



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck
Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des UKSH
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-H. Sievers

Lebensqualität und Ergebnisse nach LVAD-Implantation als Destinationstherapie bei terminaler Herzinsuffizienz

Inauguraldissertation zur Erlangung
der Doktorwürde an der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Charlotte S. Weyland
geboren in Atlanta (USA)

Lübeck 2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Lübeck

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Stefan Klotz

2. Berichterstatterin: Priv. – Doz. Dr. med. Franz Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 12. 2018

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 18. 12. 2018

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1	Definition und Entstehung der Herzinsuffizienz.....	2
1.2	Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz.....	4
1.3	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.....	5
1.3.1	Prävention und medikamentöse Therapie.....	5
1.3.2	Apparative Therapie - CRT, ICD und IABP.....	7
1.3.3	Herztransplantation.....	8
1.4	Mechanische Kreislaufunterstützung.....	9
1.4.1	Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung.....	9
1.4.2	Indikationen für eine LVAD-Implantation.....	10
1.4.3	LVAD-Systeme.....	11
1.4.4	Ergebnisse nach LVAD-Implantation.....	15
1.5	Fragestellung und Zielsetzung.....	16
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Studienaufbau und Datenerhebung.....	18
2.2	Endpunkte der Studie.....	19
2.3	Das Patientenkollektiv.....	20
2.4	Implantierte LVADs.....	21
2.5	Stichproben des Patientenkollektivs und verwendete Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität.....	21
2.5.1	EQ-5D-5L Fragebogen.....	23
2.5.2	NLQ-Fragebogen.....	25
2.6	Erfassung von echokardiografischen Parametern und Blutparametern der Herzinsuffizienz.....	26
2.7	Statistische Methoden.....	27
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Epidemiologie des Kollektivs.....	28
3.2	Überleben nach LVAD-Neuimplantation.....	29
3.3	Wiederaufnahmen nach LVAD-Implantation.....	31
3.4	Verlauf von Herzklappeninsuffizienzen unter LVAD-Therapie.....	36

3.4.1	Verlauf einer Aortenklappeninsuffizienz unter LVAD-Therapie	36
3.4.2	Verlauf einer Mitralklappeninsuffizienz unter LVAD-Therapie	36
3.5	Blutwerte im Verlauf.....	37
3.6	Präoperative Therapiemaßnahmen und Überleben am LVAD	40
3.7	Therapiemaßnahmen vor Implantation und Überleben am LVAD	42
3.8	Lebensqualität am LVAD	43
4	Diskussion	48
5	Zusammenfassung.....	57
	Literaturverzeichnis	I
A	Anhang	IX
A.1	Brief an Patienten zur Befragung zur Lebensqualität mit linksventrikulärem Unterstützungssystem	IX
A.2	Fragebogen zur Lebensqualität: EQ-5D-5L (Gesundheitsfragebogen, Deutsche Version) von Euro Qol Group., 2009	X

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
BiVAD	Biventricular assist device, biventrikuläres Herzunterstützungssystem
bpm	beats per minute, Schläge pro Minute
BT	Bridge to transplant, Überbrückung bis zur Herztransplantation
BTd	Bridge to decision, Überbrückung bis zur Entscheidung über weiteres therapeutisches Vorgehen
BTR	Bridge to recovery, Überbrückung bis zur Erholung des Myokards
CPR	cardiopulmonary resuscitation, kardiopulmonale Reanimation
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRP	C-reaktives Protein
DT	Destination therapy, Destinationstherapie
EF	Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
ESC	European Society of Cardiology, Europäische Gesellschaft für Kardiologie
EQ-5D-5L	Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität der Gruppe EuroQuol mit fünf Dimensionen und fünf Level
FDA	Food and Drug Administration
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICU	Intensive Care Unit, Intensivstation
IMC	Intermediate Care Unit, Zwischenpflege Station
LDH	Laktatdehydrogenase

LVAD	Left ventricular assist device, linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
MW	Mittelwert
NAI	Nürnberger Alters-Inventar
NLQ	Nürnberger Lebensqualität Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität
NYHA	New York Health Association
OMT	Optimale medikamentöse Therapie
PHT	Plötzlicher Herztod
QALY	Quality Adjusted Life Year, qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Congestive Heart failure
REVIVE-IT	Randomized Evaluation of VAD Intervention before Inotropic Therapy
ROADMAP	Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure
RVAD	Right ventricular assist device, rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem
U/l	internationale Einheiten pro Liter
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VAD	Ventricular assist device, ventrikuläres Herzunterstützungssystem
WA	stationäre Wiederaufnahme
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Entwicklung der Eurotransplant-Herztransplantations-Warteliste	8
Abbildung 1.2: Erste bis dritte LVAD Generation	12
Abbildung 1.3: Schematische Darstellung eines implantierbaren LVAD der ersten Generation.....	13
Abbildung 1.4: Schematische Darstellung eines LVAD der zweiten Generation	14
Abbildung 1.5: Schematische Darstellung eines LVAD der dritten Generation.....	14
Abbildung 3.1: Durchschnittliche Neuimplantationen eines LVAD	28
Abbildung 3.2: Kumulatives Überleben in Tagen nach LVAD Neuimplantation	30
Abbildung 3.3: Nummerierte stationäre Wiederaufnahmen nach LVAD-Neuimplantation;	32
Abbildung 3.4: Zeiträume in Tagen zwischen ersten fünf stationären Wiederaufnahmen	32
Abbildung 3.5: Durchschnittliche postoperative Wiederaufnahmerate	33
Abbildung 3.6: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den stationären Behandlungstagen nach LVAD-Implantation bis zur Entlassung und den Tagen bis zur ersten stationären Wiederaufnahme	34
Abbildung 3.7: Gründe für stationäre Wiederaufnahmen	35
Abbildung 3.8: Grafische Darstellungen der Blutwerte.....	38
Abbildung 3.9: Präoperative Behandlungsmethoden	42
Abbildung 3.10: Mittels EQ-5D-5L bestimmte Lebensqualität.....	45
Abbildung 3.11: Lebensqualität am LVAD auf der visuellen Analogskala	46
Abbildung 3.12: Lebensqualität im Bezug zur Zeit nach LVAD-Implantation (NLQ-Fragebogen).....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: NYHA („New York Heart Association“) Stadien	6
Tabelle 2.1: Primäre und sekundäre Endpunkte der Studie.....	19
Tabelle 2.2: Unabhängige Stichproben zur Lebensqualitätsbefragung.....	22
Tabelle 3.1: Blutparameter im Verlauf der LVAD-Therapie	39
Tabelle 3.2: Vergleich des Überlebens am LVAD	40

1 Einleitung und Fragestellung

Die chronische Herzinsuffizienz hat in Deutschland und anderen westlichen Industrienationen große epidemiologische und volkswirtschaftliche Bedeutung erlangt. Trotz verbesserter konservativer und chirurgischer Therapiemaßnahmen ist das Endstadium, die terminale Herzinsuffizienz, bisher nur durch eine Herztransplantation kurativ behandelbar. Aufgrund des wachsenden Missverhältnisses zwischen verfügbaren Herztransplantaten und organbedürftigen Empfängern werden seit den 1990ern linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVADs) zur Überbrückung eingesetzt, wenn Patienten auf der Warteliste für ein Herztransplantat zu sterben drohen als sogenannte „*bridge to transplant*“-Therapie (BTT). Eine Schätzung aus dem Jahr 2008 von Strüber et al. ging davon aus, dass nur 25% der Patienten auf der Transplantationswarteliste mit implantiertem Herzunterstützungssystem innerhalb eines Jahres transplantiert werden konnten [7]. Dies zeigt, dass die LVAD-Therapie, bald nachdem die LVADs in den klinischen Gebrauch kamen, unbeabsichtigt zur Langzeit- und häufiger auch zur Dauerlösung bis zum Versterben der Patienten wurden.

Neue, technisch verbesserte Herzunterstützungssysteme werden heute gezielt als Langzeittherapie (Destinationstherapie) bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Herztransplantation - wie Multimorbidität, hohes Alter oder bei Kontraindikationen gegen die erforderliche Immunsuppression - eingesetzt. Ihr Einsatz als Destinationstherapie erlangt immer größere Bedeutung bei einem wachsenden Patientenkollektiv mit terminaler Herzinsuffizienz und einer weiterhin geringen Anzahl an verfügbaren Herztransplantaten. Während die vorübergehende Therapie mit LVADs als Überbrückung bis zu einer Herztransplantation, ihre Auswirkung auf den Patienten, die Erkrankung und das Krankenhausmanagement in der Literatur gut beschrieben sind, sind die klinischen Langzeitverläufe der Patienten mit einer LVAD-Implantation als Destinationstherapie und ihre Lebensqualität nach längerer Zeit am Herzunterstützungssystem sowie in diesem Zusammenhang insbesondere die Wiederaufnahmerate und die stationäre Versorgung dieses

Patientenkollektivs bisher wenig beschrieben. Das liegt vor allem daran, dass die LVADs als Destinationstherapie noch nicht lange genug im klinischen Gebrauch sind, um große Kollektive mit jahrelang am Herzunterstützungssystem lebenden Patienten zu untersuchen.

Die hier vorliegende Studie soll im Langzeitverlauf nach LVAD-Implantation als Destinationstherapie die Lebensqualität der Patienten untersuchen und insbesondere das postoperative Krankenhausmanagement der Patienten durch eine Analyse der postoperativen Wiederaufnahmen beleuchten. Dabei sollen auch interventionsbedürftige Komplikationen ermittelt werden. Durch univariate Analysen zur Ermittlung von Prädiktoren für eine geringere Wiederaufnahmerate nach LVAD-Implantation oder ein längeres Überleben am System soll festgestellt werden, ob sich anhand präoperativ bestimmter Parameter ein Patientenkollektiv ermitteln lässt, das dauerhaft von der LVAD-Implantation profitiert in Hinblick auf eine geringere Rate stationärer Wiederaufnahmen oder einer längeren Überlebenszeit am LVAD.

1.1 Definition und Entstehung der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein Syndrom mit verschiedenen Ursachen, Verläufen und Erscheinungsformen. Sie wird definiert als die pathophysiologische Unfähigkeit des Herzens Blut, und damit Sauerstoff in ausreichender Menge, zu den Organsystemen zu transportieren. Dabei wird das Erkrankungsbild durch den Symptomkomplex Luftnot, rasche Ermüdbarkeit und Flüssigkeitsretention geprägt. Zur Diagnosestellung ist außerdem ein objektiver Nachweis einer kardialen Pathologie notwendig [13, 14].

Die Entstehung und der Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz sind mannigfaltig. Die zugrunde liegende Erkrankung kann lokal den Herzmuskel betreffen (Myokardischämie, Myokarditis) oder systemisch diesen beeinflussen (arterieller Hypertonus) [57]. Eine Herzinsuffizienz kann akut auftreten und chronisch verlaufen (zum Beispiel nach Myokardinfarkt), akut auftreten und ausheilen (zum Beispiel bei Myokarditis) oder einen schleichend beginnenden und anfangs lange symptomlosen chronischen Verlauf aufweisen, welcher langfristig in einer hochgradig

eingeschränkter Herzfunktion mündet (zum Beispiel bei hereditären Kardiomyopathien oder idiopathischem, arteriellen Hypertonus).

Mit Abstand die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz ist heute die koronare Herzerkrankung mit 60-70%, die über die Entstehung einer Myokardischämie und entweder über einen Myokardinfarkt und das danach eintretende Myokard-Remodeling oder über die langsame subklinische Entwicklung einer Myokardischämie zur Herzinsuffizienz führt. Vor 30 Jahren war noch die arterielle Hypertonie führende Ursache bei Herzinsuffizienz. Heute ist diese, vor allem wegen der fortschrittlichen antihypertensiven medikamentösen Therapie, noch für 20-30% der chronischen Herzinsuffizienzen verantwortlich, gefolgt von Kardiomyopathien (3-10%), valvulären Erkrankungen und kongestiven Herzfehlern (1-2%) [53]. Sehr seltene Ursachen einer Herzinsuffizienz sind familiäre Bindegewebs- und Speichererkrankungen, sowie toxische Reaktionen auf Medikamente oder Drogen. Alle genannten Ursachen der Herzinsuffizienz führen über kurz oder lang zu einer verminderten Herzleistung, die wiederum über die resultierende Minderperfusion der peripheren Organe und durch kollabierende Kompensationsmechanismen zu Beschwerden führt. Zum Symptomkomplex gehören Atemnot, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, reduzierte Belastbarkeit, Müdigkeit, längere Erholungszeit nach körperlicher Belastung und periphere Ödeme [13]. Kompensationsmechanismen wie die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) interagieren, um eine ausreichende kardiale Auswurfleistung aufrecht zu halten, tragen aber durch Myozytenuntergang und Myokard-Remodeling sowie durch Aktivierung lokaler Entzündungszellen zum Fortschreiten der Erkrankung bei [17, 18]. Der Beitrag des dauerhaft aktivierten sympathischen Nervensystems und des RAAS zur Krankheitsentstehung und -progredienz macht sie zum Hauptangriffspunkt der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz. Somit wird versucht, pharmakologisch den Krankheitsprogress zu verzögern, der über kurz oder lang in die terminale Herzinsuffizienz mündet. Eine kausale Therapie ist gerade bei bereits vorhandenem myokardialen Schaden in den meisten Fällen nicht möglich.

1.2 Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz

In Deutschland und anderen Industrienationen ist die Herzinsuffizienz mittlerweile führende Ursache für Mortalität, Morbidität und Erwerbstätigkeitsausfall in der Bevölkerung. Die Prävalenz ist altersabhängig steigend und wird in Deutschland in allen Altersklassen insgesamt auf 2% geschätzt. Damit leiden 1,6 Millionen Deutsche an einer Herzinsuffizienz [57]. Während unter den 45-55 Jährigen 1% an chronischer Herzinsuffizienz erkrankt ist, sind es bei den über 80 Jährigen ungefähr 10% [4].

Die Herzinsuffizienz ist nicht nur eine der häufigsten Erkrankungen in Industrienationen, sondern macht auch fast ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland aus. Die chronische Herzinsuffizienz alleine ist die dritthäufigste Todesursache nach der ischämischen Herzerkrankung und dem akuten Myokardinfarkt und verursachte 45 428 Todesfälle im Jahr 2011, was 5,3% aller Todesursachen entspricht [2]. In Deutschland weisen 20% der Bevölkerung aufgrund von arterieller Hypertonie, einem erlittenen Myokardinfarkt oder einem metabolischen Syndrom eine Hochrisikokonstellation für die Entstehung einer Herzinsuffizienz auf [12].

Erst in den 70er Jahren wurde durch die Framingham-Studie auch die „Malignität“ der Erkrankung mit den bis dahin als nicht sehr bedrohlich wahrgenommenen Symptomen wie „dicke Beine“ und „Atemnot“ nachgewiesen. Mc Kee et al zeigte 1971, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz nur bei 50% liegt. Bei um 10-11% gesenkter Mortalität im Jahr 2002 blieb die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung sehr schlecht. Sie belief sich für Männer auf 1,7 Jahre und für Frauen auf 3,2 Jahre [3].

In den letzten Jahrzehnten konnte ein Rückgang der Mortalität nach Myokardinfarkt und ein gleichzeitiger Anstieg der Inzidenz von Herzinsuffizienz bei erlittenem Myokardinfarkt beobachtet werden [1]. Es ist zu erwarten, dass aufgrund des demografischen Wandels und den wachsenden Überlebensraten nach Myokardinfarkt die Inzidenz und Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz weiter steigen wird [54].

Seit 2006 ist die Herzinsuffizienz häufigste Hauptdiagnose bei stationären Krankenhausaufenthalten in Deutschland. 2007 lagen die Hospitalisationsfälle bei 335 000 und die krankheitsbezogenen Kosten betragen 2006 2,9 Milliarden Euro, wovon 45% (1,3 Milliarden Euro) auf Krankenhausaufenthalte entfielen [5]. Die sozioökonomische Belastung durch die chronische Herzinsuffizienz ist demnach enorm, was nach der hohen Letalität und der Lebensqualitätseinbuße der Betroffenen einen weiteren Grund darstellt, um bestehende Therapieoptionen für dieses Krankheitsbild und innovative Behandlungsmöglichkeiten im Hinblick auf ein wachsendes Patientenkollektiv zu evaluieren.

1.3 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die Primärprävention der chronischen Herzinsuffizienz umfasst die Einhaltung eines gesunden Lebensstils und die Einstellung einer bestehenden, idiopathischen arteriellen Hypertonie, was nachgewiesenermaßen einen präventiven Effekt auf die chronische Herzinsuffizienz hat [13, 19, 20]. Bei manifester Erkrankung wird gemäß Symptomatik des Patienten eine medikamentöse Stufentherapie eingesetzt. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommen zusätzlich chirurgisch-apparative Maßnahmen zum Einsatz sowie bei terminaler Herzinsuffizienz Herzunterstützungssysteme und Herztransplantation.

1.3.1 Prävention und medikamentöse Therapie

Die bei diagnostizierter Herzinsuffizienz weltweit angewandte Stufentherapie orientiert sich an der etablierten funktionellen Einteilung der Herzinsuffizienz in die vier Klassen der „New York Heart Association“ (NYHA) (siehe Tabelle 1.1).

Tabelle 1.1: NYHA („New York Heart Association“) Stadien der chronischen Herzinsuffizienz basierend auf der Symptomatik und der körperlichen Aktivität der Patienten

NYHA I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität; bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Müdigkeit, Luftnot, Palpitationen.
NYHA III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität; Beschwerdefreiheit in Ruhe, bei geringer körperlicher Belastung kommt es zu Müdigkeit, Luftnot, Palpitationen.
NYHA IV	Unfähigkeit körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben; Symptome in Ruhe vorhanden, Beschwerdezunahme bei jeglicher körperlicher Aktivität (entspricht der terminalen Herzinsuffizienz).

Bei einer bestehenden Herzinsuffizienz, aber keinen klinischen Symptomen (NYHA I) sind ACE-Hemmer Therapie der Wahl. In höheren NYHA-Stadien kommen β Blocker, Diuretika und Aldosteron-Antagonisten zum Einsatz [13].

Herzglykoside wie Digitalis, die vor 30 Jahren Therapie der Wahl waren, werden heute bei chronischem tachyarrhythmischen Vorhofflimmern nur noch als Reservemittel eingesetzt. Ivabradin, der selektive Inhibitor des If-Kanals am Sinusknoten, kann seit der Zulassung im Oktober 2005 (Procoralan[®]) nach ESC-Leitlinien zur Frequenzkontrolle bei trotz adäquater Therapie symptomatischen Patienten im NYHA Stadium II-IV eingesetzt werden, wenn die Herzfrequenz über 75 Schlägen pro Minute liegt [13, 20]. Damit kann Ivabradin teilweise die nebenwirkungsreicheren Herzglykoside bei dieser Indikation verdrängen.

Eine optimale medikamentöse Therapie (OMT) verbessert die Prognose der Herzinsuffizienz. Die Mortalität bleibt allerdings weiterhin hoch [26]. Die OMT bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz hat sich in den letzten drei Dekaden kaum geändert, da große Phase III Studien zu neuen Medikamenten nur negative Ergebnisse hervorbrachten. Beispiele hierfür sind die Studien PROTECT (Placebo-kontrollierte randomisierte Studie des selektiven A1 Adenosin Rezeptor Antagonisten Rolofylline) [59], ASCEND-HF (Akut Studie der klinischen Effektivität

von Nesiritide in dekompensierter Herzinsuffizienz) [60] und EVEREST (Effekte der Oraltherapie mit Tolvaptan [ein selektiver Vasopressin₂ Antagonist] bei Patienten hospitalisiert wegen dekompensierter Herzinsuffizienz) [61]. Daher beinhaltet die OMT der akut dekompensierten Herzinsuffizienz bis heute Vasodilatoren (Nitroprussid, Nitroglycerin) und positiv inotrope Agenzien, welche die intrazelluläre Kalzium-Konzentration erhöhen, womit sie kurzfristig sehr effektiv sind, aber langfristig das Überleben verkürzen [43]. Eine neue Wirkstoffklasse mit einem vielversprechenden Wirkansatz sind die Kalzium-Sensitizer. Sie führen zu höherer Kontraktilität der Myofilamente (positive Inotropie) bei geringeren Kalzium-Konzentrationen und sind vasodilatativ durch Phosphodiesterase-3 Inhibition. Levosimendan ist der erste Vertreter, der bereits in den ESC-Leitlinien berücksichtigt ist trotz noch fehlenden Ergebnissen zu Langzeiteffekten [13].

1.3.2 Apparative Therapie - CRT, ICD und IABP

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA Stadium III-IV) entwickeln 10% der Patienten eine ventrikuläre Dyssynchronie [19]. Diese erhöht das Risiko für einen plötzlichen Herztod (PHT), eine der führenden Todesursachen in Folge der Herzinsuffizienz. Um diese Komplikationen zu behandeln beziehungsweise zu verhindern, können implantierbare Schrittmacher im Sinne einer kardialen Resynchronisierungstherapie (CRT) und implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) eingesetzt werden.

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), bei der heutzutage ein biventrikulärer Schrittmacher implantiert wird, verhindert, dass die beiden Herzkammern asynchron pumpen. Die CARE-HF-Studie aus dem Jahr 2005 konnte zeigen, dass die CRT die Hospitalisationsrate und die Mortalität um 30% bei symptomatischen Herzinsuffizienz-Patienten in den Stadien NYHA III-IV senkt [21, 23, 24]. Heute kommen vermehrt CRT-Geräte mit einem eingebauten Defibrillator (CRT-D) zum Einsatz, für die die COMPANION-Studie aus dem Jahr 2004 einen Vorteil bei alleiniger Betrachtung der Sterblichkeit gegenüber den CRT-Geräten nachweisen konnte. In der Studie zeigte sich eine signifikante Mortalitätssenkung von 36% im Vergleich zu nicht signifikanter Mortalitätssenkung unter CRT-Therapie allein [23, 25]. Bei schwerer Herzinsuffizienz wird außerdem die Intraaortale Ballonpumpe (IABP) eingesetzt. Eine IABP erhöht die Koronarperfusion, indem sie den diastolischen Blutdruck steigert und senkt die Nachlast, was zur symptomatischen Besserung führt. Sie ist Leitlinien-Bestandteil für die Therapie bei kardiogenem Schock nach Myokardinfarkt, obwohl in prospektiven Studien keine

positive Auswirkung auf die 30-Tage Mortalität und andere Endpunkte, wie Zeit bis zur hämodynamischen Stabilisierung oder Tage auf der Intensivstation, gezeigt werden konnte [48]. IABPs sind auf einen intrinsischen kardialen Rhythmus angewiesen und damit im Gegensatz zu LVADs ineffektiv im Hinblick auf Herzstillstand und terminale linksventrikuläre Dysfunktion [43].

1.3.3 Herztransplantation

In den Eurotransplant-Ländern, darunter auch Deutschland, stagnieren seit der Jahrtausendwende die Zahlen für Herztransplantationen bei gleichzeitig steigenden Patientenzahlen auf der aktiven Warteliste. Wie in Abbildung 1.1 zu sehen, standen Ende des Jahres 2012 1262 Patienten auf der aktiven Eurotransplant Warteliste für ein Spenderherz. Dem stehen 588 Herztransplantationen im selben Jahr gegenüber. 1991 waren es hingegen noch 806 Herztransplantationen bei 499 Patienten auf der aktiven Eurotransplant-Warteliste für Herztransplantationen [6].

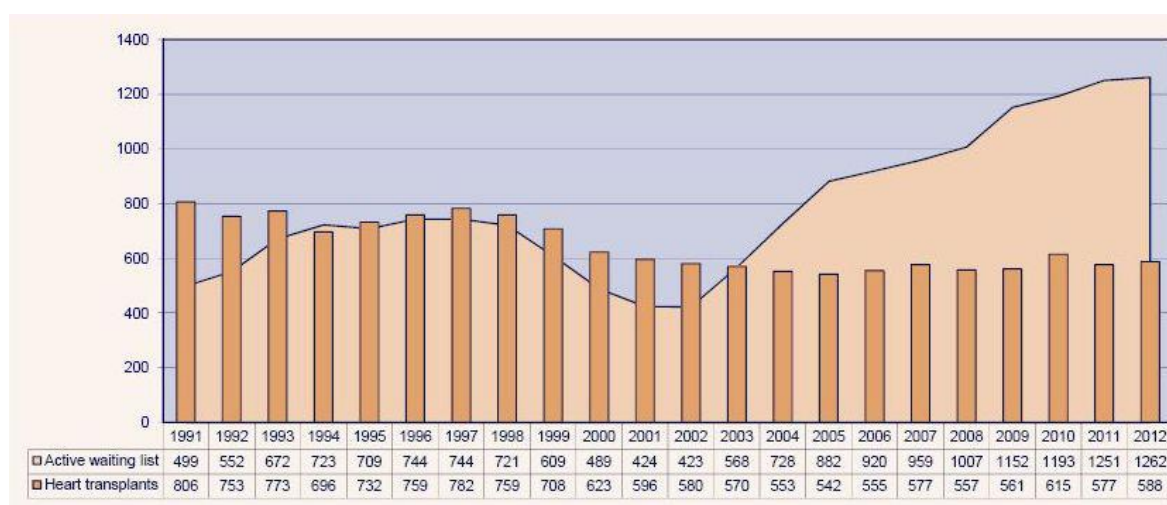


Abbildung 1.1: Entwicklung der Eurotransplant-Herztransplantations-Warteliste und Transplantate zwischen 1991 und 2012 (Quelle: statistics.eurotransplant.org, mit Genehmigung von Eurotransplant)

Die Gründe für diese Entwicklung sind vielfältig. Strüber et al sieht die Hauptgründe einerseits im demografischen Wandel und andererseits in der verbesserten medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz zum Beispiel mit β Blockern und biventrikulären Schrittmachern, durch deren Einführung die Zahlen der Wartenden in den Jahren 1998 bis 2001 ruckläufig waren, jetzt aber mehr Patienten das Stadium der terminalen Herzinsuffizienz erreichen [10].

Dadurch, dass bei einer Herztransplantation nicht nur die Verfügbarkeit der Organe entscheidend ist, sondern auch Dringlichkeit der Transplantation, Blutgruppe und Oberflächenantigene von Donor und Empfänger, sowie auch Größe und Gewicht der Patienten beachtet werden müssen, variieren die Wartezeiten für ein Organ stark und liegen inzwischen bei 1-1,5 Jahren. Ungefähr 20% der auf eine Organtransplantation wartenden Patientinnen und Patienten versterben während dieser Zeit [11].

1.4 Mechanische Kreislaufunterstützung

1.4.1 Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung

Die Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung bei Herzversagen steht in engem Zusammenhang mit der seit 1953 eingesetzten Herz-Lungen-Maschine und der damit verbundenen Möglichkeit am herzsschlagfreien Herzen zu operieren [27].

Bei mit der Herz-Lungen-Maschine möglichen offenen Eingriffen am Herzen traten bald Situationen auf, in denen Patienten trotz Einsatz von Inotropika und Vasopressoren nicht von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt werden konnten und verstarben. Es wurden Systeme gebraucht, die notfallmäßig einen Herzstillstand beim Abstellen der Herz-Lungen-Maschine überbrücken. 1963 war es DeBakey, der als erster ein ventrikuläres Unterstützungssystem (VAD) bei einem Patienten implantierte, der nach einer Herzklappen-Operation ein Herzversagen erlitt. Der Patient starb am vierten postoperativen Tag. Jedoch gelang es DeBakey schon 1966 ein VAD 10 Tage bei einem Patienten im post-kardiotomischen Schock einzusetzen bis sich der Herzmuskel erholt hatte [31, 32]. Der Forschungsansatz, das Herz durch ein totales Kunstherz bei Herzversagen zu ersetzen, stellte sich später als den VADs unterlegen heraus, weswegen der Einsatz von totalen Kunstherzen bis zur Jahrtausendwende mit weltweit nur circa 600 implantierten Kunstherzen gering blieb [33, 45, 46]. Obwohl die ersten VAD-Systeme an großen Konsolen betrieben werden mussten und an ein Entlassen der Patienten am VAD nach Hause dadurch nicht zu denken war, gab es bis zum Jahr 1999 bereits über 5800 berichtete Einsätze von VADs als Überbrückung zur Herztransplantation (BTT) [46]. Als in den 1990ern die Warteliste für eine Herztransplantation länger wurde, verschob sich das zu

transplantierende Kollektiv in den Hochdringlichkeits-Bereich mit drohendem Herzversagen. Zu dieser Zeit wurde der LVAD-Einsatz als BTT trotz der hohen Komplikationsraten der ersten Systeme mangels Alternativen noch gängiger. Die FDA-Zulassung zur BTT-Therapie erfolgte 1994. Durch die LVADs verstarben weniger auf eine Herztransplantation wartende Patienten bei gleichwertigen Ergebnissen nach Herztransplantation [49]. In den 1990ern wurden dann auch batteriebetriebene Systeme entwickelt, die eine Entlassung am LVAD nach Hause ermöglichten [56]. Heute teilt man die ventrikulären Unterstützungssysteme nach dem Anteil der Herzleistung, die sie unterstützen, in LVAD, RVAD („*right ventricular assist device*“), BiVAD („*biventricular assist device*“) und TAH („*total artificial heart*“) ein, wobei die LVADs mit Abstand am häufigsten implantiert werden. LVADs werden nach technischen Fortschritten der Funktionsweise eingeteilt in Systeme der ersten, zweiten und dritten Generation.

1.4.2 Indikationen für eine LVAD-Implantation

Linksventrikuläre Herzunterstützungssysteme zählen mittlerweile zur leitliniengerechten Standardtherapie bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die bei verschiedenen Indikationen eingesetzt werden [30]. Sie können als „*bridge to transplant*“-Therapie (BTT) verwendet werden bei terminal herzinsuffizienten Patienten, die mittels LVAD stabilisiert werden sollen bis zur Herztransplantation. Außerdem werden die Systeme seit einigen Jahren als Destinationstherapie (DT) zur Dauerlösung für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die für eine Herztransplantation nicht in Frage kommen. Weitere Indikationen für LVADs im klinischen Gebrauch sind einerseits die „*bridge to decision*“-Therapie (BTD), in der ein Kurzzeit-VAD implantiert wird, um eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu stabilisieren bis zur Entscheidung, ob sich der Patient zur Transplantation eignet oder eine LVAD-Implantation als DT indiziert ist. Andererseits kommen LVADs auch als „*bridge to recovery*“-Therapie zum Einsatz, wenn ein LVAD bei transienten Herzerkrankungen vorübergehend eingesetzt wird.

In den USA werden im Gegensatz zu Deutschland mittlerweile mit der Datenbank INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) alle Implantationen von ventrikulären Unterstützungssystemen zentral erfasst.

Zwischen Juni 2006 und Dezember 2013 wurden 3516 Patienten mit einer Erst-Implantation eines LVADs als Destinationstherapie in den USA versorgt. Die Fallzahlen der LVAD-Implantation als Destinationstherapie sind steigend, sodass alleine das Jahr 2013 mit 1052 Implantationen fast ein Drittel aller Implantationen dieses Zeitraumes ausmacht. Der Anteil der als DT implantierten LVADs ist ebenfalls steigend und liegt mittlerweile bei rund 40% aller LVAD-Implantationen insgesamt [9].

Die Behandlung einer terminalen Herzinsuffizienz mittels Implantation eines LVADs als Destinationstherapie wurde erst möglich durch die Ergebnisse der REMATCH-Studie. In dieser bewies sich ein LVAD als DT vorteilhaft im Vergleich zu optimaler medikamentöser Behandlung bei terminaler Herzinsuffizienz [28]. Diese Studie ist bis heute die einzige randomisierte, kontrollierte Studie, die ein LVAD mit optimaler medikamentöser Versorgung verglich. Dabei hatten Patienten in dieser Studie am pulsatilen Heart-Mate XVE[®] LVAD, einem der ersten LVADs im klinischen Gebrauch, ein signifikant längeres Überleben verglichen mit medikamentöser Therapie mit einer Überlebensrate von 52% zu 25% nach einem Jahr und 23% zu 8% nach zwei Jahren [29]. Aufgrund dieser Ergebnisse führte die REMATCH-Studie zur ersten FDA-Zulassung eines LVADs (HeartMate XVE[®]) als DT im November 2002, obwohl gerätespezifische Komplikationen mit tödlichem Verlauf bei dem Herzunterstützungssystem der ersten Generation häufig waren [37]. Im REMATCH-Kollektiv mussten in zwei Jahren bei 65% das LVAD ausgetauscht werden aufgrund von Infektionen, Thromben oder Fehlfunktion des Geräts [39].

1.4.3 LVAD-Systeme

Die technische Entwicklung der LVAD-Systeme wird in drei Generationen eingeteilt. Allen Generationen ist das Prinzip gemeinsam, den Blutkreislauf ohne die erforderliche Pumpleistung des Herzens, insbesondere des linken Ventrikels, aufrecht zu erhalten. Dafür wird das Blut aus dem linken Ventrikel ausgeleitet und über Pumpsysteme, die sich von Generation zu Generation unterscheiden, in die Aorta ascendens dem Körperkreislauf wieder zugeführt. Durch technische Verbesserungen der Geräte gelang es mit der Zeit, die Größe maßgeblich zu reduzieren (siehe Abbildung 1.2), was unter anderem dazu beitrug, die Komplikationsrate zu reduzieren. Zudem führten technische Weiterentwicklungen dazu, dass die Patienten an den neueren LVADs nach Hause entlassen werden

konnten. Heute kommen vor allem Zweit- und Dritt-Generations-Geräte zum Einsatz. In dem untersuchten Kollektiv dieser Studie wurden die abgebildeten LVADs HeartMate II (LVAD der zweiten Generation) und HVAD HeartWare (LVAD der dritten Generation) implantiert.



Abbildung 1.2: Erste bis dritte LVAD Generation im Größen- und Gewichtsvergleich

Die erste Generation der LVADs sind durch einen Druckluftkompressor pneumatisch betriebene Pumpen mit pulsatilem Fluss [57]. Ihre Kunstventrikel sind mit mechanischen Klappen versehen. Sie leiten den Blutfluss um 180° um. Aufgrund ihrer Größe können sie bei kleinen Personen nicht implantiert werden und werden heute nur noch für den kurzfristigen Einsatz bis zur Transplantation oder Erholung des Herzmuskels benutzt. Durch eine Kanüle wird das Blut aus dem linken Ventrikel ausgeleitet, durch eine Prothese zur extra- oder intrakorporal gelegenen Blutpumpe geleitet und durch eine weitere Prothese über die Aorta ascendens in den Kreislauf zurückgeführt (siehe Abbildung 1.3). Vertreter dieser Generation sind die Systeme BerlinHeart Excor[®], Thoratec PVAD[®] und Toyobo LVAS[®] als Systeme mit extrakorporal gelegener Blutpumpe und Novacor LVAS[®], sowie HeartMate XVE[®] als Systeme mit implantierbarer Blutpumpe. Sie sind in den 1980ern entwickelt worden und vor allem in den Jahren 1990 bis 2004 zum Einsatz gekommen. Ihre hohe Rate an gerätespezifischen Komplikationen sowie Blutungen, Infektionen und Thrombembolien [36] führten mittlerweile zum fast vollständigen Ersatz der Geräte im klinischen Gebrauch durch die Folgegenerationen der linksventrikulären Herzunterstützung.

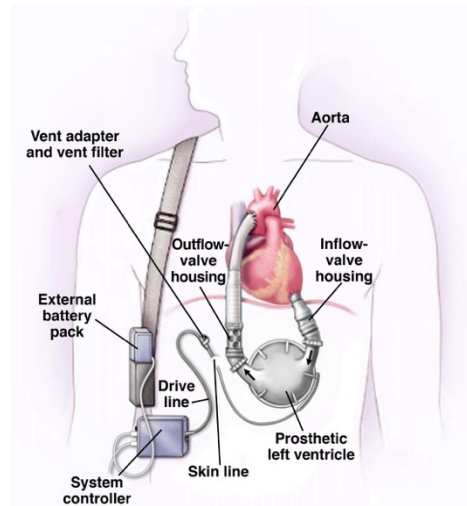


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung eines implantierbaren LVAD der ersten Generation im Gebrauch

Die zweite Generation sind Axialpumpen, die einen kontinuierlichen, das heißt pulslosen, Fluss ohne Klappen durch einen Impeller generieren, der mit einer archimedischen Schraube vergleichbar ist. Der Blutfluss wird in diesen Systemen nicht umgeleitet. Befürchtungen bestanden vor allem darin, dass VADs mit einem unphysiologisch pulslosen Fluss durch die Herzinsuffizienz entstandene neurokognitive Beeinträchtigungen der Patienten schlechter beheben könnten als solche mit einem pulsatilen Fluss. Diese Vermutungen bestätigten sich nicht [10]. Vorteile der zweiten Generation sind das Fehlen der mechanischen Herzklappen, was Thrombembolien seltener auftreten lässt, die geringere Größe, die die Infektionsrate senkt und die Systeme für kleinere Personen einsetzbar macht, sowie die höhere mechanische Stabilität, die durch einfachere Konstruktion und Pumpmechanismus erzielt wird (siehe Abbildung 1.4) [31, 50]. Heute zugelassene Vertreter der zweiten Generation sind die Systeme MicroMed DeBakey[®], Jarvik 2000[®], Incor BerlinHeart[®] und das bei einem Anteil der Patienten des hier untersuchten Kollektivs implantierte HeartMate II[®]. Alle Zweit-Generationsgeräte sind als Einsatz in der Destinationstherapie zugelassen.

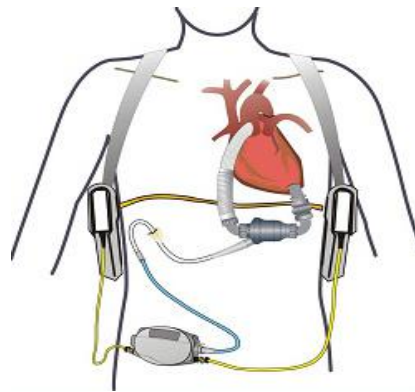


Abbildung 1.4: Schematische Darstellung eines LVAD der zweiten Generation im Gebrauch

Die dritte Generation stellen nicht-pulsatile Zentrifugalpumpen dar, die den Blutfluss ohne Klappen durch einen Impeller oder Rotor bewegen, der hydrodynamisch oder magnetisch angetrieben wird. Dadurch werden, wie in Abbildung 1.5 erkennbar, die Größe, aber auch die mechanischen Kontaktflächen und die Anzahl der Bestandteile weiter reduziert [31, 57]. Des Weiteren konnte die Drehzahl des Rotors von ungefähr 10.000 rpm bei den Axialpumpen auf etwa 2600 rpm bei den Zentrifugalpumpen reduziert werden, was die im System stattfindende Hämolyse verringern soll. Vertreter der dritten Generation sind die Systeme Levacor VAD[®], VentrAssist[®], DuraHeart[®] sowie das in dieser Studie verwendete HVAD HeartWare[®] [31]. Die Systeme Levacor und VentrAssist sind aktuell nicht mehr erhältlich. Das LVAD DuraHeart[®] wurde von der Firma Thoratec erworben und wird aktuell auch nicht mehr vertrieben, sodass aktuell nur das HVAD HeartWare System als einziges Drittgenerationssystem Verwendung findet.



Abbildung 1.5: Schematische Darstellung eines LVAD der dritten Generation im Gebrauch

1.4.4 Ergebnisse nach LVAD-Implantation

Patienten, die ein LVAD als Destinationstherapie erhalten, können mittlerweile dank der fortgeschrittenen Technologie der Systeme nach Hause entlassen werden. Von untersuchten Kollektiven mit LVAD-Implantation als Überbrückungstherapie ist bekannt, dass die vorher stark eingeschränkte Herzleistung und das damit einhergehende präterminale Kreislaufversagen der Patienten in terminaler Herzinsuffizienz postoperativ durch das System deutlich gebessert sind. Vorausgesetzt, dass keine postoperativen Komplikationen auftreten, sodass eine Entlassung am System möglich ist, bessert sich der klinische und funktionelle Zustand der Patienten durch das System und damit auch die Lebensqualität.

Diesen Vorteilen des Systems steht das Risiko gegenüber, bekannte Komplikationen einer LVAD-Therapie zu entwickeln und dadurch Lebensqualität einzubüßen sowie einer gesundheitlichen Gefährdung ausgesetzt zu sein. Hierzu zählen an erster Stelle Infektionen im Kabelverlauf, die bekannt sind als eine häufige Komplikation der LVAD-Therapie. Es ist aber auch bekannt, dass Patienten am LVAD gehäuft gastrointestinale Blutungen erleiden. Unter anderem unter LVAD-Therapie neu auftretende Angiodysplasien des Colons werden hierfür mittlerweile verantwortlich gemacht. Bekannte, oft tödlich verlaufende, Komplikationen sind unter anderem embolische, ischämische Schlaganfälle sowie intrakranielle Blutungen, begünstigt durch die notwendige Antikoagulation. Zusätzlich wurde beschrieben, dass Patienten unter LVAD-Therapie eine Aortenklappeninsuffizienz verschiedenen Ausmaßes entwickeln können, deren klinische Relevanz ungeklärt ist. Welche individuellen Merkmale den Patienten dafür prädestinieren, Komplikationen einer LVAD-Therapie zu erleiden, konnte bislang nicht ermittelt werden. Die immer noch hohe Komplikationsrate von modernen LVAD-Systemen nimmt im unbekanntem Ausmaß Einfluss auf die Lebensqualität der langfristig am System lebenden Patienten, weshalb deren Untersuchung für zukünftige Patientengruppen wertvoll scheint.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist die Lebensqualität von Patienten mit implantierten linksventrikulären Unterstützungssystemen zu untersuchen, die mit dem System in das häusliche Umfeld entlassen werden können.

Es ist nicht hinreichend untersucht, wie viel Zeit Patienten, die am System primär entlassen werden können, tatsächlich nicht im Krankenhaus aufgrund von Komplikationen und stationären Wiederaufnahmen verbringen müssen. Da die stationäre Wiederaufnahmerate sowie die Ermittlung der erforderlichen Therapien und Interventionen die Lebensqualität beeinflussen, bildet ihre Untersuchung einen Hauptbestandteil dieser Arbeit.

Können Patienten, die nach einer LVAD-Implantation als Destinationstherapie entlassen werden und die akute Krankheitsphase nach der Implantation überleben, langfristig selbstversorgend leben? Gibt es präoperative Parameter, die mit weniger stationären Wiederaufnahmen und einem höheren Anteil ambulanter Unterstützungszeit von Patienten unter LVAD-Therapie assoziiert sind?

Kann eine Subgruppe ermittelt werden, die aufgrund bestimmter Parameter länger am System überlebt? Zur Beantwortung dieser Fragen erfolgt eine Untersuchung von präoperativen Parametern zur möglichen Erfassung von Prädiktoren für einen größeren Anteil ambulanter Unterstützungszeit und eine geringere Komplikationsrate nach LVAD-Neuimplantation als Destinationstherapie.

Es konnte bereits anhand von Patientenkollektiven, die kurzfristig am LVAD lebten, gezeigt werden, dass sich der klinische Zustand der Patienten bessert, eine postoperative Entlassung aus dem Krankenhaus generell am System möglich ist und die Lebensqualität zunimmt.

Wie der klinische Zustand und die Lebensqualität aussehen bei einer LVAD-Implantation als Destinationstherapie von Patienten, die bereits langfristig nach LVAD-Implantation am System überleben konnten, ist bisher ungewiss. Das aktuelle Kollektiv der Patienten, die mehrere Jahre nach LVAD-Implantation überleben, ist noch überschaubar, aber aufgrund der demografischen Entwicklung und der kontinuierlichen Verbesserung der medizinischen Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wird das Kollektiv von LVAD-Implantationen als

Destinationstherapie wachsen. Daher kann die hier erfolgende Untersuchung der stationären Wiederaufnahmen der Patienten nach Entlassung am LVAD sowie die Erhebung der Lebensqualität nicht nur über die persönliche Belastung der Patienten Aufschluss geben, sondern auch über das nötige Versorgungsaufkommen im stationären Behandlungsrahmen.

Zusätzlich werden in dieser Arbeit Surrogatparameter nach LVAD-Implantation untersucht, die den klinischen Zustand der Patienten widerspiegeln und damit auch indirekt deren körperliche Gesundheit, welche wiederum die Lebensqualität beeinflusst.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau und Datenerhebung

Diese Studie ist eine retrospektive Monocenter-Studie. Präoperativ erhobene Daten wurden mit Microsoft Excel 2010 zusammengestellt. Die Auswertung der im Langzeitverlauf erhobenen Daten und die Auswertung der Befragung zur Lebensqualität erfolgte mit Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS Statistics 20.1. Die Patientenbefragung zur Lebensqualität erfolgte über postalische Anschreiben von Juni 2013 bis Oktober 2013. Die Datenerfassung und –auswertung erfolgt von August 2013 bis Juli 2014.

Die Erhebung der Wiederaufnahmen, Blutwerte und echokardiografischen Daten erfolgte mittels eines Zugangs für das UKSH-interne ORBIS (Klinik-Informationssystem von Agfa HealthCare). Vor allem bei Implantationen, die vor Einführung der Datendigitalisierung der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie 2009 erfolgten, war eine Durchsicht der Patientenakten zur vollständigen Datenerhebung notwendig. Die Studie und das Studienprotokoll wurden von der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Az: 13-068 vom 22.5.2013). Die Teilnahme an der Lebensqualitätsbefragung aller zu diesem Zeitpunkt lebenden LVAD-Patienten erfolgte freiwillig und unentgeltlich und wurde ebenfalls von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck im Rahmen desselben Ethikvotums bewilligt.

Die Erhebung einer Kontrollgruppe war in dieser Studie ethisch nicht vertretbar, da den Patienten, die aufgrund ihrer Multimorbidität oder anderer Kontraindikationen für eine Herztransplantation nicht in Frage kamen, die im Vergleich zu optimaler medikamentöser Therapie nachgewiesen vorteilhafte LVAD-Destinationstherapie bei terminaler Herzinsuffizienz nicht verwehrt wird.

2.2 Endpunkte der Studie

Primäre Endpunkte der Studie sind die Überlebenszeit am LVAD und die Wiederaufnahmerate bei erfolgter Entlassung und mindestens dreimonatig beobachtetem postoperativen Verlauf. Sekundäre Endpunkte stellen prä- und postoperativ erfasste Surrogatparameter zur Herzinsuffizienz dar sowie die prä- und postoperativ erfasste Lebensqualität. In Tabelle 2.1 sind alle primären und sekundären Endpunkte aufgeführt.

Tabelle 2.1: Primäre und sekundäre Endpunkte der Studie

- i) primäre Endpunkte
 - Überlebensrate nach LVAD-Implantation
 - Stationäre Wiederaufnahmerate postoperativ entlassener Patienten mit mindestens dreimonatigem Beobachtungs-Zeitraum nach Implantation

- ii) sekundäre Endpunkte – prä- und postoperativ erfasste Surrogatparameter
 - im Serum zur Bestimmung der Endorganfunktion im Langzeitverlauf

zur Erfassung der Nierenfunktion	Kreatinin, Harnstoff
zur Erfassung der Leberfunktion	GT, GPT, GOT, Bilirubin
zur Erfassung von Infektion und Entzündung	C-reaktives Protein(CRP)
zur Erfassung einer Anämie	Hämoglobin, Hämatokrit
zur Erfassung von Hämolyse	Laktat-Dehydrogenase(LDH)

- in der Echokardiografie zur Erfassung der Herzfunktion

zur Erfassung der linksventrikulären Regeneration am LVAD	LV-Ejektionsfraktion, links-ventrikulär endsystolischer und enddiastolischer Diameter (LVESD, LVEDD)
zur Erfassung der Entwicklung oder Besserung einer Klappeninsuffizienz	Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz (Einteilung anhand echokardiografischer Parameter in Grad I-III)

- Erfassung der Lebensqualität
Fragebögen zur Lebensqualität (EQ 5D 5L und NLQ)

2.3 Das Patientenkollektiv

In die hier vorliegende Studie wurden alle Patienten, die in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) am Campus Lübeck ein LVAD als Destinationstherapie (DT) implantiert bekommen haben, eingeschlossen. Eine Fallzahlplanung erfolgte daher nicht.

Der Einschlusszeitraum umfasst von der ersten Implantation als Destinationstherapie im Juli 2007 bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung im August 2013 alle Implantationen als DT. Patienten, die ein LVAD im Hinblick auf eine Herztransplantation (BTT) implantiert bekamen, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Nach LVAD-Implantation als DT wurde ein Patient - aufgrund des verbesserten kardialen Status - doch noch auf der Eurotransplant-Warteliste gelistet, es erfolgte aber bis zum Zeitpunkt der Studie, an dem der Patient bereits drei Jahre am LVAD lebte und zweieinhalb Jahre gelistet war, keine Transplantation.

Für die vollständige Erfassung aller Wiederaufnahmen nach LVAD-Implantation garantiert die exponierte Stellung des UKSH Lübeck als einziges Krankenhaus im Umkreis mit Erfahrung in der LVAD-Therapie und postoperativer Versorgung, dass die Patienten bei jeder stationären Behandlung, zum Beispiel auch zur Behandlung einer gastrointestinalen Blutung, im UKSH versorgt werden. Erfolgt die Aufnahme in einem Krankenhaus im Umkreis, so wird eine Verlegung in das UKSH vorgenommen, wenn der Patient nicht innerhalb von ein bis zwei Tagen entlassen werden kann. Solche Kurzaufenthalte in anderen Kliniken wurden erfasst durch Sicherung der Arztbriefe der anderen Kliniken mittels Aktendurchsicht und Patientenbefragung, sodass sie in die Erfassung der Wiederaufnahmen nach LVAD-Implantation mit eingingen.

Als Ausschlusskriterien für die Ermittlung der Krankenhaus-Wiederaufnahmerate wurden das Versterben vor einer Krankenhaus-Entlassung am LVAD, ein zu kurzer postoperativer Verlauf zum Erhebungszeitpunkt bei am System lebenden Patienten und eine zu kurze absolute Überlebenszeit von weniger als 60 Tagen nach LVAD-Implantation bei zum Erfassungszeitpunkt verstorbenen Patienten festgelegt.

2.4 Implantierte LVADs

In der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des UKSH, Standort Lübeck, wurden im Erfassungszeitraum zwei unterschiedliche LVADs implantiert – das HVAD HeartWare LVAD und das HeartMate II der Firma Thoratec. Das HeartMate II der Firma Thoratec ist ein LVAD der zweiten Generation und ist das bis heute mit Abstand am meisten eingesetzte LVAD weltweit [34, 35]. Vor dessen FDA-Zulassung 2004 war noch eine Revision nötig, da zuerst texturierte Oberflächen benutzt wurden, die zu weniger Thromben in den LVADs der ersten Generation führten. In dem kleineren HeartMate II LVAD führten diese Oberflächen durch die Bildung von biokompatiblen Material allerdings zu noch weniger Raum im System und dadurch hingegen zu mehr Thrombenbildungen [51]. Nach der erfolgten Revision der Oberflächen gelang das HeartMate II LVAD 2004 in den USA in den klinischen Gebrauch [50]. In Europa wurde das HeartMate II bereits im Jahr 2000 erstmalig implantiert. Das HVAD der Firma HeartWare ist ein LVAD der dritten Generation. Die CE Zulassung für Europa erfolgte 2009, die FDA Zulassung im Jahr 2012.

2.5 Stichproben des Patientenkollektivs und verwendete Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurden Patienten vor und nach der Implantation eines LVADs als Destinationstherapie befragt. Es wurden drei unabhängige Stichproben gebildet. Präoperativ Befragte bildeten eine Befragungsgruppe. Die nach der LVAD-Implantation befragten Patienten wurden nach der Behandlungszeit

zum Befragungszeitpunkt eingeteilt in eine Gruppe mit kurzfristiger und eine mit langfristiger Unterstützungszeit am System (siehe Tabelle 2.2).

Die Patienten wurden vor der Operation im Rahmen der präoperativen Aufklärung gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Die Fragebögen wurden daraufhin zu Hause ausgefüllt. Es konnten nur Patienten präoperativ befragt werden, die vor einer elektiven LVAD-Implantation standen. Patienten, die eine rapide Verschlechterung der Herzinsuffizienz erlitten oder eine akute Herzinsuffizienz erlebten und vor einer dringenden oder notfallmäßigen LVAD-Implantation standen, konnten entweder aufgrund ihres klinischen Zustands nicht befragt werden oder hätten ihre Lebensqualität unter medikamentöser Therapie im exazerbierten klinischen Zustand schlechter bewertet, was die Auswertung der Lebensqualität zu Gunsten der LVAD-Therapie beeinflusst hätte. So wäre der angestrebte Vergleich der Lebensqualität zwischen Patienten unter medikamentös kompensierter chronischer Herzinsuffizienz und Patienten, die mit Herzunterstützungssystem zu Hause leben, verfehlt worden. Die präoperative Befragung erfolgte zeitnah zur Operation, das heißt ein bis zwei Wochen vor der Operation. Dieser relativ geringe zeitliche Abstand zur LVAD-Implantation ist aufgrund des konstanten klinischen Zustands der chronisch herzinsuffizienten Patienten vor elektiver LVAD-Implantation als Destinationstherapie vertretbar. Insgesamt wurden sechs Patienten vor LVAD-Implantation befragt.

Nach System-Implantation wurden insgesamt 13 Patienten befragt. Die Befragten wurden in eine Gruppe mit kurzem postoperativen Verlauf und eine Gruppe mit langem postoperativen Verlauf aufgeteilt. Sechs Patienten mit kurzem postoperativen Verlauf wurden im Median 18 Wochen (± 12 Wochen) nach der LVAD-Implantation befragt und sieben mit langem postoperativen Verlauf 155 Wochen (± 64 Wochen) nach Implantation. Die postoperative Befragung erfolgte durch ein schriftliches Anschreiben, welchem die Patientenaufklärung und die zwei weiter unten näher erläuterten Fragebögen, die auch im Anhang zu finden sind, beigelegt waren. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der postoperativen Befragung in stationärer Behandlung. Sie wurden persönlich gefragt, ob eine Studienteilnahme erwünscht sei. Die Beantwortung der Fragen erfolgte selbstständig und in Abwesenheit von klinischem Personal oder Studienleiter. Zusätzlich wurden die Patienten aufgeklärt, dass sie die eigene Lebensqualität am LVAD, wenn sie unabhängig von medizinischer Unterstützung zu Hause leben, beurteilen sollten.

Die gewählten Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität sollten selbstständig ohne Fachpersonal von den Patienten ausfüllbar sein, um möglichst getreu die Lebensqualität am System zu Hause wiedergeben zu können. Außerdem sollten sie einen möglichst differenzierten Einblick in die Lebensumstände am LVAD geben ohne dabei die Patienten zu überfordern, was zu Fehlinterpretationen durch Unklarheiten auf Patientenseite führen könnte. Aufgrund ihres leichten und verständlichen Aufbaus und der trotzdem beibehaltenen Mehrdimensionalität und nötigen Tiefe wurden die Fragebögen EQ-5D-5L und der NLQ-Fragebogen des Nürnberger Altersinventars ausgewählt. Durch die Möglichkeit der Beantwortung der Fragen zu Hause in ihrem natürlichen Lebensumfeld wurde gewährleistet, dass die Patienten die Befragung zu ihrer Lebensqualität unbeeinflusst und möglichst nah an ihren geltenden Lebensumständen beantworten konnten.

Präoperativ Befragte (terminale Herzinsuffizienz unter medikamentöser Behandlung)	Postoperativ Befragte im kurzfristigen Verlauf	Postoperativ Befragte im langfristigen Verlauf
<ul style="list-style-type: none"> • Befragung 1 - 2 Wochen vor LVAD-Implantation • n = 6 	<ul style="list-style-type: none"> • Befragung 1/2 Jahr nach LVAD-Implantation (18 Wochen \pm 12 Wochen) • n = 6 	<ul style="list-style-type: none"> • Befragung 3 Jahre nach LVAD-Implantation (155 Wochen \pm 64 Wochen) • n = 7

Tabelle 2.2: Unabhängige Stichproben des untersuchten Patientenkollektivs zur Lebensqualitätsbefragung vor und nach LVAD-Implantation als Destinationstherapie (Median des Zeitpunkts der Patientenbefragung \pm erste Standardabweichung)

2.5.1 EQ-5D-5L Fragebogen

Der EQ-5D-5L Fragebogen ist ein fünfdimensionaler Fragebogen mit fünf Abstufungen (Level), der von der EuroQol-Group entwickelt wurde zur Erfassung der Lebensqualität in Klinik und Alltag. EQ-5D-5L erschien im April 2011 und stellt eine Erweiterung der Vorgänger-Fragebögen EQ-5D und EQ-5D-3L dar. Die Erweiterung von drei Level auf fünf Level mit Beibehaltung der fünf Dimensionen wurde vorgenommen, um Ceiling-Effekte zu beheben, die mit dem 1990 erschienenem EQ-5D-3L Fragebogen auftraten, ohne die Sensitivität und Aussagekraft zu beeinträchtigen.

EQ-5D-5L besteht aus einem deskriptiven System, das ein Gesundheitsprofil des Patienten widerspiegelt und einer visuellen Analogskala, die auch „Gesundheitsskala“ genannt wird (siehe Fragebogen im Anhang). Die im deskriptiven System erfassten fünf Dimensionen sind Mobilität (*Mobility*), Selbstversorgung (*Self-Care*), Alltagsaktivitäten (*Usual Activities*), Schmerz/Unwohlsein (*Pain/Discomfort*) und Angst/Depression (*Anxiety/Depression*) mit den fünf Antwortabstufungen keine Probleme (1), leichte Probleme (2), moderate Probleme (3), große Probleme (4) und extreme Probleme (5). Je größer der Wert der einzelnen Kategorie, desto geringer ist also die Lebensqualität in diesem Lebensbereich. Die erfasste Lebensqualität wird demnach in einem fünfstelligen Code zum Gesundheitsstand widergespiegelt, dem sogenannten Gesundheitsprofil.

Möglich sind 3125 verschiedene Abstufungen des eigenen Gesundheitszustandes von 11111 (keine Probleme in allen Dimensionen) bis 55555 (extreme Probleme in allen Dimensionen). Die Werte 1 - 5 haben keine arithmetische Eigenschaft und sind nicht additiv zu verwenden. Zur Auswertung wurde vorläufig eine „Crosswalk“-Studie zwischen dem alten EQ-5D-5L Fragebogen und dem neuen EQ-5D-5L Fragebogen anhand von 3200 Patienten in 6 Ländern durchgeführt, die dafür beide Fragebögen beantworteten. Anhand dieser Studie ergeben sich Index-Werte der Gesamtpopulation, die die Präferenz in der Gesamtbevölkerung anzeigen [63]. Das erhaltene Gesundheitsprofil des untersuchten Patientenkollektivs kann folglich mit dem Index-Wert der Gesamtpopulation verglichen werden, um die Beeinflussung der Lebensqualität durch bestimmte medizinische Behandlungsmethoden zu ermitteln.

Die visuelle Analogskala erfasst die vom Untersuchten selbst beurteilte eigene Gesundheit auf einer 20 cm langen, vertikalen Skala mit den benannten Endpunkten „Die beste Gesundheit, die sie sich vorstellen können“ und „Die schlechteste Gesundheit, die sie sich vorstellen können.“ Die hieraus gewonnene Information gleicht einem quantitativen Maß für die Gesundheit des Individuums aus der Sicht des befragten Individuums selbst. Es konnte gezeigt werden, dass ein vorhersagbarer Zusammenhang besteht zwischen dem Gesundheitsprofil eines Patienten und seiner visuellen Analogskala, ohne dass sich das eine komplett vom anderen ableiten ließe [56]. Dadurch ergänzen sich beide Teile des EQ-5D-5L Fragebogens mit unterschiedlichen Informationen über den Gesundheitszustand des Patienten.

2.5.2 NLQ-Fragebogen

Der verwendete Nürnberger-Lebensqualitäts-Fragebogen (NLQ) ist Bestandteil des Nürnberger Altersinventars (NAI). Das Nürnberger-Alters-Inventar ist ein speziell für das höhere Lebensalter konzipierte Testinventarium zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Befindlichkeit sowie der Pflegebedürftigkeit in deutscher Sprache.

Es handelt sich um eine multidimensionale Testbatterie zur Einschätzung der Lebensqualität im Alter bestehend aus Leistungstests sowie Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen. Die zu den einzelnen NAI-Verfahren vorliegenden Testkriterien und Normvergleichswerte basieren auf einer über zehnjährigen Datenaggregation, deren Grundlage 22 unabhängige Untersuchungsgruppen bilden.

Der NLQ-Fragebogen ist Teil der Selbstbeurteilungsskalen und seit der verwendeten dritten Ausgabe des NAI Bestandteil des Testverfahrens. Der NLQ-Fragebogen hat eine günstige Retestgenauigkeit ($r = 0,77$) bei einer niedrigen Alterskorrelation ($r = 0,21$). Bezüglich der faktoriellen Gültigkeit kann man von zwei unabhängigen Dimensionen ausgehen – „psychisches Wohlbefinden/Befindlichkeit“ und „subjektiv beurteilter Gesundheitszustand“. Die 39 Fragen des NLQ-Fragebogens lassen sich alle einer der beiden Dimensionen zuordnen. Die hier verwendete 39-Item Version des NLQ-Fragebogens (siehe Anhang A.3) wurde auf einer Testbasis von 676 Testabnahmen normiert. Die Fragen sind vor allem als Beschwerdeitems formuliert. Sie werden alle vierstufig beantwortet (trifft zu, trifft weniger zu, trifft kaum zu, trifft nicht zu). Die Stufen 1 - 4 der Antworten werden zur Auswertung mittels einer Schablone addiert, sodass sich ein Wert für eine Testperson ergibt. Höhere Werte spiegeln eine schlechtere Lebensqualität wider.

Zur Auswertung stehen verschiedene Alterskollektive des NAI zur Verfügung. Hier wurde das Vergleichskollektiv der Altersgruppe „55 bis 75 Jahre“ gewählt, da der Großteil der Patienten dieser Studie diesem Alterskollektiv zum Zeitpunkt der Befragung entsprach. Nur zwei der befragten Patienten wichen mit einem Alter von 52 und 53 Jahren etwas vom Vergleichskollektiv bezüglich des Alters ab.

2.6 Erfassung von echokardiografischen Parametern und Blutparametern der Herzinsuffizienz

Die Erfassung der echokardiografischen Parameter erfolgte in der echokardiografischen Ambulanz der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des UKSH, Campus Lübeck mittels 2D- und Farbdoppler-Verfahren. Die Patienten am LVAD wurden zu regelmäßigen Kontrollterminen im Abstand von sechs Monaten eingeladen. Die regelmäßige Erhebung gewährleistet eine Erfassung des Zustands der Herzhöhlen unabhängig von Komplikationen, die eine stationäre Behandlung bedingen. Durch echokardiografische Kontrollen wird sowohl die Konfiguration der Herzhöhlen und damit die Belastung des Herzmuskels als auch dadurch die Funktionalität des LVAD-Systems ermittelt, da dieses den Herzmuskel entlastet.

Die Erhebung echokardiografischer Befunde ist äußerst untersucherabhängig, vor allem bei den Patienten dieses Kollektivs, bei denen das LVAD als intrathorakales Fremdmaterial die Erhebung mittels Sonografie erschwert. In der Ambulanz der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie wurden alle verwendeten Befunde von nur einem Untersucher mit langjähriger Erfahrung erhoben, sodass diese Untersucher bezogenen Effekte hier ausgeschlossen sind.

Die Erfassung der Blutparameter erfolgte ebenfalls teilweise zu Kontrollterminen, aber auch im Rahmen von Wiederaufnahmen nach LVAD-Implantation. Wurden die Blutparameter im stationären Rahmen erhoben, so wurden bei der Datenerhebung mittels ORBIS nur Blutparameter berücksichtigt, die kurz vor der Entlassung als letzte Kontrolle und nicht bei Aufnahme, in einer akuten Krankheitsphase oder auf einer intensiv-medizinischen Station erhoben wurden, um den Einfluss von Systemkomplikationen und Erkrankungen am LVAD zu verringern. Dadurch wird ein Vergleich der Blutparameter unabhängig von akuten Krankheitsphasen möglich.

2.7 Statistische Methoden

Epidemiologische Angaben zum Kollektiv erfolgen mit dem Median als Maß der zentralen Tendenz sowie der ersten Standardabweichung.

Zur Ermittlung der Überlebenszeit am System wird eine Kaplan-Meier-Analyse mit Überlebensfunktion durchgeführt.

Zur grafischen Auswertung der Zeitabstände zwischen Klinikaufenthalten werden Box-Whisker-Plots verwendet. Sie setzen sich aus der Box mit dem Median und der 25. und 75. Perzentile als untere und obere Begrenzung und den T-Balken, die vom kleinsten und größten Wert begrenzt werden, zusammen.

Bei allen statistischen Tests wird auf ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ getestet. Zur Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen einer initial längeren Behandlungsdauer nach LVAD-Implantation bis zur ersten Entlassung und einer daraufhin längeren Dauer bis zur ersten stationären Wiederaufnahme wird die Rangkorrelation nach Spearman berechnet.

Zur Ermittlung einer Relation zwischen präoperativen Blutwerten und dem postoperativen Überleben am LVAD wurde der H-Test nach Kruskal Wallis für mehr als zwei unabhängige nicht normalverteilte Stichproben angewendet. Gruppieren wurden die Patienten dafür in „vor Entlassung verstorben“ (Gruppe 1), „Überleben am LVAD kürzer als ein Jahr“ (Gruppe 2) und „Überleben am LVAD länger als ein Jahr“ (Gruppe 3). Bei einem signifikanten Ergebnis wurde als post-hoc Test zum Kruskal-Wallis-Test ein paarweiser Vergleich mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Die Gruppierung der Patienten wurde beibehalten zur Erfassung des Zusammenhangs zwischen präoperativen Therapiemaßnahmen oder Interventionen und der Überlebensdauer postoperativ. Hierfür wurde der Chi-Quadrat-Test für kategorisierte Variablen verwendet.

Um die Ergebnisse der Fragebögen zur Lebensqualität auf ihre statistische Signifikanz zu prüfen wurde eine ein-faktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt und ein Zweistichproben t-Test für unabhängige Stichproben unter der Annahme gleicher Varianzen mit Bonferroni-Korrektur als post-hoc Test.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologie des Kollektivs

Im Untersuchungszeitraum Juli 2007 bis August 2013 erhielten insgesamt 40 Patienten ein LVAD als Neuimplantation in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des UKSH in Lübeck. Davon waren 34 männlich und 6 weiblich. Das Alter bei der LVAD-Implantation betrug im Median 67,5 Jahre ($\pm 8,6$). Der jüngste Patient war bei Implantation 46,6 Jahre alt, der Älteste 91,1. Bis Januar 2011 erfolgten 16 Implantationen eines HeartMate II[®] der Firma Thoratec. Danach wurden bis einschließlich Juli 2013 24 HVAD Assistenzsysteme der Firma HeartWare implantiert. Wie in Abbildung 3.1 zu sehen ist, stieg die Anzahl der LVAD Neuimplantationen dem bundesweiten Trend folgend von 0,33 pro Monat im Jahr 2007 (insgesamt 4 Neuimplantationen) auf 1,29 im Jahr 2013 (insgesamt 9 Neuimplantationen bis einschließlich Juli)

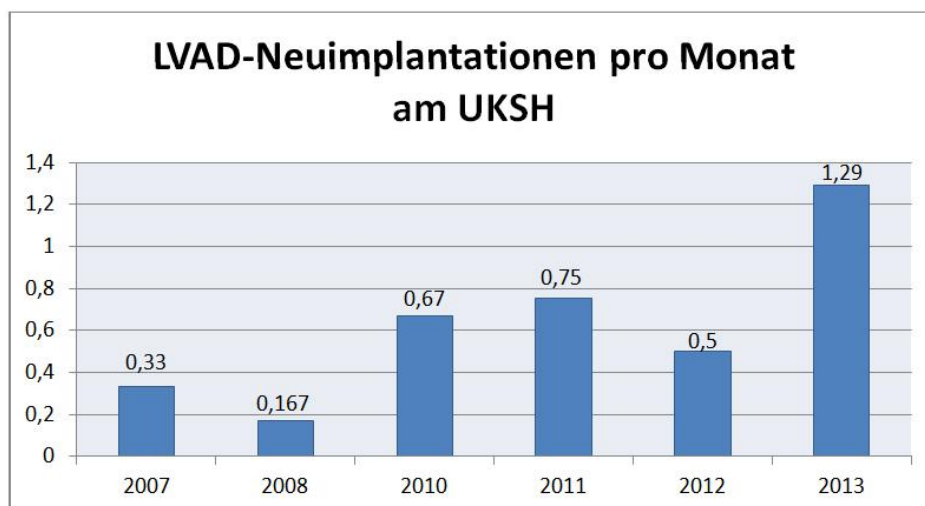


Abbildung 3.1: Durchschnittliche Neuimplantationen eines LVAD (HeartMate II oder HVAD Heart-Ware) pro Monat nach Implantationsjahr; Neuimplantationen insgesamt = 40, Beobachtungszeitraum 07/07 bis 08/13, Implantationszentrum UKSH, Lübeck

Von den 40 Neuimplantationen erfolgten 15 elektiv, bei 8 Implantationen wurde die Herzunterstützung als dringend erforderlich eingestuft, 12 erfolgten als Notfalleingriff und 5 Implantationen wurden nach erfolgloser Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt.

Vom klinischen Zustand her befanden sich 18 Patienten vor der Operation im kritischen kardiogenen Schock, 15 Patienten hatten rekurrende Dekompensationen, zwei Patienten waren hämodynamisch stabil unter Therapie mit Inotropika, ein Patient befand sich in subakut progressiver Verschlechterung der Herzinsuffizienz und zwei waren körperlich aktivitätsunfähig.

Die Grunderkrankung, die zur Herzinsuffizienz führte, war bei 28 Patienten eine ischämische Kardiomyopathie, bei 8 Patienten eine dilatative Kardiomyopathie, bei 2 Patienten eine Myokarditis und bei einem Patienten eine Amyloidose. Bei einem weiteren Patienten war eine Mitralklappeninsuffizienz, die zuvor bereits mit einer Homograft-Herzklappe versorgt worden war, ursächlich für die Herzinsuffizienz. Alle Patienten befanden sich klinisch funktionell im NYHA-Stadium III oder IV. Die Rate der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz (NYHA IV) betrug 75%.

3.2 Überleben nach LVAD-Neuimplantation

Von den 40 Patienten mit LVAD-Neuimplantation konnten 30 postoperativ entlassen werden. 10 Patienten starben bevor sie postoperativ entlassen werden konnten. Vier der nicht entlassenen Patienten wurden als Notfall operiert, drei elektiv, zwei nach nicht erfolgreicher Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine und ein Patient, bei dem die Implantation als dringend eingestuft wurde. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 24 der insgesamt 40 Patienten verstorben. Die Haupttodesursache war eine zerebrale Ischämie oder eine zerebrale Blutung (insgesamt 8), gefolgt von einem Multiorgan- (4) und Rechtsherzversagen (3).

Die mediane Unterstützungszeit am LVAD nach Implantation, die alle 40 implantierten Patienten umfasst, betrug 217 Tage (\pm 549,5, Minimum: 0, Maximum: 2253). Zum Untersuchungszeitpunkt waren 14 der 30 entlassenen Patienten verstorben. Die in Abbildung 3.3 dargestellte Kaplan-Meier Überlebensfunktion zeigt

das kumulative Überleben aller Patienten nach LVAD-Neuimplantation. Zensierte Fälle stellen in dieser Analyse ausschließlich am System lebende Patienten dar, weil keine Patienten durch Studienausschluss oder fehlender Daten aus der Studie ausgeschlossen worden sind. Zum Zeitpunkt der Analyse betrug der Anteil noch lebender Patienten (zensierte Fälle) 40%.

Die Ein-Jahres Überlebensrate am System beträgt in diesem Kollektiv 50%, die Zwei-Jahres Überlebensrate 42%. Die höchste Sterberate ist - wie Abbildung 3.3 widerspiegelt - direkt postoperativ. 25% aller Patienten des untersuchten Kollektivs, die eine LVAD-Neuimplantation erhielten, konnten postoperativ nicht entlassen werden.

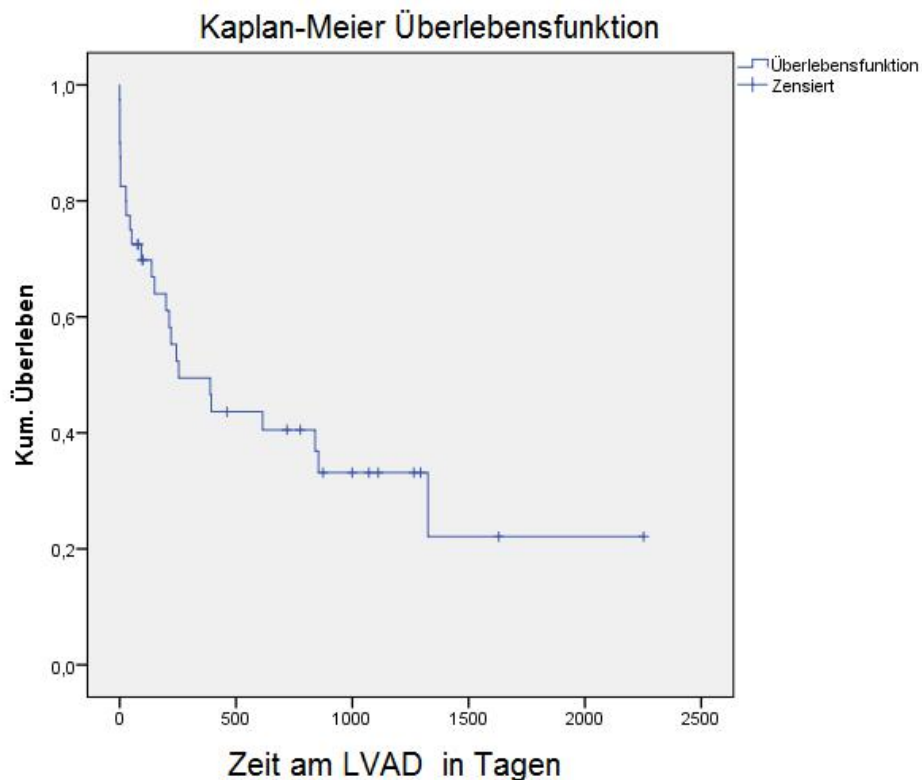


Abbildung 3.2: Kumulatives Überleben in Tagen nach LVAD Neuimplantation am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, im Zeitraum Juli 2007 bis August 2013, 40 Neuimplantationen insgesamt, „zensiert“= zum Zeitpunkt der Analyse am System lebende Patienten

3.3 Wiederaufnahmen nach LVAD-Implantation

Insgesamt wurden 19 201 Behandlungstage (52,6 Patienten-Jahre) der entlassenen Patienten ausgewertet. Davon verbrachten die entlassenen Patienten 16 810 Tage (46 Patienten-Jahre) zu Hause und 2391 Tage (6,5 Patienten-Jahre) in stationärer Behandlung. Das entspricht einem prozentualen Anteil ambulanter Versorgung von 87,6% ($\pm 11,1\%$, Minimum: 55,8%, Maximum: 97,6%). Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer zur LVAD-Implantation betrug im Median 35 Tage ($\pm 20,94$, Min.= 7, Max.= 83), wovon 13,1 Tage ($\pm 16,6$; Min.= 1, Max.= 59) auf der Intensivstation verbracht wurden und 10,2 Tage (± 8 , Min.= 2, Max.= 29) auf der kardiologischen IMC (Intermediate Care Unit). Die Patienten, bei denen postoperativ eine stationäre Entlassung möglich war, hatten insgesamt 100 Wiederaufnahmen. Die Wiederaufnahmerate pro Jahr entlassener Patienten mit mindestens 90 Tagen postoperativem Verlauf beträgt 0,64 ($\pm 0,62$, Min.= 0, Max.= 14). Eine Krankenhauswiederaufnahme dauerte durchschnittlich 15,32 Tage ($\pm 14,58$ Tage, Min.= 1, Max.= 76). Von den insgesamt 1524 Tagen in stationärer Behandlung verbrachten alle Patienten insgesamt 50 Tage (3,3%) auf der Intensivstation und 67 Tage (4,4%) auf der kardiologischen IMC-Station. Wie in Abbildung 3.4 erkennbar, kam es bei einem großen Anteil (90%) zu mindestens einer Wiederaufnahme. Bei 6 Patienten kam es zu mindestens 6 Wiederaufnahmen, bei 4 Patienten zu mindestens 8. Nur ein Patient wurde öfter als 9 Mal (nämlich insgesamt 14 Mal) wieder aufgenommen, was in Abbildung 3.4 nicht dargestellt ist. Die Dauer der Wiederaufnahmen zeigte bei Patienten mit zahlreichen Wiederaufnahmen keinen Trend, wie die grünen Balken in Abbildung 3.4 zeigen.

Der Zeitabstand zwischen der LVAD-Implantation und der ersten stationären Wiederaufnahme differierte stark. Während ein Patient einen Tag nach Entlassung wieder aufgenommen werden musste, lagen bei einem anderen 659 Tage zwischen Operation und erster Wiederaufnahme. Die mittlere Dauer nach Entlassung zur ersten Wiederaufnahme betrug 73 Tage. Die zeitlichen Abstände zwischen den stationären Krankenhausaufenthalten, während denen die Patienten ambulant betreut wurden, sind in Abbildung 3.5 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass sie interindividuell sehr variieren und kein Trend erkennbar ist im Sinne einer Zunahme oder eine Abnahme der zeitlichen Abstände zwischen den stationären

Wiederaufnahmen. Die nicht abgebildeten Abstände zwischen den Krankenhausaufenthalten bei Patienten mit mehr als fünf Wiederaufnahmen bleiben sehr verschieden und rangieren zwischen 2 und 721 Tagen.

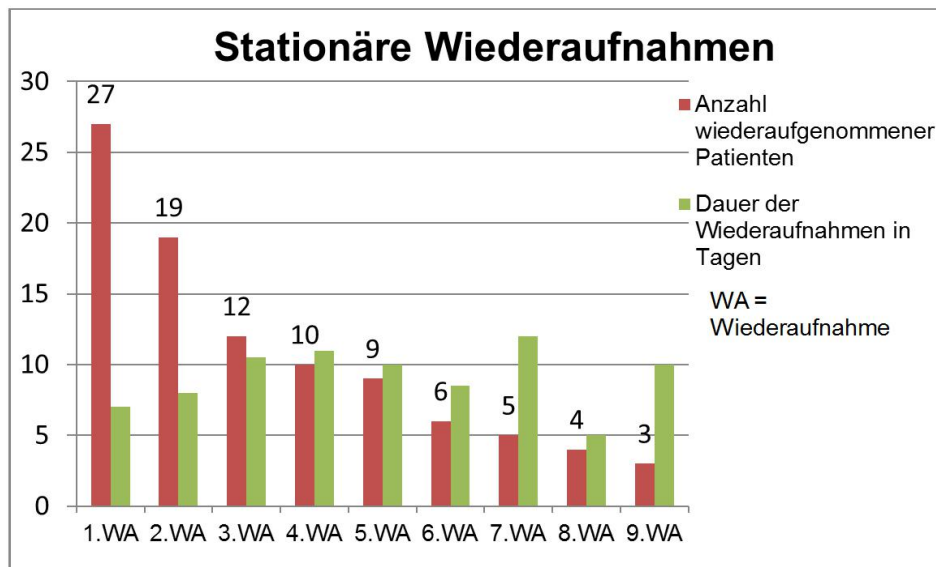


Abbildung 3.3: Nummerierte stationäre Wiederaufnahmen nach LVAD-Neuimplantation; Anzahl wiederaufgenommener Patienten pro stationärer Wiederaufnahme (rote Balken) und durchschnittliche Dauer in Tagen der stationären Wiederaufnahmen (grüne Balken); Anzahl stationärer Wiederaufnahmen insgesamt = 100; nach LVAD-Neuimplantation entlassene Patienten n = 30, Erfassungszeitraum 07/07 bis 08/13; Implantationszentrum UKSH, Lübeck

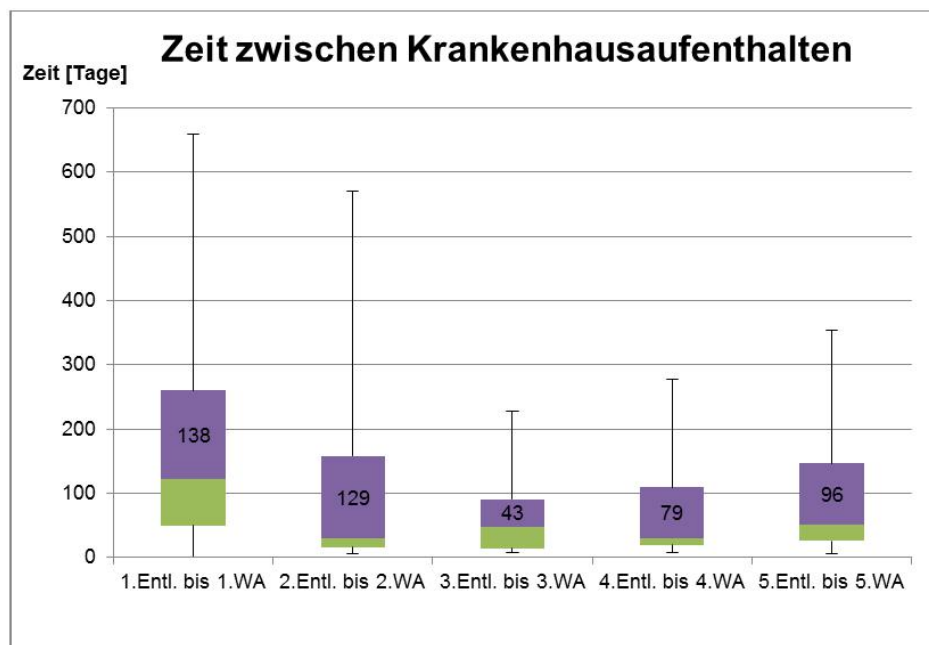


Abbildung 3.4: Zeiträume in Tagen zwischen ersten fünf stationären Wiederaufnahmen von nach LVAD-Neuimplantation entlassenen Patienten; abgebildete Werte = Mediane der Zeiträume zwischen stationären Wiederaufnahmen; nach LVAD-Neuimplantation entlassene Patienten n = 30, Erfassungszeitraum 07/07 bis 08/13, Implantationszentrum UKSH, Lübeck. (Entl.= Entlassung, WA = Wiederaufnahme)

Die Wiederaufnahmerate bezogen auf den postoperativen Zeitraum und die Patienten, die diesen Zeitraum am System überlebten, ist in Abbildung 3.6 dargestellt. Sie zeigt einen Höhepunkt in der zweiten Hälfte des ersten Jahres nach Implantation mit durchschnittlich 1,53 Aufnahmen pro Patient bei 17 Patienten, die diesen Zeitraum erlebten. Danach fielen die Aufnahmen bis auf 0,58 in der ersten Hälfte des dritten postoperativen Jahres für 12 Patienten. In der zweiten Hälfte des dritten Jahres stiegen die Aufnahmen wieder auf durchschnittlich zwei pro Patient bei sieben Patienten, die diesen Zeitraum überlebten.

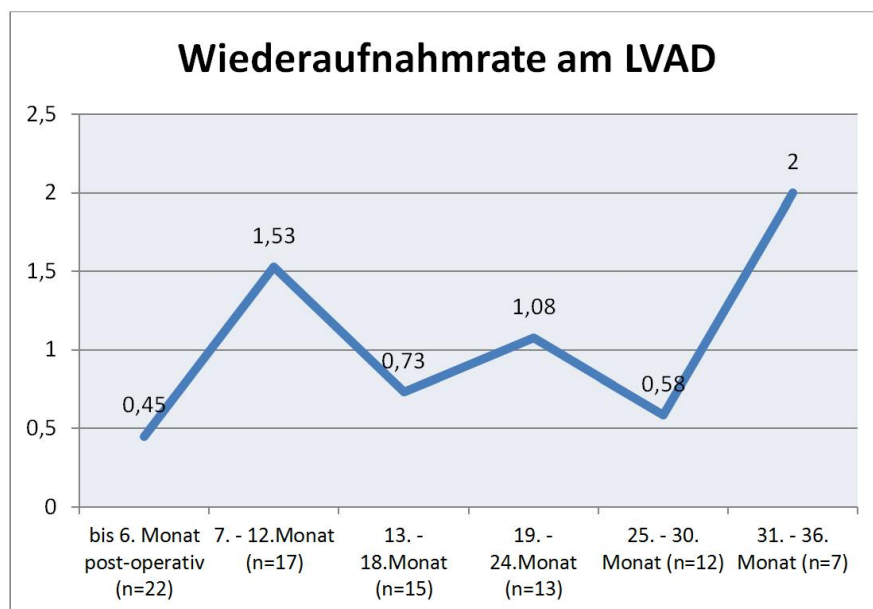


Abbildung 3.5: Durchschnittliche postoperative Wiederaufnahmerate der am LVAD entlassenen Patienten pro angegebenem Beobachtungszeitraum in Bezug auf die LVAD-Neuimplantation (n = Anzahl der Patienten, die den angegebenen Zeitraum nach Implantation überlebten); Anzahl am LVAD entlassener Patienten insgesamt n = 30, Beobachtungszeitraum des Kollektivs: 07/07 bis 08/13; Implantationszentrum UKSH, Lübeck

Wie in Abbildung 3.7 ersichtlich, ließ sich keine starke Korrelation zwischen der initialen stationären Behandlungsdauer nach LVAD-Implantation und einer längeren Dauer bis zur ersten Wiederaufnahme feststellen. Der Rangkorrelationskoeffizient (Rho) dieser Korrelationsanalyse beträgt 0,37.

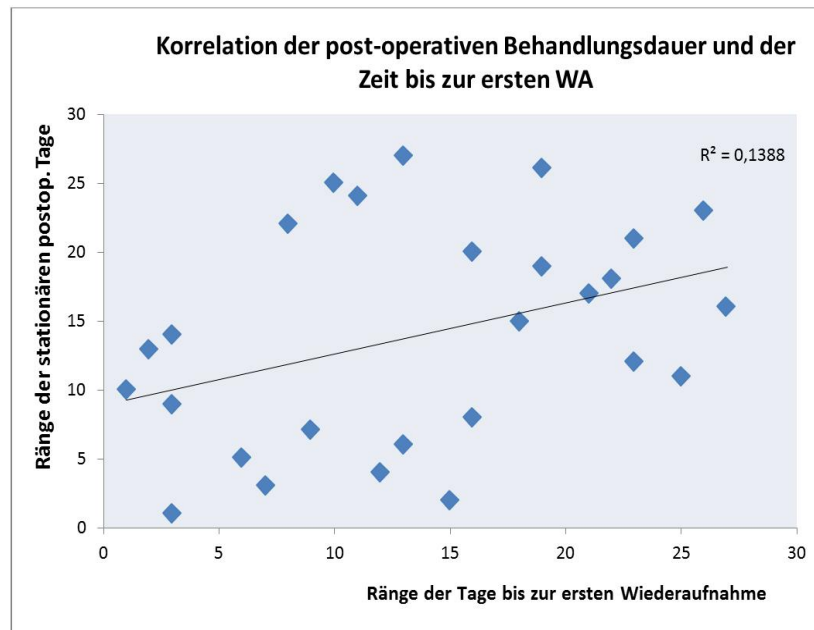


Abbildung 3.6: Rangkorrelation nach Spearman - stationäre Behandlungstage nach LVAD-Implantation bis zur Entlassung und Tage bis zur ersten stationären Wiederaufnahme (Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,1388$); $n = 30$.

Die Gründe für die stationären Wiederaufnahmen waren vielfältig. Wie in Abbildung 3.8 zu sehen, war der häufigste Wiederaufnahmegrund eine gastrointestinale Blutung. Bei einem Patienten wurden koloskopisch nach LVAD-Implantation Angiektasien festgestellt, die mit Argonplasmakoagulation behandelt wurden und im Verlauf zu vier weiteren Wiederaufnahmen aufgrund gastrointestinaler Blutungen führten. Infekte ohne Bezug zum LVAD machten 21 Wiederaufnahmen aus.

Darunter fielen auch Patientenaufnahmen mit klinischer und laborchemischer Infektkonstellation, bei denen kein Infektionsherd gefunden werden konnte. Der Kabelverlauf des LVADs als Infektionsquelle alleine war für 16 Wiederaufnahmen verantwortlich. Insgesamt entwickelten sechs Patienten während ihrer Unterstützungszeit eine Infektion im Kabelverlauf. Dabei war die abdominelle Kabelaustrittsstelle die häufigste Infektionslokalisation.

Ein Patient entwickelte einen chronischen Infektionsverlauf mit einer Abszessbildung im Kabelverlauf unterhalb des Musculus rectus abdominis. Insgesamt kam es bei diesem Patienten zu vier stationären Aufnahmen mit zwei chirurgischen Behandlungen aufgrund des Abszesses. Unter kardiale Komplikationen sind fünf Wiederaufnahmen wegen zunehmender Dyspnoe (2 schwere kardiale Dekompensationen), ein Fall von rezidivierenden Perikard-Ergüssen (drei

Wiederaufnahmen), ein Myokardinfarkt und eine Aufnahme wegen neu aufgetretenem Vorhofflimmern zusammengefasst. Die elektiven chirurgischen Eingriffe umfassen nur einen LVAD-Austausch nach Sturz auf die Kabelaustrittsstelle und konsekutivem Kabelbruch und ansonsten kleinere chirurgische Eingriffe, wozu zwei sternale Drähte-Extraktionen, eine ICD-Implantation und ein transfemorales Aortenklappenersatz zählen.

Insgesamt war bei allen entlassenen Patienten nur dieser eine Geräteaustausch notwendig. Es kam bis zum Zeitpunkt der Studie im gesamten Kollektiv zu keinen Thrombosen im System oder Fehlfunktionen, die zu einem Austausch geführt hätten. Das LVAD-System ist als Embolusquelle in der Nachbehandlung der LVAD-Patienten bekannt. In diesem Kollektiv wurde bei einem Patienten mit embolischem Mediainfarkt ein Thrombus im linken Herzohr echokardiografisch festgestellt.

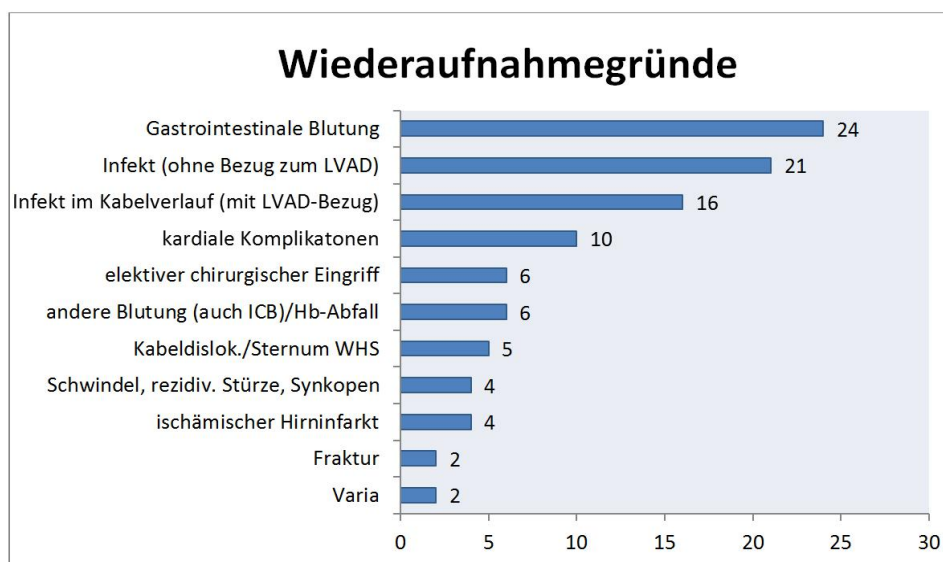


Abbildung 3.7: Gründe für stationäre Wiederaufnahmen nach LVAD-Neuimplantation und erfolgter Entlassung, Wiederaufnahmen n = 100, nach LVAD-Neuimplantation entlassene Patienten n = 30, Beobachtungszeitraum 07/07 bis 08/13, Implantationszentrum UKSH, Lübeck (ICB = intrakranielle Blutung, WHS = Wundheilungsstörung)

Die therapeutische Behandlung bei den 100 stationären Wiederaufnahmen war zu 64% konservativ medikamentös. Zu 32% erfolgte eine interventionelle Behandlung, wobei 8% auf endoskopische Eingriffe bei gastrointestinaler Blutung entfielen. Jede dritte gastrointestinale Blutung wurde durch ein endoskopisches Interventionsverfahren (Unterspritzen, Koagulation oder Clip) interventionell behandelt.

3.4 Verlauf von Herzklappeninsuffizienzen unter LVAD-Therapie

3.4.1 Verlauf einer Aortenklappeninsuffizienz unter LVAD-Therapie

Von den 30 postoperativ entlassenen Patienten hatten 12 präoperativ echokardiografische Kontrollen mit Angaben zu ihrer Aortenklappenfunktion. Alle diese Patienten wurden echokardiografisch im Langzeitverlauf nachuntersucht.

Zwei Patienten hatten präoperativ eine Aortenklappeninsuffizienz (Grad I und Grad I - II), von denen eine im Langzeitverlauf bestehen blieb und die andere sich vollständig zurückentwickelte. Zehn Patienten hatten präoperativ echokardiografisch keine Aortenklappeninsuffizienz. Davon blieben fünf Patienten im Langzeitverlauf (späteste echokardiografische Kontrollen nach 1,45 Jahren) ohne erkennbare Klappeninsuffizienz. Vier Patienten entwickelten eine Klappeninsuffizienz ersten Grades. Ein Patient entwickelte eine Aortenklappeninsuffizienz Grad III, die hämodynamisch und klinisch (NYHA III) relevant wurde und operativ behandelt werden musste.

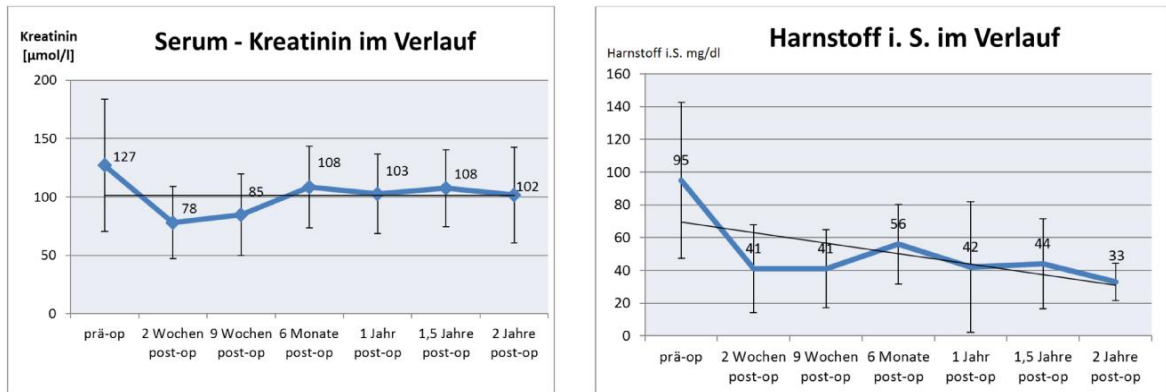
3.4.2 Verlauf einer Mitralklappeninsuffizienz unter LVAD-Therapie

Von den 30 postoperativ entlassenen Patienten hatten präoperativ 16 eine Mitralklappeninsuffizienz. Davon hatten zwei Patienten eine Klappeninsuffizienz Grad I, zwei Grad I - II, vier Grad II, vier Grad II - III und vier Grad III. Ein Patient bekam im Zuge der LVAD-Implantation ein Mitralklappenersatz und zusätzlich einen zweifachen Koronararterienbypass. Von diesen 16 Patienten wurden 8 Patienten echokardiografisch nach der LVAD-Implantation kontrolliert. Alle Kontrollen bis auf eine, die im Stadium II blieb, zeigten eine dauerhafte deutliche Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz. Zwei Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz dritten Grades zeigten postoperativ gar keine Klappeninsuffizienz mehr.

3.5 Blutwerte im Verlauf

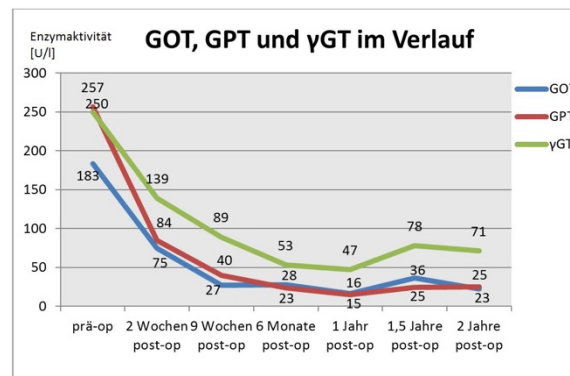
Die Blutwerte im Verlauf nach LVAD-Implantation sind zeitlich gruppiert. Insgesamt wurden 132 Blutuntersuchungen ausgewertet. Diese teilen sich wie folgt in die postoperativen Zeitabstände auf (Anzahl der Blutuntersuchungen in Klammern): präoperativ (30), 2 Wochen postoperativ (29), 3 Monate postoperativ (23), 6 Monate postoperativ (16), 1 Jahr postoperativ (14), 1,5 Jahre postoperativ (12), 2 Jahre postoperativ (8).

Wie aus Tabelle 3.2 ersichtlich, zeigten die Nierenparameter postoperativ eine deutliche Besserung der Nierenfunktion. Im Langzeitverlauf stieg das Kreatinin im Serum wieder nach zwei Jahren. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 3.12(a) grafisch dargestellt. Die dauerhafte Senkung des Serum-Harnstoffs von präoperativ 95 mg/dl auf normwertige 33 mg/dl nach zwei Jahren ist in Abbildung 3.12(b) dargestellt. Das Gesamt-Bilirubin im Serum lag präoperativ im Mittel bei 24 mol/l und blieb dauerhaft im Zwei-Jahres-Verlauf gesenkt bei einem mittleren Wert von 9 mol/l nach zwei Jahren. Ebenso blieben die Leberenzyme GOT, GPT und GT, die präoperativ stark erhöht waren, dauerhaft gesenkt, was in Abbildung 3.12(c) dargestellt ist. Der Hämoglobin-Wert blieb dauerhaft erniedrigt. Die Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum als Indikator für Hämolyse blieb dauerhaft erhöht. Das CRP war postoperativ stark erhöht und blieb im Langzeitverlauf leicht erhöht. Alle Verläufe der Blutparameter können in Tabelle 3.2 nachvollzogen werden.



a) Langzeitverlauf des Serum-Kreatinins unter LVAD-Therapie (post-op = postoperativ)

b) Langzeitverlauf des Harnstoffs im Serum unter LVAD-Therapie



c) Langzeitverlauf der Enzyme GOT, GPT und GT unter LVAD-Therapie

Abbildung 3.8: Grafische Darstellungen der Blutwerte

Angegebene Blutwerte = Median (Balken = erste Standardabweichung in 3.8 a und 3.8 b)

Ausgewerteten Blutproben: präoperativ (n=30), 2 Wochen postoperativ (n=29), 3 Monate postoperativ (n=23), 6 Monate postoperativ (n=16), 1 Jahr postoperativ (n=14), 1,5 Jahre postoperativ (n=12), 2 Jahre postoperativ (n=8).

Tabelle 3.1: Blutparameter im Verlauf der LVAD-Therapie

	Präoperativ	2 Wochen (2 W. \pm 0,5)	9 Wochen (9 W. \pm 4)	6 Monate (27 W. \pm 5)	1 Jahr (50 W. \pm 11)	1,5 Jahre (79 W. \pm 14)	2 Jahre (106 W. \pm 11)
Kreatinin i.S.[mol/l]	127 \pm 57	78 \pm 31	85 \pm 35	108 \pm 34	103 \pm 33	108 \pm 32	102 \pm 38
Harnstoff [mg/dl]	95 \pm 47,7	41 \pm 26,7	41 \pm 23,7	56 \pm 24,4	42 \pm 51,1	44 \pm 27,6	33 \pm 11,4
Bilirubin [md/dl]	1,28 \pm 7,0	0,79 \pm 1,5	0,76 \pm 0,2	0,5 \pm 0,5	0,68 \pm 0,8	0,58 \pm 0,4	0,53 \pm 0,1
γ GT [U/l]	250 \pm 209	139 \pm 101,3	89 \pm 178	53 \pm 84	47 \pm 110	78 \pm 44	71 \pm 37
GOT [U/l]	183 \pm 249	31 \pm 163,5	19 \pm 17,3	21 \pm 28	16 \pm 17,5	36 \pm 43	24 \pm 9,4
GPT [U/l]	257 \pm 381	46 \pm 125,4	19 \pm 47,5	19 \pm 15	14 \pm 9,8	19 \pm 17,5	19 \pm 12,5
Hb [g/dl]	11,8 \pm 2,1	9,8 \pm 1,1	10,5 \pm 1,3	10,4 \pm 1,7	10,7 \pm 2,5	11,9 \pm 1,9	11,4 \pm 1,5
HKT [%]	0,34 \pm 0,06	0,29 \pm 0,04	0,31 \pm 0,03	0,32 \pm 0,1	0,35 \pm 0,2	0,38 \pm 0,1	0,35 \pm 0,1
LDH [U/l]	329 \pm 273	331 \pm 87	277 \pm 109	274 \pm 216,7	266 \pm 119	235 \pm 60	258 \pm 113
CRP [mg/dl]	11 \pm 9	80 \pm 54,7	35 \pm 50,8	16 \pm 78,8	22 \pm 30,3	14 \pm 11,5	28 \pm 42

3.6 Präoperative Therapiemaßnahmen und Überleben am LVAD

Die Patienten wurden zur Ermittlung, ob definierte präoperativ erhobene Blutwerte mit einem längeren Überleben am LVAD korrelieren, in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 = verstorben vor Entlassung

Gruppe 2 = Überleben am LVAD kürzer als ein Jahr

Gruppe 3 = Überleben am LVAD länger als ein Jahr

In Tabelle 3.3 sind alle untersuchten Werte abgebildet wie sie im Median in den verschiedenen Gruppen erhoben wurden und die dazugehörigen p-Werte des H-Tests nach Kruskal Wallis auf einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 3.2: Vergleich des Überlebens am LVAD in Abhängigkeit von präoperativen Surrogatparametern aus Blutentnahmen und Echokardiografie, Gruppe 1 = verstorben vor Entlassung, Gruppe 2 = Überleben < 1 Jahr, Gruppe 3 = Überleben > 1 Jahr

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
Kreatinin (mol/l)	115,5	104	119,5	0,2
BUN (mmol/l)	7,3	9,5	16,55	0,332
CRP (mg/dl)	47	5,5	5,5	0,003
Leukozyten (/nl)	11	8,3	8,5	0,28
INR	1,31	1,13	1,34	0,051
Hämoglobin (g/dl)	11	12,4	10,45	0,28
EF (%)	15	15	15,5	0,59
GOT (U/l)	91	46	77,5	0,59

Nicht abgebildete ermittelte Surrogatparameter zeigten keine Unterschiede in den Medianen und wurden nicht auf signifikante Unterschiede getestet.

Post-hoc Test für den signifikant unterschiedlichen CRP-Wert ($p = 0,003$) mit Bonferroni-Korrektur:

Paarvergleich	p-Wert
Vergleich Gruppe 1 und 2	0,00019
Vergleich Gruppe 1 und 3	0,0097
Vergleich Gruppe 2 und 3	1

Gruppe 1 unterscheidet sich signifikant bezüglich des CRP-Werts von Gruppe 2 und 3. Gruppe 2 und 3 unterscheiden sich nicht bezüglich des CRP-Werts.

3.7 Therapiemaßnahmen vor Implantation und Überleben am LVAD

Die präoperativen Therapiemaßnahmen kardiopulmonale Reanimation (CPR), Intubation, Behandlung auf der Intensivstation und kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (Dialyse) verteilen sich wie in Abbildung 3.13 dargestellt auf die drei Gruppen der Überlebenszeiten am LVAD. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens am System konnte für keine der präoperativen Therapiemaßnahmen ermittelt werden.

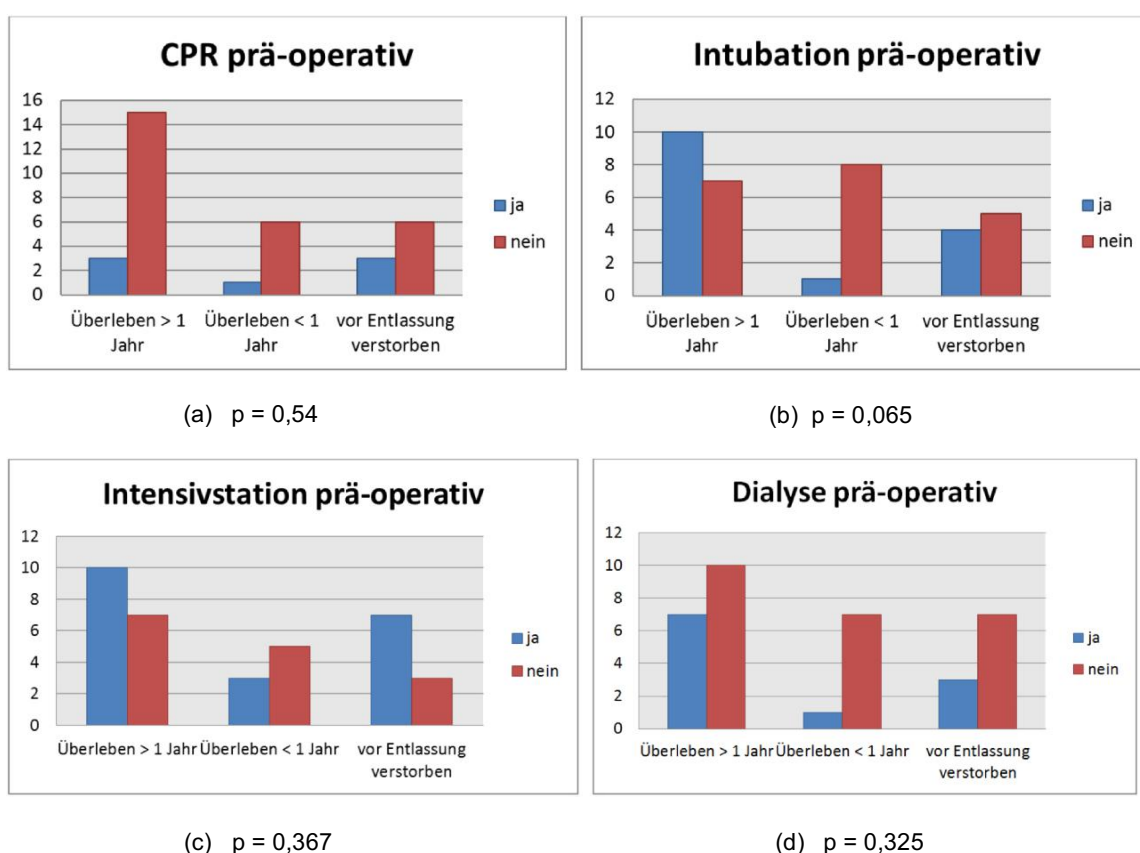


Abbildung 3.9: Präoperative Behandlungsmethoden in Bezug auf postoperative Überlebenszeit am LVAD aufgeteilt in Überleben > 1 Jahr, Überleben < 1 Jahr nach LVAD-Implantation und vor Entlassung verstorben. Untersuchte präoperative Therapiemaßnahmen: (a) präoperativ erfolgte kardiopulmonale Reanimation, (b) präoperativ erfolgte Endotracheale Intubation, (c) präoperative Behandlung auf einer Intensivstation, (d) präoperative kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration. Die angegebenen p-Werte zeigen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der präoperativen Therapiemaßnahmen in den drei Gruppen an.

3.8 Lebensqualität am LVAD

Die alltägliche Lebensqualität der am linksventrikulären Herzunterstützungssystem lebenden Patienten zeigte insgesamt in beiden Fragebögen-Auswertungen eine Verbesserung. Sowohl die Gruppe mit kurzem Verlauf nach LVAD-Implantation von 4,5 Monaten (± 3), als auch die Gruppe mit langem postoperativen Verlauf von 3 Jahren ($\pm 1,2$) zeigten eine Verbesserung im EQ-5D-5L Fragebogen in allen Kategorien und auf der Gesundheitsskala, wenn auch die Gruppe mit Langzeitverlauf trotz erkennbarem Trend keinen signifikanten Unterschied in den Kategorien „Schmerzen“ und „Selbstversorgung“ im EQ-5D-5L Fragebogen aufwies. Auch die Ergebnisse des NLQ-Fragebogens unterscheiden sich trotz erkennbarem Trend nicht signifikant zwischen der präoperativ befragten Gruppe und der Gruppe im Langzeitverlauf.

Bezüglich der EQ-5D-5L Gesundheitsprofile der LVAD-Patienten zeigte sich ein unterschiedlicher Verlauf für die fünf Kategorien des Fragebogens. Präoperativ wurde die eigene Lebensqualität von den Patienten wie folgt beurteilt. Vor der Implantation des LVADs hatten die Patienten große Probleme zu gehen und alltägliche Tätigkeiten zu verrichten sowie starke Schmerzen. Außerdem gaben sie an, mäßige Probleme beim Waschen und Anziehen zu haben und mäßig ängstlich und deprimiert zu sein.

Dies entspricht dem ermittelten Gesundheitsprofil 4 ($4,17 \pm 0,37$), 3 ($3,34 \pm 0,47$), 4 ($4 \pm 0,58$), 4 ($3,67 \pm 0,47$), 3 ($2,67 \pm 1,25$). Im Kurzzeitverlauf nach der LVAD-Implantation hatten die Patienten im Schnitt nur noch leichte Probleme herumzugehen, alltägliche Tätigkeiten zu verrichten und sich selbst zu waschen und anzuziehen. Sie hatten zudem nur noch leichte Schmerzen und gaben an, nicht mehr ängstlich oder deprimiert zu sein. Das Gesundheitsprofil für diese Gruppe ist 2 ($2,0 \pm 0,81$), 2 ($1,67 \pm 0,94$), 2 ($2,33 \pm 0,94$), 2 ($2,33 \pm 0,74$), 1 ($1,33 \pm 0,47$). Im Langzeitverlauf nach LVAD-Implantation gaben die Patienten wieder mäßige Probleme an beim Gehen und bei der Selbst-Versorgung mit weiterhin nur leichten Problemen bei der Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten und wieder mäßigen Schmerzen. Die Patienten fühlten sich außerdem leicht ängstlich oder deprimiert. Das Gesundheitsprofil dieser Patientengruppe lautet 3 ($3,04 \pm 0,56$), 3 ($3,0 \pm 1,06$), 2 ($2,14 \pm 0,83$), 3 ($2,71 \pm 0,88$), 2 ($1,85 \pm 0,83$) im Langzeitverlauf.

In der Abbildung 3.15 ist dieser Vergleich durch einen das präoperative Gesundheitsprofils (rote Balken) und die Gesundheitsprofile der Patienten mit Kurzzeitverlauf (dunkelblaue Balken) und Langzeitverlauf (hellblaue Balken) erkennbar. In der Kategorie „Mobilität“ gab die präoperativ befragte Gruppe eine signifikant schlechtere Mobilität im Vergleich zu der frühen postoperativen Gruppe ($p = 0,0003$) und im Vergleich zu der spät postoperativ befragten Gruppe ($p = 0,0032$) an. Die beiden postoperativ befragten Gruppen unterschieden sich nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant in der Kategorie „Mobilität“ ($p = 0,0264$).

In der Kategorie „Selbstversorgung“ hat die präoperativ befragte Gruppe einen signifikant schlechteren Wert als die Gruppe mit kurzem postoperativen Verlauf ($p = 0,0054$), genauso wie in den Kategorien „Alltag“ ($p = 0,0071$) und „Schmerzen“ ($p = 0,0069$).

Ein signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen präoperativer Gruppe und der Gruppe mit Langzeitverlauf ergab sich außer für die Kategorie „Mobilität“ auch noch für die Kategorie „Alltag“ ($p = 0,0014$). In den Kategorien „Selbstversorgung“ und „Schmerzen“ ergab sich kein signifikanter Unterschied, wenn auch in der Kategorie „Schmerzen“ eine Tendenz zu erkennen ist ($p = 0,0515$). Die beiden postoperativ befragten Gruppen unterscheiden sich nicht in den Kategorien „Selbstversorgung“, „Alltag“ und „Schmerzen“.

Die Kategorie „Angst“ ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen allen drei Patientengruppen. Eine Konversion der Gesundheitsprofile der einzelnen befragten Gruppen in Index-Werte des Vergleichs-Kollektivs für Deutschland für den EQ-5D-5L Fragebogen wurde ebenfalls vorgenommen.

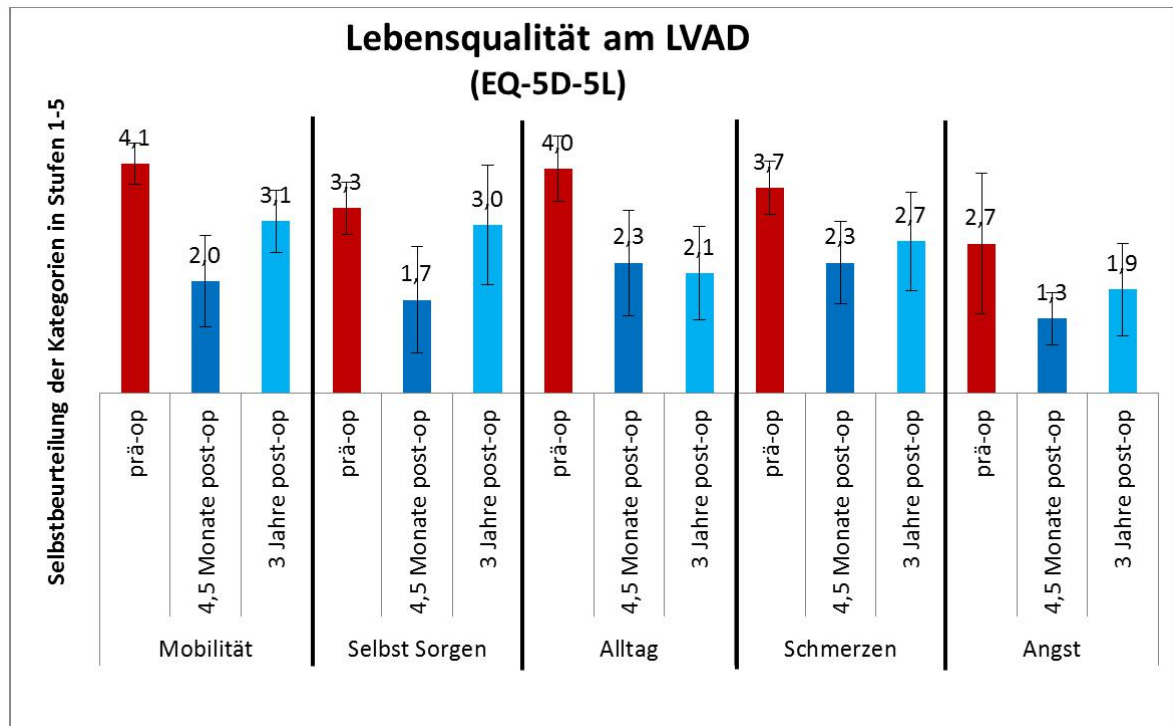


Abbildung 3.10: Lebensqualität am LVAD-System präoperativ (n=6); 4,5 Monate nach LVAD-Implantation (n=6) und 3 Jahre nach LVAD-Implantation (n=7) in den fünf Kategorien „Mobilität“, „Selbstversorgung“, „Alltag“, „Schmerzen“ und „Angst“. Hohe Werte entsprechen einer niedrigen Lebensqualität in der jeweiligen Kategorie. Angezeigte Werte in Medianen \pm Standardabweichung.

Profil vor LVAD-Implantation:	Index-Wert:
43443	0,401
Profil im Kurzzeitverlauf:	
22221	0,755
Profil im Langzeitverlauf:	
33232	0,701

Für die Gesundheitsskala des EQ-5D-5L Fragebogens zur Beurteilung der eigenen Gesundheit von 0 bis 100% gab, wie in Abbildung 3.16 zu sehen ist, die Patientengruppe mit Kurzzeitverlauf nach LVAD-Implantation eine Lebensqualität von 50% ($\pm 12,8$) im Vergleich zu 20% (± 5) der vor LVAD-Implantation Befragten an. Diese Werte der Gesundheitsskala unterscheiden sich signifikant ($p = 0,0029$).

Mittlere 50% ($\pm 14,6\%$) gaben auch die Patienten der Gruppe im Langzeitverlauf von drei Jahren am LVAD-System an. Auch diese Gruppe unterscheidet sich signifikant von der präoperativ erhobenen Lebensqualität auf der Gesundheitsskala ($p = 0,000066$).

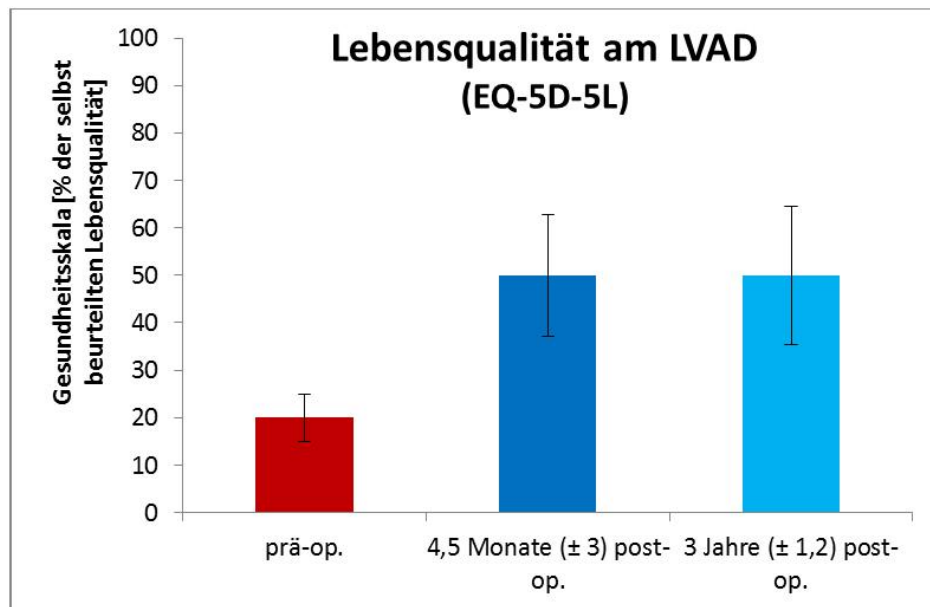


Abbildung 3.11: Lebensqualität am LVAD auf der visuellen Analogskala (Gesundheitsskala) von 0 bis 100 des EQ-5D-5L in Prozent der selbst beurteilten Lebensqualität der Befragten. Präoperativ $n = 6$; 4,5 Monate nach LVAD Implantation $n = 6$; 3 Jahre nach LVAD-Implantation $n = 7$; abgebildete Werte in Medianen \pm Standardabweichung.

Wie in Abbildung 3.17 zu sehen ist, ergab die Auswertung des NLQ-Fragebogens einen NLQ-Wert des Kollektivs im Median von 110 (± 22) vor LVAD-Implantation, was der vierten bis fünften Perzentile des Vergleichskollektivs des NLQ entspricht. Sechs Monate nach der Operation betrug der NLQ-Wert der LVAD-Patienten im Median 70 ($\pm 5,9$), was der 45. bis 55. Perzentile entspricht. Drei Jahre nach der Implantation betrug der NLQ-Wert im Median 93 ($\pm 12,6$), was der 14. bis 19. Perzentile entspricht. Ein signifikanter Unterschied wurde zwischen der präoperativ befragten Gruppe und der 4,5 Monate postoperativ befragten Gruppe festgestellt ($p = 0,0024$). Auch die Gruppen im frühen und späten Verlauf unterscheiden sich signifikant ($p = 0,0039$). Die Gruppe vor LVAD-Implantation und 3 Jahre nach LVAD-Implantation weist hingegen keine signifikant unterschiedliche Lebensqualität im NLQ-Fragebogen auf ($p = 0,12$).

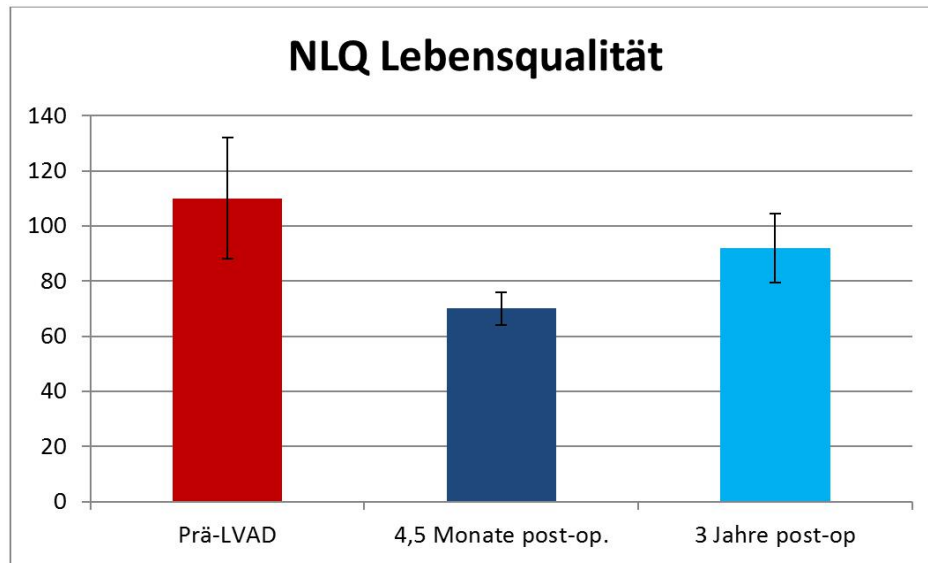


Abbildung 3.12: Lebensqualität im Bezug zur Zeit nach LVAD-Implantation (NLQ-Fragebogen); ein hoher Wert entspricht einer niedrigen Lebensqualität. Abgebildete Werte = Mediane \pm Standardabweichung. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen vor und 4,5 Monate nach Implantation ($p=0,0024$) sowie 4,5 Monate und 3 Jahre nach LVAD-Implantation ($p=0,039$). Zwischen präoperativ Befragten und im Langzeitverlauf Befragten besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,12$). Präoperativ $n = 6$; 4,5 Monate postoperativ $n = 6$; drei Jahre postoperativ $n = 7$.

4 Diskussion

Aufgrund der steigenden Prävalenz der terminalen Herzinsuffizienz und den fortschreitend eingeschränkten Möglichkeiten diese mit einer Herztransplantation zu therapieren erlangen LVAD-Systeme als Destinationstherapie eine zunehmende Bedeutung.

Um den Langzeitverlauf unter Destinationstherapie (DT) zu analysieren wurden anhand aller 40 LVAD-Neuimplantationen als DT in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des UKSH, Standort Lübeck, von Juli 2007 bis August 2013 die Wiederaufnahmen nach LVAD-Implantation, Blutparameter, echokardiografische Parameter, NYHA-Stadium der Patienten und die Lebensqualität mittels zweier Fragebögen erfasst und analysiert. Dem bundesweiten Trend folgend stieg die Implantationsrate von LVADs von 0,33 pro Monat im Jahr 2007 auf 1,29 Implantationen pro Monat im Jahr 2013. Dies spiegelt sowohl den mittlerweile hohen technischen Standard der Systeme, als auch den zunehmenden klinischen Bedarf wider. Die fortgeschrittene Technologie macht die Systeme für das wachsende Patientenkollektiv mit terminaler Herzinsuffizienz, das nicht für eine Herztransplantation geeignet ist, einsetzbar.

Die mediane Unterstutzungszeit am LVAD aller Patienten betrug in dieser Studie 217 Tage (Minimum: 0 Tage, Maximum: 2253 Tage), die der entlassenen Patienten betrug 1,71 Jahre ($\pm 1,5$ Jahre). Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug 50%. Diese Werte sind schwer mit anderen Kollektiven zu vergleichen, da in diesem Kollektiv noch 16 von 40 Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung am LVAD lebten und die Überlebenszeiten damit nicht absolut waren. Slaughter et al beschrieb 2009 an 133 HeartMate II Neuimplantationen eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 62% [66]. Siegenthaler et al zeigte 2005 eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 56%, sowie 47% und 24% in den darauf folgenden Jahren [68]. Strueber et al zeigte an einem Kollektiv mit 50 HVAD HeartWare Implantationen sogar eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 84% bei einer mittleren Laufzeit von 348 Tagen (Minimum: 12, Maximum: 847) [65]. Ein weiterer Grund für die geringere Ein-Jahres-Überlebensrate dieses Kollektivs ist, dass nur 15 der 40 LVAD-Implantationen elektiv durchgeführt werden konnten und sogar 18 im kardiogenen Schock durchgeführt werden mussten. Die postoperative Entlassungsrate am System von 75% ist vergleichbar mit anderen Studien zu LVAD-Implantationen als DT, die sehr divergent sind bei

nach wie vor sehr kleinen Studiengrößen. Sie reichen von 26% in einem 13 Patienten umfassenden Kollektiv, das das Überleben am LVAD bei älteren Patienten betrachtete [67], und 82% bei einem 17 Patienten umfassenden Kollektiv [68].

Die höchste Sterberate in den ersten drei Monaten nach LVAD-Implantation mit einer Stabilisierung danach, die Kirklin et al. 2014 anhand der Datenbank INTERMACS zeigte, ist vergleichbar mit den Ergebnissen des hier untersuchten Kollektivs, mit einer Sterberate vor Entlassung von 25% [9].

Die Haupttodesursachen der LVAD-Patienten dieses Kollektivs mit zerebralen Ursachen - zerebrale Ischämie oder zerebrale Blutung (20%) - gefolgt von einem Multiorgan- (10%) und Rechtsherzversagen (7,5%) sind vergleichbar mit anderen Studien zu Todesursachen bei LVAD-Therapie als DT, wie zum Beispiel der DT-Arm der Studie von Kirklin et al. aus dem Jahr 2010, bei der 23% von 39 Patienten jeweils an einem ZNS-Event oder einer kardialen Ursache starben gefolgt von 15,4% an Infektionen [83].

Die 30 entlassenen Patienten in dieser Studie verbrachten 87,6% ($\pm 11,1\%$) in ambulanter Versorgung, das heißt zu Hause am System lebend. Mindestens ein Mal wieder aufgenommen wurde ein hoher Anteil der Patienten (90%). Zahlreiche Wiederaufnahmen waren hingegen selten. Durchschnittlich wurden die Patienten 0,64 Mal ($\pm 0,62$, Min. = 0, Max. = 1,14) pro Beobachtungsjahr wieder aufgenommen, wobei der Großteil der Behandlung mit 90% der Behandlungstage auf Normalstationen erfolgte und nur ein geringer Anteil der Behandlungen auf einer Intensivstation erfolgen musste mit 3,3% der stationären Behandlungstage auf einer Intensivstation und 4,4% auf einer kardiologischen IMC-Station. Die stationäre Behandlungsdauer im Median betrug 15,32 Tage ($\pm 14,85$ Tage, Minimum = 1, Maximum = 76). Die Behandlungsdauer ist damit deutlich länger als diejenige von Forest et al., 2013, in dessen Studie die mediane Behandlungsdauer für Wiederaufnahmen nach LVAD-Implantation bei fünf Tagen lag [8]. In dem erwähnten Kollektiv wurden allerdings sowohl LVAD-Einsätze als BTT als auch LVAD-Implantationen als DT untersucht. Die Wiederaufnahmerate in diesem Kollektiv liegt deutlich unter der Wiederaufnahmerate von 1,64 Wiederaufnahmen pro Beobachtungsjahr, die Hasin et al 2013 an 224 Wiederaufnahmen bei 83 Patienten beobachtete, wobei dieses Vergleichskollektiv für einen kürzeren Zeitraum

beobachtet wurde ($1,4 \pm 0,9$ Jahre) [84]. Hasin et al zeigte in der gleichen Studie außerdem eine Abnahme der Wiederaufnahmerate mit der Zeit der LVAD-Unterstützung. Sie fiel von 2,0 in den ersten sechs Monaten auf 1,2 im weiteren Verlauf jeweils bezogen auf sechs Monate. Diese Beobachtung der abnehmenden Wiederaufnahmeraten im Langzeitverlauf zeigte sich in dem hier untersuchten Kollektiv nicht. Die Wiederaufnahmerate des hier untersuchten Kollektivs stieg vielmehr von 0,45 in den ersten sechs Monaten auf 1,53 in den darauf folgenden sechs Monaten und zeigte auch im zweiten Halbjahr des zweiten und dritten Behandlungsjahres erneute Anstiege auf 1,08 und 2. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass sich die zeitlichen Abstände zwischen den stationären Wiederaufnahmen nicht verändern. Außerdem wurde gezeigt, dass ein initial längerer Krankenhausaufenthalt nicht mit einer späteren ersten Wiederaufnahme korreliert. Eine Korrelation zwischen initialer Behandlungsdauer nach Implantation und größerem Zeitraum bis zur ersten Wiederaufnahme ergab sich nicht.

Die häufigsten Wiederaufnahmegründe waren eine gastrointestinale Blutung, Infekte mit und ohne Bezug zur Kabelaustrittsstelle und kardiale Komplikationen. Infekte und Blutungen sind bekannte Komplikationen nach LVAD-Implantation und auch in anderen Kollektiven häufigster Wiederaufnahmegrund nach LVAD-Implantation [8]. Vor allem die Infektionsrate konnte durch die Entwicklung der kleineren Zweit- und Dritt-Generations LVADs reduziert, aber nicht beseitigt werden [69, 70, 83]. Die Blutungskomplikationen, vor allem gastrointestinale Blutungen, bei nötiger Antikoagulation und erhöhte Hämolyse durch das LVAD bleiben auch in diesem Kollektiv eine Herausforderung in der ambulanten Versorgung der Patienten und werden zentrumsübergreifend als einer der führenden Gründe für eine erhöhte Morbidität der LVAD-Patienten angesehen [75, 76]. Eine Assoziation von gastrointestinalen Blutungen unter LVAD-Therapie mit einer erhöhten Mortalität wurde bisher jedoch nicht nachgewiesen [74]. Die bekannte Entwicklung von arterio-venösen Malformationen bei axialen LVADs konnte bei einem Patienten dieses Kollektivs beobachtet werden, der insgesamt vier Wiederaufnahmen wegen gastrointestinaler Blutung erfuhr und drei Mal interventionell behandelt werden musste. Vor LVAD-Implantation hatte dieser Patient keine gastrointestinalen Blutungen oder bekannte Angiodysplasien. In größeren Kollektiven zeigte sich die Entwicklung von arterio-venösen Malformationen bei vergleichbar wenigen Patienten,

wie im Kollektiv von Demirozu et al., in dem von 172 Patienten 10 nach HeartMate II Implantation aufgrund einer arterio-venösen Malformation gastrointestinale Blutungen entwickelten [77]. Über diese 10 Patienten ist jedoch nicht beschrieben, ob die Angiodysplasien schon vor LVAD-Implantation bekannt waren oder nicht. Wie auch bei dem Patienten in dem hier untersuchten Kollektiv, konnten alle gastrointestinalen Blutungen im Kollektiv von Demirozu et al. ohne chirurgische Intervention behandelt werden.

Infektionen im Kabelverlauf des LVADs machten insgesamt 16% aller Wiederaufnahmen aus. Die sogenannten Driveline-Infektionen wurden schon von Zierer et al. 2006 als Achillesferse der LVADs beschrieben, da in diesem Kollektiv von 73 Patienten, die die Systeme Novacor oder HeartMate LVAD implantiert bekommen hatten, 23% eine Driveline-Infektion entwickelten [69]. Von den 30 entlassenen Patienten in dem hier beschriebenen Kollektiv entwickelten sechs - also 20% der Patienten - eine Infektion im Kabelverlauf, was bezogen auf die 52,6 untersuchten Patienten-Jahre vergleichbar ist mit der Infektionsrate im Kabelverlauf, die Koval et al. retrospektiv im Jahr 2013 an 181 Patienten zeigen konnte, von denen 44 Patienten in 309 Patienten-Jahren eine Infektion im Kabelverlauf entwickelten [79]. Ein Patient in dem hier beschriebenen Kollektiv entwickelte eine Infektion im Kabelverlauf durch eine Abszessbildung, die zu vier stationären Aufnahmen und zwei chirurgischen Sanierungen führte. Damit wurden Driveline-Infektionen auch in diesem Kollektiv als häufigste Wiederaufnahme- und möglicher Komplikationsgrund identifiziert. Sie bleiben damit eine der größten klinischen Schwachstellen der LVADs im Einsatz als Destinationstherapie, wie es in größeren untersuchten Kollektiven gezeigt werden konnte.

Die Behandlung der Patienten erfolgte im stationären Rahmen zu 64% konservativ. 33% der gastrointestinalen Blutungen wurden interventionell im Rahmen einer Koloskopie behandelt. Das ist vergleichbar mit dem Kollektiv von Slaughter et al. 2009, bei dem 30% der Blutungen Interventionen erforderlich machten im HeartMate II Arm [66].

Das Risiko für LVAD-Patienten unter Therapie eine Aortenklappeninsuffizienz zu entwickeln ist in der Literatur beschrieben. Dabei ist die klinische Signifikanz einer neu erworbenen Aortenklappeninsuffizienz jedoch weiterhin unklar [71, 72, 73]. In diesem Kollektiv entwickelten fünf von zehn Patienten, die vor der Implantation keine Klappeninsuffizienz im Echokardiogramm aufwiesen, eine Aortenklappeninsuffizienz. Bei vier der Patienten blieb es im Langzeitverlauf ($1,41 \pm 0,8$ Jahre) bei einer milden Klappeninsuffizienz ersten Grades, die die Organ- und Systemfunktion nicht beeinflusste. Ein Patient entwickelte hingegen eine Klappeninsuffizienz, die behandlungsbedürftig wurde. Damit wurde auch in diesem Kollektiv die Aortenklappeninsuffizienz als Komplikationsmöglichkeit bei einem Patienten beobachtet. Der größere Anteil der Patienten, die eine Aortenklappeninsuffizienz entwickelten, blieb allerdings beschwerdefrei. Therapeutisch wird dem Problem der erworbenen Aortenklappeninsuffizienz unter LVAD-Unterstützung zurzeit präventiv begegnet. Dazu gehören regelmäßige echokardiografische Kontrollen und eine Reduktion der Umdrehungsfrequenz des System-Rotors, falls eine Aortenklappeninsuffizienz erkennbar wird. Dieses Vorgehen kann durch den geringen Anteil an klinisch manifest werdenden Klappeninsuffizienzen gerechtfertigt werden.

Alle bis auf eine von 16 präoperativ erfassten Mitralklappeninsuffizienzen zeigten post-operativ im Langzeitverlauf eine deutliche Besserung. Dies ist bekannt und auf die reduzierte Größe des linken Ventrikels, den geringeren intraventrikulären Druck am System und den dadurch verbesserten Schluss der Mitralklappensegel zurückzuführen [91].

Die Blutparameter zeigten nach der LVAD-Implantation eine bessere Endorganfunktion der Patienten, die auf die verbesserte Kreislaufsituation zurückführbar ist. Die Blutparameter-Verläufe zeigen, dass Patienten, die vor der LVAD-Implantation an gravierenden Endorganschäden mit Nierenversagen leiden, durch das System postoperativ eine hämodynamische Entlastung erfahren, die zu einer verbesserten Leber- und Nierenfunktion führt. Eine Besserung der Nierenfunktion spiegelt sich wider in einem deutlichen Abfall des Serum-Kreatinins. Während das Serum-Kreatinin nach 6 Monaten wieder anstieg, auch wenn nicht auf präoperative Werte, blieben der Serum-Harnstoff und das Gesamt-Bilirubin im Serum

auch zwei Jahre postoperativ gesenkt. Die Leberenzyme blieben dauerhaft gesenkt mit den Transaminasen GOT und GPT im Normbereich im dritten Jahr bei 24 und 19 U/l und einer γ GT, die im dritten postoperativen Jahr wieder leicht erhöht war mit 71 U/l.

Die Besserung der Endorgan-Funktion nach LVAD-Implantation konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden [68, 85, 86, 88]. In mehreren Arbeiten wurde auf eine dauerhaft gebesserte Nierenfunktion am LVAD in Folge der hämodynamischen Entlastung eingegangen [35, 66]. Diesen Ergebnissen zur dauerhaft gebesserten Nierenfunktion im Langzeitverlauf steht eine Arbeit von Hasin et al aus dem Jahr 2012 gegenüber, die einen erneuten Abfall der Nierenfunktion zeigte. Der in der hier vorliegenden Studie gezeigte Kreatinin-Verlauf mit einer initialen Besserung der Nierenfunktion und einer erneuten Verschlechterung im Langzeitverlauf ist mit den Ergebnissen von Hasin et al konkordant. 2012 konnte die Arbeitsgruppe an 83 Patienten einen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate einen Monat nach LVAD-Implantation zeigen, aber darauf folgend einen kontinuierlichen Abfall nach drei und sechs Monaten. Die Autoren diskutieren, dass die postoperative verbesserte Nierenfunktion vorgetäuscht wird von einem initial geringeren Serum-Kreatinin aufgrund einer postoperativ geringeren Herzmuskelmasse [86]. Der erneute Anstieg des Serum-Kreatinins als Marker für die Nierenfunktion führte in diesem Kollektiv allerdings bei keinem der Patienten zu einer nötigen Hämodialyse - auch nicht bei den präoperativ dialysepflichtigen Patienten.

Der verbesserten Organfunktion stehen ein postoperativ dauerhaft erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) gegenüber. Das dauerhaft erhöhte CRP kann unter anderem auch auf die Kabelaustrittsstelle als häufigen Entzündungsherd und Wiederaufnahmegrund zurückgeführt werden. Die bei LVAD-Patienten bekannte LDH-Erhöhung ist vor allem durch die im LVAD-System stattfindende erhöhte Hämolyse zu erklären. Die klinische Relevanz der dauerhaft erhöhten Hämolyse-Rate ist weiterhin ungeklärt.

Bei der Suche nach prädiktiven Blutparametern bezüglich des Überlebens am LVAD, zeigte sich der CRP-Wert signifikant unterschiedlich zwischen der ersten Gruppe, bei der kein Entlassen am LVAD möglich war, und Gruppe 2 und 3, die ein Überleben am LVAD unter einem Jahr beziehungsweise über einem Jahr aufwiesen. Ein

präoperativ erhöhter CRP-Wert korreliert damit in diesem Kollektiv signifikant mit einem höheren Risiko direkt postoperativ vor Entlassung zu versterben.

Bezüglich der präoperativen Therapiemaßnahmen kardiopulmonale Reanimation, Intubation, arterio-venöse Hämofiltration und Behandlung auf einer Intensivstation ergab sich keine Korrelation zu einem längeren Überleben am LVAD.

Diese Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen präoperativem, klinischen Zustand und postoperativem Überleben stehen im Gegensatz zu den Studienergebnisse von Holman et al., der einen präoperativen kardiogenen Schock, schweres Rechtsherzversagen mit Aszites und erhöhtes Gesamt-Bilirubin im Serum als Prädiktoren für ein postoperatives Versterben nach LVAD-Implantation ermitteln konnte [90].

Der Zusammenhang zwischen einer elektiven Implantation und einem längeren Überleben am System konnte von Lietz et al 2007 gezeigt werden [37]. Aufgrund dieser Ergebnisse wird derzeit in großen Studien der Nutzen überprüft die LVAD-Indikation als DT früher zu stellen und damit die Implantationen vor dem Hochdringlichkeitsbereich der Implantation und Hochrisiko-Zustand der Patienten durchzuführen. Zwei aktuelle Studien untersuchen bereits einen vorzeitigen elektiven Einsatz von LVAD-Systemen als DT an Patienten, die sich noch nicht in der terminalen Herzinsuffizienz befinden. Die ROADMAP-Studie ist eine prospektive multizentrische nicht randomisierte Studie, die an 200 Patienten einen HeartMate II Einsatz mit OMT an Patienten vergleicht, die noch nicht von Inotropika abhängig sind, aber schon in die FDA Indikation eines LVADs fallen. Der erwartete Abschluss dieser Studie ist Dezember 2015. Pagani et al randomisierte für die REVIVE-IT Studie, die in Zusammenhang mit der Firma Thoratec durchgeführt wird, 100 Patienten an 24 medizinischen Zentren in den USA. REVIVE-IT vergleicht einen LVAD-Einsatz mit OMT bevor die Patienten Inotropika-abhängig werden oder belastungseingeschränkt sind und noch ohne Komplikationen leben. Damit fallen die Patienten noch nicht unter die aktuelle Indikationsstellung eines LVAD-Einsatzes. Trotzdem korrelierten in der hier durchgeführten Studie keine der genannten Therapiemaßnahmen, die auf einen schlechten Gesundheitszustand des Patienten hinweisen, mit einem kürzeren Überleben am LVAD, was einerseits an einer zu geringen Größe des beobachteten Kollektivs liegen könnte. Andererseits können sich hinter den genannten Therapiemaßnahmen doch sehr verschiedene

Gesundheitszustände verbergen, sodass die Maßnahmen eventuell kein geeigneter Indikator für den Gesundheitszustand des Patienten sind.

Das klinische NYHA-Stadium der Patienten blieb postoperativ dauerhaft gebessert. Litten die Patienten vor der Implantation schon in Ruhe an den klassischen Symptomen der chronischen Herzinsuffizienz bei einem gemittelten NYHA-Stadium von 3,8, so hatten die Patienten, die langfristig nach LVAD-Implantation überleben konnte, 21 Wochen postoperativ keine Beschwerden und im weiteren Verlauf 1,4 Jahre und 2 Jahre postoperativ konstant keine Symptome, beziehungsweise bei starker körperlicher Arbeit mit gemittelten NYHA-Stadien von 1 - 1,5 zu den genannten Zeitpunkten.

Dies zeigt, dass die Patienten klinisch nicht nur bei einer Untersuchung mit kurzer Überlebenszeit nach LVAD-Implantation funktionell profitieren, sondern wenn längeres Überleben am LVAD möglich ist, dauerhaft weniger unter den Symptomen der Herzinsuffizienz leiden. Diese Ergebnisse stimmen mit den Studien überein, die über kürzere Zeiträume die klinische Funktionalität der Patienten ermittelten. Allen et al konnte 2009 an einem 30 Patienten umfassenden Kollektiv ein NYHA-Stadium der Klasse I bis II ein Jahr postoperativ nachweisen [80].

Für die Lebensqualität am LVAD im Langzeitverlauf ergab sich in den Kategorien „Mobilität“ und „Alltag“ eine dauerhaft signifikante Besserung und obwohl die Befragung der Patientengruppen im Langzeitverlauf Einbußen in den Kategorien „Schmerzen“ und „Selbstversorgung“ widerspiegelt, ist auch hier tendenziell im langfristigen Verlauf eine Besserung im Vergleich zur präoperativen Lebensqualität zu erkennen. Die visuelle Analogskala zeigt eine Besserung im mehrjährigen Verlauf des allgemeinen Gesundheitsgefühls von 20% auf 50%. Kirklin et al. konnte 2014 ebenfalls eine Steigerung der selbstbewerteten Gesundheit am LVAD auf der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L zeigen. 9372 Patienten bewerteten präoperativ ihre Gesundheit mit 30% in den Jahren 2008 bis 2010, beziehungsweise mit 40% in den Jahren 2011 bis 2013 und postoperativ nach 12 und 24 Monaten mit 70%. Die Kategorie „Selbstversorgung“ zeigte hier hingegen eine dauerhafte Besserung. Das Kollektiv des Zeitraums 2011-2013 gab sechs Monate postoperativ zu 26,9% mäßige Probleme an und zu 3,5% schwere Probleme. Nach zwei Jahren waren es immer noch 23,3%, die mäßige Probleme angaben und 1,0%, die schwere Probleme

angaben [9]. Langzeitig am LVAD lebende Patienten bewerten ihre Gesundheit also wie kurzfristig am System lebende Patienten besser im Vergleich zu präoperativen Befragten Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz unter optimaler medikamentöser Therapie.

Im NLQ-Fragebogen zeigt sich im Vergleich der Patientengruppe mit kurzzeitigen Verlauf nach LVAD-Implantation und der präoperativ Befragten eine deutliche Besserung nach der LVAD-Implantation. Auch im Vergleich der Stichprobe mit langer ambulanter Behandlungszeit am Herzunterstützungssystem mit präoperativ Befragten zeigen die Ergebnisse eine Tendenz zur besseren Lebensqualität, wenn auch hier kein signifikanter Unterschied zur präoperativ befragten Gruppe mehr besteht.

Insgesamt konnte hier gezeigt werden, dass eine verbesserte Lebensqualität am LVAD, die in bereits vorliegenden Studien im Kurzzeitverlauf nach Implantation beschrieben werden konnte, hier auch im Vergleich der über mehrere Jahre am System lebenden Patienten und der terminal herzinsuffizienten Patienten vor einer LVAD-Implantation vorliegt.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Monocenter-Studie zu klinischen Ergebnissen und Lebensqualität nach Implantation eines linksventrikulären Assistenz-Devices (LVAD) als Destinationstherapie wurde das erste Kollektiv der Systemimplantationen der Jahre 2013 bis 2017 des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein – Standort Lübeck - untersucht. Von den 40 LVAD-Neuimplantationen führten 30 zu einer stationären Entlassung. Während der beobachteten Unterstützungszeit kam es im Median zu zwei stationären Wiederaufnahmen pro Patient und die Wiederaufnahmerate pro Patient betrug 0,64 ($\pm 0,62$) pro Patienten-Jahr ohne einen erkennbaren Trend in diesem Kollektiv zu weniger stationären Aufnahmen im Verlauf der LVAD-Unterstützungszeit oder kürzeren Krankenhausaufenthalten. Zu 64% erfolgte die Therapie der Patienten in stationärer Behandlung konservativ medikamentös. Interventionen waren am häufigsten aufgrund von gastrointestinalen Blutungen nötig. Eine Untersuchung von relevanten Surrogatparametern ergab eine dauerhaft leichte Erhöhung von CRP und LDH. Ein präoperativ erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) war mit einem frühen postoperativen Versterben assoziiert. Verschiedene Therapiemaßnahmen vor LVAD-Implantation waren hingegen nicht mit einem kürzeren Überleben am System assoziiert. Somit ließ sich kein Risikoprofil für Patienten vor LVAD-Implantation ermitteln. Eine Befragung zur Lebensqualität nach LVAD-Implantation mit unabhängig voneinander Befragten vor Implantation, im halbjährigen Verlauf nach LVAD-Implantation und dreijährigen Verlauf nach Implantation ergab eine bessere Lebensqualität der langfristig am System lebenden Patienten im Vergleich zu präoperativ Befragten mit Einbußen von Schmerzfreiheit und Selbstständigkeit in der Langzeit-Befragung. Entlassene Patienten des hier untersuchten Kollektivs konnten die meiste Zeit ambulant am System ärztlich versorgt werden. Die Patienten mit langfristiger Unterstützungszeit am LVAD sind meist wegen beherrschbarer Komplikationen für kurze Zeit in stationärer Behandlung, die zumeist konservativ behandelt werden können. Welche Patienten in eine langfristig stabile Phase gelangen und ambulant am System versorgt werden können, ist weiterhin unklar und konnte nicht durch eine Risikoprofil-Bestimmung ermittelt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS (2008) *Long-Term Trends in the Incidence of Heart Failure after Myocardial Infarction*, *Circulation*; 118(20): 2057-2062.
- [2] Statistisches Bundesamt - Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit – Todesursachen 10 häufigste Todesursachen
www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt (Tag des Zugriffs 26.11.13)
- [3] Levy D, Kenchaiah S, Larsen MG (2002), *Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure*. *The New England Journal of Medicine*; 347: 1397-1402
- [4] Ho KKL, Joan LP, Kannel WB, Levy D, Pitt B (1993), *The epidemiology of heart failure: the Framingham Study*, *Journal of the American College of Cardiology*. 22(4s1):A6-A13
- [5] Neumann T, Biermann, J, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R, Erbel R, (2009) *Herzinsuffizienz: häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte - Medizinische und ökonomische Aspekte*, *Dtsch Arztebl Int* 106(16): 269-75
- [6] Eurotransplant - Statistics
www.statistics.eurotransplant.org (Tag des Zugriffs: 12.12.2013)
- [7] Struber M, Sander K, Lahpor J (2008), *HeartMate II left ventricular assist device; early European experience*. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 34: 289-94.
- [8] Forest SJ, Bello R, Friedmann P, Casazza D, Nucci C, Shin JJ, D'Alessandro D, Stevens G, Goldstein DJ. (2013) *Readmissions after ventricular assist device: etiologies, patterns, and days out of hospital*. *Ann Thorac Surg*. 95(4):1276-81.
- [9] Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, (2014) *Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database*, *J Heart Lung Transplant* 33 (6),555-564
- [10] Struber M, Meyer AL, Malehsa D, Kugler C, Simon AR, Haverich A. *Situation der Herztransplantation und Weiterentwicklung von Kunstherzen*. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 106, Heft 28-29, 13. Juli 2009
- [11] Anyanwu AC, Rogers C, Murday AJ, Steering Group (2002) *Intrathoracic organ transplantation in the United Kingdom 1995-99: results from the UK cardiothoracic transplant audit*. *Heart (British Cardiac Society)* 87: p. 449-54.
- [12] Yusuf S, Pitt B. *A lifetime of prevention. The case of heart failure*. *Circulation* 2002; 106: 2997-2998
- [13] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. (2012)
ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 33(14):1787-847

- [14] Remme WJ und Swedberg K (1995) *The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology, guidelines for the diagnosis of heart failure*. Eur Heart J., 16 : 741-51
- [15] Clyde WY, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SH, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilko BL (2013) *ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary*. J Am Coll Cardiol , 62 (16), 1495-1539
- [16] Bhuiyan T, Maurer MS. (2011) *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Persistent Diagnosis, Therapeutic Enigma*. Curr Cardiovasc Risk Rep. 5(5): 440-449
- [17] Murray DR, Dugan J. (2000) *Overview of recent clinical trials in heart failure: what is the current standard of care?* Cardiol Rev. 8(6):340-7
- [18] Levick SP, Murray DB, Janicki JS, Brower GL (2010) *Sympathetic nervous system modulation of in ammation and remodeling in the hypertensive heart*. Hypertension. 55(2):270-6
- [19] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman, EM, Smith SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP Page RL, Riegel B, ACC/AHA (2005) *Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)*; Circulation. 112: e154-e235.
- [20] Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, Ducharme A, Giannetti N, Haddad H, Heckmann GA, Ignas-zewsk Ai, Isaac D, Jong P, Liu P, Mann E, McKelvie RS, Moe GW, Parker JD, Svendsen SA, Tsuyuki RT, O'Halloran K, Ross HJ, Rao V, Sequeira EJ, White M, Canadian (2007) *Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers*. Can J Cardiol 23(1):21-45.
- [21] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ (2006) *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death*, JACC 48 (5), 247-346
- [22] Abraham WT (2006) *Cardiac Resynchronisation Therapy*. Progress in Cardiovascular Diseases. 48 (4), 232-238
- [23] David A., Kass M.D., *Cardiac Resynchronisation Therapy*. Journal of Cardiovasc Electrophysiology, 16 (s1), S35-S41
- [24] Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, (2005) *The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure*, N Engl J Med; 352: 1539-1549
- [25] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM (2004) *Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure*; N Engl J Med 350:2140-2150
- [26] Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosenaren A (2004) *Decreasing one-year Mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden. Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988-2000*, Eur Heart J, 25(4): 300-307

- [27] Gibbon JH. (1982) *The development of the first successful heart-lung machine*. Ann Thorac Surg. 34(3):337-41.
- [28] Rose EA, Gellijns AC, Moscovitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P (2001) *The Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure*. N Engl J Med; 345:1435-1443.
- [29] Fleischmann UM, Oswald WD (1999) *Nürnberger•-Alters-Inventar:(NAI); NAI-Testmanual und-Textband*, Hogrefe, Verlag für• Psychologie
- [30] Manginas A, Tsiavou A, Sfyraakis P (2009) *Increased number of circulating progenitor cells after implantation of ventricular assist devices*. J Heart and Lung Transplant, 28(7), 710-717
- [31] DeBakey ME (2005) *Development of mechanical heart devices*. Annals of Thoracic Surgery, 79(6), 2228-2231
- [32] Spiliopoulos K, Giamouzis G, Carayannis G, Karangelis D, Koutsias S, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Skoularigis J, Butler J, Triposkiadis F. (2012), *Current Status of Mechanical Circulatory Support: A Systematic Review*, Cardiology Research and Practice Vol. 2012
- [33] DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD. (1984). *Clinical use of the total artificial heart*, N Engl J Med 310 (5), 273-278
- [34] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Ullisney KL, Baldwin JT, Young JB (2010) *Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants*, J of Heart and Lung Transplant 29 (1), 1-10
- [35] Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, Conte JV, Bogaev RC, MacGillivray TE, Naka J, Mancini D, Massey HT, Chen L, Klodell CT, Aranda J, Moazami N, Ewald GA, Farrar DJ, Frazier OH (2009) *Extended mechanical circulatory support with a continuous- flow rotary left ventricular assist device*, J Am Coll Cardiol 54 (4), 312-321
- [36] Raman J und Jeevanadam V (2004) *Destination Therapy with Ventricular Assist Devices*, Cardiology 2004; 101:104-110
- [37] Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, Rogers JG, Naka Y, Mancini D, Miller LW (2007) *Outcomes of Left Ventricular Assist Device Implantation as Destination Therapy in the Post-REMATCH Era*, Circulation; 116: 497-505
- [38] Arabia FA, Smith RG, Rose DS, Arzouman DA, Sethi GK, Copeland JG. (1996) *Success rates of long-term circulatory assist devices used currently for bridge to heart transplantation*. ASAIO J. 42(5): M542-6
- [39] John R, Kamdar F, Liao K, Colvin-Adams M, Boyle A, Joyce L. (2008) *Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy*. Ann Thorac Surg. 86(4): 1227-34
- [40] Dembitsky WP, Tector AJ, Park S, Moskowicz AJ, Gellijns AC, Ronan NS, Piccione W Jr, Holman WL, Furukawa S, Weinberg AD, Heatley G, Poirier VL, Damme L, Long JW. (2004) *Left ventricular assist device performance with long term circulatory support: lessons from the REMATCH trial*; Ann Thorac Surg 2004; 78: 2123-30
- [41] Neyt M, Van den Bruel A, Smit Y, De Jonge N, Erasmus M, Van Dijk D, Vlayen J (2013) *Cost-effectiveness of continuous-flow left ventricular assist devices*. Int J Technol Assess Health Care. 29(3): 254-60

- [42] Boothroyd LJ, Lambert LJ, Sas G, Guertin JR, Ducharme A, Charbonneau E, Carrier M, Cecere R, Morin JE, Bogaty P (2013) *Should eligibility for heart transplantation be a requirement for left ventricular assist device use? Recommendations based on a systematic review.* Can J Cardiol. 29(12): 1712-20
- [43] de Souza CF, de Souza Brito F, De Lima VC, De Camargo Carvalho AC (2010) *Percutaneous mechanical assistance for the failing heart.* J Interv Cardiol. 23(2): 195-202
- [44] Kantrowitz A, Tionneland S, Freed PS (1986) *Initial clinical experience with intra-aortic balloon pumping in cardiogenic shock.* JAMA 203: 135-140.
- [45] Campbell CD, Tolitano DJ, Weber KT, Statler PM, Replogle RL (1988) *Mechanical support for postcardiotomy heart failure.* J Card Surg. 3(3): 181-91.
- [46] Mussivand T (1999) *Mechanical circulatory devices for the treatment of heart failure.* J Card Surg. 14(3): 218-28.
- [47] Lund O, Johansen G, Allermann H, Berg E, Petersen E, Hejl L (1988) *Intraaortic Balloon Pumping in the Treatment of Low Cardiac Output Following Open Heart Surgery - Immediate Results and Long-term Prognosis,* Thorac Cardiovasc Surg; 36(6): 332-337.
- [48] Khashan MY und Pinsky MR. (2013) *Does intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock improve outcome?* Critical Care 17:307.
- [49] Koul B, Solem JO, Steen S, Casimir-Ahn H, Granfeldt H, Lonn UJ (1998) *HeartMate left ventricular assist device as bridge to heart transplantation.* Ann Thorac Surg, 65(6): 1625-30.
- [50] Frazier OH, Gemmato C, Myers TJ, Gregoric ID, Radovancevic B, Lovalka P, Biswajit K (2007) *Initial Clinical Experience with the HeartMate® II Axial-Flow Left Ventricular Assist Device,* Tex Heart Inst J. 34(3): 275-281
- [51] Rose EA, Levin HR, Oz MC, Frazier OH, Macmanus Q, Burton NA, Lefrak EA. (1994) *Artificial circulatory support with textured interior surfaces. A counterintuitive approach to minimizing thromboembolism.* Circulation, 90(5 Pt 2): 1187-91
- [52] John R, Pagani FD, Naka Y, Boyle A, Conte JV, Russell SD, Klodell CT, Milano CA, Rogers J, Farrar DJ, Frazier OH. (2010) *Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: impact of duration of left ventricular assist device support and other variables.* J Thorac Cardiovasc Surg. 140(1): 174-81
- [53] Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, McNamara PM, Castelli WP (1983) *Framingham-Study: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study.* Circulation 67, 968-977.
- [54] Willich SN, Reinhold T, Lenz C, Brüggemann B (2005) *Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt in Deutschland - Ökonomische Bedeutung und Einschränkung der Lebensqualität,* PharmacoEconomics German Research Articles, 3(1), 25-39.
- [55] Rizzieri AG, Verheijde JL, Rady MY, McGregor JL (2008) *Ethical challenges with the left ventricular assist device as a destination therapy,* Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine 3:20.
- [56] Frazier OH (1994) *First use of an untethered, vented electric left ventricular assist device for long term support.* Circulation 1994; 89: 2908-14
- [57] Angermayr L, Garrido MV, Busse R. (2007) *Künstliche Ventrikel bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz.* Health Technology Assessment, 59, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
- [58] Rabin R, Oemar M, Oppe M, Janssen B, Herdman M. *EQ-5D-5L User Guide, Version 1.0;* April 2011, EuroQoL Group Executive Office, EuroQoL Group EQ.

- [59] Massie BM, O'Connor CM, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Weatherley BD, Cleland JG, Givertz MM, Voors A, DeLucca P, Mansoor GA, Salerno CM, Bloomfield DM, Dittrich HC (2010) *Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure*. N Engl J Med 363: 1419-28.
- [60] O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalan R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Mendez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Cali RM (2011) *Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure*. N Engl J Med 365: 32-43.
- [61] Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C (2007) *Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. The EVEREST outcome trial*. JAMA 297: 1319-31.
- [62] Goel MK, Khanna P, Kishore J (2010) *Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate*. Int J Ayurveda Res. (4): 274-8
- [63] Devlin NJ und Krabbe PFM (2013) *The development of new research methods for the valuation of EQ-5D-5L*; Eur J Health Econ.; 14(Suppl 1): 1-3
- [64] Feng Y, Parkin D, Devlin NJ (2012) *Assessing the performance of EQ 5D 5L in the NHS PROMs programme*. OHE Research Paper 12/01. London: Office of Health Economics.
- [65] Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM (2011) *Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system*. J Am Coll Cardiol.; 57: 1375-1382.
- [66] Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado R, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH (2009) *Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device*. N Engl J Med.; 361: 2241-2251.
- [67] Jurmann MJ, Weng Y, Drews T, Pasic M, Hennug E, Hetzer R (2004) *Permanent mechanical circulatory support in patients of advanced age*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 25(4): 610-618
- [68] Siegenthaler MP, Westaby S, Frazier OH, Martin J, Banning A, Robson D, Pepper J, Poole-Wilson P, Beyersdorf F (2005) *Advanced heart failure: feasibility study of long-term continuous axial flow pump support*. European Heart Journal 26 (10), 1031-1038.
- [69] Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Ewald GA, Shelton K, Pasque MK, Moon MR, Damiano RJ, Jr., Moazami N. (2007) *Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support*. Ann Thorac Surg;84(2):515-20.
- [70] Holman WL, Park SJ, Long JW, Weinberg A, Gupta L, Tierney AR, Adamson RM, Watson JD, Raines EP, Couper GS, Pagani FD, Burton NA, Miller LW, Naka Y (2004) Miller LW, Naka Y (2004) *Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial*. J Heart Lung Transplant 23(12), 1359-65.
- [71] Cowger J, Pagani FD, Haft JW, Romano MA, Aaronson KD, Kolia TJ (2010) *The development of aortic insufficiency in left ventricular assist device-supported patients*. Circ Heart Fail. 3(6), 668-74.

- [72] Aggarwal A, Raghuvir R, Eryazici P, Macaluso G, Sharma P, Blair C, Tatoes AJ, Pappas PS, Bhat G (2013) *The development of aortic insufficiency in continuous-flow left ventricular assist device-supported patients*. Ann Thorac Surg. 95(2), 493-8.
- [73] Soleimani B, Haouzi A, Manoskey A, Stephenson ER, El-Banayosy A, Pae WE (2012) *Development of aortic insufficiency in patients supported with continuous flow left ventricular assist devices*. ASAIO J. 58(4), 326-9.
- [74] Suarez J, Patel CB, Felker GM, Becker R, Hernandez AF, Rogers J. (2011) *Mechanisms of Bleeding and Approach to Patients With Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices*; Circ. Heart Fail. 4, 779-784.
- [75] Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, Simon MA, Kay J, Siegenthaler MP, Bhama JK, Bermudez CA, Lockard KL, Winowich S, Kornos RL. (2009) *Incidence and patterns of adverse event onset during the first 60 days after ventricular assist device implantation*. Ann Thorac Surg. 88, 1162-1170.
- [76] Stern DR, Kazam J, Edwards P, Maybaum S, Bello RA, D'Alessandro DA, Goldstein FJ (2010) *Increased incidence of gastrointestinal bleeding following implantation of the HeartMate II LVAD*. J Card Surg. 25, 352-356.
- [77] Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, Gregoric ID, Letsou GV, Kar B, Bogaev RC, Fra-zier OH. (2011) *Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device*. J Heart Lung Transplant. 30, 849-853.
- [78] Dunlay SM, Park SJ, Chandrasekaran K, Choi JM, Pereira NL, Joyce LD, Daly RC, Stulak JM, Kushwaha SS (2013) *Changes in Left Ventricular Ejection Fraction Following Implantation of Left Ventricular Assist Device as Destination Therapy*. J Heart Lung Transplant. 32, S116.
- [79] Koval CE, Thuita L, Moazami N, Mountis M, Blackstone E (2013) *Driveline Infections in a Large Cohort of Continuous Flow Left Ventricular Assist Device (LVAD) Recipients: The Impact of Pseudomonas on Deep Driveline Involvement*, J Heart Lung Transplant 32(4), S83-S84.
- [80] Allen JG, Weiss ES, Schaefer JM, Patel ND, Ullrich SL, Russell SD, Shah AS, Conte JV (2010) *Quality of life and functional status in patients surviving 12 months after left ventricular assist device implantation*. J Heart Lung Transplant 29, 278-85.
- [81] Grady KL, Meyer PM, Mattea A, Dressler D, Ormazabal S, White-Williams C, Chillcott S, Kaan A, Loo A, Todd B, Klemme A, Piccione W, Costanzo MR (2003) *Change in quality of life from before to after discharge following left ventricular assist device implantation*. J Heart Lung Transplant; 22: 322-333.
- [82] Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH (2007) *Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation*. N Engl J Med 357: 885-896.
- [83] Kirklin JK, Naftel DC, Kornos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Ullisney KL, Baldwin JT, Young JB (2010) *Second Intermacs Annual Report: More Than 1000 Primary LVAD Implants*; J Heart Lung Transplant. 29(1) 1-10.
- [84] Hasin T, Marmor Y, Kremers W, Topilsky Y, Severson CJ, Schirger JA, Boilson BA, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP, Edwards BS, Pereira NL, Stulak JM, Joyce L, Daly R, Park SJ, Kushwaha SS (2013) *Readmissions After Implantation of Axial Flow Left Ventricular Assist Device*; J Am Coll Cardiol 61(2) 153-63
- [85] Butler J, Geisberg C, Howser R, Portner PM, Rogers JG, Deng MC, Pierson RN, (2006) *Relationship Between Renal Function and Left Ventricular Assist Device Use*; Annals Thor Surg, 81(5) 1745-1751.

-
- [86] Hasin T, Topilsky Y, Schirger JA (2012) *Changes in renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices*. J Am Coll Cardiol. 59, 26-36.
- [87] Hasin T, Topilsky Y, Schirger J, Li Z, Boilson B, Clavell A, Rodeheer R, Frantz R, Edwards B, Pereira N, Joyce L, Daly R, Park S, Kushwaha S, (2012) *Late decline in renal function following implantation of continuous flow left ventricular assist*. J Am Coll Cardiol. 59(13s1), 1023-1023.
- [88] Slaughter MS (2010) *Long-term continuous flow left ventricular assist device support and end-organ function: prospects for destination therapy*. J Card Surg. 25(4), 490-4.
- [89] Russell SD, Rogers JG, Milano CA, Dyke DB, Pagani FD, Aranda JM, Klodell CT Jr, Boyle AJ, John R, Chen L, Massey HT, Farrar DJ, Conte JV; (2009) *HeartMate II Clinical Investigators. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device*. Circulation. 120(23), 2352-7.
- [90] Holman WL, Kormos RL, Naftel DC, Miller MA, Pagani FD, Blume E, Cleeton T, Koenig SC, Edwards L, Kriklin JK, (2009) *Predictors of Death and Transplant in Patients With a Mechanical Circulatory Support Device: A Multi-institutional Study*, J Heart and Lung Transplant 28(1), 44-50.
- [91] Estep JD, Stainback RF, Little SH, Torre G, Zoghbi WA. (2010) *The Role of Echocardiography and Other Imaging Modalities in Patients With Left Ventricular Assist Devices*; J Am Coll Cardiol. 55(10), 1049-1064.

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Stefan Klotz danken für die Entwicklung und Konkretisierung des Themas, die Möglichkeit der Datenerhebung unter seiner Leitung und die sehr freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Mein Dank gilt auch Frau Jana Peise und Frau Anja Huhn aus der Abteilung für Dokumentation / EDV der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie für die freundliche Hilfe die Aktendurchsicht der nicht digitalisierten Patientendaten zu koordinieren und zu organisieren.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Stierle und Frau Martina Schröder aus der Ambulanz der Herzchirurgie für die Bereitstellung der echokardiografischen Daten.

Außerdem bedanke ich mich sehr herzlich bei meinen Freunden Katharina Katic und Pascal Merks für die Hilfe beim Formatieren und das Korrekturlesen.

A Anhang

A.1 Brief an Patienten zur Befragung zur Lebensqualität mit linksventrikulärem Unterstützungssystem

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben in unserer Klinik ein linksventrikuläres Unterstützungssystem implantiert bekommen.

Im Rahmen einer Studie möchten wir gerne die Lebensqualität mit Ihrem linksventrikulären Unterstützungssystem nach der Implantation überprüfen.

Hierfür bitten wir Sie die beiden beiliegenden Fragebögen zu Ihrem Befinden auszufüllen und in dem Rücksende-Couvert an unsere Klinik zurückzuschicken. Des weiteren bitten wir Sie, bei Teilnahme an dieser Studie, den Aufklärungsbogen zu unterschreiben und mitzuschicken. Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und unentgeltlich und wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck bewilligt (Az: 13-068 vom 22.5.2013). Bei Teilnahme an der Studie würden wir den Fragebogen alle 6 Monate zu Ihnen schicken. Alle Daten hierzu werden anonym ausgewertet.

Diese Studie soll uns helfen, die Lebensqualität am Kunstherzen besser zu erforschen, um u.a. die Verhandlungen mit den Krankenkassen um Kostenübernahme besser führen zu können.

Im Voraus danken wir Ihnen sehr herzlich für ihre Mithilfe. Bei Rückfragen sind wir unter 0451/500-2108 für Sie erreichbar.

Prof. Dr. Stefan Klotz
(Itd. Oberarzt)

Charlotte Weyland
(Doktorandin)

A.2 Fragebogen zur Lebensqualität: EQ-5D-5L

(Gesundheitsfragebogen, Deutsche Version) von Euro Qol Group., 2009

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT/MOBILITÄT

Ich habe keine Probleme herumzugehen

Ich habe leichte Probleme herumzugehen

Ich habe mäßige Probleme herumzugehen

Ich habe große Probleme herumzugehen

Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

FÜR SICH SELBST SORGEN

Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z.B Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

SCHMERZEN/KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden

Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden

Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden

Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden

Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

ANGST/NIEDERGESCHLAGENHEIT

Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert

Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert

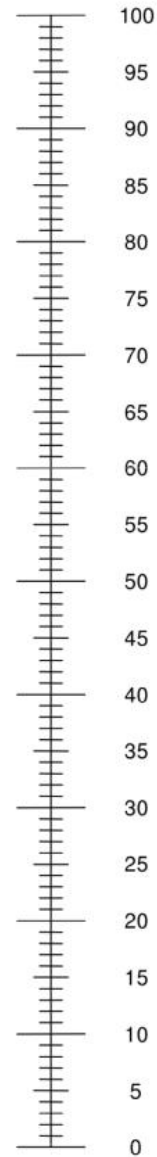
Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert

Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert

Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste Gesundheit, die Sie
sich vorstellen könnenSchlechteste Gesundheit, die
Sie sich vorstellen können

INITIALEN (NAME)	NUMMER	DATUM	NLQ		A
	ERGEBNIS		NÜRNBERGER-LEBENS QUALITÄTS-FRAGEBOGEN		
ANWEISUNG: Sie finden hier eine Reihe von Feststellungen. Bitte entscheiden Sie sich, ob die einzelnen Feststellungen für Sie zutreffen („trifft zu“), teilweise zutreffen („trifft teilweise zu“), kaum zutreffen („trifft kaum zu“) oder nicht zutreffen („trifft nicht zu“) und kreuzen Sie dann das entsprechende Kästchen an. Bitte lassen Sie keine Frage aus und versuchen Sie, sich jeweils für eine der Auswahlmöglichkeiten zu entscheiden.					
1. Ich fühle mich glücklich und zufrieden		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
2. Ich bin ruhig und gelassen		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
3. Ich fühle mich müde und schwach		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
4. Ich habe Schwierigkeiten einzuschlafen		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
5. Es fällt mir schwer, etwas anzufangen		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
6. Ich fühle mich unsicher		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
7. Ich bin bei guter Gesundheit		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
8. Ich spüre Herzklopfen oder Herzjagen		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
9. Mir ist nach Weinen zumute		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
10. Ich bekomme beim Treppensteigen Atemnot		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
11. Ich wache morgens zu früh auf		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
12. Mir wird so schwindelig, dass ich mich hinsetzen muss		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
13. Ich bin beunruhigt, etwas achtlos oder nachlässig zu tun		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
14. Ich habe Streit mit anderen		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
15. Ich wache nach dem Einschlafen wieder auf		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
16. Bestimmte Gedanken, Worte oder Ideen tauchen immer wieder in meinem Kopf auf		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
17. Ich habe Alpträume		trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu

→ Bitte wenden!

18. Ich habe das Gefühl, wertlos zu sein	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
19. Meine Bewegungen und mein Denken sind energielos und verlangsamt	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
20. Ich habe das Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
21. Ich möchte laut schreien oder etwas an die Wand werfen	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
22. Meine Hände sind kälteempfindlich	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
23. Mein Herz schlägt unregelmäßig	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
24. Ich habe körperliche Beschwerden	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
25. Ich wünsche mir mehr Annehmlichkeiten in meinem Leben	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
26. Ich fühle Taubheit oder Kribbeln in den einzelnen Körperteilen	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
27. Ich habe das Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
28. Ich bin bedrückt	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
29. Ich bin rasch erschöpft	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
30. Ich bin leicht reizbar oder verärgerb	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
31. Ich bin recht unternehmungslustig	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
32. Ich hab das Gefühl, dass mir etwas Schlimmes passieren wird	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
33. Ich habe noch ein schönes Stück Leben vor mir	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
34. Ich fühle mich körperlich oft unwohl	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
35. Ich fühle mich morgens matt und unausgeschlafen	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
36. Ich mache mir Sorgen	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
37. Ich fühle mich innerlich leer	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
38. Schmerzen machen mir das Leben schwer	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
39. Ich fühle mich frisch und voller Lebensmut	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Charlotte S. Weyland
Matrikelnummer: 594794
Geburtsdatum/ -ort: 11.05.1990 in Atlanta (USA)
Staatsangehörigkeit: deutsch und amerikanisch

Studium

seit WS 09/10 **Humanmedizin** (Universität zu Lübeck)
2011 Erstes Staatsexamen (Note: 1,5)
Okt. 2014 Schriftliches zweites Staatsexamen (Note: 2)

Famulaturen

März 2012 **Anästhesiologie und Intensivmedizin**
Sana Klinikum Lichtenberg (Berlin)
Sep. 2012 **Experimentelle Dermatologie**, Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein (Lübeck)
März 2013 **Neurologie**, Universitätshospital Zürich (Zürich)
11.8. - 25.8.2013 **Praxis für Gastroenterologie** Dr. Mares, Frankfurt
am Main
26.8. - 9.9.2013 **Praxis für Orthopädie/Unfallchir./Sportmedizin**
Dr. Rümelin, Frankfurt am Main
März 2014 **Viszeral- und Transplantationschirurgie**, Crona-
Kliniken (Tübingen)

Praktisches Jahr

- 18.11.2014 - 8.3.2015** **Chirurgie und interdisziplinäre Notaufnahme**
Eerste River Hospital, University of Cape Town
- 9.3.2015 - 27.6.2015** **Neurologie**, Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
- 29.6.2015 - 21.8.2015** **Innere Medizin** (Kardiologie und
Gastroenterologie) Mount Sinai Hospital & St.
Luke's Hospital, New York City
- 24.8.2015 - 18.10.2015** **Innere Medizin**
Klinik für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Lübeck

Arbeitserfahrung/ Ehrenamtliche Tätigkeiten

- Nov. 2011 - April 2013** Blutentnahmedienst am UKSH
- 2007/2008** Basketball-Schiedsrichterin im Jugendsport
Bereich
- 2010-2012** Mentor für Erstsemester Studenten
- 2010/2011** Hilfswissenschaftler (Tutor in der Anatomie,
Präparierkurs)
Leitung des Hochschulsportkurses „Fußball
- 2012/2013** Damen“
- Seit Mai 2014** Befund-Übersetzerin für „washabich.de“

Zeitraum der Dissertation

- Juni 2013 - Okt. 2013** Erhebung der Daten und Patientenbefragung
zur Lebensqualität
- Aug. 2013 - Juli 2014** Datenauswertung
- ab Jan. 2015** Anfertigung der Dissertation
Die zeitlichen Abstände ergaben sich aufgrund
des parallel abgeschlossenen Studiums der
Humanmedizin.

Lübeck, Oktober 2015