

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin Mainz

Wirksamkeit eines Gentamicinschwamms zur Reduktion von Geräteinfektionen nach ICD-
Aggregatwechsel und ICD-Revisionseingriffen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Babak Mousavi
aus Karaj

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Philipp Drees

Tag der Promotion: 25.02.2026

Namensnennung (CC-BY-4.0)

Diese Arbeit widme ich meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Grundlagen zum ICD.....	5
1.2 Geschichte der ICD-Therapie	6
2 Literaturdiskussion	7
2.1 Indikationen der ICD-Therapie.....	7
2.1.1 Primärprophylaktische ICD-Indikation	7
2.1.2 Sekundärprophylaktische ICD-Implantation.....	9
2.2 Komplikationen einer ICD-Therapie	10
2.3 Infektionen	11
2.3.1 Inzidenz der CIED-Infektionen	11
2.3.2 Risikofaktoren.....	13
2.3.3 Risikostratifikation	17
2.3.4 Pathogenese	21
2.3.5 Mikrobiologie	22
2.3.6 Klinische Präsentation und Diagnostik.....	22
2.3.7 Therapie	26
2.4 Prävention der CIED-Infektion.....	28
2.4.1 Patientenauswahl und patientenbezogene Faktoren	28
2.4.2 Perioperative Maßnahmen	28
2.4.3 Postoperative Maßnahmen	34
2.4.4 Antibakterielle Hülle zur Infektionsprävention	34
2.5 Ziel der Arbeit.....	38
3 Material und Methoden	40
3.1 ICD-Register Klinikum Ludwigshafen.....	40
3.2 Datenerfassung und Analyse	41
3.3 Studiendesign	42

3.4	Studienpopulation.....	42
3.5	Präoperative Vorbereitung und Infektionsprophylaxe.....	42
3.6	Hautvorbereitung und operatives Vorgehen.....	43
3.7	Nachbeobachtung.....	44
3.8	Primärer Endpunkt.....	44
3.9	Gentamicinschwamm	45
	3.9.1 Pharmakodynamische Eigenschaften.....	46
	3.9.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.....	46
3.10	Statistische Analyse	47
	3.10.1 Analyse kategorialer Merkmale und Gruppenvergleiche.....	47
	3.10.2 Vergleich stetiger Merkmale	47
	3.10.3 Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier-Analyse).....	48
	3.10.4 Multivariate Analyse zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren ...	48
4	Ergebnisse.....	49
4.1	Einleitung der Ergebnisse	49
4.2	Patientencharakteristika in beiden Gruppen.....	50
	4.2.1 Demografische und klinische Charakteristika.....	50
	4.2.2 Eingriffsbezogene Merkmale.....	57
	4.2.3 Intraoperative Abstriche.....	60
	4.2.4 Follow-up-Daten im Vergleich.....	61
4.3	CIED-Infektion: GCS- vs. Kontrollgruppe	62
4.4	Multivariate Analyse der CIED-Infektion.....	65
4.5	Mortalitätsanalyse	66
5	Diskussion.....	68
5.1	Infektionsraten und klinische Bedeutung.....	68
5.2	Ökonomische Bedeutung	68
5.3	Präventionsmaßnahmen.....	68
5.4	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	69
5.5	Unterschiede in Gruppencharakteristika und Einfluss auf das Infektionsrisiko	69
5.6	Mikrobiologische Befunde.....	72

5.6.1	Intraoperative Abstriche.....	72
5.6.2	Erregerspektrum bei manifesten Infektionen	74
5.7	Einordnung der GCS-Ergebnisse im Kontext der WRAP-IT-Studie	75
5.8	Einsatz des Gentamicin-Schwamms in früheren Studien zu CIED-Eingriffen ...	80
5.9	Potenzielle Nachteile des Gentamicin-Kollagen-Schwamms.....	81
5.10	Alternative und experimentelle Strategien zur Prävention von CIED-Infektionen 82	
5.11	Klinische Implikationen und zukünftige Perspektiven	84
5.12	Methodische Limitationen der Dissertation	85
6	Zusammenfassung.....	87
7	Literaturverzeichnis	89
8	Danksagung.....	99
9	Tabellarischer Lebenslauf	100

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Antitachykardes Pacing
CIED	Cardiac Implantable Electronic Device
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion
CRT-P	Kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacherfunktion
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
DRI	Device-Related Infection
ECM	Extrazelluläre Matrix
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	European Society of Cardiology
GCS	Gentamicin-Kollagen-Schwamm
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
IE	Infektiöse Endokarditis
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LMNA	Lamin A/C (Gen für kernständige Proteine)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus
MS-CoNS	Methicillin-sensitive koagulase-negative Staphylokokken
NICM	Nicht-ischämische Kardiomyopathie
NNT	Number needed to treat

NYHA	New York Heart Association
PADIT	Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial
PPM	Permanent Pacemaker
RI-AIAC	Registro Italiano delle Aritmie e Cardiostimulatori
SCD	Sudden Cardiac Death (plötzlicher Herztod)
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Spp. spp.)	Species pluralis (Mehrzahl von Arten einer Gattung, z. B. Staphylococcus spp.)
VF	Kammerflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WRAP-IT	Worldwide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PADIT-Risikoscore zur Einschätzung des Infektionsrisikos nach CIED-Implantation.....	18
Abbildung 2: Tascheninfektion mit typischen klinischen Zeichen wie Schwellung, Rötung und Überwärmung	23
Abbildung 3: Perforation des Aggregates durch die Haut bei fortgeschrittener Tascheninfektion	23
Abbildung 4: Große Vegetation an der ICD-Sonde in TEE bei systemischer CIED-Infektion mit Prolaps in den rechten Ventrikel (gelber Pfeil)	26
Abbildung 5: TYRX™-Hülle zur Infektionsprävention bei CIED-Implantaten	36
Abbildung 6: Hydratisierung der ECM-Hülle in Gentamicinlösung vor der CIED-Implantation	37
Abbildung 8: Umwicklung eines ICD-Aggregats mit Sulmycin Implant E	46
Abbildung 9: Verteilung der Patienten in GCS und Kontrollgruppe	49
Abbildung 10: Altersverteilung in beiden Gruppen	50
Abbildung 11: Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen	51
Abbildung 12: Verteilung der führenden kardialen Vorerkrankungen.....	54
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für die erste CIED-Infektion nach Implantation eines initialen ICD-Systems oder nach Sondenrevision/Systemupgrade.....	63
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtmortalität in der GCS- und Kontrollgruppe.....	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Risikofaktoren und Punktverteilung des PACE DRAP-Scores	20
Tabelle 2: Verteilung kardialer Grunderkrankungen in der GCS-Gruppe und der Kontrollgruppe	53
Tabelle 3: Demografische und klinische Charakteristika der Patient:innen in beiden Grupp	55
Tabelle 4: Eingriffsbezogene Merkmale der beiden Gruppen	59
Tabelle 5: Mikrobiologische Ergebnisse der intraoperativen Abstriche aus der Aggregattasche	61
Tabelle 6: Charakteristika der Patienten mit Geräteinfektion während der Nachbeobachtungszeit	63

1 Einleitung

1.1 Grundlagen zum ICD

Ein implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD) ist ein elektronisches Gerät, das kontinuierlich den ventrikulären Rhythmus überwacht und bei Bedarf therapeutische Maßnahmen wie die Abgabe eines Schocks einleitet, um Kammerflimmern (VF) oder schnelle ventrikuläre Tachykardien (VT) zu unterbrechen. Auf diese Weise reduzieren ICDs das Risiko eines plötzlichen Herztodes, der durch ventrikuläre Arrhythmien verursacht wird (1). Seit ihrer Einführung im Jahr 1980 haben sich ICDs durch zahlreiche technische Fortschritte über mehrere Generationen hinweg weiterentwickelt. Heute sind sie unverzichtbare Werkzeuge für das Management lebensbedrohlicher Arrhythmien und haben sich als effektive Maßnahme zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes etabliert. Zudem wurden ihre Anwendungen und Indikationen in den letzten zwei Jahrzehnten kontinuierlich erweitert (2).

Ein moderner ICD besteht aus zwei Hauptkomponenten: dem Aggregat und den Elektroden. Das Aggregat, das unter der Haut implantiert wird, enthält eine Batterie, die den ICD mit Energie für die Überwachung und Therapie versorgt. Ein Mikroprozessor analysiert kontinuierlich die Signale, die von den Elektroden übermittelt werden, und steuert bei Bedarf die Abgabe von Impulsen oder Defibrillationsschocks. Kondensatoren speichern die erforderliche Energie, die bei einem Schock abgegeben wird, um lebensbedrohliche Arrhythmien zu terminieren (3). Die Elektroden, die entweder transvenös im rechten Ventrikel oder subkutan platziert werden, verbinden das Aggregat mit dem Herzen. Transvenöse Elektroden ermöglichen die direkte Überwachung des Herzrhythmus und die gezielte Therapie. Subkutane Elektroden, die ohne Zugang zu den Venen unter der Haut implantiert werden, bieten eine weniger invasive Alternative und minimieren das Risiko von venösen Komplikationen. Zusätzlich zu ihrer Funktion bei der Erkennung von Arrhythmien und der Abgabe von Defibrillationsschocks können endovaskuläre ICDs antitachykardes Pacing (ATP) durchführen. Dabei werden schnelle elektrische Impulse abgegeben, die eine ventrikuläre Tachykardie in einen normalen Rhythmus überführen

können, ohne dass ein Schock erforderlich ist. Darüber hinaus verfügen sie über die Funktionen moderner Herzschrittmacher, um Bradyarrhythmien zu behandeln (1).

1.2 Geschichte der ICD-Therapie

Die Geschichte der implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren (ICDs) beginnt in den 1960er Jahren mit dem Kardiologen Michel Mirowski. Nach dem plötzlichen Herztod eines engen Freundes erkannte Mirowski die Notwendigkeit, eine tragbare Lösung zur Terminierung lebensbedrohlicher Arrhythmien zu entwickeln. Stationäre Defibrillatoren waren zu dieser Zeit die einzige Option, jedoch unpraktisch für Notfälle außerhalb des Krankenhauses. 1968 nahm Mirowski eine Stelle am Sinai Hospital in Baltimore an, wo er zusammen mit Morton Mower die Grundlagenforschung für den ICD vorantrieb (4, 5). Im Jahr 1980 wurde unter der Leitung von Mirowski und Mower der erste ICD implantiert. Diese abdominalen Geräte waren mit 280 Gramm vergleichsweise schwer und wurden in einer abdominalen Tasche platziert. Die Elektroden wurden durch den Thorax zum Herzen geführt, was die Eingriffe kompliziert und risikoreich machte (6).

In den 1990er Jahren leitete die Entwicklung transvenöser ICD-Systeme einen Wendepunkt ein. Mit dieser Technik war es möglich, Elektroden über große venöse Gefäße einzuführen, wodurch auf eine offene Thoraxchirurgie verzichtet werden konnte. Die neuen Geräte waren nicht nur kleiner, sondern auch einfacher zu implantieren, was die Patientenakzeptanz erhöhte. Gleichzeitig wurden technologische Fortschritte wie biphasische Schockwellen und antitachykardes Pacing (ATP) integriert, wodurch die Effektivität der ICDs verbessert wurde (7, 8).

2 Literaturdiskussion

2.1 Indikationen der ICD-Therapie

Das primäre Ziel der ICD-Therapie besteht darin, Patienten vor einem plötzlichen Herztod zu bewahren, indem lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien (wie ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern) frühzeitig erkannt und behandelt werden. Die Anwendungsbereiche der ICD-Therapie lassen sich in zwei Hauptkategorien unterteilen: Primärprophylaxe, um Patienten mit hohem Risiko für das erstmalige Auftreten solcher Rhythmusstörungen zu behandeln. Sekundärprophylaxe, um Patienten zu schützen, die bereits ein solches Ereignis überlebt haben. In den folgenden Abschnitten werden die spezifischen Indikationen sowie die zugrunde liegenden wissenschaftlichen Studien detailliert erläutert.

2.1.1 Primärprophylaktische ICD-Indikation

Die primärprophylaktische ICD-Indikation richtet sich an Personen, die aufgrund von Kammerflimmern oder ventrikulärer Tachykardie ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod aufweisen, jedoch noch kein solches Ereignis erlitten haben. Die wichtigsten Indikationen gemäß der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2022 umfassen:

Ischämische Kardiomyopathie

Die primärprophylaktische Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) wird gemäß der ESC-Leitlinien 2022 bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod empfohlen. Zu den Hauptindikationen zählen:

Personen mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 35 %, die trotz optimaler medikamentöser Therapie über mindestens drei Monate weiterbesteht, insbesondere bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz.

Personen mit einer LVEF bis zu 40 %, wenn zusätzlich nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien dokumentiert wurden und die Induzierbarkeit von ventrikulären Tachyarrhythmien im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung nachgewiesen wurde (9).

Die Evidenz für diese Empfehlungen basiert insbesondere auf zwei großen randomisierten Studien. Die MADIT-II-Studie zeigte, dass die ICD-Therapie das Risiko eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und einer LVEF $\leq 30\%$ um 31 % reduzierte. Diese Ergebnisse liefern spezifische Evidenz für die Wirksamkeit der ICD-Therapie bei Patienten mit postinfarktbedingter ischämischer Kardiomyopathie (10).

Ergänzend zeigte die SCD-HeFT-Studie, dass die ICD-Therapie die Gesamtmortalität bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II oder III) und einer LVEF $\leq 35\%$, unabhängig von der Ursache der Kardiomyopathie (ischämisch oder nicht-ischämisch), um 23 % reduzierte. Eine Subgruppenanalyse deutete darauf hin, dass der Überlebensvorteil sowohl bei Patienten mit ischämischer als auch nicht-ischämischer Kardiomyopathie vorhanden war, allerdings ohne isolierten Fokus auf Patienten mit rein ischämischer Kardiomyopathie (11).

Nicht-ischämische Kardiomyopathie

Die Ergebnisse der DANISH-Studie zeigen, dass eine ICD-Therapie bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie (NICM) nicht routinemäßig durchgeführt werden sollte. Zwar reduzierte die ICD-Implantation das Risiko für plötzlichen Herztod (SCD), jedoch zeigte sich kein signifikanter Vorteil in der Reduktion der Gesamtmortalität, insbesondere bei älteren Patienten. Jüngere Patienten (≤ 70 Jahre) profitierten hingegen stärker von der ICD-Therapie. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer individualisierten Risikostratifizierung, bei der zusätzliche Risikofaktoren wie Alter, Synkopen und Fibrose berücksichtigt werden (9, 12).

Der Nachweis von Fibrose in der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) durch Late Gadolinium Enhancement (LGE) ist ein starker Prädiktor für ventrikuläre Arrhythmien und SCD, auch bei LVEF $> 35\%$ (13).

Ungeklärte Synkopen deuten auf potenziell lebensbedrohliche Rhythmusstörungen hin. Die DANISH-Studie identifizierte Synkopen als starken Risikofaktor für SCD bei Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie (DCM) (12).

Mutationen im LMNA-Gen, das für die Lamin A/C-Proteine kodiert, sind mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod (SCD) verbunden (14).

Dokumentierte nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien in der Langzeit-EKG-Überwachung gelten als zusätzlicher Risikofaktor für maligne ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod.

Eine verlängerte QRS-Dauer (>120 ms) deutet auf eine ventrikuläre Dyssynchronie hin, die mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod einhergeht. Patienten mit verbreitertem QRS profitieren oft von einer Kombinationstherapie mit einem CRT-D (kardiale Resynchronisationstherapie und ICD) (9).

Hypertrophe Kardiomyopathie

Eine ICD-Implantation wird bei Personen empfohlen, deren geschätztes 5-Jahres-Risiko für einen plötzlichen Herztod 6 % oder höher beträgt. Zu den Risikofaktoren zählen signifikante Fibrose (über 15 % der linksventrikulären Masse) oder das Vorhandensein von Apikalaneurysmen (9).

Hereditäre Erkrankungen

Personen mit erblich bedingten elektrischen Erkrankungen, wie dem Long-QT-Syndrom, dem Brugada-Syndrom oder der katecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardie, profitieren von einer ICD-Implantation, insbesondere nach dokumentierten Arrhythmien oder Synkopen (9).

Spezielle Indikationen

Ein ICD kann auch bei Personen mit entzündlichen oder genetisch bedingten Herzerkrankungen indiziert sein, darunter:

Personen mit kardialer Sarkoidose oder chronischer Myokarditis und einer Ejektionsfraktion von 35 % oder weniger.

Personen mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie und dokumentierten ventrikulären Tachykardien oder anderen Risikofaktoren.

Personen mit operierten angeborenen Herzfehlern, wie der Fallot-Tetralogie, die ventrikuläre Arrhythmien entwickelt haben (9).

2.1.2 Sekundärprophylaktische ICD-Implantation

Laut den ESC-Leitlinien (2022) wird ein ICD für Patienten nach überlebtem Kammerflimmern oder instabilen ventrikulären Tachykardien empfohlen, sofern

reversible Ursachen ausgeschlossen sind. Die Studien AVID, CASH und CIDS lieferten umfassende Erkenntnisse zur Effektivität von ICDs in der sekundären Prävention. Eine Metaanalyse, basierend auf den Daten dieser Studien, verglich die Wirksamkeit von ICDs mit antiarrhythmischen Medikamenten wie Amiodaron in der sekundären Prävention. Die Ergebnisse zeigten, dass ICDs die Gesamtmortalität um 25 bis 27 % und die Mortalität durch Rhythmusstörungen um 50 bis 52 % im Vergleich zu antiarrhythmischen Medikamenten reduzierten. In der AVID-Studie profitierten Patienten mit einer Ejektionsfraktion (EF) zwischen 20 und 34 % am meisten von der ICD-Therapie. Die CIDS-Studie zeigte, dass Hochrisikopatienten älter als 70 Jahre, mit einer EF < 35 % und NYHA-Klasse III-IV, eine deutliche Reduktion der Mortalität erreichten.

Nach drei Jahren lag die Rezidivrate von Arrhythmien in der ICD-Gruppe der AVID-Studie bei 64 %. Patienten, die nach einer Episode ventrikulärer Tachykardie in die Studie eingeschlossen wurden, hatten während der Nachbeobachtung eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine angemessene Therapie. Entscheidend für die Hochrisikostratifikation waren Faktoren wie höheres Alter, niedriger Blutdruck, Vorhofflimmern, Diabetes, Herzinsuffizienz und ein bereits vorhandener Herzschrittmacher (9, 15).

2.2 Komplikationen einer ICD-Therapie

Die Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) ist eine etablierte Methode zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes. Allerdings können sowohl kurzfristige als auch langfristige Komplikationen nach der Implantation auftreten. Eine große Kohortenstudie, die Daten von über 114.000 Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter analysierte, zeigte, dass etwa 5,4 % der Patienten innerhalb der ersten 90 Tage nach der Implantation schwerwiegende Komplikationen erlitten, die eine Reoperation oder Krankenhauseinweisung erforderlich machten.

Auch langfristig bleiben Komplikationen ein relevantes Problem: Im Durchschnitt traten 6 schwerwiegende ICD-assoziierte Komplikationen pro 100 Patientenjahre auf, während zusätzliche Reoperationen aus anderen Gründen mit einer Rate von 3,9 pro 100 Patientenjahre verzeichnet wurden. Risikofaktoren für Komplikationen waren unter

anderem ein jüngeres Alter bei der Implantation, weibliches Geschlecht, die afroamerikanische Zugehörigkeit und die Nutzung von CRT-D-Systemen (16).

Eine systematische Übersichtsarbeit mit einer Metaanalyse von 18 randomisierten kontrollierten Studien, die zwischen 1999 und 2013 veröffentlicht wurden, untersuchte die Arten von Komplikationen, die bei insgesamt 6433 Patienten nach der Implantation eines ICDs auftraten. Die Komplikationsraten beziehen sich dabei auf eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten. Die häufigsten Komplikationen, abgesehen von inadäquater Schockabgabe, waren Sondendislokationen (3,1 %), Pneumothorax (1,1 %) und Hämatome (1,2 %). Infektionen, die sowohl die ICD-Generator-Tasche als auch die Sonden betreffen, traten bei 1,5 % der Patienten auf und stellen eine der schwerwiegendsten Komplikationen dar (17). Zusätzlich bleibt der Defekt transvenöser Sonden ein relevantes klinisches Problem, mit einer geschätzten Inzidenz zwischen 1 % und 2 % (18).

2.3 Infektionen

Infektionen gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen der ICD-Therapie und allgemein der CIED-Therapie. Sie sind mit einer hohen Sterblichkeitsrate, einer erheblichen Krankheitslast sowie einer erheblichen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem verbunden (19).

2.3.6 Inzidenz der CIED-Infektionen

Die Inzidenz von CIED-Infektionen wurde in zahlreichen Studien untersucht und variiert je nach Gerätetyp, Patientenpopulation und Beobachtungszeitraum. Laut einer Metaanalyse, die Studien bis 2014 einschließt, liegt die durchschnittliche Infektionsrate nach CIED-Implantation bei 1 bis 1,3 %. Infektiöse Komplikationen nehmen im Laufe der Zeit zu und sind mit einer erheblichen Mortalität sowie hohen Gesundheitskosten verbunden (20).

Im Folgenden werden die wichtigsten Studien und deren Ergebnisse zusammengefasst.

Laut einer umfassenden dänischen Studie, die auf Daten des dänischen Schrittmacher- und ICD-Registers basiert, wurden zwischen Januar 1982 und April 2018 insgesamt 97.750 Patienten mit kardialen implantierbaren elektronischen Geräten (CIED) untersucht. Dabei wurden 128.045 Implantationen und Reoperationen dokumentiert, die einer Nachverfolgung von insgesamt 566.275 Gerätejahren entsprechen. Die Studie analysierte die langfristige Inzidenz von geräteassoziierten Infektionen (Device-Related Infections, DRI) sowie die spezifischen Risikofaktoren für verschiedene Gerätetypen.

Die Ergebnisse zeigten, dass die lebenslange DRI-Inzidenz je nach Gerätetyp variierte:

1,19 % für Herzschrittmacher (PM),

1,91 % für implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD),

2,18 % für CRT-Schrittmacher (CRT-P),

3,35 % für CRT-Defibrillatoren (CRT-D).

Die Inzidenzraten, berechnet pro 1000 Gerätejahre, wiesen ebenfalls Unterschiede auf:

Herzschrittmacher: 2,04/1000 Gerätejahre,

ICD: 3,84/1000 Gerätejahre,

CRT-P: 4,38/1000 Gerätejahre,

CRT-D: 6,76/1000 Gerätejahre.

Die ICDs und CRT-Systeme wiesen die höchste Infektionsrate auf (21).

Eine retrospektive US-amerikanische Studie untersuchte 200.909 Patienten, die zwischen 2006 und 2009 ein ICD-Implantat erhielten. Innerhalb der ersten sechs Monate nach der Implantation entwickelten 1,7 % der Patienten eine Infektion (22).

Darüber hinaus analysierte eine große Kohortenstudie in den USA 1.065.549 Medicare-Patienten mit CIED-Implantation im Zeitraum von 2006 bis 2019. Von diesen

entwickelten 11.304 Patienten (1,1 %) eine Infektion, die im Mittel 3,7 Jahre nach der Implantation auftrat (23).

2.3.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren für CIED-Infektionen lassen sich in patientenbezogene, prozedurbezogene und gerätebezogene Faktoren unterteilen. Diese Risikofaktoren können modifizierbar oder nicht modifizierbar sein. Die Identifizierung modifizierbarer Risikofaktoren ist besonders wichtig, da durch präventive Maßnahmen das Risiko gesenkt werden kann. Bei Patienten mit nicht modifizierbaren Risikofaktoren können alternative Ansätze zur Verringerung des Gesamtrisikos in Betracht gezogen werden (23).

Die folgende Analyse basiert auf einer umfassenden Metaanalyse, die 60 Studien (21 prospektive, 9 Fall-Kontroll- und 30 retrospektive Kohortenstudien) berücksichtigte. Diese Studien untersuchten Risikofaktoren nach der Implantation von Herzschrittmachern, implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren und kardialen Resynchronisationstherapie-Systemen (20).

Patientenbezogene Risikofaktoren

Die Metaanalyse identifizierte mehrere signifikante patientenbezogene Risikofaktoren, die das Risiko einer CIED-Infektion erhöhen. Diese Risikofaktoren und die jeweilige Erhöhung des Infektionsrisikos werden anhand der Odds Ratio (OR) angegeben:

- Diabetes mellitus: Das Infektionsrisiko ist um das 2,08-fache (95 % KI: 1,62–2,67) erhöht.
- Renale Insuffizienz: Das Risiko steigt um das 3,02-fache (95 % KI: 1,38–6,64).
- Niereninsuffizienz im Endstadium: Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben ein 8,73-fach höheres Risiko (95 % KI: 3,42–22,31).
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Das Risiko erhöht sich um das 2,95-fache (95 % KI: 1,78–4,90).
- Kortikosteroid-Therapie: Die Einnahme von Kortikosteroiden führt zu einem 3,44-fach höheren Infektionsrisiko (95 % KI: 1,62–7,32).

- Frühere CIED-Infektion: Patienten mit einer Infektionsanamnese haben ein 7,84-fach erhöhtes Risiko (95 % KI: 1,94–31,60).
- Malignität: Das Risiko einer Infektion ist um das 2,23-fache (95 % KI: 1,26–3,95) erhöht.
- Herzinsuffizienz: Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein 1,65-fach höheres Risiko (95 % KI: 1,14–2,39).
- Präoperatives Fieber: Das Risiko ist um das 4,27-fache (95 % KI: 1,13–16,12) erhöht.
- Einnahme von Antikoagulanzen: Die Einnahme von Antikoagulanzen erhöht das Risiko um das 1,59-fache (95 % KI: 1,01–2,48).
- Hauterkrankungen: Patienten mit bestehenden Hauterkrankungen weisen ein 2,46-fach erhöhtes Risiko auf (95 % KI: 1,04–5,80).

Einfluss von Alter und Geschlecht auf das Infektionsrisiko

Alter:

Die Metaanalyse zeigte, dass höheres Lebensalter allein kein signifikant erhöhter Risikofaktor für CIED-Infektionen ist. Vielmehr scheint die steigende Anzahl von Implantationen bei Patienten mit komplexen Begleiterkrankungen die Infektionsrate zu beeinflussen.

Die PADIT-Studie mit 19.603 Patienten bestätigte dieses Erkenntnis und zeigte, dass höheres Alter per se kein unabhängiger Risikofaktor für Infektionen ist. Im Gegenteil wurde ein höheres Risiko bei jüngeren Patienten identifiziert. Die Altersabhängigkeit des Infektionsrisikos kann folgendermaßen zusammengefasst werden (24):

- Alter unter 60 Jahren → höchstes Risiko (2 Punkte)
- Alter zwischen 60 und 69 Jahren → moderates Risiko (1 Punkt)
- Alter ≥ 70 Jahre → niedrigstes Risiko (0 Punkte)

Eine retrospektive dänische Kohortenstudie mit 46.299 Patienten und 56.637 Geräteimplantationen bestätigte dieses Ergebnis und zeigte, dass jüngeres Alter unabhängig mit einem erhöhten Risiko für CIED-Infektionen assoziiert ist (25).

Obwohl die genauen Ursachen hierfür unklar sind, wird vermutet, dass jüngere Patienten über festeres subkutanes Gewebe verfügen, was zu einer traumatischeren Taschenpräparation und damit zu einem höheren Infektionsrisiko führen könnte (26).

Geschlecht:

Die Studienlage zum Infektionsrisiko in Abhängigkeit vom Geschlecht ist uneinheitlich. Die dänische Kohortenstudie ergab ein etwa 1,5- bis 1,6-fach erhöhtes Risiko für Tascheninfektionen sowie systemische Infektionen bei Männern im Vergleich zu Frauen. Eine asiatische Registerstudie mit 40.608 Patienten fand ebenfalls ein 1,68-fach erhöhtes Infektionsrisiko bei Männern im Vergleich zu Frauen ($p < 0.001$) (25, 27). Die möglichen Gründe hierfür sind unklar, jedoch könnte das festere präpektorale subkutane Gewebe bei Männern ebenso eine traumatischere Taschenpräparation verursachen (26). Die PADIT-Studie zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied im Infektionsrisiko zwischen Männern und Frauen, sobald andere Faktoren wie Begleiterkrankungen und Gerätetyp in der multivariaten Analyse berücksichtigt wurden (24).

Prozedurbezogene Risikofaktoren

Die Metaanalyse zeigte ebenfalls wichtige prozedurbezogene Risikofaktoren, die das Infektionsrisiko beeinflussen. Diese Faktoren und ihre jeweiligen Odds Ratio (OR) werden im Folgenden aufgeführt (19):

- Postoperatives Hämatom: Das Risiko steigt um das 8,46-fache (95 % KI: 4,01–17,86).
- Revision aufgrund einer Sondendislokation: Das Infektionsrisiko ist um das 6,37-fache (95 % KI: 2,93–13,82) erhöht.
- Geräte austausch: Das Risiko ist um das 1,74-fache (95 % KI: 1,46–2,70) erhöht.

- Antibiotische Prophylaxe: Das Risiko sinkt auf das 0,32-fache (95 % KI: 0,18–0,55).
- Temporärer Schrittmacher: Das Risiko ist um das 2,31-fache (95 % KI: 1,36–3,92) erhöht.
- Unerfahrener Operateur: Das Risiko steigt auf das 2,85-fache (95 % KI: 1,23–6,58).
- Längere Eingriffsdauer: Die Eingriffsdauer war mit einer gewichteten mittleren Differenz von 9,89 Minuten (95 % KI: 0,52–19,25) mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

Besonders postoperative Hämatome wurden in verschiedenen Studien als einer der stärksten Risikofaktoren identifiziert. In der BRUISE-CONTROL-Studie (28) mit 659 Patienten betrug das Risiko für eine Infektion bei klinisch signifikanten Hämatomen das 7,7-fache (95 % KI: 2,9–20,5; $p < 0,0001$). Auch eine frühe Reoperation bei Hämatomen oder Elektrodendislokationen wird als starker Prädiktor angesehen.

Außerdem zeigte sich, dass temporäre Schrittmacher das Infektionsrisiko erhöhen, möglicherweise aufgrund von Manipulationen während der Notfallplatzierung und Abweichungen in den Sterilitätsmaßnahmen. Daher sollten alternative Maßnahmen wie transthorakale Stimulation oder die Gabe von frequenzsteigernden Medikamenten sorgfältig erwogen werden (29). Zusätzlich wurde festgestellt, dass Aggregatwechsel das Infektionsrisiko etwa verdoppeln. Dies wird möglicherweise durch die Reaktivierung bereits bestehender bakterieller Kolonisationen oder eine reduzierte Antibiotikapenetration in die verkapselte Aggregattasche verursacht (29).

Gerätebezogene Risikofaktoren

Zu den gerätebezogenen Risikofaktoren identifizierte die Metaanalyse mehrere Merkmale, die das Infektionsrisiko signifikant erhöhten. Diese Faktoren und die jeweilige Odds Ratio (OR) sind wie folgt (19):

- Abdominale Aggregattasche: Erhöht das Infektionsrisiko um das 4,01-fache (95 % KI: 2,48–6,49).
- Epikardiale Elektroden: Das Risiko steigt um das 8,09-fache (95 % KI: 3,46–18,92).

- Positionierung von zwei oder mehr Elektroden: Das Risiko ist um das 2,02-fache (95 % KI: 1,11–3,69) erhöht.
- Zweikammer-Systeme: Erhöhen das Risiko um das 1,45-fache (95 % KI: 1,02–2,05).

2.3.3 Risikostratifikation

Zur Einschätzung des CIED-Infektionsrisikos wurden verschiedene Risikoscores entwickelt. Diese berücksichtigen patientenbezogene Risikofaktoren, Geräteeigenschaften sowie den Typ und die Art des Eingriffs. Obwohl derzeit keiner dieser Risikoscores in den Leitlinien fest verankert ist, bieten sie dennoch hilfreiche Werkzeuge zur Identifikation von Hochrisikopatienten. Dies ermöglicht eine gezielte Prävention durch zusätzliche Maßnahmen (30).

Der PADIT-Score

Der PADIT-Score wurde 2019 von Birnie et al. (31) auf Basis einer großen multizentrischen Studie entwickelt. Der Score dient der Einschätzung des Infektionsrisikos nach CIED-Implantationen und umfasst fünf zentrale Risikofaktoren:

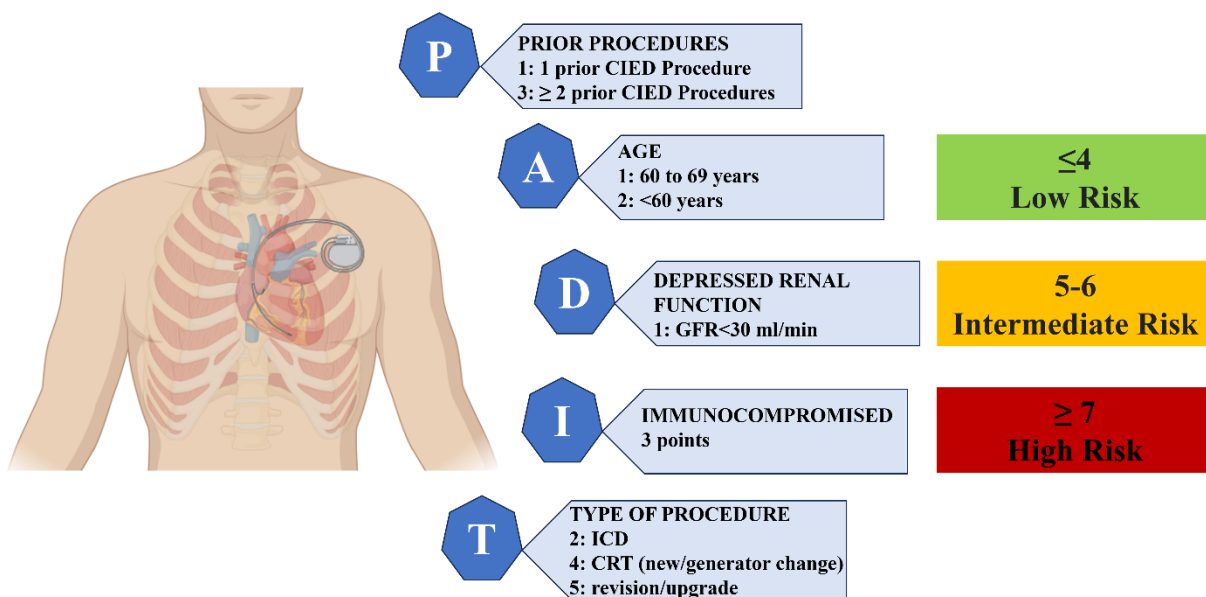
- Vorgegangene Eingriffe
- Höheres Alter
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Immunsuppression
- Komplexität des Eingriffs (z. B. Revision oder Aggregatwechsel)

Anhand dieser Faktoren werden die Patienten in drei Risikokategorien eingeteilt: niedrig, mittel und hoch. Die Infektionsrate reicht dabei von 0,5 % bei niedrigem Risiko bis zu 3,4 % bei hohem Risiko. Als stärkste Prädiktoren erwiesen sich Revisionen und Gerätetausch. Der PADIT-Score zeigte sich insbesondere bei ICD-Patienten als zuverlässig, da die zugrunde liegende Studie vorwiegend diese Patientengruppe einschloss (31).

Eine Validierung des Scores erfolgte retrospektiv anhand eines Datensatzes aus US-amerikanischen Gesundheitsstudien. Die Analyse umfasste 54.042 Eingriffe bei

51.623 Patienten, von denen 574 Infektionen dokumentiert wurden. Ein Anstieg des PADIT-Scores um eine Einheit führte zu einem relativen Anstieg des Infektionsrisikos um 28 % (32). Der PADIT-Score wird in den aktuellen Endokarditis-Leitlinien von 2023 zur Risikostratifizierung bei geräteassoziiert Endokarditis empfohlen (33).

Abbildung 1: PADIT-Risikoscore zur Einschätzung des Infektionsrisikos nach CIED-Implantation. Quelle: Hoyos et al (30)



Der PACE DRAP-Score

Ein Nachteil des PADIT-Scores ist die fehlende Berücksichtigung des Blutungsrisikos. Im PADIT-Trial wurden keine Daten zum perioperativen Management von Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung erhoben (30). Dies stellt jedoch einen wichtigen Risikofaktor dar, da Studien zeigen, dass ein Hämatom im Taschenbereich das Infektionsrisiko signifikant erhöht (20).

Der PACE DRAP-Score adressiert dieses Problem und umfasst acht Risikofaktoren (Abb. 2):

- Vorhandensein einer Herzklappenprothese (P)

- Unkontrollierte arterielle Hypertonie (A)
- Krebserkrankung (C)
- Höheres Alter (E)
- Gerätetyp (D)
- Niereninsuffizienz (R)
- Thrombozytenaggregationshemmung (A)
- Eingriffstyp (P)

Der Score wurde in einer prospektiven Studie mit 1100 Patienten entwickelt und anfänglich zur Vorhersage von signifikanten Blutungskomplikationen nach CIED-Implantation validiert (34). Daraufhin nutzte die gleiche Forschungsgruppe den PACE DRAP-Score zur Bewertung des Infektionsrisikos bei CIED-Patienten (35).

Ein PACE DRAP-Score von ≥ 6 zeigte eine Sensitivität von 72,2 % und eine Spezifität von 71,1 % für die Vorhersage von Infektionen innerhalb eines Jahres. Zudem bestätigte die Studie eine starke Korrelation zwischen dem Blutvolumen in der Tasche und einem erhöhten Infektionsrisiko (34). Der PACE DRAP-Score wurde in einer Studie mit einer deutlich kleineren Population entwickelt.

Tabelle 1: Übersicht der Risikofaktoren und Punktverteilung des PACE DRAP-Scores. Quelle: Hoyos et al (30)

Letter	Risk Factor	Definition	Points
P	Prosthesis	Biological/mechanical valvular prosthesis	2
A	Uncontrolled HTN	Blood pressure $\geq 160/100$ mm Hg	2
C	Cancer	Any malignancy diagnosed or treated within the last 5 years	2
E	Elderly	Age ≥ 75 yo	2
D	Device Type	CRT /ICD surgery	2
R	Renal Failure	GFR < 60 ml/min/m ²	1
A	Antiplatelets	Clopidogrel/Ticagrelor	2/3
P	Procedure Type	System upgrade	2

Der RI-AIAC-Score

Der RI-AIAC-Score wurde 2022 im Rahmen einer prospektiven Studie mit Daten aus dem italienischen RI-AIAC-Register entwickelt. Der Score dient zur Risikostratifikation für CIED-Infektionen und basiert auf vier zentralen Risikofaktoren:

- Revision, Upgrade oder Reimplantation
- Gerätewechsel
- Diabetes mellitus
- Nosokomiale Infektion

Im Vergleich zu anderen Risikoscores, wie dem PADIT- und dem PACE DRAP-Score, bietet der RI-AIAC-Score einen pragmatischen Ansatz durch die reduzierte Anzahl an Risikofaktoren. Die Studie zeigte, dass der Score insbesondere bei Patienten mit Schrittmacherimplantationen (PPM) eine bessere Relevanz für die klinische Praxis aufweist (36).

Weitere Risikoscores

Neben den oben genannten Scores wurden weitere Modelle entwickelt, darunter der Shariff- und der Kolek-Score. Diese basieren ebenfalls auf patienten-, geräte- und prozedurbezogenen Risikofaktoren. Der Shariff-Score zeigte in der ursprünglichen Validierung eine hohe Vorhersagekraft, jedoch erwies sich diese in späteren Studien als begrenzt. Der Kolek-Score hingegen klassifiziert Patienten präoperativ und weist bei Scores ≥ 3 ein erhöhtes Infektionsrisiko aus, konnte sich jedoch mangels ausreichender Evidenz ebenfalls nicht breit durchsetzen (37-39).

2.3.4 Pathogenese

CIED-Infektionen treten über zwei Hauptmechanismen auf. Der häufigste Mechanismus besteht in der Kontamination der Sonden und/oder des Aggregats während der Implantation oder bei späteren Manipulationen. Eine spätere Erosion des Geräts nach einem Eingriff kann entweder eine Ursache oder Folge einer Infektion der Aggregattasche sein. In beiden Fällen kann eine initiale Kontamination mit nachfolgender bakterieller Besiedelung zu einer Tascheninfektion führen, die sich entlang der intravaskulären Anteile der Sonden ausbreitet und in eine systemische Infektion übergehen kann. Ein zweiter Infektionsweg ist die hämatogene Streuung: Dabei erfolgt die direkte Besiedelung der Sonden im Rahmen einer Bakteriämie, die von einem entfernten Infektionsherd ausgeht – etwa einer lokalen septischen Thrombophlebitis, Osteomyelitis, Pneumonie, Operationswundinfektion oder kontaminierten Gefäßkathetern (25, 40, 41).

Verschiedene Faktoren, die eine Rolle in der Pathogenese von CIED-Infektionen spielen, können mit dem Patienten, dem Gerät oder dem Mikroorganismus zusammenhängen. Die eigene Hautflora des Patienten kann zum Zeitpunkt des Hautschnitts in die Wunde gelangen und das Gerät kontaminieren. Eine Kontamination kann auch vor der Implantation über die Luft im Operationssaal (z. B. durch Personal oder den Patienten selbst) oder über die Hände von Personen, die das Gerät berühren, erfolgen. Aus pathophysiologischer Sicht sind gerätebezogene Faktoren jene, die die bakterielle Adhäsion an den Generatoren oder den Sonden, sowie die Bildung eines Biofilms auf diesen Oberflächen beeinflussen (42).

Kleemann et al. zeigten, dass ein Drittel der Patienten mit implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD), die sich einem Aggregatwechsel oder einer Sondenrevision unterziehen, eine asymptomatische bakterielle Besiedelung der Aggregattasche aufweisen. Nach der Revision entwickeln 7,5 % dieser Patienten eine Geräteinfektion mit demselben Erreger (43).

2.3.5 Mikrobiologie

Koagulase-negative Staphylokokken (hauptsächlich *Staphylococcus epidermidis*) und *Staphylococcus aureus* sind für >70 % aller CIED-Infektionen verantwortlich. Diese Erreger neigen stark dazu an nicht-biologischem Material zu haften. *Staphylococcus aureus* ist die häufigste Ursache für Bakteriämien und frühe Tascheninfektionen. Methicillin-resistente Staphylokokken wurden bei einem bedeutenden Anteil der CIED-Infektionen nachgewiesen und machten fast die Hälfte aller Staphylokokken-Infektionen aus. Ihre Häufigkeit variiert jedoch je nach Land und Krankenhaus. Gram-negative Bakterien wurden in 8,9 % der Fälle isoliert, während andere Bakterien wie Streptokokken, Anaerobier und Pilze seltener isoliert wurden (44-46).

2.3.6 Klinische Präsentation und Diagnostik

Das klinische Bild von CIED-Infektionen umfasst oberflächliche Wundinfektionen, Tascheninfektionen und systemische Infektionen.

Wundinfektionen betreffen die oberflächlichen Weichteile an der Implantationsstelle und treten im zeitlichen Zusammenhang mit der Implantation ohne direkte Beteiligung des Aggregats oder der Sonden auf. Eine engmaschige Überwachung des Patienten ist erforderlich, um ein frühzeitiges Wiederauftreten zu erkennen, das ein Hinweis auf eine relevante Tascheninfektion sein kann. Tascheninfektionen sind tiefere Infektionen, die das Aggregat und die Elektroden in der Aggregattasche betreffen. Sie machen etwa 60 % aller CIED-Infektionen aus und treten häufig im ersten Jahr nach der Implantation auf. Klinisch zeigen sie sich durch Erythem, Schwellung, Druckschmerz, Sekretion, Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl (Siehe Abb. 2). Eine Erosion der Haut oder eine Perforation des Aggregats ist ein sicheres Zeichen für eine Infektion, da zwangsläufig eine bakterielle Besiedelung stattfindet (Siehe Abb. 3).

Abbildung 2: Tascheninfektion mit typischen klinischen Zeichen wie Schwellung, Rötung und Überwärmung (47)



Abbildung 3: Perforation des Aggregates durch die Haut bei fortgeschrittener Tascheninfektion (47)



Eine CIED-systemische Infektion bezeichnet eine Infektion, die den transvenösen oder intrakardialen Anteil einer Sonde betrifft, einschließlich einer möglichen Beteiligung des angrenzenden Endokards oder der Trikuspidalklappe sowie einer epikardialen Sonde. Systemische CIED-Infektionen, einschließlich infektiöser Endokarditis, können mit oder ohne begleitende Tascheninfektion auftreten. Sie sind oft schwer zu diagnostizieren, da die Symptome unspezifisch sein können. Dazu gehören Fieber, Schüttelfrost und Nachtschweiß, wobei zwischen Implantation und Symptombeginn oft eine lange Zeitspanne liegt. Patienten können mit embolischen Komplikationen wie pulmonalen Embolien oder Pleuraergüssen vorstellig werden, was fälschlicherweise als primäre Lungeninfektion fehlinterpretiert werden kann. Zudem können septische Herde, wie eine vertebrale Osteomyelitis, auftreten. (29, 47).

Die Diagnose der CIED-assoziierten infektiösen Endokarditis (CIED-IE) basiert auf den Novel 2019 International CIED Infection Criteria (41), die eine klare Unterscheidung zwischen ‚definitiver‘, ‚möglicher‘ und ‚abgelehnter‘ CIED-IE treffen.

Eine definitive CIED-IE-Diagnose erfordert entweder das Vorliegen von zwei Hauptkriterien oder einer Kombination aus einem Haupt- und drei Nebenkriterien. Eine mögliche CIED-IE-Diagnose liegt vor, wenn entweder ein Hauptkriterium und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien erfüllt sind. Eine Diagnose wird als abgelehnt betrachtet, wenn keines dieser Kriterien zutrifft.

Zu den Hauptkriterien zählen insbesondere mikrobiologische Befunde und bildgebende Verfahren:

1. Mikrobiologische Befunde:

- Positive Blutkulturen für typische CIED-Erreger: Koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus*.
- Positive Blutkulturen für Erreger, die mit einer infektiösen Endokarditis (IE) vereinbar sind: Viridans-Streptokokken, *Streptococcus gallolyticus* (*S. bovis*), HACEK-Gruppe, *Staphylococcus aureus* sowie gemeinschaftserworbene Enterokokken ohne primären Fokus.
- Persistierend positive Blutkulturen für Mikroorganismen, die mit einer infektiösen Endokarditis (IE) vereinbar sind: mindestens zwei positive Blutkulturen, die im Abstand von mehr als 12 Stunden entnommen wurden, oder mindestens drei positive Blutkulturen (bzw. die Mehrheit

von vier oder mehr), wobei die erste und letzte Probe im Abstand von mindestens 1 Stunde entnommen wurden.

- Einzelne positive Blutkultur für *Coxiella burnetii* oder ein Phase-I-IgG-Antikörpertiter >1:800.

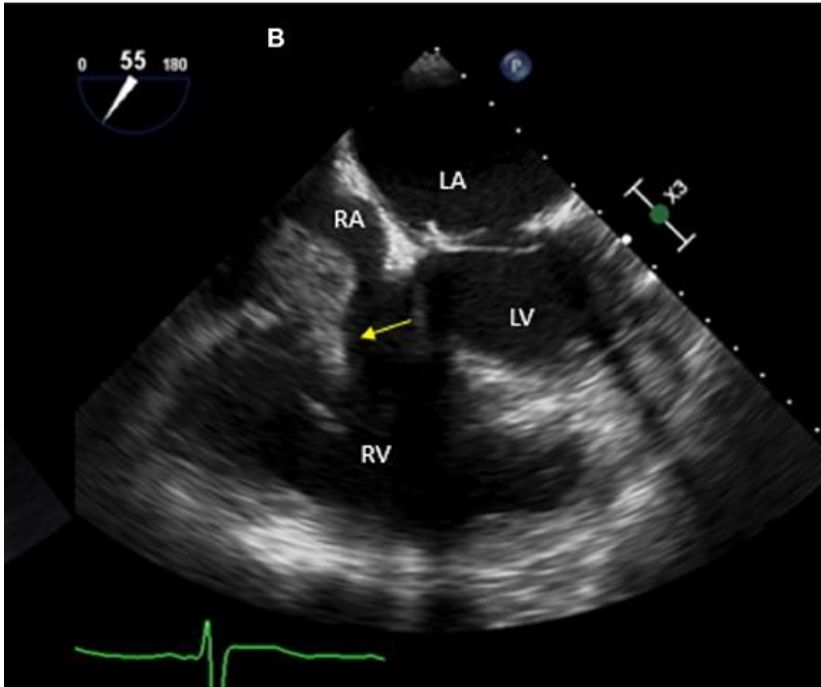
2. Bildgebende Verfahren:

- Echokardiographie (einschließlich intrakardiale Echokardiographie): Nachweis von Vegetationen an Elektroden, Klappenvegetationen, Abszessen, Pseudoaneurysmen oder intrakardialen Fisteln (siehe Abb. 5).
- [18F]FDG-PET/CT oder radiomarkierte Leukozyten-SPECT/CT, wenn eine abnorme Aktivität entlang der Elektroden oder Klappen festgestellt wird.
- Kardio-CT: Bestätigung einer paravalvulären Leckage.

Zu den Nebenkriterien gehören:

- Prädispositionen wie bestehende Herzerkrankungen oder intravenöser Drogenkonsum.
- Fieber >38°C.
- Gefäßphänomene wie septische Embolien, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Blutungen und Janeway-Läsionen.
- Mikrobiologische Evidenz, die nicht die Hauptkriterien erfüllt, einschließlich positiver Blutkulturen oder serologischer Hinweise auf eine Infektion.

Abbildung 4 Große Vegetation an der ICD-Sonde in TEE bei systemischer CIED-Infektion mit Prolaps in den rechten Ventrikel (gelber Pfeil) (48)



2.3.7 Therapie

Der entscheidende Faktor für eine erfolgreiche Behandlung einer gesicherten CIED-Infektion ist die vollständige Entfernung des gesamten Systems, einschließlich des Aggregats, aller transvenösen und epikardialen Sonden sowie ggf. vorhandener Gefäßports oder Demerskatheter, in Kombination mit einer gezielten antibiotischen Therapie. Dieses Vorgehen entspricht den aktuellen Empfehlungen der European Heart Rhythm Association (EHRA) (29).

Eine alleinige antibiotische Therapie ohne Explantation wird nicht empfohlen. Eine retrospektive Studie mit 416 Patienten mit CIED-Infektionen zeigte, dass die 30-Tages-Mortalität in diesen Fällen um das Siebenfache erhöht war. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer konsequenten Explantation, da verbleibendes infiziertes Material das Risiko für therapierefraktäre Infektionen und systemische Komplikationen erheblich steigert (49).

Die antibiotische Therapie bei CIED-Infektionen richtet sich nach dem Infektionsausmaß. Empirisch wird meist Vancomycin (oder alternativ Daptomycin) zur Abdeckung von MRSA und koagulasenegativer Staphylokokken eingesetzt. Bei systemischen Infektionen wird zusätzlich ein Cephalosporin der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon) oder Gentamicin zur gramnegativen Abdeckung gegeben. Falls sensible Staphylokokken nachgewiesen werden, kann auf Flucloxacillin oder Cefazolin umgestellt werden. Bei prothetischer Klappenbeteiligung wird die Therapie um Rifampicin ergänzt. Die Therapiedauer nach der Explantation variiert je nach Infektion wie folgt:

- Bei isolierter Tascheninfektion (negative Blutkulturen): 10–14 Tage
- Bei systemischer Infektion ohne Vegetationen: 4 Wochen, ggf. Verkürzung auf 2 Wochen bei frühzeitig negativen Blutkulturen
- Bei CIED-assoziiertes Endokarditis mit Vegetationen: 4–6 Wochen, ggf. mit oraler Nachbehandlung

Die antibiotische Therapie sollte zunächst empirisch erfolgen und nach Erregernachweis gezielt angepasst werden. Eine regelmäßige Kontrolle der Blutkulturen ist essenziell, um die Therapie individuell zu steuern (29).

Nach einer CIED-Implantation, einem Gerätewechsel oder einer Revisionsoperation können sich oberflächliche Wundinfektionen entwickeln, die sich auf die Haut und das subkutane Gewebe beschränken. In diesen Fällen ist eine Entfernung des Systems nicht erforderlich, da keine tiefere Infektion der Gerätetasche oder der Elektroden vorliegt. Die klinische Abgrenzung zwischen einer oberflächlichen Wundinfektion und einer tiefen Tascheninfektion kann jedoch schwierig sein. Daher ist eine engmaschige Kontrolle notwendig, um eine mögliche Progredienz oder systemische Ausbreitung frühzeitig zu erkennen. Bei einer bestätigten oberflächlichen Infektion kann eine orale Antibiotikatherapie über 7–10 Tage ausreichen. Eine Geräteexplantation ist nur dann erforderlich, wenn sich Hinweise auf eine tiefere Infektion ergeben oder die Therapie nicht anspricht (50).

2.4 Prävention der CIED-Infektion

2.4.1 Patientenauswahl und patientenbezogene Faktoren

Eine sorgfältige Patientenauswahl und die Identifikation von Risikofaktoren vor der Implantation sind entscheidend. Bei Hochrisikopatienten sollten gezielte Präventionsmaßnahmen sowie alternative Systeme mit geringerem Infektionsrisiko, wie subkutane ICDs oder kabellose Schrittmacher, in Betracht gezogen werden. Es muss stets abgewogen werden, ob der Nutzen eines Implantats das potenzielle Infektionsrisiko überwiegt. Bei bis zu 50 % der explantierten infizierten Geräte ist eine Reimplantation nicht indiziert, was die Notwendigkeit einer sorgfältigen Indikationsstellung im Vorfeld unterstreicht (46, 51).

Bei Patienten mit Fieber oder Anzeichen einer aktiven Infektion sollte der Eingriff verschoben werden, bis der Patient mindestens 24 Stunden fieberfrei ist. Die Verwendung eines temporären Schrittmachers erhöht das Infektionsrisiko und sollte, wenn möglich, vermieden werden. Studien zeigen zudem, dass eine bessere Blutzuckerkontrolle im perioperativen Zeitraum das Infektionsrisiko bei chirurgischen Patienten verringern kann (52, 53).

2.4.2 Perioperative Maßnahmen

Antibiotikaprophylaxe:

Die präoperative Gabe von Antibiotika reduziert signifikant das Risiko der CIED-Infektion.

Eine Meta-Analyse von 7 Studien mit 2023 Patienten zeigte eine 75%ige Reduktion des Infektionsrisikos durch präoperative Antibiotikaprophylaxe (54).

Eine randomisierte, doppelblinde Studie mit 1000 Patienten bestätigte diese Ergebnisse und zeigte, dass die Gabe von Cefazolin die Infektionsrate auf 0,63 % senkte, während sie in der Placebo-Gruppe 3,28 % betrug. Aufgrund der eindeutigen Überlegenheit der Antibiotikagruppe wurde die Studie vorzeitig gestoppt (55).

Eine präoperative systemische Antibiotikaprophylaxe mit Abdeckung von *Staphylococcus aureus* wird basierend auf diesen Studien empfohlen. Hierfür eignen sich intravenöses Flucloxacillin oder Cephalosporine der ersten Generation wie

Cefazolin. Die Verabreichung sollte innerhalb einer Stunde vor dem Hautschnitt abgeschlossen sein, um eine ausreichende Gewebekonzentration zu gewährleisten. Die routinemäßige Abdeckung von MRSA sollte individuell erfolgen und sich nach der lokalen MRSA-Prävalenz sowie dem Patientenrisiko richten (47,50,51).

Eine wiederholte Antibiotikagabe nach Wundverschluss wird nicht empfohlen. Die PADIT-Studie mit 19.603 Patienten aus 28 Zentren untersuchte den Nutzen einer erweiterten Antibiotikaphylaxe bei der Implantation kardialer Geräte. Die Standardgruppe erhielt eine einmalige präoperative Gabe von Cefazolin (alternativ Vancomycin bei Allergie), während die Interventionsgruppe zusätzlich eine intraoperative Taschen-Spülung und eine zweitägige postoperative Antibiotikatherapie erhielt. Das Ergebnis zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Infektionsrate (1,0 % vs. 0,8 %), sodass die erweiterte Strategie keinen zusätzlichen Nutzen brachte. Eine einmalige präoperative Antibiotikagabe wurde als ausreichend bewertet (56).

Präoperative Hautvorbereitung

Sollte eine Haarentfernung vor der Implantation notwendig sein, sollte dies mit einem elektrischen Einmalrasierer erfolgen, da diese Methode mit einer geringeren Rate chirurgischer Wundinfektionen assoziiert ist (57).

Die EHRA (41) empfiehlt zur chirurgischen Hautdesinfektion die Verwendung von alkoholischem Chlorhexidin gegenüber Povidon-Iod. Diese Empfehlung basiert auf zwei randomisierten Studien, die eine Überlegenheit von Chlorhexidin im Vergleich zu Povidon-Iod sowohl bei der Hautdesinfektion vor chirurgischen Eingriffen als auch bei der Anlage intravaskulärer Katheter gezeigt haben (58, 59).

Operationsbedingungen und OP-Techniken:

Strikte aseptische Bedingungen sind unerlässlich. Alle beteiligten Personen sollen chirurgische Sterilitätsstandards einhalten (gründliche chirurgische Händedesinfektion, sterile Kittel/Handschuhe, Abdeckung des Patienten mit sterilen Tüchern). Standards für sterile Abläufe in Elektrophysiologie- und Katheterlaboren müssen ebenso eingehalten werden wie bei anderen chirurgischen Eingriffen mit Implantaten. Dies umfasst Standards zur Reinigung, zur Gestaltung der

Räumlichkeiten, ein geeignetes Belüftungssystem mit positivem Druck im Operationssaal, eine optimierte Luftqualität durch gefilterte Luft und häufige Luftwechsel sowie Maßnahmen zur Reduktion von Personenverkehr und Zutritt während der Operationen.

Eingriffe außerhalb der regulären Arbeitszeiten sollten vermieden werden, da sie das Infektionsrisiko um den Faktor 1,5 erhöhen (51, 60, 61).

Falls der Operateur das Desinfizieren und Abdecken durchführt, sollte vor dem Hautschnitt entweder ein Handschuhwechsel bzw. erneutes Desinfizieren erfolgen oder der äußere Handschuh eines Doppelhandschuhs entfernt werden (29).

Kurze Operationszeiten sollten durch die Sicherstellung einer adäquaten Ausstattung, geeignete Raumkapazitäten, gut geschulten Personals sowie durch die Verfügbarkeit von erfahrenen Operateuren mit Zugang zu Supervisoren gewährleistet werden. Eine verlängerte Operationsdauer wurde mit einem erhöhten Risiko für infektiöse Komplikationen assoziiert (85 vs. 60 Minuten) (20, 62) und zeigt eine schrittweise Zunahme des Infektionsrisikos im Vergleich zu Eingriffen mit einer Dauer von weniger als 30 Minuten. Das Risiko steigt um den Faktor 1,5 bei einer Dauer von 60–90 Minuten und um den Faktor 2,4 bei Operationen, die 120 Minuten überschreiten (21).

Wunddehiszenz oder oberflächliche Infektionen können zu einer manifesten Tascheninfektion führen. Ein schichtweiser Wundverschluss minimiert die Wundspannung und reduziert das Risiko von Dehiszenz und Infektionen. Der Hautverschluss kann mit resorbierbarem Nahtmaterial, nicht resorbierbarem Nahtmaterial, chirurgischen Klammern oder chirurgischem Kleber erfolgen. Bei der Verwendung von nicht resorbierbarem Material muss dieses rechtzeitig und abhängig vom klinischen Verlauf (in der Regel nach 7–14 Tagen) entfernt werden. Resorbierbare Nähte sollten sorgfältig platziert werden, um eine vollständige Resorption zu ermöglichen und die Bildung eines Nahtabszesses insbesondere an der Knotenstelle zu vermeiden (41).

Aggregattaschenspülung

Die Taschenspülung wird als eine wirksame Strategie zur Infektionsprävention bei CIED-Eingriffen betrachtet. Eine gründliche Spülung der Tasche gilt dabei als entscheidend, um geschädigtes Gewebe zu entfernen und die Konzentration von Hautkontaminanten zu reduzieren. Das EHRA-Konsensusdokument von 2020 (36) empfiehlt eine Spülung mit sterilem physiologischem Kochsalz (NaCl). Zusätzlich werden antimikrobielle Spüllösungen wie antibiotische Lösungen sowie Antiseptika wie Povidon-Iod, Chlorhexidin-Glukonat (CHG), Wasserstoffperoxid, Natriumhypochlorit, Essigsäure, hypochlorige Säure und kombinierte Lösungen verwendet. Die PADIT-Studie zeigte jedoch, dass die Aggregattaschenspülung mit bakterizider Spüllösung keinen zusätzlichen Vorteil bringt (24). Neuere Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass bestimmte antimikrobielle Spüllösungen, insbesondere TauroPace™ (eine Taurolidinlösung), einen relevanten Vorteil gegenüber herkömmlichen Ansätzen wie Wasserstoffperoxid bieten könnten (63).

Subkutane vs. submuskuläre CIED-Implantation

Das CIED-Gerät wird pectoral entweder subkutan oder submuskulär implantiert.

Die submuskuläre Platzierung des Geräts bietet zwar Vorteile, wie ein verringertes Risiko für Gerätemigration und ein verbessertes kosmetisches Ergebnis. Allerdings erfordert diese Technik eine intensivere stumpfe Präparation des Musculus pectoralis, was möglicherweise zu einem erhöhten Taschen-Trauma und zur Bildung von Hämatomen führen kann (30).

Eine multizentrische Studie mit 1.000 Patienten aus 93 Zentren weltweit, die ein Medtronic Jewel ICD erhielten, untersuchte die Komplikationsraten der beiden Implantationstechniken. Der Gesamt-Follow-up umfasste 633,7 Patientenjahre, wobei 64,9 % der Patienten mindestens 6 Monate lang nachverfolgt wurden. Bewertet wurden Komplikationen wie Erosion, Taschenhämatom, Serom, Wundinfektion, Dehiszenz, Gerätemigration, Elektrodenfraktur und Dislokation.

- Subkutane Implantationen wurde bei 604 Patienten (60,4 %) durchgeführt.

- Submuskuläre Implantationen erfolgten bei 396 Patienten (39,6 %).
- Die mediane OP-Zeit war bei der subkutanen Implantation signifikant kürzer ($p = 0,014$).
- Der Anteil an Patienten ohne Aggregattaschen-Erosion war bei subkutanen Implantationen höher ($p = 0,03$, 100 % vs. 99,1 %).
- Allerdings war die Elektroden-Dislokationsrate bei subkutanen Implantationen signifikant höher ($p = 0,019$, 2,3 % vs. 0,5 % nach 6 Monaten), vor allem im ersten Monat nach dem Eingriff.
- In der Gesamtrate an Komplikationen gab es keinen signifikanten Unterschied in der kumulativen Komplikationsfreiheit zwischen den Gruppen (4,1 % vs. 2,5 %, $p = 0,1836$).

Die Ergebnisse zeigen, dass beide Verfahren sicher durchgeführt werden können und eine niedrige Komplikationsrate aufweisen. Die subkutane Methode bietet den Vorteil einer kürzeren OP-Zeit und einer geringeren Erosionsrate, jedoch mit einem höheren Risiko für Elektroden-Dislokation, insbesondere in der frühen postoperativen Phase (64).

Kapsulektomie

Wie bereits erwähnt zeigten Kleemann et al., dass selbst in Abwesenheit klinischer Infektionszeichen Kulturen aus den Taschenabstrichen, die zum Zeitpunkt des Generatorwechsels entnommen wurden, eine signifikante Häufigkeit der bakteriellen Kolonisation aufwiesen (43). Darüber hinaus beeinträchtigt die faserige Kapsel die normalen Abwehrmechanismen des Körpers und die Penetration von Antibiotika. Theoretisch könnte eine ‚Kapsulektomie‘ diese Probleme mindern (29). Eine prospektive Studie zeigte hingegen, dass die Durchführung einer Kapsulektomie keinen Vorteil hinsichtlich der Reduktion von Infektionen bietet. In dieser Studie wurden 258 Patienten eingeschlossen, die sich einem Aggregatwechsel, einer Sondenrevision oder einem Systemupgrade unterzogen und entweder einer Kapsulektomie oder der Standardbehandlung ohne Kapsulektomie zugeordnet wurden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Risiko für oberflächliche Infektionen (1,5 % vs. 4,7 %; $p = 0,13$) und keine tiefen Infektionen in beiden Gruppen. Allerdings wurde ein statistisch signifikanter Anstieg von Aggregattaschenhämatomen

bei Patienten mit Kapsulektomie im Vergleich zu Patienten ohne Kapsulektomie festgestellt (6,1 % vs. 0,8 %; $p = 0,03$). Diese Ergebnisse untermauern die Empfehlung, eine routinemäßige Kapsulektomie nicht durchzuführen (65).

Umgang mit oraler Antikoagulation bei CIED-Eingriffen

Ein zentrales Ziel bei der Implantation von Aggregaten ist die Vermeidung von Hämatomen in der Aggregattasche, da diese als Nährboden für Keime dienen und ein signifikanter Risikofaktor für postoperative Infektionen sind. Wie bereits zuvor erläutert, hat die BRUISE CONTROL-INFECTIOIN-Studie gezeigt, dass das Vorhandensein eines klinisch relevanten Hämatoms die Einjahres-Infektionsrate um mehr als das Siebenfache erhöht (28).

Neben schonenden Operationstechniken spielt der angemessene Umgang mit Antikoagulation eine entscheidende Rolle. Studien haben belegt, dass ein „Bridging“-Ansatz, bei dem die orale Antikoagulation vorübergehend auf Heparin umgestellt wird, das Risiko für Hämatome signifikant erhöht und daher nicht mehr empfohlen wird (66). Bei Patienten ohne hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse (z. B. CHA₂DS₂VASc-Score < 4) scheint es daher sinnvoll zu sein, die Antikoagulation für den Eingriff auszusetzen und erst dann wieder aufzunehmen, wenn das Blutungsrisiko ausreichend gesenkt ist (41).

Bei Patienten mit einem höheren Risiko, wie solche mit vorherigen embolischen Ereignissen oder mechanischen Herzklappen, wird hingegen die Fortführung der Antikoagulation mit Warfarin empfohlen. Die Daten der BRUISE-Control-2-Studie deuten darauf hin, dass diese Vorgehensweise auch für nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAKs) geeignet sein könnte (67). Zusätzlich erhöhen Thrombozytenaggregationshemmer, insbesondere P2Y₁₂-Inhibitoren wie Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, das Blutungsrisiko erheblich. Daher sollten sie, sofern nicht zwingend indiziert, vorzugsweise 5–10 Tage vor dem Eingriff abgesetzt werden, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von oralen Antikoagulanzen (29, 68).

2.4.3 Postoperative Maßnahmen

Am Ende der Operation sollte die Wunde mit einem geeigneten Verband abgedeckt werden. In der klinischen Praxis variiert die Dauer des Verbandswechsels zwischen 2 und 10 Tagen. Ein Druckverband kann in den ersten 24 Stunden verwendet werden, um die Bildung eines Hämatoms zu verhindern. Ein Wechsel des Verbands ist nur erforderlich, wenn dieser durchnässt ist. Einige Verbände sind wasserfest und ermöglichen dem Patienten das Duschen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Wunde nicht einzuweichen (z. B. durch Baden oder Schwimmen), bis sie vollständig verheilt ist, was in der Regel etwa einen Monat dauert. Zudem sollten sie angewiesen werden, bei Anzeichen einer lokalen Infektion umgehend ärztlichen Rat einzuholen (41).

Im Fall einer postoperativen Hämatombildung sollte eine Ausräumung nach Möglichkeit vermieden werden, da hierbei ein hohes Infektionsrisiko besteht. Eine diagnostische oder therapeutische Punktion des Hämatoms ist ebenso bei hohem Infektionsrisiko kontraindiziert. Eine Ausräumung sollte nur dann erwogen werden, wenn die Schmerzen nicht beherrschbar sind oder der Wundverschluss akut gefährdet ist. Falls ein Eingriff unvermeidbar ist, muss er unter sterilen Bedingungen im Operationssaal erfolgen. (28, 41)

2.4.4 Antibakterielle Hülle zur Infektionsprävention

Neben bereits erläuterten Standardmaßnahmen wurden antimikrobiell imprägnierte CIED-Hüllen entwickelt, um die Geräte sicher an ihrem Platz zu halten, eine stabile Umgebung zu schaffen und das Infektionsrisiko zu reduzieren. Diese Hüllen geben über einen längeren Zeitraum hohe Konzentrationen von Antibiotika direkt in der CIED-Tasche ab, die wirksam gegen häufige CIED-Erreger sind.

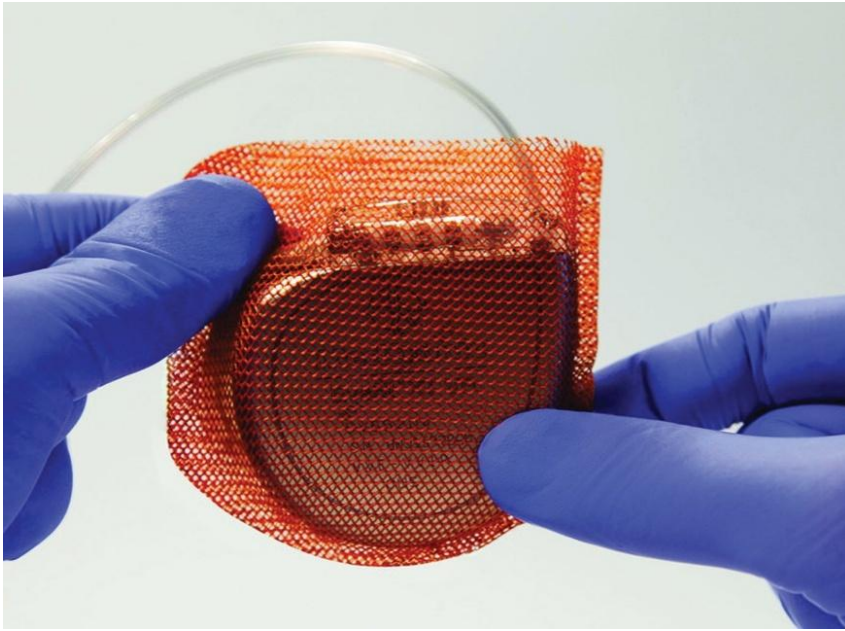
Eine dieser Hüllen ist die antibakterielle Mesh-Hülle (TYRX™, Medtronic, MN, USA), die lokal Minocyclin und Rifampicin für mindestens 7 Tage freisetzt, um Infektionen und die Bildung von Biofilmen zu verhindern. Die Hülle wird innerhalb von etwa 9 Wochen vollständig resorbiert. Da die meisten CIED-Tascheninfektionen

wahrscheinlich zum Zeitpunkt der Implantation auftreten, bietet die TYRX™-Hülle eine effektive Methode zur Infektionsprophylaxe (41, 69).

Die Wirksamkeit der TYRX™-Hülle wurde in der WRAP-IT-Studie untersucht, einer groß angelegten, prospektiv randomisierten klinischen Untersuchung. An dieser Studie nahmen 6983 Patienten teil, die aufgrund von Aggregatwechseln, Systemaufrüstungen, Taschenrevisionen oder der Erstimplantation eines CRT-Ds ein erhöhtes Risiko für Infektionen hatten. Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe erhielt die TYRX™-Hülle zusätzlich zu den Standardmaßnahmen zur Infektionsprävention, während die andere Gruppe nur die üblichen Maßnahmen erhielt. Die Ergebnisse zeigten, dass die TYRX™-Hülle das Infektionsrisiko bei Hochrisikopatienten signifikant senken kann. In der Gruppe mit der TYRX™-Hülle lag die Infektionsrate nach 12 Monaten bei 0,7 %, verglichen mit 1,2 % in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer Reduktion des Infektionsrisikos um etwa 40 %. Auch hinsichtlich der Sicherheit zeigte die Studie positive Ergebnisse. Die Rate an prozedur- oder systembedingten Komplikationen war in beiden Gruppen vergleichbar (6,0 % in der Hüllengruppe gegenüber 6,9 % in der Kontrollgruppe). Somit führte die Verwendung der TYRX™-Hülle nicht zu einer erhöhten Komplikationsrate. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die TYRX™-Hülle eine wirksame Maßnahme zur Senkung des Infektionsrisikos bei Hochrisikopatienten darstellt, ohne zusätzliche Komplikationen zu verursachen (70).

Eine systematische Übersichtsarbeit (Kumar et al. 2020), die 7 Studien mit insgesamt 14.859 CIED-Implantationen umfasste, zeigte, dass der Einsatz der TYRX™-Hülle das Gesamtrisiko für CIED-Infektionen um etwa 59 % senkte (RR: 0,41; 95 %-KI: 0,31–0,54). Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten der WRAP-IT-Studie überein und unterstreichen die Wirksamkeit der TYRX™-Hülle als zusätzliche Maßnahme zur Infektionsprävention bei CIED-Implantationen(71).

Abbildung 5: TYRX™-Hülle zur Infektionsprävention bei CIED-Implantaten (72)



Eine andere CIED-Hülle, die andere Materialien und Antibiotika verwendet, ist derzeit in den USA erhältlich. Die CanGaroo-G™-Hülle besteht aus einem biologischen Material, das anstelle eines synthetischen Netzes eine extrazelluläre Matrix (ECM) verwendet, um ein Biogerüst für die Gewebsintegration und Neovaskularisierung zu schaffen. Diese ECM-Hülle besteht aus einem vierschichtigen Biomaterial, das aus der dezellularisierten, nicht vernetzten submukösen Darmschicht von Schweinen gewonnen wird. Vor der Implantation wird die ECM-Hülle zwei Minuten lang in einer Gentamicinlösung (20 ml einer 40 mg/ml-Lösung) hydratisiert. Die ECM-Hülle kann sowohl für transvenöse Herzschrittmacher als auch für subkutane ICDs verwendet werden (69).

Große randomisierte Studien zur biologischen ECM-Hülle fehlen bislang, weshalb sie im Gegensatz zur TYRX™-Hülle nicht in die aktuellen Leitlinien aufgenommen wurde. In einem präklinischen Tierinfektionsmodell zeigte sich jedoch eine vielversprechende Wirksamkeit. Nach 12-stündiger Exposition gegenüber der Gentamicin-haltigen ECM-Hülle konnten keine Bakterien mehr aus den Kulturen von CIED-Taschen isoliert werden. Die Gentamicin-Serumspiegel sanken bereits 15 Stunden nach der Implantation unter die Nachweisgrenze, was auf eine geringe systemische Belastung hinweist. Im Gegensatz dazu blieb die Gentamicin-Konzentration in der ECM-Hülle

selbst bis zu sieben Tage stabil. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Gentamicin-haltige ECM-Hülle nicht nur effektiv zur Reduktion der bakteriellen Belastung in der CIED-Tasche beiträgt, sondern auch potenziell das Risiko systemischer Nebenwirkungen minimieren könnte (73).

Abbildung 6: Hydratisierung der ECM-Hülle in Gentamicinlösung vor der CIED-Implantation (69)



Vergleichbare Evidenz zur lokalen Antibiotikafreisetzung aus anderen chirurgischen Fachgebieten

Evidenz aus anderen chirurgischen Verfahren unterstützt die Wirksamkeit der lokalen Antibiotikafreisetzung zur Verhinderung von Wundinfektionen. Eine Metaanalyse von 14 Studien mit insgesamt 22.135 Patienten zeigte, dass implantierbare Gentamicin-Kollagen-Schwämme, die während Herzoperationen eingelegt wurden, das Risiko für sternalen Wundinfektionen um etwa 40 % reduzieren, ohne die Sterblichkeit zu beeinflussen (74). Studien zu dieser kollagenbasierten Technologie zeigten hohe Gentamicin-Konzentrationen an der Operationsstelle und sehr niedrige Serumspiegel des Medikaments. Dies legt nahe, dass das Antibiotikum am potenziellen Infektionsort konzentriert wird, während die systemische Exposition und damit das Risiko für Nebenwirkungen oder die Entwicklung bakterieller Resistenzen minimiert werden (69).

2.5 Ziel der Arbeit

Die Implantation von ICD- und CRT-D-Systemen ist eine etablierte Therapie zur Primär- und Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes sowie zur Behandlung der Herzinsuffizienz, geht jedoch mit einem Risiko infektionsbedingter Komplikationen einher. Jede CIED-Infektion stellt eine potenziell lebensbedrohliche Situation dar, die häufig aufwändige Revisionseingriffe bis hin zur kompletten Explantation des Systems erfordert. Insbesondere bei Patienten, die sich einem Aggregatwechsel, einer Sondenrevision oder einem Systemupgrade unterziehen müssen, ist das Infektionsrisiko erhöht. Angesichts der steigenden Anzahl von ICD-Implantationen und der damit einhergehenden Zunahme von Austausch- und Revisionseingriffen gewinnt die Verhinderung von Geräteinfektionen zunehmend an Bedeutung (19).

Trotz etablierter Standardmaßnahmen zur Prävention von CIED-Infektionen, einschließlich der perioperativen intravenösen Antibiotikaphylaxe, stellen CIED-Infektionen weiterhin ein klinisch relevantes Problem dar, sodass zusätzliche präventive Maßnahmen Gegenstand aktueller Forschung sind. In diesem Kontext zeigte die WRAP-IT-Studie, dass die lokale Anwendung von Antibiotika in der Aggregattasche, etwa durch die resorbierbare TYRX™-Hülle (beschichtet mit Minocyclin und Rifampicin), das Infektionsrisiko bei Risikopatienten signifikant reduzieren kann. Dennoch ist der flächendeckende Einsatz aufgrund hoher Kosten

weiterhin eingeschränkt (70). Eine potenzielle, einfach anzuwendende Alternative könnte die lokale Applikation eines Gentamicin-haltigen Kollagenschwamms in die Aggregattasche darstellen. Gentamicin-Kollagen-Schwämme werden in anderen chirurgischen Disziplinen bereits erfolgreich zur Reduktion postoperativer Infektionen eingesetzt, etwa zur Senkung der Sternuminfektionsrate nach herzchirurgischen Eingriffen (74, 75). Vereinzelt Studien haben den Einsatz eines Gentamicin-Kollagenschwamms bei kardialen Implantaten untersucht und eine Reduktion von Infektionsraten beschrieben. Allerdings fehlen bislang umfassende klinische Daten und systematische Analysen, um den Nutzen dieser Maßnahme eindeutig zu bewerten (76, 77).

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die Applikation eines lokalen Gentamicin-Kollagenschwamms bei ICD-Aggregatwechseln, Sondenrevisionen und Systemupgrades die Rate an CIED-Infektionen im Vergleich zur alleinigen Anwendung allgemeiner Standardpräventionsmaßnahmen senken kann. Dazu wurden die Infektionsraten von Patienten, die ab September 2020 in unserem Zentrum zusätzlich einen Gentamicin-Schwamm erhielten, mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, bei der zwischen 2017 und August 2020 die gleichen Eingriffe ohne Schwammeinsatz erfolgte.

3 Material und Methoden

3.1 ICD-Register Klinikum Ludwigshafen

Die vorliegende Studie basiert auf einer prospektiven Analyse des ICD-Registers des Klinikums der Stadt Ludwigshafen gGmbH. Dieses Register stellt eine unizentrische, prospektive Datenbank dar, die zur Untersuchung der Nutzen und Risiken einer ICD-Therapie eingerichtet wurde.

Das ICD-Register wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt. Alle in das Register aufgenommenen Patienten hatten zuvor ihre Einwilligung zur Datenerfassung erteilt. Die erfassten Daten wurden in einer elektronischen Patientenakte gespeichert, wobei jedem Patienten eine anonymisierte Identifikationsnummer zugewiesen wurde. Die Patientenakte enthält grundlegende demografische Daten wie Geburtsdatum und Geschlecht sowie anamnestische Angaben zu kardialen Rhythmusstörungen, vorangegangene Untersuchungen und die Indikation zur ICD-Implantation. Zusätzlich wurden elektrophysiologische Untersuchungsbefunde, die Angabe zu den implantierten Modellen sowie implantationsbedingte Komplikationen dokumentiert. Die erste Funktionskontrolle des ICDs erfolgte intraoperativ, die zweite Kontrolle diente als Standarduntersuchung vor der Entlassung des Patienten.

Neben den gerätebezogenen Parametern wurden zudem klinische Ereignisse oder besondere Krankheitsverläufe der Patienten dokumentiert. Dazu zählten beispielsweise kardiale Dekompensationen oder schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte, cerebrale Ischämien oder relevante Rhythmusstörungen.

Seit 1991 wurden Patienten konsekutiv in das Register aufgenommen, die im Klinikum Ludwigshafen eine ICD-Implantation erhielten. Der Großteil dieser Patienten stellte sich zur routinemäßigen ICD-Kontrolle erneut in der Klinik vor, während einige durch niedergelassene Kardiologen weiterbetreut wurden. Ereignisse wie ein Aggregatwechsel, Batterieerschöpfung oder Sondendefekte wurden im Register erfasst.

Sofern möglich, wurde der weitere Verlauf dieser Patienten anhand von Arztbriefen der betreuenden Kardiologen oder Klinikunterlagen nachverfolgt und relevante Informationen, beispielsweise das Auftreten einer ventrikulären Tachykardie, im Register dokumentiert. Im Falle einer ICD-Tascheninfektion oder Sondenendokarditis erfolgte eine entsprechende Vermerkung in der Datenbank.

Wurde die ICD-Therapie vorzeitig beendet oder verstarb der Patient, wurden auch diese Informationen in das Register aufgenommen. Sofern möglich, wurde zusätzlich die Todesursache oder der Grund für das Beenden der Therapie dokumentiert.

3.2 Datenerfassung und Analyse

Für die vorliegende Studie wurden alle relevanten Patientendaten direkt in IBM SPSS® Statistics Version 20 erfasst. Erfasst wurden demografische, klinische und prozedurbezogene Daten, Angaben zu relevanten Vorerkrankungen, zur bestehenden Medikation sowie zu Indikation, Gerätetyp, Komplikationen und klinischen Ereignissen. Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert in SPSS erfasst, sodass keine Rückschlüsse auf die Identität einzelner Personen möglich waren. Der Zugriff auf die Datensätze war ausschließlich autorisierten Personen vorbehalten.

Die Verlaufsdaten der Patienten im Follow-up wurden über verschiedene Wege erfasst. Da das Klinikum Ludwigshafen ein kardiologisch-herzchirurgisches Zentrum mit großem Einzugsgebiet ist, waren die Mehrheit der Patienten an die hausinterne Rhythmusambulanz angebunden. Dadurch erfolgten die regelmäßigen Kontrollen des ICDs sowie notwendige Behandlungen bei Infektionen direkt im Klinikum. Auch Patienten, die durch niedergelassene Kardiologen betreut wurden, wurden im Falle von ICD-Infektionen in den meisten Fällen erneut im Klinikum Ludwigshafen behandelt.

3.3 Studiendesign

Zur Infektionsprophylaxe bei ICD-Eingriffen wird im Klinikum Ludwigshafen seit September 2020 bei Hochrisikopatienten neben den standardisierten Maßnahmen intraoperativ ein Gentamicin-Kollagen-Schwamm eingesetzt. Als Hochrisikopatienten gelten hierbei insbesondere Personen, die einen Aggregatwechsel, eine Sondenrevision oder ein Systemupgrade erhalten.

Um die Wirksamkeit dieses Verfahrens zur Reduktion von ICD-Infektionen zu evaluieren, wurden 494 konsekutive Patienten aus dem monozentrischen, prospektiven ICD-Register analysiert. Diese Patienten unterzogen sich zwischen Januar 2017 und Oktober 2023 im Klinikum Ludwigshafen einem der genannten Eingriffe. Zur weiteren Analyse wurden sie in zwei Gruppen unterteilt:

- **GCS-Gruppe:** Patienten, bei denen intraoperativ ein Gentamicin-Kollagen-Schwamm eingesetzt wurde (ab September 2020).
- **Kontrollgruppe:** Patienten, die zwischen Januar 2017 und August 2020 ohne Einsatz eines Gentamicin-Kollagen-Schwamm operiert wurden.

3.4 Studienpopulation

Die Studienteilnehmer wurden aus dem monozentrischen, prospektiven ICD-Register des Klinikums Ludwigshafen rekrutiert. Einschlusskriterien umfassten alle Patienten mit ICD, die zwischen Januar 2017 und Oktober 2023 einen CRT-D-/ICD-Aggregatwechsel, eine Sondenrevision oder ein Systemupgrade erhalten hatten. Als Ausschlusskriterien galten eine bekannte Allergie gegen Gentamicin oder Pferdekollagen sowie eine bereits bestehende ICD-Infektion.

3.5 Präoperative Vorbereitung und Infektionsprophylaxe

Alle Patienten durchliefen vor der Operation die folgende präoperative Diagnostik: eine vollständige klinische Untersuchung sowie routinemäßige Blutentnahmen einschließlich Blutbild, Kreatinin- und C-reaktivem Protein (CRP). Die bildgebende

Diagnostik bestand aus einer Röntgenaufnahme des Thorax und einer transthorakalen Echokardiographie. Bei allen Patienten wurden standardisierte Strategien zur Infektionsprophylaxe angewendet. Alle Patienten erhielten eine einmalige intravenöse Gabe von Cefazolin – 2 g bei einem Körpergewicht unter 100 kg und 4 g bei einem Körpergewicht über 100 kg – innerhalb einer Stunde vor dem Eingriff. Bei bestehender Penicillinallergie wurde stattdessen Clindamycin 600 mg i.v. verabreicht. Bei Patienten, die zwischen 2017 und Februar 2019 operiert wurden, wurde die Antibiotikatherapie für insgesamt drei Tage fortgeführt.

Bei Patienten unter oraler Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) wurde die Medikation 48 Stunden vor dem Eingriff pausiert und am zweiten postoperativen Tag wieder aufgenommen. Bei Patienten unter Phenprocoumon, einfacher oder doppelter Thrombozytenaggregationshemmung wurde die Medikation nicht unterbrochen.

Die Eingriffe wurden entweder im Operationssaal oder im Elektrophysiologielabor (EP-Labor) durchgeführt. Beide Räume waren mit Lüftungs- und Klimaanlage ausgestattet, die für Eingriffe mit kardialen Aggregaten zugelassen waren. Die Prozeduren wurden von zwei erfahrenen Herzchirurgen im Zeitraum von 2017 bis 2019 durchgeführt, danach von zwei Elektrophysiologen und drei Ärzten in elektrophysiologischer Weiterbildung.

3.6 Hautvorbereitung und operatives Vorgehen

Die Haut aller Patienten wurde mit einer antiseptischen Lösung aus Octenidin-Dihydrochlorid/1-Propanol/2-Propanol gereinigt. Die Hautvorbereitung erfolgte ausschließlich durch den Operateur. Nach der Desinfektion wurde das Operationsgebiet mit sterilen Abdecktüchern abgedeckt. Zur Abdeckung des OP-Feldes wurde eine selbstklebende Inzisionsfolie (nicht jodimprägniert) verwendet, danach wurde eine lokale Betäubung injiziert.

Nach Eröffnung der Tasche wurden standardmäßig Proben für Kulturen entnommen. Eine Abstrichprobe wurde aus dem tiefen Anteil der Tasche nach Entfernung des

Geräts entnommen. Zusätzlich wurden mikrobiologische Kulturen von den entfernten Elektroden entnommen. Die Tasche wurde anschließend mit Octenidin-Dihydrochlorid/Phenoxyethanol gespült. Die fibröse Kapsel der alten Tasche wurde nicht routinemäßig entfernt oder verändert.

Während des gesamten Eingriffs wurden doppelte Handschuhe getragen. Die äußeren Handschuhe wurden zweimal gewechselt: einmal vor dem Anbringen der selbstklebenden Inzisionsfolie und ein weiteres Mal nach der Reinigung der Tasche mit Antiseptikum, bevor das neue Gerät eingesetzt wurde. Nach dem Wundverschluss wurde die Operationsstelle erneut mit Antiseptika gereinigt. Die geschlossene Wunde wurde mit einem sterilen Verband und einem Druckverband abgedeckt.

Patienten, die zwischen 2017 und dem 13. Februar 2023 operiert wurden, wurden routinemäßig am ersten postoperativen Tag nach einer Thorax-Röntgenaufnahme (bei Patienten mit Sondenrevision), einer Inspektion der Wunde und einer routinemäßigen ICD-Kontrolle aus dem Krankenhaus entlassen. Seit dem 14. Februar 2023 wurden aufgrund einer Änderung der deutschen Gesetzgebung Patienten mit Generatorwechsel noch am selben Tag entlassen und am folgenden Tag in der Ambulanz untersucht. Die Patienten wurden angewiesen, die Wunde zu pflegen und für 10 Tage trocken zu halten.

3.7 Nachbeobachtung

Nach der Entlassung wurden alle Patienten in einem Intervall von 3 bis 6 Monaten sowie bei Auftreten unerwünschter Ereignisse in der Rhythmusambulanz vorgestellt. Die Nachsorge in der Rhythmusambulanz umfasste eine klinische Untersuchung des Patienten, die Inspektion der Wunde sowie die Abfrage des ICD-Aggregats.

Das Follow-up endete im Oktober 2023; der Beobachtungszeitraum wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Indexeingriff (Revisionsoperation/Aggregatwechsel) und dem jeweils letzten Nachsorgetermin, dem Todesdatum oder dem Auftreten einer Aggregatinfektion.

3.8 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das Auftreten einer ICD-Infektion nach einer Revisionsoperation. Die klinischen Anzeichen einer ICD-Tascheninfektion umfassten

lokale Entzündungszeichen an der Aggregattasche, einschließlich Erythem, Wärme, Fluktuation, Wunddehiszenz, Erosion, Druckschmerz oder eitrige Sekretion. Das Vorliegen einer ICD-assoziierten Endokarditis wurde bestätigt, wenn echokardiographisch Vegetationen an der Elektrode nachgewiesen wurden und positive Blutkulturen vorlagen.

3.9 Gentamicinschwamm

Sulmycin Implant E ist ein resorbierbares Kollagenimplantat, das Aminoglykoside enthält. Während des operativen Eingriffs wird es um das ICD-Gerät gewickelt und in die Aggregattasche eingeführt. Die Hauptbestandteile sind Kollagen aus Pferdesehnen und Gentamicinsulfat. Der Schwamm hat eine Größe von 10 cm x 10 cm x 0,5 cm und enthält 200 mg Gentamicinsulfat, entsprechend 130 mg Gentamicin, sowie 280 mg Kollagen aus Pferdesehnen (72). Zur Veranschaulichung siehe Abbildungen 6 und 7.

Abbildung 7: Sulmycin Implant E in steriler Verpackung



Abbildung 7: Umwicklung eines ICD-Aggregats mit Sulmycin Implant E



3.9.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Gentamicin wirkt bakterizid gegen empfindliche gramnegative und grampositive Erreger, indem es die ribosomale Proteinsynthese hemmt. Das Kollagen zeigt eine ausgeprägte hämostatische Wirkung. Durch den Kontakt des Blutes mit der Kollagenmatrix von Sulmycin Implant E (Gentamicinschwamm) wird die Hämostase aktiviert. Zudem hat Kollagen einen positiven Einfluss auf die Geweberegeneration und Revaskularisierung (78).

3.9.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das lokal eingebrachte Kollagen wird vollständig durch körpereigenes Gewebe ersetzt, während das freigesetzte Gentamicin teilweise vom Körper aufgenommen wird. Dennoch sind die Serumspiegel von Gentamicin sehr niedrig. Nach der Implantation von 20 mg Gentamicinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht in Form eines Gentamicinschwamms liegt der Serumwert 8 Stunden nach der Implantation unterhalb des Talspiegels (1-2 mg/l) (78).

3.10 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte in IBM SPSS® Statistics Version 20. Zur Untersuchung von Gruppenunterschieden und zur Beschreibung der Stichprobe wurden je nach Art und Verteilung der Variablen geeignete statistische Verfahren angewendet.

3.10.1 Analyse kategorialer Merkmale und Gruppenvergleiche

Zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich kategorialer Merkmale (z. B. Geschlecht, Vorliegen einer ICD-Infektion ja/nein) wurden in SPSS benutzerdefinierte Tabellen zur Ermittlung der absoluten und relativen Häufigkeiten erstellt.

Da die meisten Merkmale nominal skaliert waren und eine Normalverteilung in der Regel nicht vorlag, wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) zur Analyse von Zusammenhängen verwendet.

- Ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ wurde festgelegt.
- Alle errechneten p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

3.10.2 Vergleich stetiger Merkmale

Einige der analysierten Parameter waren stetige Variablen, wie beispielsweise die Dauer bis zum Auftreten einer Infektion oder die Follow-up-Zeit. Diese wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt.

- Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet.
- Falls eine Normalverteilung vorlag, wurden Gruppenvergleiche mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.
- Falls keine Normalverteilung vorlag, erfolgte die Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test
- Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ angenommen, wobei $p < 0,05$ als signifikant galt.
-

3.10.3 Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier-Analyse)

Eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse wurden zur Schätzung und zum Vergleich der Inzidenz von Geräteinfektionen in beiden Gruppen verwendet, und der Log-Rank-Test wurde zur statistischen Überprüfung von Unterschieden zwischen der GCS- und der Kontrollgruppe eingesetzt.

3.10.4 Multivariate Analyse zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren

Um unabhängige Risikofaktoren für ICD-Infektionen zu identifizieren, wurde eine multivariable Cox-Regression durchgeführt.

- Berechnung der Hazard Ratio (HR) mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95 %.
- Berücksichtigte Variablen waren unter anderem der PADIT-Risiko-Score (> 7), weibliches Geschlecht, submuskuläre Lage des Aggregats, Einnahme von Phenprocoumon, Verwendung des Gentamicin-Kollagen-Schwamms (GCS).
- Der PADIT-Risiko-Score wurde für jeden Patienten berechnet. Ein PADIT-Score von > 7 wurde als hohes Risiko für eine Infektion eingestuft und in die Analyse einbezogen. Die Empfehlung zur Anwendung des PADIT-Scores zur Risikobewertung von kardialen Geräteinfektionen wurde in den aktuellen Endokarditis-Leitlinien aufgenommen und basiert auf den Ergebnissen der PADIT-Studie (24, 33).

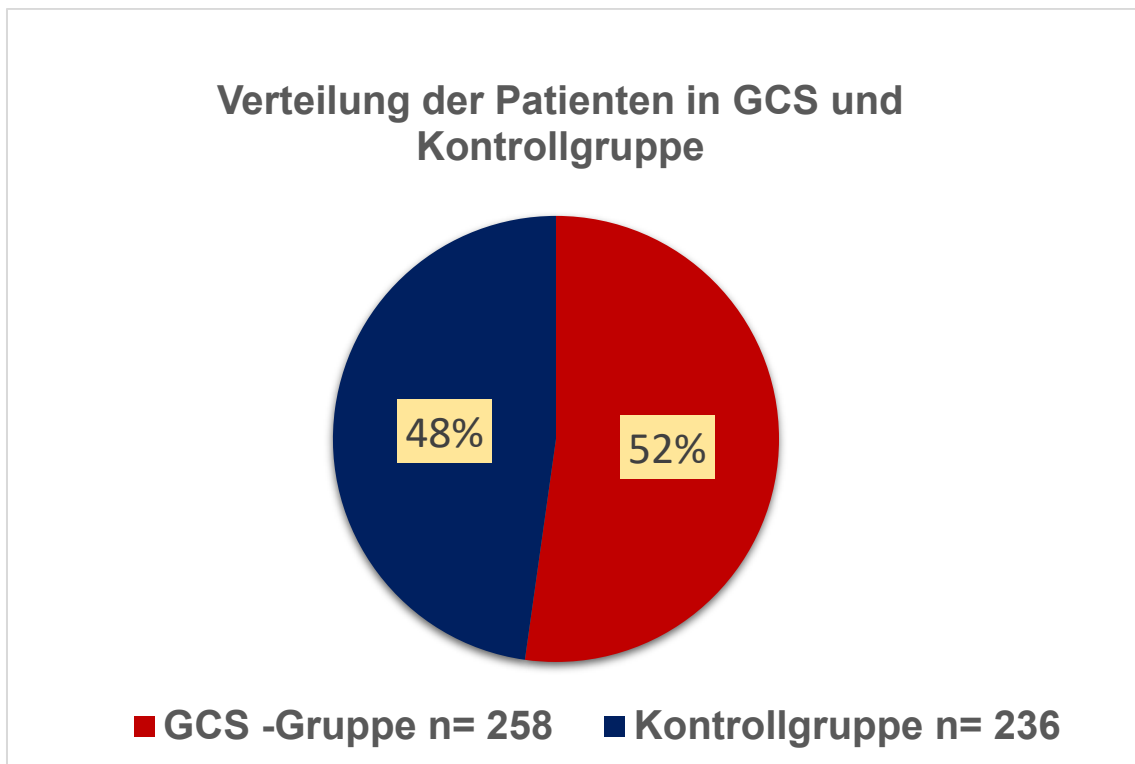
4 Ergebnisse

4.1 Einleitung der Ergebnisse

Die Studie untersucht die Wirksamkeit eines Gentamicin-Schwamms zur Reduktion der Infektionsrate bei Patienten, die einen Aggregatwechsel, eine Sondenrevision oder ein Systemupgrade ihres ICD erhalten haben. Insgesamt wurden 494 Patienten analysiert, die zwischen 2017 und 2023 im Klinikum Ludwigshafen behandelt wurden.

Von diesen 494 Patienten erhielten 258 Patienten (GCS-Gruppe) zwischen September 2020 und Mai 2023 intraoperativ einen Gentamicin-Schwamm. Die verbleibenden 236 Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Die Infektionsraten beider Gruppen wurden anschließend miteinander verglichen. Der Gentamicin-Schwamm wurde gut toleriert. Schwammbezogene Komplikationen traten nicht auf.

Abbildung 8: Verteilung der Patienten in GCS und Kontrollgruppe



4.2 Patientencharakteristika in beiden Gruppen

4.2.1 Demografische und klinische Charakteristika

Altersverteilung

Die Altersverteilung zwischen der GCS-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,61$), was auf eine vergleichbare Altersstruktur hindeutet und somit keinen altersbedingten Selektionsbias vermuten lässt.

Das durchschnittliche Alter lag in der GCS-Gruppe bei 61 ± 12 Jahren und in der Kontrollgruppe bei 60 ± 13 Jahren. Basierend auf dem PADIT-Score, der das Alter als Risikofaktor für Infektionen hervorhebt, wurde die Altersverteilung in drei Kategorien unterteilt:

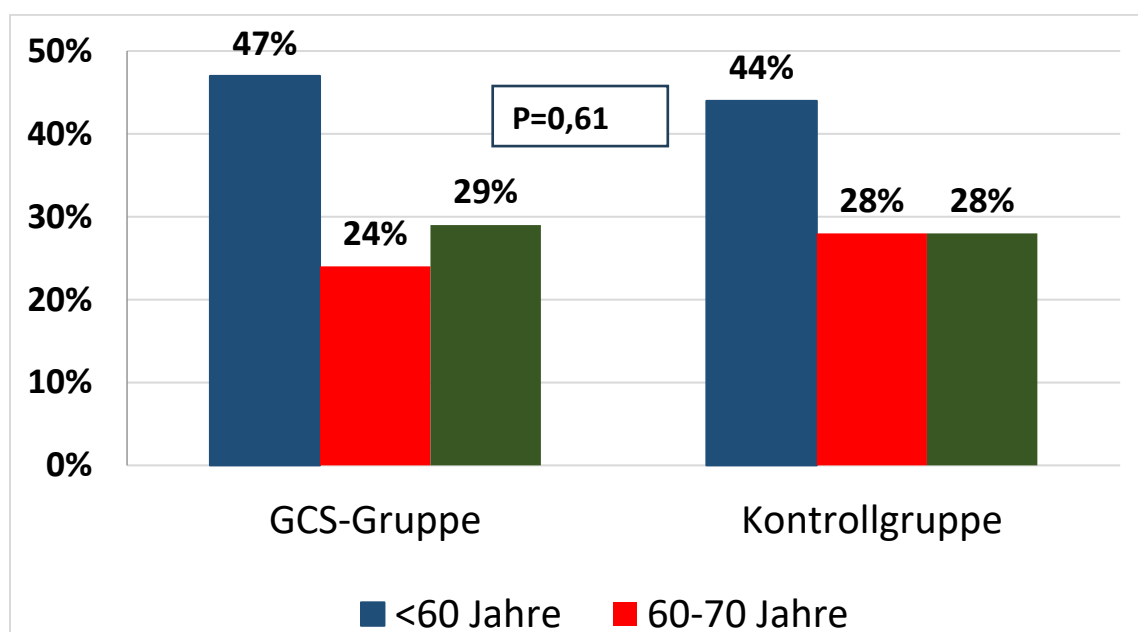
<60 Jahre: In der GCS-Gruppe 47,0 %, in der Kontrollgruppe 44 %.

60–70 Jahre: In der GCS-Gruppe 24,0 %, in der Kontrollgruppe 28 %.

>70 Jahre: In der GCS-Gruppe 29,0 %, in der Kontrollgruppe 28 %.

Diese geringfügigen Unterschiede in der Altersverteilung sind statistisch nicht signifikant, sodass keine relevante Verzerrung der Studienergebnisse durch das Alter zu erwarten ist.

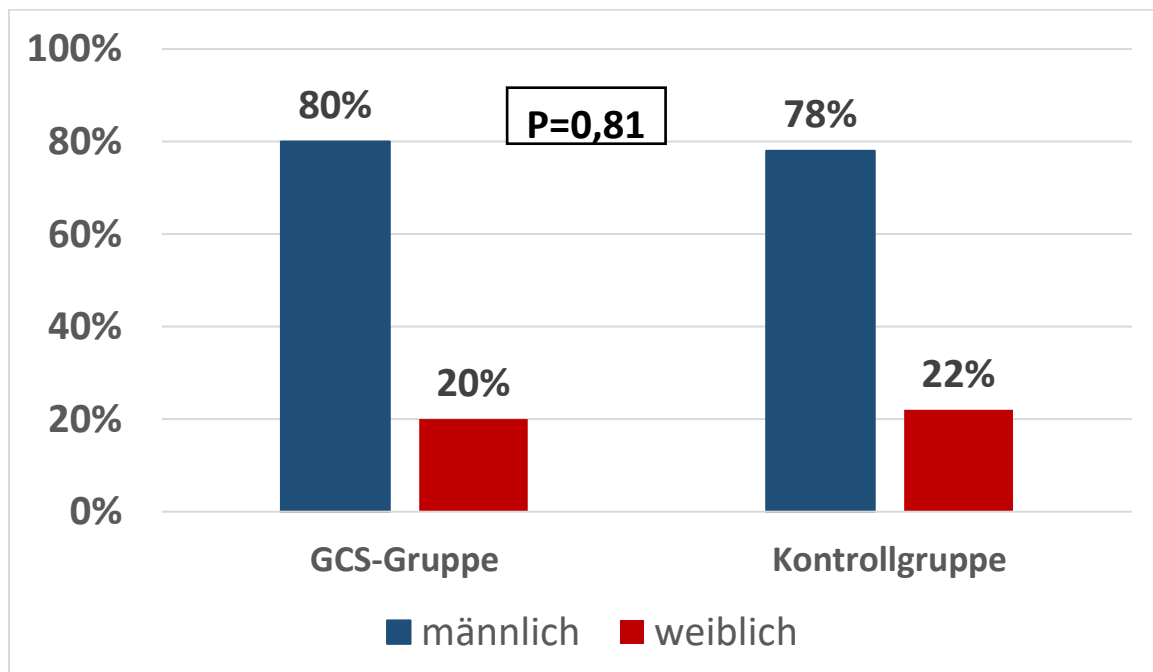
Abbildung 9: Altersverteilung in beiden Gruppen



Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen vergleichbar. Der Männeranteil betrug in der GCS-Gruppe 80 % und in der Kontrollgruppe 78 % ($p = 0,812$). In beiden Gruppen waren also überwiegend Männer vertreten. Das männliche Geschlecht wird in der Literatur (24,26) zwar als potenzieller Risikofaktor für Infektionen diskutiert, in unserer Analyse waren jedoch beide Gruppen in diesem Merkmal gleich.

Abbildung 10: Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen



Device-relevante Charakteristika

ICD-Indikation

Die ICD-Indikation in beiden Gruppen war überwiegend primärprophylaktisch. In der Kontrollgruppe hatten 73 % der Patienten eine primärprophylaktische Indikation, während dieser Anteil in der GCS-Gruppe bei 74 % lag. Damit zeigt sich, dass die Verteilung der primär- und sekundärprophylaktischen ICD-Indikationen in beiden Gruppen nahezu identisch ist.

Führende kardiale Grunderkrankungen:

In beiden Gruppen stellten die koronare Herzerkrankung (KHK) und die dilatative Kardiomyopathie (DCM) die häufigsten kardialen Grunderkrankungen dar. In der GCS-Gruppe litten 48 % der Patient:innen an KHK, wobei 19 % einen Zustand nach aortokoronarer Bypass-Operation (Z. n. ACB-OP) aufwiesen; 38 % waren von DCM betroffen. In der Kontrollgruppe zeigten sich vergleichbare Werte: 46 % mit KHK, davon 20 % mit Z. n. ACB-OP, sowie 36 % mit DCM. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich dieser Vorerkrankungen ($p = 0,7$).

Weitere kardiale Vorerkrankungen traten in beiden Gruppen deutlich seltener auf. Dazu zählten unter anderem hypertensive Herzerkrankungen (3,1 % vs. 5,1 %), primär valvuläre Herzerkrankungen (1,9 % vs. 2,1 %), hypertrophe Kardiomyopathie (2,7 % vs. 2,1 %), Brugada-Syndrom, Long-QT-Syndrom, arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD), Zustand nach Myokarditis sowie idiopathisches Kammerflimmern. Auffällig war ein zahlenmäßig höherer Anteil an Patient:innen mit Zustand nach Myokarditis in der Kontrollgruppe (3,4 % vs. 0,8 %), ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant war.

Herzklappenersatz war insgesamt selten. In der GCS-Gruppe lag die Prävalenz bei 1,6 %, in der Kontrollgruppe bei 3,7 %. Mechanische Klappenprothesen machten dabei den größten Anteil aus. Sie wurden bei 1,2 % der Patient:innen in der GCS-Gruppe und bei 2,9 % in der Kontrollgruppe implantiert. Darunter fanden sich sowohl Patienten mit mechanischem Aorten- als auch Mitralklappenersatz. Der Anteil an biologischen Klappenprothesen lag in der GCS-Gruppe bei 1,6 % und in der Kontrollgruppe bei 0,8 %. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,20$).

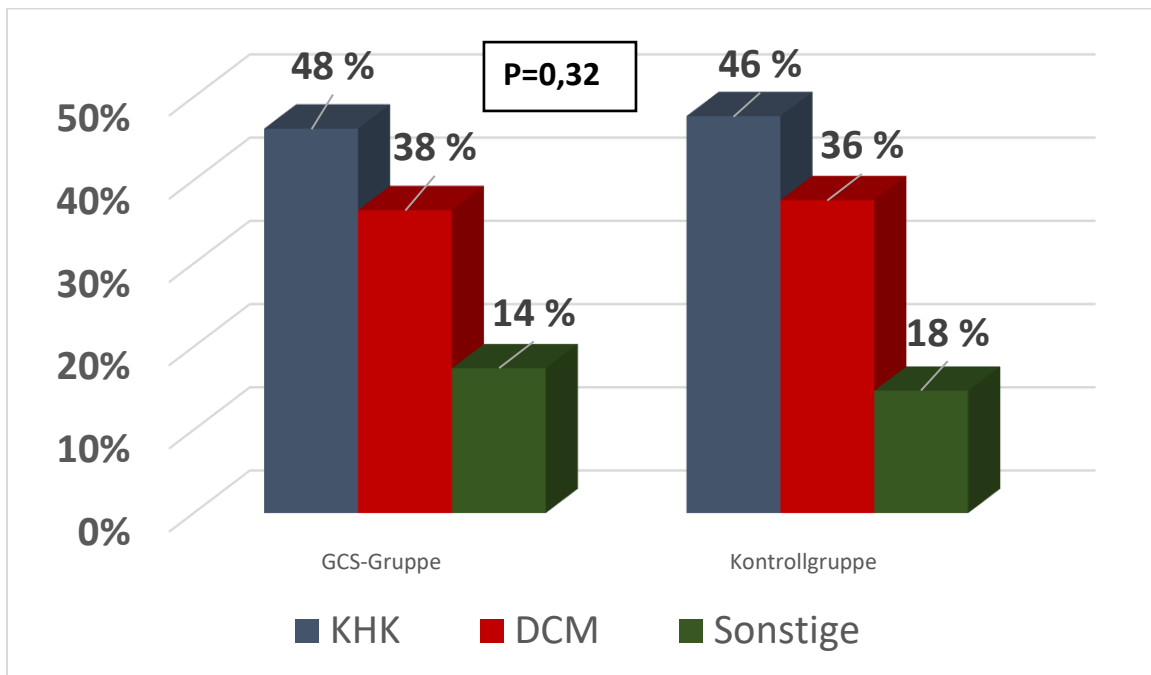
Eine vollständige Übersicht über alle kardialen Grunderkrankungen ist in Tabelle 2 dargestellt. Dort wurden selten dokumentierte Diagnosen zusätzlich unter der

Bezeichnung „Seltene kardiale Grunderkrankungen“ zusammengefasst. Diese Kategorie umfasst u. a. Non-Compaction-Kardiomyopathie, äthyltoxische Kardiomyopathie, familiäre Muskeldystrophie mit Laminin-AC-Mutation, Sarkoidose mit kardialer Beteiligung, Zustand nach Fallot-Tetralogie sowie das J-Wellen-Syndrom.

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden in Abbildung 11 lediglich KHK und DCM separat dargestellt. Alle übrigen Diagnosen wurden dort in der Kategorie „Sonstige“ zusammengefasst. Ein Vergleich der Häufigkeitsverteilungen mittels Chi-Quadrat-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen GCS- und Kontrollgruppe hinsichtlich der kardialen Grunderkrankungen ($p=0,32$).

Tabelle 2: Verteilung kardialer Grunderkrankungen in der GCS-Gruppe und der Kontrollgruppe

Kardiale Grunderkrankung	GCS-Gruppe n=258	Kontrollgruppe n=236	P-Wert
KHK	48 %	46 %	n.s
DCM	38 %	36 %	n.s
Hypertensive Herzerkrankung	3,1 %	5,1 %	n.s
Valvuläre Herzerkrankung	1,9 %	2,1 %	n.s
HCM	2,7 %	2,1 %	n.s
ARVD	0,4 %	1,3 %	n.s
Brugada-Syndrom	1,9 %	1,3 %	n.s
Long QT-Syndrom	0,8 %	1,3 %	n.s
Z.n. Myokarditis	0,8 %	3,4 %	n.s
idiopathisches Kammerflimmern	0,4 %	0,4 %	n.s
Seltene kardiale Vorerkrankungen	2,7 %	0,4 %	n.s

Abbildung 12: Verteilung der führenden kardialen Vorerkrankungen**Begleiterkrankungen und Risikofaktoren:**

Im Rahmen der Analyse lag ein besonderer Fokus auf Begleiterkrankungen mit möglichem Einfluss auf das Risiko für CIED-Infektionen. Ein Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich ihrer demographischen Daten und relevanter Begleiterkrankungen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Demographische und klinische Charakteristika der Patient:innen in beide Gruppen

Charakteristik	Kontrollgruppe (n = 236)	GCS-Gruppe (n = 258)	P-Wert
Alter (Jahre, Mittelwert \pm SD)	60 \pm 13	61 \pm 12	n.s.
Geschlecht (männlich/weiblich)	78 % / 22 %	80 % / 20 %	n.s.
Arterielle Hypertonie	66 %	73 %	n.s.
Ejektionsfraktion < 30 %	69 %	73 %	n.s.
Primärprophylaktische Indikation	73 %	74 %	n.s.
Diabetes mellitus	25 %	25 %	n.s.
-insulinpflichtig	11 %	10 %	n.s.
COPD	8 %	9 %	n.s.
Immunsuppression	4 %	5 %	n.s.
Maligne Vorerkrankung	5,5 %	3,9 %	n.s.
Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min)	8 %	14 %	0.05
-dialysepflichtig	1 %	2 %	n.s.
Frühere CIED-Infektion	2 %	3 %	n.s.
PADIT-Score (mean)	8,6 \pm 1,8	8,2 \pm 1,7	0,02
PADIT-Score >7 (Anzahl)	123	141	0,07
Vorhofflimmern	55 %	55 %	n.s.
Herzklappenersatz	4 %	2 %	n.s.
-mechanische Herzklappe	3 %	1 %	n.s.
Antikoagulation	56 %	58 %	n.s.
-DOAK	30 %	41 %	p=0,012
-Phenprocoumon	26 %	17 %	p=0,009
Plättchenhemmung:			
-Monotherapie	48,1 %	52 %	n.s.
-Dual	0 %	1 %	n.s.

Die arterielle Hypertonie war die mit Abstand häufigste Begleiterkrankung und wurde bei 66 % der Patient:innen in der Kontrollgruppe sowie bei 73 % in der GCS-Gruppe dokumentiert – ein Unterschied, der statistisch nicht signifikant war ($p = 0,10$).

Der Anteil der Patient:innen mit Diabetes mellitus lag in beiden Gruppen nahezu gleich (jeweils 25 %, $p = 0,96$), ebenso wie der Anteil insulinpflichtiger Diabetiker (11 % in der Kontrollgruppe, 10 % in der GCS-Gruppe).

Auch bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (8% vs. 9 %) ($p > 0,05$).

Eine schwer reduzierte linksventrikuläre Funktion mit einer Ejektionsfraktion kleiner als 30% war bei über zwei Drittel der Patient:innen vorhanden (69 % in der Kontroll- und 73 % in der GCS-Gruppe); der Unterschied war auch hier nicht signifikant.

Die Prävalenz fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz (Stadium 4 oder höher) war in der GCS-Gruppe mit 14% numerisch höher als in der Kontrollgruppe (8 %) und grenzwertig signifikant ($p = 0,05$). Der Anteil dialysepflichtiger Patienten blieb mit 1 % vs. 2 % hingegen vergleichbar ($p = 0,56$).

Maligne Begleiterkrankungen waren insgesamt selten und traten mit 5 % in der Kontrollgruppe und 4 % in der GCS-Gruppe ohne signifikanten Unterschied auf ($p = 0,54$). Die Verteilung der Tumorarten war in beiden Gruppen ähnlich, wobei Urothel- und Prostatakarzinome dominierten.

Eine Immunsuppression, definiert als laufende Therapie mit Glukokortikoiden, Chemotherapie oder Radiatio bzw. das Vorliegen immunrelevanter Grunderkrankungen (z. B. Leukämie, HIV, Lymphome), lag bei 5 % der GCS-Gruppe und 4 % der Kontrollgruppe vor – ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,82$).

Der mittlere PADIT-Score, der das Infektionsrisiko nach CIED-Eingriffen abbildet, war in der Kontrollgruppe signifikant höher ($8,6 \pm 1,8$ vs. $8,2 \pm 1,7$; $p = 0,02$). Auch die Anzahl an Hochrisikopatienten mit einem PADIT-Score > 7 war in der GCS-Gruppe signifikant höher ($p = 0,007$).

Vorhofflimmern trat in beiden Gruppen gleich häufig auf (jeweils 55 %; $p = 0,98$), was angesichts der hohen Prävalenz eine verbreitete Indikation zur oralen Antikoagulation darstellt.

Die Gesamtprävalenz oraler Antikoagulation lag mit 58 % in der GCS- und 56 % in der Kontrollgruppe nahe beieinander ($p = 0,73$). Unterschiede zeigten sich jedoch in der Wahl des Antikoagulans. In der GCS-Gruppe wurden deutlich häufiger direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) eingesetzt (41 % vs. 30 %; $p = 0,012$), während Phenprocoumon häufiger in der Kontrollgruppe zur Anwendung kam (27 % vs. 17 %; $p = 0,009$).

Die duale Plättchenhemmung (DAPT) spielte eine untergeordnete Rolle. Kein Patient in der Kontrollgruppe, aber 1% in der GCS-Gruppe erhielten eine DAPT – ohne signifikante Differenz ($p = 0,27$). Auch bei der Plättchenhemmung als Monotherapie ergab sich kein relevanter Unterschied (48 % vs. 52 %; $p = 0,82$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer demographischen Merkmale und Grunderkrankungen weitgehend vergleichbar waren. Unterschiede traten vor allem in einzelnen klinischen Parametern auf. So zeigte die Kontrollgruppe einen tendenziell höheren PADIT-Score, während in der GCS-Gruppe häufiger fortgeschrittene Nierenfunktionsstörungen dokumentiert wurden. Die Verteilung maligner Begleiterkrankungen, Immunsuppression sowie kardiovaskulärer Begleiterkrankungen war in beiden Gruppen hingegen weitgehend ähnlich.

4.2.2 Eingriffsbezogene Merkmale

Eine Übersicht der eingriffsbezogenen Merkmale beider Gruppen ist in Tabelle 4 dargestellt. Im Folgenden werden die wichtigsten Unterschiede zwischen der GCS- und der Kontrollgruppe beschrieben.

Die Eingriffe umfassten Aggregatwechsel, Systemupgrades und Sondenrevisionen. Insgesamt handelte es sich bei 74 % der Eingriffe in der GCS-Gruppe und bei 66 % in der Kontrollgruppe um einen Aggregatwechsel. Der Aggregatwechsel dominierte somit in beiden Gruppen, wurde jedoch in der GCS-Gruppe signifikant häufiger durchgeführt ($p = 0,03$).

Unter den Aggregatwechseln war der CRT-ICD mit über 50 % in beiden Gruppen die häufigste Gerätekategorie (GCS: 51 %, Kontrollgruppe: 57 %). In der Kontrollgruppe wurden häufiger 1-Kammer-ICD-Systeme gewechselt (11 % vs. 19 % in der GCS-Gruppe), während in der GCS-Gruppe häufiger 2-Kammer-ICD-Systeme betroffen waren.

Ein Wechsel eines subkutanen ICD (S-ICD) wurde ausschließlich in der GCS-Gruppe dokumentiert und betraf 3 % der Patienten (n = 6); in der Kontrollgruppe gab es keine S-ICDs.

Bei den Sondenrevisionen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der Kontrollgruppe wurden signifikant mehr Sondenrevisionen durchgeführt als in der GCS-Gruppe (21 % vs. 12 %, $p = 0,008$). Die Revisionen betrafen in beiden Gruppen überwiegend die ICD-Schock-Sonde. In der GCS-Gruppe entfielen 83 % der Revisionen auf die ICD-Schock-Sonde, gefolgt von Revisionen der CS-Sonde (10%) und der Vorhofsonde (6,7 %). Ein nahezu identisches Bild zeigte sich in der Kontrollgruppe mit 84 % für ICD-Schock-Sonden, 10 % für CS-Sonden und 6 % für Vorhofsonden.

Systemupgrades wurden in beiden Gruppen bei jeweils 14 % der Patienten durchgeführt. In der GCS-Gruppe handelte es sich dabei zu 83 % um Upgrades auf ein CRT-ICD und zu 16 % auf ein DDD-ICD. In der Kontrollgruppe lagen die Anteile bei 78 % (CRT-ICD) und 22 % (DDD-ICD). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit oder Verteilung der Systemupgrades zwischen beiden Gruppen ($p = 1,0$).

Die Operationsdauer (Hautschnitt bis Hautverschluss) war in der GCS-Gruppe mit durchschnittlich 48 Minuten signifikant länger als in der Kontrollgruppe (39 Minuten; $p < 0,001$).

In der GCS-Gruppe erfolgten die Eingriffe häufiger im EPU-Labor, während in der Kontrollgruppe überwiegend der OP-Saal genutzt wurde. Der Unterschied im Operationsort war signifikant ($p < 0,001$) und lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass die Eingriffe in der Kontrollgruppe überwiegend von herzchirurgischen Teams durchgeführt wurden.

In der Kontrollgruppe erhielten 57 % der Patienten postoperativ für drei Tage eine antibiotische Therapie mit Cefazolin bzw. bei Penicillinallergie mit Clindamycin. In der GCS-Gruppe wurde keine postoperative Antibiotikatherapie verabreicht ($p < 0,001$).

Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Lage des Aggregats ($p = 0,001$). In beiden Gruppen wurde der Großteil der Geräte submuskulär implantiert, wobei dieser Anteil in der Kontrollgruppe mit 91 % höher war als in der GCS-Gruppe (78 %).

Ein postoperatives Hämatom wurde bei 2,3 % der Patienten in der GCS-Gruppe und bei 3,4 % in der Kontrollgruppe beobachtet ($p = 0,47$).

Die Anzahl vorangegangener CIED-Revisionsoperationen war in der Kontrollgruppe insgesamt höher als in der GCS-Gruppe. In der GCS-Gruppe hatten 22 % der Patienten eine, 6 % zwei und 7 % mehr als drei frühere Revisionseingriffe. In der Kontrollgruppe lagen die entsprechenden Anteile bei 29 %, 11 % und 8 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,02$).

Tabelle 4: Eingriffsbezogene Merkmale der beiden Gruppen

Charakteristik	GCS-Gruppe (n=258)	Kontrollgruppe (n=236)	P-Wert
Aggregatwechsel	74 %	66 %	0.03
- 1-Kammer-ICD	11 %	19 %	
- 2-Kammer-ICD	35 %	24 %	
- CRT-ICD	51 %	57 %	
- S-ICD	3 %	0 %	
Sondenrevision	12 %	20 %	0.008
- Revision der Vorhofsonde	7 %	4 %	
- Revision von ICD-Schock-Sonde	83 %	84 %	
- Revision von CS-Sonde	10 %	10 %	
Systemupgrade	14 %	14 %	n.s
- Upgrade auf DDD-ICD	16 %	22 %	
- Upgrade auf CRT-ICD	84 %	78 %	
Operationsdauer (min)	48 ± 31	39 ± 30	<0.001
Submuskuläre Aggregatlage	78 %	91 %	0.001
Operationsort EPU-Labor / OP-Saal	53 % / 47 %	35 % / 65 %	<0.001
Postoperative antibiotische Therapie für 3 Tage	0 %	57 %	<0.001
Hämatom nach der Operation	2 %	3 %	n.s.

Anzahl der vorherigen CIED-Revisionsoperationen			0.02
- 1	22 %	29 %	
- 2	6 %	11 %	
- >3	7 %	8 %	

4.2.3 Intraoperative Abstriche

Bei jedem Eingriff wurden routinemäßig intraoperative Abstriche aus der Aggregattasche entnommen. Positive Kulturen fanden sich bei 6,4 % der Patienten in der GCS-Gruppe (15 von 233) und bei 13 % in der Kontrollgruppe (27 von 208) ($p=0,03$). Eine detaillierte Darstellung der Keimspektren findet sich in Tabelle 5. Am häufigsten wurden koagulase-negative Staphylokokken isoliert, insbesondere *Staphylococcus epidermidis*, gefolgt von *Cutibacterium acnes*. Grampositive Erreger wurden in nahezu allen positiven Kulturen nachgewiesen (GCS: 93 %, Kontrollgruppe: 96 %), gramnegative Erreger traten nur vereinzelt auf. Die Verteilung der einzelnen Keime unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (alle $p > 0,05$). Für alle Staphylokokken lag ein Antibiotogramm vor, das eine Sensitivität von 97 % gegenüber Gentamicin, 100 % gegenüber Rifampicin und 93 % gegenüber Tetrazyklin zeigte. Für die übrigen Bakterien wurde kein routinemäßiges Antibiotogramm erstellt.

Tabelle 5: Mikrobiologische Ergebnisse der intraoperativen Abstriche aus der Aggregattasche

	GCS-Gruppe (n=233)	Kontrollgruppe (n=208)	P-Wert
Positive Taschenabstriche	15/233 (8 %)	27/208 (13 %)	0.03
Grampositive Erreger	22/23 (93 %)	26/27 (96 %)	n.s
Staphylococcus epidermidis	5/15 (33 %)	11/27 (41 %)	n.s
Weitere koagulase-negative Staphylokokken	3/15 (20 %)	4/27 (15 %)	n.s
Cutibacterium acnes	4/15 (27 %)	10/27 (37 %)	n.s
Bacillus-Spezies	2/15 (13 %)	1/27 (4 %)	n.s
Gramnegative Erreger	1/15 (7 %)	1/27 (4 %)	n.s
Haemophilus	0/23 (0 %)	1/27 (4 %)	n.s
Escherichia coli	1/15 (7 %)	0/27 (0 %)	n.s
Antibiogramm vorliegend	9/15 (60 %)	15/27 (56 %)	n.s
- Gentamicinsensibilität	9/9 (100 %)	14/15 (93 %)	
- Rifampicinsensibilität	14/14 (100 %)	14/15 (100 %)	
- Tetrazyklinsensibilität	13/14 (93 %)	14/15 (93 %)	

4.2.4 Follow-up-Daten im Vergleich

Die Follow-up-Dauer betrug in der GCS-Gruppe im Mittel 15 ± 10 Monate, während sie in der Kontrollgruppe bei 30 ± 11 Monaten lag ($p < 0,001$). Die maximale beobachtete Follow-up-Zeit betrug in beiden Gruppen 36 Monate (entsprechend drei Jahren). Eine Nachbeobachtungsdauer von ≥ 12 Monaten erreichten 56 % der Patienten in der GCS-Gruppe, verglichen mit 89 % in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Die maximale Follow-up-Dauer wurde für diese Analyse auf drei Jahre begrenzt, um einen vergleichbaren Beobachtungszeitraum zwischen beiden Gruppen sicherzustellen.

4.3 CIED-Infektion: GCS- vs. Kontrollgruppe

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab eine geschätzte Infektionsrate nach einem Jahr von 1,0 % in der GCS-Gruppe gegenüber 3,5 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,03$; siehe Abbildung 11). Im gesamten Beobachtungszeitraum traten in der GCS-Gruppe insgesamt 2 Infektionen auf, während in der Kontrollgruppe 13 Infektionen dokumentiert wurden. In der GCS-Gruppe ereigneten sich beide Infektionen innerhalb der ersten zwölf Monate, eine davon innerhalb der ersten drei Monate. In der Kontrollgruppe traten 8 der 13 Infektionen innerhalb des ersten Jahres auf, davon 3 in den ersten drei Monaten.

Eine detaillierte Übersicht zu den einzelnen Infektionsfällen, patientenbezogenen Charakteristika, mikrobiologischen Befunden sowie der jeweiligen Therapie ist in Tabelle 6 dargestellt. In der GCS-Gruppe wurden zwei Infektionen verzeichnet; eine durch methicillinsensible *Staphylococcus aureus* (MSSA) verursachte Tascheninfektion infolge einer perforierenden Naht sowie eine systemische Infektion mit Tascheninfektion und Sondenendokarditis ohne nachweisbaren Erreger. Das Antibiotogramm verzeichnete bei MSSA eine Sensibilität gegenüber Gentamicin.

In der Kontrollgruppe wurden 4 isolierte Tascheninfektionen, 1 isolierte Sondenendokarditis sowie 8 kombinierte Infektionen mit Taschen- und begleitender Sondenendokarditis dokumentiert. Bei 8 von 13 Patienten (61 %) konnte ein Erreger identifiziert werden – entweder in Blutkulturen, an der Sondenspitze oder im operativen Abstrich. Am häufigsten wurden Methicillin-resistente koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen, die bei 5 Patienten (38 %) isoliert wurden. MSSA wurde bei 2 Patienten (15 %) und *Enterococcus faecalis* bei 1 Patient (8 %) nachgewiesen. In 50 % der untersuchten Fälle bestand eine Empfindlichkeit gegenüber Gentamicin, in 75 % gegenüber Rifampicin und ebenfalls in 75 % gegenüber Tetrazyklin.

Der PADIT-Score lag bei den infizierten Patienten im Mittel bei $9,0 \pm 1,4$ in der GCS-Gruppe und $9,0 \pm 1,9$ in der Kontrollgruppe. Somit waren alle infizierten Patienten als Hochrisikopatienten einzustufen.

Die betroffenen Patienten waren überwiegend männlich. In der GCS-Gruppe waren beide Patienten männlich, in der Kontrollgruppe 11 von 13 Patienten (85 %).

Die therapeutischen Maßnahmen variierten je nach Infektionsart, klinischer Situation und Komorbiditäten der Patienten. In der GCS-Gruppe erfolgte bei einem der beiden Infektionsfälle eine Systemexplantation, während im zweiten Fall aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands und der hohen Komorbiditätslast auf eine operative Sanierung verzichtet und eine alleinige antibiotische Therapie durchgeführt wurde. In der Kontrollgruppe wurden 10 der 13 Infektionen (77 %) mittels Systemexplantation behandelt. In den restlichen drei Fällen (23 %) erfolgte eine alleinige Taschenrevision ohne vollständige Systementfernung.

Sowohl in der GCS-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe kam es zu keinem Todesfall, der direkt im Zusammenhang mit der CIED-Infektion stand.

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für die erste CIED-Infektion nach Implantation eines initialen ICD-Systems oder nach Sondenrevision/Systemupdate

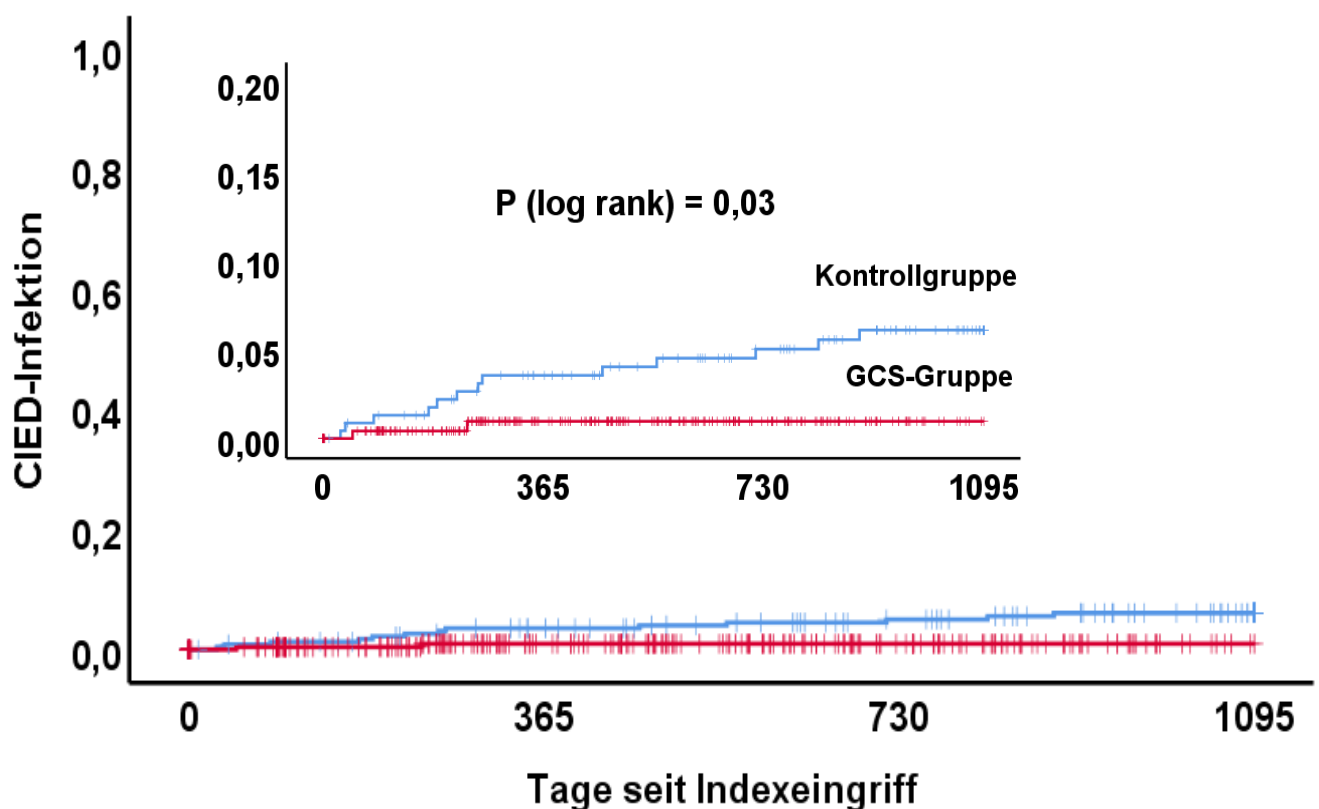


Tabelle 6: Charakteristika der Patienten mit Geräteinfektion während der Nachbeobachtungszeit

	GCS -Gruppe (n = 2)	Kontrollgruppe (n = 13)	P-Wert
Alter (Jahre)	53 ± 33	62 ± 12	n.s.
Männlich	2 (100 %)	11 (85 %)	n.s.
PADIT-Score	9.0 ± 1.4	9 ± 1.9	n.s.
Vorheriger positiver Abstrichbefund	0/2 (0 %)	7/14 (50 %)	n.s.
Zeit vom Indexeingriff bis zur CIED-Infektion (Tage)	144 ± 134	362 ± 297	n.s.
Infektionstyp:			n.s.
- Tascheninfektion	1/2 (50 %)	4/13 (32 %)	
- Tascheninfektion und Sondenendokarditis	1/2 (50 %)	8/13 (62 %)	
- Nur Sondenendokarditis	0/2 (0 %)	1/13 (8 %)	
Nachgewiesener Erreger:	1/2 (50 %)	8/13 (61 %)	n.s.
- MSSA	1/2 (50 %)	2/13 (15 %)	
- MSCoNS	0/2 (0 %)	5/13 (38 %)	
- Enterococcus faecalis	0/2 (0 %)	1/13 (8 %)	
Antibiogramm:			n.s.
- Gentamicin-sensibel	1/1 (100 %)	4/8 (50 %)	
- Rifampicin-sensibel	1/1 (100 %)	6/8 (75 %)	
- Tetracycline-sensibel	1/1 (100 %)	6/8 (75 %)	
CIED Therapie:			n.s.
- Systemexplantation	1/2 (50 %)	10/13 (77 %)	
- Taschenrevision	0/2 (0 %)	3/13 (33 %)	
- Nur antibiotische Therapie	1/2 (50 %)	0/13 (0 %)	

Sterblichkeit durch CIED-Infektion	0/2 (0 %)	0/13 (0 %)	n.s.
---	-----------	------------	------

4.4 Multivariate Analyse der CIED-Infektion

Da das Risiko einer CIED-Infektion von verschiedenen klinischen Faktoren beeinflusst wird, wurde eine multivariate Cox-Proportional-Hazards-Analyse durchgeführt. Ziel war es, den Einfluss des Gentamicinschwamms auf das Infektionsrisiko unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils sowie weiterer potenzieller Einflussfaktoren zu untersuchen.

In das Modell wurden folgende Variablen aufgenommen: Anwendung eines Gentamicinschwamms, PADIT-Score ≥ 7 , weibliches Geschlecht, Phenprocoumon - Einnahme, postoperative antibiotische Therapie für drei Tage, sowie submuskuläre Aggregattaschenlage. Patienten mit einem PADIT-Score ≥ 7 wurden entsprechend der in der Literatur beschriebenen Schwelle als Hochrisikopatienten eingestuft (23).

Die Anwendung eines Gentamicin-Kollagen-Schwamms war signifikant mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten einer CIED-Infektion assoziiert (Hazard Ratio = 0,18; 95 %-Konfidenzintervall: 0,03–0,85; $p = 0,03$), unabhängig von weiteren Risikofaktoren.

Andere untersuchte Faktoren, darunter ein PADIT-Score ≥ 7 ($p = 0,29$), weibliches Geschlecht ($p = 0,23$), die Einnahme von Phenprocoumon ($p = 0,09$), postoperative antibiotische Therapie ($p = 0,41$) sowie eine submuskuläre Aggregattaschenlage ($p = 0,64$), zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Infektionsrisiko.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Multivariate Cox-Regression zur Identifikation von Risikofaktoren für ICD-Infektionen

	Hazard Ratio	95 %- Konfidenzintervall	p-Wert
PADIT risk score ≥ 7	3,0	0,38 – 23,89	0,29
Weiblich	0,40	0,09 – 1,82	0,23
Submuskuläre Tasche	0,69	0,148 – 3,25	0,64
Antibiotische Therapie für 3 Tage	0,63	0,21-1,88	0,41
Phenprocoumon	0,17	0,02 – 1,37	0,09
Gentamicin-Kollagen-Schwamm	0,18	0,03 – 0,85	0,03

4.5 Mortalitätsanalyse

Keiner der dokumentierten Todesfälle in beiden Studiengruppen stand im Zusammenhang mit einer CIED-Infektion. In der Kontrollgruppe wurden insgesamt 74 Todesfälle beobachtet, in der GCS-Gruppe 20.

Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr betrug in der Kontrollgruppe 96,2 % (entsprechend einer 1-Jahres-Mortalität von 3,8 %) und in der GCS-Gruppe 99,6 % (1-Jahres-Mortalität: 0,4 %). Damit zeigte sich eine numerisch niedrigere Mortalität in der GCS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

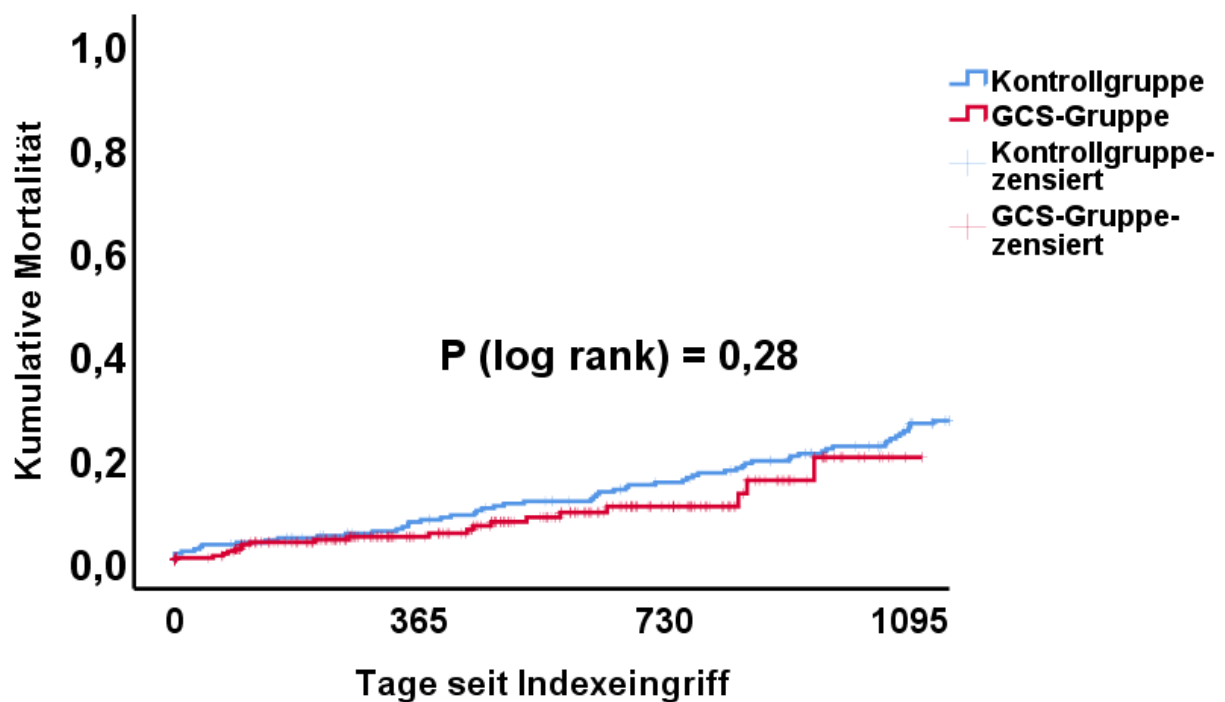
Die Kaplan-Meier-Analyse ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen den beiden Gruppen (Log-Rank-Test: $p=0.28$), wie in Abbildung 12 dargestellt. Die Mortalität war somit als vergleichbar einzustufen.

Die häufigste Todesursache in beiden Gruppen war eine terminale Herzinsuffizienz. In der Kontrollgruppe betraf dies 40 von 74 verstorbenen Patienten, entsprechend 54 %

der Todesfälle. In der GCS-Gruppe verstarben 9 von 20 Patienten (entsprechend 45 %) an einer terminalen Herzinsuffizienz.

Weitere dokumentierte Todesursachen umfassten in beiden Gruppen Einzelfälle von Sepsis, Tumorerkrankungen (u. a. Bronchial-, Pankreas-, Zökum-, Rektum- und Urothelkarzinome), natürlichem Tod sowie Pneumonie im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung.

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtmortalität in der GCS- und Kontrollgruppe



5 Diskussion

5.1 Infektionsraten und klinische Bedeutung

Die in der Literatur berichteten CIED-Infektionsraten liegen im ersten Jahr nach Implantation heute meist bei ~0,6–1,3 %, mit klar erhöhtem Risiko in den ersten 3 Monaten. Upgrades und Revisionen tragen ein zusätzliches Risiko. In einer großen US-Kohorte betrug die kumulative Inzidenz 0,6 % / 0,7 % / 0,9 % nach 3 / 6 / 12 Monaten; das Risiko fokussiert sich auf die frühe Phase, systemische Infektionen gingen mit höherer Mortalität einher (79). Aggregatwechsel, System-Upgrades oder Sondenrevisionen gehen mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher – laut Literatur um das bis zu Fünffachen (21).

5.2 Ökonomische Bedeutung

CIED-Infektionen sind nicht nur klinisch, sondern auch ökonomisch hochrelevant. Für Deutschland liegen bislang keine großen prospektiven oder registerbasierten Studien zur gesundheitsökonomischen Belastung durch CIED-Infektionen vor. Um die ökonomische Dimension zu verdeutlichen, ist es sinnvoll, internationale Daten heranzuziehen. Diese zeigen konsistent, dass CIED-Infektionen mit sehr hohen Zusatzkosten verbunden sind.

In den USA lagen die durchschnittlichen 12-Monats-Gesamtkosten je nach Behandlungsintensität zwischen 22.856 USD und 77.397 USD (80).

In Frankreich betrugen die infektionsassoziierten Mehrkosten über 24 Monate 20.623 bis 23.234 EUR (81).

In Spanien wurden im Mittel 34.086 EUR für systemische und 21.790 EUR für lokale Infektionen berechnet (82).

5.3 Präventionsmaßnahmen

Über die etablierten Standardmaßnahmen hinaus wurden in den letzten Jahren auch lokale Strategien zur Infektionsprophylaxe entwickelt. Hierzu zählen die antibakterielle

Hülle (TYRX™) sowie Gentamicin-Kollagen-Schwämme (GCS), die in Studien eine Reduktion von CIED-Infektionen zeigten (70,77,98). Der Vorteil dieser Konzepte liegt in der Erreichung hoher lokaler Wirkstoffkonzentrationen bei minimaler systemischer Belastung. Bei herzchirurgischen Eingriffen konnte gezeigt werden, dass die lokale Antibiotikafreisetzung die Rate sternaler Wundinfektionen um bis zu 40 % reduziert (74). Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Arbeit den Nutzen des GCS gezielt im Hochrisikokollektiv von ICD- -Revisionseingriffen.

5.4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der vorliegenden Analyse war der Einsatz eines Gentamicin-Kollagen-Schwamms (GCS) bei ICD- Revisionseingriffen, Aggregatwechseln und System-Upgrades mit einer signifikant niedrigeren Rate an CIED-assoziierten Infektionen assoziiert. Nach 12 Monaten lag die kumulative Infektionsrate bei 1,0 % in der GCS-Gruppe gegenüber 3,5 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,03$). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion um etwa zwei Drittel sowie einer NNT von 40.

5.5 Unterschiede in Gruppencharakteristika und Einfluss auf das Infektionsrisiko

Zur Bewertung potenzieller Risikofaktoren wurden die klinischen und prozeduralen Unterschiede zwischen den Gruppen analysiert. Insgesamt waren die Kohorten in den meisten Basismerkmalen vergleichbar, einzelne Unterschiede verdienen jedoch besondere Beachtung.

Die mediane Operationsdauer war in der GCS-Gruppe geringfügig länger – ein Faktor, der in mehreren Studien als unabhängiger Prädiktor für CIED-Infektionen beschrieben wurde. Bongiorno et al. zeigten, dass das Risiko bei Eingriffen von 60–90 Minuten um den Faktor 1,5 und bei > 120 Minuten sogar um den Faktor 2,4 steigt. Auch Polyzos et al. bestätigten in einer Meta-Analyse, dass längere Prozeduren als Surrogat höherer Komplexität konsistent mit einem gesteigerten Infektionsrisiko assoziiert sind. Vor diesem Hintergrund ist es bemerkenswert, dass in unserer Kohorte trotz längerer OP-

Dauer in der GCS-Gruppe die Infektionsrate niedriger ausfiel – ein Hinweis auf eine mögliche protektive Wirkung des Gentamicin-Kollagen-Schwamms (20, 83).

Zwischen 2017 und 2019 wurden die Implantationen ausschließlich durch Herzchirurgen durchgeführt, während ab 2019 Kardiologen und Assistenzärzte der Elektrophysiologie die Eingriffe übernahmen. Trotz dieses Wechsels der Operateure zeigte sich keine signifikante Zunahme der Infektionsrate in der Kontrollgruppe bis zur Einführung des GCS ab September 2020. Die erhöhte Infektionsrate in der Kontrollgruppe ohne GCS ist somit nicht auf den Operateur zurückzuführen.

In unserer Kohorte war die Hämatomrate insgesamt niedrig (2,3 % in der GCS-Gruppe vs. 3,4 % in der Kontrollgruppe) und unterschied sich nicht signifikant. Auffällig ist jedoch, dass die Kontrollgruppe numerisch mehr Hämatome aufwies. Dieser Unterschied erreichte vermutlich aufgrund der geringen absoluten Ereigniszahl keine statistische Signifikanz – ein Hinweis auf eine mögliche Limitierung der Studienpower. Bemerkenswert ist zudem, dass in der Kontrollgruppe signifikant mehr Patient:innen mit Phenprocoumon behandelt wurden (26 % vs. 17 %; $p = 0,009$). Eine erhöhte Hämatomrate wäre daher zu erwarten gewesen. Dass dies nicht der Fall war, erklärt sich wahrscheinlich durch das gewählte perioperative Management. Vitamin-K-Antagonisten wurden konsequent fortgeführt, ohne Bridging, ein Vorgehen, das auch in der BRUISE CONTROL-Studie als überlegen belegt wurde (67). Der höhere Anteil an Patient:innen unter Phenprocoumon in der Kontrollgruppe spiegelt zudem den zeitlichen Wandel wider. Während damals Phenprocoumon noch häufiger eingesetzt wurde, sind heute die meisten Patient:innen auf DOAK eingestellt.

Ein weiterer Unterschied betraf die Verteilung der Niereninsuffizienz. In der GCS-Gruppe lag der Anteil an Patient:innen mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min) bei 14 %, in der Kontrollgruppe bei 8 % ($p \approx 0,05$). Diese grenzwertige Differenz ist angesichts multipler Baseline-Vergleiche zurückhaltend zu interpretieren, weist aber auf eine tendenziell ungünstigere Risikokonstellation in der GCS-Gruppe hin. Aus der Literatur ist belegt, dass CKD – bereits ab Stadium 3 – das Risiko für CIED-Infektionen erhöht (u. a. durch urämiebedingte Immunsuppression, häufigere invasive Prozeduren wie Dialysezugänge und beeinträchtigte Wundheilung). In einer großen dänischen Kohorte war „schwere Niereninsuffizienz/Dialyse“ zudem mit einem deutlich erhöhten Risiko systemischer CIED-Infektionen assoziiert (HR 2,40; 95 %-KI 1,65–3,49). Ungeachtet

dieser Risikokonstellation war die 12-Monats-Infektionsrate in der GCS-Gruppe signifikant niedriger (1 % vs. 3,5 %; $p = 0,03$) (84, 85).

In den Gruppenvergleichen zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe signifikant häufiger Sondenrevisionen durchgeführt wurden (21 % vs. 12 %; $p = 0,008$). Solche Revisionseingriffe gelten als Hochrisikokonstellation, da eine voroperierte Tasche eröffnet und Sonden manipuliert werden müssen, was Blutungen und bakterielle Kolonisation begünstigt. Registerdaten belegen, dass Revisionen das Infektionsrisiko um bis zu dem Fünffachen steigern können, was auch in großen US-Kohorten bestätigt wurde. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien, die auch Erstimplantationen einschlossen, konzentrierte sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf Revisionseingriffe, System-Upgrades und Aggregatwechsel bei ICD- und CRT-D-Systemen ein Kollektiv mit besonders hohem Basisrisiko (22, 85).

Alle Patient:innen in beiden Gruppen erhielten eine standardisierte präoperative Antibiotikaphylaxe, wie sie in Leitlinien empfohlen wird. In der Kontrollgruppe wurde darüber hinaus bei mehr als der Hälfte der Fälle eine verlängerte Antibiotikatherapie über drei Tage durchgeführt. Diese zusätzliche Maßnahme war jedoch nicht mit einer niedrigeren Infektionsrate assoziiert – ein Befund, der im Einklang mit den Ergebnissen der PADIT-Studie steht, in der eine intensiviertere oder verlängerte Antibiotikagabe gegenüber der Standardprophylaxe keinen zusätzlichen Nutzen zeigen konnte (24).

Eine methodische Einschränkung betrifft die unterschiedliche Nachbeobachtungsdauer. In der Kontrollgruppe lag das durchschnittliche Follow-up mit 30 Monaten deutlich länger als in der GCS-Gruppe (15 Monate; $p < 0,001$). Dieses Ungleichgewicht ist eine Konsequenz des Studiendesigns. Die Kontrollgruppe wurde retrospektiv erfasst, während die GCS-Gruppe den prospektiven Arm der Studie darstellt und daher zum Zeitpunkt der Auswertung über kürzere Beobachtungszeiten verfügte. Damit steigt zwar die Wahrscheinlichkeit, dass in der Kontrollgruppe mehr Infektionen detektiert wurden. Gleichwohl zeigt die Kaplan-Meier-Analyse eine signifikant niedrigere Infektionsinzidenz in der GCS-Gruppe bereits innerhalb des ersten Jahres, also in dem Zeitraum, in dem die meisten CIED-Infektionen auftreten. Dies spricht dafür, dass der protektive Effekt des Gentamicin-Kollagen-Schwamms nicht allein auf Unterschieden in der Nachbeobachtungszeit beruht. Weitere untersuchte Variablen wie Geschlecht, Lage der Aggregattasche, Einnahme von

Phenprocoumon und verlängerte antibiotische Therapie über 3 Tage zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Infektionsgeschehen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die beiden Gruppen in den meisten Basismerkmalen vergleichbar waren. Einzelne Unterschiede – ein höherer PADIT-Score und mehr Sondenrevisionen in der Kontrollgruppe, eine höhere Rate an Niereninsuffizienz und längere OP-Dauer in der GCS-Gruppe – sind als potenzielle Confounder zu berücksichtigen. Trotz dieser Risikofaktoren erwies sich der Einsatz des Gentamicin-Kollagen-Schwamms in der multivariaten Analyse als einziger signifikanter unabhängiger Prädiktor (HR 0,18; 95 %-KI 0,03–0,85; $p = 0,03$) und war mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 82 % assoziiert. Dies unterstreicht den möglichen eigenständigen Beitrag des GCS zur Infektionsprävention bei Hochrisiko-CIED-Eingriffen.

5.6 Mikrobiologische Befunde

5.6.1 Intraoperative Abstriche

Bei allen Eingriffen wurden routinemäßig intraoperative Abstriche aus der Aggregattasche entnommen. Diese standardisierte Vorgehensweise erlaubt eine direkte Beurteilung der präoperativen Keimbesiedelung. Insgesamt waren die Abstriche in der GCS-Gruppe signifikant seltener positiv (8 %) als in der Kontrollgruppe (13,0 %; $p = 0,03$). Am häufigsten wurden koagulase-negative Staphylokokken isoliert, insbesondere *Staphylococcus epidermidis*, gefolgt von *Cutibacterium acnes*. Grampositive Erreger dominierten in beiden Gruppen (GCS: 93 %, Kontrollgruppe: 96 %), während gramnegative Erreger nur vereinzelt nachweisbar waren.

Diese Ergebnisse sind in hohem Maße konsistent mit der Arbeit von Kleemann et al. (2010), die ebenfalls am Klinikum Ludwigshafen durchgeführt wurde. In dieser Analyse wurden bei 122 Patient:innen, die sich zwischen Januar 2006 und Juli 2008 einem Aggregatwechsel oder einer Sondenrevision unterzogen, in rund 33 % der Fälle asymptomatische Kolonisationen der Aggregattasche nachgewiesen. Auch dort dominierten koagulase-negative Staphylokokken (bis zu ~70 % der Isolate), gefolgt von *Cutibacterium acnes* (~20 %), andere Erreger traten lediglich vereinzelt auf.

Kleemann et al. konnten zeigen, dass diese zunächst klinisch stummen Kolonisationen ein relevantes Reservoir darstellen und im weiteren Verlauf in 7,5 % der Fälle in manifeste Infektionen übergehen können (43). Im direkten Vergleich lagen die Nachweisraten der positiven Abstriche in der vorliegenden Arbeit niedriger (13 % in der Kontrollgruppe bzw. 6,4 % in der GCS-Gruppe). Da die Art der Eingriffe in beiden Studien vergleichbar war (Aggregatwechsel und Revisionen), ist die Differenz eher durch Unterschiede im Patientenkollektiv sowie vermutlich durch die im Laufe der Zeit optimierten perioperativen Hygienemaßnahmen zu erklären (43).

Eine weitere Studie untersuchte 221 explantierte CIED-Systeme mittels Sonikationsanalyse. Dabei zeigte sich bei etwa 34 % der asymptomatischen Revisionseingriffe eine bakterielle Kolonisation. Am häufigsten nachgewiesen wurde *Propionibacterium acnes*, gefolgt von koagulase-negativen Staphylokokken (CoNS) sowie vereinzelt grampositiven Anaerobiern und gramnegativen Stäbchen. Parallel wurden in 112 Fällen konventionelle Taschenabstriche durchgeführt, von denen 30 (27 %) positiv waren. In 18 dieser 30 Fälle (60 %) bestand eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Sonikationsflüssigkeit. Insgesamt lag die Nachweisrate der Sonikation somit höher (38 %) als die der Abstriche (27 %) (86).

Diese Arbeiten zeigen, dass ein erheblicher Anteil der CIED-Aggregattaschen bereits subklinisch bakteriell besiedelt ist. Damit wird die Bedeutung einer lokalen Antibiotikaphylaxe bei Revisionseingriffen besonders hervorgehoben.

Die dominierenden Erreger in den intraoperativen Abstrichen waren Staphylokokken, die in über 97 % der Fälle eine Sensibilität gegenüber Gentamicin zeigten. Das zweithäufigste Bakterium war *Cutibacterium acnes*, das auch in anderen Studien in intraoperativen Abstrichen gehäuft nachgewiesen wurde. Für diesen Erreger lagen in unserer Arbeit keine Antibiogramme vor; er gilt jedoch als intrinsisch resistent gegenüber Gentamicin, da Aminoglykoside aufgrund des anaeroben Stoffwechsels nicht aktiv in die Bakterienzelle transportiert werden (87). Seine klinische Bedeutung ist begrenzt: In einer retrospektiven Analyse über 25 Jahre machte *Cutibacterium acnes* lediglich 2,3 % aller CIED-Infektionen aus, wobei vor allem verzögert auftretende Tascheninfektionen und eine Häufung bei ICD-Trägern beobachtet wurden (88). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die beobachtete Effektivität des GCS im Wesentlichen auf die hohe Empfindlichkeit der Staphylokokken

zurückzuführen ist, während gegenüber *Cutibacterium acnes* weiterhin eine therapeutische Lücke besteht.

5.6.2 Erregerspektrum bei manifesten Infektionen

In unserer Kohorte zeigte sich, dass das Keimspektrum von CIED-Infektionen insgesamt gut mit den publizierten Daten übereinstimmt. Insgesamt konnten in neun Infektionsfällen Erreger isoliert werden. Am häufigsten traten CoNS (fünf Fälle) auf, gefolgt von *Staphylococcus aureus* (drei Fälle, alle MSSA) sowie einem Fall von *Enterococcus faecalis*.

Damit standen Staphylokokken eindeutig im Vordergrund, was den Ergebnissen größerer Studien entspricht, in denen grampositive Bakterien 70–90 % aller Infektionen ausmachen, darunter 38 % CoNS und 31 % *Staphylococcus aureus*. Auch die Verteilung zwischen *Staphylococcus aureus* und CoNS in unserer Kohorte liegt im Bereich dieser Referenzwerte (29).

Ein wesentlicher Unterschied betrifft das Fehlen methicillin-resistenter Stämme. Während in großen internationalen Studien Methicillin-Resistenzen in 34 % aller Infektionen beschrieben wurden (entsprechend 49 % aller Staphylokokken-Isolate), konnten in unserer Kohorte ausschließlich Methicillin-sensitive Stämme (MSSA und MS-CoNS) nachgewiesen werden. Gramnegative Erreger, die in der Literatur in etwa 8,9 % der Infektionen isoliert werden, wurden in unserer Kohorte nicht nachgewiesen. Ebenso fanden sich keine Infektionen mit *Cutibacterium acnes*, Streptokokken, Anaerobiern oder Pilzen, die in großen Kohorten zwar selten, aber vereinzelt beschrieben sind (29). Unsere Ergebnisse weisen auf die führende Rolle von Staphylokokken als Hauptursache von CIED-Infektionen hin. Die Abwesenheit von MRSA und gramnegativen Erregern spiegelt wahrscheinlich sowohl die kleine Fallzahl als auch regionale Unterschiede in der Resistenzlage wider.

Zu erwähnen ist, dass der in der GCS-Gruppe nachgewiesene *Staphylococcus aureus* keine Resistenz gegenüber Gentamicin aufwies. Auch wenn es sich nur um einen Einzelfall handelt, konnte eine mögliche Resistenzentwicklung durch den lokalen Gentamicineinsatz in unserer Kohorte nicht beobachtet werden.

5.7 Einordnung der GCS-Ergebnisse im Kontext der WRAP-IT-Studie

Die WRAP-IT-Studie stellt eine der größten randomisierten Studien zur Prävention von CIED-Infektionen dar. In dieser Untersuchung wurde die TYRX™-Hülle evaluiert, ein resorbierbares Mesh, das mit Rifampicin und Minocyclin beschichtet ist und die Wirkstoffe über etwa sieben Tage lokal freisetzt. Insgesamt wurden 6.983 Patient:innen eingeschlossen, die sich einem Aggregatwechsel, einer Revision, einem System-Upgrade oder einer Erstimplantation eines CRT-D unterzogen. Damit umfasste das Studienkollektiv sowohl ICD- und CRT-D-Systeme als auch Schrittmacher- und CRT-P-Systeme. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 20,7 Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Infektionsraten. Innerhalb von 12 Monaten traten Infektionen bei 0,7 % der Patient:innen in der Envelope-Gruppe im Vergleich zu 1,2 % in der Kontrollgruppe auf. Insgesamt wurden 67 Infektionen dokumentiert (42 in der Kontrollgruppe, 25 in der Envelope-Gruppe).

Im Unterschied zu WRAP-IT, das ein heterogenes Patientenkollektiv mit rund 25 % Schrittmachersystemen, CRT-P-Systemen und CRT-D-Erstimplantationen einschloss, bestand unser Kollektiv ausschließlich aus Revisionen, Wechseln und Upgrades von ICD- und CRT-D-Systemen. Zudem waren unsere Patient:innen im Mittel jünger (60–61 vs. 70 Jahre), was selbst als Risikofaktor für Infektionen gilt. Hinzu kam eine höhere Rate immunsupprimierter Patient:innen (≈ 5 % vs. 1–2 % in WRAP-IT). Nierenfunktionsstörungen und Diabetes waren in beiden Kollektiven in ähnlicher Häufigkeit vertreten. In beiden Studienkollektiven erfolgte regelhaft eine präoperative Standard-Antibiotikaphylaxe, die nachweislich das Infektionsrisiko reduziert. Dieses Risikoprofil erklärt die deutlich höhere Infektionsrate insbesondere in unserer Kontrollgruppe (3,5 % vs. 1,2 % in WRAP-IT).

Eine Subgruppenanalyse der WRAP-IT-Studie zeigte, dass die Rate von CIED-Infektionen insbesondere bei Revisionseingriffen durch die TYRX™-Hülle reduziert werden konnte, während bei CRT-D-Erstimplantationen kein protektiver Effekt nachweisbar war. Im Gegenteil lag die Infektionsrate bei Erstimplantationen numerisch sogar höher in der Envelope-Gruppe (1,3 % vs. 0,5 %; HR 2,55; 95 % KI 0,66–9,85). Dieses Ergebnis stützt die Hypothese, dass die lokale Antibiotikafreisetzung vor allem bei bereits bestehender bakterieller Besiedlung der Aggregattasche, wie sie bei

Revisionseingriffen häufig vorkommt, wirksam ist, während bei einer primär sterilen Tasche kein relevanter Vorteil zu erwarten ist.

Auch die Analyse der Infektionsarten und des Keimspektrums liefert wichtige Erkenntnisse. In WRAP-IT dominierten Taschen-Infektionen (75 %), während systemische Infektionen seltener waren (25 %). Das mikrobiologische Spektrum war geprägt von Staphylokokken (Staph. aureus, koagulase-negative Staphylokokken); gramnegative Erreger und Pilze traten nur vereinzelt auf. Bemerkenswert ist, dass kein MRSA-Fall dokumentiert wurde.

In unserem Kollektiv zeigte sich ein sehr ähnliches Bild. Staphylokokken waren die dominierenden Erreger. Auch in den intraoperativ gewonnenen Abstrichen stellte sich Staphylococcus spp. als führender Erreger dar. Die Resistenztestungen ergaben eine vergleichbare Sensibilität der isolierten Keime gegenüber Gentamicin, Rifampicin und Tetrazyklinen (als Wirkstoffklasse ähnlich dem in der TYRX™-Hülle eingesetzten Minocyclin). Dies verdeutlicht, dass der Gentamicin-Kollagen-Schwamm hinsichtlich seines antimikrobiellen Spektrums mit der TYRX™-Hülle vergleichbar ist und somit eine effektive Alternative zur Infektionsprophylaxe bei Hochrisikopatient:innen darstellt.

Zusammenfassend zeigt der Vergleich mit WRAP-IT, dass unser Patientenkollektiv jünger war, mehr immunsupprimierte Patient:innen einschloss und ausschließlich Hochrisiko-Eingriffe (Revisionen, Wechsel, Upgrades von ICD- und CRT-D-Systemen) umfasste. Dadurch ergab sich insgesamt ein deutlich höheres Risikoprofil, das sich auch in der höheren Infektionsrate unserer Kontrollgruppe widerspiegelte (3,5 % vs. 1,2 % in WRAP-IT) und die Relevanz zusätzlicher lokaler Infektionsprophylaxe wie des Gentamicin-Kollagen-Schwamms unterstreicht (70).

Die Ergebnisse der WRAP-IT-Studie wurden durch mehrere weiteren Studien bestätigt:

- Die prospektiven Registerstudien CITADEL und CENTURION bestätigten die klinische Wirksamkeit der TYRX™-Hülle. Unter insgesamt 1.129 Patient:innen mit Aggregatwechsel eines ICD- oder CRT-Systems lag die Infektionsrate nach

12 Monaten mit TYRX™ bei nur 0,4 % (5 Fälle) gegenüber einer erwarteten Infektionsrate von 2,2 % (89).

- Im Vergleich zu unseren Daten berichten CITADEL und CENTURION über sehr niedrige Infektionsraten von 0,4 % unter Einsatz der TYRX™-Hülle. Allerdings wurden dort ausschließlich Aggregatwechsel bei ICD- und CRT-D-Systemen eingeschlossen, während Revisionen und System-Upgrades – die bekanntermaßen mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden sind – nicht berücksichtigt wurden. Zudem standen keine prospektiven Kontrollgruppen zur Verfügung, sondern es erfolgte ein Vergleich mit historischen Benchmarks. Detaillierte Patientencharakteristika wurden nicht in gleichem Umfang publiziert, sodass die direkte Vergleichbarkeit eingeschränkt bleibt. Unsere Kohorte zeigte mit 1 % Infektionen unter Verwendung des Gentamicin-Kollagen-Schwamms zwar eine höhere Rate, umfasste jedoch ein deutlich risikoreicheres Patientenkollektiv, was diesen Unterschied plausibel erklärt.
- In einer großen prospektiven Registeranalyse von Ziacchi et al. (2023) wurden 1.819 Patient:innen nach CIED-Implantation untersucht, von denen 872 (47,9 %) eine resorbierbare TYRX™-Hülle erhielten. Trotz höherem Risikoprofil in der Envelope-Gruppe (mehr Komorbiditäten, höheres thromboembolisches und hämorrhagisches Risiko, niedrigerer LVEF) war die Infektionsrate signifikant reduziert. Nach durchschnittlich 1,4 Jahren lag die Inzidenz infektionsassoziiertes Ereignisse bei 0,8 % in der Envelope-Gruppe gegenüber 2,4 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,007$). Auch in der Langzeitbeobachtung über 5 Jahre zeigte sich ein deutlicher Vorteil. Die kumulative Infektionsrate betrug 2,1 % unter Verwendung von TYRX™ versus 8,1 % ohne TYRX™ (90).
 - Im Vergleich zu unserem Kollektiv unterscheidet sich die Studie von Ziacchi et al. (2023) deutlich in der Zusammensetzung der Patient:innen. Während in ihrem Register fast zwei Drittel De-novo-Implantationen erfolgten und knapp 40 % der Eingriffe Schrittmachersysteme oder CRT-P betrafen, umfasste unsere Analyse ausschließlich Revisionen, Wechsel und Upgrades von ICD- und CRT-D-Systemen. Damit war unser Kollektiv von vornherein auf Hochrisikoeingriffe begrenzt. Auch die

Risikoprofile unterschieden sich klar: Der mittlere PADIT-Score lag in der Envelope-Gruppe von Ziacchi bei 5,6 bzw. 3,3 in der Kontrollgruppe, während er in unserem Kollektiv bei 8,2 (GCS) bzw. 8,6 (Kontrolle) lag. Diese Unterschiede erklären, warum die Infektionsrate in unserer Kontrollgruppe mit 3,5 % höher lag als in der Kontrollgruppe von Ziacchi (2,4 % nach im Mittel 1,4 Jahren). Unter Einsatz des Gentamicin-Kollagen-Schwamms lag die Infektionsrate in unserem Kollektiv mit 1 % nach 12 Monaten jedoch auf einem ähnlichen Niveau wie in der Envelope-Gruppe von Ziacchi (0,8 %). Vor dem Hintergrund des höheren Risikoprofils und der etwas längeren Nachbeobachtungszeit in der Ziacchi-Studie unterstreicht dies die Wirksamkeit des GCS als lokale Maßnahme zur Infektionsprävention.

- Eine systematische Übersichtsarbeit (Kumar et al. 2020), die 7 Studien mit insgesamt 14.859 CIED-Implantationen umfasste, zeigte, dass der Einsatz der TYRX™-Hülle das Gesamtrisiko für CIED-Infektionen um etwa 59 % senkte (RR: 0,41; 95 %-KI: 0,31–0,54). Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten der WRAP-IT-Studie überein und unterstreichen die Wirksamkeit der TYRX™-Hülle als zusätzliche Maßnahme zur Infektionsprävention bei CIED-Implantationen (71). Auch in einer retrospektiven Analyse aus Taiwan mit 456 Patient:innen (154 TYRX™, 302 Kontrolle) zeigte sich trotz höherem Risikoprofil in der TYRX™-Gruppe (mehr Dialyse, Antikoagulation, längere OP-Dauer) im 18-Monats-Follow-up kein einziger Infektionsfall, während in der Kontrollgruppe vier Infektionen auftraten (0 % vs. 1,3 %; HR 0,24; 95 %-KI 0,03–2,03)(91). Allerdings bestand das Kollektiv überwiegend aus Schrittmachern und Erstimplantationen, was die Übertragbarkeit auf unser Setting einschränkt.

Zusammenfassend belegen diese Arbeiten die konsistente Effektivität der TYRX™-Hülle in unterschiedlichen Settings. Im direkten Vergleich zeigt sich, dass der Gentamicin-Kollagen-Schwamm trotz deutlich höherem Risikoprofil (Revisionen, Upgrades, hohe PADIT-Scores) Infektionsraten erreicht, die im Bereich der für TYRX™ publizierten Werte liegen. Dies unterstreicht die klinische Relevanz des GCS als wirksame lokale Präventionsmaßnahme bei Hochrisikoeingriffen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen der TYRX™-Hülle und dem von uns untersuchten Gentamicin-Kollagen-Schwamm besteht in den verwendeten Antibiotikasubstanzen. Während die TYRX™-Hülle mit Rifampicin und Minocyclin beschichtet ist, enthält der GCS ausschließlich Gentamicin.

Rifampicin und Minocyclin besitzen komplementäre Wirkmechanismen, indem Rifampicin die RNA-Synthese und Minocyclin die Proteinsynthese hemmt. Beide Substanzen sind hochwirksam gegen Staphylokokken, einschließlich solcher, die in Biofilmen vorliegen. Besonders in Kombination zeigt sich eine ausgeprägte Aktivität auch gegen resistente Stämme wie MRSA, bei gleichzeitig vermindertem Risiko einer Rifampicin-Monoresistenz. Klinische Daten zu Rifampicin-/Minocyclin-beschichteten Kathetern sowie tierexperimentelle Untersuchungen zur TYRX™-Hülle belegen eine signifikante Reduktion infektionsbedingter Komplikationen (69, 92-94).

Gentamicin als Aminoglykosid wirkt ebenfalls über die Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese und weist ein breites Wirkspektrum gegen Staphylokokken und aerobe gramnegative Erreger auf. In vitro- und in vivo-Studien zeigen eine >99,9% ige Reduktion der bakteriellen Kolonisation bei minimalen Hemmkonzentrationen von 0,5–4 mg/L. Auch gegenüber Staphylokokken-Biofilmen besitzt Gentamicin eine hohe Wirksamkeit, vergleichbar mit Daptomycin. Durch die lokale Applikation mittels Gentamicin-Kollagen-Schwamm können im Operationsgebiet sehr hohe Wirkstoffkonzentrationen (>300 mg/L) erzielt werden, die auch resistente Stämme erfassen, während die systemische Belastung gering bleibt (~1–2 mg/L). Dadurch lassen sich die Risiken einer systemischen Aminoglykosidtherapie, insbesondere Nephro- und Ototoxizität, weitgehend vermeiden. Erste tierexperimentelle und klinische Daten bestätigen die Effektivität dieser Strategie zur Infektionsprävention bei CIED-Eingriffen (69, 95, 96).

Die mikrobiologischen Daten aus einer großen chinesischen Kohorte mit 219 Patient:innen mit CIED-Infektionen verdeutlichen die Problematik der Resistenzentwicklung. Staphylokokken waren die führenden Erreger, wobei koagulase-negative Staphylokokken dominierten. Auffällig war die hohe Prävalenz von Methicillin-resistenten Staphylokokkenstämmen, darunter auch MRSA, die insbesondere bei *Staphylococcus epidermidis* über zwei Drittel der Isolate betraf. Trotz dieser ausgeprägten Resistenzlage zeigten sämtliche Staphylokokken-Isolate eine vollständige Sensibilität gegenüber Gentamicin, Linezolid und Vancomycin. Damit wird

deutlich, dass Gentamicin selbst bei hoher Prävalenz Methicillin-resistenter Staphylokokken, einschließlich MRSA, ein verlässliches antimikrobielles Wirkspektrum gegenüber den Hauptkeimen von CIED-Infektionen bietet und seine Bedeutung in der lokalen Prophylaxe besonders hervorzuheben ist (97).

Da in unserem Kollektiv wie auch in WRAP-IT überwiegend Staphylokokken isoliert wurden, die gegenüber allen drei Wirkstoffen eine vergleichbare Sensibilität aufwiesen, erscheint der GCS als wirtschaftlich sinnvolle und effektive Alternative zur TYRX™-Hülle.

5.8 Einsatz des Gentamicin-Schwamms in früheren Studien zu CIED-Eingriffen

Nur wenige Studien haben den Effekt eines Gentamicin-Schwamms bei kardialen Devices untersucht. Kaczmarek et al.(98) berichteten in einer retrospektiven Studie mit 312 Patienten über eine Infektionsrate von lediglich 0,33 % bei Verwendung eines Gentamicin-Kollagen-Schwamms, obwohl gemäß PADIT-Score eine Infektionsrate von 0,83 % zu erwarten gewesen wäre. Diese Studie umfasste jedoch kein Kontrollkollektiv und beinhaltete überwiegend Erstimplantationen von Schrittmachern (ca. 70 %), die mit einem deutlich geringeren Infektionsrisiko einhergehen als Revisionseingriffe.

Auch Monaco et al. (77) berichteten in einer retrospektiven Analyse über eine signifikante Reduktion CIED-assoziiertes Infektionen und Hämatom durch den Einsatz eines Gentamicin-Kollagen-Schwamms bei Patienten, die zwischen 2007 und 2019 einen Schrittmacher oder ICD erhielten (über 70 % Erstimplantationen). Die Infektionsrate in der GCS-Gruppe betrug 0,2 % gegenüber 2,6 % in der Kontrollgruppe, die Hämatominzidenz lag bei 0,6 % im Vergleich zu 13,8 %. Unklar blieb, wie die Risikofaktoren – einschließlich des PADIT-Scores – zwischen den Gruppen verteilt waren, ob unterschiedliche Einschlusszeiträume vorlagen und weshalb die Hämatomrate in der Kontrollgruppe derart hoch war. Hämatome gelten als bekannter Risikofaktor für Infektionen (28) und könnten die beobachteten Unterschiede erklären.

Matteucci et al. untersuchten in einer multizentrischen Kohortenstudie 2.986 Patient:innen, die zwischen 2010 und 2020 ein CIED erhielten. Das Kollektiv bestand

überwiegend aus Schrittmachern (51 %), gefolgt von ICDs (31 %) und CRT-Systemen (17 %). Nur 9 % der Eingriffe waren Aggregatwechsel, Reinterventionen machten lediglich 2 % aus. Nach einem Jahr lag die Infektionsrate bei 1 %. Der Einsatz des Gentamicin-Kollagen-Schwamms (GCS) war mit einer Reduktion des erwarteten Infektionsrisikos assoziiert, ein direktes Kontrollkollektiv ohne GCS wurde jedoch nicht untersucht (99).

Im Vergleich hierzu umfasste die vorliegende Arbeit ausschließlich Hochrisiko-Eingriffe (Revisionen, Aggregatwechsel und System-Upgrades von ICD- und CRT-D-Systemen). Trotz dieses deutlich risikoreicheren Patientenkollektivs konnte unter Einsatz des GCS eine Infektionsrate von 1 % erreicht werden, die im Bereich der von Matteucci berichteten Gesamtinzidenz liegt.

Diese externen Studien belegen die prinzipielle Wirksamkeit des Gentamicin-Kollagen-Schwamms. Die vorliegende Dissertation erweitert diese Erkenntnisse um eine direkte Vergleichsanalyse unter definierten Hochrisikobedingungen und liefert somit einen bedeutsamen Beitrag zur klinischen Bewertung des GCS-Einsatzes bei CIED-Revisionseingriffen.

5.9 Potenzielle Nachteile des Gentamicin-Kollagen-Schwamms

Trotz der in dieser Arbeit gezeigten Effektivität des GCS müssen mögliche Nachteile und Limitationen berücksichtigt werden. Ein zentraler Aspekt ist die Gefahr der Resistenzentwicklung. Gentamicin gehört zur Gruppe der Aminoglykoside, die durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese wirken, insbesondere bei Staphylokokken und gramnegativen Enterobakterien. Zwar werden durch die lokale Applikation sehr hohe Wirkstoffkonzentrationen im Operationsgebiet erreicht, die das Risiko einer Selektion resistenter Keime verringern, dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass subinhibitorische Konzentrationen im Wundumfeld oder bei persistierender Kolonisation eine Resistenzentwicklung begünstigen. Klinische Daten hierzu sind bislang limitiert.

Systemische Nebenwirkungen wie Nephro- oder Ototoxizität sind aufgrund der geringen Resorption und der niedrigen gemessenen Serumspiegel nach lokaler Anwendung unwahrscheinlich. Dennoch sollte bei Patient:innen mit schwerer Niereninsuffizienz oder gleichzeitiger systemischer Aminoglykosidtherapie eine

engmaschige Überwachung erfolgen. Allergische Reaktionen oder Unverträglichkeiten sind möglich, wenngleich selten beschrieben. In unserem Kollektiv traten keine derartigen Nebenwirkungen auf, insbesondere zeigte sich keine Verschlechterung einer vorbestehenden Niereninsuffizienz nach Einlage eines GCS.

5.10 Alternative und experimentelle Strategien zur Prävention von CIED-Infektionen

Einen relevanten Ansatz stellt die Taschenspülung mit antimikrobiellen Lösungen dar. In einer prospektiven multizentrischen Registeranalyse mit 1.504 Patient:innen, die Hochrisikoeingriffe erhielten, wurde eine Taschenlavage mit 20 ml 2 %igem Chlorhexidin (ohne Alkohol) gefolgt von NaCl-Spülung mit einer reinen NaCl-Spülung verglichen. Nach 12 Monaten lag die Infektionsrate in der Chlorhexidin-Gruppe bei 0,4 % im Vergleich zu 2,3 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,005$). In der multivariaten Analyse war die Chlorhexidin-Lavage mit einer deutlichen Risikoreduktion assoziiert (HR 0,14; 95 %-KI 0,04–0,45; $p = 0,001$) (100).

Eine Metaanalyse von 10 Studien mit insgesamt 5.467 Patient:innen untersuchte ebenfalls den Effekt antimikrobieller Taschenspülungen im Vergleich zu NaCl. Die gepoolte Infektionsrate lag bei 1,5 % gegenüber 3,5 % in der Kontrollgruppe. Somit konnte das Infektionsrisiko signifikant reduziert werden (RR 0,44; 95 %-KI 0,31–0,63). In Subgruppenanalysen zeigte sich insbesondere ein Vorteil für antibiotische Spüllösungen, während Antiseptika keinen klaren Nutzen erbrachten. Besonders wirksam waren sowohl Erst- als auch Zweitlinienantibiotika gegen *Staphylococcus aureus*, den Hauptverursacher von Tascheninfektionen (RR 0,42 bzw. RR 0,34) (101).

Ein neueres Konzept ist die Anwendung taurolidinhaltiger Lösungen. In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde TauroPace™ mit einer historischen Kontrollgruppe (3 % Wasserstoffperoxid) verglichen. Von insgesamt 1.205 Eingriffen (654 TauroPace™, 551 H₂O₂) zeigte sich trotz höheren Risikoprofils in der TauroPace™-Gruppe ($p = 0,0058$) eine deutliche Reduktion der Infektionsraten. Während unter TauroPace™ kein einziger Infekt dokumentiert wurde (0 %), traten in der H₂O₂-Gruppe 6 Infektionen (1,1 %) auf ($p = 0,0075$). Die Mortalität unterschied sich nicht signifikant (3,5 % vs. 2,5 %) und auch nicht-infektionsbedingte

Komplikationen waren unter TauroPace™ tendenziell seltener (3,8 % vs. 6,0 %; $p = 0,08$). Allerdings handelt es sich hierbei nicht um eine randomisierte Studie, sodass die Ergebnisse aufgrund potenzieller Biasfaktoren mit Vorsicht zu interpretieren sind (63).

Eine neuartige Methode stellt die Entwicklung antibakterieller Hydrogelbeschichtungen dar. Dabei werden Polyethylenglykol (PEG) und modifiziertes Chitosan (HAC) auf Titanoberflächen immobilisiert. Durch eine spezielle Vorbehandlung kann das lichtvernetzbare Hydrogel fest haften. Experimentelle Untersuchungen zeigten eine ausgeprägte antimikrobielle Wirkung gegen grampositive wie auch gramnegative Bakterien. Damit stellt die Hydrogelbeschichtung einen innovativen Ansatz zur Prävention von CIED-Tascheninfektionen dar (102).

Die Silberionen-Technologie stellt einen weiteren innovativen Ansatz zur Prävention von CIED-Infektionen dar. Durch eine spezielle Oberflächenmodifikation werden kontinuierlich geringe Mengen an Silberionen freigesetzt, die lokal antibakteriell wirken und so die Kolonisation von Bakterien hemmen, ohne systemisch toxische Konzentrationen zu erreichen. Erste präklinische Untersuchungen im Schafmodell mit Herzschrittmachern, die mit der Silberionen-basierten Agluna®-Technologie behandelt wurden, bestätigten die prinzipielle Machbarkeit und Biokompatibilität. Dabei zeigten sich weder lokale Infektionen noch pathologische Gewebeveränderungen oder funktionelle Einschränkungen der Aggregate. Zudem lagen die gemessenen Silberkonzentrationen im Blut deutlich unterhalb toxischer Grenzwerte (103).

Ein weiterer untersuchter Ansatz ist die Imprägnierung von CIED-Oberflächen durch kurzes Eintauchen in antimikrobielle Lösungen. In einer in-vitro-Studie wurden Titanplättchen aus Schrittmachergehäusen mit Antiseptika (Povidon-Iod, Octenidin) oder Antibiotika (Vancomycin, Daptomycin, Cefuroxim, Piperacillin/Tazobactam, Nebacetin) behandelt und anschließend mit *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* kontaminiert. Die bakterielle Adhärenz ließ sich durch diese Imprägnierungen signifikant reduzieren. Dabei erwies sich Nebacetin als besonders wirksam gegen grampositive und gramnegative Erreger, ohne die Vitalität humaner Zellen zu beeinträchtigen (104).

Diese alternativen Verfahren befinden sich überwiegend noch im präklinischen oder frühen klinischen Stadium. Sie verdeutlichen jedoch die dynamische Entwicklung auf dem Gebiet der Infektionsprävention bei CIED-Systemen

5.11 Klinische Implikationen und zukünftige Perspektiven

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben potenziell weitreichende klinische Bedeutung. Der Gentamicin-Kollagen-Schwamm (GCS) war bereits vor Studienbeginn in unserer Klinik bei ICD- und CRT-Aggregatwechseln sowie Revisionseingriffen weitgehend etabliert. Ziel war es, seinen Nutzen systematisch zu evaluieren.

Integration in bestehende Präventionsstrategien

Der GCS stellt eine vielversprechende Ergänzung zur bisherigen Standardprophylaxe dar. Die alleinige präoperative Einmalgabe eines systemischen Antibiotikums reicht bei Hochrisikoeingriffen offenbar nicht aus, um CIED-assoziierte Infektionen zuverlässig zu verhindern. Zusätzliche systemische Gaben konnten in der PADIT-Studie keinen Vorteil zeigen (24). Der GCS schließt hier eine relevante Lücke, indem er lokal hohe Antibiotikakonzentrationen freisetzt, resorbierbar ist und in der Anwendung unkompliziert bleibt. Analog zur Empfehlung von Leitlinien (29), die den Einsatz der TYRX-Hülle bei Hochrisikopatienten befürworten, könnte auch der GCS gezielt bei besonders gefährdeten Patientengruppen zum Einsatz kommen – etwa bei PADIT-Scores ≥ 7 , multiplen Voroperationen, CRT- oder ICD-Systemen oder erhöhter Keimbelastung (z. B. bei Hauterkrankungen). Die gute Verträglichkeit und die geringen Kosten sprechen jedoch dafür, die Indikation großzügiger zu fassen.

In unserer Klinik wird der GCS mittlerweile routinemäßig bei nahezu allen Aggregatwechseln und Revisionen von ICD- und CRT-Systemen eingesetzt – ausgenommen bei seltenen Kontraindikationen wie einer Gentamicin-Allergie. Anders als die deutlich teurere TYRX-Hülle, die aus Kostengründen meist Hochrisikopatienten vorbehalten bleibt, könnte der Schwamm breiter zum Einsatz kommen und auch bei moderatem Risiko Infektionen verhindern.

Ausblick:

Die vorliegenden Daten liefern ein solides Fundament für die weitere klinische Evaluation des GCS. Besonders wünschenswert wären randomisierte, multizentrische Studien, um die Ergebnisse unter kontrollierten Bedingungen zu bestätigen und belastbare Empfehlungen für die Praxis abzuleiten. Darüber hinaus könnten gesundheitsökonomische Analysen helfen, den breiten Einsatz des GCS auch auf systemischer Ebene zu legitimieren.

5.12 Methodische Limitationen der Dissertation

Trotz der positiven Ergebnisse weist unsere Studie mehrere Einschränkungen auf. Diese bestehen insbesondere im monozentrischen Design, der fehlenden Randomisierung sowie der zeitabhängigen Gruppenzuteilung mit retrospektiver Kontroll- und prospektiver Interventionsgruppe. Darüber hinaus unterschieden sich die Nachbeobachtungszeiten zwischen den Gruppen, sodass später auftretende Infektionen in der GCS-Gruppe zum Zeitpunkt der Analyse nicht erfasst werden konnten. Zudem lassen sich unbeobachtete Confounder durch Veränderungen in Behandlungsstrategien, OP-Techniken oder Hygienestandards im Zeitverlauf nicht ausschließen.

Obwohl der durchschnittliche PADIT-Risikoscore in der GCS-Gruppe leicht niedriger war, war der Anteil an Hochrisikopatienten vergleichbar. In der multivariaten Analyse, unter Adjustierung für den PADIT-Score und andere Einflussfaktoren, blieb der Einsatz des GCS ein unabhängiger Prädiktor für eine niedrigere Infektionsrate. Dennoch erlaubt das retrospektive Design keine kausale Schlussfolgerung.

Die Nachbeobachtungszeit war in der GCS-Gruppe kürzer, wodurch späte Infektionen potenziell untererfasst wurden. Die absolute Zahl an Infektionen ($n = 15$) war gering, was die statistische Aussagekraft einschränkt und breite Konfidenzintervalle zur Folge hat.

Ein weiterer relevanter Aspekt betrifft die postoperative Antibiotikatherapie. In der Kontrollgruppe erhielten über die Hälfte der Patienten eine zusätzliche antibiotische Behandlung, während in der GCS-Gruppe bewusst darauf verzichtet wurde. Die

PADIT-Studie konnte jedoch zeigen, dass eine intensivierete Antibiotikaprofylaxe über die Standardgabe hinaus keinen signifikanten Nutzen zur Infektionsprävention bringt. Somit ist nicht davon auszugehen, dass diese zusätzliche Maßnahme die Ergebnisse der Kontrollgruppe entscheidend verbessert hat. Eher das Gegenteil konnte gezeigt werden. Die Tatsache, dass trotz „antibiotischer Unterstützung“ höhere Infektionsraten auftraten, spricht für die Effektivität des GCS.

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist auf vergleichbare Hochrisikopatienten mit CIED-Systemen und auf Zentren mit ähnlichem Versorgungsstandard beschränkt. Zu berücksichtigen ist zudem, dass das Erregerspektrum und die lokalen Resistenzverhältnisse regional variieren können. Vergleichbare Ergebnisse wären daher insbesondere in Regionen mit einem ähnlichen bakteriellen Spektrum und vergleichbarer Resistenzlage zu erwarten.

Subklinische Infektionen konnten nicht erfasst werden. Die Definition klinischer Infektionen erfolgte jedoch standardisiert und unter Einbindung infektiologischer Expertise. Hinweise auf eine potenzielle Schädlichkeit des GCS ergaben sich nicht.

6 Zusammenfassung

Trotz etablierter Maßnahmen wie der präoperativen Antibiotikagabe stellen Infektionen kardialer implantierbarer elektronischer Geräte (CIED) – insbesondere bei Aggregatwechseln, Sondenrevisionen und System-Upgrades von ICD- und CRT-Systemen – weiterhin eine schwerwiegende Komplikation mit erheblicher Morbidität und Mortalität dar. Die WRAP-IT-Studie konnte zeigen, dass der intraoperative Einsatz einer antibakteriellen Hülle das Infektionsrisiko signifikant reduziert. In der vorliegenden Arbeit war der Einsatz eines Gentamicin-Kollagen-Schwamms (GCS) über die Standardprophylaxe hinaus mit einer niedrigeren Infektionsrate assoziiert. Dies unterstreicht die potenzielle Relevanz zusätzlicher lokaler Maßnahmen.

Um die Wirksamkeit des Verfahrens zur Reduktion von CIED-Infektionen zu untersuchen, wurden 494 konsekutive Patienten aus dem monozentrischen, prospektiv geführten ICD-Register des Klinikums Ludwigshafen analysiert. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unterzogen sich zwischen Januar 2017 und Oktober 2023 einem Aggregatwechsel, einer Sondenrevision oder einem System-Upgrade eines ICD- oder CRT-Systems. Zur Auswertung wurden sie in zwei Gruppen unterteilt: Die **GCS-Gruppe** umfasste alle Fälle mit intraoperativem Einsatz eines Gentamicin-Kollagen-Schwamms (ab September 2020), während die **Kontrollgruppe** aus vorhergehenden Eingriffen ohne Schwammeinsatz (Januar 2017 bis August 2020) bestand.

Der GCS-Einsatz war mit einer signifikanten Reduktion der Infektionsrate verbunden. Nach einem Jahr betrug die Infektionsinzidenz 1,0 % in der GCS-Gruppe gegenüber 3,5 % in der Kontrollgruppe. Im gesamten dreijährigen Beobachtungszeitraum wurden lediglich zwei Infektionen unter GCS dokumentiert, verglichen mit 13 Fällen ohne Schwammeinsatz. Die multivariate Analyse bestätigte den GCS als unabhängigen protektiven Faktor (HR ~0,18).

Der präventive Effekt des GCS beruht vermutlich auf der lokalen Freisetzung sehr hoher Gentamicin-Konzentrationen, die bereits präoperativ vorhandene Keime in der Aggregattasche effektiv eliminieren können. In den präoperativen Abstrichen wurden überwiegend Staphylokokken, insbesondere Koagulase-negative Staphylokokken,

nachgewiesen. Diese gelten auch in der Literatur als die führenden Erreger von CIED-Infektionen. Die erstellten Antibiogramme zeigten eine durchweg hohe Sensibilität gegenüber Gentamicin, was die Wirksamkeit des GCS in diesem Setting zusätzlich unterstreicht.

Im Vergleich zur WRAP-IT-Studie, in der eine Antibiotikahülle mit Minocyclin/Rifampicin verwendet wurde, erzielte der Gentamicin-basierte Ansatz vergleichbare Resultate – bei zugleich geringeren Kosten. Trotz des retrospektiven Studiendesigns und fehlender Randomisierung konnten mögliche Confounder durch gezielte Adjustierungen weitgehend berücksichtigt werden.

Aufgrund seiner unkomplizierten Anwendung, guten Verträglichkeit und geringen Kosten erscheint die Risiko-Nutzen-Abwägung für den GCS sehr günstig. Die vorliegenden Daten erweitern die bestehenden Präventionsstrategien um eine praktikable Option.

Langfristig könnte die Kombination aus strukturierter Risikostratifizierung (z. B. mittels PADIT-Score) und gezieltem Einsatz lokaler Antibiotikaträger wie dem GCS dazu beitragen, dass CIED-Infektionen weiter reduziert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eindrucksvoll, dass effektive Innovationen in der Infektionsprävention nicht zwingend komplex oder teuer sein müssen. Eine gezielte, lokal wirksame Maßnahme kann bereits erheblich zur Patientensicherheit beitragen.

Fazit:

Die zusätzliche Anwendung eines Gentamicin-Kollagen-Schwamms (GCS) ist mit einer niedrigeren Inzidenz von Device-Infektionen bei Patienten mit Aggregatwechsel, Sondenrevision oder System-Upgrade assoziiert. Daher sollten antibakterielle Hüllentechniken insbesondere bei Revisionseingriffen zum Einsatz kommen.

7 Literaturverzeichnis

1. Mullens W, Dauw J, Gustafsson F, Mebazaa A, Steffel J, Witte KK, et al. Integration of implantable device therapy in patients with heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association (HFA) and European Heart Rhythm Association (EHRA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2024;26(2):483-501.
2. Ammannaya GKK. Implantable cardioverter defibrillators - the past, present and future. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2020;5:e163-e70.
3. DiMarco JP. Implantable Cardioverter–Defibrillators. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(19):1836-47.
4. Mirowski M. The automatic implantable cardioverter-defibrillator: an overview. *Journal of the American College of Cardiology.* 1985;5(3 (Suppl)).
5. Mirowski M. The automatic implantable cardioverter-defibrillator: an overview. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(2):461-6.
6. 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. *Neth Heart J.* 2011;19(1):24-30.
7. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40.
8. Bardy GH, Dolack GL, Kudenchuk PJ, Poole JE, Mehra R, Johnson G. Prospective, randomized comparison in humans of a unipolar defibrillation system with that using an additional superior vena cava electrode. *Circulation.* 1994;89(3):1090-3.
9. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by 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 the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal.* 2022;43(40):3997-4126.
10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
11. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.

12. Yafasova A, Butt JH, Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, et al. Long-Term Follow-Up of DANISH (The Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure on Mortality). *Circulation*. 2022;145(6):427-36.
13. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaitė M, et al. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation*. 2017;135(22):2106-15.
14. Wang X, Zabell A, Koh W, Tang WH. Lamin A/C Cardiomyopathies: Current Understanding and Novel Treatment Strategies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(3):21.
15. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(1):26-30.
16. Ranasinghe I, Parzynski CS, Freeman JV, Dreyer RP, Ross JS, Akar JG, et al. Long-Term Risk for Device-Related Complications and Reoperations After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;165(1):20-9.
17. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, Chow AW, Segal O, Rowland E, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart*. 2015;2(1):e000198.
18. Thiyagarajah A, Strik M, Ploux S, Bordachar P. Diagnostic Approach to Suspected Lead Failure. *Card Electrophysiol Clin*. 2024;16(4):359-71.
19. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorno 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). *Eur Heart J*. 2020;41(21):2012-32.
20. 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.
21. Olsen T, Jørgensen OD, Nielsen JC, Thøgersen AM, Philbert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982-2018). *Eur Heart J*. 2019;40(23):1862-9.

22. 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.
23. Pokorney SD, Zepel L, Greiner MA, Fowler VG, Jr., Black-Maier E, Lewis RK, et al. Lead Extraction and Mortality Among Patients With Cardiac Implanted Electronic Device Infection. *JAMA Cardiol*. 2023;8(12):1165-73.
24. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, Birnie DH, Manlucu J, Angaran P, et al. Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial: The PADIT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3098-109.
25. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):669-75.
26. Han HC, Hawkins NM, Pearman CM, Birnie DH, Krahn AD. Epidemiology of cardiac implantable electronic device infections: incidence and risk factors. *Europace*. 2021;23(23 Suppl 4):iv3-iv10.
27. Lin YS, Hung SP, Chen PR, Yang CH, Wo HT, Chang PC, et al. Risk factors influencing complications of cardiac implantable electronic device implantation: infection, pneumothorax and heart perforation: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e213.
28. Essebag V, Verma A, Healey JS, Krahn AD, Kalfon E, Coutu B, et al. Clinically Significant Pocket Hematoma Increases Long-Term Risk of Device Infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1300-8.
29. 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 (ISCVI) 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.
30. Hoyos C, Qian X, Matos CD, Gabr M, Hincapie D, Cadigan JB, et al. Measures to Prevent Infection in Cardiac Implantable Electronic Device Replacements or Upgrades. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(1):19.
31. Birnie DH, Wang J, Alings M, Philippon F, Parkash R, Manlucu J, et al. Risk Factors for Infections Involving Cardiac Implanted Electronic Devices. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(23):2845-54.

32. Ahmed FZ, Blomström-Lundqvist C, Bloom H, Cooper C, Ellis C, Goette A, et al. Use of healthcare claims to validate the Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial cardiac implantable electronic device infection risk score. *Europace*. 2021;23(9):1446-55.
33. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*. 2023;44(39):3948-4042.
34. Sławek-Szmyt S, Araszkievicz A, Grygier M, Szmyt K, Seniuk W, Waśniewski M, et al. PACE DRAP: a simple score for predicting significant bleeding complications after cardiac implantable electronic device surgery. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(3):206-15.
35. Sławek-Szmyt S, Araszkievicz A, Grygier M, Szmyt K, Chmielewska-Michalak L, Seniuk W, et al. Predictors of Long-Term Infections After Cardiac Implantable Electronic Device Surgery—Utility of Novel PADIT and PACE DRAP Scores—. *Circulation Journal*. 2020;84(10):1754-63.
36. Boriani G, Proietti M, Bertini M, Diemberger I, Palmisano P, Baccarini S, et al. Incidence and predictors of infections and all-cause death in patients with cardiac implantable electronic devices: the Italian nationwide RI-AIAC registry. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(1):91.
37. Kolek MJ, Dresen WF, Wells QS, Ellis CR. Use of an antibacterial envelope is associated with reduced cardiac implantable electronic device infections in high-risk patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(3):354-61.
38. Shariff N, Eby E, Adelstein E, Jain S, Shalaby A, Saba S, et al. Health and Economic Outcomes Associated with Use of an Antimicrobial Envelope as a Standard of Care for Cardiac Implantable Electronic Device Implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(7):783-9.
39. Malagù M, Donazzan L, Capanni A, Sirugo P, Rapezzi C, Bertini M. Risk Scores for Cardiac Implantable Electronic Device Infection: Which One to Believe In? *J Clin Med*. 2022;11(21).
40. Da Costa A, Lelièvre H, Kirkorian G, Célard M, Chevalier P, Vandenesch F, et al. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation*. 1998;97(18):1791-5.
41. 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). *EP Europace*. 2019;22(4):515-49.

42. Darouiche RO. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1567-72.

43. Kleemann T, Becker T, Strauss M, Dyck N, Weisse U, Saggau W, et al. Prevalence of bacterial colonization of generator pockets in implantable cardioverter defibrillator patients without signs of infection undergoing generator replacement or lead revision. *Europace*. 2010;12(1):58-63.

44. Bongiorno 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.

45. Hussein AA, Baghdy Y, Wazni OM, Brunner MP, Kabbach G, Shao M, et al. Microbiology of Cardiac Implantable Electronic Device Infections. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(4):498-505.

46. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1851-9.

47. Döring M, Richter S, Hindricks G. The Diagnosis and Treatment of Pacemaker-Associated Infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(26):445-52.

48. Aguilera J, Hutt E, Jaber WA. Imaging of Cardiac Device-Related Infection. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8.

49. 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.

50. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections and Their Management. *Circulation*. 2010;121(3):458-77.

51. Blomstrom-Lundqvist C, Ostrowska B. Prevention of cardiac implantable electronic device infections: guidelines and conventional prophylaxis. *Europace*. 2021;23(Suppl 4):iv11-9.

52. 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.

53. de Vries FE, Gans SL, Solomkin JS, Allegranzi B, Egger M, Dellinger EP, et al. Meta-analysis of lower perioperative blood glucose target levels for reduction of surgical-site infection. *Br J Surg*. 2017;104(2):e95-e105.

54. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation*. 1998;97(18):1796-801.
55. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejão 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(1):29-34.
56. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, Birnie DH, Manlucu J, Angaran P, et al. Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(24):3098-109.
57. Tanner J, Norrie P, Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):Cd004122.
58. Mimos O, Lucet JC, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2069-77.
59. Darouiche RO, Wall MJ, Jr., Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med*. 2010;362(1):18-26.
60. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1186-94.
61. Haines DE, Beheiry S, Akar JG, Baker JL, Beinborn D, Beshai JF, et al. Heart Rhythm Society expert consensus statement on electrophysiology laboratory standards: process, protocols, equipment, personnel, and safety. *Heart Rhythm*. 2014;11(8):e9-51.
62. Romeyer-Bouchard C, Da Costa A, Dauphinot V, Messier M, Bisch L, Samuel B, et al. Prevalence and risk factors related to infections of cardiac resynchronization therapy devices. *Eur Heart J*. 2010;31(2):203-10.
63. Borov S, Baldauf B, Henke J, Pavaci H, Perani A, Zrenner B, et al. Use of a taurolidine containing antimicrobial wash to reduce cardiac implantable electronic device infection. *EP Europace*. 2023;25(10).
64. Gold MR, Peters RW, Johnson JW, Shorofsky SR. Complications associated with pectoral cardioverter-defibrillator implantation: comparison of subcutaneous and submuscular approaches. *Worldwide Jewel Investigators. J Am Coll Cardiol*. 1996;28(5):1278-82.
65. Lakkireddy D, Pillarisetti J, Atkins D, Biria M, Reddy M, Murray C, et al. IMpact of pocKet rEvision on the rate of InfecTion and other CompLications in patients rEquiring pocket

mAnipulation for generator replacement and/or lead replacement or revision (MAKE IT CLEAN): A prospective randomized study. *Heart Rhythm*. 2015;12(5):950-6.

66. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2084-93.

67. 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). *Eur Heart J*. 2018;39(44):3973-9.

68. Kutinsky IB, Jarandilla R, Jewett M, Haines DE. Risk of hematoma complications after device implant in the clopidogrel era. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(4):312-8.

69. Xiang K, Catanzaro JN, Elayi C, Esquer Garrigos Z, Sohail MR. Antibiotic-Eluting Envelopes to Prevent Cardiac-Implantable Electronic Device Infection: Past, Present, and Future. *Cureus*. 2021;13(2):e13088.

70. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE, Schloss E, et al. Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1895-905.

71. Kumar A, Doshi R, Shariff M. Role of antibiotic envelopes in preventing cardiac implantable electronic device infection: A meta-analysis of 14 859 procedures. *J Arrhythm*. 2020;36(1):176-9.

72. Chaudhry U, Borgquist R, Smith JG, Mörtzell D. Efficacy of the antibacterial envelope to prevent cardiac implantable electronic device infection in a high-risk population. *EP Europace*. 2022;24(12):1973-80.

73. Sohail MR, Esquer Garrigos Z, Elayi CS, Xiang K, Catanzaro JN. Preclinical evaluation of efficacy and pharmacokinetics of gentamicin containing extracellular-matrix envelope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(3):341-9.

74. Kowalewski M, Pawliszak W, Zaborowska K, Navarese EP, Szwed KA, Kowalkowska ME, et al. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(6):1631-40.e1-6.

75. Konstantelias AA, Polyzos KA, Falagas ME. Gentamicin-Collagen Sponges for the Prevention of Surgical Site Infections: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(5):601-9.

76. Kaczmarek K, Strzelecki A, Ptaszyński P, Wranicz JK, Cygankiewicz I. The safety, efficacy, and cost-effectiveness of gentamycin-collagen sponge in multicomponent prevention strategy of cardiac implantable electronic device infections - a single-center experience. *Kardiol Pol*. 2021;79(10):1079-85.

77. Monaco C, Barone L, Cammalleri V, Stifano G, Magliano G, Geuna F, et al. Local gentamicin-collagen sponge reduces cardiovascular implantable electronic device infections and pocket hematoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(14):5218-24.
78. SA S. Fachinformation Sulmycin Implant E. Brüssel, Belgien: SERB SA; 2019.
79. Han H-C, Wang J, Birnie DH, Alings M, Philippon F, Parkash R, et al. Association of the Timing and Extent of Cardiac Implantable Electronic Device Infections With Mortality. *JAMA Cardiology.* 2023;8(5):484-91.
80. Greenspon AJ, Eby EL, Petrilla AA, Sohail MR. Treatment patterns, costs, and mortality among Medicare beneficiaries with CIED infection. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(5):495-503.
81. Clémenty N, Carion PL, Léotoing Ld, Lamarsalle L, Wilquin-Bequet F, Brown B, et al. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations: a nationwide cohort study. *EP Europace.* 2018;20(12):1974-80.
82. Gutiérrez-Carretero E, Arana-Rueda E, Ortiz-Carrellán A, Pedrote-Martínez A, García-de-la-Borbolla M, De Alarcón A. Mortality and Costs of Cardiac Implantable Electronic Device (CIED) Infections According to the Therapeutic Approach: A Single-Center Cohort Study. *Microorganisms.* 2024;12(3).
83. Birnie DH, Wang J, Alings M, Philippon F, Parkash R, Manlucu J, et al. Risk Factors for Infections Involving Cardiac Implanted Electronic Devices. *JACC.* 2019;74(23):2845-54.
84. Lin YS, Chen TH, Lin MS, Chen DY, Mao CT, Hsu JT, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Short-Term Cardiac Implantable Electronic Device Related Infection: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2587.
85. Olsen T, Jørgensen OD, Nielsen JC, Thøgersen AM, Philbert BT, Frausing M, et al. Risk factors for cardiac implantable electronic device infections: a nationwide Danish study. *Eur Heart J.* 2022;43(47):4946-56.
86. Rohacek M, Weisser M, Kobza R, Schoenenberger AW, Pfyffer GE, Frei R, et al. Bacterial Colonization and Infection of Electrophysiological Cardiac Devices Detected With Sonication and Swab Culture. *Circulation.* 2010;121(15):1691-7.
87. Auwaerter PMD. *Cutibacterium (ex.Propionibacterium) species.* 2024.
88. El Rafei A, Desimone DC, Sohail MR, Desimone CV, Steckelberg JM, Wilson WR, et al. Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections due to Propionibacterium Species. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(6):522-30.
89. Henrikson CA, Sohail MR, Acosta H, Johnson EE, Rosenthal L, Pachulski R, et al. Antibacterial Envelope Is Associated With Low Infection Rates After Implantable Cardioverter-Defibrillator and Cardiac Resynchronization Therapy Device Replacement: Results of the Citadel and Centurion Studies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(10):1158-67.

90. Ziacchi M, Biffi M, Iacopino S, di Silvestro M, Marchese P, Miscio F, et al. REducing INFectiOns thRough Cardiac device Envelope: insight from real world data. The REINFORCE project. *Europace*. 2023;25(11).
91. Chang CF, Tang WD, Chen YH, Lu CR, Chung WH, Lin CL, et al. Antibacterial Envelope Prevents Cardiac Implantable Electronic Device Infections: The Largest Asia Real World Data. *Acta Cardiol Sin*. 2025;41(3):314-22.
92. Gomes F, Teixeira P, Ceri H, Oliveira R. Evaluation of antimicrobial activity of certain combinations of antibiotics against in vitro *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Indian J Med Res*. 2012;135(4):542-7.
93. Bowker KE, Noel AR, Macgowan AP. Pharmacodynamics of minocycline against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(12):4370-3.
94. Shiels SM, Tennent DJ, Lofgren AL, Wenke JC. Topical rifampin powder for orthopaedic trauma part II: Topical rifampin allows for spontaneous bone healing in sterile and contaminated wounds. *J Orthop Res*. 2018;36(12):3142-50.
95. Leyh RG, Bartels C, Sievers HH. Adjuvant treatment of deep sternal wound infection with collagenous gentamycin. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(5):1648-51.
96. Stokkou S, Tammer I, Zibolka S, Grabau C, Geginat G. Impact of minimal inhibitory concentration breakpoints on local cumulative bacterial susceptibility data and antibiotic consumption. *BMC Res Notes*. 2014;7:603.
97. Wang R, Li X, Wang Q, Zhang Y, Wang H. Microbiological Characteristics and Clinical Features of Cardiac Implantable Electronic Device Infections at a Tertiary Hospital in China. *Front Microbiol*. 2017;8:360.
98. Kaczmarek K, Strzelecki A, Ptaszyński P, Wranicz J, Cygankiewicz I. The safety, efficacy, and cost-effectiveness of gentamycin-collagen sponge in multicomponent prevention strategy of cardiac implantable electronic device infections — a single-center experience. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*. 2021;79(10):1079-85.
99. Matteucci A, Bonanni M, Massaro G, Chiricolo G, Stifano G, Forleo GB, et al. Treatment with gentamicin-impregnated collagen sponges in reducing infection of implantable cardiac devices: 10-year analysis with propensity score matching. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2023;42(8):711-7.
100. Diaz JC, Braunstein ED, Cañas F, Duque M, Marín JE, Aristizabal J, et al. Chlorhexidine gluconate pocket lavage to prevent cardiac implantable electronic device infection in high-risk procedures. *Heart Rhythm*. 2023;20(12):1674-81.
101. Kang F-G, Liu P-J, Liang L-Y, Lin Y-Q, Xie S-L, He Y, et al. Effect of pocket irrigation with antimicrobial on prevention of pacemaker pocket infection: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):256.

102. Xiong Y, Zhang Q, Li J, Zhang N, Cheng X, Dong Q, et al. Light-sensitive PEG hydrogel with antibacterial performance for pacemaker pocket infection prevention. *Mater Today Bio.* 2024;25:100987.
103. Shawcross J, Bakhai A, Ansaripour A, Armstrong J, Lewis D, Agg P, et al. In vivo biocompatibility and pacing function study of silver ion-based antimicrobial surface technology applied to cardiac pacemakers. *Open Heart.* 2017;4(1):e000357.
104. Marsch G, Mashaqi B, Burgwitz K, Bisdas T, Knigina L, Stiesch M, et al. Prevention of pacemaker infections with perioperative antimicrobial treatment: an in vitro study. *Europace.* 2014;16(4):604-11.

8 Danksagung

Meiner Familie danke ich von Herzen für ihren Rückhalt, ihre Geduld und die fortwährende Ermutigung – nicht nur während der Promotion, sondern auf meinem gesamten bisherigen Weg.

Abschließend danke ich allen, die in direkter oder indirekter Weise zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Babak Mousavi

Geburtsdatum: 22.10.1991

Anschrift: Kleingemünder Straße 14/1, 69118 Heidelberg

Telefon: 0179 4395944

E-Mail: babakmousavi@hotmail.de

Beruflicher Werdegang

03/2022 – heute: Assistenzarzt für Innere Medizin, Klinikum Ludwigshafen

Ausbildung

10/2014 – 12/2021: Studium der Humanmedizin, Universität Heidelberg

Abschluss: Approbation als Arzt

10/2013 – 07/2014: Studienkolleg Bochum – Erwerb der Hochschulzugangsberechtigung

10/2010 – 09/2013: Erwerb der deutschen Sprache im Iran

09/2006 – 06/2010: Sekundarschule im Iran

Praktisches Jahr (11/2020 – 11/2021)

- 11/2020 – 02/2021: Chirurgie, RKH Krankenhaus Bietigheim-Bissingen
- 03/2021 – 06/2021: Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- 07/2021 – 11/2021: Innere Medizin, GRN Klinikum Weinheim

Klinische Erfahrung während des Studiums

04/2015 – 12/2021: Werkstudent, Universitätsklinikum Heidelberg

01/2018 – 12/2021: Blutentnahmedienst, Krankenhaus Salem Heidelberg

Fremdsprachenkenntnisse

- Persisch – Muttersprache

- Deutsch – fließend in Wort und Schrift
- Englisch – sehr gute Kenntnisse