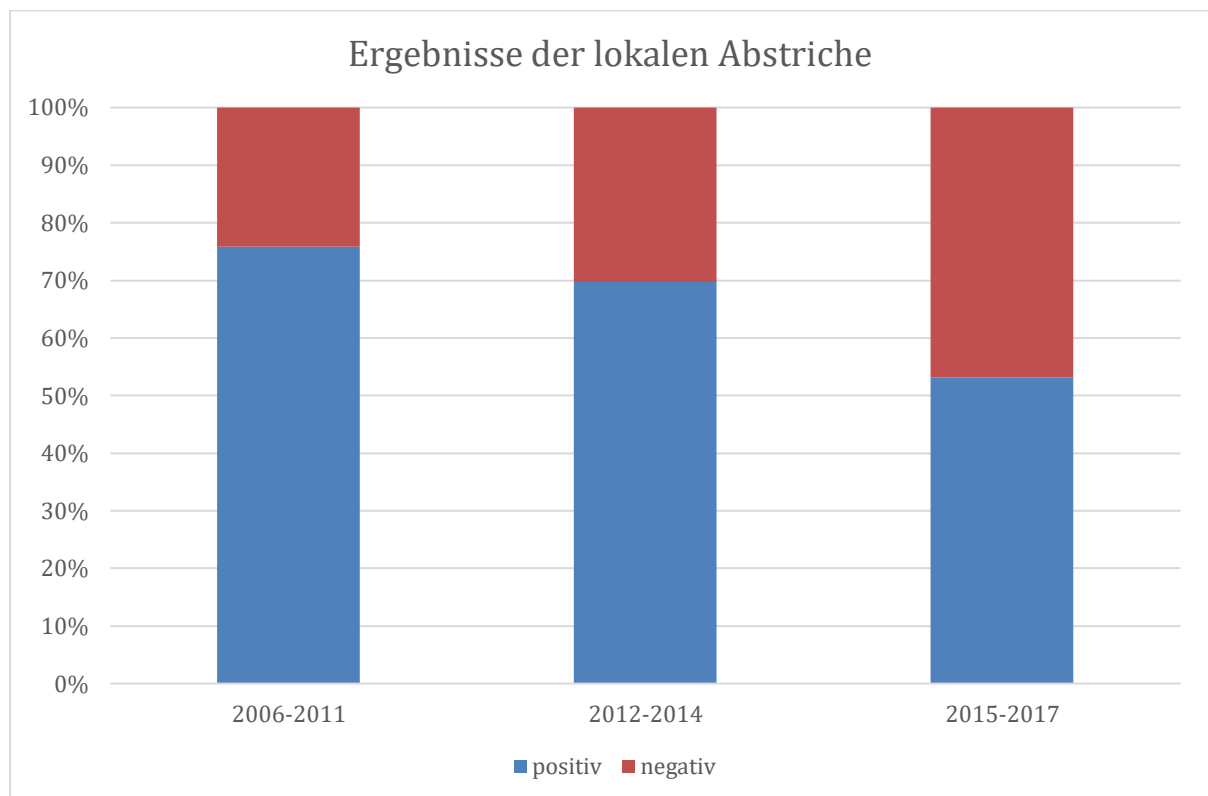


Abbildung 6 Positiver Keimnachweis je nach Zeitraum in der die Operation stattfand

Der Gesamtzeitraum der Studie wurde in drei verschiedene Zeiträume aufgeteilt. Anzahl der Patienten von 2006-2011: 83, 2012-2014:76, 2015-2017: 79

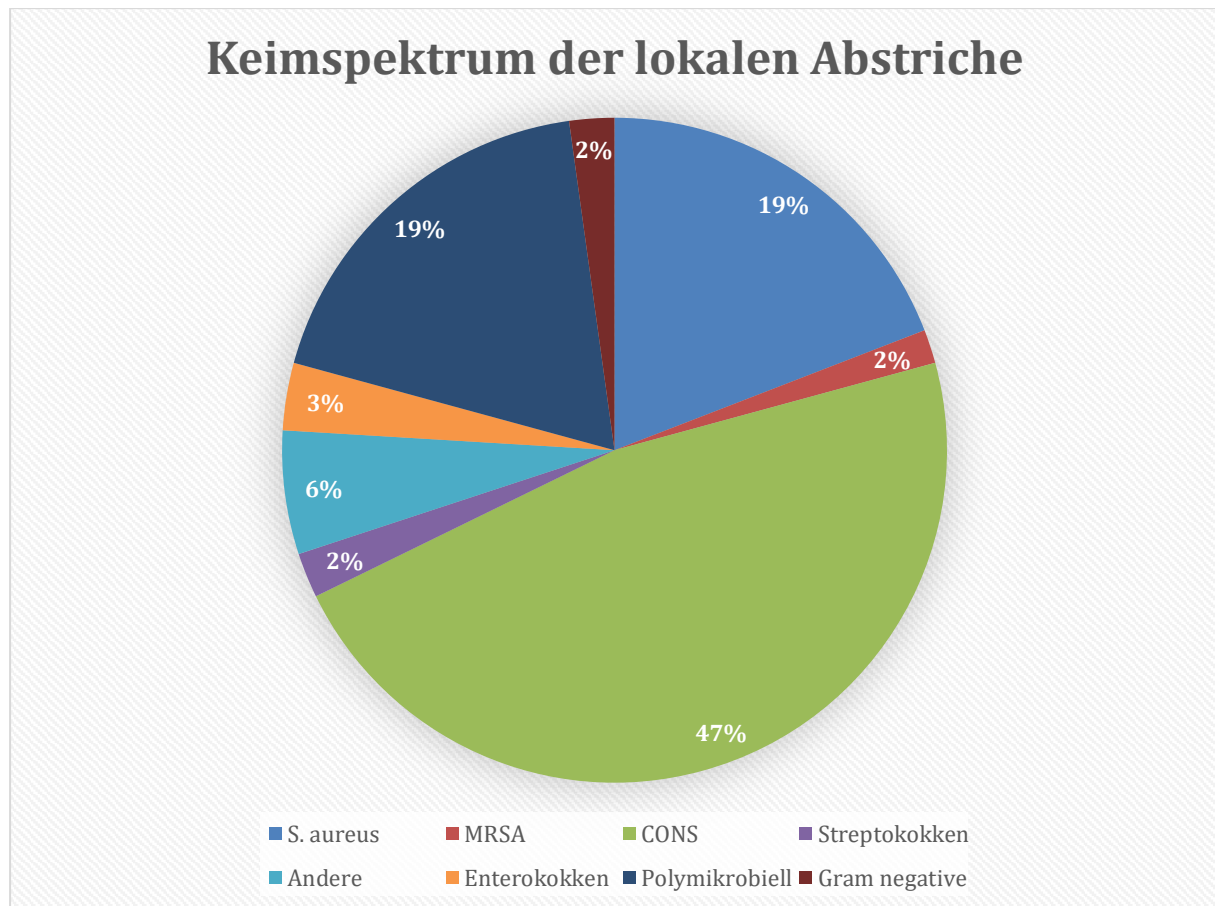


Abbildung 7 Keimspektrum der lokalen Abstriche (Wund- und Sondenabstriche)

Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik bei Patienten mit CIED-Infektion nach Analyse der Kulturen von intraoperativ gewonnenem Material (Aggregattaschen-Abstrich, Aggregattaschengewebe, Sondenmaterial oder Klappengewebe). In einigen Fällen konnte bereits präoperativ ein Keimnachweis durch einen Abstrich bei purulenter Sekretion aus der Tasche erfolgen. CONS: Koagulase-negative Staphylokokken, S. aureus: Staphylokokkus aureus, MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

Staphylokokken waren erwartungsgemäß die am häufigsten isolierten Keime. Knapp 73% der Keime bei positiven Blutkulturen und 68 % der Keime in den positiven lokalen Wundabstrichen waren Staphylokokken, dabei ist der Nachweis von Staphylokokken bei polymikrobiellen Infektionen noch nicht mitgezählt.

Interessanterweise zeigten sich Koagulase-negative Staphylokokken deutlich häufiger in intraoperativ gewonnen lokalen Abstrichen (47%) als in Blutkulturen (26,3%). Bei *Staphylokokkus aureus* war es in unserer Analyse genau das Gegenteil. In 46,5 % der positiven Blutkulturen wurde *S. aureus* nachgewiesen, aber nur in 20,8 % der positiven lokalen Keimabstriche. Wesentlich seltener als Staphylokokken zeigten sich sowohl in den Blutkulturen, als auch in den lokalen Abstrichen Enterokokken, Streptokokken und gramnegative Keime (s. Abbildung 5 und Abbildung 7). In 10 Blutkulturen (8,8%) wurde mehr als ein Keim nachgewiesen (polymikrobielle Infektionen). Bei dem intraoperativ gewonnen Material wurden in 18, 6% mehr als ein Keim nachgewiesen (s. Tabelle 6). Ein vollständiges Antibiotogramm der Keime lag in den seit 2006 durchgeführten mikrobiologischen Analysen vor. Bei den lokalen Abstrichen wurde nur in 3 Fällen (6,5% der *S. aureus* Isolate) ein MRSA nachgewiesen, wohingegen bei den CONS-Isolaten eine deutlich höhere Oxacillin-Resistenz vorlag (47%), die im zeitlichen Verlauf auch noch zunahm (siehe Abbildung 8).

Eine Pilzinfektion zeigte sich in dem von uns untersuchten Kollektiv nur in einem Fall (0,4% der Gesamtfälle). Bei dieser Patientin wurden im Abstrich der Tasche und beider Schrittmachersonden *Candida albicans* nachgewiesen. An der SM-Tasche wurde neben *Candida albicans* auch *S. epidermidis* nachgewiesen, was aber in diesem Fall vermutlich als Kontamination zu werten ist.

Tabelle 6 Polymikrobielle Infektionen

Mikrobiologische Ergebnisse	Blutkultur	Intraoperatives Material
Staphylococcus spp.	13 (65.0 %)	45 (66.2 %)
– Koagulase-negative Staphylokokken	9 (45,0 %)	28 (41,2 %)
– Staphylokokkus aureus	4 (20,0 %)	17 (25,0 %)
Streptococcus spp.	0 (0.0 %)	4 (5.9 %)
Enterococcus spp.	4 (20.0 %)	3 (4.4 %)
Gram Negative	3 (15.0 %)	4 (5.9 %)
Andere	0 (0.0 %)	12 (17.6 %)
Komplette Anzahl der Abstriche	20 (100.0 %)	68 (100.0 %)

Mikrobiologische Ergebnisse bei Patienten mit polymikrobiellen Infektionen, nachgewiesen in Blutkulturen oder in intraoperativ gewonnenem Material (Sonden, Aggregattaschengewebe oder -abstrich und Klappengewebe/-abstrich)

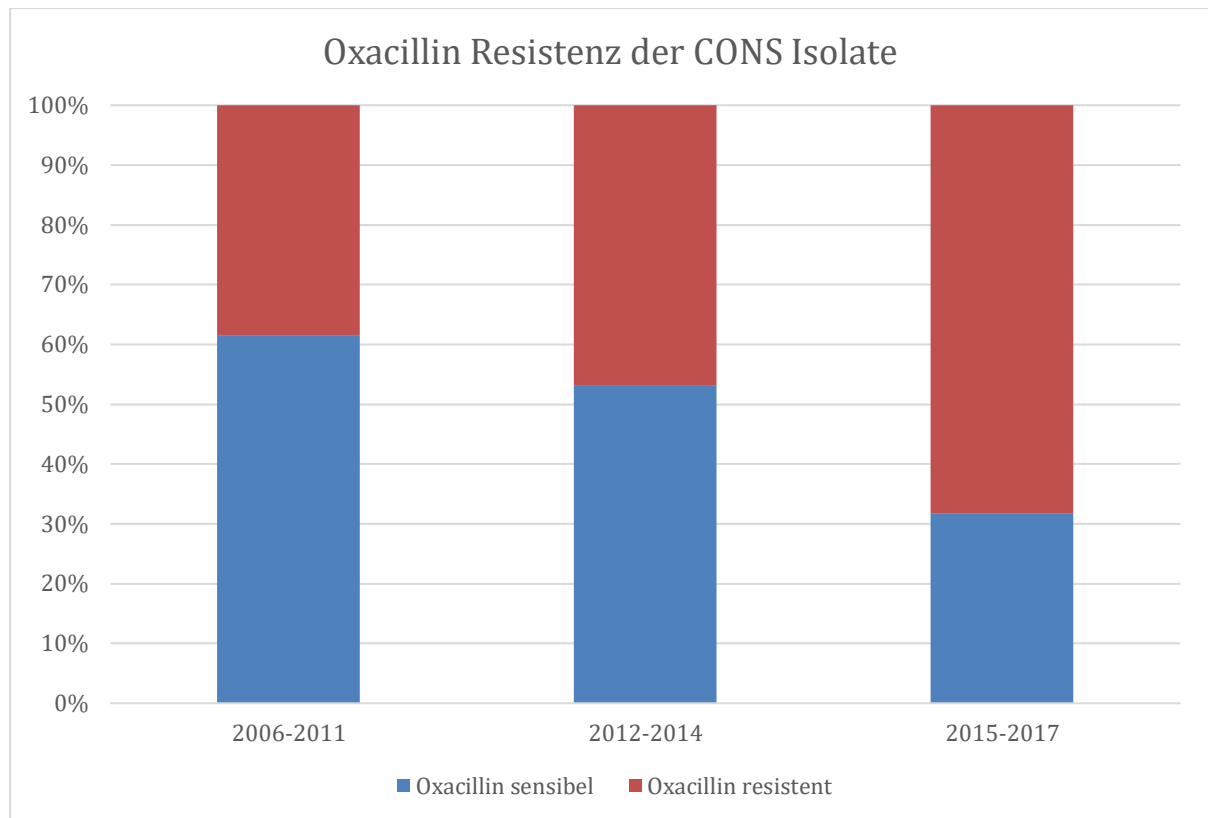


Abbildung 8 Resistenzen bei Koagulase-negativen Staphylokokken in zeitlichen Verlauf

Anmerkung: Anzahl der CONS-Isolate von 2006-2011:52, 2012-2014:32, 2015-2017: 22

3.5. Überleben

In der kompletten Patientenkohorte war die Überlebensrate der Patienten 30 Tage nach Device-Explantation 94,9 %, nach 6 Monaten 86,5% und nach einem Jahr 80,9%. Die Langzeitüberlebensraten waren 56,3% nach 5 Jahren sowie 41,9 % nach 10 Jahren. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 77,6 Monate (6,47 Jahre).

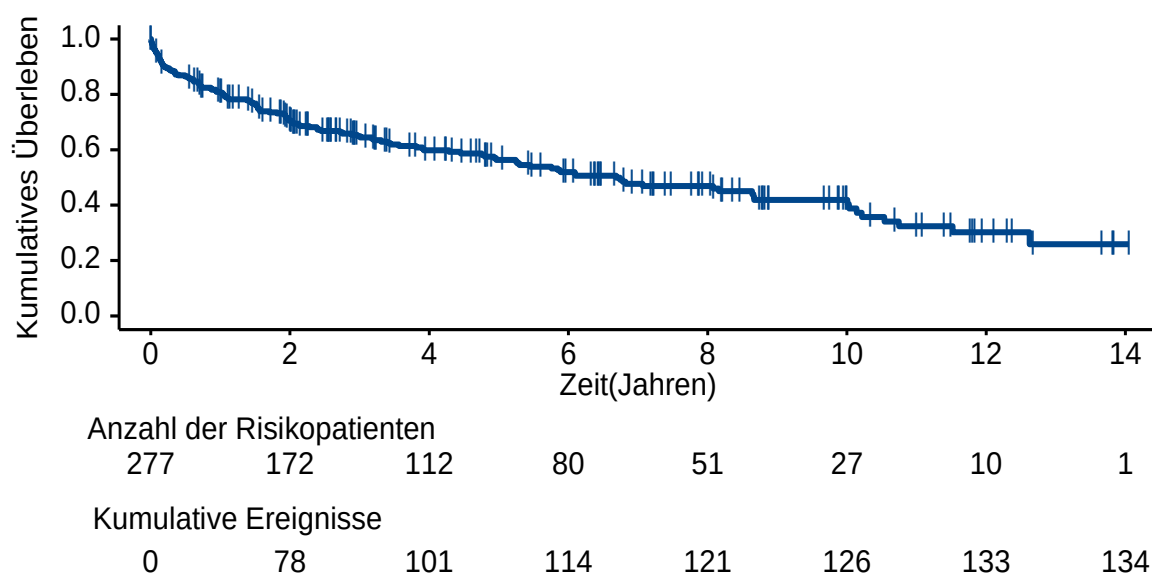


Abbildung 9 Gesamtüberleben nach operativer Therapie einer CIED-Infektion

Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens nach der Behandlung einer CIED-Infektion. Überlebensdaten der kompletten Kohorte.

3.6. Prädiktoren der 30- Tages und 1-Jahres Mortalität

Schwerpunkt dieser Arbeit war die Ermittlung von Risikofaktoren für einen infausten Verlauf der Device-Infektionen. Tabellen 7,8 und 9 zeigen die Ergebnisse der univariablen Analyse von Prädiktoren des 30-Tages- und 1 Jahres-Überlebens.

Tabelle 7 Auswertung der demographischen Charakteristika der Patienten mit CIED-Infektion bezogen auf die 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität nach Device-Explantation

	Mortalität nach 30 Tagen						Mortalität nach 1 Jahr					
	Insgesamt/ (% / IQR)		Überleben nach 30 Tagen (%/ IQR)		Tod nach 30 Tagen (% / IQR)		P- Wert	Überleben nach 1 Jahr (%/IQR)		Tod nach 1 Jahr (% / IQR)		P- Wert
Total	277	(100)	261	(94,2)	14	(5,1)		214	(77,3)	52	(18,8)	
Weibliches Geschlecht	79	(28,5)	73	(28,0)	4	(28,6)	1,000	57	(26,6)	12	(23,1)	0,725
Alter (Jahren)	73,8	(65,7- 80,4)	73,2	(65,1- 80,2)	78,6	(71,8- 81,1)	0,098	71,8	(64,5- 79,7)	78,3	(73,0- 82,7)	0,000
Body Mass Index (kg/m2)	26,1	(23,8- 29,4)	26,0	(23,8- 29,3)	28,1	(25,7- 32,5)	0,052	26,0	(23,7- 30,2)	25,9	(24,4- 30,2)	0,479
Koronare Herzkrankheit	128	(46,2)	119	(45,6)	9	(64,3)	0,172	90	(42,1)	32	(61,5)	0,011
Herzinsuffizienz	130	(47,1)	118	(45,4)	10	(71,4)	0,096	96	(45,1)	31	(59,6)	0,065
Schwer reduzierte LVEF	70	(25,5)	63	(24,3)	6	(42,9)	0,126	55	(25,9)	13	(25,0)	0,889
Vorherige Herzklappen-OP	41	(14,8)	41	(15,7)	0	(0,0)	0,237	29	(13,6)	10	(19,2)	0,299
COPD	41	(14,8)	37	(14,2)	4	(28,6)	0,139	30	(14,0)	10	(19,2)	0,346
PAVK	30	(10,8)	29	(11,1)	1	(7,1)	1,000	22	(10,3)	6	(11,5)	0,791
Malignom	49	(17,7)	46	(17,6)	3	(21,4)	0,721	35	(16,4)	12	(23,1)	0,254
Diabetes mellitus	93	(33,7)	86	(33,1)	7	(50,0)	0,247	72	(33,8)	20	(38,5)	0,527
Inhalative Kortikosteroide	24	(8,7)	21	(8,0)	3	(21,4)	0,112	15	(7,0)	8	(15,4)	0,093
Orale Kortikosteroide	21	(7,6)	18	(6,9)	3	(21,4)	0,082	13	(6,1)	8	(15,4)	0,041
Immunsuppressive Therapie	17	(6,1)	17	(6,5)	0	(0,0)	1,000	9	(4,2)	7	(13,5)	0,020
Präoperatives Kreatinin (mg/dl)	1,2	(1,0- 1,6)	1,2	(1,0- 1,6)	1,6	(1,2- 3,1)	0,028	1,2	(1,0- 1,5)	1,5	(1,1- 2,4)	0,020
GFR (ml/min)	56	(38- 72)	57	(38- 74)	43	(18- 52)	0,018	58	(39- 75)	44	(24- 61)	0,001
GFR unter 60 ml/min	154	(56,4)	143	(55,4)	10	(71,4)	0,127	110	(51,9)	36	(72,0)	0,010
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	23	(8,6)	20	(7,9)	3	(23,1)	0,092	11	(5,3)	12	(25,0)	0,000
Endokarditis in der Vorgeschichte	10	(3,6)	9	(3,4)	1	(7,1)	0,412	7	(3,3)	3	(5,8)	0,416
Tascheninfektion in der Vorgeschichte	14	(5,1)	14	(5,4)	0	(0,0)	1,000	11	(5,1)	2	(3,8)	1,000

Tabelle 8 Auswertung der Device- und Infektionstyp-bezogenen Charakteristika von Patienten mit CIED-Infektion bezogen auf die 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität nach Device-Explantation

	Mortalität nach 30 Tagen						Mortalität nach 1 Jahr							
	Insgesamt/ (% / IQR)		Überleben nach 30 Tagen (%/ IQR)		Tod nach 30 Tagen (% / IQR)		P-Wert	Überleben nach 1 Jahr (%/IQR)		Tod nach 1 Jahr (% / IQR)		P- Wert		
Total	277	(100)	261	(94,2)	14	(6,1)		214	(77,3)	52	(18,8)			
Device Typ							0,074							0,234
HSM	172	(62,1)	165	(63,2)	6	(42,9)		133	(62,7)	31	(59,6)			
ICD	44	(15,9)	40	(15,3)	4	(28,6)		30	(14,0)	12	(23,1)			
CRT-P	4	(1,4)	2	(0,8)	1	(7,1)		2	(0,9)	1	(1,9)			
CRT-D	57	(20,6)	54	(20,7)	3	(21,4)		49	(22,9)	8	(15,4)			
ICD Sonde vorhanden	92	(33,2)	85	(32,6)	7	(50,0)	0,243	71	(33,2)	19	(36,5)	0,664		
Dual coil ICD Sonde	42	(15,2)	40	(15,3)	2	(14,3)	1,000	34	(15,9)	7	(13,5)	0,832		
Zeit zwischen letzter Prozedur und Extraktion(d)	304	(93- 1100)	314	(94- 1153)	242	(90- 570)	0,391	295	(78- 1002)	304	(142- 1163)	0,527		
Zeit zwischen (Erst)implanta- tion und Extraktion (d)	1748	(325- 4015)	181 4	(366- 4094)	506	(240- 996)	0,016	181 9	(404- 4117)	1166	(231- 3854)	0,456		
CIEDR-IE	148	(53,4)	134	(51,3)	14	(100)	0,000	108	(50,5)	37	(71,2)	0,007		
Duke score 2	74	(26,7)	67	(25,7)	7	(50,0)	0,062	51	(23,8)	23	(44,2)	0,003		
Blutkulturen positiv	114	(41,2)	103	(39,5)	11	(78,6)	0,004	80	(37,4)	32	(61,5)	0,002		
TEE durchgeführt	151	(55,1)	137	(53,1)	13	(92,9)	0,004	108	(50,9)	38	(74,5)	0,002		
Vegetation vorhanden	111	(73,0)	101	(73,2)	10	(76,9)	1,000	81	(74,3)	27	(71,1)	0,695		
Vegetation Größe > 1 cm	90	(32,5)	81	(31,0)	9	(64,3)	0,016	68	(31,8)	21	(40,4)	0,238		
Gleichzeitige Klappen - Endokarditis	30	(10,8)	28	(10,7)	2	(14,3)	0,655	21	(9,8)	9	(17,3)	0,143		
Begleitender Klappeneingriff	16	(5,8)	16	(6,1)	0	(0,0)	1,000	13	(6,1)	3	(5,8)	1,000		
Komplikationen der Infektion	190	(68,8)	176	(67,2)	14	(100)	0,006	137	(64,3)	45	(86,5)	0,002		
Lokale Komplikation	101	(36,6)	95	(36,5)	4	(28,6)	0,776	76	(35,7)	18	(34,6)	0,886		
Systemische Komplikation	121	(43,7)	107	(41,0)	14	(100)	0,000	78	(36,4)	40	(76,9)	0,000		

Tabelle 9 Auswertung der Prozedur-bezogenen Charakteristika von Patienten mit CIED-Infektion bezogen auf die 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität nach Device-Explantation

	Mortalität nach 30 Tagen						Mortalität nach 1 Jahr					
	Insgesamt/ (%/IQR)		Überleben nach 30 Tagen (%/IQR)		Tod nach 30 Tagen (%/IQR)		P- Wert	Überleben nach 1 Jahr (%/IQR)		Tod nach 1 Jahr (%/IQR)		P- Wert
Total	277	(100)	261	(94,2)	14	(5,1)		214	(77,3)	52	(18,8)	
Dauer der Extraktions-prozedur (min.)	58	(35-90)	58	(35-90)	30	(26-70)	0,026	58	(35-90)	54	(30-81)	0,350
Extraktionstools verwendet	106	(45,3)	101	(46,1)	4	(30,8)	0,280	79	(44,6)	21	(45,7)	0,901
HLM standby	73	(26,4)	72	(27,6)	1	(7,1)	0,123	61	(28,5)	11	(21,2)	0,285
HLM für Extraktion angewandt	21	(7,6)	21	(8,0)	0	(0,0)	0,610	18	(8,4)	3	(5,8)	0,775
Unvollständige Sondenentfernung mit initialer Prozedur	80	(28,9)	77	(29,5)	2	(14,3)	0,529	64	(29,9)	14	(26,9)	0,672
Unvollständige Sondenentfernung mit allen Prozeduren	68	(24,6)	65	(24,9)	2	(14,3)	0,529	53	(24,8)	14	(26,9)	0,748
Alle prozeduralen Komplikationen	30	(10,8)	29	(11,1)	1	(7,1)	1,000	22	(10,3)	7	(13,5)	0,509
Major prozedurale Komplikationen	3	(1,2)	3	(1,3)	0	(0,0)	1,000	3	(1,6)	0	(0,0)	1,000
Minor prozedurale Komplikationen	19	(7,8)	18	(7,9)	1	(7,1)	1,000	12	(6,5)	6	(12,5)	0,219
Präoperative Antibiotikatherapie (Tage)	7	(2-13)	7	(2-13)	10	(7-13)	0,070	7	(2-13)	8	(3-13)	0,240
Komplette Dauer Antibiotikatherapie (Tage)	30	(14-45)	30	(14-47)	27	(22-34)	0,478	28	(14-47)	36	(28-42)	0,055
Reimplantation eines CIED	185	(66,8)	183	(70,1)	2	(14,3)	0,000	158	(73,8)	23	(44,2)	0,000
Zeit zwischen Extraktion und Reimplantation (Tage)	17	(3-49)	17	(4-50)	6	(3-8)	0,248	18	(4-50)	14	(1-50)	0,751
Krankenhaus-Aufenthalt in Universitätsklinik (Tage)	10	(5-20)	10	(5-20)	12	(5-19)	0,973	10	(6-20)	7	(5-16)	0,083

Tabelle 10 Auswertung der präoperativen Laborwerte bezogen auf die 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität nach Device-Explantation

	Mortalität nach 30 Tagen						Mortalität nach 1 Jahr					
	Insgesamt/ (%/IQR)		Überleben nach 30 Tagen (%/IQR)		Tod nach 30 Tagen (%/IQR)		P- Wert	Überleben nach 1 Jahr (%/IQR)		Tod nach 1 Jahr (%/IQR)		P- Wert
Präoperatives C-reaktives Protein (mg/dL)	2,4	(0,6- 8,3)	2,1	(0,6- 7,4)	11,2	(9,0- 12,2)	0,000	2,1	(0,6- 7,5)	7,0	(1,4- 11)	0,005
Präoperative Leukozyten- zahl (x10⁹/L)	7,9	(6,3- 10,4)	7,9	(6,2- 10,0)	11	(6,9- 12,8)	0,224	7,8	(6,2- 9,7)	9,5	(6,4- 12,5)	0,046
Präoperative Plättchenzahl (x10⁹/L)	223	(167- 284)	224	(171- 284)	153	(116- 259)	0,054	230	(174- 292)	190	(124- 249)	0,000
Präoperativer Hämoglobin- wert (g/dL)	11,8	(10,2 - 13,6)	12,0	(10,3 - 13,7)	10,3	(8,6- 11,2)	0,001	12,3	(10,6- 13,9)	10,4	(9,6- 11,7)	0,000

In einem weiteren Schritt wurden die unterschiedlichen Krankheitsbilder einer Device-Infektion (Tascheninfektion vs. systemischer Infektion) sowie weitere Faktoren (Vorhandensein positiven Blutkulturen, Herzinsuffizienz terminale Niereninsuffizienz und präoperativer Laborwerte) hinsichtlich ihrer Prognose mittels des Kaplan-Meier Verfahrens untersucht. Die Ergebnisse der Analysen sind graphisch in Form von Kaplan-Meier Kurven in Abbildungen 10 und 11 dargestellt.

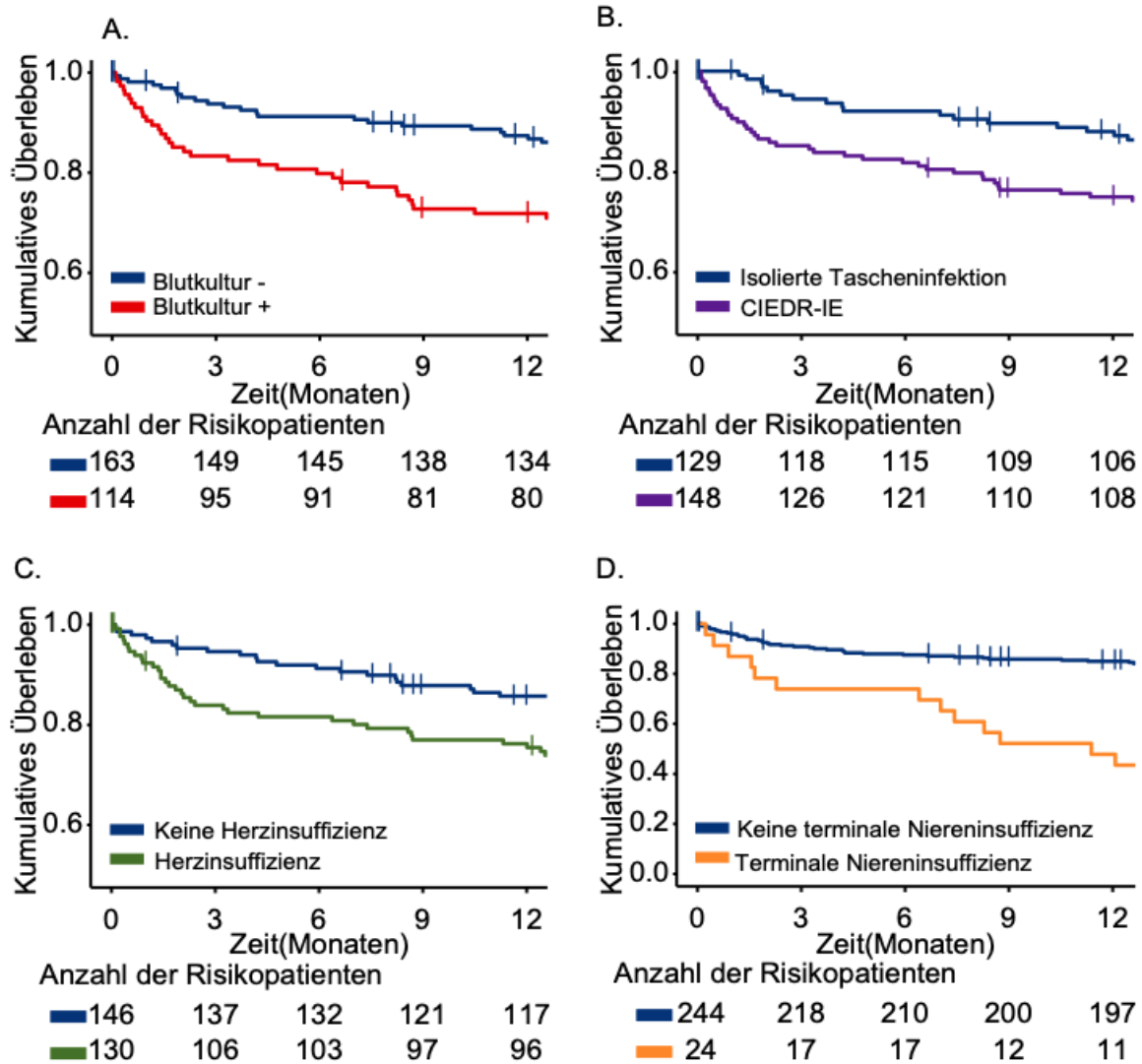


Abbildung 10 Überlebenszeitkurve abhängig vom Infektionstyp und Vorerkrankungen

A. Vergleich des Überlebens in Patienten mit (rot) und ohne (blau) positiver Blutkulturen. B. Vergleich des Überlebens in Patienten mit CIEDR-IE (lila) und isolierter Tascheninfektion (blau). C. Vergleich des Überlebens in Patienten mit (grün) und ohne (blau) Herzinsuffizienz. D. Vergleich des Überlebens in Patienten mit (orange) und ohne (blau) terminaler Niereninsuffizienz. In der Tafel D divergiert die Skala der y-Achse von den Tafeln A-C.

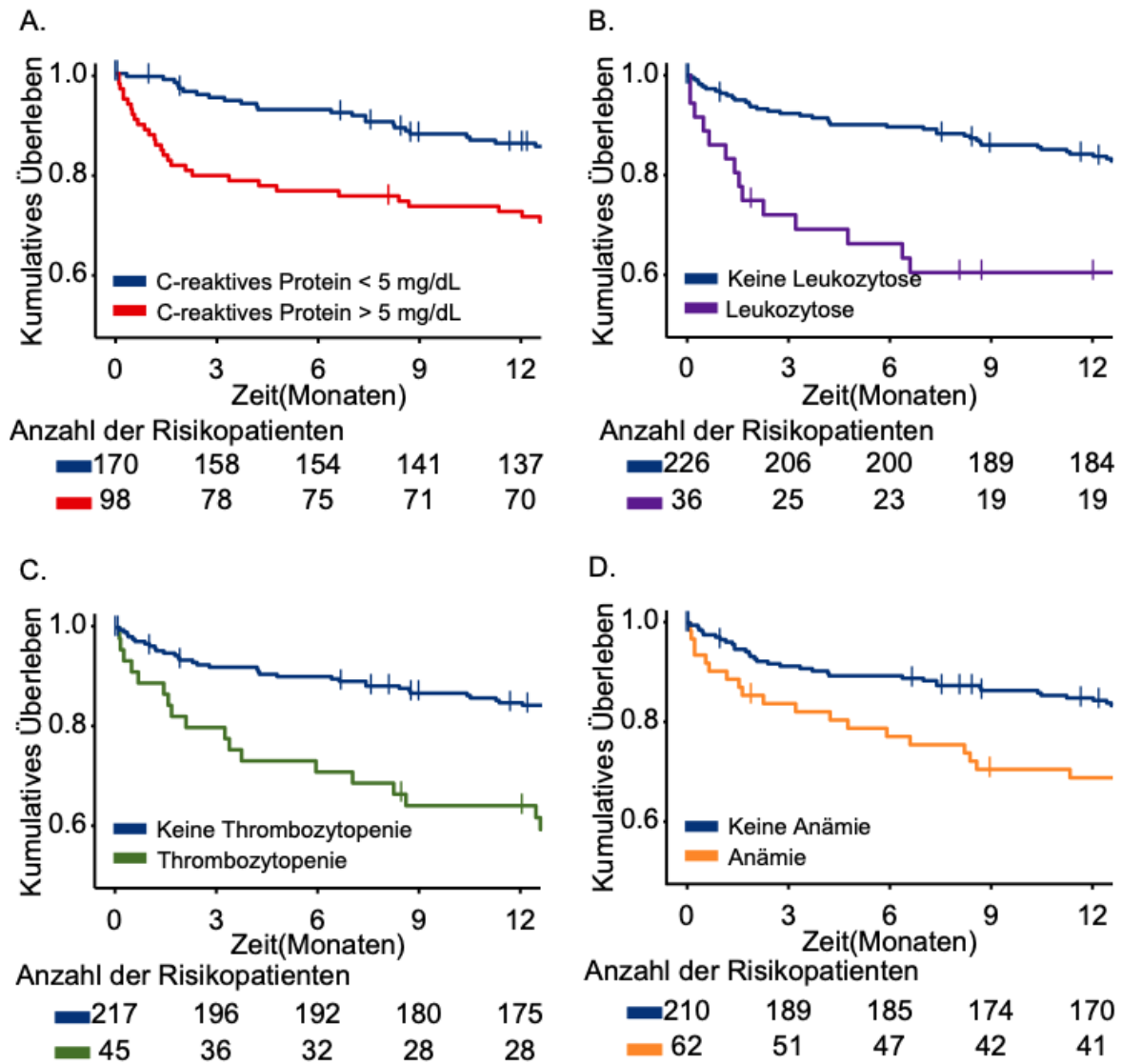


Abbildung 11 Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von präoperativen Laborwerten

Kaplan-Meier-Kurven nach der Behandlung einer CIED-Infektion. A. Vergleich des Überlebens in Patienten mit einem präoperativen CRP-Wert höher (rot) oder niedriger (blau) als 5 mg/dl. B. Vergleich des Überlebens in Patienten mit einer präoperativen Leukozytenwert größer (lila) oder niedriger (blau) als $12 \times 10^9/L$. C. Vergleich des Überlebens in Patienten mit einer präoperativen Thrombozytenanzahl geringer (grün) als und höher (blau) als $150 \times 10^9/L$. D. Vergleich des Überlebens in Patienten mit einem präoperativem Hämoglobinwert geringer (orange) oder höher (blau) als 10 g/dl.

In der Abbildung 12 ist ferner das Überleben in Abhängigkeit von mikrobiologischen Befunden der Blutkultur gezeigt.

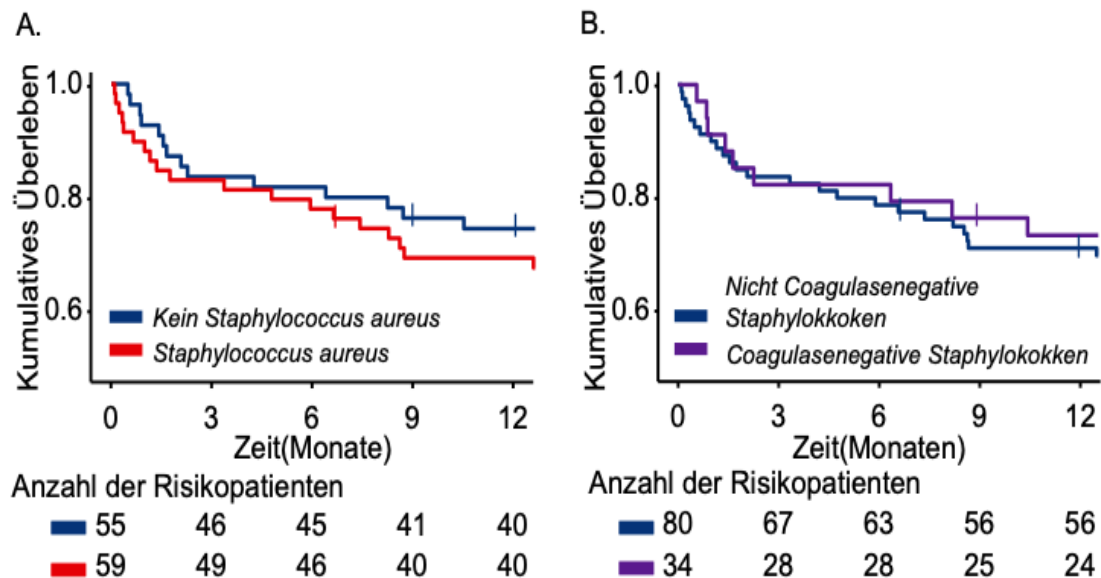


Abbildung 12 Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom Keim der Blutkultur

Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens nach Behandlung von CIED-Infektionen von Patienten mit positiver Blutkultur. A. Vergleich des Überlebens von Patienten mit Infektionen durch *Staphylococcus aureus* (rot) und allen anderen bakteriellen Spezies (blau). B. Vergleich des Überlebens von Patienten mit einer Infektion, die durch Koagulase-negative Staphylokokken (lila) und allen anderen bakteriellen Spezies (blau) verursacht wurden.

Das Ergebnis der multivariablen Analyse in Bezug auf Prädiktoren für die 1-Jahresmortalität ist in der folgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 11 Prädiktoren für Mortalität nach multivariabler Analyse

Variable	Odds Ratio	95% KI	P-Wert
Alter (Jahren)	1,05	(1,01-1,09)	0,009
Dialyse	5,14	(1,87-14,11)	0,001
Positive Blutkultur	2,19	(1,08-4,45)	0,030
Präoperative Thrombozytopenie*	2,30	(1,03-5,15)	0,042

Multivariable Analyse von Prädiktoren für Tod innerhalb eines Jahres nach Behandlung einer CIED-Infektion. KI: Konfidenzintervall,

** Thrombozytopenie wurde definiert als eine Plättchenzahl von unter $150 \times 10^9/L$.*

3.7. Komplikationen und Reinfektionen

In den 238 Patienten in unserer Kohorte bei denen eine Sondenextraktion angestrebt wurde kam es zu insgesamt drei lebensgefährlichen Komplikationen (Major-Komplikationen nach HRS). Ein Patient wurde intraoperativ reanimiert nachdem er einen Sinusarrest entwickelt hatte. Ein Patient benötigte eine operative Behandlung eines Perikardergusses und ein Patient benötigte eine notfallmäßige operative

Behandlung für eine Verletzung des Übergangs der Vena brachiocephalica zur Vena cava superior.

Ferner kam es zu 20 nicht unmittelbar lebensgefährlichen, aber behandlungsbedürftigen Komplikationen (Minor-Komplikationen). 2 Patienten erlitten sowohl eine Major-, wie auch eine Minor-Komplikation und ein Patient 2 Minor-Komplikationen, so dass insgesamt 20 Patienten (7,2%) eine Komplikation erlitten. Alle Komplikationen konnten adäquat behandelt werden. Der Großteil der Minor-Komplikationen waren Taschenhämatome, die einer operativen Sanierung bedurften (s. Abbildung 13). Im Rahmen von zwei ausgeprägten Taschenhämatomen kam es zu einer transfusionspflichtigen Anämie.

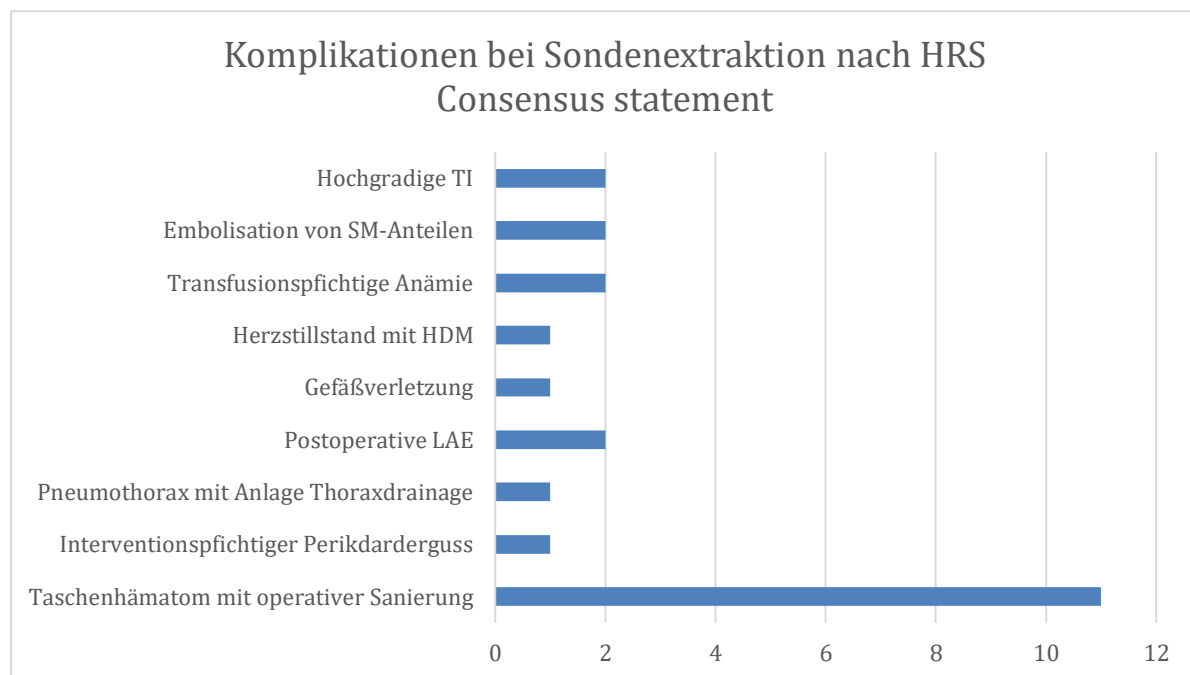


Abbildung 13 Komplikationen bei Sondenextraktion*

**Charakterisiert nach der Klassifikation des HRS Consensus statements von 2017*

In 185 Patienten aus unserer Kohorte wurde ein Device reimplantiert (66,8 %), davon entwickelten 5,9% im Laufe der Nachsorge eine Reinfektion. 8 Patienten entwickelten eine Tascheninfektion des neu implantierten Devices. Drei weitere Patienten entwickelten eine Sondeninfektion des neuen Devices nach kompletter Entfernung des alten Devices.

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die Daten von 277 Patienten mit CIED-Infektionen analysiert, die an der Herzchirurgischen Klinik der LMU zwischen 2001 und 2017 behandelt wurden. Die mediane Zeit zwischen der letzten CIED-Prozedur und der operativen Therapie der Device-Infektion war 0,83 Jahre, die mediane Zeit zwischen der initialen CIED Implantation und der Revisionsoperation waren 4,79 Jahre. Die Überlebensrate 30 Tage nach operativer Revision war 94,9 %, nach einem Jahr 80,9 % und nach 5 Jahren 56,3 %. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 77,64 Monate (6,47 Jahre). Die wesentlichen Prädiktoren für Mortalität in dieser Studie waren: Alter, terminale Niereninsuffizienz, positive Blutkulturen und Thrombozytopenie.

4.1. Gesamtmortalität und Vergleich der Mortalität zwischen Taschen- und systemischen Infektionen

Mit einer Überlebensrate von 94,9 % nach 30 Tagen und 80,9 % nach einem Jahr konnten wir ähnliche Überlebensraten demonstrieren wie vorherige Untersucher. Mortalitätsraten bis 25,3 % 1 Jahr nach Device-Explantation für CIED Infektionen wurden beschrieben (48).

Tabelle 12 Vergleich verschiedener Studienparameter aus unserer Studie mit Parametern anderer Studien

	Patientenzahl	Studien-Design	Ø Follow-Up (Monate)	Ø Patientenalter (Jahre)	Positive BKs	Mortalität		
						Intrahospital	30 Tagen	1 Jahr
Baman TS et al. 2009	210	retrospektiv	6	63	51 %	8 %	k.A.	18 %
Athan E. et al. 2012	177	prospektiv	12	71,2	84,2 %	14,7 %	k.A.	23,2%
Deharo, J. et al. 2012	197	prospektiv	25	71	39,6 %	4,1 %	k.A.	14,3%
Habib et al. 2013	415	retrospektiv	k.A.	71,2	46 %	k.A.	5,6%	15%
Lee DH et al. 2015	387	retrospektiv	k.A.	k.A.	k.A.	7,2 %	k.A.	25,3 %
Tarakji et al. 2010	412	retrospektiv	k.A.	68	51,2 %	4,6 %	k.A.	17%
Vorliegende Studie	277	retrospektiv	77,6	73,8	41,2 %	k.A.	5,1%	19,1%

k.A. Keine Angabe

Übersicht über Studien, die die Mortalität bei CIED-Infektionen untersucht haben. Es wurden nur Studien berücksichtigt die ausschließlich Patienten mit Device-Infektionen mit deren vollem Spektrum (Tascheninfektionen und CIED-IE) eingeschlossen haben.

Alle 14 Patienten in unserer Kohorte, die nach 30 Tagen bereits verstorben sind, hatten eine systemische Infektion (CIEDR-IE), was CIEDR-IE zu einem signifikanten Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität macht.

Als Todesursache wurden bei diesen 14 Patienten in 10 Fällen eine Sepsis dokumentiert (71% der 30-Tagesmortalität). Ferner starben 2 Patienten am kardiogenen Schock und 2 an einer Arrhythmie. Dies unterstreicht die Annahme, dass eine systemische Infektion bzw. eine Sepsis der Haupttrigger für die frühe Mortalität bei Patienten mit Device-Infektion ist. Gould et al. berichteten denselben Zusammenhang zwischen Sepsis und früher Mortalität bei Patienten mit Device-Infektion. In ihrer Analyse war die 30-Tages-Mortalität bei Device-Infektionen zu 75% (15 von 20 Patienten) sepsisbedingt. Ferner wurde in einer Subgruppen-Analyse der systemischen Infektion kein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität gefunden, was sehr wahrscheinlich die Tatsache widerspiegelt, dass die systemische Infektion selbst der stärkste unabhängige Risikofaktor für die 30-Tages-Mortalität bei kardialen Device-Infektionen ist (57).

Auch nach einem Jahr waren in unserer untersuchten Patientenpopulation vor allem Patienten mit CIEDR-IE verstorben (71,2% der Verstorbenen). Von den Verstorbenen nach 30 Tagen bzw. nach einem Jahr nach Device-Explantation hatten 78,6 % respektive 61,5 % positive Blutkulturen im Vergleich zu 41,2 % in der Gesamtkohorte. Bereits die Arbeitsgruppe von Le et al. berichtete, dass die 30 Tagesmortalität fast ausschließlich durch Blutstrominfektionen bedingt ist (95,7 %) (58).

Auch andere Studien zeigten bereits, dass eine systemische Infektion mit einer deutlich höheren 30-Tages-Mortalität (26, 59) sowie 1-Jahres- Mortalität (26, 51, 59) behaftet ist als eine isolierte Tascheninfektion. In der beispielsweise von Habib et al. untersuchten, vergleichsweise großen Patientenkohorte von 415 Patienten, waren nach 30 Tagen nur 2 % der Patienten mit Tascheninfektion verstorben während 16% der Patienten mit einer systemischen Infektion verstorben waren (59).

Allerdings konnte die einzige bisher durchgeführte prospektive Studie, die die Mortalität zwischen einer systemischen Infektion und einer lokalen Tascheninfektion verglichen hat, keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität feststellen. Dennoch gab es einen Trend zu einer höheren Mortalität bei systemischen Infektionen mit 15,5 % vs. 12,5 % nach einem Jahr (60), der aber aufgrund der relativ kleinen Studienpopulation von 197 Patienten keine Signifikanz erreichte. Ferner wurden in dieser Studie alle Patienten mit klinischer Evidenz einer Tascheninfektion als lokalisierte Tascheninfektion klassifiziert, unabhängig davon ob positive Blutkulturen oder Vegetationen an den Sonden vorlagen. Zeichen einer Tascheninfektion als Kriterium zur Diskriminierung einer Tascheninfektion und einer systemischen Infektion zu verwenden hat keine gute Trennschärfe und wird nach aktuellen Leitlinien (28) nicht mehr empfohlen. So kam es, dass in der genannten Analyse unterschiedliche Krankheitsbilder mutmaßlich vermischt wurden, was die Aussagekraft des Studienergebnisses mindert.

In unserer Analyse zeigten auch 26,4 % der Patienten mit systemischer Infektion Hinweise auf eine lokale Tascheninfektion. Aus der Analyse von Tarakji et al. weiß man, dass Patienten mit Tascheninfektion und positiven Blutkulturen oder Vegetationen an den Sonden eine deutlich höhere 1-Jahres-Mortalität haben als solche mit Tascheninfektion ohne die oben genannten Befunde (23,9% vs. 7 %) (61), weshalb wir diese Patienten in unserer Analyse, wie bereits unter Material und Methoden aufgeführt, zu der Gruppe der systemischen Infektionen zugeordnet haben. Gründe für eine höhere Mortalität bei systemischen Infektionen sind neben dem potenziell hohen Risiko für Sepsis, einem Krankheitsbild, das mit einer hohen Mortalität (62) vergesellschaftet ist, auch die oft verzögerte Diagnosestellung bei unspezifischen Symptomen. So stellte sich in der Analyse von Polewczyk et al. heraus,

dass auch bei Patienten mit CIEDR-IE, die Prognose besser war, wenn gleichzeitig klinische Zeichen für eine Tascheninfektion bestanden. Die Autoren postulierten, dass eine Tascheninfektion ein Alarmzeichen ist, dass hilfreich ist für eine frühe Diagnosestellung, was darauf hindeutet, dass eine frühe Detektion der Krankheit das Überleben verbessert (63).

Zwischen einer isolierten Tascheninfektion und einer systemischen Infektion zu unterscheiden ist deshalb nicht nur für das unmittelbare therapeutische Procedere wie die Auswahl und Dauer einer notwendigen antibiotischen Therapie von Bedeutung, sondern auch um das individuelle Mortalitätsrisiko eines betroffenen Patienten abzuschätzen.

4.2. Einfluss mikrobiologischer Parameter auf die Mortalität und Therapie

Via univariabler Analyse konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass das Vorliegen einer CIEDR-IE mit einer signifikant höheren 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität vergesellschaftet ist. Hierzu passend zeigten sich positive Blutkulturen auch in der Kaplan-Meier-Analyse (s. Abbildung 10 A und B, S. 56) und in der multivariablen Analyse (s. Tabelle 11, S. 59) als wesentlicher Prädiktor für eine erhöhte 1- Jahres-Mortalität. 41,2 % der Patienten in unserer Kohorte hatten positive Blutkulturen. Wie erwartet wurden bei den meisten Patienten mit positiven Blutkulturen Staphylokokken Spezies nachgewiesen (s. Abbildung 5, S. 45).

Die Unterscheidung innerhalb der Staphylokokken kann im Labor aufgrund der Koloniemorphologie und der Koagulase-Reaktion getroffen werden. Im Wesentlichen unterscheidet man *S. aureus* (koagulasepositiv) und CONS, die eine negative

Koagulase-Reaktion zeigen. Der häufigste Vertreter der CONS in unserer Analyse war: *S. epidermidis*. Allerdings gibt es eine Vielzahl von anderen Vertretern innerhalb der CONS wie z.B. *S. lugdunensis*, der im Zusammenhang mit komplikativ verlaufende Herzklappenendokarditiden bereits bekannt ist (64). Insgesamt spielten andere Vertreter der CONS in unserer Analyse von CIED-Infektionen keine große Rolle. CONS gehören der Haut- und Schleimhautflora an und werden häufig als Kontamination betrachtet, allerdings haben sie auch eine hohe Affinität zu Fremdkörpern und Kunststoffen und gelten als klassische Erreger von nosokomialen Infektionen. Demographische und medizinische Entwicklungen der letzten Jahre haben zu älteren, vermehrt multimorbiden und häufig immunsuprimierten Patienten geführt, die anfälliger für Keime mit niedriger Virulenz sind. Die zunehmenden Implantationszahlen von Herzschrittmachern hat zu einer Zunahme von CONS-Infektionen im Gesundheitswesen geführt (65).

In Europa gelten CONS mittlerweile als die häufigsten Erreger von Schrittmacherinfektionen (66), eine Erkenntnis welche auch durch unsere Daten gespiegelt wird. Im Vergleich zur fakultativen Pathogenität von CONS gilt der Nachweis eines *S. aureus* als obligat pathogen. Die Virulenz von *S. aureus* wurde schon viel zitiert und *S. aureus* wurde auch schon als ein Prädiktor für frühe Mortalität bei infektiöser Endokarditis identifiziert (67).

Unerwartet fanden wir keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Überleben von Patienten welche Infektionen mit *S. aureus*, CONS und anderen bakteriellen Spezies hatten. Polewczyk et al. konnten ebenfalls *S. aureus* nicht als Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis in ihrer Patientenkohorte finden (63). Nach den Ergebnissen dieser Studie ist die Prognose von Patienten mit Device-Infektion und positiven

Blutkulturen signifikant eingeschränkt, unabhängig davon welche bakterielle Spezies für die Infektion verantwortlich ist.

Bei 114 der 277 Patienten konnten in der Blutkultur mindestens ein Keim nachgewiesen werden. Die Erfolgsrate eines Keimnachweises war in den lokalen Abstrichen höher als in den Blutkulturen, wenn auch nicht so hoch wie in anderen publizierten Studien zur Mikrobiologie bei Device-Infektionen (35, 66, 68). Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich die relativ lange antibiotische Therapie vor der Device-Explantation (im Durchschnitt 7 Tage), welche die Chance eines Keimnachweises im Blut senkt, wenn Blutkulturen später abgenommen werden. Andererseits zeigte sich in unserer Analyse auch ein Trend zu mehr Infektionen ohne Keimnachweis (s. Abbildung 6, S.46). In unserer Analyse ist der Anteil der Kultur-negativen Infektionen nach 2011 noch einmal deutlich angestiegen: von 24 % bis 2011, auf bis zu 47% in den Jahren 2015 bis 2017 in den lokalen Abstrichen. Einen ähnlichen Trend konnte auch schon von den Untersuchern Hussein et al. verzeichnet werden (69).

Bei 183 Patienten in unserer Kohorte gelang ein Keimnachweis anhand der intraoperativ gewonnen Abstriche (66,1%, siehe Tabelle 5, S. 46). Ein Antibiotogramm der Keime lag uns für die seit 2006 durchgeführten Untersuchungen vor. In nur 3 Fällen (6,5% der *S. aureus* Isolate) wurde ein MRSA nachgewiesen, wohingegen bei den CONS-Isolaten eine deutlich höhere Oxacillin-Resistenz vorlag (47%). Der Anteil der CONS-Isolate mit Oxacillin-Resistenz zeigte im Untersuchten Zeitraum einen Anstieg (Abbildung 8, S. 50).

Im Vergleich zu den bisher publizierten mikrobiologischen Ergebnissen bei Schrittmacherinfektionen zeigt sich in unserer Analyse eine verhältnismäßig geringe Rate an MRSA. Von Fukunaga et al. wurde in Japan im Zeitraum von April 2005 bis Dezember 2014 bei 30,2 % der *S. aureus* Infektionen ein MRSA nachgewiesen (68).

Aus den U.S.A. publizierte Daten zeigen sogar noch höhere Resistenzraten. So demonstrierte die Arbeitsgruppe von Hussein et al., dass zwischen 2000 und 2011 in Cleveland, Ohio methicillinresistente Staphylokokken in 33,8 % die Erreger einer CIED-Infektion waren und 49,4 % aller Staphylokokkeninfektionen durch methicillinresistente Stämme verursacht wurden (69). In einer italienischen Studie, welche einen ähnlichen Zeitraum untersuchte, waren Staphylokokken für 74 % der Gesamtfektionen verantwortlich; eine Oxacillinresistenz konnte in 30% der Fälle nachgewiesen werden (33% bei CONS und 13 % bei S.aureus) (66).

Die einzigen aus Deutschland stammenden Daten zum Thema Keimresistenzen bei CIED-Infektionen wurden von der Arbeitsgruppe Knigina et al. publiziert und stammen aus den Jahren 1997-2007. Hier zeigte sich nur bei 2,6 % aller Device-Infektionen und bei 9,4 % der S. aureus-Isolate ein MRSA. Die Rate an MRSA ist somit vergleichbar zu dem Kollektiv der vorliegenden Studie. Die Rate von MRSE wurde von der Arbeitsgruppe Knigina et al. nicht erhoben. Somit präsentieren wir mit der vorliegenden Untersuchung die ersten Deutschen Daten zu MRSE in Zusammenhang mit kardialen Device-Infektionen. Dies ist insofern von klinischer Bedeutung, da ähnlich wie bei der Studie von Bongiorno et al. sich bei unserer Analyse mehr Resistenzen gegen Oxacillin/Methicillin (MRSE) bei CONS als bei S. aureus (MRSA) zeigten. Insgesamt zeigte sich in unserer Untersuchung ein alarmierender Trend zu mehr Oxacillin-Resistenzen von CONS im zeitlichen Verlauf. In der Analyse von Bongiorno et al. war die Rate von Oxacillinresistenz in den Jahren 2000-2005: 28 % und von 2006-2011: 39% (66). Die vorliegende Untersuchung konnte schließlich als erste überhaupt einen weiteren Trend zu mehr Oxacillin-Resistenzen bei CONS im Zusammenhang mit kardialen Device-Infektionen über das Jahr 2011 hinaus feststellen (s. Abbildung 8, S. 50). Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse sollte ein Vancomycin-haltiges

Regime in der empirischen Ersttherapie eingesetzt werden. Gerade in der Sepsis kann die Auswahl des richtigen Antibiotikums überlebenswichtig sein. Als Alternative zu Vancomycin wurde bereits in den ESC-Guidelines von 2015 Daptomycin empfohlen (32). Einige kleinere Studien berichteten von einer vielversprechenden Erfolgsrate von Daptomycin bei CIED-Infektionen (70, 71). Allerdings fehlenden randomisierten Studien bezüglich einer antibiotischen Therapie bei CIED-Infektionen völlig. Randomisierte Studien bezüglich eines Vergleichs der Wirksamkeit von Daptomycin vs. Vancomycin gibt es nur bei einem Kollektiv von *S. aureus* Bakteriämien und Rechtsherzendokarditis. Die bereits 2006 im New England Journal of Medicine erschienene Studie zeigte das Daptomycin der Standardtherapie mit Vancomycin in dieser Konstellation nicht unterlegen ist und mit einer signifikant geringeren Rate an renaler Dysfunktion vergesellschaftet ist. Alternativ zu Vancomycin und Daptomycin ist auch Linezolid ein stark bakteriozid wirksames Antibiotikum gegen Staphylokokken mit Wirksamkeit gegen MRSA und MRSE, wenn auch hier bis jetzt entsprechende Studien fehlen, die das Medikament bei CIED-Infektionen getestet haben. Hier sind weitere Studien notwendig, sowohl um die initiale empirische antibiotische Therapie zu verbessern als auch das Antibiotikum mit der besten Wirksamkeit gegen Staphylokokken mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu finden. Ein Kopf-an-Kopf Vergleich zwischen einem initialem Vancomycin-haltigen mit einem initialen Daptomycin-oder Linezolid-haltigen Regime wäre auch bei CIED-Infektionen empfehlenswert. Eine große italienische Studie, die 1204 Patienten von 2000 bis 2011 einschloss, von denen 884 eine CIED-Infektion durch Staphylokokken hatten, zeigte dass 100% der Staphylokokken sensibel auf Vancomycin und Linezolid sind (66). Deutsche Studien bezüglich Resistenzen von Staphylokokken gegen Vancomycin und Linezolid bei Patienten mit CIED-Infektion fehlen bisher völlig.

Aus unseren mikrobiologischen Ergebnissen ergeben sich die folgenden Schlussfolgerungen:

1. Die Dominanz von Staphylokokken (Hautflora) als Erreger für CIED-Infektionen gegenüber Erreger der oralen, intestinalen und der urogenitalen Flora deutet an, dass keine Notwendigkeit der prophylaktischen Antibiotikagabe für dentale, gastrointestinale oder urogenitale Routineeingriffe bei Patienten mit kardialen Devices besteht. Von den aktuellen Leitlinien werden solche prophylaktische Antibiotikagaben folgerichtig aktuell nicht empfohlen (32).

2. Die Rate an multiresistenten Staphylokokken im Rahmen von CIED-Infektionen ist in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern noch vergleichsweise niedrig. Von einigen Autoren wurde vorgeschlagen, dass die prophylaktische Gabe eines Antibiotikums vor einem Routineschrittmachereingriff mit Sensibilität gegenüber oxacillinresistenten Stämmen z.B. Vancomycin, ab einer lokalen Resistenzrate von 30 % implementiert werden sollte (66). In dieser Studie und der einzigen noch in Deutschland durchgeführten Analyse bezüglich der Mikrobiologie von CIED-Infektionen von Knigina et al. lag die Resistenzrate von *S. aureus* deutlich unter diesem Wert.

3. Da CONS die Haupterreger von kardialen Device-Infektionen sind, ist die in dieser Analyse erstmals in Deutschland demonstrierte hohe Rate an MRSE-Infektionen besorgniserregend. Die steigende Rate an Antibiotikaresistenzen scheinen bei CONS ein ähnliches Problem wie bei *S. aureus* darzustellen (65). Hier sollten in Zukunft weitere Studien durchgeführt werden um Trends in den Antibiotikaresistenzen frühzeitig zu erkennen um adäquate Leitlinien bezüglich einer angemessenen empirischen Antibiotikatherapie bei Device Infektionen anbieten zu können.

4.3. Einfluss von Vorerkrankungen auf Mortalität

Ähnlich wie in vorherigen Studien zeigte sich in der vorliegenden Analyse kein wesentlicher Einfluss von Vorerkrankungen auf die 30-Tages-Mortalität. Lediglich ein hohes Kreatinin zeigte in der univariablen Analyse einen negativen Einfluss auf die Mortalität.

Das Vorhandensein einer KHK, einer immunsuppressiven Therapie, einer oralen Kortikosteroidtherapie, sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion, insbesondere die dialysepflichtige Niereninsuffizienz, zeigten in der univariablen Analyse einen negativen Effekt auf die 1-Jahres-Mortalität (s. Tabelle 7, S. 52).

Das Alter der Patienten hatte auf das unmittelbare Ergebnis der Revisionsoperation und der 30-Tages-Mortalität in unserer Analyse keinen Einfluss. Allerdings waren Patienten die 1 Jahr nach der Revisionsoperation gestorben sind deutlich älter als diejenigen, die nach einem Jahr noch am Leben waren. Das Patientenalter war dementsprechend sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse ein unabhängiger Risikofaktor für die 1-Jahres-Sterblichkeit. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Autoren, die die 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität nach Device-Infektionen untersuchten (59). Als Schlussfolgerung kann man hieraus ziehen, dass auch komplexe Sondenextraktionen, ohne ein erhöhtes Risiko für periprozedurale Komplikationen, sicher bei älteren Patienten durchgeführt werden können, was auch schon vorherige Studien demonstrieren konnten (72, 73). Ein höheres Alter sowie die Schwere und Anzahl der Vorerkrankungen haben auf die Langzeitprognose nach transvenöser Sondenentfernung bei Device-Infektionen einen Einfluss. Bisher gibt es nur wenige Studien, welche die Langzeitmortalität bei CIED-Infektionen untersucht

haben. So fanden Polewczyk et al. eine 3-Jahres-Mortalität von 29,3 % (63) und die Arbeitsgruppe von Deharo et al. eine 5-Jahres-Mortalität von 35,4 % (60). Die in unserer Studie höhere 5-Jahres-Mortalität (43,7 %) im Vergleich zu Deharo et al. kann man am ehesten durch das höhere Durchschnittsalter 73,8 vs. 71,0 Jahre und die höhere Last an Vorerkrankungen (wie z.B. Diabetes mellitus 33,7 vs. 20,3%) in unserer Kohorte erklären.

Terminale Niereninsuffizienz, insbesondere mit Dialysepflichtigkeit, scheint ein klarer prognoselimitierende Faktor bei Patienten mit Device-Infektionen zu sein. Kein anderer Faktor zeigte in unserer multivariablen Analyse so eine hohe odds ratio für die Mortalität (5,14), s. Tabelle 11, S. 59).

Nicht nur für die Mortalität, sondern auch bei der Entstehung einer CIED-Infektion ist die dialysepflichtige Niereninsuffizienz ein wesentlicher Risikofaktor. Die Arbeitsgruppe von Polyzos et al. konnte demonstrieren, dass die dialysepflichtige Niereninsuffizienz mit einer odds ratio von 8,73 mit der Entwicklung einer CIED-Infektion vergesellschaftet ist (23). Auch weitere Studien konnten den negativen Effekt einer Dialysepflichtigkeit auf das Überleben nach Sondenentfernung bei CIED-IE belegen (61, 63). Abbildung 10 D (s. S. 56) zeigt eine frühe und kontinuierliche Reduktion des Überlebens bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (12-Monats-Überleben unter 50%).

Die hohe Mortalitätsrate von Patienten mit Niereninsuffizienz ist sehr wahrscheinlich mit der Multimorbidität dieser Patienten, der hohen Rate an kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch mit den häufigen transienten Bakteriämien bei Hämodialyse-Patienten zu erklären. Infektionen stehen an zweithäufigster Stelle bei den Todesursachen von Dialyse-Patienten (74). Dialyse-Patienten sind besonders gefährdet an einem septischen Verlauf einer Infektion zu versterben. Diesbezüglich

konnte die Arbeitsgruppe von Sarnak et al. demonstrieren, dass die jährliche Mortalitätsrate durch Sepsis bei Dialysepatienten ungefähr 100- bis 300-mal so hoch im Vergleich zur Normalbevölkerung ist (75). Häufig ist ein infizierter Dialysezugang (wie zum Beispiel ein Shaldon-, ein Demers-Katheter oder eine AV-Fistel) die Quelle einer solchen Bacteriämie oder Septikämie (74).

4.4. Einfluss von prozeduralen Faktoren und periprozeduralen Komplikationen auf die Mortalität

Die Komplexität des kardialen Devices und eine höhere Anzahl an Sonden sowie die epikardiale Lage der Sonden gelten alle als Risikofaktoren für Device-Infektionen (23). Des Weiteren sind komplexere Systeme wie ICDs oder CRT-Schrittmacher im Vergleich zu herkömmlichen Schrittmachern mit einer erhöhten Komplikationsrate bei deren Implantation und insbesondere bei Revisionen oder Upgrades vergesellschaftet (22). In der vorliegenden Analyse zeigten sich bei den unterschiedlichen Devicetypen (Schrittmacher, ICD oder CRT-System) jedoch keine unterschiedlichen Mortalitätsraten nach deren Revision aufgrund einer Infektion. Bei Patienten welche eine Device-Explantation bei Zustand nach ICD Implantation bekommen haben zeigte sich ein Trend zu einer höheren Mortalität sowohl nach 30 Tagen, als auch nach einem Jahr. Dies ist aber höchstwahrscheinlich ein Confounder, da Patienten mit ICD im Vergleich zu Schrittmacherpatienten eine höhere Last an Vorerkrankungen (insbesondere eine höhere Rate an Herzinsuffizienzen und koronaren Herzerkrankungen) vorweisen. Wie in Abbildung 10, S. 55 gezeigt, konnten wir demonstrieren, dass Herzinsuffizienz mit einer höheren 1-Jahres-Mortalität

vergesellschaftet ist. Andere Autoren fanden auch keinen Zusammenhang zwischen Devicetyp und Mortalität (26, 58, 59). Nur in der Untersuchung von Deharo et al. zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität in Zusammenhang mit der Explantation von CRT-Systemen, was die Autoren aber nicht auf Device-spezifische Faktoren, sondern auf die schlechtere kardiale Funktion und schwerere Komorbiditäten in diesen Patienten, und die damit einhergehende geringe Sepsistoleranz, zurückführten (60).

Ferner hatten alle in der vorliegenden Studie untersuchten prozeduralen Faktoren, die die Komplexität der Extraktionsprozedur widerspiegeln (z.B. die Dauer der Revisionsoperation, welche Extraktionstools verwendet wurden oder die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine) keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Wenn die Art der Revisionsoperation keine entscheidende Rolle auf die Mortalität zu haben scheint, so doch deren Timing. Zumindest in einigen Studien konnte ein Zusammenhang des Zeitpunktes der operativen Therapie mit Mortalität demonstriert werden. So zeigte sich in der Analyse von Le et al. dass eine sofortige Device-Entfernung im Vergleich zu einer initialen Verzögerung der operativen Therapie mit zunächst konservativer Therapie mit Antibiotika zu einer 3-fach verringerten Mortalität führt (58). Eine Verzögerung der operativen Sanierung, gemessen an der Dauer der präoperativen antibiotischen Therapie zeigte in der vorliegenden Analyse ebenfalls einen Trend zu einer höheren 30-Tages-Mortalität. So hatten die Patienten die überlebten im Schnitt eine 7-tägige antibiotische Therapie vor operativer Sanierung und die Patienten die nach 30 Tagen verstarben im Schnitt eine 10-tägige antibiotische Therapie (dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant). Denkbar wäre jedoch, dass gerade die Patientengruppe mit systemischen Infektionen oder septischen Komplikationen von einer frühen operativen Sanierung profitieren könnte da es durch die operative Therapie zu einer Beseitigung des Infektionsfokus kommt.

Eine frühe Fokussanierung wird auch in den aktuellen Leitlinien der Sepsistherapie gefordert (76). Da die Mikrofilmbildung an Fremdmaterial eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der CIED-Infektion spielt kann eine frühe und komplette Device-Entfernung eine Exazerbation der Infektion vermeiden, indem die zusätzliche Keimausstreue in den Blutstrom verhindert wird.

Das Risiko der prozeduralen Mortalität bei CIED Explantationen ist relativ niedrig. In der bisher größten europäischen Multizenterstudie zu transvenösen Sondenextraktionen lag sie bei 0,5% (77). Um das prozedurale Risiko niedrig zu halten ist das Erkennen von Komplikationen von größter Bedeutung, um insbesondere einen tödlichen Ausgang zu verhindern. In unserer Patientenkohorte gab es keinen einzigen Todesfall, der direkt mit der Revisionsoperation oder einer prozeduralen Komplikation vergesellschaftet war.

Major-Komplikationen, also solche die potenziell akut lebensgefährlich sind, traten in unserer Kohorte nur bei 3 Patienten (1,3%) auf und erstaunlicherweise ereignete sich nur eine dieser Komplikationen nach transvenöser Sondenextraktion. 1 Jahr nach Explantation waren alle 3 Patienten noch am Leben. Die Arbeitsgruppe von Le et al. demonstrierten in ihrem Kollektiv von Sondenextraktionen bei CIED Infektionen eine etwas höhere Rate an Major-Komplikationen von (4,1 %), welche in diesem untersuchten Kollektiv auch einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte (58). In dem größten europäischen Register zu Sondenextraktionen (ELECTRa Register) kam es bei 1,7 % der Patienten zu einer Major-Komplikation. 85,5 % der Patienten mit einer Major-Komplikation hatten diese aufgrund einer kardiovaskulären Komplikation (Gefäßverletzung mit konsekutivem Hämatothorax oder Perikarderguss) (78).

In 2 von 3 Patienten mit Major-Komplikation aus der vorliegenden Kohorte ereignete sich eine Gefäß- oder Myokardverletzung mit dringendem Handlungsbedarf. Ein Patient benötigte eine operative Behandlung eines blutigen Perikardergusses und ein anderer benötigte eine notfallmäßige operative Behandlung einer Verletzung der V. brachiocephalica durch Sondenzug. Nicht in allen Krankenhäusern in welchen Sonden explantiert werden gibt es eine herzchirurgische Abteilung. Gerade bei älteren Sonden, bei denen mit Verwachsungen zu rechnen ist und möglichen Gefäßkomplikationen, die einer notfallmäßige operative Revision bedürfen, ist aber ein herzchirurgisches Standby indiziert. Die hier erhobenen Daten stützen die Empfehlung der ESC, dass Sondenextraktionen nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden sollten, die ein Mindestvolumen an solchen Eingriffen durchführen um so die Aufrechterhaltung der Fähigkeiten eines hierfür adäquat trainierten Teams sicherzustellen und um ein sofortiges Herz-Thoraxchirurgisches Team im Falle einer Notfallthorakotomie oder Sternotomie präsent zu haben (32). In der ELECTRa-Studie zeigte sich der kombinierte Endpunkt aus perioperativem Tod und Komplikationen bei Zentren mit einem kleinen Volumen an Sondenextraktionen mit 4,1 % signifikant erhöht im Vergleich zu Zentren mit einem hohen Volumen an Sondenextraktionen (2,4%) (77).

Minor-Komplikationen traten insgesamt bei 19 Patienten auf (7,9% der Patienten). Ein Patient, der eine Taschenrevision bei Hämatom und aufgrund des Hämatoms eine transfusionspflichtige Anämie erlitt entwickelte gleichzeitig 2 Minor-Komplikationen.

Wie in Abbildung 13 (s. S. 60) dargestellt sind Schrittmachertaschenhämatome die mit Abstand häufigsten Komplikationen in unserer Analyse. Verlässliche Daten zu Minor-Komplikationen bei transvenöser Sondenextraktion aufgrund einer Infektion gibt es wenig. In dem ELECTRa Register gab es bei 5 % der Patienten mit transvenöser

Sondenextraktion Minor-Komplikationen, allerdings erfolgten die Sondenextraktionen nur bei 52,8 % der Patienten aufgrund Infektionen, weshalb die Daten nur bedingt vergleichbar sind (77). Patienten, die eine TLE aufgrund einer Infektion bekommen sind in der Regel multimorbider als Patienten die eine TLE aufgrund einer anderen Sonden-Komplikation bekommen und haben auch eine schlechtere Prognose (79). Die bisher einzige Studie, die Minor-Komplikationen bei Sondenextraktionen ausschließlich aufgrund von Infektionen untersucht hatte, beschrieb eine ähnliche Rate an Minor-Komplikationen (6,5%) wie in der vorliegenden Arbeit (58).

Patienten mit Schrittmachertaschenhämatomen sind häufig antikoaguliert und erhielten in den untersuchten Zeitraum an der Herzchirurgischen Klinik der LMU niedermolekulares Heparin als Überbrückungstherapie bei einer Langzeit-Antikoagulation. Seit der 2013 im New England Journal of Medicine erschienenen BRUISE CONTROL Studie weiß man allerdings, dass eine Bridging Therapie mit niedermolekularen Heparinen zu signifikant mehr Taschenhämatomen führt als eine kontinuierliche Marcumargabe, 3,5 % vs. 16,0 % (43). In den seitdem durchgeführten Revisionen bei Device-Infektionen wurden diese neuen Erkenntnisse implementiert und mit dem Aufkommen der NOAKs als neue Standardtherapie bei Vorhofflimmern hat sich das perioperative Management zur oralen Antikoagulation in den letzten Jahren zusätzlich deutlich verändert. Auch eine kontinuierliche Gabe von NOAKs scheint bei Eingriffen an Schrittmacher- und Defibrillatoren nach den ersten Studien sicher (80), eine überlappende Gabe von niedermolekularen Heparinen bei Device-Prozeduren jeder Art sollte in der Zukunft vermieden werden. Mit diesem Wissen sollten Schrittmachertaschenhämatome nach Revision in den nächsten Jahren deutlich reduziert werden.

Abschließend kann festgestellt werden, dass in der vorliegenden Analyse prozedurale Komplikationen, egal welcher Schwere, bei sofortiger Detektion und gezielter Therapie die Prognose der Patienten nicht verschlechterten. Auch wenn prozedurale Komplikationen keinen direkten Einfluss auf die Mortalität hatten, so können sie trotzdem den Krankenhausaufenthalt verlängern und die Lebensqualität des Patienten einschränken.

Als Kritik an den hier erfassten Komplikationen, welche nach der Definition des HRS Consensus statement dokumentiert wurden, ist festzuhalten, dass diese lediglich unmittelbar durch die Sondenextraktion hervorgerufene Komplikationen beinhalten. Ein Pumpversagen nach Zug der linksventrikulären Sonde aufgrund fehlender Resynchronisation bei CRT-Patienten ist eine lebensgefährliche Komplikation, die zumindest indirekt durch die Sondenextraktion hervorgerufen ist und nicht in der Klassifikation des HRS Consensus statements enthalten ist. In der vorliegenden Analyse kam es bei 2 Patienten zu einer kathecholaminpflichtigen Hypotonie nach Extraktion der linksventrikulären-Sonde und in einem weiteren Patienten musste sogar ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem (Berlin Heart) nach Extraktion der linksventrikulären-Sonde im Rahmen einer Reinfektion eingebaut werden.

4.5. Einfluss von Erfolg der Sondenextraktionen auf Mortalität und Reinfektionen

Wie schon im Ergebnisteil erwähnt, wurde bei Prozeduren mit dem Ziel der Sondenextraktion (nach der Definition des HRS Consensus Statement von 2017) in 87 % ein kompletter prozeduraler Erfolg und in 95 % ein klinischer Erfolg erzielt.

Überraschenderweise hatte in unserer Analyse die inkomplette Sondenentfernung keinen negativen Einfluss auf die Mortalität der Patienten. Eine komplette Entfernung des Devices und des gesamten Sondenmaterials kombiniert mit einer Antibiogramm-gestützten Antibiotika Therapie ist wie schon in der Einleitung ausgeführt State of the Art in der Therapie von Device-Infektionen. Eine alleinige antibiotische Therapie ist mit einer immens höheren Mortalität (38,2% vs. 19,9%) nach einem Jahr im Vergleich zur operativen Sanierung plus antibiotische Therapie vergesellschaftet (47). In der Untersuchung von Le et al. zeigte sich bei alleiniger antibiotischer Therapie ohne Deviceentfernung sogar eine 7-fach erhöhte Mortalität nach 30 Tagen (58).

Auch in anderen Analysen konnte kein Zusammenhang zwischen Mortalität und inkompletter Sondenentfernung gezeigt werden (58). Dennoch steigt das Reinfektionsrisiko durch belassen von Sondenrestmaterial in situ beträchtlich und damit auch die Notwendigkeit zur erneuten Hospitalisierung. In der Untersuchung von Pichlmaier et al. zeigten 71,4 % der Patienten mit belassenem Aggregat- oder Sondenmaterial eine Reinfektion (46). In der in dieser Studie untersuchten Patientenpopulation wurde bei 39 Patienten (14,1%) des Gesamtkollektivs nur eine lokale Revision der Tasche oder eine Aggregatexplantation mit Kürzen und Belassen der Sonden beabsichtigt und durchgeführt. Insgesamt wurde bei 68 Patienten

Restmaterial im Rahmen einer frustranen oder geplant inkompletten Sondenextraktion (lokale Revision) belassen. In 17 Fällen kam es zu einer persistierenden Infektion des Restmaterials (25%), die einen erneuten operativen Eingriff zur Folge hatte. In 6 der 17 Fälle resultierten sogar lebensgefährliche CIEDR-IE, die in 2 Fällen letal endete. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Komplettextraktion bei CIED-Infektionen, auch wenn eine statistische Relevanz des Einflusses der Komplettextraktion auf Mortalität in der unserer Untersuchung nicht nachgewiesen werden konnte.

Die hohe Anzahl an Patienten in unserer Kohorte bei denen keine komplette Sondenextraktion versucht oder durchgeführt worden ist, rührt daher, dass Infektionsfälle ab dem Jahr 2001 in unsere Analyse eingeschlossen wurden und lange Zeit die lokale Sanierung eines Tascheninfektes mit Kürzen der Sonden neben der Komplettextplantation als mögliche Therapie galt. Erst seit 2009 ist nach dem HRS Expert Consensus eine frühzeitige Komplettextraktion des gesamten Fremdmaterials empfohlen und wurde bis auf ganz wenige Ausnahmefälle auch so durchgeführt. (81)

Insgesamt wurden bei 185 Patienten in der vorliegenden Studie im weiteren Verlauf nach Deviceexplantation ein neues Device implantiert. 8 Patienten davon entwickelten eine erneute Tascheninfektion des neu implantierten Schrittmachers und drei Patienten entwickelten eine CIEDR-IE der neu implantierten Devices nach kompletter Entfernung des initialen Devices. Die Reinfektionsrate über die gesamte Nachsorgezeit lag bei den Patienten mit neuem Device bei insgesamt 6%. Andere Autoren berichteten von etwas niedrigeren Reinfektionsraten nach Komplettextraktion (4,3%- 5,7%) bei allerdings kürzerem Nachsorgeintervall als in unserer Analyse (82-84). Wenige Studien setzen sich bislang mit der Frage nach Risikofaktoren für Reinfektionen auseinander. Eine Studie zeigte, dass Risikofaktoren für Reinfektionen

nach erfolgreicher Sondenextraktion bei Infektion eine eingeschränkte Nierenfunktion, sowie der Nachweis von „Ghosts“ im TEE nach Sondenextraktion sind (84). „Ghosts“ sind Zusatzstrukturen im rechten Vorhof/Ventrikel oder an der Trikuspidalklappe, die vermeintliche Reste von Vegetationen darstellen. Bis auf den Nachweis von Ghosts nach TLE sind Risikofaktoren für eine Reinfektion vermutlich ähnlich derer wie bei einer ersten Infektion, aber größere Multizenterstudien werden gebraucht um dies zu belegen.

4.6. Reimplantationsrate und Zeitpunkt der Reimplantation

Ob Patienten nach Explantation eines infizierten Devices ein erneutes Device benötigen ist immer eine Einzelfallentscheidung und sollte unter Einbeziehung der Patientenvorgeschichte, Langzeit-EKGs, telemetrischer Überwachung und Kontrolle der Pumpfunktion kritisch evaluiert werden (85). Die Entscheidung für eine erneute Devicetherapie sollte schließlich im Kontext der Untersuchungsergebnisse und der aktuellen Guidelines (17, 19, 86) getroffen werden. Häufige Gründe ein Device nicht mehr zu implantieren sind die initial fehlerhafte Indikationsstellung, der Verlust der ursprünglichen Indikation, Patientenwunsch oder eine persistierende Infektion/Sepsis mit andauernden Komplikationen (87). Des Weiteren haben sich auch die Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie über die Jahre geändert. Zum Beispiel ist die Indikationsstellung für ein CRT-Device heute viel stringenter und auch die Indikation für eine Schrittmachertherapie ist heute nicht nur alleine auf EKG-Befunden basierend, sondern die Symptome des Patienten sollten vielmehr mit pathologischen EKG-Befunden in Verbindung gebracht werden können (19, 88).

Studien, die den Einfluss von Reimplantationsstrategien und Reimplantationsraten auf die Mortalität der Patienten untersucht haben sind selten (35, 85, 87).

In der vorliegenden Studie wurde bei einem Drittel der Patienten kein neues Device implantiert, somit war die Reimplantationsrate ähnlich zu vorherigen Studien (35, 58).

Die in der vorliegenden Studie beobachtete reduzierte Mortalität bei Patienten mit Implantation eines neuen Devices nach Devicerevision und -explantation, lässt sich aber höchwahrscheinlich auf eine Survivor bias zurückführen. Viele der Patienten ohne Reimplantation starben früh an Sepsis oder Multiorganversagen. Patienten, bei denen eine erneute Implantation eines Devices erwogen wird sollten nach aktuellen Guidelines keine Zeichen einer Blutstrominfektion mehr bieten (28, 30, 32). Deshalb waren viele Patienten, die an Komplikationen der Device-Infektion verstarben, zu krank um vor ihrem Tod für eine Reimplantation eines neuen Devices in Frage zu kommen. Auf eine Reimplantation zu verzichten zeigte sich in unserer Analyse dementsprechend nicht als ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität. Die Reimplantation eines neuen Devices scheint ein sicheres Verfahren zu sein, dennoch birgt sie auch ein wesentliches Risiko für eine Reinfektion (82, 89, 90) und andere potenzielle Device-Komplikationen (21, 91, 92). Deshalb sollte die fortlaufende Indikation für eine Devicetherapie immer kritisch geprüft werden. In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus Deutschland zeigte sich, dass nach Device-Explantation bei 302 Patienten mit Infektion überraschenderweise nur 40,7% der Patienten die Indikation für die Implantation desselben CIEDs erfüllten und dass 22,5% ein anderes Device benötigten. Der Rest (36,8%) erfüllte keine Indikation mehr für eine Devicetherapie. Interessanterweise zeigte sich in dieser Studie auch, dass nach Durchsicht aller Krankenakten in ca. 10 % der Fälle nie eine Indikation für eine Devicetherapie bestand.

In Deutschland werden im weltweiten Vergleich bezogen auf die Einwohnerzahl mit am meisten CIEDs implantiert (93). Einige der Patienten der oben genannten Studie wurden wohl übertherapiert und es hätte Ihnen eine schwere und teilweise lebensgefährliche Device-Komplikation erspart bleiben können, wenn man die Indikation zur Devicetherapie zurückhaltender gestellt hätte.

Bezüglich des Zeitpunktes der Reimplantation gibt es keine klaren Empfehlungen (28, 32). Präprozedurales Fieber ist ein bekannter Risikofaktor für Device-Infektionen (23). Deshalb sollten Blutkulturen für mindestens 72 h nach Explantation negativ sein, bevor man ein neues Device implantiert. In Fällen mit Nachweis einer Klappenbeteiligung nach Sondenexplantation sollte die Implantation eines neuen Devices für mindestens 14 Tage aufgeschoben werden (32, 35). Die mittlere Zeit zwischen Explantation und Reimplantation war in der hier untersuchten Patientenkohorte 17 Tage. In dieser Analyse hatten Patienten, die nach 30 Tagen und einem Jahr verstorben sind im Trend eine kürzere Zeitspanne zwischen Explantation und Reimplantation als Patienten die in diesem Zeitraum noch am Leben waren (6 vs. 17 Tage respektive 14 vs. 18 Tage, s. Tabelle 9, S. 54), was sich aber als statistisch nicht signifikant erwies. Auch die Arbeitsgruppe von Boyle et al., die sich speziell dieser Fragestellung widmete konnten keinen signifikanten Einfluss des Zeitpunktes der Reimplantation auf Morbiditäts- und Reinfektionsraten nachweisen (89). Wenn auch in Ihrer Analyse zumindest rein numerisch mehr Patienten starben die am selben Tag reimplantiert wurden (17,4%) als nach 1-7 Tagen (6,8%) oder nach 8-14 Tagen (10,3%). Umgekehrt kann es allerdings auch zu gefährlichen Rhythmusstörungen kommen, wenn ein Device nicht zeitnah reimplantiert wird, die dann im schlimmsten Fall zu langsam detektiert und behandelt werden. Auch in der vorliegenden Studie kam es aufgrund einer fehlenden Behandlung von Herzrhythmusstörungen nach Device Explantation

(Herzrhythmusstörungen welche bei vorhandenem Device behandelt worden wären) zu mindestens einem Todesfall.

Im Endeffekt bleibt es oft eine sorgfältige Einzelfallentscheidung, welche Patienten von einer frühen Reimplantation profitieren und welche dadurch im Vergleich zum Benefit, zu hohen Risiken ausgesetzt sind.

4.7. Einfluss von präoperativen Laborwerten auf die Mortalität

Mit der Absicht Faktoren zu finden, die eine Stratifizierung des Mortalitätsrisikos erlauben, wurden die präoperativen Laborwerte in der vorliegenden Kohorte analysiert.

Das präoperative Vorhandensein einer Anämie zeigte in der univariablen Analyse und in der Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve eine signifikant erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit CIED-Infektion (siehe Tabelle 10, S. 55 und Abbildung 11 D, S. 57). In inflammatorischen Krankheiten kann die Aktivierung von Immuneffektorzellen auf verschiedenen Wegen zu einer Verminderung der Eisenverfügbarkeit für Erythrozyten führen, aber auch die Lebensdauer von Erythrozyten und die Erythropoese reduzieren, was alles letztendlich zur Ausbildung einer Anämie führt (94). Eisen ist essentiell für die Proliferation von Bakterien, so dass die verminderte Eisenverfügbarkeit als ein Abwehrmechanismus in bakteriellen Infekten gesehen werden kann. Man könnte deshalb postulieren, dass die erhöhte Präsenz von Anämien bei Patienten, die nach einem Jahr verstorben sind, mehr ein Indikator für eine ausgeprägte Infektion ist, als das Ergebnis eines kausalen Zusammenhangs. Eine Anämie wurde ferner in der Literatur häufig mit Gebrechlichkeit assoziiert (95, 96), so dass das Vorhandensein

einer Anämie auch ein Confounder sein könnte, wobei die Gebrechlichkeit der Patienten die Ursache für die erhöhte Mortalität in der Patientensubgruppe mit Anämie wäre.

Analog wurde eine niedrige Plättchenzahl (präoperativer Wert) in Patienten mit einem reduzierten Überleben nach einem Jahr (siehe Abbildung 11 C, S. 57) festgestellt. Patienten mit einer Plättchenzahl unter $150 \times 10^9/L$ hatten dabei eine Odds ratio von 2,3 für Tod innerhalb eines Jahres nach Behandlung. Blutplättchen wiederum wurden als „integrale Bestandteile im inflammatorischen Prozess und der Immunabwehr“ identifiziert (97), so dass eine Thrombozytopenie mehr ein Motor des reduzierten Überlebens als nur ein Surrogatmarker dessen sein könnte. Sullam et al. war es möglich zu demonstrieren, dass die Induktion einer Thrombozytopenie in Hasen mit Endokarditis zu einer höheren Bakteriendichte in Vegetationen führt (98), was suggeriert, dass eine reduzierte Plättchenzahl einen direkten negativen Einfluss auf die Schwere und das Ausmaß der Infektion haben könnte. Die Thrombozytopenie ist bereits ein bekannter Risikofaktor für Patienten mit Klappenendokarditis. Die Autoren Sy et al. zeigten, dass Thrombozytopenie bei Klinikaufnahme von Patienten mit Endokarditis mit einer ähnlichen Odds ratio für Mortalität (2,5) wie in der vorliegenden Studie vergesellschaftet war. Eine Thrombozytopenie am Tag 8 nach Aufnahme war sogar mit einer Odds ratio von 5,1 assoziiert. Die Autoren postulierten, dass eine Thrombozytopenie an Tag 8 ein Marker für eine verminderte Wirtsantwort auf Sepsis darstellt (99). Deharo et al. beschrieben ebenfalls die Thrombozytopenie als unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität bei einem Kollektiv mit kardialen Device-Infektionen (60). Ob das Vorhandensein einer Thrombozytopenie hauptsächlich eine verminderte Wirtsantwort auf Sepsis ist, oder ob sie eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und im Verlauf einer Device-assoziierten Endokarditis spielt, muss in

Zukunft noch geklärt werden. Insgesamt ist der Zusammenhang zwischen einer Thrombozytopenie und inflammatorischen Erkrankungen einschließlich Endokarditis leider noch nicht vollständig verstanden.

4.8. Ausblick (offene Fragen und Anregungen für weitere Studien)

Bezüglich Komplikationen nach Sondenextraktion traten in der ELECTRa-Studie 1/3 der Major-Komplikationen erst postoperativ auf. Unabhängig davon treten weitere nicht nach dem HRS Consensus statement erfasste Komplikationen wie eine katecholaminpflichtige Hypotonie nach LV-Sondenextraktion (low-output-Syndrom) auch häufig erst etwas zeitverzögert auf. Die Autoren empfehlen eine Nachverfolgung der Patienten mit einem fähigen multidisziplinär aufgestellten Team um mögliche Komplikationen auch postoperativ sicher erfassen zu können ohne jedoch eine Empfehlung für eine stationäre Nachbeobachtungszeit nach Revision zu geben (77). Weitere Studien, die das zeitliche Auftreten von Komplikationen nach Sondenextraktionen adressieren, sind notwendig um eine sinnvolle risikoadaptierte Nachbeobachtungszeit nach Sondenextraktion festzulegen.

Schrittmachertaschenhämatome nach Revision sind die in dieser Studie mit Abstand häufigste Komplikation. Hier sind weitere Studien in Zukunft notwendig, die das optimale perioperative Management bei Patienten mit einer oralen Antikoagulation in dieser Konstellation adressieren. Auch der Zeitpunkt von sanierungsbedürftigen Schrittmachertaschenhämatomen oder transfusionspflichtigen Anämien nach einer operativen Revision sollte in diesem Zusammenhang untersucht werden, um festzulegen, wie lange die stationäre Nachbeobachtungszeit nach einer

Sondenextraktion sein sollte, um auch solche Minor-Komplikationen sicher zu erfassen.

Der Zeitpunkt der Reimplantation nach erfolgreicher operativer Sanierung der infizierten Devices scheint einen Einfluss auf die Prognose der Patienten zu haben, wenn auch in unserer Analyse kein statistischer Zusammenhang hergestellt werden konnte. Weitere Studien bezüglich des Timings von Reimplantationsstrategien, aber auch bezüglich der Auswahl des reimplantierten Devices sind dringend empfehlenswert. In diesem Kontext werden auch neue Devices wie sondenlose Schrittmacher oder subkutane Defibrillatoren eine zunehmende Rolle spielen, da sie auch bei Patienten mit einem hohem Infektionsrisiko mit einer geringeren Rate an systemischen Infektionen im Fall der sICDs (100, 101) und der Gesamtinfektionsrate im Falle der sondenlosen Schrittmacher vergesellschaftet sind (102).

In den letzten Jahren wurde aus der Grundlagenforschung immer mehr bekannt, dass Thrombozyten neben der Blutgerinnung auch an pathophysiologischen Vorgängen bei der Immunabwehr beteiligt sind. Die Erforschung dieser pathophysiologischen Vorgänge könnte in weiterer Zukunft ein modifizierbarer Faktor in der Infekt- und Sepsisbehandlung darstellen. Eine klinische Studie zur Thrombozytopenie-Korrektur in der Sepsis durch Thrombopoetin mit dem Ziel der Beeinflussung der Mortalität der Patienten wird gerade durchgeführt und die Ergebnisse mit Spannung erwartet (103). Da Sepsis als unabhängiger Faktor für die Prognose bei Device-Infektionen in der vorliegenden Studie nicht untersucht worden ist könnte es auch sein, dass eine Thrombozytopenie, genauso wie positive Blutkulturen, mehr ein Marker einer schweren Endokarditis mit septischem Verlauf sind als deren Ursache. Aufgrund sich ändernder Sepsis-Definitionen in den letzten Jahren sollte dies in einem prospektiven Design in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

5. Limitationen

Limitationen der vorliegenden Studie sind erstens ihr Format (monozentrisches Patientenkollektiv, retrospektive Untersuchung) und zweitens das große Zeitfenster der Studie. Da Patienten aus über einer Dekade klinischer Praxis in die untersuchte Patientenkohorte mitaufgenommen wurden haben die Behandlungsstrategien abhängig vom Zeitpunkt der Behandlung teilweise variiert. Die Behandlungsstrategien wurden immer gemäß den aktuellen Leitlinien angepasst.

Erst seit dem HRS Expert Consensus von 2009 wurde bei einer isolierten Tascheninfektion die Komplettextraktion des gesamten Sondenmaterials mit einem hohen Evidenzgrad empfohlen (81), weshalb auch in der vorliegenden Studie insbesondere in dem Zeitraum 2001-2009 eine bestimmte Anzahl an Patienten nicht mit einer Komplettextraktion behandelt worden sind.

Wie bereits in der Diskussion beschrieben konnten auch bestimmte Variablen mit wechselnden Definitionen über die Zeit (wie Sepsis) nicht als unabhängige Variable für Mortalität untersucht werden.

Die vorliegende Studie ist auf ein monozentrisches großes Kollektiv eines großen Krankenhauses der Maximalversorgung mit spezialisierten Abteilungen für Kardiologie und Herzchirurgie limitiert. Ihre Ergebnisse können deshalb nicht ohne Weiteres auf andere Krankenhäuser der Grund- oder Regelversorgung übertragen werden.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung über kardiale elektronische Device-Infektionen mit besonderem Augenmerk auf die Mortalität und Risikofaktoren für die Mortalität, ist eine der ausführlichsten und umfassendsten Analysen auf diesem Gebiet, die bisher durchgeführt worden ist und die erste so umfassende an einem deutschen Patientenkollektiv. Sie dokumentiert sowohl die hohe Mortalität von systemischen Infektionen im Vergleich zu isolierten Tascheninfektionen, als auch die Risikofaktoren für Sterblichkeit in univariabler und multivariabler Analyse. Ferner liefert sie wichtige Informationen bezüglich der Komplikationsrate bei Sondenextraktionen sowie des Keimspektrums bei Patienten mit Device-Infektionen.

Es war möglich, die bereits bekannte hohe Mortalität, die mit diesem Krankheitsbild assoziiert ist, erstmals an einem deutschen Kollektiv zu demonstrieren. Wesentliche Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität konnten identifiziert werden. Hieraus kann die Empfehlung abgeleitet werden eine kritische Evaluation der Krankengeschichte und der präoperativen Laborwerte bei Patienten mit CIED-Infektionen durchzuführen. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Thrombozytopenie sollten als Hochrisikopatienten eingestuft werden und mit größter Vorsicht behandelt werden. Die Rolle von Plättchen in der Immunantwort erfordert weitere präklinische wie auch klinische Forschung, da diese bei der Immunität und bei der Wirtsantwort auf Sepsis einen Einfluss auf zukünftige therapeutische Strategien haben könnte. Wenn auch die gefundenen Risikofaktoren für Mortalität zum jetzigen Zeitpunkt nur bedingt modifizierbar sind, sollten Patienten mit vermuteten und bestätigten Device-Infektionen und einem der hier gefundenen Prädiktoren frühzeitig auf eine Intensivstation aufgenommen werden und einer Sepsisbehandlung nach den aktuellen

Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign (76) zugeführt werden, in der die Auswahl und zeitgerechte Einleitung der richtigen antibiotischen Therapie sowie die frühzeitige Infektfokussanierung mit Komplettextraktion des Aggregates und des gesamten Sondenmaterials im Mittelpunkt der Therapie stehen sollte.

Die hier erhobenen Daten belegen, dass das aktuelle operative Vorgehen mit primär endovenöser Sondenextraktion ein etabliertes Verfahren ist, das nur in selten Fällen auf ein offen chirurgisches Vorgehen eskaliert werden muss um eine erfolgreiche Sondenextraktion zu erreichen. Komplikationen der Sondenextraktion sind zwar häufig, aber insgesamt selten schwer und können in erfahrenen Zentren, wie der Herzchirurgischen Klinik der LMU, praktisch immer adäquat behandelt werden. Taschenhämatome waren in der vorliegenden Studie die häufigste Komplikation nach operativer Infektsanierung. Neben den in der Konsenserklärung der Heart Rhythm Society aufgeführten Komplikationen, sollte in Zukunft mehr Augenmerk auf nicht unmittelbar prozedural bedingte Komplikationen wie ein low-output-Syndrom nach CRT-Explantation, Reinfektionen oder Komplikationen durch Antibiotikanebenwirkungen gelegt werden. Welche stationäre Nachbeobachtungszeit mindestens nach einer Sondenextraktion gewählt werden sollte, um auch solche Komplikationen sicher zu erfassen, sollte in künftigen Studien noch geklärt werden.

Diese ist ferner die erste in Deutschland durchgeführte Studie, die Daten bezüglich mikrobiologischer Ergebnisse bei CIED-Infektionen unter Berücksichtigung der Resistenzlage von Koagulase-positiven und Koagulase-negativen Staphylokokken im zeitlichen Verlauf liefert. Der hier dargestellte Trend mit einem deutlichen Anstieg der Oxacillin-Resistenzen von Koagulase-negativen Staphylokokken kann hilfreich sein bei der Wahl der korrekten empirischen antimikrobiellen Therapie.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Verteilung der führenden Schrittmacherindikationen in Deutschland 2016	13
Tabelle 2	Verteilung der führenden Indikationen zur ICD Therapie in Deutschland 2016	14
Tabelle 3	Symptome bei CIED-Infektionen	42
Tabelle 4	Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik je nach untersuchtem Material	44
Tabelle 5	Lokaler Keimnachweis	46
Tabelle 6	Polymikrobielle Infektionen	49
Tabelle 7	Demographische Charakteristika der Patienten mit CIED-Infektion bezogen auf die 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität nach Device-Explantation	52
Tabelle 8	Device- und Infektionstyp-bezogene Charakteristika von Patienten mit CIED-Infektion bezogen auf die 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität nach Device-Explantation	53
Tabelle 9	Prozedur-bezogene Charakteristika von Patienten mit CIED- Infektion bezogen auf die 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität nach Device-Explantation	54
Tabelle 10	Präoperative Laborwerte bezogen auf die 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität nach Device-Explantation	55
Tabelle 11	Prädiktoren für Mortalität nach multivariabler Analyse.....	59
Tabelle 12	Vergleich verschiedener Studienparameter aus unserer Studie mit Parametern anderer Studien.....	63

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Tascheninfektion	20
Abbildung 2 Modifizierte Duke-Kriterien nach ESC Guideline 2015*	23
Abbildung 3 Sondenendokarditis in der transösophagealen Echokardiographie	25
Abbildung 4 Zeitliches Auftreten einer Infektion	43
Abbildung 5 Keimspektrum der positiven Blutkulturen	45
Abbildung 6 Positiver Keimnachweis je nach Zeitraum in der die Operation stattfand	46
Abbildung 7 Keimspektrum der lokalen Abstriche (Wund- und Sondenabstriche)	47
Abbildung 8 Resistenzen bei Koagulase-negativen Staphylokokken in zeitlichen Verlauf	50
Abbildung 9 Gesamtüberleben nach operativer Therapie einer CIED-Infektion	51
Abbildung 10 Überlebenszeitkurve abhängig vom Infektionstyp und Vorerkrankungen	56
Abbildung 11 Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von präoperativen Laborwerten	57
Abbildung 12 Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom Keim der Blutkultur	58
Abbildung 13 Komplikationen bei Sondenextraktion*	60

9. Literaturverzeichnis

1. Raatikainen MJ, Arnar DO, Merkely B, Camm AJ, Hindricks G. Access to and clinical use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2016 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2016;18 Suppl 3:iii1-iii79.
2. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(10):1001-6.
3. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Continued rise in rates of cardiovascular implantable electronic device infections in the United States: temporal trends and causative insights. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(4):414-9.
4. Sridhar AR, Lavu M, Yarlagadda V, Reddy M, Gunda S, Afzal R, et al. Cardiac Implantable Electronic Device-Related Infection and Extraction Trends in the U.S. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2017;40(3):286-93.
5. MC L. Cardiac Disease in Relation to Anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 1930;9:145-150.
6. Zoll PM. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *The New England journal of medicine*. 1952;247(20):768-71.
7. Lillehei CW, Gott VL, Hodges PC, Jr., Long DM, Bakken EE. Transistor pacemaker for treatment of complete atrioventricular dissociation. *Journal of the American Medical Association*. 1960;172:2006-10.
8. Chardack WM, Gage AA, Greatbatch W. A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery*. 1960;48:643-54.
9. Senning A. Problems in the use of pacemakers. *The Journal of cardiovascular surgery*. 1964;5:651-6.
10. Parsonnet V. Permanent transvenous pacing in 1962. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1978;1(2):265-8.
11. Lagergren H, Johansson L. Intracardiac stimulation for complete heart block. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1963;125:562-6.
12. Greatbatch W, Holmes CF. History of implantable devices. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*. 1991;10(3):38-41.
13. Markewitz A. [Annual Report 2016 of the German Pacemaker and Defibrillator-Register. Part 1: Pacemaker : Working Group on Pacemaker and Defibrillators at the IQTIG-Institute for quality assurance and transparency in healthcare]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2019;30(1):102-16.
14. Klein HU, Inama G. Implantable defibrillators: 30 years of history. *Giornale italiano di cardiologia (2006)*. 2010;11(10 Suppl 1):48s-52s.
15. van Welsenes GH, Borleffs CJ, van Rees JB, Atary JZ, Thijssen J, van der Wall EE, et al. Improvements in 25 Years of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2011;19(1):24-30.

16. Markewitz A. [Annual Report 2016 of the German Pacemaker and Defibrillator-Register. Part 2: Implantable cardioverter defibrillators (ICD) : Workin Group on Pacemaker and Defibrillators at the at the IQTIG-Institute for quality assurance and transparency in healthcare]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2018.
17. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 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). *Europace.* 2015;17(11):1601-87.
18. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *American heart journal.* 2006;152(1):155.e1-7.
19. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 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). *European heart journal.* 2013;34(29):2281-329.
20. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine.* 2004;350(21):2140-50.
21. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jorgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *European heart journal.* 2014;35(18):1186-94.
22. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation.* 2010;122(16):1553-61.
23. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2015;17(5):767-77.
24. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;45(2):166-73.
25. Prutkin JM, Reynolds MR, Bao H, Curtis JP, Al-Khatib SM, Aggarwal S, et al. Rates of and factors associated with infection in 200 909 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation.* 2014;130(13):1037-43.
26. Deckx S, Marynissen T, Rega F, Ector J, Nuyens D, Heidbuchel H, et al. Predictors of 30-day and 1-year mortality after transvenous lead extraction: a single-centre experience. *Europace.* 2014;16(8):1218-25.
27. Doring M, Richter S, Hindricks G. The Diagnosis and Treatment of Pacemaker-Associated Infection. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(26):445-52.
28. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart rhythm.* 2017;14(12):e503-e51.

29. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 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*. 2015;36(44):3075-128.
30. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(2):325-59.
31. Lennerz C, Vrazic H, Haller B, Braun S, Petzold T, Ott I, et al. Biomarker-based diagnosis of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator pocket infections: A prospective, multicentre, case-control evaluation. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172384.
32. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 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). *European heart journal*. 2015;36(44):3075-128.
33. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace*. 2020;22(4):515-49.
34. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation*. 1997;95(8):2098-107.
35. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(18):1851-9.
36. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(2):325-59.
37. Ludwig S, Theis C, Brown B, Witthohn A, Lux W, Goette A. Incidence and costs of cardiac device infections: retrospective analysis using German health claims data. *Journal of comparative effectiveness research*. 2018;7(5):483-92.
38. Johansen JB, Jorgensen OD, Moller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in

a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *European heart journal*. 2011;32(8):991-8.

39. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007;116(12):1349-55.

40. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(1):29-34.

41. Landolina M, Gasparini M, Lunati M, Iacopino S, Boriani G, Bonanno C, et al. Long-term complications related to biventricular defibrillator implantation: rate of surgical revisions and impact on survival: insights from the Italian Clinical Service Database. *Circulation*. 2011;123(22):2526-35.

42. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, van der Bom JG, Bernards A, van de Velde ET, et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart*. 2009;95(9):715-20.

43. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahm AD, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *The New England journal of medicine*. 2013;368(22):2084-93.

44. Essebag V, Verma A, Healey JS, Krahm AD, Kalfon E, Coutu B, et al. Clinically Significant Pocket Hematoma Increases Long-Term Risk of Device Infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(11):1300-8.

45. Uslan DZ, Gleva MJ, Warren DK, Mela T, Chung MK, Gottipaty V, et al. Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: results from the REPLACE Registry. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012;35(1):81-7.

46. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, Bara C, Oswald H, Klein G, et al. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;142(6):1482-90.

47. Athan E, Chu VH, Tattevin P, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *Jama*. 2012;307(16):1727-35.

48. Lee DH, Gracely EJ, Aleem SY, Kutalek SP, Vielemeyer O. Differences of Mortality Rates between Pocket and Nonpocket Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2015;38(12):1456-63.

49. Ahmed FZ, Fullwood C, Zaman M, Qamruddin A, Cunningham C, Mamas MA, et al. Cardiac implantable electronic device (CIED) infections are expensive and associated with prolonged hospitalisation: UK Retrospective Observational Study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0206611.

50. Eby EL, Bengtson LGS, Johnson MP, Burton ML, Hinnenthal J. Economic impact of cardiac implantable electronic device infections: cost analysis at one year in a large U.S. health insurer. *Journal of medical economics*. 2020;23(7):698-705.

51. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart rhythm*. 2010;7(8):1043-7.

52. R Development Core Team RfSC: A language and environment for statistical computing [pp.]. Vienna, Austria [Available from: <https://www.r-project.org/>].

53. Fox J. Rcmdr: R Commander [pp.]. URL [Available from: <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Misc/Rcmdr/>].
54. Therneau T. A Package for Survival Analysis in S version 2.38 URL [Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/index.html>].
55. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis New York Springer Verlag URL [Available from: <https://ggplot2.tidyverse.org/>].
56. Kassambra A. survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2' [pp.]. [Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/survminer/index.html>].
57. Gould J, Klis M, Porter B, Sidhu BS, Sieniewicz BJ, Williams SE, et al. Predictors of mortality and outcomes in transvenous lead extraction for systemic and local infection cohorts. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2019;42(1):73-84.
58. Le KY, Sohail MR, Friedman PA, Uslan DZ, Cha SS, Hayes DL, et al. Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Heart rhythm*. 2011;8(11):1678-85.
59. Habib A, Le KY, Baddour LM, Friedman PA, Hayes DL, Lohse CM, et al. Predictors of mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *The American journal of cardiology*. 2013;111(6):874-9.
60. Deharo JC, Quatre A, Mancini J, Khairy P, Le Dolley Y, Casalta JP, et al. Long-term outcomes following infection of cardiac implantable electronic devices: a prospective matched cohort study. *Heart*. 2012;98(9):724-31.
61. Tarakji KG, Wazni OM, Harb S, Hsu A, Saliba W, Wilkoff BL. Risk factors for 1-year mortality among patients with cardiac implantable electronic device infection undergoing transvenous lead extraction: the impact of the infection type and the presence of vegetation on survival. *Europace*. 2014;16(10):1490-5.
62. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(3):259-72.
63. Polewczyk A, Jachec W, Tomaszewski A, Brzozowski W, Czajkowski M, Opolski G, et al. Lead-related infective endocarditis: Factors influencing early and long-term survival in patients undergoing transvenous lead extraction. *Heart rhythm*. 2017;14(1):43-9.
64. Aldman MH, Rasmussen M, Olaison L, Pählman LI. Endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis*-a retrospective national registry-based study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020.
65. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clinical microbiology reviews*. 2014;27(4):870-926.
66. Bongiorni MG, Tascini C, Tagliaferri E, Di Cori A, Soldati E, Leonildi A, et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace*. 2012;14(9):1334-9.
67. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Jr., Kuniholm EF, Fowler VG, Jr., Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*. 2004;109(14):1745-9.
68. Fukunaga M, Goya M, Nagashima M, Hiroshima K, Yamada T, An Y, et al. Identification of causative organism in cardiac implantable electronic device infections. *Journal of cardiology*. 2017;70(5):411-5.
69. Hussein AA, Baghdy Y, Wazni OM, Brunner MP, Kabbach G, Shao M, et al. Microbiology of Cardiac Implantable Electronic Device Infections. *JACC Clinical electrophysiology*. 2016;2(4):498-505.

70. Tascini C, Bongiorno MG, Di Cori A, Di Paolo A, Polidori M, Tagliaferri E, et al. Cardiovascular implantable electronic device endocarditis treated with daptomycin with or without transvenous removal. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2012;41(6):e24-30.
71. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, et al. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(3):347-54.
72. Kennergren C, Bjurman C, Wiklund R, Gabel J. A single-centre experience of over one thousand lead extractions. *Europace*. 2009;11(5):612-7.
73. Kempa M, Budrejko S, Piepiorka M, Rogowski J, Raczak G, Kozłowski D. Safety and effectiveness of transvenous extraction of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator leads in patients under or over 80 years of age. *Kardiologia polska*. 2013;71(2):130-5.
74. Ishani A, Collins AJ, Herzog CA, Foley RN. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS Wave 2 study. *Kidney international*. 2005;68(1):311-8.
75. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney international*. 2000;58(4):1758-64.
76. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-77.
77. Bongiorno MG, Kennergren C, Butter C, Deharo JC, Kutarski A, Rinaldi CA, et al. The European Lead Extraction ConTRolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) Registry of Transvenous Lead Extraction Outcomes. *European heart journal*. 2017;38(40):2995-3005.
78. Zucchelli G, Di Cori A, Segreti L, Laroche C, Blomstrom-Lundqvist C, Kutarski A, et al. Major cardiac and vascular complications after transvenous lead extraction: acute outcome and predictive factors from the ESC-EHRA ELECTRa (European Lead Extraction ConTRolled) registry. *Europace*. 2019;21(5):771-80.
79. Maytin M, Jones SO, Epstein LM. Long-term mortality after transvenous lead extraction. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(2):252-7.
80. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Ayala-Paredes F, Coutu B, Sumner GL, et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *European heart journal*. 2018;39(44):3973-9.
81. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorno MG, Carrillo RG, Crossley GH, 3rd, et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart rhythm*. 2009;6(7):1085-104.
82. Gomes S, Cranney G, Bennett M, Giles R. Lead Extraction for Treatment of Cardiac Device Infection: A 20-Year Single Centre Experience. *Heart, lung & circulation*. 2017;26(3):240-5.
83. Saeed O, Gupta A, Gross JN, Palma EC. Rate of cardiovascular implantable electronic device (CIED) re-extraction after recurrent infection. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2014;37(8):963-8.

84. Diemberger I, Biffi M, Lorenzetti S, Martignani C, Raffaelli E, Ziacchi M, et al. Predictors of long-term survival free from relapses after extraction of infected CIED. *Europace*. 2018;20(6):1018-27.
85. Doring M, Hienzsch L, Ebert M, Lucas J, Dagres N, Kuhl M, et al. Extraction of infected cardiac implantable electronic devices and the need for subsequent re-implantation. *Int J Cardiol*. 2019.
86. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.
87. Al-Hijji MA, Killu AM, Yousefian O, Hodge DO, Park JY, Hebsur S, et al. Outcomes of lead extraction without subsequent device reimplantation. *Europace*. 2017;19(9):1527-34.
88. Lyons KJ, Ezekowitz JA, Liang L, Heidenreich PA, Yancy CW, DeVore AD, et al. Impact of Current Versus Previous Cardiac Resynchronization Therapy Guidelines on the Proportion of Patients With Heart Failure Eligible for Therapy. *JACC Heart failure*. 2017;5(5):388-92.
89. Boyle TA, Uslan DZ, Prutkin JM, Greenspon AJ, Baddour LM, Danik SB, et al. Reimplantation and Repeat Infection After Cardiac-Implantable Electronic Device Infections: Experience From the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort) Database. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2017;10(3).
90. Regoli F, Bongiorno MG, Rordorf R, Santamaria M, Klersy C, Segreti L, et al. High recurrence of device-related adverse events following transvenous lead extraction procedure in patients with cardiac resynchronization devices. *European journal of heart failure*. 2016;18(10):1270-7.
91. Domagala S, Domagala M, Chyla J, Wojciechowska C, Janion M, Polewczyk A. Complications of electrotherapy - the dark side of treatment with cardiac implantable electronic devices. *Postepy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. 2018;14(1):15-25.
92. Cantillon DJ, Exner DV, Badie N, Davis K, Gu NY, Nabutovsky Y, et al. Complications and Health Care Costs Associated With Transvenous Cardiac Pacemakers in a Nationwide Assessment. *JACC Clinical electrophysiology*. 2017;3(11):1296-305.
93. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H, et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2017;19(suppl_2):ii1-ii90.
94. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50.
95. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2005;60(6):729-35.
96. Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, Manuel-Apolinar L, Cruz-Tesoro E, Rodríguez-Pérez JM, et al. Prevalence of anemia and its impact on the state of frailty in elderly people living in the community: SADEM study. *Annals of hematology*. 2014;93(12):2057-62.

97. Semple JW, Italiano JE, Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(4):264-74.
98. Sullam PM, Frank U, Yeaman MR, Täuber MG, Bayer AS, Chambers HF. Effect of thrombocytopenia on the early course of streptococcal endocarditis. *The Journal of infectious diseases*. 1993;168(4):910-4.
99. Sy RW, Chawantanpipat C, Richmond DR, Kritharides L. Thrombocytopenia and mortality in infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1824-5.
100. Brouwer TF, Yilmaz D, Lindeboom R, Buiten MS, Olde Nordkamp LR, Schalij MJ, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Subcutaneous Versus Transvenous Implantable Defibrillator Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(19):2047-55.
101. Viani S, Migliore F, Tola G, Pisano ECL, Russo AD, Luzzi G, et al. Use and outcomes of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (ICD) after transvenous ICD extraction: An analysis of current clinical practice and a comparison with transvenous ICD reimplantation. *Heart rhythm*. 2019;16(4):564-71.
102. El-Chami MF, Bonner M, Holbrook R, Stromberg K, Mayotte J, Molan A, et al. Leadless Pacemakers Reduce Risk of Device Related Infection: Review of The Potential Mechanisms. *Heart rhythm*. 2020.
103. Zhou Z, Feng T, Xie Y, Huang P, Xie H, Tian R, et al. The effect of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) on sepsis patients with acute severe thrombocytopenia: a study protocol for a multicentre randomised controlled trial (RESCUE trial). *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):780.

10. Danksagung

Meinen Eltern Monika und Michael Ehrenfeld danke ich an dieser Stelle für ihre moralische Unterstützung und bin dankbar für ihre Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.