

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH
Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph.D.

Untersuchung des Einflusses einer minimalinvasiven Implantation eines kontinuierlichen mechanischen Herzunterstützungssystems gegenüber einer herkömmlichen Implantation durch Sternotomie auf den Langzeitverlauf

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Chantal Florence Brand
aus Delmenhorst

Hamburg 2018

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.06.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Markus Barten

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Meike Rybzyński

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	8
1.1 Geschichte und Entwicklung der Unterstützungssysteme.....	8
1.1.1 Geräte der ersten Generationen.....	10
1.1.2 Nicht-pulsatile Unterstützungssysteme	12
1.2 Indikationen für die Implantation	15
1.2.1 Patientenkriterien	15
1.2.2 Ziele der Implantation	16
1.3 Studien und Registerdaten.....	18
1.3.1 REMATCH Studie	18
1.3.2 ADVANCE Studie.....	18
1.3.3 ReVOLVE Studie.....	19
1.3.4 ROADMAP Studie	19
1.3.5 INTERMACS.....	20
1.3.6 EUROMACS.....	21
1.4 Operative Zugangswege.....	22
1.5 Fragestellungen	24
2 Patienten und Methoden	25
2.1 Patientendaten	25
2.2 Operation und Zugangswege	26
2.2.1 Implantation per Sternotomie.....	27
2.2.2 Minimalinvasive Implantation.....	27
2.2.3 Temporäre Rechtsherzunterstützung	28
2.2.4 Antikoagulation	29
2.3 Unerwünschte Ereignisse.....	29
2.4 Statistische Auswertung	31
3 Ergebnisse	32
3.1 Patienten	32
3.1.1 Patientenstammdaten.....	32
3.2 Operative Daten	35

3.3	Postoperative Ergebnisse und Überleben	37
3.4	Unerwünschte Ereignisse und Todesursachen	43
4	Diskussion.....	47
4.1	Der operative Zugang	47
4.2	Einzelne Ergebnisse	48
4.2.1	INTERMACS Profile	49
4.2.2	Operative Daten	50
4.2.3	Temporäre Rechtsherzunterstützung	51
4.2.4	Postoperative Ergebnisse	53
4.2.5	Unerwünschte Ereignisse	54
4.2.6	Todesursachen	58
4.3	Limitationen.....	60
4.4	Ausblick	60
4.5	Schlussfolgerung.....	62
5	Zusammenfassung	63
6	Summary	64
7	Literaturverzeichnis	65
8	Abbildungsverzeichnis.....	71
9	Tabellenverzeichnis.....	72
10	Danksagung	73
11	Lebenslauf	74
12	Eidesstattliche Versicherung	75

Abkürzungsverzeichnis

BTC	Bridge to Candidacy (Überbrückung bis zur Eignung als Transplantationskandidat)
BTD	Bridge to Decision (Überbrückung bis zur Entscheidung)
BTR	Bridge to Recovery (Überbrückung bis zur kardialen Erholung)
BTT	Bridge to Transplantation (Überbrückung bis zur Transplantation)
CI	kardialer Index
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
DT	Destination Therapy (Terminale Therapie)
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EUROMACS	European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (europäisches Register für mechanische Herzkreislaufunterstützung)
FDA	Food and Drug Administration (Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FREE-D System	Free-range Resonant Electrical Energy Delivery system (drahtloses, elektrisches Energietransfersystem)
GI	gastrointestinal
HVAD®	HeartWare® Ventricular Assist Device (HeartWare® Unterstützungssystem)
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICR	Intercostalraum
INR	International Normalized Ratio (internationale normalisierte Ratio)
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (Register für mechanische Herzkreislaufunterstützung)
ISHLT	The International Society for Heart and Lung Transplantation (Internationale Vereinigung für Herz- und Lungentransplantation)
IVAD™	Implantable Ventricular Assist Device (implantierbares ventrikuläres Unterstützungssystem)
LT	laterale Thorakotomie
LVAD	Left Ventricular Assist Device (linksventrikuläres Herzunterstützungssystem)
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
PCWP	pulmonalkapillärer Wedge-Druck

Abkürzungsverzeichnis

PVAD™	Paracorporeal Ventricular Assist Device (parakorporales ventrikuläres Unterstützungssystem)
REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (randomisierte Studie zur Evaluation mechanischer Unterstützungssysteme als Therapie bei Herzversagen)
ReVOLVE	Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System (Register zur Evaluation des HeartWare Unterstützungssystems)
RPM	Runden pro Minute
RVAD	Right Ventricular Assist Device (rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem)
STX	Sternotomie
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TET	transkutaner Energietransfer
tRVAD	Temporary Right Ventricular Assist Device (temporäres rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem)

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz steht an dritter Stelle der häufigsten Todesursachen in Deutschland (Statistisches Bundesamt Destatis 2018). Eine gute Therapie dieser Erkrankung ist daher besonders wichtig. In dieser Arbeit wird eine Möglichkeit der chirurgischen Behandlung der Herzinsuffizienz genauer untersucht und zwei unterschiedliche Herangehensweisen dieser Behandlung miteinander verglichen.

Für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, bei der alle medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft sind, stellen die orthotope Herztransplantation oder die mechanische Herzunterstützung die einzigen Therapiemöglichkeiten dar (Ponikowski et al. 2016). Aufgrund der seit Langem bestehenden großen Diskrepanz zwischen der geringen Anzahl an Spendern und vielen potenziellen Empfängern wird zunehmend auf Herzunterstützungssysteme als Alternative oder als Überbrückung bis zur Herztransplantation ausgewichen. Bei diesen Systemen wird das insuffiziente Herz durch eine Pumpe unterstützt. Eine solche Pumpe, die im Thorax implantiert wird, erhält mithilfe von Einfluss- und Ausflusskanülen Blut aus dem Kreislauf und pumpt dieses mit einer bestimmten Stärke und Geschwindigkeit wieder in den Kreislauf zurück (Grübler 2011).

Über 95% der implantierten Pumpen arbeiten heutzutage kontinuierlich, das heißt, es wird kein artifizierter Puls kreiert. Das Überleben der Patienten liegt bei über 80% nach einem Jahr und bei 70% zwei Jahre nach der Implantation (Kirklin et al. 2017).

1.1 Geschichte und Entwicklung der Unterstützungssysteme

In der Geschichte der Herzchirurgie spielten künstliche Unterstützungssysteme schon früh eine Rolle: Die ersten Systeme wurden bereits vor über 40 Jahren entwickelt und angewendet (Norman 1975). Wladimir Demichow wandte in den 1930ern extrakorporale, mechanische Herzunterstützungssysteme bei Hunden an, um sie für einige Stunden am Leben zu halten (Konstantinov 1998). Rund 20 Jahre später begann die Forschung an Kunstherzen. John Heysham Gibbon gelang 1953

die erste erfolgreiche Herzoperation mithilfe einer Herz-Lungen-Maschine in den Vereinigten Staaten, wodurch Operationen am offenen Herzen einfacher und sicherer möglich wurden.

Die erste Implantation eines parakorporalen Herzunterstützungssystems führten 1966 DeBakey und Liotta durch. Die Herzleistung des operierten Patienten erholte sich schnell, sodass das Gerät nach zehn Tagen wieder explantiert werden konnte (Frazier 2000).

Im Jahr 1969 implantierte Cooley schließlich das erste Kunstherz bei einem Patienten, der 64 Stunden später herztransplantiert werden konnte (Cook et al. 2015).

Im Forschungszentrum des Texas Heart Institute wurde 1972 ein pneumatisch-betriebenes, abdominales Linksherzunterstützungssystem entwickelt. Dieses System wendete man bei Patienten mit kardiogenem Schock an (s. **Abbildung 1**). In diesem Institut wurde 1978 erstmalig ein Herzunterstützungssystem für die Überbrückung bis zur Transplantation eingesetzt. Hierdurch konnten sieben Tage überbrückt werden (Frazier 2000).



Abbildung 1: pneumatisch-betriebenes Linksherzunterstützungssystem im Jahr 1972, entwickelt von Dr. J. Norman (Frazier 2000).

1.1.1 Geräte der ersten Generationen

Zu den Geräten der ersten Generation der Herzunterstützungssysteme zählen zum Beispiel das Thoratec® PVAD™ (Paracorporeal Ventricular Assist Device; Thoratec Corp., Pleasanton, Kalifornien, Vereinigte Staaten) und das Thoratec® IVAD™ (Implantable Ventricular Assist Device). Das PVAD™ System arbeitet pneumatisch. Die Pumpe befindet sich außerhalb des Körpers, sodass die extrakorporale Pumpe perkutan durch die Einfluss- und Ausflussprothesen mit dem Herzen verbunden

wird. Das System ist für einen biventrikulären Einsatz mit separater Unterstützung des rechten und linken Ventrikels ausgelegt. Später wurde das Thoratec® IVAD™ entworfen, welches als Pumpe vollständig implantiert werden konnte (Thoratec Corporation 2018).

Die Firma Novacor® entwickelte das Novacor® LVAS (N100 Left Ventricular Assist System, World Heart Inc., Ottawa, Kanada), welches 1984 erstmals erfolgreich in Stanford in Kalifornien implantiert wurde (Portner et al. 1985). Durch technische Fortschritte war es möglich, die Größe des Systems zu verringern: Bis 1993 war eine Konsole in der Größe eines Kühlschranks nötig, um den Controller und die Antriebseinheit unterzubringen. Danach gelang es, die Steuerungseinheit und die Batterien so zu verkleinern, dass sie um einen Gürtel getragen werden konnten. Die Patienten konnten sich so frei bewegen (**Abbildung 2**, Vetter et al. 2003).

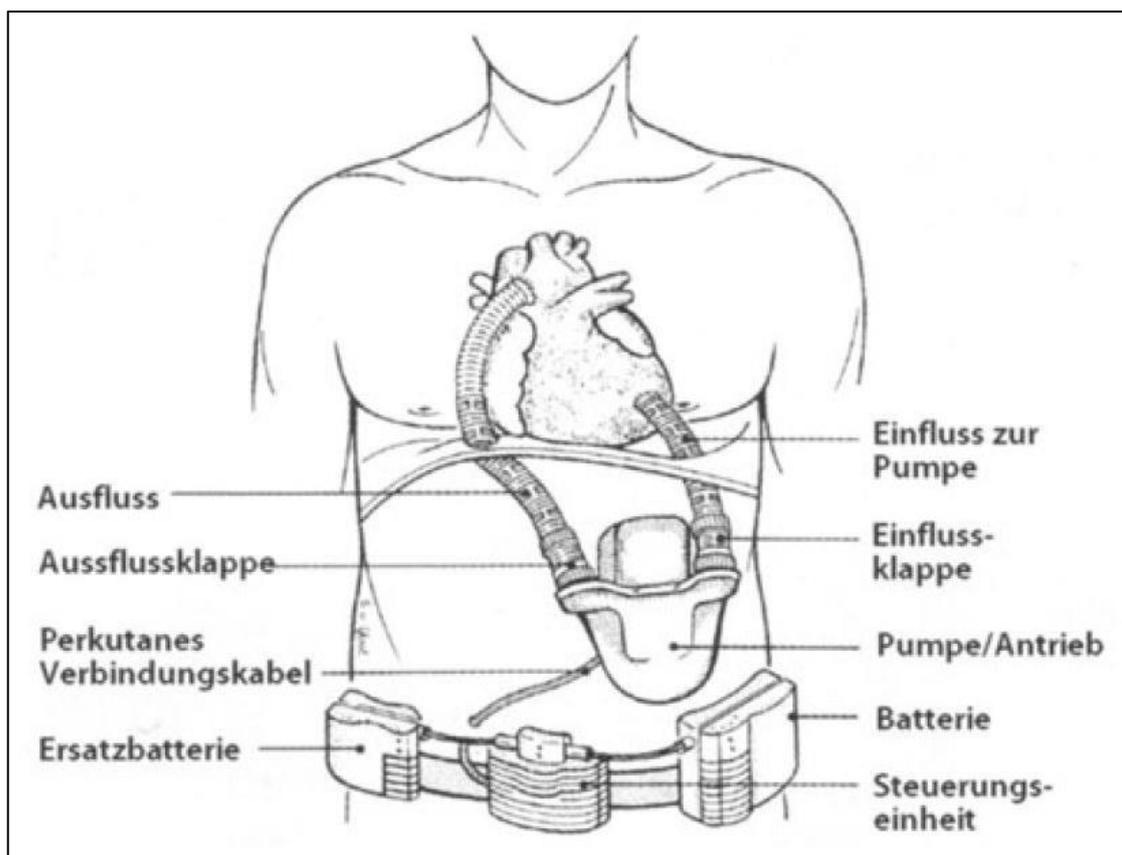


Abbildung 2: Tragbares Novacor® LVAS (Vetter et al. 2003).

Ein weiteres Unterstützungssystem, das Berlin Heart EXCOR® VAD Adult (Berlin Heart GmbH, Berlin, Deutschland), wurde im Jahr 1987 erfolgreich implantiert und

1990 bei einem achtjährigen Kind als „bridge to transplant“-Indikation eingesetzt (Warnecke et al. 1991). Das EXCOR® VAD ist ein pneumatisches, pulsationales Unterstützungssystem, das bei Herzversagen für den linken, den rechten oder für beide Ventrikel eingesetzt werden kann (Hetzer et al. 1992).

Die Firma Thoratec® entwickelte das HeartMate I® System, welches elektronisch betrieben wurde und mit pulsatilem Blutfluss arbeitete (Griffith et al. 2001).

1.1.2 Nicht-pulsatile Unterstützungssysteme

Die folgende Generation der Firma Thoratec®, das HeartMate II®, verwendete kontinuierlichen Blutfluss und bekam 2005 die Zulassung auf dem europäischen Markt. In diese Generation der nicht-pulsatilen Systeme reiht sich auch das Jarvik-2000® (Jarvik Heart Inc, New York, Vereinigte Staaten) ein. Die Vorteile von kontinuierlichen Systemen sind die kleinen Pumpen und Antriebskabel sowie eine längere Haltbarkeit. Verschiedene Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass ein kontinuierlicher Blutfluss in einem Unterstützungssystem gleichwertig zu einem pulsatilem Fluss ist (Nativi et al. 2011; Garcia et al. 2008; Feller et al. 2007).

Zur gleichen Zeit kam ebenfalls die HVAD® (HeartWare® Ventricular Assist Device) Pumpe (HeartWare Inc.; Massachusetts, Vereinigte Staaten und anschließend Medtronic Inc.; Minnesota, Vereinigte Staaten) auf den Markt. Das HVAD® System wurde 2006 zum ersten Mal implantiert, 2009 in Europa zugelassen und insgesamt über 10.000-mal implantiert. Die Vorteile des HVAD® sind die geringe Größe - zum Beispiel im Vergleich zum HeartMate II® - und die Tatsache, dass keine präperitoneale Tasche intraoperativ präpariert werden muss, um das System zu platzieren. Die Pumpe wiegt 160 Gramm und hat ein Volumen von 50 ml mit einem Geschwindigkeitsbereich von 1800 – 4000 RPM (Runden pro Minute), sodass bis zu 10 Liter pro Minute gepumpt werden können. Das HVAD® ist mit einer Einflusskanüle und einer Ausflusskanüle von zehn Millimetern Durchmesser aus Polyester ausgestattet. Im Gehäuse befinden sich zwei Motoren, die den Impeller antreiben und für erhöhte Redundanz und damit Sicherheit sorgen (**Abbildung 3**). Der Impeller wird zum einen durch radiale und normale magnetische Kräfte kontaktlos im Gehäuse gehalten, zum anderen entsteht ein Auftrieb durch die

Rotation des Impellers sobald die Pumpe angeschaltet wird. Eine Flüssigkeitsbarriere aus Blut verhindert den direkten Kontakt zwischen dem Impeller und dem vorderen Gehäuse. Ein externer Controller steht über das perkutane Antriebskabel mit der Pumpe in Verbindung (**Abbildung 4**) und kann Daten der letzten 30 Tage speichern, um diese ablesen zu können. Der Controller hat ein Gewicht von ca. 0,36kg. Die zwei externen Batterien wiegen je ca. 0,46kg. Die Batterien können jeweils für bis zu sechs Stunden Energie liefern (LaRose et al. 2010).

Das HVAD[®] System hat 2012 die Zulassung von der FDA (Food and Drug Administration) für eine „bridge to transplant“ Therapie sowie 2017 für die „destination therapy“ erhalten. Diese Zulassungen beruhen auf den Ergebnissen der ADVANCE Studie und der ENDURANCE Studie (Aaronson et al. 2012; Milano et al. 2018).



Abbildung 3. Blick auf die geöffnete HVAD[®] Pumpe mit dem innen liegenden Impeller. Zwischen dem Impeller und dem Gehäuse besteht kein Kontakt, da bei Betrieb kontinuierlich Blut im Zwischenraum fließt (HeartWare 2018).

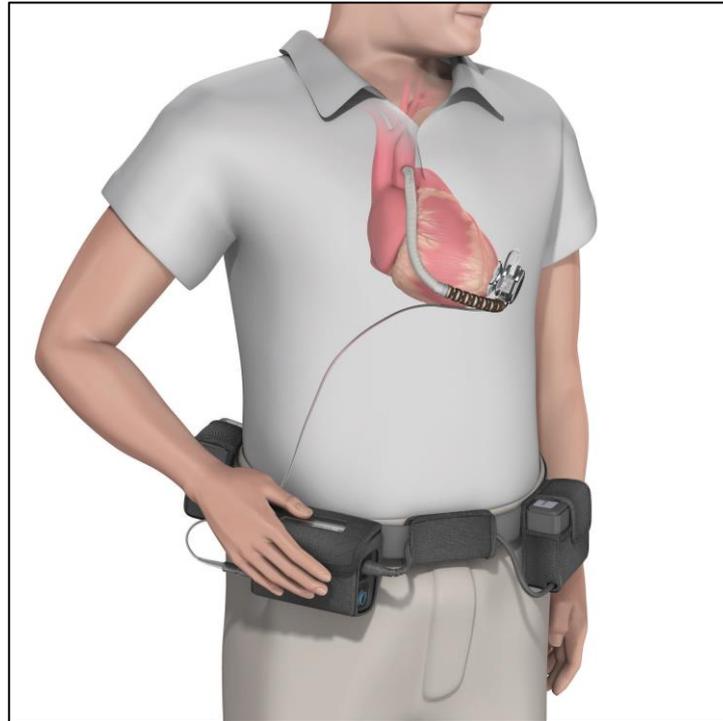


Abbildung 4. Darstellung des implantierten HVAD® Systems. Das Antriebskabel wird im linken Unterbauch perkutan ausgeleitet und ist mit dem externen Controller und den Batterien verbunden. Der Controller und die Batterien werden in einer Gürteltasche getragen (ebd.).

Eines der neuesten zugelassenen Geräte ist das HeartMate 3® (St. Jude Medical, Minnesota, Vereinigte Staaten und anschließend Abbott Laboratories, Illinois, Vereinigte Staaten), welches im Oktober 2015 die europäische Zulassung erhielt. Aufbauend auf der partiellen magnetischen Pumpentechnologie des HVAD® arbeitet das HeartMate 3® mit einer Pumpentechnik, um Pumpenthrombosen und eine Schädigung des Blutes zu vermeiden. Die Pumpentechnik ist vollständig magnetisch gelagert und bringt den Rotor des Systems magnetisch zum „Schweben“ (Full MagLev™, „fully magnetically-levitated“). Das HeartMate 3® arbeitet mit Geschwindigkeiten von 3.000 – 9.000 RPM und erzeugt durch Geschwindigkeitsveränderungen und Druckänderungen einen künstlichen Pulsschlag: Die Geschwindigkeit wird alle zwei Sekunden für 0,15 Sekunden um 2.000 RPM gesenkt, danach für 0,2 Sekunden um 4.000 RPM gesteigert und danach wieder auf die voreingestellte Geschwindigkeit gebracht (Bourque et al. 2016).

1.2 Indikationen für die Implantation

Bei terminaler Herzinsuffizienz stellt die mechanische Herzunterstützung mittlerweile eine etablierte Therapieoption dar und ist Teil der in der Nationalen Versorgungsleitlinie sowie den „European Society of Cardiology Guidelines“ empfohlenen Behandlungsstrategie (Ponikowski et al. 2016; Bundesärztekammer et al. 2017).

Bereits 2001 belegte die „REMATCH“ Studie („Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure“), dass die Behandlung der Herzinsuffizienz mit einem Linksherzunterstützungssystem der damals besten medizinischen Therapie – bestehend aus Medikamenten zur Verbesserung der Organperfusion und Linderung von Symptomen – überlegen war: Patienten, die mit einem Unterstützungssystem behandelt wurden, hatten eine signifikant höhere Überlebenschance im Vergleich zu Patienten, die eine optimale medikamentöse Therapie erhielten (Rose et al. 2001). Im Folgenden werden die aktuell gültigen Indikationen für eine Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems sowie die Ziele der Implantation erläutert.

1.2.1 Patientenkriterien

Eine Indikation zur Implantation eines Unterstützungssystems wird bei Patienten in der terminalen Phase einer Herzinsuffizienz gestellt, unabhängig davon, ob der Patient für eine Herztransplantation geeignet ist oder nicht.

Die Kriterien zur Implantation sind mindestens zwei der folgenden, über mehr als zwei Monate persistierenden Symptome, die trotz bestmöglicher medikamentöser Therapie und Behandlung mit einem CRT (kardiale Resynchronisationstherapie) oder ICD (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) bestehen (Bundesärztekammer et al. 2017):

- LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) $<25\%$ und maximale Sauerstoffaufnahme <12 ml/kg/min
- mehr als drei Krankenhausaufnahmen innerhalb des letzten Jahres ohne auslösendes Ereignis
- Gabe von intravenösen Inotropika erforderlich
- Endorgan-Dysfunktion aufgrund verminderter Perfusion, ohne gleichzeitige Anzeichen eines verminderten ventrikulären Füllungsdruckes (PCWP [pulmonalkapillärer Wedge-Druck] ≥ 20 mmHg, systolischer Blutdruck $<80-90$ mmHg, CI [kardialer Index] <2 l/min/m²)
- Keine schwere Rechtsherzinsuffizienz und keine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz

1.2.2 Ziele der Implantation

Des Weiteren gibt es unterschiedliche Ziele, die mit der Implantation eines Herzunterstützungssystems verfolgt werden (Ponikowski et al. 2016):

Es wird die temporäre (1a) von der permanenten (2a-d) Herzunterstützung unterschieden.

1a: BTB („Bridge to decision“)

Zu der temporären Herzunterstützung zählt die „bridge to decision“ Therapie. Hierbei wird eine kurzfristige Herzkreislaufunterstützung, beispielweise in Form einer ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung), implantiert. Häufig führen Notfälle wie ein kardiogener Schock zu dieser Situation. Nachdem der Patient hämodynamisch stabilisiert wurde, kann das weitere Vorgehen analysiert und zum Beispiel eine langfristige mechanische Kreislaufunterstützung oder eine Transplantation evaluiert werden.

Für andere Ziele wird in der Regel eine längerfristige Unterstützung verwendet, sodass in diesen Fällen die Implantation eines LVADs (linksventrikuläres Herzunterstützungssystem) erfolgt.

2a: BTC („Bridge to candidacy“)

Wenn eine Kontraindikation gegen eine Herztransplantation – wie beispielsweise eine postkapilläre pulmonale Hypertonie – besteht, kann der Patient durch die Implantation eines LVADs wieder transplantabel gemacht werden, weil der pulmonale Druck durch die dauerhafte Entlastung des linken Ventrikels gesenkt wird.

2b: BTR („Bridge to recovery“)

In diesem Fall wird der Patient mit einem Unterstützungssystem versorgt in der Annahme, das Gerät nach ausreichender Erholung der kardialen Funktion wieder explantieren zu können. Es wird unter anderem von einem „Remodeling“ Prozess des Myokards ausgegangen (Jakovljevic et al. 2017).

Um die Wahrscheinlichkeit abschätzen zu können, dass sich die Herzfunktion verbessert, wurde der I-CARS Score („INTERMACS Cardiac Recovery Score“) erstellt. Eine hohe Wahrscheinlichkeit der Besserung besteht bei Einhaltung folgender Kriterien:

Patientenalter unter 50 Jahren, nichtischämische Kardiomyopathie, kardiale Erkrankung besteht seit höchstens zwei Jahren, kein implantierter ICD, Kreatinin Wert $\leq 1,2$ mg/dL und LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Diameter) $\leq 6,5$ cm (Wever-Pinzon et al. 2016).

2c: BTT („Bridge to transplant“)

Hier ist das Ziel, einen Patienten während seiner Wartezeit auf eine Herztransplantation stabil zu halten. Der Patient wird hämodynamisch hinreichend unterstützt, um eine ausreichende Funktion der anderen Organe zu ermöglichen.

2d: DT („Destination therapy“)

Für einen Patienten, der sich nicht für eine Herztransplantation eignet, könnte eine mechanische Kreislaufunterstützung die endgültige Therapie und damit eine Alternative zur Transplantation sein. Sie ermöglicht dem Patienten eine längere Überlebenszeit und eine bessere Lebensqualität als im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie. Kontraindikationen für eine Herztransplantation sind unter anderem ein maligner Tumor, ein zu hohes Lebensalter, schwere Organerkrankungen oder eine Alkohol-, Zigaretten- oder andere Drogenabhängigkeit (de Jonge et al. 2008).

1.3 Studien und Registerdaten

Im Folgenden werden die wichtigsten Studien zu Linksherzunterstützungssystemen beschrieben. Diese befassen sich mit der Zulassung von LVADs als Therapieoption bei terminaler Herzinsuffizienz und insbesondere dem HVAD® System. Außerdem werden das internationale sowie das europäische Register für mechanische Herzkreislaufunterstützung vorgestellt.

1.3.1 REMATCH Studie

Eine der ersten wichtigen Studien zur Untersuchung des langfristigen Einsatzes eines Unterstützungssystems als Therapie bei Herzinsuffizienz ist die REMATCH Studie aus dem Jahr 2001 (Rose et al. 2001). In dieser randomisierten Studie wurden Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz entweder medikamentös oder mit einem Unterstützungssystem behandelt. Im Vergleich zu den Patienten, die eine optimale medikamentöse Therapie erhielten, war die Mortalität im ersten Jahr signifikant geringer für die Patienten, die ein Unterstützungssystem erhielten. Für das zweite Jahr nach der Behandlung galt dies jedoch nicht.

1.3.2 ADVANCE Studie

In der ADVANCE „bridge to transplant“ Studie wurden 140 Patienten mit Herzinsuffizienz zwischen 2008 und 2010 mit einem HVAD® Gerät behandelt und für 180 Tage oder bis zur Transplantation, bis zur Explantation oder bis zum Tod begleitet (Aaronson et al. 2012). Die Kohorte wurde mit einer Kontrollgruppe

bestehend aus 499 Patienten verglichen. Die Kontrollgruppe war im INTERMACS (“Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support”) Register erfasst und erhielt ein anderes Herzunterstützungssystem. Die Überlebenschancen nach 180 Tagen lag bei 94% in der Studiengruppe und bei 90% in der Kontrollgruppe bzw. bei 86% und 85% nach einem Jahr. Die Studie belegte, dass die HVAD[®] Pumpe anderen Herzunterstützungssystemen nicht unterlegen ist. Als Folge dieser Studie erhielt HVAD[®] im November 2012 die Zulassung durch die FDA.

1.3.3 ReVOLVE Studie

Im Jahr 2014 erschien die ReVOLVE Studie (“Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System”). Diese stützt sich auf ein Register, das nach der Zulassung des HVAD[®] im europäischen Raum entstanden ist. Ziel der Studie war es, weiterhin Daten aus Europa und Australien zu sammeln (Strueber et al. 2014). In der prospektiven Multicenterstudie wurden zwischen 2009 und 2012 254 Patienten, die eine HVAD[®]-Implantation erhielten, erfasst. Die Überlebenschancen lag bei 87% nach sechs Monaten, bei 85% nach zwölf Monaten, bei 79% nach zwei Jahren und bei 73% nach drei Jahren. Hierdurch konnte eine sehr geringe Mortalität mit realen Daten belegt werden.

1.3.4 ROADMAP Studie

Eine weitere wichtige Studie in den letzten Jahren war die ROADMAP Studie von 2015 (Estep et al. 2015). In dieser Untersuchung wurden Patienten, die keine intravenösen Inotropika benötigten, untersucht. Ein Teil der Patienten wurde mit einer optimierten medikamentösen Therapie behandelt, ein anderer Teil erhielt das HeartMate II[®] Unterstützungssystem. Im Ergebnis profitierte die Gruppe, die mit einem LVAD behandelt wurde, von einem signifikanten Überlebensvorteil (80% vs. 63% Ein-Jahres-Überlebenschancen). Darüber hinaus verbesserten sich die Lebensqualität und Depressionen bei der Therapie mit dem Unterstützungssystem im Vergleich signifikant. Durch diese Studie konnte erstmalig die Anwendung von LVADs als Therapie bei Patienten, die nicht katecholaminabhängig waren, unterstützt werden.

1.3.5 INTERMACS

Das Register für mechanische Herzkreislaufunterstützung INTERMACS definiert sieben Profile, nach denen Patienten mit Herzinsuffizienz anhand der klinischen Symptomatik eingeteilt werden können. Die empfohlene Art der mechanischen Kreislaufunterstützung und die Überlebenschancen unter LVAD-Therapie unterscheiden sich abhängig vom INTERMACS Profil. Die einzelnen Profile werden in folgender Übersichtstabelle dargestellt (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Beschreibung der INTERMACS Profile.

Profil	Beschreibung	Empfohlene Unterstützung	1-Jahres-Überleben mit LVAD
1	Kritischer kardiogener Schock, hämodynamisch instabil trotz hoher Dosen Katecholamine	ECLS (Extrakorporale Langzeitunterstützung), ECMO	52,6%
2	Zunehmende Verschlechterung der Hämodynamik unter Katecholamintherapie	ECLS, ECMO, LVAD	63,1%
3	Stabil aber abhängig von Inotropika zur Aufrechterhaltung der Hämodynamik	LVAD	78,4%
4	Symptomatisch in Ruhe, Pause der Inotropikatherapie möglich	LVAD	78,7%
5	Asymptomatisch in Ruhe, keine körperlichen Aktivitäten möglich	LVAD	93%
6	Asymptomatisch in Ruhe, leichte Aktivitäten möglich, dabei jedoch schnelle Ermüdung	LVAD als Option	-
7	Leichte Belastungen toleriert, Platzhalter für zukünftige Evaluation	Diskussion LVAD als Option	-

Im jährlichen INTERMACS Report werden Ergebnisse aller weltweit gemeldeten Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung publiziert. Der achte Report aus 2017 berichtet über die ersten zehn Jahre seit Beginn des INTERMACS Registers ab 2006 (Kirklin et al. 2017). Zum Zeitpunkt des letzten Berichtes waren über 22.000 Patienten Teil der Datenbank und mehr als 95% der Patienten wurde eine Unterstützungspumpe mit kontinuierlichem Fluss implantiert. Die zwischen 2008 und 2016 implantierten Patienten verteilten sich wie folgt auf die INTERMACS Profile: 15% in Profil 1, 37% in Profil 2, 32% in Profil 3, 13% in Profil 4.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Implantation seit 2008 lag bei 81% nach zwölf Monaten und bei 70% nach 24 Monaten. Als wichtigste Todesursachen in den ersten Monaten werden Multiorganversagen, Rechtsherzversagen und Schlaganfälle genannt. Ab sechs Monaten nach der Implantation sind Schlaganfälle die Haupttodesursache.

1.3.6 EUROMACS

Das Europäische Register für Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung EUROMACS (European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support) sammelt Daten über die Langzeitanwendung mechanischer Unterstützungssysteme im europäischen Raum und veröffentlicht jährlich einen wissenschaftlichen Report. Im aktuellen Report von 2017 sind 52 Krankenhäuser und über 2600 Patienten registriert. Zum Zeitpunkt der Implantation befanden sich die Patienten zu folgenden Anteilen in den unterschiedlichen INTERMACS Profilen:

14% in Profil 1, 30% in Profil 2, 25% in Profil 3, 16% in Profil 4.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr lag bei 69% und nach zwei Jahren bei 55%. Die häufigsten Todesursachen waren Infektionen und Multiorganversagen.

1.4 Operative Zugangswege

Der meistgewählte Zugang zum offenen Herzen für eine LVAD-Implantation ist traditionell die mediane Sternotomie. Doch in den letzten Jahren verbreitete sich zunehmend die minimalinvasive Technik, bei der das Sternum nur partiell oder gar nicht eröffnet wird.

Die Vorteile einer minimalinvasiven Strategie in der Herzchirurgie sind weniger Komplikationen wie zum Beispiel Infektionen, eine geringere Menge an benötigten Bluttransfusionen, eine verkürzte Verweildauer im Krankenhaus, eine frühere physische Erholung, geringere postoperative Schmerzen und ein kosmetisch ansprechenderes Ergebnis (Glauber et al. 2015; Rodriguez und Ruel 2016; Langer und Argenziano 2016). Besonders die Implantation über eine laterale Thorakotomie eignet sich, um Komplikationen zu minimieren. Diese treten gehäuft bei einer Reoperation nach medianer Sternotomie auf. Daher könnte dieses Vorgehen geeignet sein für Patienten, die mit einem LVAD auf eine zukünftige Herztransplantation warten. Der technische Fortschritt, der zur Miniaturisierung der Pumpen geführt hat, macht diesen Zugangsweg möglich.

Eine Technik der minimalinvasiven Implantation eines HVAD® Unterstützungssystems wurde 2015 von Rojas et al. beschrieben. Nach dieser Technik wird nur der obere Teil des Sternums durchtrennt, sodass das Perikard beinahe komplett intakt bleibt und der rechte Ventrikel weniger Stress ausgesetzt wird. Daneben ist eine anterolaterale, linke Thorakotomie in Höhe der Herzspitze erforderlich, um die Pumpe dort zu implantieren. Über die obere Hemisternotomie wird die Ausflussprothese an die aufsteigende Aorta anastomosiert. Die Inzisionen sind schematisch in **Abbildung 5a** dargestellt.

Eine Variante dieser Technik wird in unserer Klinik durchgeführt (Deuse und Reichenspurner 2014a). Hier wird eine linksseitige Thorakotomie in Höhe des fünften ICR (Intercostalraum) zusammen mit einer parasternalen, anterioren Thorakotomie im zweiten ICR durchgeführt. Somit wird eine Durchtrennung und Präparation des Sternums komplett vermieden. Dies ist insbesondere für BTT-

Kandidaten interessant, weil bei einer zukünftigen Herztransplantation eine volle Sternotomie durchgeführt wird. Eine Re-Sternotomie ist technisch anspruchsvoll und mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen verbunden. Dieses Problem wird durch eine minimalinvasive Implantation des Unterstützungssystems umgangen. Die in unserer Klinik ausgeführte Technik wird weiter unten detailliert beschrieben. **Abbildung 5b** stellt die in dieser Technik gewählten Inzisionen dar.

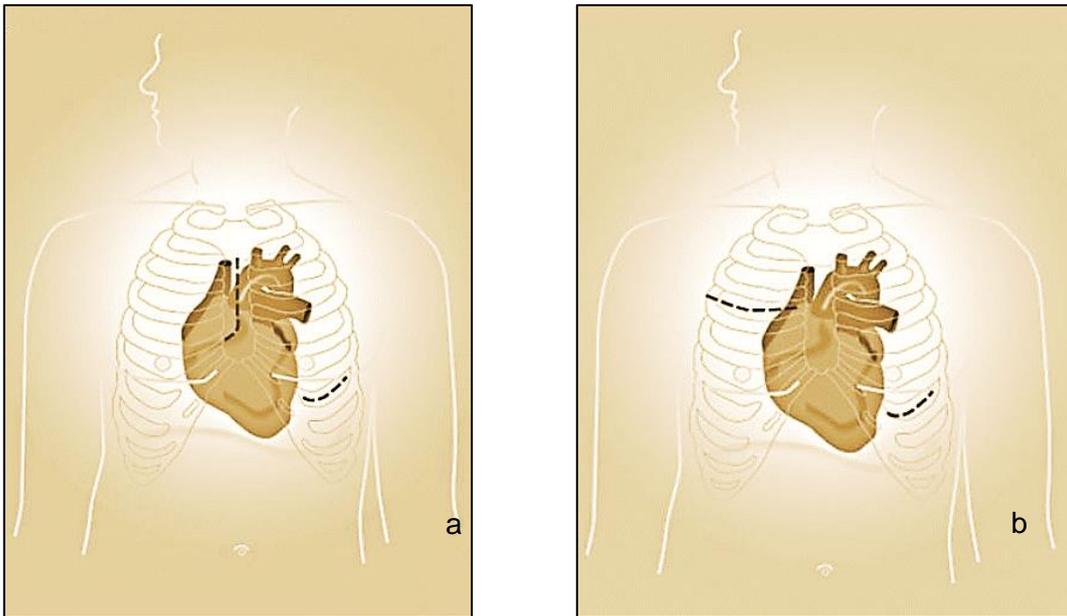


Abbildung 5a und 5b. 5a: Hemisternotomie in Kombination mit einer anterolateralen Thorakotomie (Rojas et al. 2015). 5b: Bilaterale Thorakotomie anterolateral apikal sowie parasternal rechtsseitig. (Deuse und Reichenspurner 2014a). Abbildungen geändert.

1.5 Fragestellungen

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die medizinischen Ergebnisse nach Implantation eines HVAD® Linksherzunterstützungssystems via Sternotomie versus via lateraler Thorakotomie zu vergleichen. Dabei werden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Wie ist die jeweilige Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Studiengruppen im Beobachtungszeitraum über zwei Jahre?
2. Welche Unterschiede gibt es zwischen beiden Gruppen hinsichtlich postoperativer Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen?
3. Wie viele Patienten der beiden Studiengruppen befanden sich am Ende der Beobachtung noch am Herzunterstützungssystem, in wie vielen Fällen konnte das LVAD explantiert werden und wie viele Patienten wurden transplantiert?
4. Wie waren die Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Rechtsherzfunktion und besteht eine größere Notwendigkeit für den Einbau einer zusätzlichen Rechtsherzunterstützung in einer der Gruppen?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientendaten

Grundlage für die Studie sind die Daten von Patienten, die zwischen Januar 2010 und Mai 2015 in unserem Institut ein univentrikuläres HVAD[®] System mit kontinuierlichem Fluss implantiert bekamen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die jünger als 18 Jahre waren, eine Implantation biventrikulärer LVAD Systeme oder LVAD Systeme anderer Hersteller erhielten, um ein einheitliches Patientenklintel zu haben. Insgesamt wurden 70 Patienten mit einer postoperativen Überlebenszeit von mindestens 48 Stunden eingeschlossen und für jeweils zwei Jahre verfolgt. Die Nachbeobachtungen erfolgten durch regelmäßige Wiedereinbestellungen der Patienten zur Verlaufskontrolle in die Ambulanz oder durch standardisierte Telefon-Interviews. Dabei bildeten die Patienten zwei Gruppen abhängig von dem gewählten operativen Zugangsweg, welcher durch Sternotomie oder linksseitige Thorakotomie erfolgte. Der Zugriff auf die Patientendaten erfolgte über unsere elektronischen Patientenakten (Cerner Corporation, North Kansas City, Missouri, Vereinigte Staaten).

Des Weiteren wurden prä-, peri- und postoperative Daten zusammengetragen. Als präoperative Daten wurden der demographische Hintergrund der Patienten erfasst, das Ausmaß an Herzinsuffizienz wie vom INTERMACS Register beschrieben (Stevenson et al. 2009), Blutwerte, die Ätiologie der Herzerkrankung, die Indikation für eine LVAD Implantation, die Einteilung der Herzinsuffizienz nach der NYHA (New York Heart Association) Klassifikation, Daten aus Untersuchungen mit dem Swan-Ganz Rechtsherzkatheter, Daten aus echokardiographischen Untersuchungen, Vorerkrankungen, Medikamente und bereits implantierte mechanische Geräte.

Zu den aufgenommenen Vorerkrankungen zählt unter anderem die schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion. Sie wurde definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien:

- zentralvenöser Druck >16 mmHg
- Vena cava inferior ist dilatiert ohne inspiratorische Veränderung
- CI <2,5 l/min/m²
- Abhängigkeit von Stickstoffmonoxid
- inotrope Therapie für mindestens 14 Tage

Eine pulmonale Hypertonie wurde definiert als ein mittlerer pulmonalarterieller Druck >25 mmHg.

Weiterhin wurden präoperative, mechanische Kreislaufunterstützungssysteme wie die ECMO erfasst, wenn diese Unterstützung bis zur LVAD-Implantation andauerte oder das Ende der Unterstützung weniger als 30 Tage vor der LVAD-Implantation lag.

Perioperative Werte beschreiben den operativen Zugangsweg, die Wahl der Kanülierungsstellen, die durchschnittliche Operationszeit, weitere zeitgleich implantierte Aggregate, die Parameter der LVAD Pumpe, gleichzeitig durchgeführte Operationen, die Dauer der künstlichen Beatmung – welche weiterhin gezählt wurde, wenn der Patient innerhalb von 24 Stunden reintubiert wurde – und die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus.

2.2 Operation und Zugangswege

Bei allen Operationen der Studie wurde eine HVAD[®] Pumpe implantiert. Diese wurde in Normothermie unter kardiopulmonalem Bypass eingebaut - entweder durch zentrale aortokavale Kanülierung oder durch periphere Kanülierung der Vena femoralis plus auf arterieller Seite der Arteria femoralis, der Aorta oder der Pulmonalarterie. Die Operationen wurden hauptsächlich von zwei erfahrenen Chirurgen aus unserem Zentrum durchgeführt.

Patienten wurden für die minimalinvasive Technik ausgewählt, wenn die Lungenfunktion ausreichend gut war und keine zusätzlichen Eingriffe, so wie zum Beispiel eine Klappenrekonstruktion oder der Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes, gleichzeitig stattfinden sollten. Patienten der BTT-Gruppe mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer weiteren zukünftigen Herzoperation wurden ebenfalls eher der minimalinvasiven Technik zugeteilt.

2.2.1 Implantation per Sternotomie

Die Patienten wurden in Rückenlage gelagert und es wurde eine mediane Sternotomie durchgeführt mit vollständiger Durchtrennung des Sternums. Die Präparation wurde bis zur Darstellung des Perikards weitergeführt.

Unabhängig vom Zugangsweg wurde nach Eröffnung des Perikards unter Zuhilfenahme transösophagealer Echokardiographie die Herzspitze identifiziert und leicht luxiert. Der HVAD® Nahring wurde auf der Herzspitze fixiert und der linke Ventrikel mittels Inzision durch die Mitte des Nahringes eröffnet. Das Myokard innerhalb des Nahringes wurde anschließend durch ein Stanzmesser entfernt. Nach der Inspektion des linken Ventrikels und der Entfernung von eventuell vorhandenem thrombotischem Gewebe wurde das Unterstützungssystem eingesetzt und mit einer Schraube am aufgenähten Ring fixiert. Das Antriebskabel wurde subkutan im Unterhautfettgewebe bis zum linken unteren Bauch getunnelt und dort aus der Haut geleitet. Die Ausflussprothese der LVAD Pumpe, der sogenannte Outflow-Graft, wurde mit der Aorta ascendens anastomosiert. Die vollständige Herzunterstützung durch die Pumpe wurde eingeleitet, sobald die restliche Luft aus dem System entfernt wurde und der Patient vollständig vom kardiopulmonalen Bypass gelöst wurde.

2.2.2 Minimalinvasive Implantation

Der minimalinvasive Zugang über eine linksseitige laterale Thorakotomie wurde in der von Deuse und Reichenspurner 2014 beschriebenen Technik durchgeführt.

Zur Anlage des kardiopulmonalen Bypasses wurden die Arteria und Vena femoralis als Kanülierungsorte ausgewählt und der Zugang zu den Leistengefäßen durch möglichst kleine Inzisionen dargestellt. Für den minimalinvasiven Zugang zum Herzen wurde eine ca. acht Zentimeter lange Inzision im fünften linken ICR

durchgeführt und zur weiteren Präparation ein Retraktor eingesetzt. Das Perikard wurde im Folgenden eröffnet und durch Haltefäden offengehalten. Vor Eröffnung der Herzkammern wurde das Herz mithilfe der Bypass-Maschine entleert. Die Identifizierung der Herzspitze und das Aufnähen des HVAD® Nahtrings erfolgten in gleicher Weise wie oben in der offenen Technik beschrieben. Dabei sollte die Schraube des Rings für einen guten Zugang schließlich nach lateral zeigen. Mit der bereits erläuterten Technik wurde die Herzkammer eröffnet und die HVAD® Pumpe eingesetzt, um sie anschließend im Nahtring zu fixieren. Das Antriebskabel wurde bis in den linken Unterbauch getunnelt und dort ausgeleitet. Eine zweite Inzision von ungefähr fünf Zentimetern Länge wurde im zweiten ICR rechtsseitig parasternal durchgeführt. Auf diese Weise wurde die Aorta ascendens erreicht und die Ausflussprothese intraperikardial von der apikalen Thorakotomie aus nach parasternal gebracht. Danach wurde eine Arterienklemme vorsichtig auf der Aorta positioniert und der Graft an die Aorta anastomosiert.

In Situationen, in denen die Aorta ascendens nicht erreicht oder verwendet werden konnte, griffen die Chirurgen auf die Aorta descendens durch die apikale Thorakotomie zurück. In diesem Fall trennten sie das Ligamentum pulmonale durch, sodass die Ausflussprothese unter dem Hilum pulmonale entlang zur Aorta descendens geführt werden konnte. Mithilfe einer Gefäßklemme wurde die Anastomose vom Graft auf die Aorta descendens durchgeführt.

2.2.3 Temporäre Rechtsherzunterstützung

In Fällen, in denen sich das Abstellen des kardiopulmonalen Bypasses als schwierig erwies oder nur unter hochdosierter Katecholamin- und Inotropikagabe möglich war, wurde ein tRVAD (temporäres rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem) eingerichtet. Die Technik wurde zuvor von Schaefer et al. 2017 beschrieben:

Der Zugang erfolgte hier über den zweiten ICR linksseitig parasternal. Durch diese Inzision wurde das Perikard über dem Pulmonalarterienstamm geöffnet und mit Haltefäden offengehalten. Die Pulmonalarterie wurde vorsichtig von der Aorta frei präpariert, um dann eine Arterienklemme für eine ca. 15mm lange Inzision zu platzieren. Eine zehn Millimeter breite Gefäßprothese wurde als Ausflussprothese verwendet und mit 4-0 Polypropylen-Nähten an die Pulmonalarterie anastomosiert. Das System wurde anschließend entlüftet und die Ausflussprothese durch eine

Punktinzision im sechsten linken ICR nach außen geleitet. Kanüliert wurde die Ausflussprothese mit einer 22-French-großen Aortenkanüle. Die verwendeten Systeme waren: Levitronix CentriMag (Levitronix GmbH, Zürich, Schweiz), Medos Deltastream (Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Deutschland) oder Jostra Rotaflow (Maquet, Wayne, NJ, Vereinigte Staaten). Für die Einflusskanüle wählten die Chirurgen die Vena femoralis (Schaefer et al. 2017).

2.2.4 Antikoagulation

Zur postoperativen Antikoagulation wurde Phenprocoumon und zur Thrombozytenaggregationshemmung Acetylsalicylsäure (100 mg / Tag) verwendet. Phenprocoumon wurde anhand eines Ziel-INR („International Normalized Ratio“) im Bereich von 2,2 – 2,8 dosiert. Die Patienten haben ihren INR-Wert selbstständig kontrolliert. Für den Fall, dass im Labor eine unzureichende Thrombozytenaggregationshemmung festgestellt wurde, bzw. eine sogenannte „Acetylsalicylsäure-Resistenz“, wurde der Patient mit Clopidogrel (75mg / Tag) weiterbehandelt.

Patienten, die nach Hause entlassen wurden, hat man alle drei Monate zu Kontrolluntersuchungen in die Herzinsuffizienz-Ambulanz des Universitären Herzzentrums Hamburg einbestellt.

2.3 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß den Definitionen des INTERMACS Registers erfasst und Infektionen im Zusammenhang mit der LVAD Implantation so dokumentiert, wie von der ISHLT (Internationale Vereinigung für Herz- und Lungentransplantation) beschrieben (Holman et al. 2009).

Die Kategorien unerwünschter Ereignisse umfassten:

Blutung, Herzrhythmusstörung, Perikarderguss, Störung des Unterstützungssystems, Hämolyse, hepatische Funktionsstörung, hypertensives Ereignis, Infektionen, Myokardinfarkt, neurologisches Ereignis, psychiatrisches Ereignis, renale Funktionsstörung, respiratorische Insuffizienz, Rechtsherzversagen,

arterielles thrombembolisches Ereignis, venöses thrombembolisches Ereignis, Wundheilungsstörung und sonstige Ereignisse.

Zusätzlich haben wir den Mesenterialinfarkt als Komplikation definiert.

Infektionen wurden von uns entsprechend der Definitionen der ISHLT weiter aufgeteilt in Unterkategorien, s. **Tabelle 2** (Hannan et al. 2011).

Tabelle 2: Definition von Infektionen bei LVAD-Patienten.

Kategorie	Beschreibung
LVAD-spezifisch	Pumpeninfektion und Infektion der chirurgisch erzeugten Tasche des LVADs <u>Unterkategorie:</u> Infektion des perkutanen Antriebskabels
LVAD-bezogen	Endokarditis, Mediastinitis, Perikarditis, Infektion des Blutkreislaufes, Wundheilungsstörung nach Implantation, Infektion nach Explantation eines LVADs sowie Fisteln mit Bezug zum Unterstützungssystem
nicht-LVAD-bezogen	Atemwegsinfekt, gastrointestinale Infektion, Cholecystitis, Harnwegsinfekt, Clostridium diffizile Infektion

2.4 Statistische Auswertung

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg überprüft und genehmigt. Sie ist unter der Belegnummer 20150602778 auf dem Ethikantrag verzeichnet.

Für die Datenanalyse wurden die SPSS Software (Statistical Package for the Social Sciences; IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0, Armonk, NY, Vereinigte Staaten) sowie das Programm GraphPad Prism 7.0 (GraphPad., San Diego, CA, Vereinigte Staaten) verwendet. Mit diesen Programmen fand die statistische Auswertung der Daten und die Erstellung der Grafiken statt.

Für kontinuierliche Variablen wurden der Mittelwert \pm die Standardabweichung vom Mittelwert angegeben. Verglichen wurden Gruppen von kontinuierlichen Variablen mit dem Zweistichproben-*t*-Test. Kategoriale Variablen wurden als Zahlen oder Prozentwerte angegeben und mithilfe des Chi-Quadrat-Tests oder mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen. Überlebensraten wurden mit dem Kaplan-Meier-Schätzer untersucht und wiedergegeben. Hierbei wurden Patienten zensiert, wenn diese eine Herztransplantation erhielten oder wenn das LVAD System wieder explantiert wurde. Zum Vergleich zweier Gruppen in den Überlebensraten wurde der Log-rank-Test verwendet. Ein *p*-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenstammdaten

Für diese Studie wurden 70 Patienten nach oben genannten Kriterien eingeschlossen, davon wurden 48 Patienten durch eine Sternotomie (STX Gruppe) und 22 Patienten über eine linkslaterale Thorakotomie (LT Gruppe) operiert (**Abbildung 6**). Im Mittel waren die Patienten 59 (STX) und 52 (LT) Jahre alt ($p=0,059$) und 83% bzw. 95% der Patienten waren männlich.

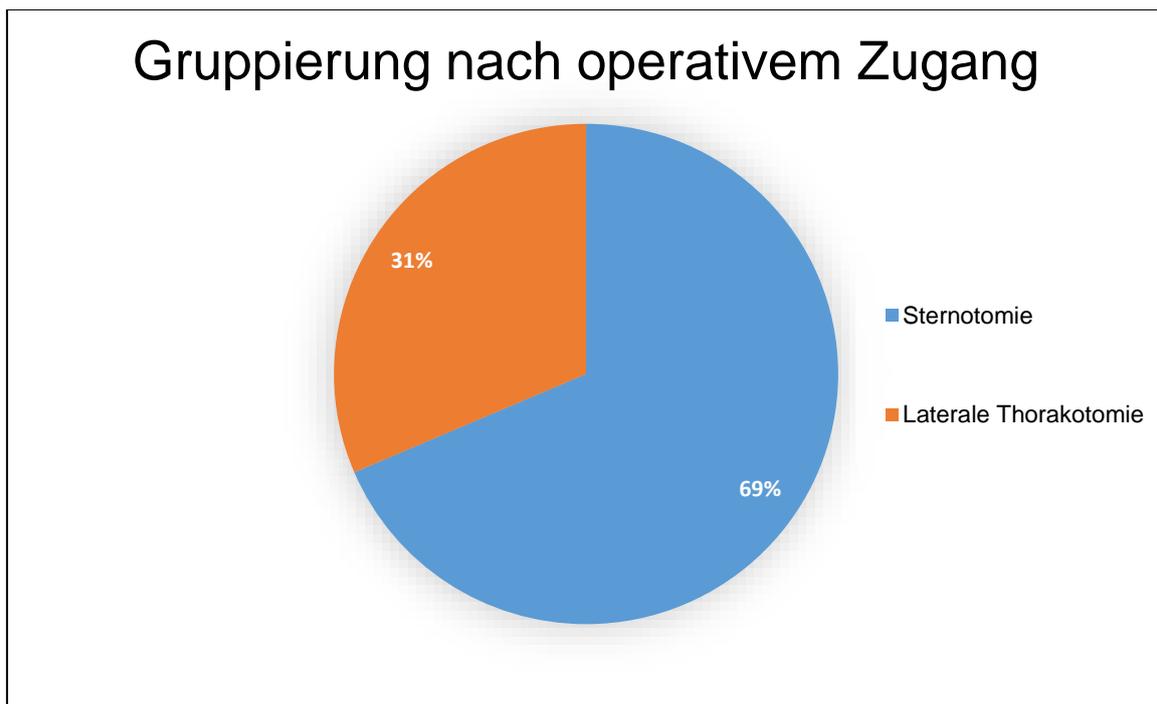


Abbildung 6. Gruppierung der Kohorte nach operativer Zugangstechnik.

Als Grund für das Herzversagen im Vorfeld der Studie wurden folgende Ursachen gefunden:

In der STX-Gruppe war es in 43,7% eine dilatative Kardiomyopathie, in 41,7% eine ischämische Kardiomyopathie, in 8,3% war es die Folge einer Myokarditis, in 2,1%

postoperatives Herzversagen und in 4,2% war eine geringe Auswurfleistung der Grund des Herzversagens (die letzten drei Ätiologien wurden unter „sonstige“ zusammengefasst).

In der LT-Gruppe fand sich zu 54,5% eine dilatative Kardiomyopathie als Ursache des Herzversagens, in 27,3% eine ischämische Kardiomyopathie, in 4,5% fand sich eine Myokarditis, in 9,1% eine toxische Kardiomyopathie und in 4,5% war es die Folge von geringer Auswurfleistung des Herzens (**Tabelle 3**).

Die Indikation zur LVAD Implantation war in beiden Gruppen zu über 40% die Überbrückung bis zur Transplantation. Als endgültige Therapie wurde das System in weniger als ein Drittel der Fälle implantiert (27% LT-Gruppe, 31% STX-Gruppe).

Die INTERMACS Profile 1 (kritischer kardiogener Schock) und 2 (zunehmende Verschlechterung) waren häufiger in der STX-Gruppe vertreten (56% verglichen mit 32% in der LT-Gruppe) und die weniger kritischen Profile 3 (stabil, aber abhängig von Inotropika) und 4 (symptomatisch in Ruhe) kamen vermehrt in der LT-Gruppe vor (68% vs. 44%; $p = 0,074$). Höhere INTERMACS Profile (Profil 5-7) kamen in unserer Kohorte nicht vor. Außerdem wurden alle Patienten unserer Studie der NYHA Klasse III oder IV zugeordnet.

Eine schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion wurde bei der Hälfte der STX-Patienten festgestellt und bestand bei 32% der LT-Patienten ($p=0,12$).

Eine pulmonale Hypertonie wurde in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit präoperativ festgestellt (38-41%).

Daneben wurden an Vorerkrankungen in der LT-Gruppe signifikant häufiger chronische Nierenerkrankungen (50% vs. 22,9%, $p=0,03$) oder GI- (gastrointestinale) Blutungen (22,7% vs. 4,2%, $p=0,01$) berichtet. Klappenerkrankungen von höheren Schweregraden waren insgesamt häufiger in der STX-Gruppe – beispielsweise fanden sich 17 Patienten (35,4%) mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz in der STX-Gruppe verglichen mit drei Patienten (13,6%, $p=0,05$) in der LT-Gruppe.

Insgesamt wurden 13 STX- und zwei LT-Patienten ($p=0,12$) präoperativ beatmet.

Eine Unterstützungstherapie durch eine ECMO erhielten in beiden Gruppen präoperativ zwischen 14% und 17% der Patienten.

Tabelle 3: Stammdaten der Gruppen STX und LT.

	LT, n=22	STX, n=48	p-Wert
Alter (Jahre)	52 ±15	59 ±11	0,06
Männlich	21 (95,4)	40 (83,3)	0,26
Body-Mass-Index (kg/m ²)	25,5 ±3,9	26,8 ±4,4	0,25
INTERMACS Profile			
INTERMACS 1 - 2	7 (31,8)	27 (56,3)	0,07
INTERMACS 3 - 4	15 (68,2)	21 (43,8)	
Kreatinin (mg/dL)	2,0 ±1,0	1,6 ±0,7	0,06
Ätiologie der Herzinsuffizienz			
Dilatative CMP	12 (54,5)	21 (43,7)	0,48
Ischämische CMP	6 (27,3)	20 (41,7)	
sonstige	4 (18,2)	7 (14,6)	
Indikation			
Bridge-to-transplant	9 (40,9)	22 (45,8)	0,34
Destination Therapy	6 (27,3)	15 (31,3)	
Bridge-to-recovery	1 (4,5)	6 (12,5)	
Bridge-to-decision	6 (27,3)	5 (10,4)	
Kardialer Index (l/min/m ²)	2,1 ±0,5	1,8 ±0,5	0,14
Mittlerer PA Druck (mmHg)	29 ±14	32 ±12	0,35
PCWP (mmHg)	25 ±9	25 ±11	0,81
ZVD (mmHg)	11 ±8	12 ±6	0,85
LVEF (%)	19 ±8	23 ±14	0,32
Schwere Rechtsventrikuläre Dysfunktion	7 (31,8)	24 (50,0)	0,12
Pulmonale Hypertension	9 (40,9)	18 (37,5)	0,42
Schlaganfall	4 (18,2)	5 (10,4)	0,22
Gastrointestinale Blutung	5 (22,7)	2 (4,2)	0,01
Herzklappenerkrankung			
Schwere AI	1 (4,5)	5 (10,4)	0,41
Schwere MI	3 (13,6)	17 (35,4)	0,05
Schwere TI	3 (13,6)	7 (15,9)	1
Mechanische Beatmung	2 (9,1)	13 (27,1)	0,12
Mechanische Herzunterstützung			
Intraaortale Ballonpumpe	2 (9,1)	7 (14,6)	0,71
Impella	2 (9,1)	1 (2,1)	0,23
ECMO	3 (13,6)	8 (16,7)	1

In n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; **CMP**=Kardiomyopathie; **PA**=Pulmonalarterie; **PCWP**= pulmonalkapillärer Wedge-Druck; **ZVD**=zentralvenöser Druck; **LVEF**= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **AI**=Aorteninsuffizienz; **MI**=Mitralinsuffizienz; **TI**=Trikuspidalinsuffizienz

3.2 Operative Daten

Im Durchschnitt dauerte eine Operation 329 ± 103 Minuten in der STX-Gruppe und 353 ± 94 Minuten in der LT-Gruppe ($p=0,36$). Die Herz-Lungen-Maschine wurde für jeden Patienten verwendet. In der LT-Gruppe wurden für 16 Patienten die Vena und Arteria femoralis als Kanülierungsstellen gewählt. In den anderen sechs Fällen entschieden sich die Chirurgen für die Aorta als arteriellen Zugang. Patienten aus der Sternotomie-Gruppe wurden in den meisten Fällen zentral aorto-caval kannüliert (85,4%). Sieben STX-Patienten erhielten eine periphere Kanülierung, darunter dreimal Arteria plus Vena femoralis, dreimal Vena femoralis plus Aorta und einmal Vena femoralis plus Arteria pulmonalis. Bei allen LT-Fällen stand die LVAD-Implantation präoperativ bereits fest, wohingegen die Entscheidung zur Implantation bei den STX-Patienten in vier Fällen intraoperativ gefällt wurde. Von diesen vier Patienten fiel die Entscheidung in drei Fällen nach erfolglosem Versuch, den Patienten von der Herz-Lungen-Maschine zu entwöhnen sowie in einem Fall nach plötzlicher hämodynamischer Verschlechterung nach Entfernung der ECMO-Kanülen.

Mit Ausnahme von einer Anastomose auf der Aorta descendens wurde die LVAD-Ausflussprothese bei STX-Patienten in allen Fällen auf die Aorta ascendens anastomosiert, inklusive einer Graft-zu-Graft-Anastomose nach künstlichem Ersatz der Aorta ascendens. In der LT-Gruppe wurden vier Anastomosen auf die Aorta descendens durchgeführt (18,2%), da diese Patienten in der Vergangenheit bereits eine Herzklappen- bzw. aortokoronare Bypass-Operation erhalten hatten.

In **Tabelle 4** ist dargestellt, welche Operationen die Patienten gleichzeitig zur LVAD-Implantation bekommen haben. Diesbezüglich wurde ebenfalls zwischen LT und STX unterschieden und der p-Wert errechnet.

Die häufigsten Operationen, die in derselben Sitzung wie die LVAD-Implantation durchgeführt wurden, waren die tRVAD Implantation sowie Aortenklappen-Operationen.

Sieben STX-Patienten erhielten zeitgleich einen chirurgischen Ersatz der Aortenklappe, inklusive eines Austausches einer zuvor implantierten Aorten-

Prothese. Neun LT-Patienten (41%) und zehn STX-Patienten (21%) erhielten eine temporäre Rechtsherzunterstützung ($p=0,15$). Bei einem STX-Patienten wurde die extrakorporale Rechtsherzunterstützung zusätzlich an einen Oxygenator angeschlossen. Dies erfolgte aufgrund der respiratorischen Schwäche des Patienten. Ein Patient der LT-Gruppe erhielt wegen eines Vorderwandaneurysmas eine chirurgische Wiederherstellung des Ventrikels nach Dor (Dor et al. 2001). In der STX-Gruppe fand ebenfalls eine abgewandelte Dor-Plastik statt, weil der Ventrikel nekrotisch war – der HVAD[®] wurde in diesem Fall in einem Patch eingesetzt.

Weiterhin wurde an „sonstigen“ begleitenden Operationen in der LT-Gruppe eine ICD-Explantation durchgeführt. In der STX-Gruppe fanden folgende begleitende Operationen statt: ein Verschluss eines offenen Foramen ovale, ein Verschluss eines Vorhofseptumdefektes, ein Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes, eine Keilresektion der Lunge sowie ein Austausch eines Schrittmachergerätes.

Tabelle 4: Begleitend durchgeführte Operationen.

Operation	LT, n (%)	STX, n (%)	p-Wert
Aortenklappe (AK)	1 (4,5)	8 (16,7)	0,26
TAVI	1 (4,5)	1 (2,1)	
Chirurgischer AK Ersatz	0	7 (14,6)	
Mitralklappe (MK)	0	3 (6,3)	0,55
MK Ersatz	0	2 (4,2)	
MK Reparatur	0	1 (2,1)	
Trikuspidalklappe (TK)	0	2 (4,2)	1
TK Ersatz	0	2 (4,2)	
Dor-Operation	1 (4,5)	1 (2,1)	0,53
tRVAD	9 (40,9)	10 (21,3)	0,15
sonstige	1 (4,5)	4 (8,3)	1
Anzahl durchgeführter Operationen	12	29	
Anzahl an Patienten	11 of 22 (50)	27 of 48 (56,3)	

In n, (%). **TAVI** = Transkatheter-Aortenklappenimplantation; **tRVAD** = temporäres rechtsventrikuläres Unterstützungssystem

Die Dauer der postoperativen Beatmung betrug 118 ± 395 Minuten in der LT-Gruppe und 153 ± 274 Minuten in der STX-Gruppe ($p=0,67$). In den ersten sieben Tagen nach Implantation wurden $8,4 \pm 9,5$ Einheiten Erythrozytenkonzentrate in der STX-Gruppe und $6,6 \pm 6,3$ Einheiten in der LT-Gruppe transfundiert ($p=0,42$).

Die Patienten verbrachten in beiden Gruppen im Durchschnitt 14 Tage auf der Intensivstation ($13,5 \pm 25,2$ Tage in der LT-Gruppe, $13,5 \pm 16,2$ Tage in der STX-Gruppe) und insgesamt 36 Tage im Krankenhaus.

3.3 Postoperative Ergebnisse und Überleben

Nach zwei Jahren befanden sich noch 41,4% ($n=29$) aller 70 Patienten am Herzunterstützungssystem. Diese Zahl setzt sich aus elf Patienten der LT-Gruppe (50%) und 18 Patienten der STX-Gruppe (38%) zusammen (s. **Tabelle 5**).

Insgesamt konnten innerhalb des Beobachtungszeitraums sechs Patienten (LT-Gruppe: 9,1%, $n=2$; STX-Gruppe: 8,3%, $n=4$) herztransplantiert werden. Alle transplantierten Patienten wurden mit der Indikation BTT operiert, sodass das Ziel einer Transplantation hier für jeden Patienten erreicht werden konnte.

Eine Explantation des Systems wurde bei drei Patienten der STX-Gruppe durchgeführt.

Neun LT-Patienten und 23 STX-Patienten mit einem implantierten LVAD-System verstarben innerhalb von zwei Jahren; dies geschah bei drei LT- und sechs STX-Patienten innerhalb der ersten 30 Tage.

Im beobachteten Zeitraum konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den STX- und den LT-Patienten hinsichtlich der Überlebenszeit oder der Dauer der mechanischen Herzunterstützung in Abhängigkeit von dem Endergebnis (Transplantation, Explantation, Überleben am Unterstützungssystem, Tod) festgestellt werden.

Tabelle 5: Ergebnisse nach den Implantationen.

Ergebnis		Patienten n (%)	Durchschn. Unterstützungszeit in Tagen, \pm SD (Bereich)	Durchschn. Überlebensdauer in Tagen, \pm SD (Bereich)	Lebend am Ende des Beobachtungszeitraums, n (%)
Transplantiert	STX	4 (8,3)	456 \pm 159 (271-659)	634 \pm 159 (398-730)	3 von 4 (75)
	LT	2 (9,1)	281 \pm 143 (180-382) p=0,26	623 \pm 62 (579-730) p=0,93	2 von 2 (100)
Besserung und Explantation	STX	3 (6,3)	332 \pm 90 (261-433)	589 \pm 244 (307-730)	2 von 3 (66,7)
	LT	0	0	0	0
Tod	STX	23 (47,9)	170 \pm 159 (4-561)	170 \pm 159 (4-561)	0
	LT	9 (40,9)	220 \pm 195 (11-559) p=0,46	220 \pm 195 (11-559) p=0,46	0
Laufende Unterstützung	STX	18 (37,5)	660 \pm 120 (387-730)	660 \pm 120 (387-730)	18
	LT	11 (50)	601 \pm 148 (327-730) p=0,25	601 \pm 148 (327-730) p=0,25	11
Insgesamt	STX	48 (100)	388 \pm 267 (4-730)	419 \pm 282 (4-730)	23 von 48 (47,9)
	LT	22 (100)	416 \pm 249 (11-730) p=0,67	447 \pm 250 (11-730) p=0,68	13 von 22 (59,1)

In n, (%), wenn nicht anders angegeben. **SD** = Standardabweichung.

Das Überleben für die gesamte Kohorte lag nach einem Jahr bei 60% und nach zwei Jahren bei 49%. In **Abbildung 7** sind alle Studienergebnisse für den Zeitraum der Nachbeobachtung von zwei Jahren vergleichend dargestellt. Die Darstellung beinhaltet Mortalität, Überleben, Transplantation, Explantation und den prozentualen Anteil der Patienten unter Linksherzunterstützung für die gesamte Kohorte (n=70). Zu sehen ist, dass der Anteil an explantierten und transplantierten Patienten ab dem sechsten Monat nach Implantation zunimmt. Diese Patienten tragen vor allem zum Ende des Beobachtungszeitraums zum Anteil der Überlebenden in der Studiengruppe bei.

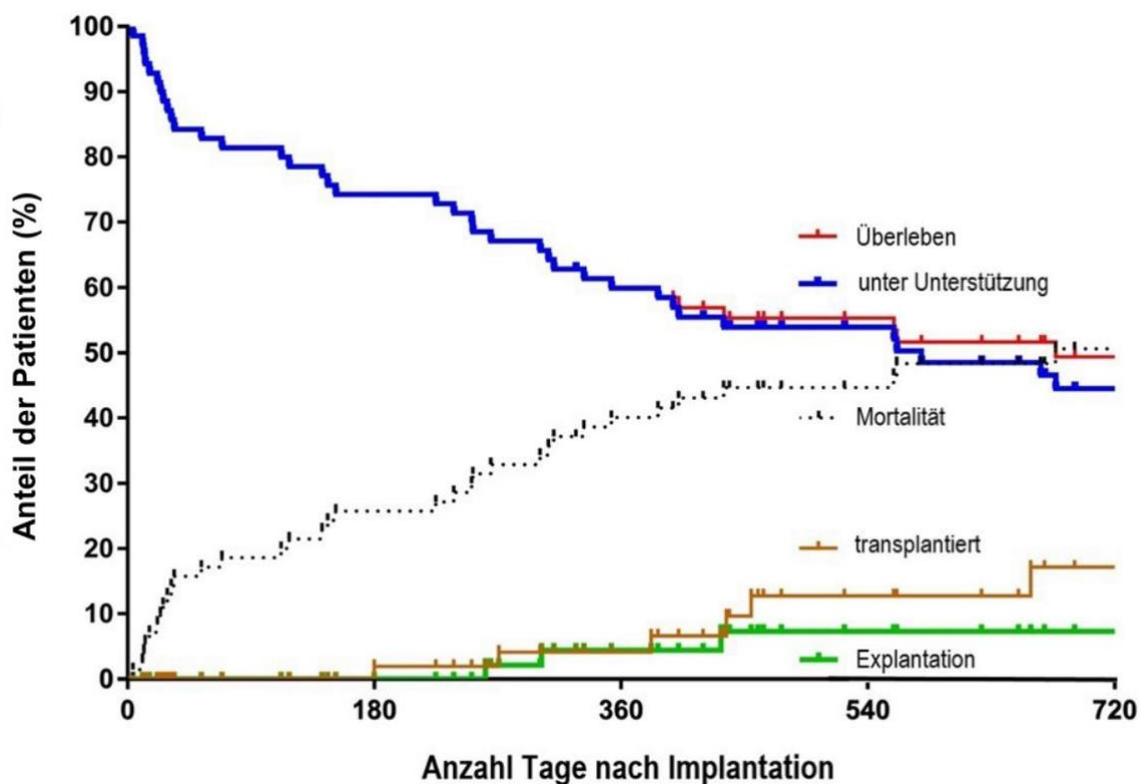


Abbildung 7. Ergebnisse der Implantation innerhalb von 24 Monaten für die gesamte Kohorte.

Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die ersten zwei Jahre. Zu sehen ist die Überlebenswahrscheinlichkeit in Prozentwerten in Abhängigkeit von der Zeit nach der Implantation in Tagen. Das Diagramm beinhaltet zwei Graphen, für die LT- und die STX-Gruppe. Zwischen den beiden Gruppen konnte nach statistischer Auswertung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens gefunden werden.

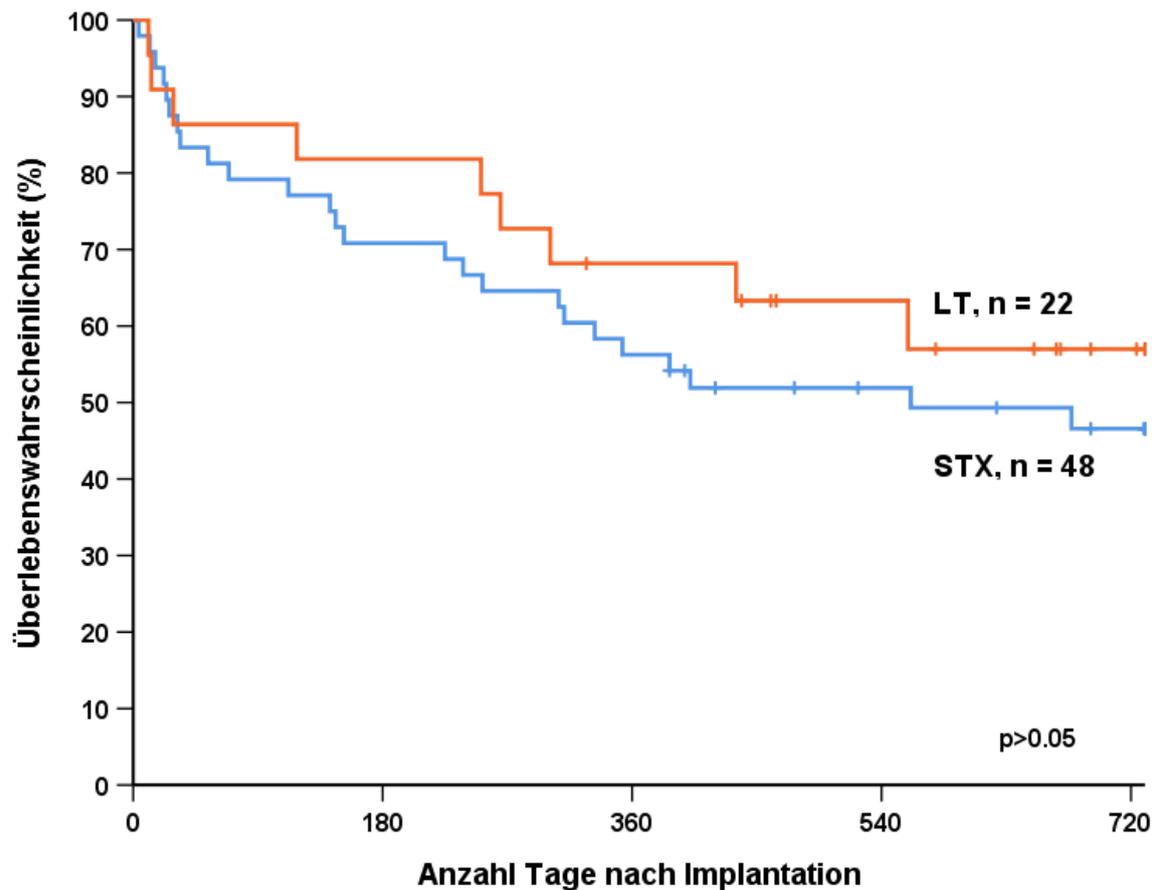


Abbildung 8. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die ersten zwei Jahre nach Implantation, Vergleich der LT- und STX-Gruppe.

Das Überleben wurde weiterhin verglichen zwischen Gruppen unterschiedlicher INTERMACS Profile, um den Einfluss unterschiedlicher Schweregrade der Herzinsuffizienz auf das Überleben zu untersuchen (**Abbildung 9**). In diesem Diagramm findet die Unterscheidung mithilfe der INTERMACS-Profile statt. Im Vergleich zeigte die Patientengruppe der INTERMACS Profile 3 und 4 eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,049$) als Patienten der INTERMACS Profile 1 und 2. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen nach einem Jahr bei 44% für die Gruppe der INTERMACS Profile 1 und 2 und bei 75% für die Gruppe der INTERMACS Profile 3 und 4 bzw. nach zwei Jahren bei 40% und 59%.

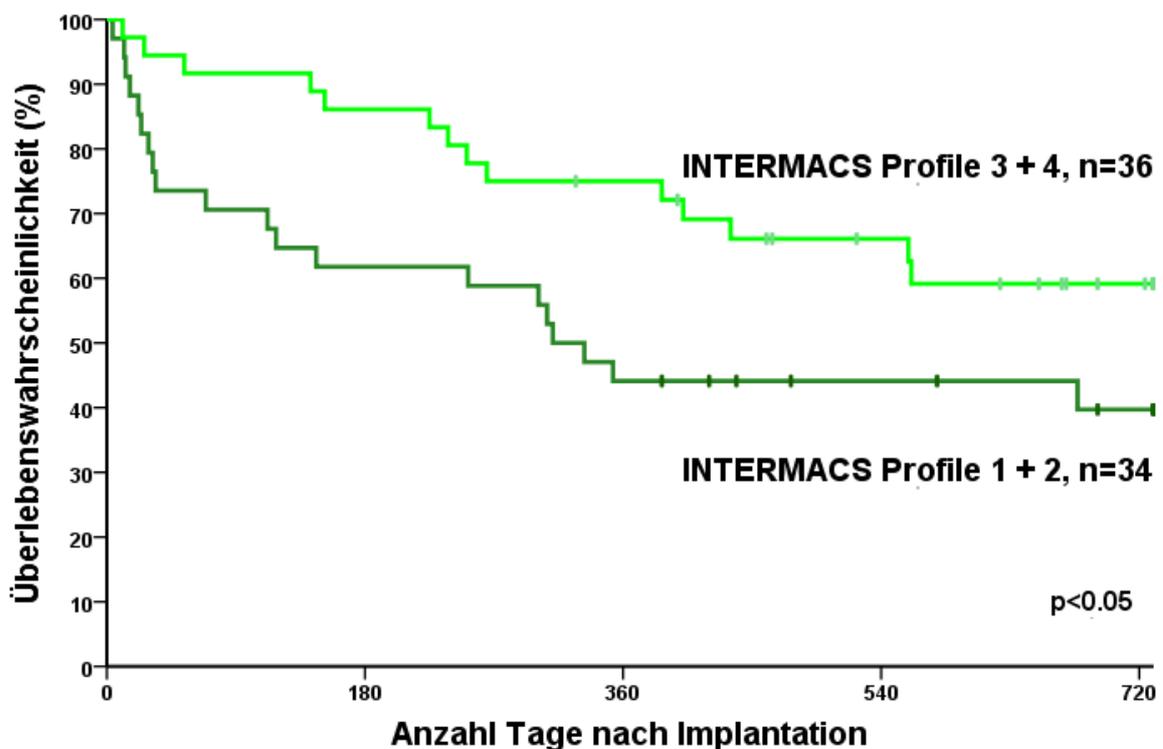


Abbildung 9. Kaplan-Meier-Überlebenskurve über zwei Jahre nach Implantation. Die Studiengruppe ($n=70$) wurde aufgeteilt in Patienten der INTERMACS Profile 1+2 oder der Profile 3+4.

Wir haben die Patienten der INTERMACS Profile 1 und 2 ($n=40$) außerdem hinsichtlich ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht, abhängig davon, welcher operative Zugang gewählt worden war. Dabei fanden wir keine signifikanten Unterschiede. Im Durchschnitt lag die Überlebenszeit in der STX-Gruppe ($n=33$) bei 401 Tagen und in der LT-Gruppe ($n=7$) bei 379 Tagen. Nach zwei Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 42% in der STX-Gruppe und bei 43% in der LT-Gruppe ($p>0,05$).

Ebenfalls wurden die Gruppen in Patienten mit und ohne zusätzliche Rechtsherzunterstützung unterteilt. Innerhalb der LT-Gruppe (13 Patienten ohne Rechtsherzunterstützung, neun Patienten mit Rechtsherzunterstützung) wurde eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten gefunden, die eine Rechtsherzunterstützung benötigten (s. **Abbildung 10**).

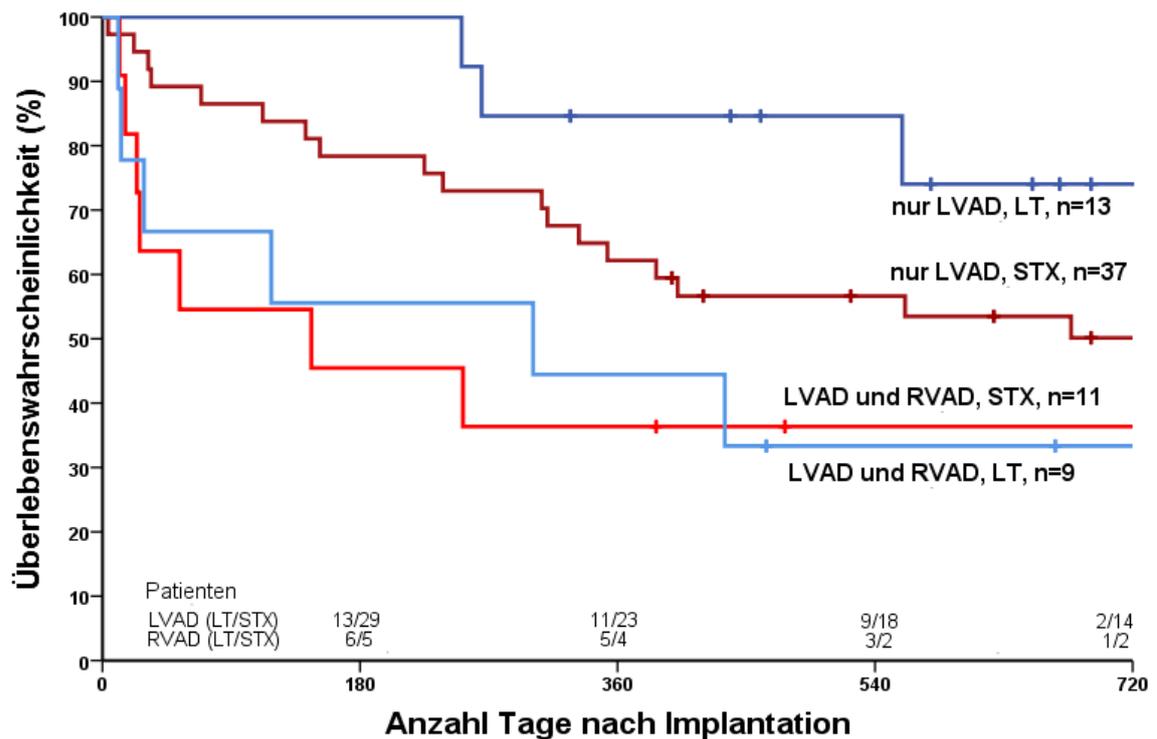


Abbildung 10. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die STX- und LT-Gruppe zusätzlich aufgeteilt in Patienten mit oder ohne Rechtsherzunterstützung, LVAD = linksventrikuläres Unterstützungssystem, RVAD = rechtsventrikuläres Unterstützungssystem.

3.4 Unerwünschte Ereignisse und Todesursachen

Komplikationen und unerwünschte Ereignisse sind entsprechend den Definitionen des INTERMACS Registers in **Tabelle 6** dargestellt. Die häufigsten Komplikationen waren Infektionen und Blutungen. Dabei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit von Komplikationen zwischen den beiden Gruppen gefunden. Allerdings fand sich eine Tendenz zur Signifikanz ($p=0,07$) im Vergleich des Auftretens von Infektionen des Antriebskabels mit zwei (9%) betroffenen Patienten in der LT-Gruppe und 14 (29%) Infektionen in der STX-Gruppe. Unter als „sonstige“ bezeichnete unerwünschte Ereignisse wurde bei einem STX-Patienten ein Milzinfarkt im postoperativen Verlauf diagnostiziert. Erwähnenswert ist weiterhin, dass keine Wundheilungsstörungen in der LT-Gruppe auftraten, während diese bei fünf (10%) Patienten in der STX-Gruppe vorkamen, dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,17$).

Tabelle 6: Unerwünschte Ereignisse.

	LT, n=22	STX, n=48	p-Wert
Infektionen			
LVAD-spezifisch	3 (13,6)	14 (29,2)	0,23
Antriebskabel-Infektionen	2 (9,1)	14 (29,2)	0,07
LVAD-bezogen	1 (4,5)	9 (18,8)	0,15
Nicht-LVAD-bezogen	11 (50)	23 (47,9)	1
Keine Infektion	8 (36,4)	15 (31,3)	0,79
Blutungen			
≥ 4 EKs	4 (18,2)	9 (18,8)	1
< 4 EKs	4 (18,2)	14 (29,2)	0,39
Obere GI-Blutung	4 (18,2)	4 (8,3)	0,25
Untere GI-Blutung	2 (9,1)	1 (2,1)	0,23
Thorax	3 (13,6)	8 (16,7)	1
Rechtsherzversagen	2 (9,1)	5 (10,4)	1
tRVAD	1 (50)	5 (100)	
Hämolyse	3 (13,6)	4 (8,3)	0,67
Pumpenthrombose	3 (13,6)	7 (14,6)	1
Thrombolyse	2 (66,7)	5 (71,4)	
Ersatz der Pumpe	0	2 (28,6)	
Neurologisches Ereignis	3 (13,6)	11 (22,9)	0,52
Psychiatrisches Ereignis	1 (4,5)	10 (20,8)	0,15
Arrhythmien	5 (22,7)	9 (18,8)	0,75
Störung des Gerätes	2 (9,1)	1 (2,1)	0,23
Perikarderguss	0	2 (4,2)	1
Myokardinfarkt	0	0	0
Hypertensives Ereignis	0	0	0
Respiratorische Insuffizienz	2 (9,1)	2 (4,2)	0,59
Wundstörungen	0	5 (10,4)	0,17
Hepatische Funktionsstörung	1 (4,5)	2 (4,2)	1
Renale Funktionsstörung	1 (4,5)	8 (16,7)	0,26
Arterielle Thrombembolie	0	0	0
Venöse Thrombembolie	0	0	0
Mesenterialinfarkt	1 (4,5)	1 (2,1)	0,53
sonstige	0	1 (2,1)	1

In n (%). **EK** = Erythrozytenkonzentrat; **GI** = gastrointestinal

Während der mechanischen Herzunterstützung starben neun LT-Patienten und 23 STX-Patienten (s. **Tabelle 7**). Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben insgesamt 13% der Patienten mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 17 ± 8 Tagen, was 28% der Todesfälle über die beobachteten zwei Jahre ausmacht. In dem Zeitraum ab 30 Tage nach Implantation bis zum Ende der Beobachtung verstarben insgesamt weitere 23 (33%) Patienten. Unterschieden nach Implantationstechnik, ereigneten sich sechs (27%) Todesfälle in der LT-Gruppe und 17 (35%) in der STX-Gruppe ($p=0,19$).

Tabelle 7: Zeit bis zum Versterben.

	<u>Insgesamt</u>			<u>≤ 30 Tage</u>			<u>> 30 Tage</u>		
	Anzahl Patienten	E. PPJ	Zeit bis zum Versterben (Tage)	Anzahl Patienten	E. PPJ	Zeit bis zum Versterben (Tage)	Anzahl Patienten	E. PPJ	Zeit bis zum Versterben (Tage)
Alle	32 (45,7)	0,42	183 ±168	9 (12,9)	1,65	17 ±8	23 (32,9)	0,33	249 ±155
LT	9 (40,9)	0,36	220 ±195	3 (13,6)	1,76	18 ±10	6 (27,3)	0,26	155 ±63
STX	23 (47,9)	0,45	170 ±159	6 (12,5)	1,61	17 ±8	17 (35,4)	0,36	151 ±37
			$p=0,46$			$p=0,96$			$p=0,19$

In n, (%). **E. PPJ**= Ereignisse pro Patientenjahr

Die häufigsten Todesursachen in beiden Patientengruppen waren Sepsis (25% der Todesursachen), Multiorganversagen (22%) sowie hämorrhagische oder ischämische, zerebrale Durchblutungsstörungen (13%; **Tabelle 8**). Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben drei Patienten in der LT-Gruppe, die Ursachen in diesen Fällen waren ein Fall einer elektromechanischen Entkopplung (Tag 11), ein Herz-Kreislauf-Versagen nach Myokardinfarkt (Tag 13) sowie ein zentral-bedingtes Herz-Kreislauf-Versagen bei Subarachnoidalblutung und intrazerebraler Blutung mit Einbruch in das Ventrikelsystem und konsekutivem Hirnödem (Tag 29). In der STX-Gruppe verstarben sechs Patienten innerhalb der ersten 30 Tage. Als

Todesursachen wurden zweimal ein Multiorganversagen diagnostiziert, zweimal Sepsis, einmal ein Rechtsherzversagen sowie einmal ein Myokardinfarkt.

Unter „sonstige“ Todesursachen fallen unter anderem eine durch den Patienten herbeigeführte Unterbrechung des Antriebskabels mit konsekutivem Ausfall des Unterstützungssystems und Herzversagen. In einem Fall erwachte ein Patient nicht mehr aus der Sedierung und lebensverlängernde Maßnahmen wurden entsprechend den zuvor geäußerten Wünschen des Patienten nicht durchgeführt.

Tabelle 8: Todesursachen in beiden Gruppen.

Todesursachen	Insgesamt			≤ 30 Tage		> 30 Tage	
	Alle	LT	STX	LT	STX	LT	STX
Multiorganversagen	7 (21,9)	0	7 (30,4)	0	2 (8,7)	0	5 (21,7)
Sepsis	8 (25)	3 (33,3)	5 (21,7)	0	2 (8,7)	3 (33,3)	3 (13)
Neurologisch							
Hämorrhagisch	3 (9,4)	2 (22,2)	1(4,4)	1 (11,1)	0	1 (11,1)	1 (4,4)
Ischämisch	1 (3,1)	0	1 (4,4)	0	0	0	1 (4,4)
Rechtsherzversagen	3 (9,4)	1 (11,1)	2 (8,7)	0	1 (4,4)	1 (11,1)	1 (4,4)
Andere kardiale Ursachen	3 (9,4)	2 (22,2)	1 (4,4)	2 (22,2)	1 (4,4)	0	0
sonstige	7 (21,9)	1 (11,1)	6 (26)	0	0	1 (11,1)	6 (26)
Total	32 (100)	9 (100)	23 (100)	3 (33,3)	6 (26)	6 (66,6)	17 (73,9)

In n, (%)

4 Diskussion

4.1 Der operative Zugang

In dieser Arbeit wurde die minimalinvasive Implantation eines LVADs mit der klassischen Implantationstechnik durch Sternotomie verglichen.

Weniger invasive Operationsverfahren haben sich mittlerweile für viele herzchirurgische Eingriffe etabliert. Bekannte Vorteile sind dabei die Verminderung von postoperativen Komplikationen wie Infektionen, eine Verringerung der Wundgröße und ein geringerer Blutverlust während der Operation (Rodriguez und Ruel 2016; Glauber et al. 2015; Langer und Argenziano 2016).

Wichtig sind diese Eigenschaften vor allem für LVAD-Patienten, da diese durch die chronische Herzinsuffizienz häufig Komorbiditäten und einen schlechten Allgemeinzustand haben.

Vorteil eines minimalinvasiven Zugangs ist unter anderem die Vermeidung einer vollständigen Öffnung des Perikards, welche bei einer Sternotomie notwendig ist. Dies ist mit einem erhöhten Risiko für postoperatives Rechtsherzversagen verbunden. Außerdem erhöhen Re-Sternotomien bei einer zukünftigen Herztransplantation oder der Explantation des Gerätes das Risiko für postoperative Komplikationen, weil es zum Beispiel zu Adhäsionen und damit zu Blutungen kommen kann. Ein weiterer Vorteil ist die kürzere Operationsdauer aufgrund der chirurgisch einfacheren Bedingungen.

Die Vermeidung einer Sternotomie wurde auch von anderen Autoren als Grund für die minimalinvasive Strategie aufgeführt (Deuse und Reichenspurner 2014a; Rojas et al. 2018).

Einer der Nachteile ist allerdings, dass der Operateur aufgrund des minimalinvasiven Zugangs ein eingeschränktes Sichtfeld hat. Die Rechtsherzfunktion kann vom Chirurgen dadurch visuell nicht eingeschätzt werden, was bei Patienten mit präoperativ eingeschränkter Rechtsherzfunktion unter

Umständen zu Problemen führt. Zudem benötigt der Chirurg zusätzliche Erfahrung und ein spezielles Training. Im Gegensatz zur Sternotomie und zur Hemisternotomie ist die Zugangstechnik ohne Sternotomie nämlich kein Standard in der herzchirurgischen Ausbildung.

4.2 Einzelne Ergebnisse

Es gibt derzeit keine andere klinische Studie, welche die Implantation eines einzigen LVAD-Systems in Sternotomie mit einem Verfahren ohne Durchtrennung des Sternums vergleicht. Daher ist ein Vergleich unserer Daten mit anderen Studien erschwert.

Die ADVANCE Studie verglich eine Gruppe von 140 Patienten mit HVAD[®] Systemen mit einer Kontrollgruppe, für die ein anderes Herzunterstützungssystem verwendet wurde. Im ReVOLVE Register wurden ausschließlich HVAD[®] Systeme untersucht. In beiden Studien wurden alle Implantationen ausschließlich über eine mediane Sternotomie durchgeführt.

Dagegen wurden in anderen Studien wie zum Beispiel in den Untersuchungen von Cheung et al. 2014 zwei Operationsverfahren einander gegenübergestellt.

Cheung et al. 2014 verglichen in ihrer Studie (n=42) LT-Patienten mit STX-Patienten, allerdings erhielten nur fünf LT- und fünf STX-Patienten ein HVAD[®] System. Den anderen Patienten wurde das HeartMate II[®] eingesetzt (Cheung et al. 2014). Hier wurden zur Implantation des HeartMate II[®] drei Inzisionen und zur Implantation des HVAD[®] zwei Inzisionen durchgeführt, jeweils inklusive einer partiellen Sternotomie. .

Ausschließlich HVAD[®] Systeme wurden in der Studie von Sileshi et al. bei 81 Patienten mit der Indikation BTT verglichen. Davon erhielten 27 Patienten eine Thorakotomie in Kombination mit einer Hemisternotomie und 54 Patienten eine konventionelle Sternotomie. Der klinische Verlauf der Patienten wurde in dieser Studie über sechs Monate verfolgt (Sileshi et al. 2016).

In einer Studie mit höherer Fallzahl von Maltais et al. 2017 erhielten 283 von 1.150 Patienten ein HVAD® System. Von diesen wurden 53 Patienten über einen minimalinvasiven Zugang operiert. Der Zugang erfolgte über eine linkslaterale Thorakotomie in Kombination mit einer Hemisternotomie oder einer rechtsseitigen Thorakotomie (Maltais et al. 2017).

Ein Vergleich der Operationstechniken wurde auch 2018 in der Studie von Rojas et al. durchgeführt. In diesem Fall wurden 20 Patienten minimalinvasiv durch eine anterolaterale Thorakotomie in Kombination mit einer Hemisternotomie operiert. Rojas et al. verglichen diese mit 26 Patienten, die über eine Sternotomie operiert wurden. Alle Patienten erhielten die HVAD® Pumpe (Rojas et al. 2018).

In der Studie von Wert et al. 2018 wurden 32 Patienten des INTERMACS Profils 1 untersucht, wovon 14 Patienten in einer minimalinvasiven Technik inklusive einer Hemisternotomie und 18 Patienten über eine volle Sternotomie operiert wurden. Alle Patienten erhielten ein HVAD® System (Wert et al. 2018).

In allen oben genannten Studien wurden teilweise oder ausschließlich HVAD® Systeme verwendet. Die ADVANCE Studie führte zur Zulassung des HVAD® und die ReVOLVE Studie stellt die Ergebnisse nach Zulassung dar. Die anderen Studien verglichen jeweils eine minimalinvasive Technik – wenn auch in jedem Fall mit Hemisternotomie – mit der Sternotomie. Deshalb wurden diese Studien mit unserer verglichen.

4.2.1 INTERMACS Profile

In unserer Studie wurde bei kritisch kranken Patienten, klassifiziert als INTERMACS Profil 1 oder 2, mehr Sternotomien durchgeführt als minimalinvasive Operationen. Hingegen gehörten signifikant mehr LT-Patienten den INTERMACS Profilen 3 oder 4 an. Die chirurgische Strategie unserer Klinik war es, Patienten der INTERMACS Profile 1 oder 2 wegen des kritischen Zustandes durch eine Sternotomie zu operieren. Dagegen verwendeten wir bei stabilen Patienten der INTERMACS Profile 3 oder 4 das minimalinvasive Verfahren.

Beim Vergleich von Patienten innerhalb des INTERMACS Profils 1 hinsichtlich der Operationsstrategie, konnten Wert et al. 2018 eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (70%) nach einem Jahr für minimalinvasiv-operierte Patienten (n=14), im Vergleich zur Strategie durch Sternotomie (50%, n=18) nachweisen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr war in unserer LT Gruppe für INTERMACS Profil 1 und 2 geringer (43%) und vergleichbar für unsere STX Gruppe (46%). Dabei muss bei unseren Ergebnissen berücksichtigt werden, dass für die Implantation in minimalinvasiver Technik anfangs keine Erfahrung bestand und dieser Lernprozess unsere Daten beeinflusst hat. Außerdem ist die Fallzahl in der Gruppe von LT-Patienten der INTERMACS Profile 1 und 2 sehr gering gewesen (n=7).

4.2.2 Operative Daten

In unserer STX-Gruppe fanden begleitend mehr Operationen an den Herzklappen statt als in der LT-Gruppe. Es ist technisch schwierig, einen Eingriff am offenen Herzen in der gleichen Sitzung wie eine minimalinvasive LVAD-Implantation durchzuführen. Jedoch ist es möglich, alternative Verfahren wie z.B. eine TAVI (Transkatheter-Aortenklappen-Implantation) begleitend für einen Eingriff an der Aortenklappe zu verwenden, wie in der Vergangenheit von unserer Klinik beschrieben (Schaefer et al. 2015).

In Bezug auf operative Daten (z.B. Operationszeit) fanden wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen, obwohl der minimalinvasive Zugang das Operationsfeld und damit die Übersicht limitiert.

Cheung et al. konnten 2014 in ihrer Studie ebenfalls keinen Unterschied im Hinblick auf die Operationszeiten zwischen der LT- und STX-Gruppe feststellen, dagegen war die Länge des kardiopulmonalen Bypasses in der LT-Gruppe kürzer. Dies wurde in unserer Studie nicht untersucht.

Bezüglich der Anzahl an benötigten Bluttransfusionen konnten wir ebenso keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen aufzeigen, was sich mit den

Ergebnissen von Maltais et al. 2017 sowie Cheung et al. 2014 deckt. Andere Studien dagegen konnten eine signifikante Verringerung der Anzahl an transfundierten Blutprodukten bei minimalinvasiv-operierten Patienten verzeichnen (Sileshi et al. 2016; Wert et al. 2018). Intraoperativ war die Anzahl an Patienten, die Transfusionen benötigten, in der LT-Gruppe mit 3% im Vergleich zu 8% der STX-Patienten signifikant geringer in der Studie von Sileshi et al. ($p < 0,05$). Ebenso mussten weniger LT-Patienten des INTERMACS Profils 1 (4%) in der Studienkohorte von Wert et al. 2018 transfundiert werden als STX-Patienten (8%, $p < 0,05$).

Unterschiede hinsichtlich der Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus konnten zwischen unseren Patientengruppen nicht festgestellt werden, was ebenso auf die Ergebnisse von anderen HVAD Studien zutrifft (Cheung et al. 2014; Sileshi et al. 2016; Rojas et al. 2018; Wert et al. 2018). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass alle LVAD-Patienten in unserem Zentrum postoperativ auf die gleiche Weise behandelt und versorgt wurden und dass sie nicht abhängig von der operativen Zugangstechnik eine andere Narkosemedikation erhielten oder beispielsweise früher mobilisiert wurden im Sinne eines „Fast Tracks“ (Zhu et al. 2012).

Die Anzahl an benötigten Transfusionen bzw. die Länge des Aufenthaltes wurden in der ReVOLVE und ADVANCE Studie nicht untersucht.

4.2.3 Temporäre Rechtsherzunterstützung

In unserer Studie war die Implantation einer temporären Rechtsherzunterstützung über den minimalinvasiven Zugang möglich. In der Tat war die häufigste begleitend durchgeführte Operation in der LT-Gruppe die Implantation eines Rechtsherzunterstützungssystems, was einerseits die kritische Rechtsherzfunktion in dieser Gruppe verdeutlicht und andererseits die unkomplizierte Ausführbarkeit dieser ergänzenden Operation. Die peripheren venösen Kanülen, die für die Herzkreislaufmaschine verwendet wurden, konnten ebenfalls für die Rechtsherzunterstützung genutzt werden.

Die Rechtsherzfunktion kann sich nach LVAD-Implantation verschlechtern und ist eine gefürchtete perioperative Komplikation (Deuse und Reichenspurner 2014b). Das Linksherzunterstützungssystem übernimmt die Arbeit des linken Ventrikels und entlastet diesen, sodass in einigen Fällen konsekutiv der rechte Ventrikel überladen werden kann und ein Rechtsherzversagen gerade bei zuvor eingeschränkter Rechtsherzfunktion entsteht. Mögliche Ursachen für ein Rechtsherzversagen sind der Verlust der perikardialen Unterstützung des rechten Ventrikels, ischämische Schäden des rechten Ventrikels oder Adhäsionen zwischen dem rechten Ventrikel und dem umgebenden Gewebe. All diese Zustände beeinträchtigen die Geometrie und Kontraktionsfähigkeit des rechten Ventrikels (Bitcon et al. 2017).

Die minimalinvasive Technik lässt das Perikard unversehrt und kann so theoretisch auch die Rechtsherzfunktion aufrechterhalten.

In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Rechtsherzversagens in der LT-Gruppe zeigen. Die Häufigkeit lag in der LT-Gruppe bei 9% postoperativ und in der STX-Gruppe bei 10%. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus dem ReVOLVE Register (9%).

In der ADVANCE Studie wurde ein Rechtsherzversagen, welches mit inotropischen Medikamenten behandelt wurde, bei 16% der Patienten verzeichnet. Drei Prozent der Patienten benötigten die Implantation eines Rechtsherzunterstützungssystems. Der Einsatz eines Rechtsherzunterstützungssystems war in unserer Studie in vergleichbarer Häufigkeit (4-5%) notwendig.

Im Vergleich zwischen den jeweiligen Patientengruppen der Studien von Cheung et al. 2014 sowie Maltais et al. 2017 wurde von den Autoren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Notwendigkeit einer postoperativen Rechtsherzunterstützung beschrieben (4% in der LT-Gruppe vs. 0%, Cheung et al. 2014; 1,9% in der LT-Gruppe vs. 1,7%, Maltais et al. 2017).

Rojas et al. 2018 berichten vom postoperativen Einsatz einer venös-arteriellen ECMO bei 12% der STX-Patienten und 10% der LT-Patienten ($p > 0,99$).

Hingegen fanden Wert et al. 2018 in der Untersuchung der Patienten mit INTERMACS Profil 1 ein signifikant häufigeres Auftreten von Rechtsherzversagen (61% vs. 18%) in der STX-Gruppe als in der LT-Gruppe sowie einen vermehrten Einsatz von Rechtsherzunterstützungssystem in der STX-Gruppe (22% vs. 6%).

Innerhalb unserer LT-Gruppe war die zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit speziell für die Untergruppe mit zusätzlicher Rechtsherzunterstützung signifikant geringer als für LT-Patienten ohne Rechtsherzunterstützung, obgleich die durchschnittliche Dauer der zusätzlichen Herzunterstützung nur 17 Tage betrug. Aufgrund dessen muss bedacht werden, dass diese Untergruppe, die einen wesentlichen Teil der LT-Gruppe ausmacht (41%), das Endergebnis der gesamten LT-Gruppe beeinflusst. Gleichwohl war die Überlebenswahrscheinlichkeit für unseren minimalinvasiven Zugang vergleichbar mit dem Überleben unserer STX-Patienten.

Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass die Implantation eines Rechtsherzunterstützungssystems unabhängig vom operativen Zugangsweg möglich und der Erfolg nicht von der Operationstechnik abhängig ist.

4.2.4 Postoperative Ergebnisse

In unserer Studie zeigte die LT-Gruppe über zwei Jahre eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant.

In der ADVANCE Studie lag das Gesamtüberleben nach einem Jahr mit 86% in der HVAD[®]-Gruppe und mit 85% in der Kontrollgruppe über dem Ergebnis in unserer Studie. Die HVAD[®]-Patienten in dem ReVOLVE Register zeigten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 85% nach zwölf Monaten sowie 79% nach zwei Jahren.

Bei dem Vergleich unserer Überlebenswahrscheinlichkeiten mit großen Studien und Registern (ADVANCE und ReVOLVE) muss bedacht werden, dass in unserer Studie anfangs keine Erfahrung in der Implantation in minimalinvasiver Technik bestand und dass diese Lernkurve unsere Ergebnisse beeinflusst. In großen Registerstudien nehmen in der Regel Zentren mit Erfahrung teil.

Das Langzeitüberleben lag in der Studie von Cheung et al. 2014 nach 495 Tagen bei 81%, wurde allerdings nicht zwischen beiden Gruppen verglichen.

In der Studie von Maltais et al. 2017 zeigte die Sternotomie-Gruppe eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei Jahren (78% vs. 71%), ohne statistische Signifikanz. Rojas et al. 2018 fanden ebenfalls keinen signifikanten Unterschied

hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die minimalinvasiv operiert wurden und Patienten, die eine Sternotomie erhielten (85% vs. 69% nach zwei Jahren).

Bezüglich der postoperativen Ergebnisse war die Anzahl an durchgeführten Herztransplantationen nach zwei Jahren in unserer Studie geringer als in anderen Studien (22% nach 958 Tagen im ReVOLVE Register, 27% nach 180 Tagen in der ADVANCE Studie, 34% der STX-Patienten und 25% der LT-Patienten nach zwei Jahren [Maltais et al. 2017], 52% in der LT-Gruppe und 29% in der STX-Gruppe nach 557 bzw. 404 Tagen [Cheung et al. 2014]).

Für die Interpretation dieses Ergebnisses muss berücksichtigt werden, dass der Organspendermangel in Deutschland ausgeprägter ist als in anderen Nationen wie z.B. den Vereinigten Staaten, wo viele andere Studien durchgeführt werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Herztransplantation ist dadurch a priori in Deutschland geringer (Schulte et al. 2018). Beispielweise wurden 2017 in Deutschland 257 Herztransplantationen bei einer Einwohnerzahl von 82,67 Millionen Menschen durchgeführt verglichen mit 3.244 Herztransplantationen in den Vereinigten Staaten bei einer Einwohnerzahl von 325,7 Millionen Menschen (Deutsche Stiftung Organtransplantation [DSO] 2018; eurostat 2018; United Network for Organ Sharing 2018; International Monetary Fund [IMF] 2018). Diese Daten entsprechen Werten von ungefähr einer Transplantation pro 333.000 Einwohnern in Deutschland und einer Transplantation pro 100.000 Einwohnern in den Vereinigten Staaten.

Unsere Anzahl an Explantationen nach myokardialer Erholung war vergleichbar oder höher als Ergebnisse in der Literatur (0% nach 180 Tagen in der ADVANCE Studie, 1,2% nach 1,5 Jahren in der ReVOLVE Studie, 8% in der LT-Gruppe und 24% in der STX-Gruppe nach 557 bzw. 404 Tagen [Cheung et al. 2014]). Allerdings wurde in unserer Studie kein LT-Patient explantiert

4.2.5 Unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (vor allem Blutungen bzw. GI-Blutungen sowie zerebrale Durchblutungsstörungen) in unserer Studie entsprachen den Daten aus internationalen Registern (INTERMACS, ReVOLVE und EUROMACS) und klinischen HVAD-Studien.

Blutungen

Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen und Dokumentationen ist es schwierig, das Auftreten von Blutungen allgemein als postoperative Komplikation mit anderen Studien zu vergleichen.

Blutungen, die mit mindestens vier Erythrozytenkonzentraten behandelt werden mussten, traten in unserer Studie in 18% (LT) bzw. 19% (STX) der Fälle auf.

In der ADVANCE Studie benötigten 14% der HVAD[®]-Patienten eine Reoperation aufgrund von Blutungen und 8% der Patienten erhielten innerhalb der ersten sieben Tage nach der Operation mehr als vier Erythrozytenkonzentrate wegen starker Blutungen. Letzteres wurde in unserer Studie nicht für die ersten sieben Tage analysiert.

Im Vergleich zu unseren Ergebnissen fanden sich im ReVOLVE Register mehr Blutungen, die operativ oder durch Transfusionen therapiert werden mussten (28%). Der Zeitrahmen für das Auftreten der Komplikation wurde in dieser Studie allerdings nicht genau erläutert.

Ein signifikanter Unterschied wurde von Rojas et al. 2018 sowie Wert et al. 2018 gefunden. In diesen Studien war eine Reoperation zur Behandlung von Blutungen in 27% bzw. 33% in der Sternotomie-Gruppe notwendig verglichen mit 0% (Rojas et al. 2018) bzw. 9% (Wert et al. 2018) in der LT-Gruppe.

Blutungen im Allgemeinen wurden von den anderen Autoren nicht untersucht (Cheung et al. 2014; Sileshi et al. 2016; Maltais et al. 2017).

Gastrointestinale Blutungen

In unserer Studie traten postoperativ mehr GI-Blutungen in der LT-Gruppe auf als in der STX-Gruppe, jedoch ohne eine statistische Signifikanz (s. Tabelle 6). Ursächlich für den Unterschied könnte die bereits präoperativ anamnestisch höhere Inzidenz an GI-Blutungen in der LT-Gruppe sein ($p=0,01$).

Die ADVANCE Studie berichtet, dass GI-Blutungen insgesamt bei 11% der HVAD[®]-Patienten auftraten.

GI-Blutungen, die nicht genauer durch die Autoren definiert wurden, traten im ReVOLVE Register in 5% der Fälle auf, während in unserer Studie obere GI-

Blutungen 10% bis 18% und untere GI-Blutungen 2% bis 9% der Patienten bekamen.

Cheung et al. 2014 verzeichneten GI-Blutungen bei 20% der LT-Patienten und 12% der STX-Patienten, was ungefähr mit den Ergebnissen der Studie von Maltais et al. 2017 übereinstimmt (26% LT-Gruppe, 13% STX-Gruppe). Nach sechs Monaten haben sich GI-Blutungen in der Studie von Sileshi et al. 2016 in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden (8% LT-Patienten vs. 6%).

Das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen wurde von Rojas et al. 2018 und Wert et al. 2018 nicht untersucht.

Infektionen des Antriebskabels

Infektionen des perkutanen Antriebskabels kamen in unserer STX-Gruppe (29%) häufiger vor als in der ADVANCE Studie (12%) und im ReVOLVE Register (6%).

In der Studie von Cheung et al. 2014 lag die Rate bei 4% der LT-Patienten und 6% der STX-Patienten, was niedriger ist als die Werte, die jeweils in unseren beiden Gruppen beobachtet wurden. Weiterhin traten Antriebskabel-Infektionen bei Rojas et al. 2018 in 10% in der STX-Gruppe und in 6% in der Gruppe mit minimalinvasivem Zugang auf. Dies entspricht in etwa den Werten der Studie von Sileshi et al. 2016 (4% der LT-Patienten, 10% der STX-Patienten).

Maltais et al. 2017 und Wert et al. 2018 hatten das Auftreten von Infektionen nicht dokumentiert.

Während wir in der Tendenz weniger Antriebskabel-Infektionen in der LT-Gruppe sahen ($p=0,07$), konnten andere Studien keine Signifikanz oder Tendenz hinsichtlich eines geringeren Auftretens von Antriebskabel-Infektionen bei LT-Patienten zeigen (Cheung et al. 2014 sowie Rojas et al. 2018 $p>0,99$, Sileshi et al. 2016 $p=0,57$).

Zerebrale Perfusionsstörungen

Zerebrale Durchblutungsstörungen traten in der ADVANCE Studie in 7% (ischämische Ursache) und in 6% (hämorrhagische Ursache) der Behandelten auf. Diese Zahlen liegen unterhalb der Anzahl in unserer Studie. Im ReVOLVE Register wurde mit einer Häufigkeit von 20% an Schlaganfällen als postoperative Komplikation ein mit unseren Ergebnissen für die STX-Patienten vergleichbar häufiges Auftreten verzeichnet.

Analog dazu berichteten Maltais et al. 2017 von 18% zerebraler Durchblutungsstörungen in der STX-Gruppe und 21% in der LT-Gruppe, was ungefähr mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Cheung et al. 2014 konnten insgesamt jedoch eine niedrigere Inzidenz an Schlaganfällen in ihrer Studie verzeichnen (12% in der LT-Gruppe, 6% in der STX-Gruppe sowie 6% intrakranielle Blutungen in der STX-Gruppe). Genauso waren die Werte in der Studie von Sileshi et al. 2016 geringer, jedoch wurden der Verlauf der Patienten hier nur für sechs Monate beobachtet (9% ischämische Schlaganfälle unter LT-Patienten vs. 6% sowie keine intrakraniellen Blutungen in der LT-Gruppe verglichen mit 2% in der STX-Gruppe).

Zerebrale Durchblutungsstörungen traten insgesamt selten in der Gruppe von Rojas et al. 2018 auf. Innerhalb des Krankenhausaufenthaltes traten intrakranielle Blutungen in 8% in der STX-Gruppe auf und in der LT-Gruppe gar nicht. Nach ihrer Entlassung erlitten zusätzliche 5% der Patienten intrakranielle Blutungen in der STX-Gruppe sowie 6% ischämische Schlaganfälle in der LT-Gruppe.

Wert et al. 2018 haben diese Komplikationen nicht in ihrer Studie veröffentlicht.

Vergleich von Komplikationen

Insgesamt fanden wir bezüglich möglicher Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Dies ist am ehesten plausibel für Komplikationen, welche durch das Herzunterstützungssystem bedingt und unabhängig von der operativen Zugangstechnik sind, wie zum Beispiel Pumpenthrombosen oder System-Fehlfunktionen.

Bei Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Operationstechnik stehen (wie Wundheilungsstörungen und LVAD-bezogene Infektionen), war am ehesten ein

Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erwarten. Hier sahen wir dementsprechend in der Tendenz eine geringere Anzahl an Wundheilungsstörungen ($p=0,17$), LVAD-bezogenen Infektionen ($p=0,15$) sowie Antriebskabel-Infektionen ($p=0,07$) in der LT-Gruppe als in der STX-Gruppe.

Cheung et al. 2014 konnten in ihrer Studie mit 25 LT-Patienten und 17 STX-Patienten hingegen keine Unterschiede im Hinblick auf unerwünschte, postoperative Ereignisse feststellen, was jedoch an der kleinen Studienpopulation liegen könnte.

Im Vergleich der Komplikationen nach sechs Monaten wurden in der Studie von Sileshi et al. 2016 ($n=81$) keine Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen festgestellt. Somit kann hier weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit bezüglich postoperativer Komplikationen des minimalinvasiven Verfahrens im Vergleich zur Sternotomie gesehen werden.

Hingegen fanden Maltais et al. 2017 signifikant weniger gastrointestinale Blutungen in der STX-Gruppe im Vergleich der Komplikationen und berichteten, dass aufgrund der Position der Ausfluss-Prothese höhere INR-Werte in der LT-Gruppe angestrebt wurden.

Ebenso mussten in den Studien von Rojas et al. 2018 und Wert et al. 2018 signifikant weniger Blutungen in der LT-Gruppe chirurgisch behandelt werden.

Die Autoren erklären dies durch die kleineren Inzisionen, die in der minimalinvasiven Technik verwendet werden sowie die Möglichkeit, entscheidende operative Schritte bei der minimalinvasiven Technik ohne die Herz-Lungen-Maschine und damit ohne eine vollständige Heparinisierung durchführen zu können.

Außerdem waren in der Studie von Wert et al. 2018 das Auftreten von Rechtsherzversagen und konsekutiv die Notwendigkeit der Implantation eines Rechtsherzunterstützungssystems in der LT-Gruppe von Wert et al. 2018 signifikant geringer.

4.2.6 Todesursachen

Todesursachen waren in unserer LT-Gruppe an erster Stelle Sepsis und an zweiter Stelle neurologische Erkrankungen. In unserer STX-Gruppe waren es vorrangig

Multiorganversagen und Sepsis. In unserer LT-Gruppe starb kein Patient an Multiorganversagen. Dieser Unterschied kann durch die Auswahl der Patienten bedingt sein und möglicherweise widerspiegeln, dass vermehrt kritisch kranke und als INTERMACS Profil 1 klassifizierte Patienten für die Sternotomie ausgewählt wurden. Das Herzunterstützungssystem und die Nachbehandlung unterschieden sich in beiden Gruppen nicht und können daher dieses Phänomen nicht erklären. Allgemein ist die Mortalität in LVAD-Studien insbesondere in der ersten Zeit nach Implantation hoch, was sich in unserer Gruppe dadurch zeigt, dass von den 32 verstorbenen Patienten insgesamt 27 Patienten innerhalb der ersten zwölf Monate verstarben.

Unsere Ergebnisse decken sich mit dem ReVOLVE Register, in welchem Sepsis (7%) und neurologische Ereignisse (4%) die häufigsten Todesursachen darstellten. In der ADVANCE Studie starben in den ersten 180 Tagen 4,3% der Patienten mit abnehmender Häufigkeit an Multiorganversagen, Hirnblutungen und Rechtsherzversagen.

In der Studie von Rojas et al. 2018 wurden bei LT-Patienten am häufigsten Rechtsherzversagen, Sepsis sowie Multiorganversagen (jeweils 33%) beobachtet und bei STX-Patienten Hirnblutungen, Sepsis sowie Multiorganversagen (jeweils 25%).

In der Untersuchung der Patienten des INTERMACS Profils 1 waren die Todesursachen für die gesamte Studiengruppe vorrangig Sepsis (36%), Multiorganversagen (27%) sowie Rechtsherzversagen (18%; Wert et al. 2018).

Die Todesursachen wurden in den Studien von Cheung et al. 2014, Sileshi et al. 2016 sowie Maltais et al. 2017 nicht veröffentlicht.

4.3 Limitationen

Zu nennende Limitationen sind zum einen die retrospektive Herangehensweise in dieser Studie. Eine solche Herangehensweise hat den Nachteil, dass nur Hypothesen und keine eindeutigen Kausalzusammenhänge erarbeitet werden können. Außerdem entsteht eine Fehleranfälligkeit in der retrospektiven Datenerhebung. Darüber hinaus war unsere Studienpopulation klein und stammt nur aus einer Klinik. Des Weiteren ist die Stichprobenverzerrung eine Limitation, da die Patienten nicht randomisiert wurden.

Es konnte keine Erhebung zur Lebensqualität gemacht werden, welche ein wichtiger Zielparameter nach der Implantation ist.

4.4 Ausblick

Die Zukunft der Herzunterstützungssysteme wird sich darauf konzentrieren, die Geräte noch kleiner zu bauen, um den Umfang der invasiven Eingriffe zu verkleinern. Schmale Systeme könnten durch kleine Inzisionen wie bei einer Schrittmacher-Implantation eingebaut werden. Miniatur-Pumpen würden weniger leisten, könnten jedoch Patienten bereits in einem früheren Stadium helfen. Es ist ebenfalls denkbar, kleine Geräte über einen Katheter einzubringen.

Eines dieser modernen Systeme ist das CircuLite Synergy[®] (HeartWare Inc.; Massachusetts, Vereinigte Staaten), eine Pumpe der Größe einer AA-Batterie, welche infraklavikulär ähnlich eines Schrittmachers implantiert wird und bis zu 4,25l Blutfluss pro Minute erzeugen kann. Die Pumpe erhielt 2012 die europäische Zulassung und war vor allem als partielle Unterstützung gedacht für Patienten, die sich in einem früheren Stadium der Herzinsuffizienz befinden und nicht von einer vollständigen Herzunterstützung abhängig sind (Mohite et al. 2015).

Allerdings wurden Implantationen der Synergy[®] Pumpe seit 2013 gestoppt, da es vermehrt zu Pumpenthrombosen kam (Klotz et al. 2017).

Im Zuge der Miniaturisierung von Unterstützungssystemen wurde das HeartWare MVAD[®] System entwickelt und seit 2015 in einer europäischen Zulassungsstudie

untersucht (A Clinical Trial to Evaluate the HeartWare MVAD® System, MVAdvantage, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01831544). Die miniaturisierte Pumpe ist 78g schwer und kleiner als die HVAD® Pumpe (s. **Abbildung 11**). Das MVAD® arbeitet mit 12.000 bis 20.000 RPM und kann den linken Ventrikel mit bis zu acht Litern Blutfluss pro Minute vollständig oder teilweise unterstützen (ebd.). Aufgrund ihrer kleinen Größe ermöglicht die Pumpe einen transapikalen Zugang, über den das Gerät komplett intraventrikulär platziert wird und die Ausflusskanüle transvalvulär über der Aortenklappe zu liegen kommt. Auch im rechten Ventrikel oder bei Kindern ist der Einsatz der kleinen Pumpe möglich (Tamez et al. 2014). Die Zulassungsstudie wurde 2015 abgebrochen, da nach elf Implantationen gehäuft Thrombosen festgestellt wurden sowie Probleme mit der Software des Kontrollgerätes (Klotz et al. 2017).



Abbildung 11: Links dargestellt ist die MVAD® Pumpe (Höhe Rotorgehäuse 12,7mm, Breite 30mm) im Vergleich zur HVAD® Pumpe (Höhe Rotorgehäuse 21,6mm, Breite 50mm) (HeartWare 2018).

Das HeartMate PHP® (perkutane Herzpumpe; St. Jude Medical, Minnesota, Vereinigte Staaten und anschließend Abbott Laboratories, Illinois, Vereinigte Staaten) ist ein Gerät, welches katheterbasiert arteriell eingesetzt werden kann und über einen Impeller, der in einem Stent verankert ist, funktioniert. Das Ziel ist es,

Patienten im Falle einer plötzlichen Verschlechterung des Herzminutenvolumens kurzfristig unterstützen zu können. Die Pumpe wurde 2015 auf dem europäischen Markt zugelassen.

Weiterhin vorstellbar ist, dass perkutane Antriebskabel und das permanente Tragen einer Batterie zukünftig nicht mehr notwendig sind, wenn die Systeme mithilfe anderer Technologien wie der TET (transkutane Energie Transfer) oder FREE-D („free-range resonant electrical energy delivery“) aufgeladen werden können. Der Vorteil ist, die mögliche Verringerung von Komplikationen wie Infektionen oder mechanische Schäden. Das FREE-D System würde ohne direkten Patientenkontakt über einige Meter Abstand funktionieren und könnte Patienten in Zukunft noch mehr Mobilität erlauben (Wang et al. 2014).

4.5 Schlussfolgerung

Minimalinvasive Operationsverfahren zur Implantation eines Linksherzunterstützungssystems haben durch die Vermeidung der Sternotomie das Potential, Herztransplantationen bei BTT-Kandidaten sicherer zu gestalten. Es ist denkbar, dass die Operationszeit sowie postoperative Komplikationen in Zukunft durch steigende Erfahrung des zugehörigen Versorgungsteams inklusive der Chirurgen optimiert werden können.

Wir konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen demonstrieren hinsichtlich der Dauer der Operation, der Länge des Aufenthalts im Krankenhaus oder auf der Intensivstation, postoperativer Komplikationen oder der Überlebenschancen. Dennoch muss bedacht werden, dass die Zahl unserer Studiengruppe klein war und signifikante Unterschiede dadurch schwieriger zu erreichen sind. Nichtsdestotrotz zeigte die LT-Gruppe in der Regel bessere Ergebnisse, welche in einer größeren Studiengruppe signifikant werden könnten.

5 Zusammenfassung

Die minimalinvasive Implantation eines Linksherzunterstützungssystems ist eine neuartige Implantationstechnik, die mit zunehmender Häufigkeit als Operationstechnik verwendet wird. Diese Technik hat das Potential, perioperative Komplikationen zu vermindern und die Operationsrisiken einer Herztransplantation zu senken. In dieser Studie beschreiben wir den Vergleich der Ergebnisse nach Implantation des Heartware® Herzunterstützungssystems, welche entweder über eine Sternotomie (STX) oder eine linkslaterale Thorakotomie (LT) ausgeführt wurde.

Wir analysierten die Daten von 70 Patienten, die zwischen 2010 und Mai 2015 im Universitären Herzzentrum ein HVAD® System erhielten. Die Patienten wurden nach operativem Zugang retrospektiv in zwei Gruppen mit einer Implantation via STX oder via LT aufgeteilt. Die Implantation eines Rechtsherzunterstützungssystems erfolgte ebenfalls in minimalinvasiver Technik.

Insgesamt wurden 48 Patienten über eine Sternotomie und 22 Patienten minimalinvasiv operiert. In Bezug auf präoperative Daten fanden sich in der STX-Gruppe signifikant mehr Patienten der INTERMACS Profile 1 und 2 ($p=0,01$) sowie signifikant weniger Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung ($p=0,01$) in der Anamnese.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach zwei Jahren lagen bei 57% in der LT- und 47% in der STX-Gruppe ($p=0,43$). Eine temporäre Rechtsherzunterstützung erfolgte zusätzlich bei neun (40,9%) LT- und zehn (20,8%) STX-Patienten ($p=0,15$). LT-Patienten mit Rechtsherzunterstützung wiesen eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit auf als LT-Patienten ohne Rechtsherzunterstützung ($p=0,02$).

Antriebskabel-Infektionen fanden sich seltener in der LT-Gruppe ($p=0,07$). Bei drei STX-Patienten konnte das Unterstützungssystem explantiert werden.

Die minimalinvasive Implantation eines Linksherzunterstützungssystems ist eine sichere Alternative zur Sternotomie mit dem Vorteil, Risiken bei einer Re-Operation zu verringern. Die Ergebnisse sind denen nach Implantation durch Sternotomie nicht unterlegen und auch die Implantation eines Rechtsherzunterstützungssystems ist in der minimalinvasiven Technik durchführbar.

6 Summary

Minimally invasive left ventricular assist device (LVAD) implantation is a novel surgical implant technique that has the potential to reduce perioperative risk in re-sternotomy for heart transplant. We here report our comparison of outcome after HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) implantation via thoracotomy versus sternotomy.

We analyzed the data of 70 patients receiving the HVAD in our institutions in the time between 2010 and May 2015. Patients were divided into two groups (STX, sternotomy; LT, lateral thoracotomy) dependent on the surgical approach. Concomitant minimally invasive RVAD (right ventricular assist device) implantation was performed using the incisions from LT.

Twenty-two and 48 subjects formed the LT- and STX-groups, respectively. Concomitant RVAD implantation was performed in 9 (40.9%) LT- and 10 (20.8%) STX-patients ($p=0.15$). There were no differences in baseline characteristics except for gastrointestinal bleedings which were more common among LT-patients ($p=0.01$) and a higher rate of INTERMACS profile 1 and 2 in the STX group ($p=0.01$). Driveline infections were less likely in LT-patients ($p=0.07$). There was no difference in survival ($p=0.43$) and number of transplantations or explantations between STX- and MICS-patients. Four STX-patients and two LT-patients were bridged to heart transplantation and three STX-patients received LVAD explantations. Survival was superior for MICS-patients without RVAD support compared to MICS-patients with RVAD support ($p=0.02$).

Minimally invasive LVAD implantation is feasible with comparable outcomes and has the potential to reduce complications and the risk of redo-sternotomy for patients bridged to transplantation, in particular. With no need for sternotomy even with additional RVAD implantation, we believe that MICS will become a regular part of LVAD-surgery.

7 Literaturverzeichnis

- Aaronson, Keith D. et al. (2012): Use of an Intrapericardial, Continuous-Flow, Centrifugal Pump in Patients Awaiting Heart Transplantation. In: *Circulation* 125, S. 3191–3200.
- Bitcon, Charles J, Tousignant, Fanzca Claude, Bitcon, C J, und Tousignant, Á C (2017): The effect of pericardial incision on right ventricular systolic function: a prospective observational study.
- Bourque, Kevin, Cotter, Christopher, Dague, Charles, Harjes, Daniel, Dur, Onur, Duhamel, Julien, Spink, Kaitlyn, Walsh, Kelly, und Burke, Edward (2016): Design Rationale and Preclinical Evaluation of the HeartMate 3 Left Ventricular Assist System for Hemocompatibility. In: *ASAIO Journal* 62, S. 375–383.
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundevereinigung, und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2017): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, 2. Auflage. Version 2.
- Cheung, Anson, Soon, Jia-Lin, Bashir, Jamil, Kaan, Annemarie, und Ignaszewski, Andrew (2014): Minimal-Access Left Ventricular Assist Device Implantation. In: *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery* 9, S. 281–285.
- Cook, Jason A, Shah, Keyur B, Quader, Mohammed A, Cooke, Richard H, Kasirajan, Vigneshwar, Rao, Kris K, Smallfield, Melissa C, Tchoukina, Inna, und Tang, Daniel G (2015): The total artificial heart. In: *Journal of thoracic disease* 7, S. 2172–80.
- de Jonge, N, Kirkels, J H, Klöpping, C, Lahpor, J R, Caliskan, K, Maat, A P W M, Brügemann, J, Erasmus, M E, Klautz, R J M, Verwey, H F, Oomen, A, Peels, C H, Golüke, A E J, Nicastia, D, Koole, M A C, und Balk, A H M M (2008): Guidelines for heart transplantation. In: *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 16, S. 79–87.
- Deuse, Tobias, und Reichenspurner, Hermann (2014a): Do Not Touch the Sternum—Thoracotomy Incisions for HVAD Implantation. In: *ASAIO Journal* 60, S. 234–236.
- Deuse, Tobias, und Reichenspurner, Hermann (2014b): Minimally invasive implantation of biventricular assist devices. In: *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 62, S. 419–421.
- Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) (2018): DSO: Herztransplantation. Online unter: <https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/herztransplantation.html>.

- Dor, V, Di Donato, M, Sabatier, M, Montiglio, F, Civaia, F, und RESTORE Group (2001): Left ventricular reconstruction by endoventricular circular patch plasty repair: a 17-year experience. In: *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 13, S. 435–47.
- Estep, Jerry D, Starling, Randall C, Horstmanshof, Douglas A, Milano, Carmelo A, Selzman, Craig H, Shah, Keyur B, Loebe, Matthias, Moazami, Nader, Long, James W, Stehlik, Josef, Kasirajan, Vigneshwar, Haas, Donald C, O'connell, John B, Boyle, Andrew J, Farrar, David J, und Rogers, Joseph G (2015): Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study. Online unter: <http://www.acc.org/jacc-journals-cme>.
- eurostat (2018): First population estimates EU population up to nearly 513 million on 1 January 2018. Online unter: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/9063738/3-10072018-BP-EN.pdf/ccdfc838-d909-4fd8-b3f9-db0d65ea457f>.
- Feller, Erika D., Sorensen, Erik N., Haddad, Michel, Pierson, Richard N., Johnson, Frances L., Brown, James M., und Griffith, Bartley P. (2007): Clinical Outcomes Are Similar in Pulsatile and Nonpulsatile Left Ventricular Assist Device Recipients. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 83, S. 1082–1088.
- Frazier, O H (2000): Mechanical cardiac assistance: historical perspectives. In: *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 12, S. 207–19.
- Garcia, Santiago, Kandar, Forum, Boyle, Andrew, Colvin-Adams, Monica, Liao, Kenneth, Joyce, Lyle, und John, Ranjit (2008): Effects of Pulsatile- and Continuous-flow Left Ventricular Assist Devices on Left Ventricular Unloading. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 27, S. 261–267.
- Glauber, Mattia, Ferrarini, Matteo, und Miceli, Antonio (2015): Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. In: *Annals of cardiothoracic surgery* 4, S. 26–32.
- Griffith, B P, Kormos, R L, Borovetz, H S, Litwak, K, Antaki, J F, Poirier, V L, und Butler, K C (2001): HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. In: *The Annals of thoracic surgery* 71, S. S116-20; discussion S114–6.
- Grübler, Beate (2011): Terminale Herzinsuffizienz: Unterstützungssysteme werden heute nicht nur passager eingesetzt. In: *Dtsch Arztebl International* 108, S. A-764-A-765.
- Hannan, Margaret M. et al. (2011): Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 30, S. 375–384.
- HeartWare (2018): Image Library | HeartWare. Online unter: <https://www.heartware.com/resources>.

- Hetzer, R, Hennig, E, Schiessler, A, Friedel, N, Warnecke, H, und Adt, M (1992): Mechanical circulatory support and heart transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 11, S. S175-81.
- Holman, William L., Pae, Walter E., Teutenberg, Jeffrey J., Acker, Michael A., Naftel, David C., Sun, Benjamin C., Milano, Carmelo A., und Kirklin, James K. (2009): INTERMACS: Interval Analysis of Registry Data. In: *Journal of the American College of Surgeons* 208, S. 755–761.
- International Monetary Fund (IMF) (2018): *World Economic Outlook (April 2018) - Population*. Online unter: <https://www.imf.org/external/datamapper/LP@WEO/OEMDC/ADVEC/WEOWORLD/USA>.
- Jakovljevic, Djordje G, Yacoub, Magdi H, Schueler, Stephan, Macgowan, Guy A, Velicki, Lazar, Seferovic, Petar M, Hothi, Sandeep, Tzeng, Bing-Hsian, Brodie, David A, Birks, Emma, und Tan, Lip-Bun (2017): Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Recovery for Patients With Advanced Heart Failure. Online unter: <http://www.onlinejacc.org/content/accj/69/15/1924.full.pdf>.
- Kirklin, James K., Pagani, Francis D., Kormos, Robert L., Stevenson, Lynne W., Blume, Elizabeth D., Myers, Susan L., Miller, Marissa A., Baldwin, J. Timothy, Young, James B., und Naftel, David C. (2017): Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 36, S. 1080–1086.
- Klotz, S., Schmid, C., Camboni, D., Assmann, A., Lichtenberg, A., und Akhyari, P. (2017): Aktuelle Entwicklungen. In: *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. S. 263–282.
- Konstantinov, I E (1998): A mystery of Vladimir P. Demikhov: the 50th anniversary of the first intrathoracic transplantation. In: *The Annals of thoracic surgery* 65, S. 1171–7.
- Langer, Nathaniel B, und Argenziano, Michael (2016): Minimally Invasive Cardiovascular Surgery: Incisions and Approaches. In: *Methodist DeBakey cardiovascular journal* 12, S. 4–9.
- LaRose, Jeffrey A., Tamez, Daniel, Ashenuga, Michael, und Reyes, Carlos (2010): Design Concepts and Principle of Operation of the HeartWare Ventricular Assist System. In: *ASAIO Journal* 56, S. 1.
- Maltais, Simon, Anwer, Lucman A., Tchantchaleishvili, Vakhtang, Haglund, Nicholas A., Dunlay, Shannon M., Aaronson, Keith D., Pagani, Francis D., Cowger, Jennifer, Salerno, Christopher T., Shah, Palak, Khalpey, Zain, Schmitto, Jan, und Stulak, John M. (2017): Left Lateral Thoracotomy for Centrifugal Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Placement. In: *ASAIO Journal*, S. 1.
- Milano, Carmelo A, Rogers, Joseph G, Tatooles, Antone J, Bhat, Geetha, Slaughter, Mark S, Birks, Emma J, Mokadam, Nahush A, Mahr, Claudius, Miller, Jeffrey

- S, Markham, David W, Jeevanandam, Valluvan, Uriel, Nir, Aaronson, Keith D, Vassiliades, Thomas A, Pagani, Francis D, und ENDURANCE Investigators (2018): HVAD: The ENDURANCE Supplemental Trial. In: JACC. Heart failure 6, S. 792–802.
- Mohite, Prashant N, Sabashnikov, Anton, Simon, Andre Ruediger, Weymann, Alexander, Patil, Nikhil Prakash, Unsoeld, Bernhard, Bireta, Christian, und Popov, Aron Frederik (2015): Does CircuLite Synergy assist device as partial ventricular support have a place in modern management of advanced heart failure? In: Expert Review of Medical Devices 12, S. 49–60.
- Nativi, Jose N., Drakos, Stavros G., Kucheryavaya, Anna Y., Edwards, Leah B., Selzman, Craig H., Taylor, David O., Hertz, Marshall I., Kfoury, Abdallah G., und Stehlik, Josef (2011): Changing outcomes in patients bridged to heart transplantation with continuous- versus pulsatile-flow ventricular assist devices: An analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. In: The Journal of Heart and Lung Transplantation.
- Norman, John C. (1975): AN INTRACORPOREAL (ABDOMINAL) LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE, XXII: Précis and State of the Art. In: Cardiovascular diseases 2, S. 425–437.
- Ponikowski, Piotr et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In: European Heart Journal 37, S. 2129–2200.
- Portner, PM, Oyer, PE, McGregor, CGA, Baldwin, JC, Ream, AK, Wyner, J, Zusman, DR, und Shumway, NE (1985): First human use of an electrically powered implantable ventricular assist system. In: Artif Organs 9.
- Rodriguez, Maria, und Ruel, Marc (2016): Minimally Invasive Multivessel Coronary Surgery and Hybrid Coronary Revascularization: Can We Routinely Achieve Less Invasive Coronary Surgery? In: Methodist DeBakey cardiovascular journal 12, S. 14–9.
- Rojas, Sebastian V., Avsar, Murat, Hanke, Jasmin S., Khalpey, Zain, Maltais, Simon, Haverich, Axel, und Schmitto, Jan D. (2015): Minimally Invasive Ventricular Assist Device Surgery. In: Artificial Organs 39, S. 473–479.
- Rojas, Sebastian V., Hanke, Jasmin S., Avsar, Murat, Ahrens, Philipp R., Deutschmann, Ove, Tümler, Kirstin A., Uribarri, Aitor, Rojas-Hernández, Sara, Sánchez, Pedro L., González-Santos, José M., Haverich, Axel, und Schmitto, Jan D. (2018): Left Ventricular Assist Device Therapy for Destination Therapy: Is Less Invasive Surgery a Safe Alternative? In: Revista Española de Cardiología (English Edition) 71, S. 13–17.
- Rose, Eric A. et al. (2001): Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. In: New England Journal of Medicine 345, S. 1435–1443.
- Schaefer, Andreas, Treede, Hendrik, Bernhardt, Alexander, Wagner, Florian M., Reichenspurner, Hermann, und Deuse, Tobias (2015): Concomitant

- Minimally Invasive HVAD and Transapical Aortic Valve Implantation. In: ASAIO Journal 61, S. 209–212.
- Schaefer, Andreas, Reichart, Daniel, Bernhardt, Alexander M., Kubik, Mathias, Barten, Markus J., Wagner, Florian M., Reichenspurner, Hermann, Philipp, Sebastian A., und Deuse, Tobias (2017): Outcomes of Minimally Invasive Temporary Right Ventricular Assist Device Support for Acute Right Ventricular Failure During Minimally Invasive Left Ventricular Assist Device Implantation. In: ASAIO Journal 63, S. 546–550.
- Schulte, Kevin, Borzikowsky, Christoph, Rahmel, Axel, Kolibay, Felix, Polze, Nina, Fränkel, Patrick, Mikle, Susanne, Alders, Benedikt, Kunzendorf, Ulrich, und Feldkamp, Thorsten (2018): Rückgang der Organspenden in Deutschland. In: Dtsch Arztebl International 115, S. 463–468.
- Sileshi, Bantayehu, O'Hara, Brian K, Davis, Mary E, Haglund, Nicholas A, Meng, Xu, Deegan, Robert, Stulak, John M, Kushwaha, Sudhir S, Shaw, Andrew, und Maltais, Simon (2016): Outcomes of Patients Implanted Using a Left Thoracotomy Technique for a Miniaturized Centrifugal Continuous-Flow Pump. In: ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992) 62, S. 539–44.
- Statistisches Bundesamt Destatis (2018): Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen - Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2015. Online unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html;jsessionid=1EBF2B709BB31FB7618DF758BD84A272.InternetLive2>.
- Stevenson, Lynne Warner, Pagani, Francis D, Young, James B, Jessup, Mariell, Miller, Leslie, Kormos, Robert L, Naftel, David C, Ullisney, Karen, Desvigne-Nickens, Patrice, und Kirklin, James K (2009): INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. In: The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 28, S. 535–41.
- Strueber, Martin, Larbalestier, Robert, Jansz, Paul, Zimpfer, Daniel, Fiane, Arnt E., Tsui, Steven, Simon, André, Schmitto, Jan D., Khaghani, Asghar, Wieselthaler, George M., Najarian, Kevin, und Schueler, Stephan (2014): Results of the post-market Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System (ReVOLVE). In: Journal of Heart and Lung Transplantation 33, S. 486–491.
- Tamez, Daniel, LaRose, Jeffrey A., Shambaugh, Charles, Chorprenning, Katherine, Soucy, Kevin G., Sobieski, Michael A., Sherwood, Leslie, Giridharan, Guruprasad A., Monreal, Gretel, Koenig, Steven C., und Slaughter, Mark S. (2014): Early Feasibility Testing and Engineering Development of the Transapical Approach for the HeartWare MVAD Ventricular Assist System. In: ASAIO Journal 60, S. 170–177.
- Thoratec Corporation (2018): Thoratec Corporation - Medical Professionals -

- Product and Technology Information - Thoratec PVAD. Online unter: <http://www.thoratec.com/medical-professionals/vad-product-information/thoratec-pvad.aspx>.
- United Network for Organ Sharing (2018): Transplant trends | UNOS. Online unter: https://unos.org/data/transplant-trends/#transplants_by_organ_type+year+2017.
- Vetter, H. O., Schmitz, E., und Schmitz, R. (2003): Novacor®LVAS. In: Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Heidelberg: Steinkopff. S. 111–116.
- Wang, Jake X., Smith, Joshua R., und Bonde, Pramod (2014): Energy Transmission and Power Sources for Mechanical Circulatory Support Devices to Achieve Total Implantability. In: The Annals of Thoracic Surgery 97, S. 1467–1474.
- Warnecke, H, Berdjis, F, Hennig, E, Lange, P, Schmitt, D, Hummel, M, und Hetzer, R (1991): Mechanical left ventricular support as a bridge to cardiac transplantation in childhood. In: European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 5, S. 330–3.
- Wert, Leonhard, Chatterjee, Anamika, Dogan, Günes, Hanke, Jasmin S., Boethig, Dietmar, Tümler, Kirstin A., Napp, L. Christian, Berliner, Dominik, Feldmann, Christina, Kuehn, Christian, Martens, Andreas, Shrestha, Malakh L., Haverich, Axel, und Schmitto, Jan D. (2018): Minimally invasive surgery improves outcome of left ventricular assist device surgery in cardiogenic shock. In: Journal of Thoracic Disease 10, S. S1696–S1702.
- Wever-Pinzon, Omar, Drakos, Stavros G., McKellar, Stephen H., Horne, Benjamin D., Caine, William T., Kfoury, Abdallah G., Li, Dean Y., Fang, James C., Stehlik, Josef, und Selzman, Craig H. (2016): Cardiac Recovery During Long-Term Left Ventricular Assist Device Support. In: Journal of the American College of Cardiology 68, S. 1540–1553.
- Zhu, Fang, Lee, Anna, und Chee, Yee Eot (2012): Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. In: Lee, Anna (Hg.): Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. S. CD003587.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: pneumatisch-betriebenes Linksherzunterstützungssystem im Jahr 1972, entwickelt von Dr. J. Norman (Frazier 2000).	10
Abbildung 2: Tragbares Novacor® LVAS (Vetter et al. 2003).	11
Abbildung 3: Blick auf die geöffnete HVAD® Pumpe mit dem innen liegenden Impeller. Zwischen dem Impeller und dem Gehäuse besteht kein Kontakt, da bei Betrieb kontinuierlich Blut im Zwischenraum fließt (HeartWare 2018).	13
Abbildung 4: Darstellung des implantierten HVAD® Systems. Das Antriebskabel wird im linken Unterbauch perkutan ausgeleitet und ist mit dem externen Controller und den Batterien verbunden. Der Controller und die Batterien werden in einer Gürteltasche getragen (ebd.).	14
Abbildung 5a und 5b. 5a: Hemisternotomie in Kombination mit einer anterolateralen Thorakotomie (Rojas et al. 2015). 5b: Bilaterale Thorakotomie anterolateral apikal sowie parasternal rechtsseitig. (Deuse und Reichenspurner 2014a). Abbildungen geändert.	23
Abbildung 6: Gruppierung der Kohorte nach operativer Zugangstechnik.	32
Abbildung 7: Ergebnisse der Implantation innerhalb von 24 Monaten für die gesamte Kohorte.	39
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die ersten zwei Jahre nach Implantation, Vergleich der LT- und STX-Gruppe.	40
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve über zwei Jahre nach Implantation. Die Studiengruppe (n=70) wurde aufgeteilt in Patienten der INTERMACS Profile 1+2 oder der Profile 3+4.	41
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die STX- und LT-Gruppe zusätzlich aufgeteilt in Patienten mit oder ohne Rechtsherzunterstützung, LVAD = linksventrikuläres Unterstützungssystem, RVAD = rechtsventrikuläres Unterstützungssystem.	42
Abbildung 11: Links dargestellt ist die MVAD® Pumpe (Höhe Rotorgehäuse 12,7mm, Breite 30mm) im Vergleich zur HVAD® Pumpe (Höhe Rotorgehäuse 21,6mm, Breite 50mm) (HeartWare 2018).	61

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung der INTERMACS Profile. _____	20
Tabelle 2: Definition von Infektionen bei LVAD-Patienten. _____	30
Tabelle 3: Stammdaten der Gruppen STX und LT. _____	34
Tabelle 4: Begleitend durchgeführte Operationen. _____	36
Tabelle 5: Ergebnisse nach den Implantationen. _____	38
Tabelle 6: Unerwünschte Ereignisse. _____	44
Tabelle 7: Zeit bis zum Versterben. _____	45
Tabelle 8: Todesursachen in beiden Gruppen. _____	46

10 Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wurde mir erst durch die Unterstützung und die Hilfe mehrerer Personen ermöglicht, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte. Mein Dank gilt dabei meiner Familie, die mich von Anfang an und zu jeder Zeit im Rahmen ihrer Möglichkeiten unterstützte und sehr viel Verständnis zeigte, insbesondere danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Großvater.

Außerdem danke ich meinen Freunden für ihr Verständnis, die Bereitschaft zu Gesprächen, Tipps, Verbesserungsvorschlägen und für das Korrekturlesen.

Ein Dankeschön gilt auch allen anderen Korrekturlesern, durch die meine Arbeit inhaltlich und sprachlich verbessert wurde.

Des Weiteren möchte ich meinem Doktorvater ein großes Dankeschön aussprechen für die Zeit und Mühe, die er mir während des gesamten Prozesses geschenkt hat, wodurch meine Arbeit wesentlich erleichtert wurde.

Insgesamt danke ich allen Personen von ganzem Herzen, die ihre wertvolle Zeit in unterschiedlichem Maße für die Erstellung meiner Doktorarbeit aufgewendet haben und zum Gelingen dieses Projektes beigetragen haben.

11 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: _____