

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. S. Martens**

---

**Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion bei  
Implantation eines linksventrikulären mechanischen  
Kreislaufunterstützungssystems auf das Überleben und die  
Komplikationen im Langzeitverlauf**

---

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
**Schulze, Lea**  
Steinfurt  
2020

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Dekan: Univ-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven Meuth

1. Berichterstatter: Frau Prof. Dr. med. M. Scherer

2. Berichterstatter: Frau Prof. Dr. med. A. Gottschalk

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.2020

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. S. Martens-  
Referent: Frau Prof. Dr. med. M. Scherer  
Korreferent: Frau Prof. Dr. med. A. Gottschalk

## **Zusammenfassung**

Schulze, Lea

Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion bei  
Implantation  
eines linksventrikulären mechanischen Kreislaufunterstützungssystems  
auf das Überleben und die Komplikationen im Langzeitverlauf.

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, einen detaillierten Langzeitverlauf nach Implantation eines kardialen Unterstützungssystems bzw. nach Implantation eines kardialen Unterstützungssystems mit simultaner Trikuspidalklappenrekonstruktion vergleichend abzubilden. Es fand eine Datenerhebung von 223 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren statt, denen im Zeitraum bis zum 01.02.2018 am Universitätsklinikum Münster ein linksventrikuläres Unterstützungssystem isoliert (Gruppe B) oder mit simultaner Klappenrekonstruktion (Gruppe A) implantiert wurde. Es konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen nachgewiesen werden. Bei Analyse des klinischen Langzeitverlaufes ergab sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für obere gastrointestinale Blutungen im gesamten postoperativen Verlauf für die Gruppe A. Das Vorliegen eines Rechtsherzversagens unterschied sich nicht signifikant zwischen den analysierten Kollektiven.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.2020

## Eidesstattliche Erklärung:

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

**„Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion bei  
Implantation eines linksventrikulären mechanischen  
Kreislaufunterstützungssystems auf das Überleben und die  
Komplikationen im Langzeitverlauf“**

in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie

des Universitätsklinikums Münster

unter Anleitung von

Frau Prof. Dr. med. M. Scherer

1. selbst angefertigt
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den 22.06.2020

Lea Schulze



Meinen Eltern

In Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

---

## Tabellenverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Definition	1
1.2 Ätiologie	1
1.3 Klassifikation der Herzinsuffizienz	2
1.4 Epidemiologie	4
1.5 Therapieoptionen	5
1.5.1 Medikamentöse Therapieoptionen	5
1.5.2 Nicht-medikamentöse Therapieoptionen	6
1.5.2.1 Kardiale Resynchronisationstherapie	6
1.5.2.2 Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren	6
1.5.2.3 Operative Therapieoptionen	6
1.6 Mechanische Unterstützungssysteme	8
1.6.1 Klassifikation	8
1.6.2 Indikationen für eine LVAD-Implantation	9
1.6.3 Kontraindikationen für eine LVAD-Implantation	11
1.7 Postoperative Komplikationen	11
1.8 Interaktion zwischen LVAD und der rechtsventrikulären Funktion	15
1.9 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	18
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1 Retrospektive Datenerhebung	19
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.2.1 LVAD-Systeme	20
2.3 Klinische Daten	20
2.3.1 Erhobene Patientendaten	20
2.4 Echokardiographische Erhebungen	23
2.5 Statistik	24

<b>3 Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1 Patientenkollektiv	25
3.2 Status	31
3.3 Echokardiographie	32
3.3.1 Vergleich präoperativer Echokardiographiebefunde	32
3.3.2 Vergleich postoperativer Echokardiographiebefunde	34
3.4 Vergleich der stationären Wiederaufnahmen	38
3.4.1 Hauptursachen für stationäre Wiederaufnahmen	40
3.4.2 Komplikationen während der stationären Aufenthalte	44
3.5 Zeitlicher Verlauf der Komplikationen nach LVAD-Implantation	46
3.6 Überleben nach LVAD-Implantation	49
3.7 Todesursachen	50
<b>4 Diskussion</b>	<b>52</b>
4.1 Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion auf die Funktion der Trikuspidalklappe	52
4.2 Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion auf die Funktion des rechten Ventrikels	58
4.3 Überleben nach alleiniger LVAD-Implantation bzw. mit simultaner Trikuspidalklappenrekonstruktion	63
4.4 Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion auf Blutungsassoziierte Komplikationen	75
4.5 Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion auf die Anzahl und Gründe der Wiederaufnahmen	85
<b>5 Studienlimitationen</b>	<b>90</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>92</b>
<b>7 Anhang</b>	<b>I</b>
7.1 Abkürzungsverzeichnis	I
7.2 Lebenslauf	V



## Tabellenverzeichnis

---

Tbl. 1: INTERMACS Level -----	3
Tbl. 2: Patientenstammdaten und kardiologische Grunderkrankung-----	26
Tbl. 3: INTERMACS-Level zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation -----	27
Tbl. 4: Häufigkeit der implantierten LVAD-Systeme -----	28
Tbl. 5: LVAD-Indikationen des untersuchten Gesamtkollektivs-----	29
Tbl. 6: Operationsdaten der LVAD-Implantationen -----	30
Tbl. 7: Präoperative Echokardiographie-Befunde -----	33
Tbl. 8: Postoperative Echokardiographie-Befunde-----	34
Tbl. 9: Stationäre Wiederaufnahmen -----	38
Tbl. 10: Die häufigsten Todesursachen-----	51

## Abbildungsverzeichnis

---

Abb. 1: Trikuspidalklappeninsuffizienz der Gruppe A im Zeitverlauf nach LVAD- Implantation und simultaner TKR-----	36
Abb. 2: Trikuspidalklappeninsuffizienz der Gruppe B im Zeitverlauf nach alleiniger LVAD-Implantation -----	36
Abb. 3: Rechtsventrikuläre Einschränkung der Gruppe A im Zeitverlauf nach LVAD- Implantation und simultaner TKR-----	37
Abb. 4: Rechtsventrikuläre Einschränkung der Gruppe B im Zeitverlauf nach alleiniger LVAD-Implantation -----	37
Abb. 5: Elektive und notfallartige Wiederaufnahmen des Gesamtkollektivs-----	39
Abb. 6: Hauptursachen für stationäre Wiederaufnahmen des Gesamtkollektivs-----	41
Abb. 7: Hauptursachen für stationäre Wiederaufnahmen im Gruppenvergleich -----	43
Abb. 8: Häufigste Diagnosen, die zu einer WDA führen im Gruppenvergleich -----	44
Abb. 9: Stationäre Komplikationen im Gruppenvergleich -----	46
Abb. 10: Relatives Risiko pro Patient an einem Rechtsherzversagen zu leiden -----	47
Abb. 11: Relatives Risiko pro Patient an einer GI-Blutung zu leiden -----	48

Abb. 12: Kaplan-Meier Überlebenskurve nach LVAD-Implantation -----	49
Abb. 13: Überblick der Todesursachen des Gesamtkollektivs-----	50

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Definition

Herzinsuffizienz bezeichnet eine eingeschränkte Fähigkeit des Herzens, das von den Endorganen benötigte Herzzeitvolumen adäquat zur Verfügung zu stellen. Ursächlich hierfür können strukturelle und/oder funktionelle Veränderungen des Herzmuskels sein. Die Gründe können sowohl pathologische Modifikationen des Myokards selbst sein, als auch unterschiedliche Dysfunktionen der Herzklappen, des Perikards oder des Herzrhythmus. Der Begriff Herzinsuffizienz beschreibt ein klinisches Syndrom, welches mit typischen Symptomen, wie beispielsweise Dyspnoe, körperlicher Erschöpfung und peripheren Ödemen einhergehen kann (1,2).

## 1.2 Ätiologie

Die Herzinsuffizienz kann nach ihrer Pathophysiologie in eine systolische (HFrEF) und eine diastolische (HFpEF) Ventrikelfunktionsstörung unterteilt werden. Die HFrEF charakterisiert sich durch eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von unter 40% infolge einer Kontraktionsstörung des Myokards. Die Hauptursache einer HFrEF ist in der westlichen Welt die koronare Herzkrankheit, die zu einer Schwächung des Herzmuskels führt, gefolgt von diversen Kardiomyopathien, die insgesamt für ein Sechstel aller systolischen Funktionsstörungen verantwortlich sind (1,2).

Als weitere Ursachen für eine HFrEF können Myokarditiden, Klappenvitien und eine arterielle und/oder pulmonale Hypertonie in Betracht kommen (1,2).

Die HFpEF zeichnet sich durch eine erhaltene Pumpfunktion bei Verlust der ventrikulären Füllungskompetenz aus (1,2).

Mögliche Grunderkrankungen, die unter diesem Oberbegriff zusammengefasst werden, sind die konstriktive Perikarditis und die restriktiven Kardiomyopathien (1).

Des Weiteren kann die Herzinsuffizienz in eine akut auftretende (AHF) oder chronisch verlaufende (CHF) Form eingeteilt werden. Die akut auftretende Herzinsuffizienz stellt eine rasche Neuentwicklung oder eine akute Verschlechterung einer HF innerhalb von 24h dar. Ursachen für eine AHF können eine akut auftretende kardiale Dysfunktion, eine akute Insuffizienz der Herzklappen oder eine Perikardtamponade sein. Ischämische Ereignisse, die zu einer akuten kardialen Dysfunktion führen, sind für mehr als die Hälfte der AHF verantwortlich (1,2).

Letztendlich kann die kardiale Insuffizienz sowohl isoliert rechts- oder linksventrikulär auftreten, als sich auch in einer globalen Einschränkung des Herzmuskels äußern (1).

### **1.3 Klassifikation der Herzinsuffizienz**

Eine Einteilung des Schweregrads einer vorhandenen HF erfolgt anhand der Kriterien der *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* in die so genannten INTERMACS-Level (1).

Diese Einteilung stellt eine Differenzierung des dritten und vierten Stadiums der Einteilung der *New York Heart Association* (NYHA) dar (1).

Die folgende Tabelle 1 beschreibt die verschiedenen INTERMACS-Level mit ihrem entsprechenden NYHA-Stadium und dem Handlungsbedarf, der sich aus dem jeweiligen INTERMACS-Level für die weitere Behandlung ergibt (1).

<b>INTERMACS Level</b>	<b>NYHA</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Handlungsbedarf</b>
1	IV	Kardiogener Schock trotz Katecholaminen und IABP	Sofortige LVAD-Implantation, ECLS
2	IV	Progressive Verschlechterung trotz Katecholaminen	LVAD-Implantation, ECMO
3	IV	Hämodynamische Stabilität bei gering-moderaten Katecholamindosen, Entwöhnung nicht möglich	LVAD-Implantation
4	IV ambulant	Zwischenzeitliche Entwöhnung der Katecholamine möglich	LVAD-Implantation
5	IV ambulant	Beschwerden bei leichter Belastung, körperliche Anstrengung nicht möglich	LVAD-Implantation
6	III	Körperliche Anstrengung eingeschränkt möglich	LVAD-Implantation als Behandlungsoption diskutieren
7	III	Ejektionsfraktion reduziert, klinisch stabil, Beschwerden bei moderater Belastung	LVAD-Implantation als Behandlungsoption diskutieren

Tbl. 1: INTERMACS Level

## 1.4 Epidemiologie

Jährlich erkranken allein in Deutschland schätzungsweise 520.000 Patienten neu an der Diagnose Herzinsuffizienz, dies entspricht einer Inzidenz von 655/100.000 Einwohnern pro Jahr. Im Jahr 2017 waren circa 2,5 Millionen Patienten in Deutschland von einer HF betroffen. Dies entspricht einer Prävalenz von 3,4% im Jahr 2017 (3).

Im Jahr 2006 lag die Prävalenz der HF in Deutschland bei 1,7%. Von 2009 bis 2017 stieg die Prävalenz der HF bei Männern in allen Altersgruppen, während sie bei Frauen lediglich in der Altersgruppe unter 60 Jahren zunahm (3,4).

Die HF ist aktuell in Deutschland eine der häufigsten Todesursache bei Erwachsenen, im Jahr 2016 starben insgesamt 40.334 Patienten mit der Diagnose HF. Die Sterbeziffer der Herzinsuffizienz (ICD I50) betrug im Jahr 2016 in Deutschland 48,9. Die Sterbeziffer für Frauen lag bei 60,5 und für Männer bei 36,9. Der Wert der Frauen liegt somit 64,1% über dem allgemeinen Wert der Männer. Somit ist die Sterblichkeit für die Herzinsuffizienz bei Frauen deutlich höher als bei Männern (3).

Die Erkrankungshäufigkeit der Herzinsuffizienz ist seit Jahren steigend. So ergibt sich im Vergleich der Morbidität zwischen den Jahren 2016 und 2017 ein leichter Anstieg von +1.7%. Die Herzinsuffizienz war im Jahr 2017 die inzwischen häufigste Einzeldiagnose von vollstationär behandelten Patienten (3,5).

Die Anzahl der vollstationären Fälle betrug 2017 für die Herzinsuffizienz 561 Fälle pro 100.000 Einwohnern in Deutschland. Insgesamt ist die vollstationäre Hospitalisierungsrate in Deutschland steigend und zwischen Männern und Frauen ausgeglichen (3).

Allgemein betrachtet macht die Behandlung der HF-Patienten einen nicht unerheblichen Teil der Kosten des nationalen Gesundheitswesens aus. Die Kosten lagen im Jahr 2006 in Deutschland bei 2,9 Milliarden Euro (3).

## 1.5 Therapieoptionen

### 1.5.1 Medikamentöse Therapieoptionen

Die medikamentöse Therapie der HFrEF ist abhängig von der individuellen Symptomatik des Patienten. Grundsätzlich gilt, dass die medikamentöse Therapie die Grundlage der Behandlung ist und auch bei zusätzlichen nicht-medikamentösen Therapieoptionen weitergeführt werden sollte (1).

Die folgenden Medikamente dienen einer Prognoseverbesserung bei symptomatischer HF (NYHA II-IV):

ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker werden für jeden Patienten mit symptomatischer HFrEF empfohlen, solange keine individuellen Kontraindikationen vorliegen. ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker verbessern das Überleben von Patienten mit diagnostizierter HFrEF (1,6–8).

Kann unter einer Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und  $\beta$ -Blockern keine Symptombefreiung erreicht werden, und wird zusätzlich eine LVEF $\leq$ 35% nachgewiesen, sollte ein Aldosteron-Antagonist hinzugenommen werden (9–11).

Bei therapierefraktärer klinischer Auffälligkeit und einer LVEF $\leq$ 35% bei einer Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern,  $\beta$ -Blockern und einem Aldosteron-Antagonisten sollte ein Ersatz des ACE-Hemmers durch einen Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI), wie LCZ696 (Valsartan/Sacubitril-Kombination), erwogen werden (1).

Alternativ kann bei Patienten mit symptomatischer HF und einer LVEF $\leq$ 35% und einer Herzfrequenz von  $\geq$ 70 Schläge/min, sowie einer Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern,  $\beta$ -Blockern und Aldosteron-Antagonisten der Einsatz eines If-Kanal-Hemmers (Ivabradin) diskutiert werden (1,11).

Zur Symptomkontrolle können Diuretika und Digitalis Präparate eingesetzt werden (1,12-14).

## **1.5.2 Nicht-medikamentöse Therapieoptionen**

### **1.5.2.1 Kardiale Resynchronisationstherapie**

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) stellt ein Verfahren dar, welches bei Patienten mit HF eingesetzt wird, um die Aktion der Herzkammern zu synchronisieren. Die besten Ergebnisse werden bei der CRT erzielt, wenn der Patient eine symptomatische HF mit Sinusrhythmus und einer QRS-Komplex Breite von  $\geq 150$  msec, eine Linksschenkelblock-Morphologie und eine  $LVEF \leq 35\%$ , trotz optimaler medikamentöser Therapie aufweist. Das Ziel der CRT ist es sowohl eine Symptomlinderung, als auch eine Reduktion der Mortalität und Morbidität zu erreichen (15-17).

### **1.5.2.2 Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren**

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) werden zur Prävention des plötzlichen Herztodes durch ventrikuläre Tachykardien eingesetzt. Der ICD ist in der Lage supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien zu terminieren (1).

Ein ICD ist als Sekundärprophylaxe bei Patienten empfohlen, die bereits mindestens ein arrhythmisches Ereignis mit konsekutiv kardialer Dekompensation erlitten haben und bei denen die Lebenserwartung  $\geq 1$  Jahr liegt (Evidenzlevel IA) (1,18-20).

Ein ICD ist mit einem Evidenzlevel IA als Primärprophylaxe bei Patienten mit symptomatischer HF (NYHA II-III) und einer  $LVEF \leq 35\%$  indiziert, die bereits  $\geq 3$  Monate optimal medikamentös eingestellt sind und an einer ischämischen Herzerkrankungen oder einer dilatativen Kardiomyopathie leiden (18-20).

### **1.5.2.3 Operative Therapieoptionen**

Insgesamt nimmt die Zahl solcher Patienten zu, die an einer ischämischen Ursache ihrer HF leiden. Somit steigt insgesamt die Anzahl derer Patienten, die potentiell eine koronare Revaskularisierung bei HF benötigen (1,22–24).



Die STICH-Studie verglich Patienten, die bei der Diagnose HF entweder eine optimale medikamentöse Therapie (OMT) oder eine OMT und einen aortokoronaren Bypass (ACB) erhielten (1,22–24). Als Ergebnis dieser Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion der allgemeinen und der kardiovaskulären Mortalität, sowie der Hospitalisierungsrate in der Gruppe, die zuvor für OMT und ACB randomisiert wurde. Insofern kann ein ACB bei Patienten, die aufgrund einer ischämischen Genese an einer HF leiden, die Prognose verbessern (24).

Eine Mitralklappen-Regurgitation (MR) tritt bei bis zu 25% der Patienten mit HFrEF auf und kann sekundär aus einer linksventrikulären Dilatation und Dysfunktion entstehen. Eine MR ist mit einer 3-Jahres-Mortalitätsrate von 40–50% assoziiert (25–29). Es kommt sekundär zu einer linksventrikulären Volumen- und Drucküberladung. Insgesamt begünstigt eine MR eine Einschränkung der kardialen Hämodynamik (27). Eine chirurgische Rekonstruktion der Mitralklappe (MKR) dient der Verbesserung der HF-assoziierten Symptome, der körperlichen Belastbarkeit und der kardialen Zirkulation, sowie einer Reduktion der HF-assoziierten Hospitalisierungen (25).

Als chirurgische Behandlung bei Patienten mit HF, die primär durch eine dilatative Kardiomyopathie verursacht wurde, kann eine Batista-Operation durchgeführt werden. Hierbei handelt es sich um eine Ventrikulektomie des dilatierten linken Ventrikels. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Ventrikelwandspannung, so dass insgesamt die Hämodynamik und die Kontraktilität verbessert werden können (30).

Bei HF-Patienten mit einem Ventrikelaneurysma kann eine chirurgische Dorplastik durchgeführt werden. Dies beschreibt die Resektion eines infarktbedingten, linksventrikulären Aneurysmas (31).

Verbessert sich der klinische Zustand des Patienten trotz OMT nicht zufriedenstellend, können mechanische Unterstützungssysteme implantiert werden. Patienten im akuten kardiogenen Schock (INTERMACS-Level I) werden zunächst mit einem extrakorporalen *Life-Support-System* (ECLS)

versorgt bis sich der klinische Zustand soweit stabilisiert, dass eine weitere Therapie geplant werden kann. Patienten mit einer chronischen, therapierefraktären HF trotz OMT können mit einem permanent implantierten linksventrikulären Unterstützungssystem (LVAD) behandelt werden (1).

## **1.6 Mechanische Unterstützungssysteme**

Mechanische Unterstützungssysteme (MCS) stellen derzeit die wichtigste Alternativbehandlung zur Herztransplantation (HTx) für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz dar (1,32–34).

Ziele der Behandlung mit einem MCS sind die Stabilisierung und Aufrechterhaltung der hämodynamischen Verhältnisse und der Endorganperfusion bei Patienten mit terminaler HF. Die meisten Patienten, die an einer terminalen systolischen HF leiden und für die Implantation eines MCS-Systems in Frage kommen, werden mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem versorgt (34,35).

In der REMATCH-Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Implantation eines LVADs zusätzlich zur OMT mit einer signifikanten Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität assoziiert ist, im Vergleich zu einer isolierten OMT bei Patienten mit einer terminalen HF (NYHA IV) (36).

### **1.6.1 Klassifikation**

MCS-Systeme können nach dem Ort der Unterstützung in rechtsventrikuläre (RVAD) und linksventrikuläre Unterstützungssysteme unterschieden werden, wobei das LVAD für die Behandlung einer terminalen HF eine größere Rolle als das RVAD spielt. Diese Systeme können die Pumpfunktion des Herzens teilweise oder vollständig übernehmen (35).

Des Weiteren können die Systeme nach der Art ihrer Funktionsweise in pulsatil- (PF-LVAD) oder kontinuierlich-pumpende Systeme (CF-LVAD) eingeteilt

werden. Zu den intrakorporalen, pulsatil-pumpenden Systemen gehören das HeartMateXVE und das Novacor-System (35).

Modernere LVAD-Systeme, wie das HeartMate II (HM II), das HeartMate III (HM III) und das HeartWare HVAD (HVAD) nutzen statt des pulsatilen Flusses einen kontinuierlichen Pumpenfluss, der durch eine Axial- (HM II) oder eine Zentrifugalpumpe (HVAD) aufrechterhalten wird (35).

Insgesamt zeigt sich, dass die CF-Pumpen mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 81% bzw. einer 2-Jahres-Überlebensrate von 58% den PF-Pumpen mit Überlebensraten von 65% bzw. 24% überlegen sind (35,37,38).

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bei dem kontinuierlich-pumpenden HeartMate II, verglichen mit einem pulsatil-pumpenden System, eine Reduktion der postoperativen Komplikationsrate zu beobachten war (37,39).

Schlussfolgernd ergibt sich aus den vorgestellten Ergebnissen, dass die CF-Pumpen den PF-Pumpen im klinischen Vergleich überlegen sind und somit zum heutigen Zeitpunkt weltweit als Standardmodell bei einer LVAD-Implantation eingesetzt werden (37-39).

### **1.6.2 Indikationen für eine LVAD-Implantation**

Linksventrikuläre Unterstützungssysteme sind für unterschiedliche Indikationsstellungen als Therapieoption bei terminaler HF zugelassen (35).

Zum Einen können MCS-Systeme bei Patienten implantiert werden, die bereits für eine Herztransplantation gelistet sind oder gelistet werden sollen, deren Zustand jedoch so instabil ist, dass ihr Überleben auf der Warteliste nicht mehr gewährleistet werden kann. Hier wird das LVAD als so genannte „*Bridge to Transplant*“ (BTT) Behandlung durchgeführt (1).

Eine weitere Indikation zur Behandlung mit einem CF-LVAD besteht darin, Patienten, die zeitweise oder endgültig als „nicht-transplantabel“ geführt

werden, ein LVAD als „*Destination Therapy*“ (DT) oder „*Bridge to Candacy*“ (BTC) zu implantieren. (1).

Als weitere Möglichkeit kann das LVAD als „*Bridge to Recovery*“ (BTR) implantiert werden, mit der Option nach Erholung des Herzmuskels eine Explantation des LVADs durchzuführen. Dies kann für Patienten mit einer akut dekompensierten HF aufgrund reversibler Ursachen, wie eine Myokarditis oder eine medikamenteninduzierte oder peripartale Kardiomyopathie, in Frage kommen (1,37).

Zusätzlich gibt es die Option das LVAD als „*Bridge to Decision*“ (BTD) Behandlung zu implantieren, falls die weitere Behandlungsstrategie zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation unklar ist (1).

Patienten, die eines der folgenden Merkmale zusätzlich zu persistierenden schweren Symptomen einer HF für mehr als 2 Monate unter OMT und ggf. Unterstützung durch einen ICD oder eine CRT zeigen, sollten für ein LVAD als Therapieoption evaluiert werden:

- $LVEF \leq 25\%$  und  $peakVO_2 \leq 12 \text{ mL/kg/min}$
- mehr als 3 Krankenhausaufenthalte in den vorangegangenen 12 Monaten
- Abhängigkeit von i.v. inotropen Medikamenten
- Unfähigkeit die medikamentöse Standardtherapie der HF zu tolerieren
- zunehmende End-Organ-Dysfunktion aufgrund mangelnder Perfusion mit  $PCWP \geq 20 \text{ mmHg}$  /  $SBP \leq 80-90 \text{ mmHg}$  /  $CI \leq 2 \text{ L/min/m}^2$
- NYHA Stadium IV für mindestens 90 Tage trotz OMT

(1,34)

### **1.6.3 Kontraindikationen für eine LVAD-Implantation**

Als absolute Kontraindikationen für eine LVAD-Implantation gelten ein inoperabler Vorhofseptumdefekt, eine kardiale Wandruptur, ein frischer Myokardinfarkt und gegebenenfalls Voroperationen an der Aorta. Relative Kontraindikationen für eine BTT- oder DT-Behandlung sind eine aktive Infektion, schwere renale, pulmonale oder hepatische Dysfunktionen, sowie ein unklarer neurologischer Status nach einem vorangegangenen kardialen Ereignis. Ein Multi-Organ-Versagen im Rahmen eines septischen Schocks stellt ebenfalls eine Kontraindikation für die Implantation eines LVADs dar (1,35,39).

Patienten sollten des Weiteren keine Kontraindikationen gegen eine antikoagulatorische Therapie aufweisen, da diese die Grundvoraussetzung für die Prophylaxe einer Pumpenthrombose und weiterer thromboembolischer Komplikationen ist (1,35,40).

Einige Studien verweisen darauf, dass ein präoperativ diagnostiziertes Rechtsherzversagen eine Kontraindikation für die Implantation eines LVADs darstellt (34,39). Es gibt jedoch Berichte, die beschreiben, dass durch die Funktionsweise des LVADs die rechtsventrikuläre Funktion stabilisiert werden kann. Ein Rechtsherzversagen stellt in diesem Sinne keine absolute Kontraindikation für eine LVAD-Implantation dar (41).

Die Implantation eines LVADs ist für die akut dekompenzierte HF kontraindiziert (1,34).

## **1.7 Postoperative Komplikationen**

Eine LVAD-Implantation als Behandlung einer terminalen Herzinsuffizienz kann mit postoperativen Komplikationen einhergehen, die mit dem individuellen Risikoprofil jedes Patienten assoziiert sind (1,35,39,42).

So wie die REMATCH-Studie, in der Patienten verglichen wurden, die entweder isoliert mit einer OMT behandelt wurden oder die zusätzlich zu der OMT ein LVAD implantiert bekamen, für die LVAD-Gruppe ein deutlich

gesteigertes 1-Jahres-Überleben auf. Jedoch war in der LVAD-Kohorte die Inzidenz von mittelgradigen-schweren Komplikationen 2,35x so hoch wie in der isoliert medikamentös behandelten Gruppe (36,37).

Zu den wesentlichen postoperativen Komplikationen nach LVAD-Implantation gehören Blutungen, Infektionen, thromboembolische Ereignisse, wie Schlaganfälle und Pumpenthrombosen, Driveline Infekte und Fehlfunktionen des MCS-Systems (1,37,42).

Gastrointestinale Blutungen sind eine der häufigsten Komplikationen im Langzeitverlauf nach LVAD-Implantation, mit einer Inzidenz von bis zu 30% (43). Ursächlich für ein gesteigertes Blutungsrisiko nach LVAD-Implantation sind die notwendige Antikoagulation, sowie hämodynamische Veränderungen. Auch ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom kann das Blutungsrisiko steigern (37,44,45).

Patienten mit einem erworbenen von-Willebrand-Syndrom zeigen eine Reduktion der funktionsfähigen Multimere des von-Willebrand-Faktors (vWF). Durch Scherkräfte, die im LVAD-Rotor auftreten, wird die Konformation des vWF verändert. Es entwickelt sich eine reduzierte Bindungsaffinität des vWF zu Thrombozyten und subendotheliale Kollagen, so dass der vWF insgesamt eine deutliche Funktionseinschränkung aufweist. Mangelzustände oder Defekte des vWF resultieren in einer gesteigerten Blutungsneigung (37,44,45).

Auf der anderen Seite stellen thromboembolische Ereignisse eine Herausforderung in der Behandlung von Patienten nach LVAD-Implantation dar. Thromboembolische Ereignisse können sich sowohl zerebral als Schlaganfall ereignen, als sich auch im Bild einer Pumpenthrombose präsentieren (35,37).

Eine Thrombose der Pumpe des Unterstützungssystems stellt eine Komplikation dar, die sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf nach LVAD-Implantation auftreten kann und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist. Thrombosen im LVAD-System treten bei 2-8% der erwachsenen Patienten mit einem CF-LVAD auf (37,46-48).

Pumpenthrombosen führen im weiteren Verlauf zu einem thromboembolischen Schlaganfall, peripheren Thromboembolien, einer LVAD-Dysfunktion mit reduzierten Flüssen und/oder zu einem Versagen des LVAD-Systems mit konsekutivem kardiogenen Schock (46-49).

Der Schlaganfall ist eine der Komplikationen mit der höchsten Sterberate, die nach LVAD-Implantation auftreten können. Die Inzidenz wird nach LVAD-Implantation insgesamt mit 12-17% angegeben (37). Die Mortalitätsrate ist bei Patienten, die im Verlauf einen Schlaganfall erlitten, etwa um das 2,01-fache erhöht (37). Risikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls unter LVAD-Therapie sind vorangegangene zerebrovaskuläre Ereignisse und venöse Thromboembolien, sowie eine Hyperlipidämie. Als weitere unabhängige Prädiktoren gelten ein diagnostizierter Diabetes, Abklemmung der Aorta mit kardioplegischem Arrest des Herzmuskels während der Operation, die Dauer der LVAD Unterstützung und der INR-Wert des Patienten (50).

Die Infektion des Steuerkabels (Driveline) stellt eine häufige Komplikation nach LVAD-Implantation dar. Die Inzidenz reicht in der Literatur von 17-30% (37,51). Je nach Schweregrad können solche Infektionen in einen septischen Verlauf übergehen und somit das Überleben der Patienten signifikant negativ beeinflussen. Stattgehabte Infektionen des Steuerkabels stellen einen negativen prognostischen Marker für das Überleben der Patienten dar (37,51).

Des Weiteren können im Verlauf nach LVAD-Implantation hepatische und renale Dysfunktionen auftreten. Eine schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion ist mit einer insgesamt schlechteren Überlebensprognose assoziiert (35,37,51).

Als eine weitere häufige und schwere postoperative Komplikation kann das Auftreten eines Rechtsherzversagens (RHV) den klinischen Verlauf und das Überleben nach LVAD-Implantation negativ beeinflussen (1,35,53,54). In der Literatur wird das Auftreten eines RHV bei Patienten, die mit einem CF-LVAD versorgt sind, im postoperativen Verlauf zwischen 13-40% angegeben (55,56).

Einige Autoren geben an, dass mehr als 50% der Patienten nach Implantation eines CF-LVADs ein RHV entwickeln (54).

Eine mögliche Erklärung für die Entstehung eines RHV nach LVAD-Implantation ist, dass durch den linksventrikulären Sog eine Verschiebung des interventrikulären Septums nach links stattfindet. Somit kommt es zu einer Veränderung der Morphologie des rechten Ventrikels, die in einer abnormen rechtsventrikulären Kontraktilität resultiert (53). Des Weiteren kann bei einem gewissen Anteil der Patienten, unter anderem aufgrund ihrer kardialen Grunderkrankung, schon präoperativ ein RHV diagnostiziert werden. Das Vorhandensein eines präoperativen RHV erhöht das Risiko nach der LVAD-Implantation an einem postoperativen RHV zu leiden (1,57,58).

Die Risikofaktoren für die Entwicklung eines RHV nach Implantation eines LVAD-Systems sind multifaktoriell. Ein negativ prädiktiver Marker für die Entstehung eines RHV scheint ein präoperativer Cardiac Index  $\leq 2,2$  bei gleichzeitig positiv inotroper Therapie zu sein (54).

Des Weiteren sind der Bedarf einer präoperativen Beatmungsunterstützung, ein Level von an Harnstoff gebundenem Stickstoff im Blut  $\geq 39\text{mg/dL}$  und eine ZVD/PCWP (Pulmonary Capillary Wedge Pressure) Ratio  $\geq 0,63$  unabhängige negative Vorhersagemarker. Ebenfalls bedingen das weibliche Geschlecht und nicht-ischämische Ursachen für den Bedarf eines linksventrikulären Unterstützungssystems ein höheres Risiko für ein postoperatives RHV (53,54).

Patienten, die im Verlauf nach LVAD-Implantation ein RHV entwickeln besitzen ein erhöhtes Risiko für einen postoperativ erhöhten Transfusionsbedarf, für einen längeren Intensivaufenthalt nach der Operation, sowie für häufigere Reintubationen und insgesamt längere Beatmungszeiten (54).

Begleitend zum RHV kann eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) auftreten, die durch strukturelle Veränderungen des eingeschränkten rechten Ventrikels entsteht oder präoperativ durch die terminale HF ausgelöst wird (54,55,59).



Eine präoperativ vorhandene TI gilt als negativer Prädiktor für das Auftreten eines RHV nach LVAD-Implantation (60).

Aus der Erkenntnis, dass ein postoperatives RHV bei LVAD-Patienten unmittelbar mit einer TI assoziiert zu sein scheint, entstand die Hoffnung durch eine simultane Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) während der LVAD-Implantation die Auftretenswahrscheinlichkeit und Komplikationsrate eines postoperativen RHV senken zu können. Durch die TKR soll die Volumenüberlastung des rechten Ventrikels reduziert werden, und der Ventrikel so in seiner Pumpfunktion verbessert werden (53,56).

Einige Studien beschreiben außerdem, dass die simultan durchgeführte TKR das Risiko für postoperative Komplikationen erhöhen könnte. Durch die begleitende TKR verlängert sich die gesamte Operationszeit und somit auch die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses an der Herz-Lungen-Maschine. Durch diesen Umstand könnte das Risiko für postoperative Komplikationen, laut der Autoren, erhöht werden (60-62).

Insgesamt ist die Studienlage nicht einheitlich zu der Fragestellung, ob eine simultan durchgeführte TKR das Auftreten eines RHV nach LVAD-Implantation verhindern kann.

### **1.8 Interaktion zwischen LVAD und der rechtsventrikulären Funktion**

Die Kontraktionsfähigkeit des rechten Ventrikels ist unter anderem von dem Gefäßdruck der Lungenstrombahn abhängig. Das LVAD kann zu einer Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes beitragen, und somit die Auswurfleistung des rechten Ventrikels verbessern (45,63).

Zusätzlich kann durch die kontinuierlichen hämodynamischen Verhältnisse, die durch das LVAD im aortalen und koronaren Perfusionsgebiet erzeugt werden, die Perfusion des rechten Ventrikels stabilisiert werden (45,63).

So kann das LVAD insgesamt zu einer Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion beitragen.

Auf der anderen Seite kann die Implantation eines kardialen Unterstützungssystems das Risiko für die Entwicklung eines postoperativen RHV erhöhen. Zu den möglichen Erklärungen für die Entstehung eines RHV nach LVAD-Implantation gehören unter anderem die Entwicklung einer akuten postoperativen pulmonalen Hypertension, die eine Schädigung des rechten Ventrikels hervorrufen kann. Auch die akute Veränderung der Volumenverhältnisse zwischen dem rechten und linken Ventrikel, der durch das LVAD nun akut entladen wird, kann zu einer rechtsventrikulären Funktionseinschränkung führen. Des Weiteren bedingt das LVAD eine Erhöhung des venösen Rückstroms zum rechten Ventrikel. Dies kann, bei bereits eingeschränkter ventrikulärer Pumpfunktion, eine Volumenüberladung des Ventrikels begünstigen (45,53,56,64).

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die Funktion des rechten Ventrikels die Behandlung mit einem kardialen Unterstützungssystem wesentlich beeinflussen kann (40,49). So verwiesen mehrere Autoren darauf, dass der Erfolg einer LVAD-Therapie entscheidend von der Funktion des rechten Ventrikels abhängig ist (49). Zum Teil wird ein schweres Rechtsherzversagen als Kontraindikation für eine LVAD-Implantation aufgeführt (56,58,64).

Moon et al behaupten, dass der entscheidende Faktor, der das Überleben nach LVAD-Implantation beeinflusst, der Erhalt der Fähigkeit des rechten Ventrikels ist, ein ausreichendes kardiales Auswurfvolumen zu generieren, um einen Blutfluss durch die Lungenstrombahn und den linken Ventrikel bis in das System des LVADs aufrecht erhalten zu können. Die Fähigkeit des rechten Ventrikels ein adäquates Blutvolumen über das LVAD zu produzieren, wird durch die Eigenkontraktilität und den Widerstand der Lungenstrombahn beeinflusst (65).

Eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion führt zu einer Verminderung des kardialen Auswurfvolumens und auf diese Weise zu einer verminderten Perfusion der Endstromgebiete der Organe. Eine verminderte Perfusion der Kapillargebiete bedingt eine funktionelle Einschränkung der einzelnen Organe und erhöht das Risiko für Komplikationen (59).

Gegen die von Moon et al aufgestellte These sprechen Berichte, die darlegen, dass in Patienten mit implantiertem LVAD-System während einer kardialen Asystolie oder einer ventrikulären Tachykardie (Kammerflimmern), die einem funktionellen Herzstillstand entspricht, noch ein gewisser Blutfluss über das linksventrikuläres Unterstützungssystem generiert werden konnte (66-68).

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich der Eindruck, dass ein LVAD-System, auch ohne rechtsventrikuläre Pumpfunktion, in der Lage ist kurzzeitig ein kardiales Auswurfvolumen gewährleisten zu können.

Für eine erfolgreiche LVAD-Therapie ist jedoch eine ausreichende Restfunktion der rechtsventrikulären Kontraktionsfähigkeit notwendig (64-68).

Insgesamt sollte für eine erfolgreiche LVAD-Therapie angestrebt werden, die Entwicklung eines Rechtsherzversagens bei Patienten, die mit einem kardialen Unterstützungssystem versorgt werden, zu verhindern.

## 1.9 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die Fragestellung konzentriert sich auf den Einfluss einer simultan durchgeführten TKR auf den Langzeitverlauf der Patienten nach einer LVAD-Implantation. Um den Effekt einer simultan durchgeführten TKR untersuchen zu können, wurden sowohl Daten zu dem Überleben, als auch zu klinischen Komplikationen erhoben, die zu stationären Aufenthalten führten.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit soll auf der Analyse der stationären Wiederaufnahmen nach alleiniger LVAD-Implantation bzw. nach LVAD-Implantation in Kombination mit einer simultanen TKR liegen. In Bezug auf den stationären Verlauf wurden Daten zur Ursache und Dauer der Wiederaufnahmen, zu auftretenden Komplikationen und notwendigen Interventionen untersucht und ausgewertet, um einen Einfluss der TKR auf den klinischen Verlauf nach LVAD-Implantation analysieren zu können.

Verglichen mit anderen Publikationen, in denen sich der Beobachtungszeitraum auf den unmittelbaren Zeitraum nach der LVAD-Implantation beschränkt, wurde hier eine wissenschaftliche Untersuchung zum Langzeitverlauf nach LVAD-Implantation mit und ohne simultane TKR durchgeführt.

Die Betrachtungen der langfristigen Komplikationen, des Überlebens und der Lebensqualität nach LVAD-Implantation sind notwendig, da sich die Überlebenszeiten der Patienten, die heute mit einem kardialen Unterstützungssystem versorgt werden, stetig verbessern (69,70).

Insgesamt besteht für diese Studie ein 100%iges Follow-Up der Patienten, da alle stationären Wiederaufnahmen nach der LVAD-Implantation ausschließlich am Universitätsklinikum Münster stattfanden und dort im Dokumentationssystem erfasst wurden. So kann insgesamt ein detaillierter Datensatz abgebildet werden, der zusätzlich durch regelmäßige postoperative echokardiographische Kontrollen erweitert wird.

## **2 Material und Methoden**

---

### **2.1 Retrospektive Datenerhebung**

Die ermittelten Datensätze für diese wissenschaftliche Arbeit ergeben sich aus einer in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster durchgeführten retrospektiven Datenerhebung.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden sämtliche Patienten, die in den letzten 18 Jahren am Universitätsklinikum Münster ein linksventrikuläres, kontinuierlich-pumpendes Unterstützungssystem (CF-LVAD) implantiert bekamen, unabhängig der Indikation zur LVAD-Implantation.

Es wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die sich auf der Warteliste für eine Herztransplantation befanden, als auch solche, die ein LVAD als alternative Behandlungsmethode zur Herztransplantation erhielten.

Der Follow-Up-Zeitraum endete am 01.02.2018.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation jünger als 18 Jahre alt waren, denen ein pulsatil-pumpendes linksventrikuläres Unterstützungssystem (PF-LVAD) implantiert wurde und/oder solche Patienten, bei denen nur eine kurzzeitige kardiale Unterstützung, im Sinne eines temporären RVADs, notwendig war.

Des Weiteren wurden sämtliche Patienten ausgeschlossen, deren implantierte LVAD-Systeme parakorporal platziert wurden.

### **2.2.1 LVAD-Systeme**

Die folgenden LVAD-Systeme erfüllen die Kriterien eines dauerhaft implantierbaren und kontinuierlich-pumpenden Unterstützungssystems zum Einschluss in die Studie:

- LVAD-Systeme mit axialen Pumpen:
  - DeBakey-VAD (MicroMed Cardiovascular, Inc.)
  - HeartMate II (Thoratec Corp./St. Jude Medical)
  - Berlin Heart Incor (Berlin Heart GmbH)
  
- LVAD-Systeme mit zentrifugalen Pumpen:
  - HeartMate III (Thoratec Corp./ St. Jude Medical)
  - HeartWare HVAD (HeartWare International, Inc.)
  - Berlin Heart Incor (Berlin Heart GmbH)

## **2.3 Klinische Daten**

### **2.3.1 Erhobene Patientendaten**

Um gewährleisten zu können, dass wesentliche Unterschiede des Patientenkollektivs nach Aufteilung in die zu analysierenden Untergruppen dokumentiert werden können, wurden folgende Parameter zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation erhoben und vergleichend analysiert:

- Alter
- Geschlecht
- Größe und Gewicht

- kardiologische Grunderkrankung
- implantiertes LVAD-System
- Indikation zur Implantation
- INTERMACS-Level zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation

Folgende Daten wurden im Langzeitverlauf nach LVAD-Implantation für alle Patienten erhoben:

- aktueller Patientenstatus am 01.02.2018:
  - Herztransplantiert
  - Verstorben
  - Entwöhnung vom LVAD-System
  - Patient aktuell noch mit LVAD-System versorgt
  - notwendiger LVAD-Wechsel

Als kardiologische Grunderkrankungen, die ursächlich zu der Notwendigkeit einer mechanischen Herzunterstützung führten, wurden folgenden Diagnose in die Analyse eingeschlossen:

- Ischämische Kardiomyopathie (ICM)
- Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Konnatale Kardiomyopathie (KON)
- Toxische Kardiomyopathie (TOX)
- Koronare Transplantatvaskulopathie (TVP)

- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)
- Amyloidose (AMY)

Folgende Indikationen zur LVAD-Implantation wurden berücksichtigt:

- „*Bridge to Recovery*“ (BTR)
- „*Bridge to Transplantation*“ (BTT)
- „*Destination Therapy*“ (DT)

Zur Beschreibung des klinischen Verlaufs nach LVAD-Implantation wurden folgende Parameter betrachtet:

- Dauer einer mechanischen Beatmungsunterstützung (Tage)
- Dauer einer intravenösen Therapie mit Katecholaminen (Tage)
- Dauer einer antibiotischen Therapie (Tage)
- Aufenthalte auf der Intensivstation (Tage)
- Aufenthalte auf der Normalstation (Tage)
- Unterstützungsdauer des LVADs (Tage)
- Hauptgründe für stationäre Wiederaufnahmen nach LVAD-Implantation
- Komplikationen während der stationären Aufenthalte nach LVAD-Implantation
- medizinische Interventionen während der stationären Aufenthalte
- Todesursachen und -umstände



## 2.4 Echokardiographische Erhebungen

Echokardiographische Daten aller Patienten wurden sowohl prä- als auch postoperativ erhoben und vergleichend analysiert.

In den meisten Fällen konnten mindestens ein präoperativer Befund und mehrere postoperative Befunde erhoben werden, so dass eine echokardiographische Verlaufskontrolle nach erfolgreicher Implantation möglich war.

Folgende echokardiographische Parameter wurden jeweils mit Graduierung in unterschiedliche Schweregrade prä- und postoperativ erhoben:

- Ejektionsfraktion, Schlagvolumen und regionale Verkürzungsfraktion
- rechts- und linksventrikuläre Einschränkung und Größenverhältnisse
- Klappeninsuffizienzen und -stenosen und deren zugehörige Geschwindigkeitsprofile
- *Left Ventricular End-Diastolic Diameter* (LVEDD)
- Left Ventricular End-Systolic Diameter (LVEDS)
- Left Ventricular End-Diastolic Volume (LVEDV)
- Left Ventricular End-Systolic Volume (LVESV)
- Rechsatrialer Druck (RAP)
- Rechtsventrikulärer systolischer Druck (RPVsyst)
- linksventrikuläres diastolisches Einstromprofil (E/A Ratio)
- linksventrikulärer diastolischer Durchmesser der Hinterwand (LVPWd)
- Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie und der mittlere pulmonalarterielle Druck (PAP)
- Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)

Die erhobenen echokardiographischen Parameter lassen einen Rückschluss auf das Vorliegen einer globalen Herzinsuffizienz zu. Von besonderer Wichtigkeit für die Fragestellung nach einer rechtsventrikulären Belastung bei Behandlung mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem sind die Werte des pulmonalarteriellen Druckes, des rechtsventrikulären systolischen Druckes und alle Parameter, die im Zusammenhang mit der Funktion der Trikuspidalklappe erhoben werden.

## 2.5 Statistik

Die Daten wurden mit der IBM Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ausgewertet (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

Das Niveau eines Fehlers erster Art wurde, für alle Tests bei  $\alpha = .05$  festgelegt.

Kategoriale Variablen wurden anhand prozentualer Häufigkeiten mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt.

Die statistische Signifikanz wurde durch den exakten Fisher Test bestimmt. Stetige Variablen wie Alter, Body Mass Index, die OP- und HLM-Dauer in Minuten, Krankenhaus- und ICU-Aufenthalt in Tagen wurden im Falle einer Normalverteilung (Schiefe [g]:  $-1 \leq g \leq +1$ ; Mittelwert  $\approx$  Median) durch die Verwendung von Mittelwerten und Standardabweichung beschrieben.

Sämtliche Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Chi-Quadrat-Test, die Überlebenszeiten wurden durch Kaplan-Meier Kurven (Log Rank Test) dargestellt.

Der T-Test wurde für normalverteilte Daten verwendet.

Bei nicht-normalverteilten Daten wurden durchgehend nicht parametrische Testverfahren, wie der Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich von zwei Gruppen bei unabhängigen Stichproben angewandt.

---

## 3 Ergebnisse

---

### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 223 Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen werden. Aus diesem Gesamtkollektiv erhielten 40 Patienten zum Zeitpunkt ihrer LVAD-Implantation eine simultane Rekonstruktion der Trikuspidalklappe (17,9%), nachfolgend Gruppe A genannt. Im Vergleich dazu wird die Patientengruppe, die eine alleinige LVAD-Implantation ohne simultane Klappenrekonstruktion erhielt, im Folgenden als Gruppe B bezeichnet.

Tabelle 2 zeigt die demographische Struktur, sowie die kardiologischen Grunderkrankungen der Patienten und Tabelle 3 die Verteilung der INTERMACS-Level zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation.

Alle Angaben sind als Mittelwert und Standardabweichung bezeichnet, die absolute Anzahl der Patienten ist jeweils in Klammern hinter dem zugehörigen Prozentwert angegeben.

Bei keiner der dargestellten Stammdaten lässt sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Gruppe A und B darstellen. Die beiden Kohorten sind bezüglich ihrer demographischen Struktur vergleichbar.

Die Altersverteilung aller Patienten weist eine Spannweite von insgesamt 58 Jahren auf, mit einem minimalen Wert von 18 Jahren und einem maximalen Wert von 76 Jahren zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation. Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs liegt bei 50,6 Jahren.

	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gesamt</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Anzahl</b>	40	183	223	
<b>Alter [Jahre]</b>	52,4 ± 15,3	50,3 ± 13,3	50,6 ± 13,8	0,37
<b>Männlich [%/n]</b>	85,0 (34)	78,3 (141)	79,5 (175)	0,39
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	23,7 ± 9,2	23,1 ± 10	23,3 ± 9,7	0,33
<b>Grunderkrankung [%]</b>				
ICM [%/n]	27,5 (11)	55,9 (100)	50 (111)	0,001**
DCM [%/n]	67,5 (27)	39,1 (70)	44,6 (99)	0,001**
TOX [%/n]	5,0 (2)	1,1 (2)	2,3 (5)	0,096
KON [%/n]	0 (0)	1,7 (3)	1,4 (3)	0,411
HOCM [%/n]	0 (0)	1,1 (2)	0,9 (2)	0,503
TVP [%/n]	0 (0)	0,6 (1)	0,5 (1)	0,637
AMY [%/n]	0 (0)	0,6 (1)	0,5 (1)	0,637

Tbl. 2: Patientenstammdaten und kardiologische Grunderkrankung (Mittelwert und Standardabweichung). \* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$

Es ergeben sich signifikante Unterschiede in der relativen Verteilung der Grunderkrankungen zwischen den beiden Gruppen. So ist in der Gruppe B die ischämische Kardiomyopathie mit einem Anteil von 55% die am häufigsten gestellte Diagnose, gefolgt von der dilatativen Kardiomyopathie mit 39,1%. In der Gruppe A beträgt der Anteil der ICM hingegen 27,5% und der Anteil der DCM 67,5% an allen kardiologischen Grunderkrankungen. Für die beiden Diagnosen ICM und DCM lässt sich somit zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung ausmachen.

<b>INTERMACS-Level</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gesamt</b>	<b>P-Wert</b>
I [%/n]	17,5 (7)	41,3 (74)	37 (81)	0,005**
II [%/n]	32,5 (13)	14 (25)	17,4 (38)	0,005**
III [%/n]	30 (12)	20,1 (36)	21,9 (48)	0,172
IV [%/n]	17,5 (7)	16,2 (29)	16,4 (36)	0,83
V [%/n]	2,5 (1)	8,4 (15)	7,3 (16)	0,196

Tbl. 3: INTERMACS-Level zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation.  
\* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$

Bei Betrachtung der INTERMACS-Level, die einen Rückschluss auf den präoperativen klinischen Zustand des Patienten zulassen, zeigt sich, dass die meisten Patienten (37,4%) im INTERMACS-Level I mit einem LVAD versorgt wurden. Insgesamt wurden gut zwei Drittel (76,1%) des Gesamtkollektivs in den INTERMACS-Leveln I-III operiert. Ein Anteil von 62,5% der Gruppe A wurde zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation den INTERMACS-Level II und III zugeordnet.

Es kann beobachtet werden, dass sich in der Gruppe B ein signifikant höherer Anteil der Patienten zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation im INTERMACS-Level I befand, als in Gruppe A (41,3% vs. 17,5%).

Die Tabellen 4 und 5 zeigen den Gruppenvergleich im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung des implantierten MCS-Systems und der Indikationsstellung zur LVAD-Implantation. Die absolute Anzahl der Patienten ist jeweils in Klammern hinter dem zugehörigen Prozentwert angegeben.

Device [%]	Gruppe A	Gruppe B	Gesamt	P-Wert
DeBaKey	0 (0)	17,2 (31)	13,9 (31)	0,005**
HM II	42,5 (17)	12,2 (22)	17,5 (39)	<0,001**
HM III	17,5 (7)	3,9 (7)	6,7 (15)	0,001**
HVAD	40,0 (16)	42,8 (77)	42,6 (95)	0,748
INCOR	0	20,6 (37)	16,6 (37)	0,002**
VentrAssist	0	3,3 (6)	2,7 (6)	0,242

Tbl. 4: Häufigkeit der implantierten LVAD-Systeme. \* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$

Indikation [%]	Gruppe A	Gruppe B	Gesamt	P-Wert
BTR	2,5 (1)	3,9 (7)	3,6 (8)	0,671
BTT	45,0 (18)	72,2 (130)	66,8 (149)	0,001**
BTD	25,0 (10)	3,9 (7)	8,5 (19)	0,001**
DT	27,5 (11)	20,0 (36)	21,1 (47)	0,295

Tbl. 5: LVAD-Indikationen des untersuchten Gesamtkollektivs. \* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$

Insgesamt ist das HeartWare HVAD mit einem Anteil von 42,6% das am häufigsten implantierte Device-System in dem untersuchten Gesamtkollektiv, gefolgt von dem HeartMate II mit einem Anteil von 17,5% und dem Berlin Heart Incor mit einem Anteil von 16,6% an allen implantierten LVAD-Systemen.

Im direkten Gruppenvergleich fällt auf, dass in der Gruppe A hauptsächlich zwei LVAD-Systemen implantiert wurden, das HeartMate II mit einem Anteil von 43% und das HeartWare HVAD mit einem Anteil von 40%. In der Gruppe B ist das HeartWare HVAD mit 42,8% das am häufigsten implantierte LVAD-System, gefolgt von dem Berlin Heart INCOR mit 21%. Das HeartMate II besitzt in der Gruppe B nur einen Anteil von 12,2% an allen implantierten LVAD-Systemen. Signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung lassen sich für das DeBakey, das HeartMate II und HeartMate III, sowie für das Berlin Heart INCOR ausmachen. Für die Häufigkeitsverteilung des HeartWare HVAD und des VentrAssist können keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet werden.

Des Weiteren ist in Tabelle 6 zu erkennen, dass in dem untersuchten Gesamtkollektiv 67% der MCS-Systeme mit einer „*Bridge to Transplantation*“

Indikation implantiert wurden. Die Indikation „*Bridge to Tranplantation*“ wurde in der Gruppe B signifikant häufiger gestellt, als in der Gruppe A. Die Indikation zur „*Destination Therapy*“ folgt als zweithäufigste Indikationsstellung mit einem Anteil von 21,1% an allen LVAD-Implantationen. Insgesamt wurde in der Gruppe A ein größerer Anteil der Patienten mit einer Indikation zur DT operiert, als in der Gruppe B (27,5 vs. 20%). Für die Indikationen „*Bridge to Recovery*“ und „*Destination Therapy*“ kann kein signifikanter Gruppenunterschied dokumentiert werden.

In folgender Tabelle 6 sind die Operationsdaten der LVAD-Implantationen aufgeführt. Alle Angaben sind als Mittelwert und Standardabweichung bezeichnet, die absolute Anzahl ist jeweils in Klammern hinter dem zugehörigen Wert angegeben.

	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gesamt</b>	<b>P-Wert</b>
<b>OP-Dauer [min]</b>	281,25 (±102,09)	213,36 (±73,99)	226,1 (±83,66)	<0,001**
<b>Klemmzeit [min]</b>	57 (±20,97)	49,93 (±27,98)	53,28 (±24,94)	0,082
<b>Bypass-Zeit [min]</b>	147,15 (±47,67)	100,47 (±50,24)	109,43 (±52,88)	<0,001**
<b>Revisions-Operationen</b>	12,5 (5)	27,2 (49)	24,5 (54)	0,05*
<b>Kardioplegischer Stillstand [min]</b>	90 (36)	23,6 (42)	35,8 (78)	<0,001**

Tbl. 6: Operationsdaten der LVAD-Implantationen. \* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$



Insgesamt wurden für die Gruppe A signifikant längere Operations- und kardioplegische Stillstand-Zeiten, sowie eine längere Dauer an der Herz-Lungen-Maschine dokumentiert.

Des Weiteren kann festgehalten werden, dass die Patientengruppe B, im Vergleich zu der Gruppe A, im Verlauf nach der LVAD-Implantation vermehrt kardiothorakale Revisionsoperationen benötigte. Bei den Revisionsoperationen handelte es sich primär um Revisionen von postoperativen Blutungen.

### **3.2 Status**

Während des untersuchten Beobachtungszeitraums unterzogen sich 26% des Gesamtkollektivs einer Herztransplantation. Ein Anteil von 44,1% der Kohorte ist in dem Beobachtungszeitraum verstorben. Ein Viertel wird zum Endzeitpunkt des Beobachtungszeitraums immer noch aktiv mit einem linksventrikulären MCS-System (22%) kardial unterstützt. Ein Anteil von 2,3% des Gesamtkollektivs konnte von dem kardialen Unterstützungssystem entwöhnt werden.

Unabhängig der Art des Events, das zur Beendigung der mechanischen Unterstützung führt, beträgt die durchschnittliche Unterstützungsdauer des Gesamtkollektivs 548 Tage ( $\pm 658$ ) mit einer maximalen Unterstützungsdauer von 3674 Tagen.

In der Untergruppenanalyse zeigt sich, dass die Gruppe A mit einer durchschnittlichen Unterstützungsdauer von 736,6 Tagen ( $\pm 595$ ) insgesamt über eine längere Unterstützungsdauer verfügt, als die Patientengruppe B, die eine durchschnittliche Dauer von 507,3 Tagen ( $\pm 665$ ) aufweist.

### 3.3 Echokardiographie

#### 3.3.1 Vergleich präoperativer Echokardiographiebefunde

Tabelle 7 zeigt ausgewählte präoperative echokardiographische Parameter.

Alle Angaben sind als Mittelwert und Standardabweichung bezeichnet, die absolute Anzahl ist jeweils in Klammern hinter dem zugehörigen Wert angegeben.

In der Betrachtung ausgewählter präoperativer echokardiographischer Parameter im TKR-Gruppenvergleich kann festgestellt werden, dass sich beide Gruppen signifikant in der präoperativen Häufigkeit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz unterscheiden ( $p=0,004$ ). Insgesamt kann bei nahezu einem Drittel (31,6%) der Gruppe A präoperativ eine hochgradige TI diagnostiziert werden, während dies in der Gruppe B bei 4,4% der Patienten der Fall ist.

Bei dem Vergleich einer TI, die präoperativ als leicht- bis mittelgradig eingestuft wurde kann kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B festgestellt werden. Außerdem kann beobachtet werden, dass in der Gruppe A signifikant häufiger eine präoperativ mittelgradige Vergrößerung des rechten Ventrikels dokumentiert wurde, als in der Gruppe B.

Durch die Betrachtung der präoperativen echokardiographischen Messwerte kann festgehalten werden, dass die rechtsventrikuläre Funktion der Gruppe A präoperativ stärker eingeschränkt war, als die der Gruppe B.

Alle weiteren dargestellten Parameter, wie die EF, PRVsyst und TAPSE sind in ihrer Verteilung über die Testvariable der Trikuspidalklappenrekonstruktion ohne signifikanten Unterschied.

	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gesamt</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Rechtsventrikuläre Einschränkung [%]</b>				
Keine	5,3 (1)	15,6 (7)	12,5 (8)	0,255
Leichtgradig	5,3 (1)	4,4 (2)	4,7 (3)	0,841
Mittelgradig	10,5 (2)	6,7 (3)	7,8 (5)	0,948
Hochgradig	42,1 (8)	15,6 (7)	23,4 (15)	0,106
<b>Rechtsventrikuläre Größe</b>				
normal	5,3 (1)	17,8 (8)	14,1 (9)	0,095
Leicht vergrößert	10,5 (2)	8,9 (4)	9,4 (6)	0,831
Mittelgradig vergrößert	15,8 (3)	2,2 (1)	6,3 (4)	0,028*
Hochgradig vergrößert	0 (0)	2,2 (1)	1,6 (1)	0,502
<b>Trikuspidalklappeninsuffizienz</b>				
keine	5,3 (1)	13,3 (6)	10,9 (9)	0,308
leichtgradig	15,8 (3)	28,9 (13)	25,0 (16)	0,211
mittelgradig	36,8 (7)	37,8 (17)	37,5 (24)	0,806
hochgradig	31,6 (6)	4,4 (2)	12,5 (8)	0,004**
<b>EF [%]</b>	16,6 (±4,32)	21,52 (±12,62)	19,73 (±10,64)	0,405
<b>PRVsyst</b> [mmHg+ZVD]	35,33 (±8,02)	36,33 (±16,13)	36,08 (±14,18)	0,727
<b>TAPSE [mm]</b>	8	14,85 (±4,01)	14,36 (±4,27)	0,143

Tbl. 7: Präoperative Echokardiographie-Befunde. \* = p &lt; .05, \*\* = p &lt; .01

### 3.3.2 Vergleich postoperativer Echokardiographiebefunde

Tabelle 8 zeigt ausgewählte echokardiographische Parameter, die im postoperativen Verlauf nach der LVAD-Implantation erhoben wurden. Alle Angaben sind als Mittelwert und Standardabweichung bezeichnet, die absolute Anzahl ist jeweils in Klammern hinter dem zugehörigen Wert angegeben.

	Gruppe A	Gruppe B	Gesamt	P-Wert
<b>Rechtsventrikuläre Einschränkung [%]</b>				
fehlend	39,6 (89)	44,2 (227)	42,8 (316)	
keine	5,3 (12)	7,6 (39)	6,9 (51)	0,160
leichtgradig	7,6 (17)	5,4 (28)	6,1 (45)	0,393
mittelgradig	29,8 (67)	33,9 (174)	32,6 (241)	0,027*
hochgradig	17,8 (40)	8,9 (46)	11,6 (86)	0,002**
<b>Trikuspidalklappeninsuffizienz [%]</b>				
fehlend	38,7 (87)	44,4 (228)	42,6 (315)	
keine	37,3 (84)	30,7 (158)	32,7 (242)	0,273
leichtgradig	20,4 (46)	15,8 (81)	17,2 (127)	0,291
mittelgradig	2,7 (6)	4,3 (22)	3,8 (28)	0,194
Hochgradig	0,9 (2)	4,9 (25)	3,7 (27)	0,004**
<b>EF [%]</b>	34,64 (±11,42)	30,67 (±17,45)	32,62 (±14,87)	0,028*

Tbl. 8: Postoperative Echokardiographie-Befunde. \* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$

Im postoperativen Verlauf wurde in der Gruppe B signifikant häufiger eine mittelgradige Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels dokumentiert, verglichen mit der Gruppe A. Außerdem zeigt die Kontrollgruppe B im Verlauf nach der LVAD-Implantation signifikant häufiger eine als hochgradig dokumentierte Trikuspidalklappeninsuffizienz.

In der Gruppe A wurde im Verlauf nach der LVAD-Implantation signifikant häufiger eine hochgradige rechtsventrikuläre Einschränkung nachgewiesen. Insgesamt betrachtet verfügt die Gruppe A im Verlauf nach LVAD-Implantation und simultaner TKR über eine bessere Funktion der Trikuspidalklappe, als die Kontrollgruppe B nach alleiniger LVAD-Implantation.

Im Vergleich der rechtsventrikulären Einschränkung und dem Grad einer Trikuspidalklappeninsuffizienz zwischen Gruppe A und B ergibt sich im detaillierten Zeitverlauf nach LVAD-Implantation folgendes Bild: In den Abbildungen 1-4 ist zu sehen, dass sowohl der Grad einer postoperativen rechtsventrikulären Einschränkung, als auch der Grad einer postoperativen Trikuspidalklappeninsuffizienz beider Gruppen im Verlauf nach der LVAD-Implantation schwankt.

In beiden Gruppen ist zunächst eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion in den Monaten 4-12 nach der LVAD-Implantation zu beobachten. Ähnlich verhält es sich mit der Funktion der Trikuspidalklappe, hier ist in den ersten Monaten nach alleiniger LVAD-Implantation bzw. nach LVAD-Implantation mit zusätzlicher TKR eine Abnahme der hochgradigen Insuffizienzen zu sehen.

Insgesamt sind eher fluktuierende Funktionseinschränkungen des rechten Ventrikels und der Trikuspidalklappe zu verzeichnen, eine konstant stabile Funktion ist in keiner der beiden Gruppen im postoperativen Verlauf zu erkennen.

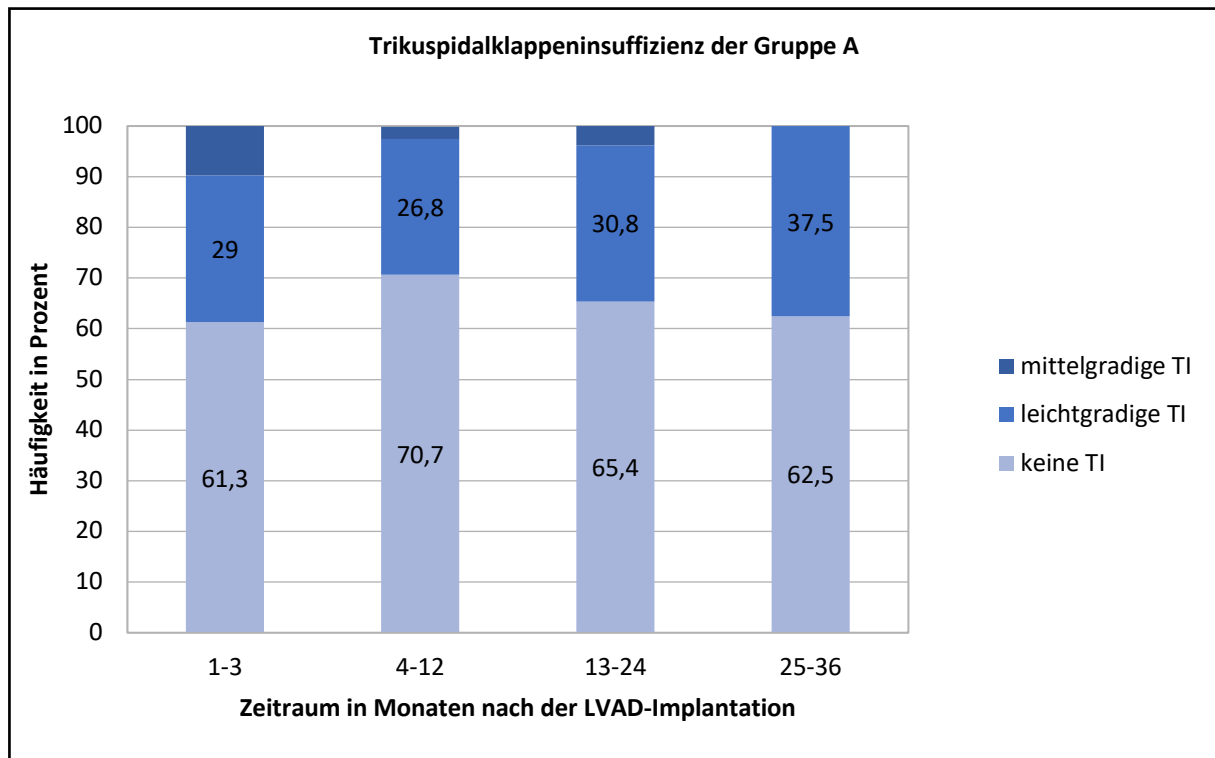


Abb. 1: Trikuspidalklappeninsuffizienz der Gruppe A im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation und simultaner TKR

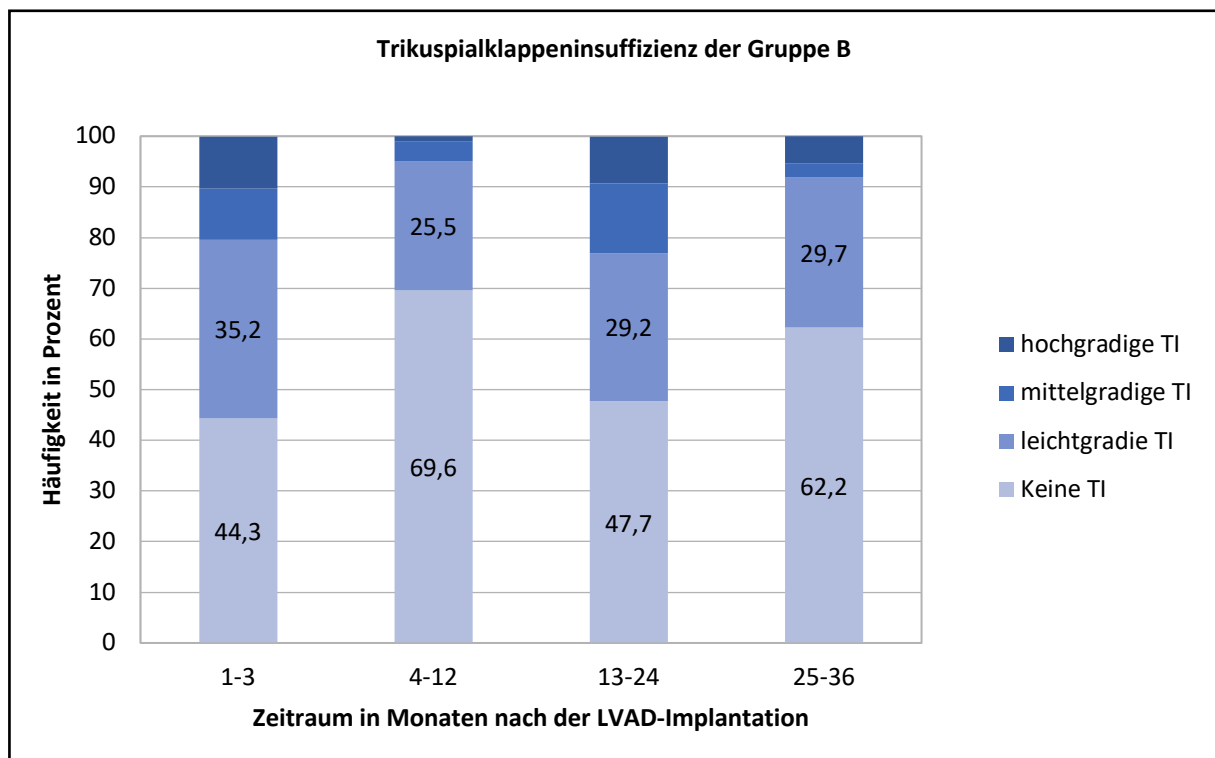


Abb. 2: Trikuspidalklappeninsuffizienz der Gruppe B im Zeitverlauf nach alleiniger LVAD-Implantation

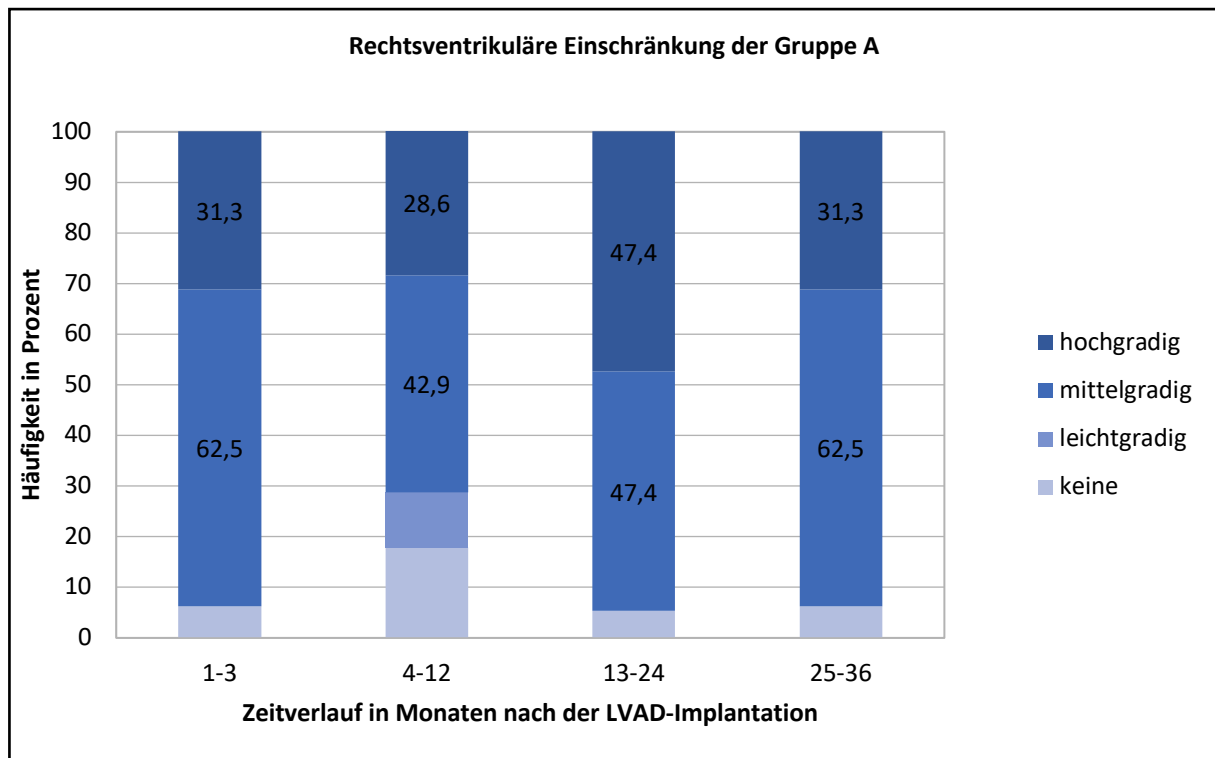


Abb. 3: Rechtsventrikuläre Einschränkung der Gruppe A im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation und simultaner TKR

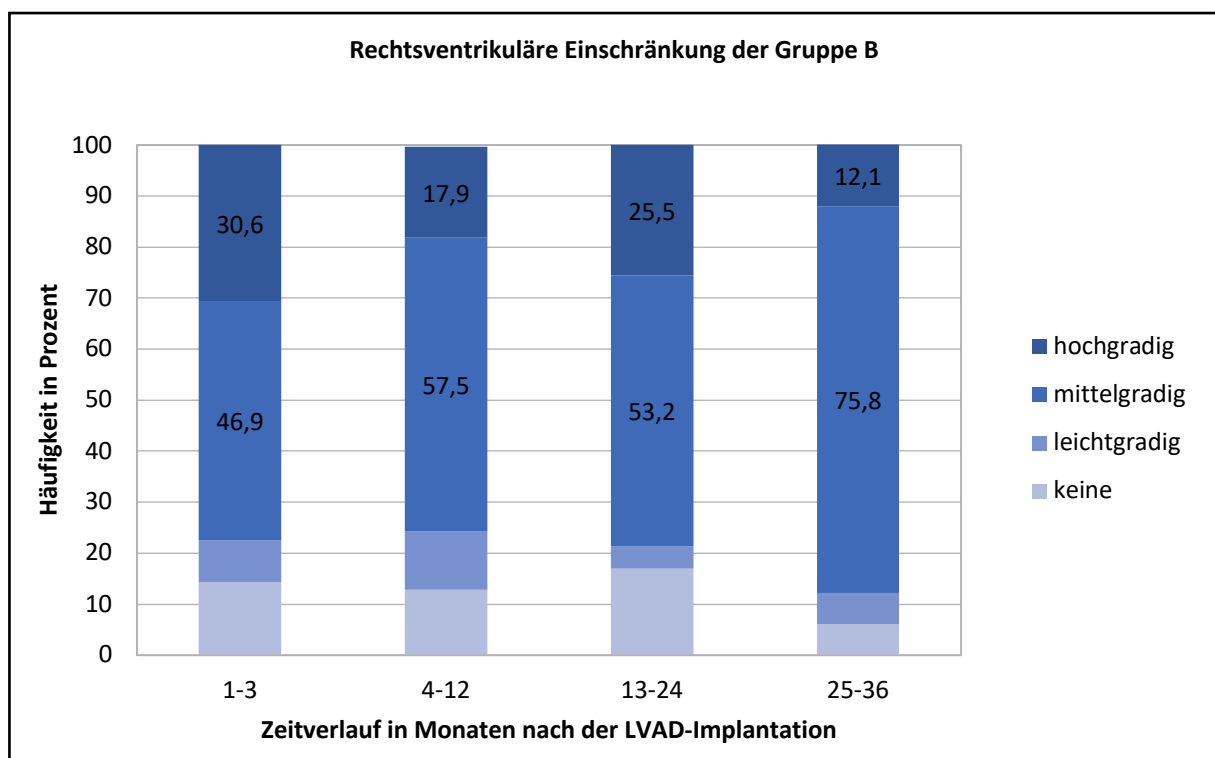


Abb. 4: Rechtsventrikuläre Einschränkung der Gruppe B im Zeitverlauf nach alleiniger LVAD-Implantation

### 3.4 Vergleich der stationären Wiederaufnahmen

Im folgenden Abschnitt findet die Analyse der erneuten stationären Aufnahmen nach Entlassung aus dem Implantationsaufenthalt statt. Tabelle 9 stellt die Anzahl der stationären Wiederaufnahmen und deren Gesamtdauer im Gruppenvergleich dar. Die Angaben sind als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

	Gruppe A	Gruppe B	Gesamt	Maximum	P-Wert
<b>Anzahl der WDA</b>	3,9 ± 4,82	2,25 ± 3,3	2,55 ± 3,6	17	0,01**
<b>Dauer der WDA [d]</b>	68,4 ± 93,9	49,1 ± 78,9	52,7 ± 82	373	0,028*

Tbl. 9: Stationäre Wiederaufnahmen. \* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$

Es kann verzeichnet werden, dass sich beide Gruppen bezüglich ihrer Anzahl an stationären Wiederaufnahmen und in ihrer Gesamtsumme an stationären Krankenhaustagen signifikant unterscheiden. Die Gruppe A wird sowohl häufiger stationär aufgenommen und hat auch insgesamt eine längere Dauer des Gesamtkrankenhausaufenthaltes, verglichen mit Gruppe B ( $p=0,01$  bzw.  $0,028$ ). Im Vergleich der Zeiträume bis zu der ersten Wiederaufnahme nach Entlassung aus dem Implantationsaufenthalt unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant ( $p=0,059$ ). Von der Tendenz her wird die Gruppe A etwas früher wieder stationär aufgenommen, ungefähr 204 Tagen nach dem Entlassungstag aus dem Implantationsaufenthalt. Im Vergleich dazu wird die Gruppe B im Durchschnitt 50 Tage (nach 254 Tage gesamt) später das erste Mal erneut stationär eingewiesen.

Die folgende Abbildung stellt das Verhältnis der elektiven und notfallartigen Wiederaufnahmen des Gesamtkollektives zueinander dar.



Zu den geplanten Aufnahmegründen zählen unter anderem: Evaluation zur Herztransplantation, Zahnsanierung, ICD-Aggregatwechsel und ICD-Aggregatverlagerung. In den nachfolgenden Analysen werden lediglich die notfallartigen Wiederaufnahmen und deren Ursachen, sowie Komplikationen und Verläufe betrachtet. Elektive Wiederaufnahmen sind im Folgenden besonders gekennzeichnet, falls sie in die statistische Auswertung einbezogen wurden.

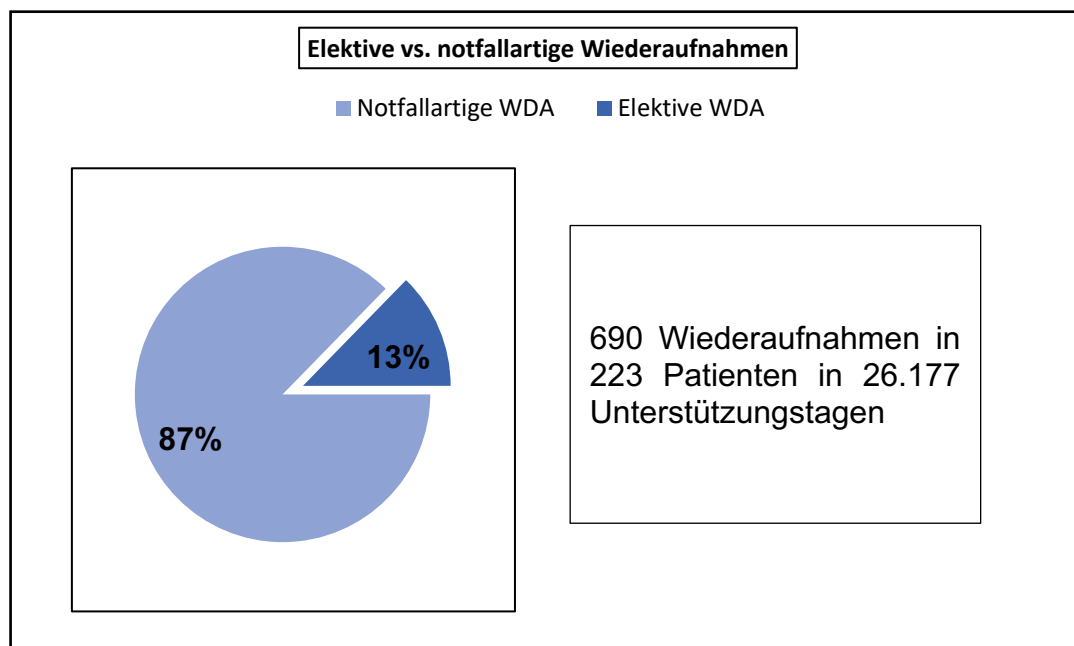


Abb. 5: Elektive und notfallartige Wiederaufnahmen des Gesamtkollektivs

Bei Einteilung des Gesamtkollektivs in verschiedene Untergruppen, abhängig von ihrer Gesamtanzahl an stationären Wiederaufnahmen, ergibt sich folgendes Bild:

- keine Wiederaufnahmen = 46,7%
- 1-2 Wiederaufnahmen = 5,6%
- 3-5 Wiederaufnahmen = 16,9%
- mehr als 5 Wiederaufnahmen = 17,3%

Der Prozentwert gibt die anteilige Verteilung am Gesamtkollektiv an.

### 3.4.1 Hauptursachen für stationäre Wiederaufnahmen

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Hauptgründe für alle stationären Wiederaufnahmen nach der LVAD-Implantation zunächst für das Gesamtkollektiv analysiert.

Die Ursachen für die erste Wiederaufnahme nach Entlassung aus dem Implantationsaufenthalt werden im Folgenden in absteigender Reihenfolge für das Gesamtkollektiv aufgelistet.

- Infektionen allgemein (22,4%)
- LVAD-Infektionen (17,9%)
- Gerinnungsassoziierte Komplikationen (14,5%)
- Blutungsassoziierte Komplikationen (8,7%)
- LVAD-assoziierte Komplikationen (5,2%)
- neurologische Komplikationen (4,4%)
- den Herzrhythmus betreffende Komplikationen (3,5%)
- weitere kardiale Komplikationen (1,7%)
- renale Komplikationen (0,9%)

Den häufigsten Grund für eine Erstwiederaufnahme nach dem Implantationsaufenthalt stellen allgemeine Infektionen mit einem Anteil von 22,4% dar. Fieber unklarer Genese (FUO) und Wundheilungsstörungen machen einen Anteil von 6,8% bzw. von 3,4% aller Aufnahmegründe aus.

Als zweithäufigster Grund für eine Erstwiederaufnahme werden die LVAD-assoziierten Infektionen mit 17,9% angegeben. Gerinnungs- und Blutungsassoziierte Komplikationen werden bei 14,5% bzw. 8,7% aller Erstwiederaufnahmen als Aufnahmegrund dokumentiert.

Neurologische und renale Gründe sind für 4,4% bzw. 0,9% der ersten Wiederaufnahmen nach Entlassung aus dem Implantationsaufenthalt verantwortlich.

In der Abbildung 6 wird die relative Verteilung der Hauptaufnahmegründe aller dokumentierten Wiederaufnahmen im Verlauf nach LVAD-Implantation für das Gesamtkollektiv aufgeführt.

Für diese Analyse wurden die Aufnahmegründe von insgesamt 601 stationären Wiederaufnahmen ausgewertet.

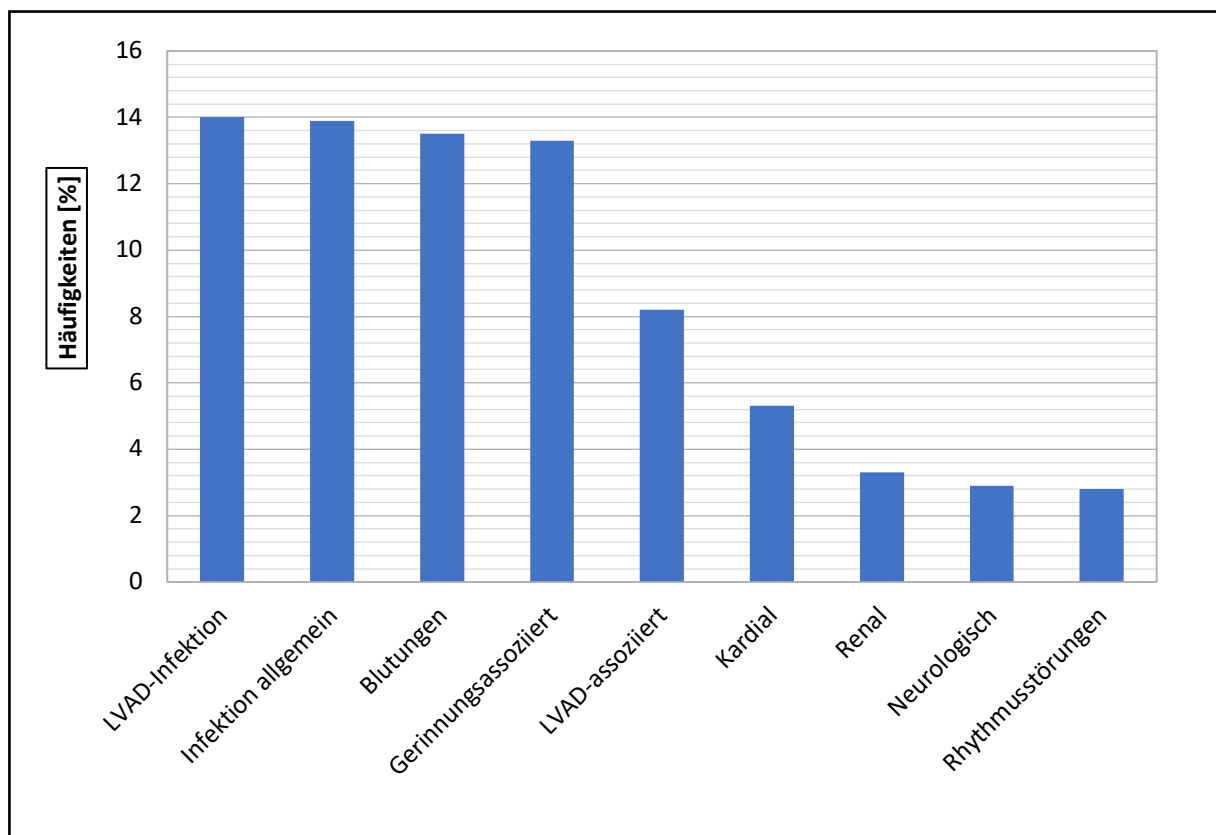


Abb. 6: Hauptursachen für stationäre Wiederaufnahmen des Gesamtkollektivs

Insgesamt 28% aller stationären Wiederaufnahmen im Verlauf nach LVAD-Implantation werden durch Infektionen verursacht, davon werden 14% durch LVAD-assoziierte Infektionen ausgelöst.

Insgesamt wurden 9,4% aller Wiederaufnahmen durch eine Infektion des Steuerkabels verursacht.

Jeweils 13,5% der stationären Einweisung wurden durch Gerinnungs- und Blutungs-assoziierte Komplikationen verursacht. Eine entgleiste Gerinnung wurde bei insgesamt 12% der erneuten Hospitalisierungen als Einweisungsgrund dokumentiert.

Gastrointestinale Blutungen sind für 8,7% aller Wiederaufnahmen verantwortlich.

Es folgen in absteigender Reihenfolge kardiale, renale, neurologische und rhythmusbedingte Aufnahmegründe.

Im nächsten Abschnitt findet die Analyse aller Aufnahmegründe hinsichtlich der beiden zu vergleichenden Gruppen statt.

Es können signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit stationärer Wiederaufnahmen aufgrund unerwünschter Blutungen ( $p \leq 0,001$ ), LVAD-assoziiertes ( $p=0,004$ ) und renaler Komplikationen ( $p=0,045$ ) dokumentiert werden.

Patienten der Gruppe A wurden signifikant seltener aufgrund einer renalen oder einer LVAD-assoziierten Komplikation aufgenommen, als die Kontrollgruppe B. Auf der anderen Seite wurde die Gruppe A signifikant häufiger aufgrund unerwünschter Blutungsereignisse aufgenommen.

Das Auftreten eines postoperativen akuten Rechtsherzversagen unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ( $p=0,746$ ).

Alle weiteren Aufnahmegründe bleiben im direkten Gruppenvergleich über dem 5%-Signifikanzniveau und weisen somit keine Signifikanz auf.

Das vermehrte Auftreten von stationären Aufenthalten aufgrund unerwünschter Blutungen bei Patienten der Gruppe A wird insbesondere durch die signifikant gesteigerte Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen ausgelöst ( $p < 0,001$ ). Bei Betrachtung der Wiederaufnahmen aufgrund intrazerebraler und subarachnoidaler Blutungen lässt sich kein signifikanter Unterschied der Inzidenz ausmachen ( $p=0,38$ ).

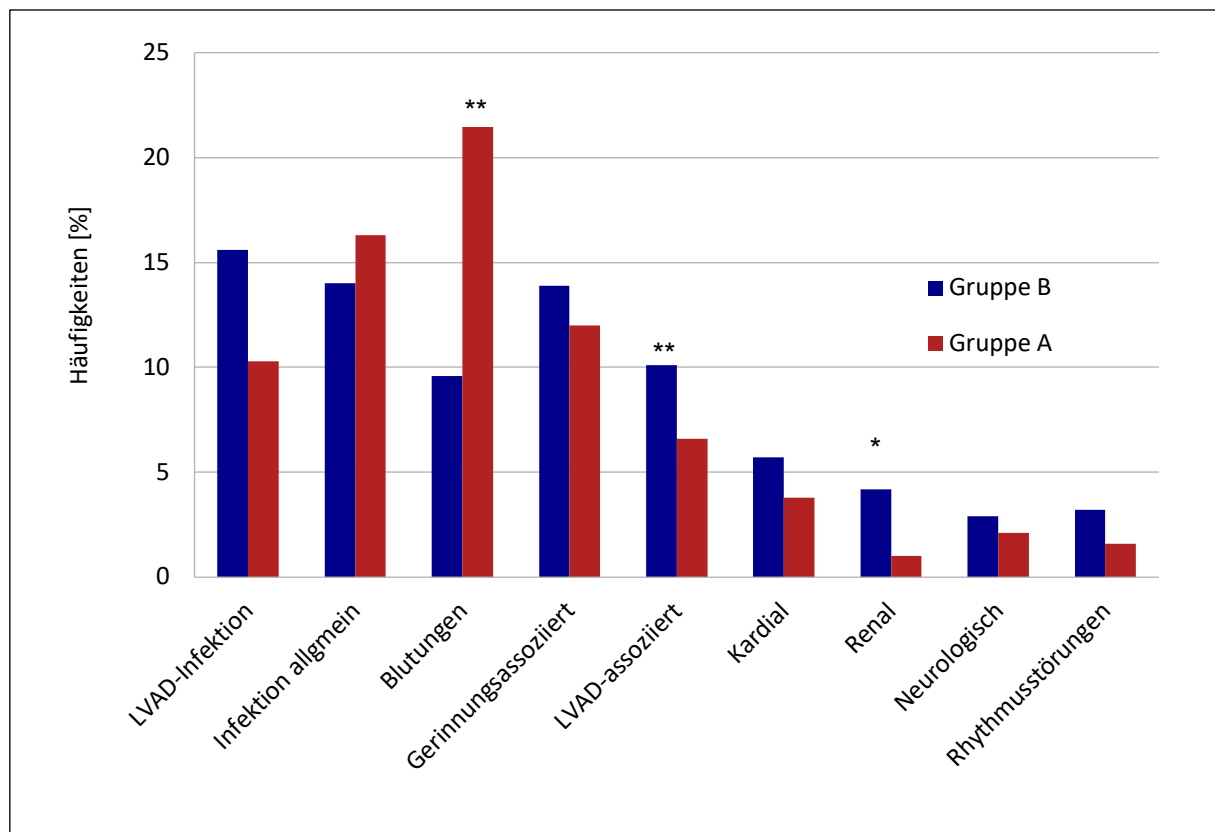


Abb. 7: Hauptursachen für stationäre Wiederaufnahmen im Gruppenvergleich.

\* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$

Die Abbildung 8 vergleicht ausgewählte Aufnahmegründe bezüglich ihrer relativen Verteilung zwischen den beiden analysierten Gruppen.

Es wird deutlich, dass sich die Häufigkeit stationärer Aufenthalte aufgrund gastrointestinaler Blutungen zwischen den beiden Kollektiven signifikant unterscheidet. In der Gruppe A fanden 17,9% aller Wiederaufnahmen aufgrund gastrointestinaler Blutungen statt, während es bei dem Kontrollkollektiv 4,7% sind ( $p < 0,001$ ).

Als weitere signifikante Unterschiede können die gesteigerte Häufigkeit stationärer Aufenthalte aufgrund Infektionen des LVAD-Systems in Gruppe B ( $p = 0,002$ ) und aufgrund allgemeiner Infektionen in Gruppe A ( $p = 0,038$ ) nachgewiesen werden.

Für die anderen Aufnahmegründe kann keine Signifikanz im Hinblick auf eine Differenzierung der Untergruppen nachgewiesen werden.

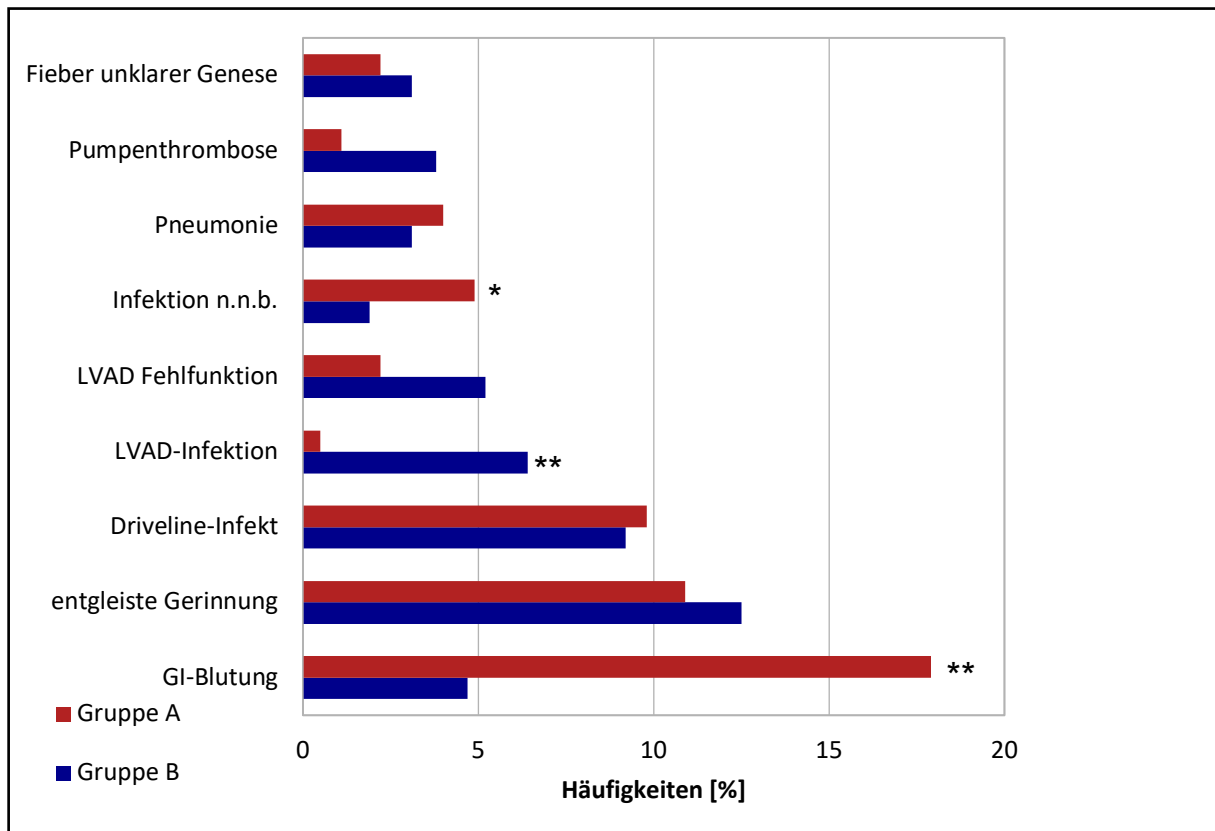


Abb. 8: Häufigste Diagnosen, die zu einer WDA führen im Gruppenvergleich.

\* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$

### 3.4.2 Komplikationen während der stationären Aufenthalte

In den bisher dargestellten Abschnitten wurden ausschließlich die dokumentierten Aufnahmegründe der Patienten untersucht. Im Folgenden werden nun alle Komplikationen betrachtet, die während der stationären Aufenthalte für das Gesamtkollektiv dokumentiert wurden.

Allgemeine Infektionen sind die häufigste Komplikation, von der Patienten während des stationären Aufenthaltes betroffen sind. Allgemeine Infektionen machen insgesamt 27,9% aller Komplikationen aus. Davon entfällt ein Anteil von 12,2% auf Infektionen des kardialen Unterstützungssystems.

Von den Infektionen, die direkt mit dem MCS-System assoziiert sind, manifestieren sich die meisten Infektionen an dem Steuerkabel (8,8% aller Komplikationen).

Den Gerinnungs- und Blutungs-assoziierten Komplikationen kann ein Anteil von jeweils 12% aller dokumentierten stationären Komplikationen zugerechnet werden. In geringerer Häufigkeit kommt es während der stationären Aufenthalte zu unerwünschten Ereignissen, die direkt mit dem LVAD selbst assoziiert sind. Die renalen Komplikationen machen einen Anteil von 7% aller Komplikationen im stationären Verlauf aus.

Im Folgenden werden die stationär dokumentierten Komplikationen im Gruppenvergleich betrachtet. Es können signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten nachgewiesen werden.

Patienten, die eine simultane TKR erhielten, litten im stationären Verlauf signifikant häufiger an einer gastrointestinalen Blutung, als Patienten der Kontrollgruppe B ( $p < 0,001$ ).

Die LVAD-assoziierten Komplikationen weisen ein signifikant vermehrtes Auftreten in Gruppe B auf ( $p < 0,001$ ). Bei der genaueren Betrachtung wird deutlich, dass sich dieser Unterschied primär durch die gesteigerte Häufigkeit von Pumpenthrombosen in der Gruppe B ergibt. So entfällt in der Gruppe A ein Anteil von 0,9% aller dokumentierten stationären Komplikationen auf Pumpenthrombosen, während dieser Anteil in der Gruppe B bei 3,8% liegt.

Bei allen weiteren stationären Komplikationen, die analysiert wurden, ergibt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der beiden Gruppen. Im Laufe des Krankenhausaufenthaltes verhalten sich beide Kollektive hinsichtlich der dokumentierten Anzahl der renalen und kardialen Komplikationen nahezu identisch.

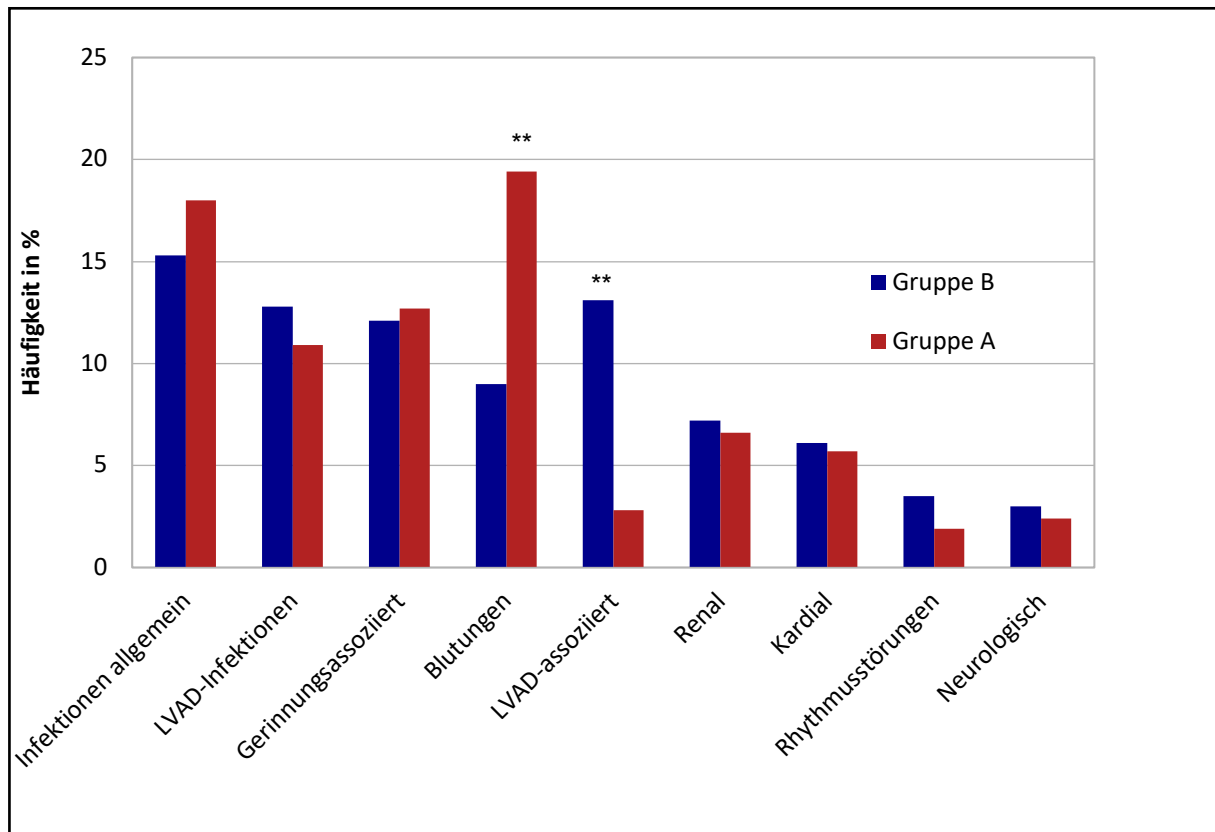


Abb. 9: Stationäre Komplikationen im Gruppenvergleich. \* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$

### 3.5 Zeitlicher Verlauf der Komplikationen nach LVAD-Implantation

Die nachfolgenden Abbildungen geben einen Überblick über das relative Risiko pro Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt nach LVAD-Implantation die jeweils angegebene Komplikation zu erleiden.

In die Berechnungen wurden jene Komplikationen einbezogen, die innerhalb der ersten 6-36 Monate nach LVAD-Implantation dokumentiert wurden.

Die durchgezogene graue Linie gibt das relative Risiko für das Gesamtkollektiv und die rote Linie das relative Risiko für die Gruppe A an, die blaue Linie stellt das relative Risiko für die Gruppe B dar.

In der Abbildung 10 wird das relative Risiko pro Patient dargestellt im Verlauf nach LVAD-Implantation an einem postoperativen Rechtsherzversagen zu leiden.



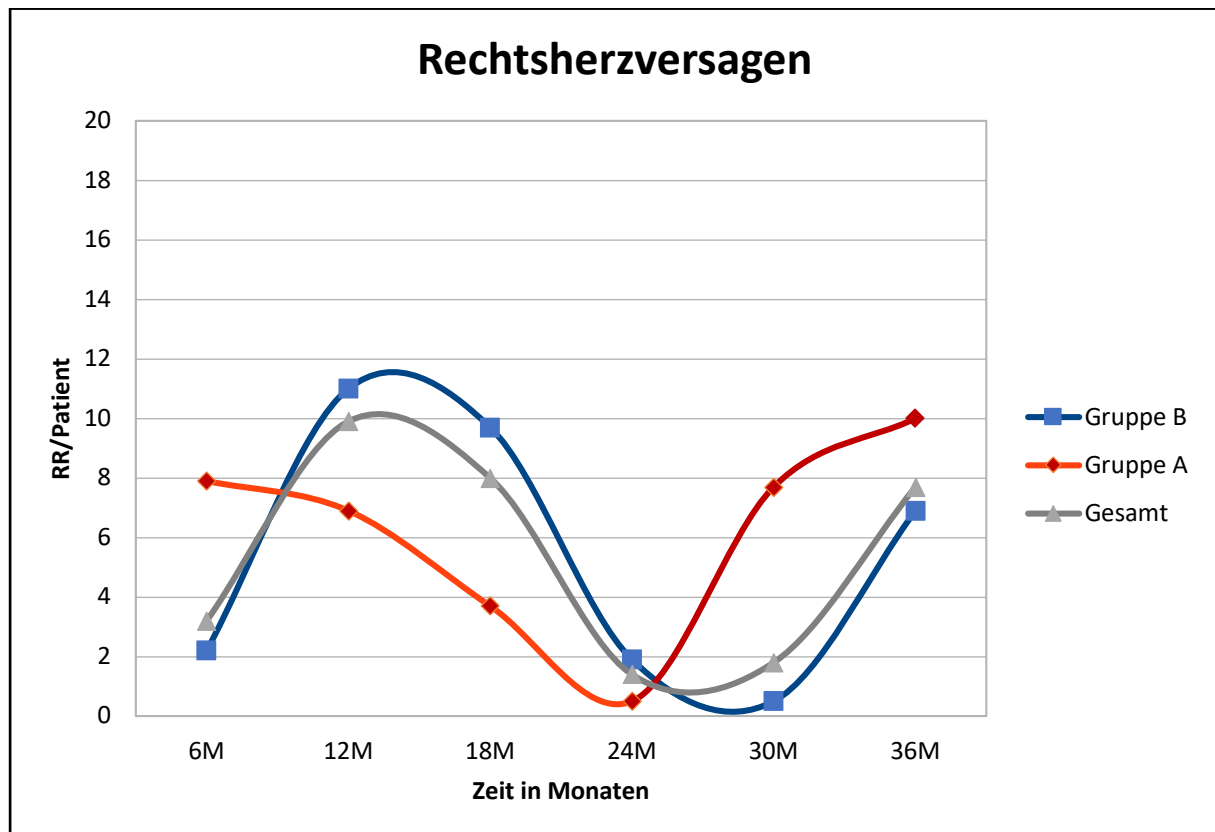


Abb. 10: Relatives Risiko pro Patient pro Zeitraum an einem Rechtsherzversagen zu leiden

Für die Kontrollgruppe B und das Gesamtkollektiv steigt das relative Risiko nach der Operation zunächst an und erreicht einen Höhepunkt zwischen 12-18 Monaten nach der LVAD-Implantation.

Im Gegensatz hierzu ist bei dem Kurvenverlauf der Gruppe A zu erkennen, dass dieses Patientenkollektiv unmittelbar postoperativ ein höheres relatives Risiko besitzt, welches aber im weiteren Verlauf konstant bis zum 24. Monat nach Implantation absinkt.

Für alle drei Gruppen ereignet sich ein zweiter Risikoanstieg ab dem 24.-30. Monat.

Insgesamt ist das relative Risiko ein RHV zu erleiden für diese Gruppe innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Operation geringer ausgeprägt als für das Gesamtkollektiv und die Kontrollgruppe.

Abbildung 11 beschreibt das relative Risiko pro Patient in dem genannten Zeitraum nach der LVAD-Implantation eine gastrointestinale Blutung zu erleiden.

Es ist erkennbar, dass das relative Risiko für das Gesamtkollektiv und die Kontrollgruppe B über den gesamten Zeitraum recht konstant ist.

Es lässt sich ein Risikomaximum für diese beiden Gruppen zwischen 12 und 24 Monaten nach der LVAD-Implantation dokumentieren.

Für die Gruppe A ist das relative Risiko eine gastrointestinale Blutung zu erleiden insgesamt deutlich höher, mit zwei Risikohöhepunkten um den 12. und den 30. Monat nach LVAD-Implantation mit zusätzlicher TKR.

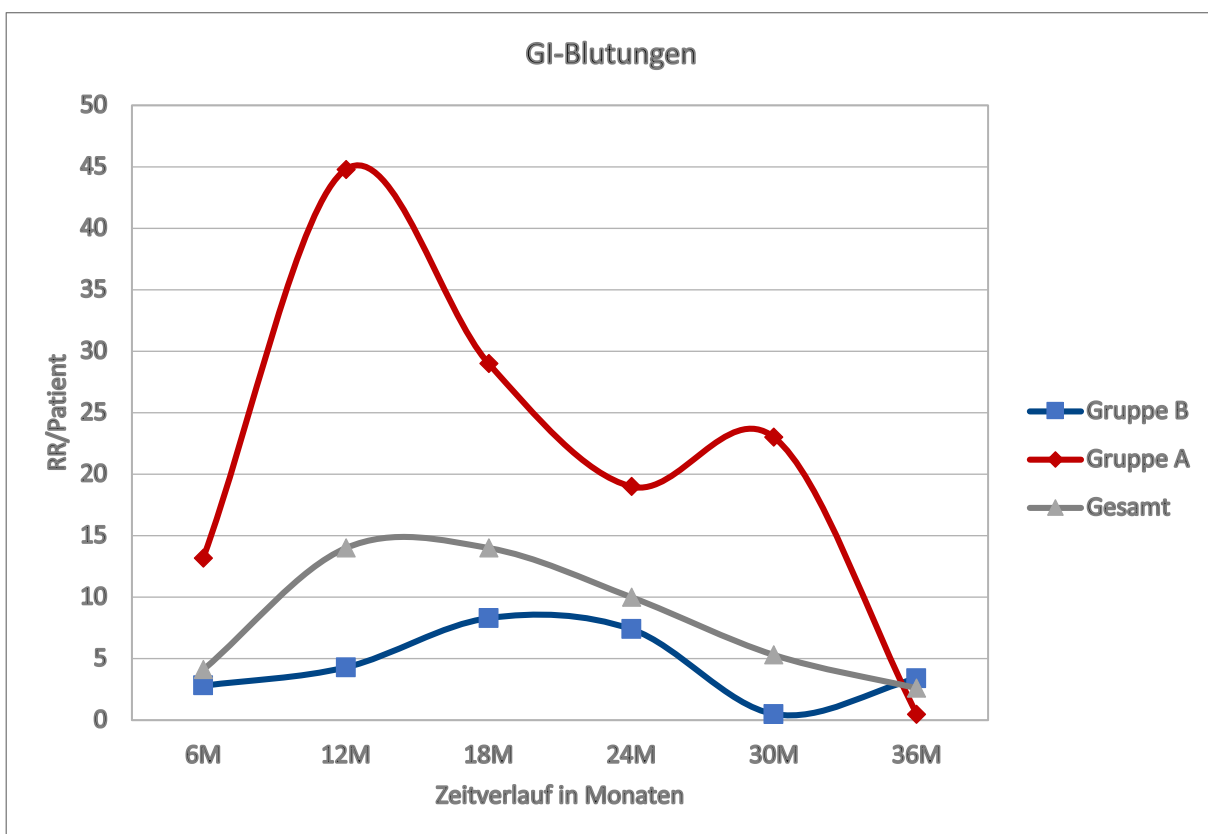


Abb. 11: Relatives Risiko pro Patient pro Zeitraum an einer GI-Blutung zu leiden

### 3.6 Überleben nach LVAD-Implantation

In Abbildung 12 ist eine Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu sehen. Die Zeiteinheit ist in Tagen nach der LVAD-Implantation angegeben.

Vergleichend sind hier die Überlebenskurven der Gruppe A (rot), und der Gruppe B (blau) dargestellt.

Die Patienten wurden am Tag der Transplantation, bei LVAD-Wechsel, LVAD-Entwöhnung bzw. am letzten Tag des Beobachtungszeitraums zensiert.

Es ergibt sich kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen (Log Rank Test  $p=0,374$ ).

Die 1-Jahres-Überlebensrate unseres Gesamtkollektivs nach LVAD-Implantation liegt bei 69%, das 2-Jahres-Überleben bei 63%.

Das 1-Jahres-Überleben beträgt in Gruppe A 78%, und das 2-Jahres-Überleben 75% vs. 68% bzw. 62% in der Gruppe B.

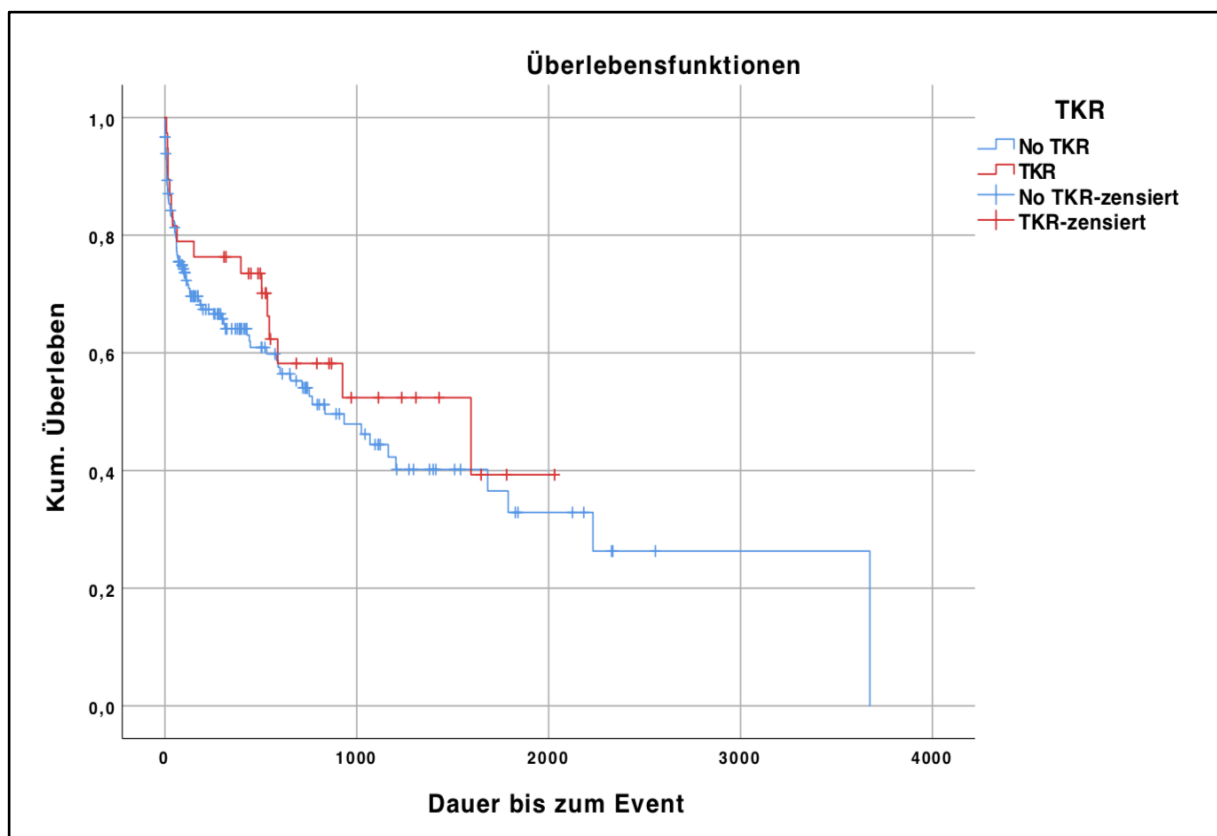


Abb. 12: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die TKR-Untergruppen nach LVAD-Implantation.

### 3.7 Todesursachen

Im folgenden Abschnitt findet eine Analyse der Todesursachen und -umstände statt.

Intrakranielle Blutungen (ICB) sind die führende Todesursache des Gesamtkollektivs und für einen Anteil von 21,1% aller Todesfälle verantwortlich. Weitere 20% der Gesamtkohorte verstarben an einem Multi-Organ-Versagen (MOV), am häufigsten in Folge eines septischen Ereignisses.

Die dritthäufigste Todesursache in dem untersuchten Gesamtkollektiv ist der Schlaganfall mit einem Anteil von 10% aller Todesfälle, gefolgt von einem Rechtsherzversagen, welches für einen Anteil von 8% aller Todesfälle verantwortlich ist. Septische Komplikationen machen 6,7% und LVAD-assoziierte Komplikationen 5,8% aller Todesursachen aus.

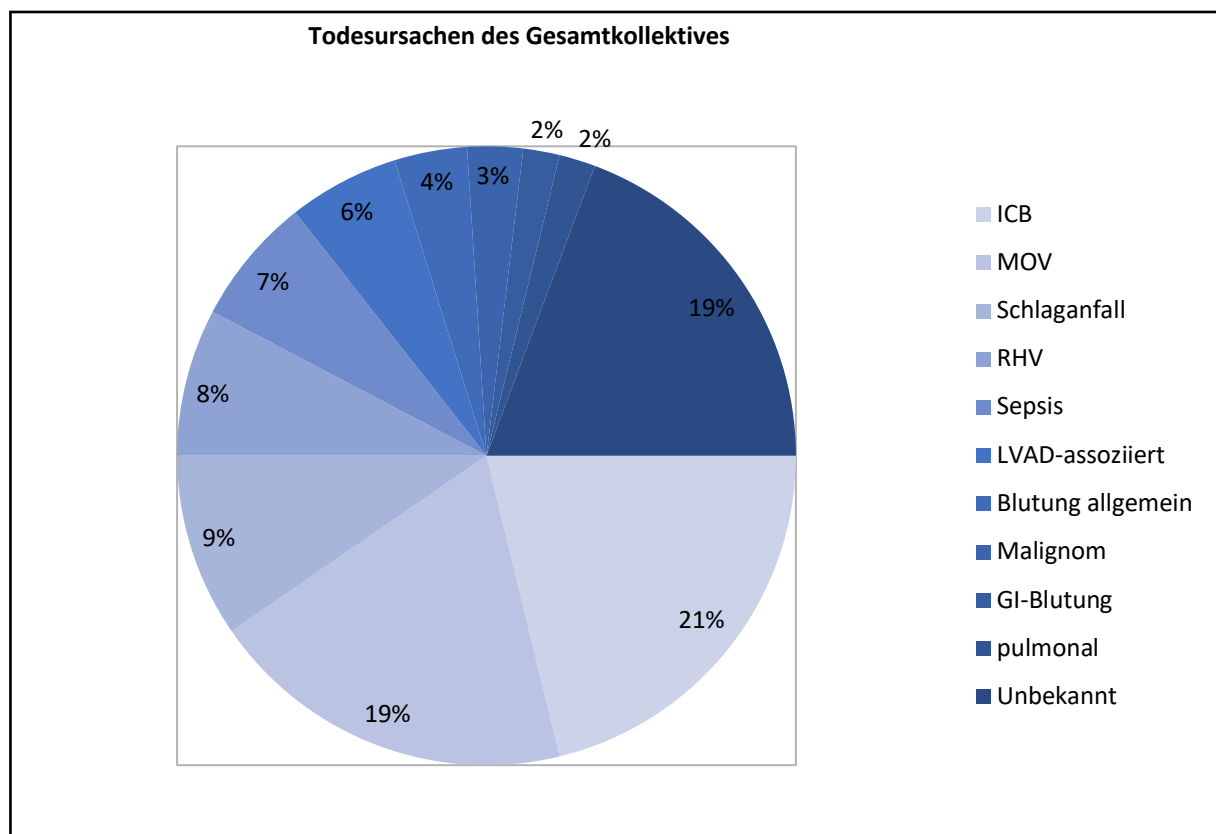


Abb. 13: Überblick der Todesursachen des Gesamtkollektivs

Die folgende Tabelle 10 stellt die häufigsten Todesursachen getrennt für Gruppe A und Gruppe B dar.

Todesursache	Gruppe A [%]	Gruppe B [%]	P-Wert
ICB	15,8	22,4	0,582
MOV	21,1	18,8	0,842
Schlaganfall	0	11,8	0,113
RHV	5,3	8,2	0,652
Sepsis	21,1	3,5	0,006**

Tbl. 10: Die häufigsten Todesursachen. \* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$

Während sich die Todesursachen der Gruppe B nicht wesentlich in der Häufigkeit und Reihenfolge von denen des Gesamtkollektivs unterscheiden, sind bei der Gruppe A einige Beobachtungen zu machen:

So versterben in dieser Gruppe die meisten Patienten an einem Multi-Organ-Versagen und einer Sepsis mit einem jeweiligen Anteil von 21,1% aller Todesursachen. In der Gruppe B versterben lediglich 3,5% der Patienten an einer Sepsis, so dass die Gruppe A signifikant häufiger an einer Sepsis verstirbt als die Gruppe B ( $p=0,006$ ).

Des Weiteren kann dokumentiert werden, dass die Gruppe A, die zusätzlich die simultane TKR erhielt, einen Trend dahingehend besitzt, seltener an einem Rechtsherzversagen zu versterben, als die Gruppe B. ( $p=0,652$ )

Bei den weiteren Todesursachen kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden.

---

## 4 Diskussion

---

### 4.1 Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion auf die Funktion der Trikuspidalklappe

---

Patienten, die aufgrund ihrer terminalen HF für die Implantation eines LVADs selektiert werden, weisen z.T. eine schwere präoperative TI auf. Solche Patienten könnten von der simultan durchgeführten TKR im Langzeitverlauf nach einer LVAD-Implantation profitieren (55,60,71).

Die Effektivität einer, simultan zur LVAD-Implantation durchgeführten, TKR bei Patienten mit präoperativ mittel- bis hochgradiger TI, konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (52,62,64,71).

Auch unsere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die TKR ein effektiver Operationszusatz ist, um den Schweregrad einer präoperativ vorhandenen TI und einer rechtsventrikulären Einschränkung zu vermindern. Ein Anteil von 42,1% der Gruppe A wurde in unserem Kollektiv präoperativ mit einer hochgradigen rechtsventrikulären Einschränkung und ein Anteil von 31,6% mit einer hochgradigen TI diagnostiziert. In unseren Untersuchungen kann nun der Anteil einer präoperativ hochgradig eingestuftten Einschränkung des rechten Ventrikels in dieser Gruppe von 42,1% auf 17,8% unmittelbar nach der Operation gesenkt werden. Der Anteil derer Patienten, die in diesem Kollektiv mit einer hochgradigen TI diagnostiziert wurden, senkt sich von präoperativ 31,6% auf 0,9% postoperativ.

Bei Betrachtung des Zeitverlaufs der echokardiographischen Daten bezüglich einer TI nach LVAD-Implantation mit/ohne TKR können für unsere beiden Kohorten folgende Beobachtungen gemacht werden:

Zunächst verbessern sich sowohl die Gruppe A, als auch die Gruppe B bezüglich der Schweregradeinteilung einer vorhandenen TI in den ersten drei

Monaten nach der LVAD-Implantation, verglichen mit dem präoperativen Zustand. Im vierten bis zwölften Monat nach LVAD-Implantation mit simultaner TKR waren 70,7% der Patienten frei von einer TI, gefolgt von 65,4% und 62,5% im zweiten bzw. dritten Jahr.

In der Gruppe ohne TKR konnte bei 69,6% der Patienten im ersten Zeitabschnitt keine TI dokumentiert werden, während es im zweiten Jahr nach LVAD-Implantation noch 47,7% waren.

So tritt zunächst in beiden Gruppen eine Verbesserung der TI nach LVAD-Implantation ein. Die Stabilisierung der Klappenfunktion kann bei der Gruppe A in unserer Studie über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, als in der Kontrollgruppe B.

Auch Han et al. beschreiben, dass der Effekt der TKR auf eine vorhandene TI für zwei Jahre postoperativ stabil bleibt. So konnten die Autoren zeigen, dass in jenem Kollektiv, in dem die zusätzliche TKR durchgeführt wurde, 24 Monate nach der Operation lediglich milde bis moderate Insuffizienzen der Trikuspidalklappe dokumentiert werden konnten; in über 50% der Patienten mit zusätzlicher TKR konnte bis 24 Monate nach LVAD-Implantation keine TI nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu liegt der Anteil der Patienten, die ohne simultane TKR operiert wurden und in denen keine TI postoperativ dokumentiert werden konnte bei ca. 35%. In diesem Kollektiv finden sich auch weiterhin moderat bis schwere Klappeninsuffizienzen nach alleiniger LVAD-Implantation (62).

In der Gesamtschau ist die Funktion der Trikuspidalklappe nach LVAD-Implantation mit zusätzlicher TKR in unserer Kohorte über einen längeren Zeitraum stabil und einer insgesamt geringeren Einschränkung ausgesetzt, als in der Gruppe, die sich der alleinigen LVAD-Implantation unterzog. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass eine TKR die Progression einer TI nicht gänzlich aufhalten, aber den Prozess der Funktionseinschränkung hinauszögern kann (62).

Die simultane TKR kann demnach einen protektiven Faktor für die Entwicklung einer zukünftig signifikanten TI darstellen (62).

Weitere Autoren beschreiben, dass die Durchführung einer TKR die Progression einer TI im Verlauf der LVAD-Unterstützung verhindern und das Ausmaß einer bereits präoperativ vorhandene TI effektiv reduzieren kann (52,62,71).

Auf der anderen Seite gibt es Studien, die behaupten, dass eine durchgeführte TKR die Progression einer TI in Patienten, die mit einem LVAD versorgt sind, nicht verhindern kann. In diesen Publikationen wird beschrieben, dass sich das Vorhandensein einer moderat bis schweren TI, sowohl zum Zeitpunkt von 30 Tagen bzw. einem Jahr nach der Klappenrekonstruktion nicht signifikant zwischen der Gruppe mit alleiniger LVAD-Implantation und jener Gruppe mit simultaner TKR unterscheidet (55,60).

In der von Oezpeker et al. vorgestellten Studie kann zunächst kein signifikanter Unterschied bei der Inzidenz einer moderat-schweren TI in den ersten 30 Tagen nach LVAD-Implantation allein oder mit zusätzlicher TKR nachgewiesen werden. So zeigt sich jedoch bei genauerer Betrachtung, dass es hier in der Gruppe, die eine alleinige LVAD-Implantation erhielt, einen größeren Trend zu einer moderat-schweren TI in den ersten 30 Tage nach LVAD-Implantation gibt. So weisen in dem untersuchten Kollektiv 15,4% der Patienten eine mindestens moderate TI auf, während es in dem Kollektiv mit simultaner TKR lediglich 3,1% sind (60).

Als mögliche Erklärung für die fehlende Signifikanz dieser Beobachtung weisen die Autoren darauf hin, dass in der hier untersuchten Gruppe mit TKR in den ersten 30 Tagen nach LVAD-Implantation bei 71,9% der Patienten ein RHV diagnostiziert wurde (60).

Ein früh auftretendes RHV nach LVAD-Implantation kann, laut der Autoren, den Effekt einer durchgeführten TKR auf die TI vermindern (55,60).



Die Autoren erklären das gehäufte Auftreten eines Rechtsherzversagens unter anderem mit ihrem peri- und postoperativen Behandlungsmanagement nach LVAD-Implantation. So versuchen die Autoren dieser Studie postoperativ eine maximale Entlastung des linken Ventrikels durch das LVAD zu vermeiden, da dies zu einer Verschiebung des intrakardialen Septums nach links führen würde. Diese Verschiebung wiederum kann eine gesteigerte Vorlast des rechten Ventrikels und mögliche Ansaugphänomene des LVADs bedingen. Beide Vorgänge können zu einer Verminderung des kardialen Auswurfvolumens führen und sollten aus diesem Grund vermieden werden. Diese Strategie kann insgesamt jedoch einen höheren postoperativen Bedarf an medikamentös inotroper Unterstützung auslösen, und so die Inzidenz eines frühen RHV erhöhen (55,60).

Insgesamt decken sich die Ergebnisse dieser Studie nicht mit den Ergebnissen unserer Analysen zur Auftretenswahrscheinlichkeit einer postoperativen TI nach alleiniger LVAD-Implantation bzw. nach LVAD-Implantation mit zusätzlicher TKR (60).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine simultan durchgeführte TKR eine effektive Methode darstellen kann, um eine präoperativ vorhandene TI zu verbessern und deren Progression im Langzeitverlauf zu verhindern, bzw. zu verlangsamen (52,62,71).

Anderen Publikationen stellen die Notwendigkeit und den Effekt einer simultan durchgeführten TKR in Frage (55,57,72).

So behaupten Song et al., dass sich eine präoperativ vorhandene TI in einem gewissen Anteil des Patientenkollektivs im gleichen Maße zufriedenstellend durch eine alleinige LVAD-Implantation, wie durch LVAD-Implantation mit simultaner TKR, behandeln lässt (55).

So gibt es insgesamt mehrere Publikationen, die darauf hinweisen, dass sich die rechtsventrikuläre Funktion und die Schwere einer vorhandenen TI durch eine alleinige LVAD-Implantation ausreichend verbessern lassen (55,62,72).

Auch unsere Untersuchungen weisen darauf hin, dass sich das Ausmaß einer präoperativ vorhandenen TI nach alleiniger LVAD-Implantation verbessert, dieser Effekt bleibt jedoch in der Gruppe A über einen insgesamt längeren Zeitraum stabil. Das Vorhandensein einer präoperativ als mittelgradig eingestuften TI sinkt in der Gruppe, in der das LVAD ohne TKR implantiert wurde von 37,8% auf 4,3% postoperativ.

So scheint es auch für unserer Kohorte zutreffend zu sein, dass die alleinige LVAD-Implantation einen positiven Einfluss auf die Funktion des rechten Ventrikels und der Trikuspidalklappe hat, wie bereits andere Studien publizierten (55,57,62,72).

Auf der anderen Seite steigt der Anteil der präoperativ als hochgradig eingeschätzten Trikuspidalklappeninsuffizienzen in dieser Gruppe von 4,4% präoperativ auf 4,9% postoperativ an. Es handelt sich hierbei zwar insgesamt um einen kleinen Anstieg der hochgradigen TI nach alleiniger LVAD-Implantation, möglicherweise scheint die These von Piacentino et al. und Oezpeker et al., dass eine präoperativ hochgradige TI nur mit einer TKR effektiv behandelt werden kann, auch für das am Universitätsklinikum Münster untersuchte Kollektiv zuzutreffen (55,60,71).

Zusammenfassend betrachtet scheint die alleinige LVAD-Implantation schon einen positiven Einfluss auf die rechtsventrikuläre Hämodynamik zu besitzen (55,57,62,72). Die Kontraktionsfähigkeit und das Auswurfvolumen des rechten Ventrikels sind unter anderem von dem Gefäßdruck der Lungenstrombahn abhängig. Durch Implantation des LVADs kommt es nun zu einer relativen Entlastung des linken Ventrikels, die eine Verminderung des pulmonalen Druckes bedingt.

Durch die Senkung des pulmonalen Drucks kann das rechtsventrikuläre Auswurfvolumen und insgesamt die Funktion des rechten Ventrikels durch eine alleinige LVAD-Implantation verbessert werden (57,63).

Piacentino et al. publizieren hingegen, dass die TKR ein notwendiger Operationszusatz ist, um eine TI effektiv behandeln zu können und die alleinige LVAD-Implantation nicht ausreichend ist (71).

So veröffentlichen die Autoren dieser Studie, dass in dem hier untersuchten Kollektiv postoperativ fast 50% der Patienten, die eine alleinige LVAD-Implantation erhielten noch eine signifikante (moderate bis schwere) TI präsentieren und in diesen Fällen die Durchführung einer TKR zur Verbesserung der Klappenfunktion sinnvoll gewesen wäre (71).

In dieser Studie gibt es keine präoperativ signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. Insbesondere solche Parameter, die einen Rückschluss auf die rechtsventrikuläre Funktion zulassen, unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen nicht. So litten sämtliche Patienten dieser Studie präoperativ an einer moderaten bis schweren TI. Untersucht wurde nun der postoperative Verlauf nach LVAD-Implantation allein bzw. mit zusätzlicher TKR bei gleichem Ausgangskollektiv. In der Gruppe mit alleiniger LVAD-Implantation konnten postoperativ signifikant höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienzen und Einschränkungen des rechten Ventrikels dokumentiert werden (71).

So kommen die Autoren dieser Studie zu dem Schluss, dass zumindest bei einer präoperativ moderaten bis schweren TI die Notwendigkeit einer TKR zu Verbesserung der Klappeninsuffizienz besteht und eine alleinige LVAD-Implantation nicht ausreichend ist (71).

Auch Oezpeker et al. stellen die Behauptung auf, dass eine zusätzliche TKR bei Patienten durchgeführt werden sollte, die präoperativ eine hochgradige TI präsentieren, da deren postoperative Progression möglicherweise nicht alleine durch das LVAD verhindert werden kann. Bei präoperativ mittelgradigen Insuffizienzen der Trikuspidalklappe kann in dem untersuchten Kollektiv die

Implantation des LVADs allein erwogen werden, da dies, laut Autoren, bereits das Ausmaß einer vorhandenen TI zufriedenstellend verbessern kann (60).

#### **4.2 Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion auf die Funktion des rechten Ventrikels**

---

Da eines der Ziele einer simultan durchgeführten TKR unter anderem ist, die Progression eines bereits präoperativ vorhandenen Rechtsherzversagens bzw. die postoperative Neuentwicklung eines Solchen zu verhindern, wurden in unseren Analysen die Patientengruppen hinsichtlich der Inzidenz und Schweregradeinteilung eines prä- und postoperativen RHV verglichen (64).

Ein präoperatives RHV erhöht das Risiko für die Entstehung bzw. Progression eines postoperativen RHV, so dass für die Gruppe, die eine simultane TKR erhielt, allgemein ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung und Progression eines postoperativen RHV besteht (58).

Mehrere Studien kommen zu dem Schluss, dass sich die Inzidenz eines postoperativ akuten Rechtsherzversagens in der Gruppe, die eine simultane TKR zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation erhielt, nicht von der Gruppe unterscheidet, in der das LVAD ohne simultane TKR implantiert wurde (52,60,72).

Unsere Ergebnisse bestätigen die Beobachtung, dass sich die Anzahl eines postoperativen RHV zwischen den beiden untersuchten Gruppen nicht unterscheidet. Auch in der Anzahl der stationären Wiederaufnahmen aufgrund eines RHV in den ersten zwei Jahren der Unterstützungsdauer kann keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppe nachgewiesen werden.

So scheint es zunächst so zu sein, dass die simultan durchgeführte TKR keinen Einfluss auf die Neuentwicklung und/oder Progression eines RHV hat (52,60,62,72).

In all den zitierten Studien, sowie auch in unserem Datensatz, leidet die Gruppe, die die simultane TKR erhielt, präoperativ unter der schlechteren rechtsventrikulären Funktion und der höhergradigen TI (52,60,62,72).

Daraus ergibt sich eine Risikoerhöhung für das Auftreten eines postoperativen RHV für diese Patienten (58). Das Risiko für die postoperative Entwicklung eines RHV wird in dieser Gruppe zusätzlich durch die signifikant verlängerte kardiopulmonale Bypass-Zeit erhöht (52,72).

Da sich die Inzidenz eines postoperativen RHV zwischen den beiden Gruppen, trotz unterschiedlichen Risikoprofils, nicht unterscheidet, scheint die TKR insgesamt einen positiven Effekt auf die Entwicklung bzw. Progression eines RHV zu besitzen (52,60,62,72).

So veröffentlichen Piacentino et al. auch, dass in jenem Kollektiv, in dem das LVAD ohne TKR implantiert wurde, signifikant häufiger ein postoperatives RHV diagnostiziert werden konnte (46,6% vs. 18,2%). In dieser Studie gab es präoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven, besonders unterschieden sich nicht solche Parameter, die einen Rückschluss auf die rechtsventrikuläre Funktion zulassen. Alle Patienten der Studie litten an einer moderaten bis schweren TI und einem ähnlichen Schweregrad einer präoperativen rechtsventrikulären Einschränkung. Die Autoren dieser Studie ziehen nun ebenfalls den Schluss, dass eine simultan durchgeführte TKR ein protektiver Faktor für die Entwicklung eines postoperativen RHV bei Patienten mit einer moderaten bis schweren TI ist (71).

Ein postoperatives Rechtsherzversagen kann bei Patienten, die mit einem kardialen Unterstützungssystem versorgt sind, mit erheblichen Komplikationen einhergehen, die unter anderem durch verminderte Perfusionsverhältnisse in den Endstromgebieten der Organe ausgelöst werden (58,64,73).

Dies kann zu Endorgandysfunktionen führen, die mit verlängerten Aufenthalten auf der Intensivstation und generell verlängerten Krankenhausaufenthalten, sowie mit einer höheren Mortalität assoziiert sind (54,57,64,74).

Es ist außerdem bekannt, dass ein RHV das Risiko für die Entstehung eines postoperativen Nierenversagens erhöht (57,58). Die Gründe eines erhöhten Risikos für die Entwicklung eines Nierenversagens direkt postoperativ und/oder im Langzeitverlauf bei RHV sind:

Ein RHV kann, durch einen Volumenrückstau, zu einer Erhöhung des zentralvenösen Drucks (ZVD) führen. Eine Erhöhung des ZVDs kann wiederum der renalen Hämodynamik schaden und zu einem akuten Nierenversagen führen (53,64,73,75).

Des Weiteren bedingt der verminderte rechtsventrikuläre Auswurf eine renale Vasokonstriktion, die eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate bewirken kann. Zusätzlich kommt es zu einer Verminderung der renalen Perfusion und einer Zunahme der Aktivität von alpha-adrenergen Stoffen und Angiotensin II, die gemeinsam zu einer vermehrten Salz- und Wasserrückresorption im proximalen Tubulus führen und so die renale Ausscheidung senken (76,77).

Außerdem hat jenes Patientenkollektiv, welches im Verlauf ein RHV entwickelt, einen höheren Bedarf an inotrop wirksamen Medikamenten, die ebenfalls die Nierenfunktion negativ beeinflussen können. Dies konnte speziell für die beiden vasoaktiven Substanzen Dobutamin und Norepinephrin nachgewiesen werden (73,77–79).

Aufgrund der genannten Mechanismen wäre zu erwarten, dass jene Gruppe, die eine simultane TKR erhielt und die gleichzeitig präoperativ eine höhere Inzidenz eines RHV aufweist, einem höheren Risiko für postoperative renale Komplikationen ausgesetzt ist (57,58).

So zeigt sich jedoch, dass im Langzeitverlauf nach LVAD-Implantation, die Gruppe A unserer Studie einen geringeren Trend zu postoperativen renalen Komplikationen aufweist. So wird diese Gruppe signifikant seltener aufgrund einer renalen Komplikation stationär aufgenommen.

Auch Piacentino et al. und Han et al. beschreiben ein geringeres Risiko für ein akutes Nierenversagen nach simultaner TKR. Diese beiden Autoren unterstützen die These, dass eine simultane TKR einen positiven Einfluss auf die Hämodynamik des rechten Ventrikels hat, so dass dies einen positiven Effekt auf den Erhalt der Nierenfunktion nach LVAD-Implantation hat (52,62,71).

Auf der anderen Seite berichten Robertson et al., dass eine durchgeführte TKR mit einem erhöhten Risiko für ein postoperatives Nierenversagen assoziiert ist (80). Auch Oezpeker et al. veröffentlichen einen leicht erhöhten Bedarf an postoperativen renalen Hämodialysen in der Gruppe, die eine zusätzliche TKR erhielt (37,5% vs. 26,9%) (60).

Diese Risikoerhöhung für renale Komplikationen könnte sich unter anderem durch die verlängerte kardiopulmonale Bypass-Zeit bei simultan durchgeführter TKR ergeben. So wurde bereits veröffentlicht, dass eine Verlängerung der kardiopulmonalen Bypass-Zeit mit einer Minderperfusion der Niere assoziiert ist (78,80).

Zusätzlich argumentieren die Autoren, dass sich der ZVD in der frühen postoperativen Phase durch Effekte des kardiopulmonalen Bypasses erhöht. Ein erhöhter ZVD ist ebenfalls mit renalen Schäden assoziiert (57,80).

Für die untersuchten Kollektive lässt sich außerdem festhalten, dass die Gruppe mit TKR über einen signifikant längeren Zeitraum auf medikamentös inotrope Unterstützung angewiesen war. Dies könnte ein weiterer negativer Einfluss auf die Nierenfunktion sein (77–79).

Bei Auswertung der Literatur und unserer eigenen Studienergebnisse wird insgesamt der Eindruck erweckt, dass eine simultane TKR zwar im direkten postoperativen Verlauf zu vermehrten renalen Komplikationen, möglicherweise aufgrund der verlängerten Operations- und kardiopulmonalen Bypass-Zeiten führt, es im Langzeitverlauf jedoch einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion gibt (52,60,62,71,80). So kann auch in unseren Untersuchungen ein Trend zu weniger renalen Komplikationen im Langzeitverlauf in der Gruppe A dargestellt werden.



---

### **4.3 Überleben nach alleiniger LVAD-Implantation bzw. mit simultaner Trikuspidalklappenrekonstruktion**

---

Im folgenden Abschnitt wird das Gesamtüberleben nach alleiniger LVAD-Implantation und nach LVAD-Implantation mit simultaner TKR verglichen.

Die 1-Jahres-Überlebensrate unseres Gesamtkollektivs nach LVAD-Implantation liegt bei 69%, das 2-Jahres-Überleben bei 63%.

In der Literatur werden Angaben zu dem 1-Jahres-Überleben nach alleiniger LVAD-Implantation zwischen 71-74% und zu dem 2-Jahres-Überleben von 65% gemacht (51,69,80).

Insgesamt liegen die Überlebenszahlen für das erste und zweite Jahr nach LVAD-Implantation am UKM leicht unter den Überlebensraten, die in anderen Studien veröffentlicht wurden (55,69,81).

Wir führen dies darauf zurück, dass in unserem Gesamtkollektiv bei einem Anteil von insgesamt 37% aller Patienten die LVAD-Implantation im INTERMACS Level I durchgeführt wurde. Dieser Schweregrad der HF entspricht einem kritischen kardiogenen Schock und ist nachweislich mit einem schlechteren Überleben bei Patienten, die mit einem LVAD versorgt sind, assoziiert (1).

In dem von Song et al. untersuchten Kollektiv liegt der Anteil derer Patienten, die im INTERMACS-Level I operiert wurden lediglich bei 10,45% (55).

Dieses Kollektiv weist dementsprechend eine bessere Überlebensprognose, als unser Kollektiv, auf (1,55).

Da sich diese Arbeit speziell mit dem Langzeitverlauf nach LVAD-Implantation beschäftigt, sind Angaben zu dem Überleben der Patienten über das zweite Jahr nach Implantation des kardialen Unterstützungssystems hinaus, von besonderem Interesse.

Unsere Daten zum Langzeitüberleben ergeben für das Gesamtkollektiv eine Überlebensrate von 60% im dritten Jahr, von 59% im vierten Jahr und von 57% im fünften Jahr nach alleiniger LVAD-Implantation.

Die Überlebensraten für das Gesamtkollektiv werden in der Literatur für das dritte Unterstützungsjahr mit 62-63%, für das vierte Unterstützungsjahr mit 45-56% und für das fünfte Unterstützungsjahr mit 54% angegeben (81,82).

Insgesamt weist das Gesamtkollektiv am Universitätsklinikum Münster, verglichen mit anderen Studien, ähnliche Überlebensraten bis zum fünften Jahr nach alleiniger LVAD-Implantation auf (81,82).

Beim Vergleich des Überlebens der Gruppe A und der Gruppe B kommt unsere Studie zu dem Schluss, dass in den Überlebenskurven beider Gruppen insgesamt kein signifikanter Unterschied festgestellt werden kann.

Die Beobachtung, dass es keinen signifikanten Unterschied im Überleben nach LVAD-Implantation bzw. nach LVAD-Implantation mit simultaner TKR zwischen den Kollektiven gibt, publizieren die meisten Analysen, die zu dieser Fragestellung durchgeführt worden sind (55,60,62,71,72).

Es kann am Universitätsklinikum Münster ein etwas besserer Überlebenstrend für die Gruppe A beschrieben werden. So beträgt das 1-Jahres-Überleben in dieser Gruppe 78%, und das 2-Jahres-Überleben 75% vs. 68% bzw. 62% in der Gruppe B.

Das Überleben der Gruppe A am UKM für das erste und zweite Jahr nach LVAD-Implantation deckt sich mit den Angaben in anderen Studien (55,62,71).

Oezpeker et al. verzeichnen, im Gegensatz zu unseren Beobachtungen, einen schlechteren Überlebenstrend im ersten Jahr nach LVAD-Implantation für die Gruppe, die die simultane TKR erhielt (53,1% vs. 73,1%) (60).

Besonders der Unterschied zwischen dem 1-Jahres-Überleben von Oezpeker et al. mit 53,1% für die Gruppe mit simultaner TKR und dem 1-Jahres-Überleben in unserem Kollektiv mit simultaner TKR von 78% ist deutlich. Bei genauerer Betrachtung der beiden Kollektive kann zunächst festgestellt werden, dass sich die Gruppen in Bezug auf durchschnittliches Alter, Geschlechterverteilung, BMI, Grunderkrankungen und Anteile der verwendeten LVAD-Modelle nicht unterscheiden. Bei dem Vergleich der dokumentierten INTERMACS-Level zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation kann verzeichnet werden, dass in der von Oezpeker et al. untersuchten Gruppe mit simultaner TKR weniger Patienten im INTERMACS Level I operiert wurden, als in unserem Kollektiv (17,5% vs. 9,4%). Auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war bei den Patienten am UKM präoperativ geringer (16,6% vs. 18,34). Lediglich der Anteil der Trikuspidalklappeninsuffizienzen, die präoperativ als hochgradig eingestuft wurden, ist, verglichen mit Oezpeker et al., in unserer Kohorte geringer (53,1% vs. 31,6%) (60).

Insgesamt scheint das Kollektiv mit simultaner TKR am UKM präoperativ den schlechteren klinischen Zustand zu präsentieren, jedoch kann hier mit einer Überlebensrate von 78% in dem ersten Jahr nach LVAD-Implantation mit TKR ein besseres Überleben dokumentiert werden.

Oezpeker et al. behaupten aufgrund der Ergebnisse ihrer Studie, dass bei Patienten, deren HF die Behandlung mit einem LVAD benötigt, eine simultan durchgeführte TKR die 1-Jahres-Mortalität erhöht (60). Diese Beobachtung deckt sich nicht mit unseren Ergebnissen.

Die Überlebensraten für die Gruppe B unserer Studie scheinen für das erste bzw. zweite Jahr nach LVAD-Implantation mit 68% bzw. 62% niedriger zu sein, als in anderen Publikationen bisher veröffentlicht wurde (60,62).

An dieser Stelle möchten wir anmerken, dass sich die Gruppe B am Universitätsklinikum Münster präoperativ mit einem Anteil von 41,3% aller Patienten im INTERMACS-Level I präsentierte und diese Patienten somit eine deutlich schlechtere Überlebensprognose aufweisen (1).

Zum Vergleich wurden in der Studie von Oezpeker et al. lediglich 19,2% dieser Gruppe im INTERMACS-Level I operiert (60).

Der hohe Anteil jener Patienten der Gruppe B, die im INTERMACS-Level I mit einem LVAD versorgt wurden, könnte auch den schlechteren Überlebenstrend dieser Gruppe in unserem Kollektiv erklären (1,60).

Das höchste relative Sterberisiko besteht für das von uns untersuchte Gesamtkollektiv in den ersten drei Monaten nach LVAD-Implantation und ist besonders hoch in den ersten 30 Tagen nach der Operation.

Diese Beobachtungen werden durch weitere Publikationen bestätigt, die berichten, dass das höchste Sterberisiko während des Indexaufenthaltes, jenem Krankenhausaufenthalt, in dem das LVAD implantiert wird, bzw. während der ersten drei Monate nach Versorgung mit dem kardialen Unterstützungssystem besteht (69,81).

Die 30-Tage-Mortalität nach LVAD-Implantation beträgt am Universitätsklinikum Münster für das Gesamtkollektiv 17,8%. Raju et al publizieren eine ähnliche 30-Tage-Mortalität nach LVAD-Implantation für das Gesamtkollektiv von 14% (69).

Die 30-Tage-Mortalität für die Gruppe B liegt bei 18,8% und die der Gruppe A bei 13,1%. In unseren Analysen lässt sich somit ein Trend für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität für die Gruppe B beschreiben. Oezpeker et al. publizieren eine 30-Tage-Mortalität von 3,8% für die Gruppe mit alleiniger LVAD-Implantation und 6,3% für die Gruppe mit simultaner TKR (60).

Die Studie von Oezpeker et al. veröffentlicht somit einen Trend zu einer erhöhten 30-Tage-Mortalität für die Gruppe mit der simultanen TKR (60).

Auch Maltais et al. beschreiben einen Trend für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität für die Gruppe mit der simultanen TKR, verglichen mit der Kontrollgruppe (17,6% vs. 4,1%) (52).

Beide Autoren dokumentieren, im Gegensatz zu unseren Daten, eine niedrigere 30-Tage-Mortalität für die Kontrollgruppe (52,60).

Der Grund für die im Vergleich erhöhte 30-Tage-Mortalität in unserer Studie, sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für die beiden Untergruppen, führen wir auf den deutlich höheren Anteil jener Patienten zurück, die in unserer Studie im INTERMACS-Level I mit einem LVAD versorgt wurden (1).

So wurden in der zitierten Studie von Oezpeker et al. lediglich 13,8% des Gesamtkollektivs im INTERMACS-Level I operiert, während dieser Anteil in unserer Studie 37% beträgt und damit fast dreimal so hoch ist (60). Wie bereits erwähnt, besitzen Patienten, die im INTERMACS-Level I mit einem LVAD versorgt werden eine schlechtere Überlebensprognose, als Patienten, die in niedrigeren INTERMACS-Leveln operiert werden (1).

In der Gruppe A befanden sich in unsere Studie zum Zeitpunkt der Operation 17,5% der Patienten im INTERMACS-Level I, bei der Kontrollgruppe B waren es 41,3%, während es bei Oezpeker et al. 9,4% in der Gruppe mit der simultanen TKR bzw. 19,2% in der Gruppe mit der alleinigen LVAD-Implantation waren (60).

Ein möglicher Grund für den gegenteiligen Überlebenstrend der beiden Gruppen in unseren Daten und den genannten Studien könnte sein, dass der Anteil derer Patienten, die in unserer Studie im INTERMACS-Level I operiert wurden in der Gruppe B deutlich größer ist, als in der Gruppe A (41,3% vs. 17,5). Da höhere INTERMACS-Level mit einem schlechteren Überleben assoziiert sind, könnten die besseren INTERMACS-Level der Gruppe A die geringere 30-Tage-Mortalität dieser Gruppe am Universitätsklinikum Münster erklären (1).

Als ein Grund für die erhöhte 30-Tage-Sterblichkeit der Gruppe mit der simultanen TKR wird in der von Maltais et al. veröffentlichten Studie angeführt, dass diese Gruppe jenes Kollektiv darstellt, welches präoperativ den schlechteren klinischen Zustand präsentierte. Somit könnte die erhöhte 30-Tage-Mortalität für diese Gruppe in diesem Fall mit dem präoperativ schlechteren Zustand erklärt werden (52).

Auch Oezpeker et al. veröffentlichen eine leicht erhöhte 30-Tage-Mortalität für das Kollektiv mit der zusätzlichen TKR. Bei dem von Oezpeker et al. untersuchten Kollektiv stellt sich, beim Vergleich der INTERMACS-Level, diese Gruppe als die klinisch weniger eingeschränkte Gruppe dar. In diesem Fall könnte die erhöhte 30-Tage-Mortalität dieser Gruppe direkt mit der simultan durchgeführten TKR assoziiert sein (60). Mögliche Gründe für die erhöhte 30-Tage-Mortalität in dieser Gruppe könnten die signifikant verlängerten kardiopulmonalen Bypass- und Gesamtoperations-Zeiten sein, die direkt mit einer simultan durchgeführten TKR assoziiert sind. Eine verlängerte kardiopulmonale Bypass-Zeit kann die Überlebensprognose negativ beeinflussen (52,60,71,72). Des Weiteren sind die Patienten dieser Gruppe einem höheren Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Rechtsherzversagens ausgesetzt, welches mit einem erhöhten Bedarf an inotroper Unterstützung und längeren Aufhalten auf der Intensivstation, sowie insgesamt einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert ist (54,57,58,64,74,75). Längere Aufenthalte auf der Intensivstation, sowie ein erhöhter Bedarf an inotroper Unterstützung erhöhen ebenfalls signifikant die Mortalität der Patienten (52,60).

Durch diese Mechanismen könnte eine, zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation durchgeführte TKR, die 30-Tage-Mortalität negativ beeinflussen (52,60,71,72,83).

Zusammenfassend scheint es zwei mögliche Erklärungen für die erhöhte 30-Tage-Mortalität der Gruppe mit simultaner TKR in den hier angeführten Publikationen zu geben.

Zum Einen scheint es möglich, dass durch den zusätzlichen Operationsschritt der TKR das Sterberisiko unmittelbar postoperativ durch oben aufgeführte Mechanismen, wie längere kardiopulmonale Bypass-Zeiten und ein vermehrter Bedarf an inotroper Medikation, erhöht werden könnte.

Somit würde sich ein direkter negativer Einfluss der TKR auf das Überleben nach LVAD-Implantation ergeben (52,60,72,83).

Zum Anderen scheint die Gruppe mit simultaner TKR als Kollektiv in einigen Studien einen präoperativ schlechteren klinischen Zustand zu präsentieren und könnte somit einem höheren Sterblichkeitsrisiko ausgesetzt sein, welches unabhängig von der TKR entsteht (52). So argumentieren Maltais et al., dass sich die Gruppe mit der simultanen TKR in ihrer Studie präoperativ klinisch schlechter präsentiert und dadurch einem insgesamt höheren Mortalitätsrisiko ausgesetzt ist, welches durch die TKR nun so ausgeglichen wird, dass beide Gruppen – trotz eines unterschiedlichen Krankheitsprofils – eine ähnliche Überlebensprognose entwickeln. So betrachtet würde die durchgeführte TKR einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben haben (52).

Um die Überlebenskurven der beiden Gruppen am Universitätsklinikum Münster in einen besseren Kontext einordnen zu können, wurde der präoperative Status der Patientenkollektive miteinander verglichen, da dieser die Überlebensprognosen wesentlich beeinflussen kann (52,71).

In unserem Fall unterscheiden sich beide zu vergleichenden Kollektive nicht wesentlich in Bezug auf die folgenden präoperativ erhobenen Parameter, wie Alter, Geschlechterverteilung, BMI, Indikation und Zielsetzung des kardialen Unterstützungssystems.

In Bezug auf die kardiale Eigenleistung weist die Gruppe A eine präoperativ schlechtere rechtsventrikuläre Funktion auf. Insgesamt hat diese Gruppe präoperativ den funktionell stärker eingeschränkten rechten Ventrikel und die schlechtere Funktion der Trikuspidalklappe. Da ein dokumentiertes RHV einen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebensprognose hat, ist die Gruppe A, aufgrund ihrer höhergradigen rechtsventrikulären Einschränkung, einem höheren Mortalitätsrisiko ausgesetzt (54,57,58,64,74).

Fujita et al. können in ihren Analysen zeigen, dass das 1-Jahres-Überleben für eine Patientengruppe, in der ein RHV nachgewiesen werden konnte bei 65% liegt, während das der Kontrollgruppe ohne RHV 91% beträgt. Auch speziell die Entwicklung eines postoperativen RHV bei Patienten, die mit einem kardialen Unterstützungssystem versorgt sind, ist mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert (64).

Unsere Analysen können ebenfalls nachweisen, dass ein präoperatives RHV, entsprechend seiner Schweregradeinteilung, linear mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist.

Die Gründe für den negativen Einfluss eines prä- und/oder postoperativ dokumentierten Rechtsherzversagens auf das Überleben sind vielfältig (72).

Zum Einen ist die kardiale Gesamtfunktion durch die Einschränkung des rechten Ventrikels beeinträchtigt (54,57,74). So publizieren Kavarana et al., dass sich während eines RHV niedrigere Flussraten durch das LVAD feststellen lassen, da die Fähigkeit des rechten Ventrikels dem LVAD ein adäquates Blutvolumen zuführen zu können stark von der ventrikeleigenen Kontraktilität und Funktionalität abhängt. Diese Eigenschaften sind bei Vorliegen eines RHV eingeschränkt (57).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein RHV mit höheren postoperativen Kreatinin-Werten und vermehrten Inzidenzen eines akuten Nierenversagens und der Notwendigkeit einer Hämodialyse einhergeht und auf diese Weise die Überlebensprognose der Patienten negativ beeinflusst (57).

Ein RHV ist außerdem mit längeren Aufenthalten auf der Intensivstation und häufigeren stationären Wiederaufnahmen assoziiert, die ebenfalls einen negativen Einfluss auf das Überleben besitzen (57).

Zusammenfassend konnten wir feststellen, dass die Gruppe A trotz höhergradiger Einschränkung des rechten Ventrikels, die das Überleben negativ beeinflusst, ein ähnliches Überlebensniveau nach LVAD-Implantation



aufweist, wie die Kontrollgruppe B. Somit könnte sich ein positiver Einfluss einer simultan durchgeführten TKR auf das Gesamtüberleben nach LVAD-Implantation ergeben (54,57,58,64,74,84,85).

Gegen diese Annahme sprechen die Ergebnisse der von Piacentino et al. durchgeführten Studie, in der unter anderem der Einfluss einer simultan durchgeführten TKR auf das Gesamtüberleben untersucht wurde (71).

In dieser Studie wurde der präoperative Zustand beider Gruppen in Bezug auf ihre rechtsventrikuläre Einschränkung und den Grad einer vorhandenen TI ohne signifikanten Unterschied beschrieben. Die Überlebenskurven beider Gruppen wiesen den gleichen Verlauf auf. Insofern behaupten die Autoren, dass die simultan durchgeführte TKR, bei einem ähnlichen präoperativen Zustand der Patientenkollektive, im direkten Vergleich weder einen positiven noch einen negativen Einfluss auf das Überleben nach LVAD-Implantation besitzt (71).

Oezpeker et al. behaupten sogar, dass eine durchgeführte TKR die 1-Jahres-Mortalität nach LVAD-Implantation erhöht (60).

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zu dieser Hypothese sehen wie folgt aus:

In unserer Studie lassen sich signifikante Unterschiede in den präoperativ erhobenen INTERMACS-Leveln zwischen den beiden Gruppen feststellen. In der Kontrollgruppe B befanden sich zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation 41,3% der Patienten im INTERMACS-Level I, während es in der Gruppe A lediglich 17,5% waren.

Das INTERMACS-Level I beschreibt definitionsgemäß das Vorhandensein eines kritischen kardiogenen Schocks und ist mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert (1).

In unserer Studie scheint somit die Kontrollgruppe B einen präoperativ kritischeren Zustand zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation zu präsentieren, der mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert ist (1).

Somit wäre zu erwarten, dass die Gruppe A im direkten Vergleich einen besseren Überlebensverlauf präsentiert. Da nun aber beide Patientengruppen ähnliche Überlebenskurven ohne signifikanten Unterschied aufweisen, stellt sich die Frage, ob die durchgeführte TKR in unserem Fall das Überleben möglicherweise negativ beeinflusst hat, sowie Oezpeker et al. behaupten (60).

Um sich der Frage nach dem Effekt einer simultan durchgeführten TKR auf das Überleben weiter zu nähern, werden im folgenden Abschnitt die Grunderkrankungen, die zu der Notwendigkeit einer LVAD-Implantation geführt haben, genauer betrachtet. Die kardialen Grunderkrankungen können das Überleben der Patienten nach einer LVAD-Implantation in unterschiedlichem Maße beeinflussen (86).

Bezüglich der Grunderkrankungen, die zu der Notwendigkeit einer mechanischen kardialen Unterstützung geführt haben, wurde in der Gruppe A ein Anteil von 67,5% der Patienten primär mit einer dilatativen Kardiomyopathie diagnostiziert. Auch Oezpeker et al. beschreiben, dass die DCM die Hauptdiagnose ihres untersuchten Kollektivs mit einer simultanen TKR ist (60). Im Vergleich hierzu wurde das Kontrollkollektiv B in unserer Studie zu 55,9% primär mit einer Kardiomyopathie ischämischer Ursache diagnostiziert. Oezpeker et al. beschreiben für ihr Kontrollkollektiv einen Anteil von 57,7% der Patienten, die primär mit einer ischämischen Kardiomyopathie diagnostiziert wurden (60).

Es ist bekannt, dass Patienten mit einer DCM eher zu einer präoperativ höhergradigen TI neigen und ihre rechtsventrikuläre Funktion stärker eingeschränkt ist, als bei Patienten mit einer ICM (87).

So lässt sich erklären, weshalb der Anteil der DCM-Patienten in dem Kollektiv mit simultaner TKR höher ist, als im Kontrollkollektiv (86-90).

Es ist des Weiteren bekannt, dass DCM-Patienten, im Vergleich zu ICM-Patienten, ein signifikant besseres Überleben während der Behandlung mit einem kardialen Unterstützungssystem aufweisen (89,90).

Dies kann primär damit erklärt werden, dass das ICM-Patientenkollektiv allgemein ein signifikant höheres Durchschnittsalter aufweist, und somit auch mit vermehrten Komorbiditäten, wie Hypertension und Diabetes und häufigeren vorangegangenen kardialen Interventionen, assoziiert ist (86,88).

Wird das Überleben unserer DCM- und ICM-Kohorte, ohne Berücksichtigung einer durchgeführten TKR, direkt verglichen, ergibt sich auch für unsere Patienten ein signifikant besseres Überleben für die DCM-Gruppe. Da die Gruppe A in unserer Studie zu zwei Dritteln aus Patienten mit einer DCM besteht, würden wir erwarten, dass diese Gruppe somit einen Überlebensvorteil zu der Gruppe B besitzt, die zum größten Teil aus Patienten mit einer ICM besteht (89,90).

Da das Überleben der Gruppe A, verglichen mit dem der Gruppe B, keinen signifikanten Vorteil aufweist, scheint es so als hätte die TKR einen negativen Einfluss auf das Überleben. Wird jedoch die gesamte DCM-Kohorte in zwei Gruppe unterteilt, eine Gruppe mit TKR, die andere ohne TKR, ergibt sich kein Überlebensvorteil für die Gruppe ohne TKR. Beide Überlebenskurven unterscheiden sich nicht signifikant.

Die DCM-Gruppe, die gleichzeitig die TKR erhielt, leidet präoperativ unter einer höhergradigen TI und einer schlechteren rechtsventrikulären Funktion, verglichen mit der DCM-Gruppe ohne TKR. Beide Parameter sind mit einem schlechteren Überleben in Patienten mit idiopathischer DCM assoziiert (86,88). Die simultane TKR scheint nun diesen Überlebensnachteil ausgleichen zu können, so dass die DCM-Gruppe mit simultaner TKR keine schlechtere Überlebenskurve aufweist, als die DCM-Gruppe ohne TKR.

Ohne Randomisierung der Patienten kann kein abschließendes Urteil zum Einfluss einer durchgeführten TKR auf das Überleben der Patienten gezogen werden.

Folgendes Fazit lässt sich festhalten:

Für einen positiven Einfluss der TKR auf das Überleben in unserem Kollektiv spricht, dass die Gruppe A einen besseren Trend im 1-Jahres-Überleben und einen geringen Trend in der 30-Tage-Mortalität aufweist. Des Weiteren spricht für einen positiven Einfluss der TKR, dass der Gruppe A, trotz höhergradiger rechtsventrikulärer Einschränkung kein Überlebensnachteil nachgewiesen werden kann.

Gegen einen positiven Einfluss der TKR auf das Überleben der Patienten würde sprechen, dass trotz signifikanter Unterschiede in den INTERMACS-Levels der Patientenkollektive kein Überlebensvorteil für die Gruppe A festgestellt werden kann.

---

#### **4.4 Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion auf Blutungs-assoziierte Komplikationen**

---

Bei Analyse der Blutungskomplikationen gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass es nach zusätzlicher TKR zu einer vermehrten Inzidenz von Blutungen und zu einem erhöhten Transfusionsbedarf im unmittelbar postoperativen Verlauf kommen kann (62,80).

Als Erklärung für das verstärkte Auftreten von Blutungen in den untersuchten Kollektiven führen die Autoren an, dass durch die TKR eine zusätzliche Atriotomie notwendig wird und sich insgesamt die kardiopulmonale Bypass-Zeit verlängert, die einen negativen Effekt auf das intrinsische Gerinnungssystem des Patienten hat (54,57,62,80).

Einer der Effekte des kardiopulmonalen Bypasses auf das Gerinnungssystem ist, dass es zu einer Verminderung der Thrombozytenanzahl und zu einer Einschränkung ihrer Aggregationsfähigkeit durch Hämodilution kommt (62,91). Die Hämodilution kann eine Verminderung der Thrombozytenanzahl um bis zu 50% des präoperativen Levels auslösen und gleichzeitig die Menge der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren erheblich senken (62,91).

Während des CPB ist außerdem die Gabe von Heparin notwendig. Die Gabe dieses Medikaments zur Antikoagulation kann in einigen Patienten die Normalisierung der Gerinnung nach Operationsende verzögern, im Sinne eines Heparin-Rebounds, und so das postoperative Blutungsrisiko steigern (61).

Das Risiko, dass die oben genannten Phänomene eine erhöhte postoperative Blutungsneigung auslösen, erhöht sich proportional zur Länge des durchgeführten kardiopulmonalen Bypasses (61).

Die Gesamtoperations- und die kardiopulmonale Bypass-Zeit sind bei der Gruppe mit einer simultanen TKR signifikant durch den zusätzlichen Operationsschritt verlängert (60,62,71,72).

In der Gesamtbetrachtung weist das Kollektiv A in unserer Studie, verglichen mit dem Kollektiv B, ein höheres Blutungsrisiko im unmittelbar postoperativen Verlauf nach LVAD-Implantation mit simultaner TKR auf. Wir führen dies ebenfalls primär auf die signifikant verlängerte CPB-Zeit in dieser Gruppe zurück (61,62,91).

Bei der weiteren Analyse der Operationsdaten kann für die Gruppe A am Universitätsklinikum Münster ein signifikant erhöhtes Risiko für unmittelbar postoperative Revisionsoperationen nach der LVAD-Implantation, im Vergleich zu der Kontrollgruppe B, vermerkt werden.

Als Erklärung für das erhöhte Risiko für Revisionsoperationen in der Gruppe A kann erneut angeführt werden, dass diese Gruppe aufgrund der längeren Operations- und kardiopulmonalen Bypass-Zeiten einem höheren Blutungsrisiko ausgesetzt ist (61,62,71,72). Des Weiteren stellen die vermehrten Revisionsoperationen der Gruppe A auch einen eigenständigen Risikofaktor für vermehrte postoperative Blutungen dar, da so ein erneuter kardiopulmonaler Bypass und die erneute Gabe von antikoagulatorischen Medikamenten notwendig wird (61,62,91).

In einigen Studien gibt es Angaben darüber, dass sich die Rate der Revisionsoperationen zwischen den beiden Kollektiven nicht unterscheidet bzw. wird ein höheres Risiko für die Gruppe ohne TKR angegeben (60,80).

Dieser Unterschied, verglichen mit unserer Studie, kann möglicherweise damit erklärt werden, dass in unseren Daten eine im Durchschnitt längere CPB-Zeit als in den aufgeführten Publikationen dokumentiert wurde (61).

Bei genauerer Betrachtung der intrazerebralen und subarachnoidalen Blutungen kann, in unseren Analysen, kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten ausgemacht werden.

Es ist insgesamt bekannt, dass Patienten, die mit einem kardialen Unterstützungssystem versorgt sind, einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen ausgesetzt sind. GI-Blutungen sind wiederum mit einer erhöhten Morbidität und Gesamtmortalität assoziiert. GI-Blutungen gehen außerdem mit signifikant häufigeren stationären Wiederaufnahmen und einer Einschränkung der Lebensqualität einher (43,45,92).

Das erhöhte Risiko für gastrointestinale Blutungen wird primär durch die doppelte Gerinnungshemmung aus Vitamin-K-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmern ausgelöst (92,93).

Erschwerend kommt hinzu, dass Patienten mit LVAD ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom entwickeln können, welches die Gerinnung zusätzlich einschränkt. Ursächlich für solch ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom sind die Scherkräfte des LVAD-Rotors, die eine Fragmentation der hochmolekularen vWB-Multimere auslösen. Die fragmentierten Untereinheiten des vWF binden letztendlich mit einer geringeren Affinität an zirkulierende Thrombozyten und subendotheliales Kollagen (44,45,81,92-94).

Die gastrointestinalen Blutungen finden bei LVAD-Patienten primär durch de-novo entstandene Angiodysplasien des oberen Gastrointestinaltraktes statt (45). Eine Erklärung für diese neu erworbenen Angiodysplasien bei CF-LVAD-Patienten ist, dass der kontinuierliche Blutfluss und ein erhöhter zentralvenöser Druck, den das LVAD erzeugt, zu einem chronischen intraluminalen Pulsdruck im Gefäßsystem und zu einem erhöhten Sympathikustonus führen. Dadurch wird die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur stimuliert, die wiederum die Ausdehnung von submukosalen Venenplexus begünstigt (45,92,93).

Die Weiterleitung eines erhöhten zentralvenösen Druckes in die mesenteriale Zirkulation kann ebenfalls eine venöse Hypertension und eine vaskuläre Dilatation auslösen (92).

Eine reduzierte Pulsatilität ist ein weiterer Mechanismus, der GI-Blutungen in CF-LVAD Patienten erklären kann; es ist denkbar, dass eine rechtsventrikuläre Einschränkung zu einer verminderten Pulsatilität, durch mangelhafte Füllung des linken Ventrikels, führt. Malik et al. beschreiben zusätzlich, dass ein chronisch niedriger Pulsdruck für eine intestinale Hypoperfusion verantwortlich ist, die wiederum eine regionale Hypoxie mit vaskulärer Dilatation und der Entwicklung von Angiodysplasien bedingt (92,93,95).

So zeigten Untersuchungen, dass die Komplikationsrate von GI-Blutungen seit Implantation der CF-LVAD-Systeme, verglichen mit der Komplikationsrate bei pulsatilem LVAD-Systemen, zunahm(44,93).

Werden mit unseren Daten nun zwei Patientenkollektive untersucht, in denen jeder Patient mindestens eine bzw. keine GI-Blutung erleidet, so lässt sich ein Trend zu längeren Gesamtkrankenhausaufenthalten und einem kürzeren Entlassungszeitraum bis zu ersten Wiederaufnahme für das Kollektiv mit mindestens einer GI-Blutung pro Patient nachweisen.

Im Vergleich dieser beiden Gruppen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Wiederaufnahmen zwischen Patienten mit mindestens einer GI-Blutung und keiner dokumentierten GI-Blutung. So beträgt der Mittelwert in der Gruppe mit GI-Blutungen 8,4 Wiederaufnahmen pro Patient, während dieser Wert in der Gruppe ohne GI-Blutungen bei 2 Wiederaufnahmen pro Patient liegt. So bestätigen auch unsere Ergebnisse die Annahme, dass GI-Blutungen zu vermehrten stationären Wiederaufnahmen führen (43,45,92).

Des Weiteren ergibt sich bei Betrachtung der GI-Blutungen in unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen nach LVAD-Implantation mit signifikant vermehrtem Auftreten in der Gruppe A. So finden 17,9% aller Wiederaufnahmen in dieser Gruppe aufgrund von GI-Blutungen statt, während es in der Kontrollgruppe B lediglich 4,7% sind.



Wir möchten an dieser Stelle anmerken, dass einer der untersuchten Patienten der Gruppe A verstärkt gastrointestinale Blutungen erlitt und so den Durchschnittswert dieser Gruppe verzerren könnte. Jedoch zeigt sich, dass auch bei Herausrechnen dieses Patienten in den Analysen sich für die Gruppe A immer noch eine Rate an GI-Blutungen von 11,7% vs. 4,7% aller stationären Wiederaufnahmen ergibt. Wir können so zeigen, dass die Gruppe A in unserer Studie eine signifikant häufigere Inzidenz von GI-Blutungen aufweist.

Auch Malik et al. konnten nachweisen, dass Patienten mit simultan durchgeführter TKR signifikant häufiger an einer GI-Blutung leiden, als Patienten mit alleiniger LVAD-Implantation (92).

Als Erklärung für das vermehrte Auftreten von gastrointestinalen Blutungen in diesem Patientenkollektiv kann angeführt werden, dass die Patienten dieser Gruppe unter einer präoperativ höhergradige rechtsventrikuläre Einschränkung leiden. Die hochgradige rechtsventrikuläre Einschränkung dieser Patienten kann zu einer Einschränkung der Leberfunktion führen (96-101).

Eine eingeschränkte Leberfunktion kann wiederum für ein erhöhtes Blutungsrisiko verantwortlich sein (102–107).

So konnten auch Sparrow et al. einen eindeutigen Zusammenhang zwischen einer hochgradigen rechtsventrikulären Einschränkung und einem erhöhten Risiko für GI-Blutungen nachweisen (93).

In klinischen Studien, Metaanalysen und Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass eine chronische Herzinsuffizienz, speziell eine Rechtsherzinsuffizienz, durch Entwicklung einer chronisch kongestiven Hepatopathie zu einer eingeschränkten Leberfunktion führen kann (93,96).

In Tierversuchen mit Wistar Ratten, in denen durch eine infrarenale aortocavale Fistel eine Herzinsuffizienz ausgelöst wurde, konnte genauer untersucht werden welche histologischen Veränderungen in Folge einer chronischen Herzinsuffizienz in der Leber hervorgerufen werden.

So führt eine Herzinsuffizienz in diesen Ratten zu einer Aufweitung der hepatischen Blutgefäße, erhöhten Apoptoseraten der Hepatozyten und inflammatorischen Zellinfiltraten, die eine pathologisch gesteigerte Fibrosierung der Leber hervorrufen (96).

Eine höhergradige Einschränkung des rechten Ventrikels bedingt einen erhöhten rechtsventrikulären Druck, der einen passiven Rückstau des Blutes in die Leber auslöst. Der, durch den Blutrückstau, erhöhte venöse Druck im Gefäßsystem kann in der Leber eine Atrophie der Hepatozyten auslösen. Eine solche Atrophie der Hepatozyten geht mit einem perisinusoidalen Ödem einher, welches die hepatische Sauerstoff- und Nährstoffdiffusion zusätzlich erschwert (83,122). Durch den verminderten kardialen Blutausswurf bei eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion kommt es außerdem zu einer verminderten Perfusion der Leber, die eine hepatozelluläre Nekrose hervorrufen kann (101,108–110).

Eine chronische höhergradige Einschränkung des rechten Ventrikels kann auf diese Weise zu einer Einschränkung der Leberfunktion führen (96,99–101,108,110).

Unterstützend für diese These kann eine Publikation von Styczynski et al. zitiert werden, in der in einer prospektiv angelegten Studie beschrieben wird, dass bestimmte echokardiographische Parameter mit einer schlechteren Leberfunktion assoziiert sind (111).

Zu diesen echokardiographischen Parametern gehören unter Anderem das enddiastolische Volumen des rechten Ventrikels, der Schweregrad einer TI, der Wert der TAPSE und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

All diese Werte lassen, besonders in der Kombination, einen Rückschluss auf die Funktion des rechten Ventrikels zu und sind Prädiktoren für eine spätere Einschränkung der Leberfunktion in Patienten mit HF (111).

Auch Sparrow et al. bestätigen den Zusammenhang zwischen einer Einschränkung der oben aufgeführten echokardiographischen Parameter und einem erhöhten Risiko für GI-Blutungen in LVAD-Patienten (93).

Es zeigt sich, dass alle der oben aufgeführten Werte bei unserer Gruppe A präoperativ schlechter eingestuft wurden, als bei der Kontrollgruppe B.

So lässt sich mit der von Styczynski et al. aufgestellten These behaupten, dass die Gruppe A schon präoperativ echokardiographische Hinweise liefert, die mit einer schlechteren Leberfunktion im Verlauf nach einer LVAD-Implantation assoziiert sind (94,111).

Eine Einschränkung der Leberfunktion ist wiederum mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert (102–107).

So wird in mehreren Publikationen beschrieben, dass eine eingeschränkte Funktion der Leber zu einer verminderten Synthese von prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren, bzw. zu der Herstellung von defekten Gerinnungsfaktoren führt (102,104,105).

Eine weitere Erklärung der erhöhten Blutungsneigung der Patienten mit simultaner TKR könnte sein, dass durch die initial höhergradige Einschränkung des rechten Ventrikels die prä-, als auch postoperative hepatorenale Perfusion vermindert ist, so dass es zu einer eingeschränkten Synthese von Thrombopoetin kommt. Thrombopoetin ist ein Hormon, welches für die Bildung und Differenzierung von Megakaryozyten während der Thrombopoese notwendig ist und die Gerinnung wesentlich beeinflusst. Ein Mangel an Thrombopoetin geht mit einer verminderten Anzahl von funktionsfähigen Thrombozyten einher (45,112–115).

Des Weiteren kann argumentiert werden, dass es durch eine Einschränkung der Leberfunktion zu einer verminderten Aktivität des Enzyms Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) kommt, welches hauptsächlich für die enzymatische Umwandlung von Phenprocoumon in seinen inaktiven Metaboliten

verantwortlich ist. Die verminderte Aktivität des CYP3A4-Enzyms ist primär auf den Untergang von Hepatozyten und einen reduzierten hepatischen Blutfluss bei rechtsventrikulärer Einschränkung zurückzuführen (116–119).

Da die Gruppe A eher von einer Lebereinschränkung durch RHV betroffen ist, könnte bei diesen Patienten, durch die eingeschränkte Aktivität des CYP3A4-Enzyms, der verminderte Abbau von Phenprocoumon ausgelöst werden, so dass es zu einer Akkumulation des Cumarinderivats kommt. Auf diese Weise könnte sich ein supratherapeutischer INR-Wert einstellen, der mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht (116–119).

Mit dieser These kann auch das vermehrte Auftreten von Pumpenthrombosen in der Kontrollgruppe B erklärt werden. So kann in unseren Analysen in der Gruppe B eine signifikant höhere Anzahl von Pumpenthrombosen dokumentiert werden, als in der Gruppe A.

Die rechtsventrikuläre Einschränkung ist in der Gruppe B weniger ausgeprägt, so dass im Vergleich mit der Gruppe A eine bessere Leberfunktion angenommen werden kann (96,99–101,108,110).

Somit ergibt sich möglicherweise ein Hinweis auf einen besseren Abbau von Phenprocoumon durch das CYP3A4-System der Leber in der Gruppe B. Dadurch könnte in dieser Gruppe eine subtherapeutische Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren durch Phenprocoumon entstehen (116–119). Durch einen subtherapeutischen Wirkungsbereich von Phenprocoumon steigt das Risiko für Pumpenthrombosen und für thromboembolische Ereignisse im Allgemeinen an (117,120,121).

Des Weiteren sollte ein möglicher Einfluss der verwendeten kardialen Unterstützungssysteme auf das Blutungsrisiko berücksichtigt werden.

Dies kann weitere Erklärungen für das unterschiedliche Verhalten der beiden Kollektive, speziell in Bezug auf die GI-Blutungen und die Pumpenthrombosen, im Langzeitverlauf liefern (122–125).

Die beiden LVAD-Systeme, die am häufigsten in der Gruppe A implantiert wurden, sind das Heartmate II (42,5%) und das HVAD (40%). In der Gruppe B ist das HVAD-System mit einem Anteil von 42,8% an allen implantierten Geräten das am häufigsten verwendete LVAD-System.

Diverse Publikationen weisen darauf hin, dass das Heartmate II sowohl zu vermehrten Fehlfunktionen des LVAD-Systems, als auch zu einer größeren Notwendigkeit von Revisionsoperationen führt (123). In einer weiteren Studie wird beschrieben, dass das HVAD-System mit einer höheren Inzidenz von GI-Blutungen assoziiert ist, als die anderen LVAD-Systeme (124,126).

Es zeigt sich in unseren Analysen, dass die Gruppe A, die vermehrt das Heartmate II implantiert bekam, insgesamt weniger Device-Fehlfunktionen aufweist, als die Gruppe B. Außerdem zeigt sich eine erhöhte Inzidenz für gastrointestinale Blutungen in der Gruppe A, die einen geringeren Anteil an HVAD-Systemen implantiert bekam, als die Kontrollgruppe B.

Kirklin et al. beschreiben zusätzlich, dass das Heartmate II ein vermehrtes Risiko für Pumpenthrombosen aufweist (122).

Jedoch lässt sich in unserem Kollektiv ein häufigeres Auftreten von Pumpenthrombosen für die Gruppe B dokumentieren, die hauptsächlich das HVAD-System implantiert bekam.

Somit decken sich unsere Beobachtungen bezüglich der verwendeten LVAD-Systeme und ihrer Komplikationen nicht mit den dargestellten Studien (123,124,126).

Die gemachten Beobachtungen zu vermehrten GI-Blutungen in der Gruppe A und vermehrten Pumpenthrombosen in der Gruppe B lassen sich somit nicht durch die Anteile der am häufigsten verwendeten LVAD-Modelle in den beiden Gruppen erklären (122,124).

Zusammenfassend führen wir das vermehrte Auftreten von GI-Blutungen in der Gruppe A auf die höhergradige rechtsventrikuläre Einschränkung zurück, und nicht auf einen direkten Zusammenhang mit dem Operationsschritt der simultan durchgeführten TKR (93).

Das höhere Blutungsrisiko im unmittelbar postoperativen Verlauf nach LVAD-Implantation mit zusätzlicher TKR assoziieren wir mit der signifikant verlängerten kardiopulmonalen Bypass-Zeit bei simultan durchgeführter TKR (61,62,91).

---

## 4.5 Einfluss einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion auf die Anzahl und Gründe der Wiederaufnahmen

---

Die Wiederaufnahmerate für das Gesamtkollektiv beträgt durchschnittlich 2,55 Wiederaufnahmen pro Patient.

Diese Wiederaufnahmerate ist etwas geringer, als die in der Literatur beschriebenen Rate von im Durchschnitt drei Wiederaufnahmen pro Patient (69).

Median ergibt sich bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv eine Gesamtdauer der Krankenhausaufenthalte von 52,7 ( $\pm 82$ ) Tagen pro Patient. Diese Rate ist ähnlich zu der von Raju et al. angegebenen durchschnittlichen Dauer der stationären Behandlung von 41 ( $\pm 76$ ) Tagen pro Patient (69).

Unsere Analysen ergeben, dass das Gesamtkollektiv im Durchschnitt 229 Tage nach der Entlassung aus dem Implantationsaufenthalt erneut stationär wiederaufgenommen wird. Raju et al. geben in ihrer Studie eine mediane Zeit bis zur ersten Wiederaufnahme von 106 Tagen an (69).

Somit vergeht für die Patienten in unserer Studie im direkten Vergleich ein längerer Entlassungszeitraum nach dem Implantationsaufenthalt.

Dies lässt den Schluss zu, dass die Patienten in unserer Studie bezüglich des Zusammenhanges zwischen der Anzahl und Dauer stationärer Wiederaufnahmen und Lebensqualität eine höhere Lebensqualität besitzen (69,84,127).

In Bezug auf den Einfluss einer simultan durchgeführten TKR beobachten wir, dass die Gruppe A in unserer Studie insgesamt signifikant früher, häufiger (3,9 WDA/Patient vs. 2,25 WDA/Patient) und länger (68,4 vs. 49,1 Tage) stationär wiederaufgenommen wird, als die Gruppe B. Die Gruppe A wurde durchschnittlich 50 Tage früher als die Gruppe B wiederaufgenommen.

Oezpeker et al. und Han et al. beschreiben ebenfalls signifikant längere Aufenthalte für das untersuchte Patientenkollektiv mit simultaner TKR, sowohl auf der Intensiv-, als auch auf der Normalstation (60,62).

Für die längeren Krankenhausaufenthalte der TKR-Gruppe führen die Autoren verschiedene Erklärungen an, die auch für unser Kollektiv zutreffen:

Sowohl in unserem Kollektiv als auch in den Kollektiven der oben genannten Studien zeigt die Gruppe mit der simultanen TKR präoperativ eine höhergradige rechtsventrikuläre Einschränkung (60,62). Ein RHV ist mit häufigeren und längeren Krankenhausaufenthalten assoziiert. Dementsprechend ist die Gruppe A, aufgrund ihres präoperativen Status, einem höheren Wiederaufnahme-Risiko ausgesetzt (54,57,58,64,74,75).

Auch Han et al. führen als mögliche Erklärung für die längere Dauer der stationären Wiederaufnahmen in der Gruppe mit simultaner TKR ein präoperatives RHV bei Patienten mit signifikanter TI an (62).

Somit wird der Eindruck erweckt, dass eine simultane TKR zwar in der Lage ist, die Funktion des rechten Ventrikels so zu verbessern, dass sich die Inzidenz eines postoperativen RHV zwischen den Gruppen im postoperativen Verlauf nicht unterscheidet.

Auf der anderen Seite scheint so zu sein, als könnte die TKR den Nachteil der Gruppe A in Bezug auf die Häufigkeit und Länge der stationären Wiederaufnahmen nicht ausgleichen (60,62).

Eine weitere mögliche Erklärung für die verlängerten und häufigeren Krankenhausaufenthalte der Gruppe A könnte sein, dass jene Komplikationen, die signifikant häufiger in dieser Gruppe zu finden sind, längere stationäre Behandlungszeiträume erfordern (45).

Werden zwei Patientenkollektive untersucht, in denen jeder Patient mindestens eine bzw. keine GI-Blutung erleidet, so lässt sich ein Trend zu längeren



Gesamtkrankenhausaufenthalten und einem kürzeren Entlassungszeitraum bis zur ersten Wiederaufnahme für das Kollektiv mit mindestens einer GI-Blutung pro Patient nachweisen. Im Vergleich dieser beiden Gruppen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Wiederaufnahmen in unserer Studie. Auch Gurvits und Fradkov beschreiben in ihrer Publikation zu gastrointestinalen Blutungen in LVAD-Patienten, dass GI-Blutungen zu verlängerten Krankenhausaufenthalten und vermehrten Wiederaufnahmen führen und würden somit die von uns aufgestellte These unterstützen (45). Da unsere Gruppe A signifikant häufiger GI-Blutungen erleidet, als die Gruppe B, könnten so die häufigeren und längeren Wiederaufnahmen dieser Gruppe erklärt werden (45).

Andere Autoren geben an, dass sich die Krankenhausaufenthalte der Gruppen in ihrer Länge nicht unterscheiden, bzw. die Gruppe, die keine zusätzliche TKR erhielt, insgesamt mehr Tage im Krankenhaus verbringt (71,72).

In einer dieser Studien gab es keine präoperativen Unterschiede zwischen dem Kollektiv mit simultaner TKR und dem Kontrollkollektiv. Besonders unterschieden sich nicht die Parameter, die einen Rückschluss auf die rechtsventrikuläre Funktion zulassen. Alle Patienten der Studie litten an einer moderat-schweren TI. In dieser Studie wurden für die Patienten ohne simultane TKR längere Krankenhausaufenthalte dokumentiert (71).

So ziehen die Autoren dieser Studie den Schluss, dass die Behandlung einer präoperativ moderat-schweren TI ohne simultane TKR zu verlängerten Krankenhausaufenthalten im postoperativen Verlauf führt (71).

In der Zusammenschau der durchgeführten Studien zeichnet sich das Bild ab, dass die häufigeren und längeren Krankenhausaufenthalte der Gruppe A sich nicht durch die durchgeführte TKR erklären lassen, sondern sich auf die meist präoperativ schlechtere rechtsventrikuläre Funktion und höhergradige TI zurückführen lassen.

Beide klinischen Phänomene führen im Langzeitverlauf zu vermehrten Komplikationen, wie beispielsweise GI-Blutungen, die häufigere und längere Krankenhausaufenthalte notwendig werden lassen (45,93).

Da häufigere und längere Wiederaufnahmen zu einer verminderten Lebensqualität führen, scheint es so als sei die Lebensqualität bei Patienten mit simultaner TKR, durch die insgesamt längeren und häufigeren Krankenhausaufenthalte, eingeschränkt (84,127–132).

Nicht nur die Lebensqualität wird negativ durch häufige und insgesamt längere stationäre Aufenthalte beeinflusst, sondern auch das Gesamtüberleben (84,127–132).

So zeigen auch unsere Analysen einen Trend dahingehend, dass das Überleben schlechter ist je mehr Wiederaufnahmen eine Patientengruppe aufweist. Auch andere Studien bestätigen einen proportional negativen Zusammenhang zwischen häufigeren und längeren stationären Wiederaufnahmen und dem Gesamtüberleben (84,85,129–132).

Ziel dieser Studie ist es unter anderem die Gründe der stationären Wiederaufnahmen der Patienten im Langzeitverlauf nach LVAD-Implantation zu analysieren. Werden die häufigsten Gründe für erneute stationäre Einweisungen nach der Entlassung aus dem Implantationsaufenthalt betrachtet, ergibt sich folgendes Bild:

Die meisten Wiederaufnahmen erfolgen für das Gesamtkollektiv aufgrund von Infektionen mit 27,9% aller WDA-Gründe, davon lassen sich 14% auf Infektionen des LVAD-Systems, inklusive Infektionen des Steuerkabels mit 9,4%, zurückführen. Gefolgt werden die Infektionen von Blutungs- und Gerinnungs-assoziierten Komplikationen mit jeweils 13,5% aller Wiederaufnahmen.

Raju et al. geben für ihr untersuchtes Gesamtkollektiv an, dass die häufigsten Wiederaufnahmen aufgrund von Infektionen (24%), Blutungen (19%) und LVAD-Fehlfunktionen bzw. -thrombosen (13%) stattfinden (69). Die Autoren dieser Studie stellen die These auf, dass das Gesamtkollektiv nach einem Jahr Unterstützungszeit eine verminderte Anfälligkeit für Blutungen und eine gesteigerte Anfälligkeit für Infektionen aufweist (69).

So zeigen auch unsere Daten, dass 41,8% aller Wiederaufnahmen aufgrund von Blutungen im ersten Jahr nach LVAD-Implantation stattfinden, im zweiten Jahr sind es noch 29,1% und über das dritte Jahr hinaus werden 25,3% aller Wiederaufnahmen durch Blutungen verursacht. Werden nur die Aufnahmen aufgrund von GI-Blutungen betrachtet, finden 45,1% dieser Wiederaufnahmen im ersten Jahr nach LVAD-Implantation statt, während es im zweiten Jahr 30,2% bzw. über das zweite Jahr hinaus noch 20,8% sind.

So scheint es auch für unser Patientenkollektiv zuzutreffen, dass die Anfälligkeit für Blutungs-assoziierte Komplikationen im Verlauf nach LVAD-Implantation abnimmt (69).

Bei Betrachtung der Infektionen im Zeitverlauf können unsere Daten die These von Raju et al., dass sich nach dem ersten Jahr mit kardialer Unterstützung die Anfälligkeit gegenüber Infektionen steigert, nicht unterstützen (69). So sehen wir auch bei den Infektionen einen Abfall von 41,8% aller Wiederaufnahmen aufgrund von Infektionen im ersten Jahr zu 22% aller Wiederaufnahmen aufgrund von Infektionen über das zweite Jahr nach LVAD-Implantation hinaus.

---

## 5 Studienlimitationen

---

Die grundlegende Limitation der Studie ist die retrospektive Datenerhebung. Die elektronischen Patientenakten bieten zum Teil für den untersuchten Zeitraum nur eine begrenzte zeitliche Auflösung. Bei der Datenerhebung wurden offensichtlich fehlerhafte und iatrogen bedingte Werte nicht berücksichtigt. Da diese wissenschaftliche Arbeit als eine retrospektive Studie angelegt ist, ist eine Untersuchung auf Kausalität der dargestellten Zusammenhänge nicht möglich.

Bei retrospektivem Studiendesign besteht die Gefahr des Einflusses von Störfaktoren, die gemessene Werte beeinflussen können. Es ist davon auszugehen, dass sich während des Beobachtungszeitraums von 18 Jahren perioperative Abläufe verändert und verbessert haben. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Ergebnisse der Studie ist die ungleiche Gruppengröße der beiden Kohorten.

Des Weiteren ist eine Verallgemeinerung der Hypothesen auf die Gesamtbevölkerung nur eingeschränkt zulässig, da das untersuchte Kollektiv aus einem klinischen Zentrum stammt. Für eine weiterführende Untersuchung wäre eine multizentrische, prospektive Fall-Kontroll-Studie wünschenswert.

Ein weiterer potentieller Einflussfaktor ist die Ausübung der Operationen durch unterschiedliche Operateure im Beobachtungszeitraum. Eine Aussage bezüglich der postoperativen Lebensqualität der Patienten konnte anhand der vorliegenden Daten nur indirekt erfolgen. Es lagen bei der Auswertung keine Angaben zur Leberfunktion vor, welche unter anderem von der Funktion des rechten Ventrikels beeinflusst werden kann.

Im Verhältnis zu vergleichbaren Studien konnte ein relativ großes Patientenkollektiv (n=223) hinsichtlich der Fragestellung untersucht werden. Gemessen an der Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland bleibt die Anzahl der untersuchten Patienten dieser Studie jedoch recht klein.

Außerdem setzt sich das Studienkollektiv aus Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren zusammen, so dass aus den statistischen Ergebnissen keine vergleichenden Auswertungen oder eine Übertragung der Ergebnisse auf pädiatrische Patienten stattfinden kann.

Aufgrund der fehlenden Randomisierung bezüglich der simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion ist es schwierig einen möglicherweise vorhandenen Überlebensvorteil der TKR statistisch signifikant darzustellen.

---

## 6 Literaturverzeichnis

---

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska E, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016 Aug;18(8):891–975.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007 Sep;91(9):1137-46.
3. Meinertz T. Deutscher Herzbericht 2018. Deutsche Herzstiftung, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Frankfurt. 2018.
4. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical Research in Cardiology*. 2017; 1(106):913–922.
5. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Prävalenz der Herzinsuffizienz-bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht 18/09.
6. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995 Aug;273:1450–6.
7. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. (1992) Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New England Journal of Medicine*. 1992 Dec;327:685–691.
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec;100:2312–8.

9. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jan;364(1).
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999 Sep;341(10).
11. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I, SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by Ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose? *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 May;59(22).
12. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *European Heart Journal*. 2015 Jul;36(28).
13. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Cardiology*. 2002 Feb;82(2).
14. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. In: Faris RF, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
15. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3<sup>rd</sup>, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *European Heart Journal*. 2015 Aug;36(30).
16. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3<sup>rd</sup>, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *New England Journal of Medicine*. 2013 Oct;369(15).
17. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2013 Dec;34(46).

18. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010 Nov;12(11).
19. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2004 Dec;351(24).
20. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic G, Hofgärtner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2009 Oct;361(15).
21. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA, Poppe KK, Earle N, Whalley GA, Squire IB, Doughty RN, McMurray JJ. Heart failure in younger patients: the meta-analysis global group in chronic heart failure (MAGGIC). *European Heart Journal*. 2014 Oct;35(39).
22. Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Rosengren A. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987-2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *European Heart Journal*. 2008 Aug;30(6).
23. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr;374(16):1511-20.
24. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Ranken GR, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2011 Apr;364(17):1607-16.
25. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Mar;65(12):1231-1248.



26. Punnoose L, Burkhoff D, Cunningham L, Horn EM. Functional mitral regurgitation: therapeutic strategies for a ventricular disease. *Journal of Cardiac Failure*. 2014 Apr;20(4):252-267.
27. Pierard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *European Heart Journal*. 2010 Dec;31(24).
28. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017 Sep;38(36).
29. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the european association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013 Jul;14(7).
30. Isomura T, Suma H, Horii T, Sato T, Kikuchi N, Iwahashi K. The Batista operation in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Surgery*. 1999 Apr;14(2).
31. Di Donato M, Castelvechchio S, Menicanti L. Surgical treatment of ischemic heart failure: the Dor procedure. *Circulation Journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009 Jun;73 Suppl A:A1-5.
32. Mishra V, Fiane AE, Winsnes BA, Geiran O, Sorensen G, Per Hagen T, Gude E. Cardiac replacement therapies: outcomes and costs for heart transplantation versus circulatory assist. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2017 Jan;51(1).
33. Hullin R. Heart transplantation: current practice and outlook to the future. *Swiss Medical Weekly*. 2014 Aug;144.
34. Ammirati E, Oliva F, Cannata A, Contri R, Colombo T, Martinelli L, Frigerio M. Current indications for heart transplantation and left ventricular assist device: A practical point of view. *European Journal of Internal Medicine*. 2014 Jun;25(5).
35. La Franca E, Iacona R, Ajello L, Sansone A, Caruso M, Assennato P. Heart failure and mechanical circulatory assist devices. *Global Journal of Health Science*. 2013 May;5(5).

36. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, Heitjan DF, Meier P, Ascheim DD, Levitan RG, Weinberg AD, Stevenson LW, Shapiro PA, Lazar RM, Watson JT, Goldstein DJ, Gelijns AC. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999 Mar;67(3).
37. Kadakia S, Moore R, Ambur V, Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016 Sep;64(9).
38. Smith LA, Yarboro LT, Kennedy JL. Left ventricular assist device implantation strategies and outcomes. *Journal of Thoracic Disease*. 2015 Dec;7(12):2088–96.
39. Westaby S. Cardiac transplant or rotary blood pump: Contemporary evidence. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013 Jan;145(1).
40. Baumann Kreuziger LM, Kim B, Wieselthaler GM. Antithrombotic therapy for left ventricular assist devices in adults: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015 Jun;13(6).
41. Farrar DJ, Compton PG, Hershon JJ, Fonger JD, Hill JD. Right heart interaction with the mechanically assisted left heart. *World Journal of Surgery*. 1985 Feb;9(1).
42. Yoshioka D, Takayama H, Colombo PC, Kurlansky P, Naka Y, Takeda K, Han J, Topkara VK, Garan AR, Yuzefpolskaya M. Changes in end-organ function in patients with prolonged continuous-flow left ventricular assist device support. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017 Mar;103(3).
43. Cushing K, Kushnir V. Gastrointestinal bleeding following LVAD placement from top to bottom. *Digestive Diseases and Science*. 2016 Jun;61(6).
44. Nascimbene A, Neelamegham S, Frazier OH, Moake JL, Dong JF. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device. *Blood*. 2016 Jun;127(25).
45. Gurvits GE, Fradkov E. Bleeding with the artificial heart: Gastrointestinal hemorrhage in CF-LVAD patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2017 Jun;23(22)

46. Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starling RC, McGee EC, Eckman P, Tatroles AJ, Moazami N, Kormos RL, Hathaway DR, Najarian KB, Bhat G, Aaronson KD, Boyce SW. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014 Jan;33(1).
47. Dang G, Epperla N, Muppidi V, Sahr N, Pan A, Simpson P, Baumann Kreuziger L. Medical management of pump-related thrombosis in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: a systematic review and meta-analysis. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs)*. 2017 Aug;63(4).
48. Goldstein DJ, John R, Salerno C, Silvestry S, Moazami N, Horstmanshof D, Adamson R, Boyle A, Zucker M, Rogers J, Russell S, Long J, Pagani F, Jorde U. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013 Jul;32(7).
49. Moazami N, Milano CA, John R, Sun B, Adamson RM, Pagani FD, Smedira N, Slaughter MS, Farrar DJ, Frazier OH. Pump replacement for left ventricular assist device failure can be done safely and is associated with low mortality. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013 Feb;95(2).
50. Bishawi M, Joseph J, Patel C, Schroder J, Daneshmand M, Bowles D, Rogers J, Milano C. Risk factors for stroke on left ventricular assist devices. *Journal of Cardiac Surgery*. 2018 Jun;33(6).
51. Hieda M, Sata M, Nakatani T. The importance of the management of infectious complications for patients with left ventricular assist device. *Healthcare*. 2015 Aug;3(3):750–756.
52. Maltais S, Topilsky Y, Tchantchaleishvili V, McKellar SH, Durham LA, Joyce LD, Daly RC, Park SJ. Surgical treatment of tricuspid valve insufficiency promotes early reverse remodeling in patients with axial-flow left ventricular assist devices. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012 Jun;143(6).
53. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, Massey T, Milano CA, Moazami N, Sundareswaran KS, Farrar DJ. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: Incidence, risk factors, and effect on outcomes. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010 May;139(5):1316–1324.

54. Lo C, Murphy D, Summerhayes R, Quayle M, Burrell A, Bailey M, Marasco S. Right ventricular failure after implantation of continuous flow left ventricular assist device: analysis of predictors and outcomes. *Clinical Transplantation*. 2015 Jun;29(9):763–770.
55. Song HK, Gelow JM, Mudd J, Chien C, Tibayan FA, Hollifield K, Naftel D, Kirklin J. Limited utility of tricuspid valve repair at the time of left ventricular assist device implantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016 Jun;101(6).
56. Loforte A, Grigioni F, Marinelli G. The risk of right ventricular failure with current continuous-flow left ventricular assist devices. *Expert Review of Medical Devices*. 2017 Dec;14(12).
57. Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, Catanese K, Flannery M, Oz MC, Naka Y. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2002 Mar;73(3).
58. Kurihara C, Critsinelis AC, Kawabori M, Sugiura T, Loor G, Civitello AB, Morgan JA. Frequency and consequences of right-sided heart failure after continuous-flow left ventricular assist. *The American Journal of Cardiology*. 2018 Feb;121(3).
59. Atluri P, Goldstone AB, Fairman AS, MacArthur JW, Shudo Y, Cohen JE, Acker AL, Hiesinher W, Howard JL, Acker MA, Woo YJ. Predicting right ventricular failure in the modern, continuous flow left ventricular assist device era. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013 Jun;96(3).
60. Oezpeker C, Zittermann A, Paluszkiwicz L, Piran M, Puehler T, Sayin AO, Ensminger S, Milting H, Morshuis M, Gummert JF. Tricuspid valve repair in patients with left-ventricular assist device implants and tricuspid valve regurgitation: propensity score-adjusted analysis of clinical outcome. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2015 Dec;21(6).
61. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood*. 1990 Nov;76(9).
62. Han J, Takeda K, Takayama H, Kurlansky PA, Mauro CM, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, Fukuhara S, Truby LK, Topkara VK, Garan AR, Mancini DM, Naka Y. Durability and clinical impact of tricuspid valve procedures in patients receiving a continuous-flow left ventricular assist device. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016 Feb;151(2).

63. Tabima DM, Philip JL, Chesler NC. Right ventricular-pulmonary vascular interactions. *Physiology* (Bethesda, Md). 2017;32(5).
64. Fujita T, Kobayashi J, Hata H, Seguchi O, Murata Y, Yanase M, Nakatani T. Right heart failure and benefits of adjuvant tricuspid valve repair in patients undergoing left ventricular assist device implantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014 Feb;46(5):802–807.
65. Moon MR, Castro LJ, DeAnda A, Tomizawa Y, Daughters GT 2<sup>nd</sup>, Ingels NB Jr, Miller DC. Right ventricular dynamics during left ventricular assistance in closed-chest dogs. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1993 Jul;56(1).
66. Fukunaga N, Nedadur R, Badiwala MV, Billia F, McDonald MA, Rao V. Ventricular standstill in a patient with a left ventricular assist device. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2019 Sep;108(3).
67. Butterfield M, Derr C, Keffeler J, Jelic T. Organized cardiac activity in an awake LVAD patient during ventricular fibrillation. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017 Jul;35(7).
68. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Kinoshita O, Nawata K, Ono M. Fontan-like hemodynamics complicated with ventricular fibrillation during left ventricular assist device support. *International Heart Journal*. 2016 Jul;57(4).
69. Raju S, MacIver J, Foroutan F, Alba C, Billia F, Rao V. Long-term use of left ventricular assist devices: a report on clinical outcomes. *Canadian Journal of Surgery*. 2017 Aug;60(4).
70. Gosev I, Kiernan MS, Eckman P, Soleimani B, Kilic A, Uriel N, Rich JD, Katz JN, Cowger J, Lima B, McGurk S, Brisko-Bacik MA, Lee S, Joseph SM, Patel CB. Long-term survival in patients receiving a continuous-flow left ventricular assist device. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018 Mar;105(3).
71. Piacentino V, Ganapathi AM, Stafford-Smith M, Hsieh MK, Patel CB, Simeone AA, Rogers JG, Milano CA. Utility of concomitant tricuspid valve procedures for patients undergoing implantation of a continuous-flow left ventricular device. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012 Nov;144(5).
72. Veen KM, Muslem R, Soliman OI, Caliskan K, Kolff M, Dousma D, Manintveld OC, Birim O, Bogers A, Takkenberg J. Left ventricular assist device implantation with and without concomitant tricuspid valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018 Oct;54(4).

73. Fida N, Loebe M, Estep JD, Guha A. Predictors and management of right heart failure after left ventricular assist device implantation. *Methodist Debaquey Cardiovascular Journal*. 2015 Mar;11(1).
74. Rich JD, Gosev I, Patel CB, Joseph S, Katz JN, Eckman PM, Lee S, Sundareswaran K, Kilic A, Bethea B, Soleimani B, Lima B, Uriel N, Kiernan M. The incidence, risk factors, and outcomes associated with late right-sided heart failure in patients supported with an axial-flow left ventricular assist device. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017 Jan;36(1).
75. Chen X, Wang X, Honore PM, Spapen HD, Liu D. Renal failure in critically ill patients, beware of applying (central venous) pressure on the kidney. *Annals of Intensive Care*. 2018 Sep;8(1).
76. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999 Aug;341(8).
77. Ramos KA, Dias CB. Acute kidney injury after cardiac surgery in patients without chronic kidney disease. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018 Oct;33(5).
78. Santos FO, Silveira MA, Maia RB, Monteiro MDC, Salvador RM. Acute renal failure after coronary artery bypass surgery with extracorporeal circulation - incidence, risk factors, and mortality. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004 Aug;83(2).
79. Pontes JCDV, Silva GVR, Benfatti RA, Machado NP, Pontelli R, Pontes ERJC. Risk factors for the development of acute renal failure following on-pump coronary artery bypass grafting. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2007 Dec;22(4).
80. Robertson JO, Grau-Sepulveda MV, Okada S, O'Brien SM, Matthew Brennan J, Shah AS, Itoh A, Damiano RJ, Prasad S, Silvestry SC. Concomitant tricuspid valve surgery during implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: A society of thoracic surgeons database analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014 Jun;33(6).
81. Hanke JS, Rojas SV, Mahr C, Schmidt AF, Zoch A, Dogan G, Feldmann C, Deniz E, Molitoris U, Bara C, Strüber M, Haverich A, Schmitto JD. Five-year results of patients supported by HeartMate II: outcomes and adverse events. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2018 Feb;53(2).

82. Tsiouris A, Paone G, Nemeh HW, Borgi J, Williams CT, Lanfear DE, Morgan JA. Short and long term outcomes of 200 patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices. *World Journal of Cardiology*. 2015 Nov;7(11).
83. Moitra VK, Guerra C, Linde-Zwirble WT, Wunsch H. Relationship between ICU length of stay and long-term mortality for elderly ICU survivors. *Critical Care Medicine*. 2016 Apr;44(4).
84. Ma L, Li J, Shao L, Lin D, Xiang J. Prolonged postoperative length of stay is associated with poor overall survival after an esophagectomy for esophageal cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2015 Nov;7(11).
85. Sarwar A, Zhou L, Chakrala N, Brook OR, Weinstein JL, Rosen MP, Ahmed M. The relevance of readmissions after common IR procedures: readmission rates and association with early mortality. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2017 May;28(5).
86. Maltais S, Haglund NA, Davis ME, Cowger J, Shah P, Pagani FD, Aaronson KD, Dunlay SM, Stulak JM. Heart failure etiology influences outcomes after continuous-flow LVAD implantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016 Apr;35(4).
87. Fender EA, Zack CJ, Nishimura RA. Isolated tricuspid regurgitation: outcomes and therapeutic interventions. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018 May;104(10).
88. Kuroda K, Kumai Y, Sunami H, Nakajima S, Seguchi O, Yanase M, Matsumoto Y, Hata H, Fujita T, Kobayashi J, Fukushima N. Ventricular assist device support for ischemic cardiomyopathy: a single-center experience in japan. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017 Apr;36(4).
89. D'Andrea A, Salerno G, Scarafile R, Riegler L, Gravino R, Castaldo F, Cocchia R, Limongelli G, Romano M, Calabro P, Nigro G, Cuomo S, Bossone E, Caso P, Calabro R. Right ventricular myocardial function in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy without clinical sign of right heart failure: effects of cardiac resynchronization therapy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2009 Aug;32(8).
90. Tsiouris A, Borgi J, Karam J, Nemeh H, Paone G, Brewer R, Morgan J. Ischemic versus nonischemic dilated cardiomyopathy. *ASAIO Journal*. 2013 Apr;59(2).

91. Punjabi PP, Taylor KM. The science and practice of cardiopulmonary bypass: from cross circulation to ECMO and SIRS. *Global Cardiology Science and Practice*. 2013;2013(3).
92. Malik S, Malik SA, Ulmer LL, Jha LK, Strupp MS, Raichlin E, Lyden ER, Hewlett AT. Gastrointestinal bleeding with left ventricular assist devices (LVAD): Locating the leak and identifying outcomes. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2019 May;53(5).
93. Sparrow CT, Nassif ME, Raymer DS, Novak E, LaRue SJ, Schilling JD. Pre-operative right ventricular dysfunction is associated with gastrointestinal bleeding in patients supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC: Heart Failure*. 2015 Dec;3(12).
94. Boehme AK, Pamboukian S V, George JF, Beasley TM, Kirklin JK, Tallaj J, Dillon C, Levitan EB, Griffin R, McGwin G Jr, Hillegass WB, Limdi NA. Anticoagulation control in patients with ventricular assist devices. *ASAIO Journal*. 2017 Dec;63(6).
95. Wever-Pinzon O, Selzman CH, Drakos SG, Saidi A, Stoddard GJ, Gilbert EM, Labedi M, Reid BB, Davis ES, Kfoury AG, Li DY, Stehlik J, Bader F. Pulsatility and the risk of nonsurgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II. *Circulation: Heart Failure*. 2013 May;6(3).
96. Shaqura M, Mohamed DM, Aboryag NB, Bedewi L, Dehe L, Treskatsch S, Shakibaei M, Schäfer M, Mousa SA. Pathological alterations in liver injury following congestive heart failure induced by volume overload in rats. *PLoS One*. 2017 Sep;12(9).
97. Herzer K, Kneiseler G, Bechmann LP, Post F, Schlattjan M, Sowas JP, Neumann T, Marggraf G, Erbel R, Gerken G, Canbay A, Jochum C. Onset of heart failure determines the hepatic cell death pattern. *Annals of Hepatology*. 2011 Jun;10(2).
98. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *JAMA*. 2005 Feb;293(5).
99. Horvath B, Zhu L, Allende D, Xie H, Guirguis J, Cruise M, Patil DT, O'Shea R, Rivas J, Yordanka R, Lan N, Liu X. Histology and glutamine synthetase immunoreactivity in liver biopsies from patients with congestive heart failure. *Gastroenterology Research*. 2017 Jun;10(3).



100. Mueller S. Does pressure cause liver cirrhosis? The sinusoidal pressure hypothesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2016 Dec;22(48).
101. Correale M, Tarantino N, Petrucci R, Tricarico L, Laonigro I, Di Biase M, Brunetti ND. Liver disease and heart failure: Back and forth. *European Journal of Internal Medicine*. 2018 Feb; 48:25–34.
102. Tripodi A. Liver disease and hemostatic (dys)function. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015 Jun;41(05).
103. Sallah S, Bobzien W. Bleeding problems in patients with liver disease. *Postgraduate Medicine*. 1999 Jan;106(4).
104. Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006 Apr;4(4).
105. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Seminars in Liver Disease*. 2002 Mar;22(1).
106. Matsushita T, Saito H. Hemostasis in chronic liver disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006 Sep;4(9).
107. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006 Apr;4(4).
108. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, Stiefel P, Pöschl G, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *Journal of Hepatology*. 2010 Feb;52(2).
109. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World Journal of Hepatology*. 2014 Jan;6(1).
110. Bechmann LP, Marquitan G, Jochum C, Saner F, Gerken G, Canbay A. Apoptosis versus necrosis rate as a predictor in acute liver failure following acetaminophen intoxication compared with acute-on-chronic liver failure. *Liver International*. 2008 May;28(5).
111. Styczynski G, Milewska A, Marczewska M, Sobieraj P, Sobczynska M, Dabrowski M, Kuch-Wocial A, Szmigielski C. Echocardiographic correlates of abnormal liver tests in patients with exacerbation of chronic heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016 Feb;29(2).

112. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2008 Jun;48(6).
113. Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, Kobayashi Y, Kikuyama M, Suzuki F, Kageyama F, Sasada Y, Shimizu E, Murohisa G, Koide S, Yoshimi T, Nakamura H, Ohno R. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*. 1999 Jul;94(7).
114. Rauber P, Lammert F, Grotemeyer K, Appenrodt B. Immature platelet fraction and thrombopoietin in patients with liver cirrhosis: A cohort study. *PLoS One*. 2018 Feb;13(2).
115. Lupia E, Goffi A, Bosco O, Montrucchio G. Thrombopoietin as biomarker and mediator of cardiovascular damage in critical diseases. *Mediators of Inflammation*. 2012 Apr;2012:390892.
116. Albarmawi A, Czock D, Gauss A, Eehalt R, Lorenzo Bermejo J, Burhenne J, Ganten TM, Sauer P, HAefeli WE. CYP3A activity in severe liver cirrhosis correlates with Child-Pugh and model for end-stage liver disease (MELD) scores. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014 Jan;77(1).
117. Ufer M, Svensson JO, Krausz KW, Gelboin H, Rane A, Tybring G. Identification of cytochromes P 450 2C9 and 3A4 as the major catalysts of phenprocoumon hydroxylation in vitro. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004 May;60(3).
118. Elbekai R, Korashy H, El-Kadi A. The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolizing enzymes. *Current Drug Metabolism*. 2004 Apr;5(2).
119. McConn DJ, Lin YS, Mathisen TL, Blough DK, Xu Y, Hashizume T, Taylor SI, Thummel KE, Shuhart MC. Reduced duodenal cytochrome P450 3A protein expression and catalytic activity in patients with cirrhosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2009 Apr;85(4).
120. Merli GJ, Tzanis G. Warfarin: what are the clinical implications of an out-of-range-therapeutic international normalized ratio? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2009 Apr;27(3).

121. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK, van Schie Rm, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014 Apr;77(4).
122. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Myers S, Acker MA, Rogers J, Slaughter MS, Stenvenson LW. Pump thrombosis in the Thoratec HeartMate II device: An update analysis of the INTERMACS Registry. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015 Dec;34(12).
123. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2017 Feb;376(5).
124. Lalonde SD, Rigobon A, Ross HJ, Alba AC, Delgado DH, Billia F, McDonald M, Cusimano RJ, Yau TM, Rao V. Clinical differences between continuous flow ventricular assist devices: a comparison between HeartMate II and HeartWare HVAD. *Journal of Cardiac Surgery*. 2013 Sep;28(5).
125. Toeg H, Ruel M, Haddad H. Anticoagulation strategies for left ventricular assist devices. *Current Opinion in Cardiology*. 2015 Mar;30(2).
126. Kawabori M, Kurihara C, Critsinelis AC, Sugiura T, Kaku Y, Civitello AB, Rosengart TK, Morgan JA. Gastrointestinal bleeding after HeartMate II or HVAD implantation. *ASAIO Journal*. 2019 Apr;66(3).
127. MacIver J, Rao V, Ross HJ. Quality of life for patients supported on a left ventricular assist device. *Expert Review of Medical Devices*. 2011 May;8(3).
128. Smeenk FW, van Haastregt JC, de Witte LP, Crebolder HF. Effectiveness of home care programmes for patients with incurable cancer on their quality of life and time spent in hospital: systematic review. *BMJ*. 1998 Jun;316(7149).
129. Nafteux P, Durnez J, Moons J, Coosemans W, Decker G, Lerut T, van Heer H, de Leyn P. Assessing the relationships between health-related quality of life and postoperative length of hospital stay after oesophagectomy for cancer of the oesophagus and the gastro-oesophageal junction. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013 Sep;44(3).

130. Hansen TB, Thygesen LC, Zwisler AD, Helmark L, Hoogwegt M, Versteeg H, Höfer S, Oldridge N. Self-reported health-related quality of life predicts 5-year mortality and hospital readmissions in patients with ischaemic heart disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015 Jul;22(7).
131. Rice H, Say R, Betihavas V. The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission, quality of life and cost in adults with heart failure. A systematic review. *Patient Education and Counseling*. 2018 Mar;101(3).
132. Whitaker-Brown CD, Woods SJ, Cornelius JB, Southard E, Gulati SK. Improving quality of life and decreasing readmissions in heart failure patients in a multidisciplinary transition-to-care clinic. *Heart and Lung*. 2017 Mar;46(2).

---

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aorto-koronarer Bypass
AHF	Akute Herzinsuffizienz
AMY	Amyloidose
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
BTC	„ <i>Bridge to Candacy</i> “
BTD	„ <i>Bridge to Decision</i> “
BTR	„ <i>Bridge to Recovery</i> “
BTT	„ <i>Bridge to Transplant</i> “
CF-LVAD	Kontinuierlich-pumpendes linksventrikuläres Unterstützungssystem
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DT	„ <i>Destination Therapy</i> “
E/A Ratio	linksventrikuläres diastolisches Einstromprofil
ECMO	Extrakorporales mechanisches Unterstützungssystem

---

FUO	Fieber unklarer Genese
GIB	Gastrointestinale Blutung
HF	Herzinsuffizienz
HFpEF	Diastolische Herzinsuffizienz
HFrEF	Systolische Herzinsuffizienz
HM II	HeartMate II
HM III	Heartmate III
HOCM	hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HTx	Herztransplantation
HVAD	HeartWare HVAD
ICB	Intrakranielle Blutung
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
KON	Konnatale Kardiomyopathie
LVAD	Linksventrikuläres mechanisches Kreislaufunterstützungssystem
LVEDD	Left Ventricular End-Diastolic Diameter
LVEDS	Left Ventricular End-Systolic Diameter
LVEDV	Left Ventricular End-Diastolic Volume
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

---

LVESV	Left Ventricular End-Systolic Volume
LVPWd	linksventrikulärer diastolischer Durchmesser der Hinterwand
MCS	Mechanisches Unterstützungssystem
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MOV	Multi-Organ-Versagen
MR	Mitralklappen-Regurgitation
OMT	Optimale medikamentöse Therapie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PF-LVAD	Pulsatil-pumpendes LVAD
RAP	Rechtsatrialer Druck
RHV	Rechtsherzversagen
RPVsyst	Rechtsventrikulärer systolischer Druck
RVAD	Rechtsventrikuläres mechanisches Kreislaufunterstützungssystem
TAH	Total Artificial Heart
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
TOX	Toxische Kardiomyopathie

TVP	koronare Transplantatvaskulopathie
vWF	Von-Willebrand-Faktor
ZVD	Zentralvenöser Druck



