

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Stiftung Bürgerlichen Rechts

DISSERTATION

**Auftreten cerebraler Ischämien unter dem
linksventrikulären Assist-Device-System
HeartMate II®**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Olaf Hähnke

aus Bremen

Datum der Promotion: 22.09.2017

meinem Vater
Jürgen Hähnke

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	8
Abstract.....	10
1. Einleitung.....	11
1.1. <i>Therapie der Linksherzinsuffizienz.....</i>	<i>11</i>
1.2. <i>Verschiedene herkömmliche und aktuelle LVAD-Systeme im Vergleich.....</i>	<i>14</i>
1.3. <i>Thrombembolische Komplikationen: Auftreten, Ursachen und Prävention.....</i>	<i>15</i>
1.4. <i>Das linksventrikuläre Assist-Device-System HeartMate II®.....</i>	<i>16</i>
1.5. <i>Zielsetzung der Arbeit.....</i>	<i>17</i>
2. Material und Methoden.....	18
2.1. <i>Charakterisierung des untersuchten Patientenguts.....</i>	<i>18</i>
2.2. <i>Verwendetes Unterstützungssystem.....</i>	<i>19</i>
2.3. <i>Indikation für die Implantation</i>	<i>23</i>
2.4. <i>Antikoagulationsregime im implantierenden Zentrum.....</i>	<i>24</i>
2.6. <i>Erfassung und Statistik.....</i>	<i>26</i>
2.6.1. <i>Auswertung der Basisdaten, Mittelwerte und Standardabweichungen.....</i>	<i>26</i>
2.6.2. <i>Kaplan-Meier-Schätzungen.....</i>	<i>26</i>
2.7. <i>Patientenaufklärung.....</i>	<i>27</i>
2.8. <i>Definitionen TIA / cerebrale Apoplexie.....</i>	<i>27</i>

3. Ergebnisse.....	29
3.1. Ätiologie der terminalen Linksherzinsuffizienz.....	31
3.2. Medizinische Basisdaten.....	31
3.2.1. Geschlecht.....	31
3.2.2. Alter.....	31
3.2.3. Body Mass Index.....	32
3.3. Comorbiditäten.....	32
3.4. Ausprägung und Verlauf Herzinsuffizienz / Unterstützung.....	32
3.4.1. NYHA-Klassifikation unmittelbar vor Implantation.....	32
3.4.2. LVEDd / LVEF unmittelbar präoperativ	33
3.4.3. Verlauf der Kreislaufunterstützung und Todesursachen.....	33
3.4.4. Überlebensdauer / Unterstützungsdauer.....	34
3.5. Cerebrale Ischämien.....	35
3.5.1. Verläufe TIA und Apoplexien.....	35
3.6. Cerebrale Blutungen.....	38
3.7. Kaplan-Meier-Schätzungen über den gesamten Beobachtungszeitraum.....	39
4. Diskussion.....	41
4.1. HeartMate II®: Überlebensrate unter Unterstützung	41
4.2. Inzidenz cerebraler Ischämien in der Literatur.....	42
4.2.1. Inzidenz cerebraler Ischämien in der Literatur bei Normalpopulation.....	42
4.2.2. Inzidenz bei Linksherzinsuffizienz unter optimaler konservativer Therapie.....	43
4.2.3. Inzidenz nach Herztransplantation.....	44
4.2.4. Inzidenz unter pulsatorischen LVAD-Systemen	45
4.2.5. Inzidenz unter Systemen mit kontinuierlichem axialen Fluss.....	48
4.2.6. Inzidenz unter Systemen mit kontinuierlichem Zentrifugalfluss.....	51
4.2.7. Übersicht zur Inzidenz von Apoplexien unter HeartMate II® im Vergleich mit anderen Populationen.....	52
4.4. Weiterentwicklung in der Anwendung von LVADs	55
4.5. Limitationen.....	57
4.6. Ausblick.....	58

Literaturverzeichnis.....	60
Danksagung.....	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung Lokalisation und Zubehör HeartMate II®.....	20
Abbildung 2: Radiologische Lokalisation HeartMate II®.....	21
Abbildung 3: Detailansicht HeartMate II®.....	22
Abbildung 4: Innerer Aufbau HeartMate II®.....	23
Abbildung 5: Überleben unter fortgeführter Unterstützung.....	39
Abbildung 6: Freiheit von Apoplex unter Unterstützung.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: USA Schema Antikoagulation nach Implantation von HeartMate II ®.....	24
Tabelle 2: Numerische Daten aller Patienten (n=100).....	29
Tabelle 3: Demographische Daten aller Patienten (n=100)	30
Tabelle 4: Auftreten und Lokalisation cerebraler Ischämien.....	37
Tabelle 5: Inzidenz aller cerebralen Blutungen.....	38
Tabelle 6: Inzidenz cerebraler Ischämien	53

Abkürzungsverzeichnis

ACM	A. cerebri media
ACP	A. cerebri posterior
AICD	automatischer implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
BMI	Body Mass Index
BTR	"bridge to recovery"
BTT	"bridge to transplantation"
BVAD	Biventricular Assist Device
CRT	cardiale Resynchronisationstherapie
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DT	"destination therapy"
DD	Differentialdiagnose
EUROMACS	European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support
FDA	Food and Drug Administration
HIT 2	heparininduzierte Thrombopenie Typ 2
HTX	Herztransplantation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HU	„high urgent“ Transplantationslistung
INR	International Normalized Ratio
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
IMACs	International Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
li	links
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEDd	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	Klassifikation der Linksherzinsuffizienz nach der New York Heart Association
PTT	partielle Thromboplastinzeit
re	rechts
RVAD	Right Ventricular Assist Device
TEG	Thrombelastographie
TAT	Thrombin-Antithrombin III-Komplexe
VAD	Ventricular Assist Device
VO2	maximale Sauerstoffaufnahme

Zusammenfassung

Einleitung: Im Zuge einer höheren Lebenserwartung und verbesserter Medikation terminaler Linksherzinsuffizienz steigt die Zahl der Patienten mit Indikation für eine Herztransplantation. Aufgrund des Mangels an Spenderherzen wurde die Therapie mit Assist Devices insbesondere in den letzten zehn Jahren stark weiterentwickelt. Diese Geräte unterstützen meist die Arbeit des linken Ventrikels und werden mittlerweile nicht mehr nur als Übergangstherapie zur Transplantation ("Bridge to Transplantation"), sondern auch als mögliche dauerhafte Lösung ("Destination Therapy") für Patienten genutzt, die kein Transplantat erhalten können. Leider besteht unter Unterstützung durch ein linksventrikuläres Assist Device (LVAD) ein gesteigertes Risiko für ischämische Apoplexien aufgrund des Kontaktes von Blut und künstlicher Oberfläche. Damit wird eine orale Antikoagulation nötig. Eine Untersuchung des Outcomes im Vergleich verschiedener Systeme ist erforderlich.

Material und Methoden: In dieser retrospektiven Single-Center-Studie untersuchten wir n=100 Patienten, die nacheinander in einem Zeitraum von 1500 Tagen mit einem Axialfluss-LVAD vom Typ "HeartMate II®" versorgt wurden. Der jeweilige Verlauf wurde mit besonderem Augenmerk auf ischämische Apoplexien beobachtet, deren Inzidenz in Form von Kaplan-Meier-Schätzungen und Ereignissen pro Patientenjahr dargestellt wird.

Ergebnisse: Unter mechanischer Unterstützung durch LVAD traten sieben ischämische Apoplexien auf, zwei davon im Verlauf von Stunden hämorrhagisch transformiert, davon eine mit tödlichem Verlauf. Zwei der Schlaganfälle traten im ersten Monat nach Pumpenimplantation auf, zwei weitere im Verlauf des zweiten Monats, drei weitere im Verlauf der nächsten Monate bis unter einem Jahr. Keine cerebrale Ischämie konnte nach der Überschreitung einer Unterstützungsdauer von zwölf Monaten festgestellt werden. Bezogen auf Unterstützungstage entspricht das 0,08 Ereignissen pro Patientenjahr. Es trat keine Pumpenthrombose auf.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen ein besseres neurologisches Outcome (Überleben frei von ischämischen Apoplexien) unter der Behandlung mit HeartMate II® gegenüber vorherigen Modellen (insbesondere derer mit pulsatorischer Funktionsweise) im Vergleich zur Literatur. Bezüglich cerebraler Ischämien liegt eine ähnliche Inzidenz vor wie unter dem Zentrifugalflussgerät HeartWare HVAD® und eine verbesserte Inzidenz im Vergleich zu einer

vergleichbaren Studie über HeartMate II®, und das obwohl in der eigenen Studie eine Antikoagulation mit niedrigerer PTT / INR durchgeführt wurde.

Das Auftreten von Hirnblutungen legt die Konsequenz einer weiteren Reduktion der Antikoagulation mit Kumarinen für das hier untersuchte System nahe. Dies ist bereits in die aktuellen Herstellerempfehlungen zur Antikoagulation eingeflossen. Eine weitere Reduktion der Thrombogenität der Geräte wird nötig sein, um auch mit milderem Antikoagulationsschema sowohl ischämische Apoplexien zu vermeiden als auch das hämorrhagische Risiko bei unterstützten Patienten mindern zu können.

Abstract

Background: Due to higher life expectancy and improved medical treatment of terminal left heart failure, there is an increase in patients in need of heart transplants. Due to the lack of donor hearts, therapy with ventricular assist devices has advanced considerably, especially in the last ten years. These systems most often support the work of the left ventricle, so that ultimately they have come to be used not only as a “Bridge to Transplantation” but also as a permanent solution (“Destination Therapy”) for patients not eligible for a heart transplant. Unfortunately, there is a higher risk of cerebral ischemic stroke under LVAD support, which makes an oral anticoagulation necessary. A comparative study of outcome between different systems is necessary.

Methods: We included 100 consecutive patients into this retrospective single-center-study, who during a period of 1,500 days underwent an implantation of the axial-flow-LVAD HeartMate II®. In individual observation we paid special attention on ischemic strokes. The incidences of ischemic strokes are displayed in Kaplan-Meier-curves and as events per patient-year.

Results: During mechanical support there were 7 ischemic strokes. Two of them transformed hemorrhagically within the following hours, one resulting in death. Two strokes occurred during the first month after VAD implantation, three more during month two, another three during the next three months until 12 months. After that we found no stroke in the study group. Thus, the incidence of ischemic strokes under device support is 0,08 events per patient-year. There has been no pump thrombosis.

Conclusion: Our results show a better neurologic outcome (survival without strokes) with HeartMate II® treatment as compared to previous devices, especially pulsatory systems. For apoplexias, there is a similar incidence to HeartWare HVAD® functioning with centrifugal flow, despite of using a milder scheme for anticoagulation with a lower target PTT /INR in our study.

The incidence of cerebral bleedings suggests a further reduction of antikoagulation with cumarines, which was already considered in the actual producers recommendations on anticoagulation. Further reduction of the thrombogenicity of devices will be necessary in order to prevent ischemic strokes as well as to avoid hemorrhagic events in LVAD supported patients by using a milder anticoagulation.

1. Einleitung

Kardiologische Erkrankungen sind eine gewichtige Ursache für eine Einschränkung der Lebensqualität, der Leistungsfähigkeit und der Lebenserwartung. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) berichtet, dass 3 von 10 Todesfällen weltweit Folge kardiovaskulärer Erkrankungen sind und schätzt, dass bis zum Jahre 2020 25 Millionen Todesfälle als Folge kardiovaskulärer Erkrankungen zu erwarten sind (1-3). Das Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, liegt heute bei ca. 20 Prozent für Männer und Frauen, wie in der Framingham-Studie gezeigt werden konnte (1). Herzinsuffizienz ist in Deutschland derzeit der häufigste Grund für einen stationären Krankenhausaufenthalt (2). Herzinsuffizienz bezeichnet das Unvermögen des Herzens, das für die optimale Funktion der Organe nötige Herzminutenvolumen zu erbringen. Die terminale Linksherzinsuffizienz ist eine weit verbreitete, die Lebensqualität und Überlebensdauer stark einschränkende Erkrankung. Die wesentlichen Ursachen der linksventrikulären Myokardinsuffizienz bestehen zumeist in einer akuten oder chronischen ischämischen Herzerkrankung oder einer Kardiomyopathie unterschiedlicher Genese, häufig mit dilatativem Charakter. Kongenitale oder erworbene Vitien können ebenfalls einer Herzinsuffizienz zu Grunde liegen.

1.1. Therapie der Linksherzinsuffizienz

In den letzten Jahrzehnten hat es in der Therapie der Myokardinsuffizienz bedeutsame Fortschritte gegeben. Zu nennen sind neue und verbesserte medikamentöse Therapieformen durch ACE-Hemmer, Angiotensin- und Renin- Antagonisten, kardi selektive Betablocker und Diuretika; in der Primär- und Sekundärprävention sowie der Therapie der Risikofaktoren für Atherosklerose sind große Fortschritte gemacht worden (3). Auch die herzchirurgische Therapie der schweren Linksherzinsuffizienz und ihrer Ursachen hat sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt (4, 5).

Seit Christiaan Barnard am 2.12.1967 in Kapstadt zum ersten Mal eine orthotope Herztransplantation (HTX) durchgeführt hat (6), steht eine etablierte Therapie der terminalen Myokardinsuffizienz zur Verfügung, welche bis heute der herzchirurgische Goldstandard in der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz ist. Das Verfahren der Herztransplantation ist

jedoch limitiert durch den generellen Mangel an Spenderorganen. Ca. 25% der gelisteten Patienten versterben während der Wartezeit (7, 8). Seit 2002 steigt die Zahl der auf eine Herztransplantation wartenden Patienten stetig an, gleichzeitig nimmt die Zahl der in Deutschland transplantierten Herzen kontinuierlich ab. Eurotransplant verzeichnet für das Jahr 2014 bei 1164 wartenden Patienten 635 durchgeführte HTX. Eine Chance auf ein Spenderorgan hat nur ein Patient, der als "high urgent" eingestuft wird (also in der Regel intensiv- und catecholaminpflichtig ist). Dies geht wiederum häufig mit einer höheren Mortalität einher, wenn der Patient das benötigte Organ erst zu einem fortgeschrittenerem Stadium der Erkrankung und unter Vorliegen von weiteren Organschädigungen erhält (9). Aus diesem Mangel ergibt sich nicht nur die Notwendigkeit zur Erhöhung der Organspendebereitschaft in der Bevölkerung, sondern auch zur Entwicklung und Weiterentwicklung von Alternativen oder Überbrückungsverfahren. Dies gilt insbesondere, da aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung voraussichtlich auch die Prävalenz der terminalen Herzinsuffizienz steigen wird.

In den letzten Jahren hat sich die Implantation von Herzunterstützungssystemen zunehmend etabliert. 1963, bereits vier Jahre vor der ersten Herztransplantation, wurde durch Stanley Crawford nach einer Herzoperation eine erste Kunstherzpumpe eingesetzt (10). Nur sechs Jahre später wurde durch Denton Cooley ein weiterer Meilenstein genommen, indem er ein entferntes Herz durch ein "Total Artificial Heart (TAH®)" ersetzte (11). Noch sehr anfällig und mit großen Abmessungen, stellte dieses jedoch den Beginn einer stetigen Weiterentwicklung von „Kunstherzen“ als Überbrückung und schließlich auch als dauerhafte Alternative zur Transplantation dar. Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurden seit 1987 ungefähr 2200 Systeme bei über 2000 Patienten implantiert. Ursprünglich als reines Überbrückungsverfahren auf dem Weg zur Herztransplantation geplant, kommt das „Ventricular Assist Device“ angesichts immer älterer und comorbider Patienten, die die Kriterien für eine HTX nicht erfüllen, in zunehmendem Maße auch als dauerhafte Therapieoption in Frage (9, 12-17). Durch die kontinuierliche Verbesserung der Geräte konnte auch das vormals niedrigere ein-Jahres-Überleben von Patienten, die das Gerät als Überbrückung zur Transplantation erhalten haben, deutlich verbessert werden und entspricht nun dem derer, die primär transplantiert wurden (18-20).

Wurden früher pulsatile Geräte verwendet, so konnten sich im Verlauf die Rotationspumpen, die einen kontinuierlichen Fluss gewährleisten und unter anderem Vorteile

durch bedeutend kleinere Abmessungen und leise Arbeitsweise bieten, als ebenso sicher wie ihre Vorläufermodelle darstellen und sogar längere Unterstützungszeiträume gewährleisten (21-23).

Da es sich im Unterschied zur HTX um ein zusätzliches und nicht um ein ersetzendes Hilfsmittel handelt, ist sogar eine myokardiale Erholung mit möglicher Explantation des Systems in seltenen Fällen möglich. Das ein-Jahres-Überleben liegt für Geräte mit kontinuierlichem Fluss bei 80% über dem nach Herztransplantation, in der Literatur wird nach letzterer 70% angegeben (24, 73). Überlebenszeiten von mehreren Jahren unter Unterstützung sind selten. Die beiden Patienten mit der längsten beschriebenen Therapiedauer unter dem LVAD Jarvik 2000® überlebten mehr als sieben Jahre ohne schwere Zwischenfälle (25). Patienten haben durch das Assist-System mitunter eine höhere psychische Belastung (26), die Therapie insgesamt ist kostspielig (27), die Komplikationen häufig und oft schwerer Natur (28).

Wenngleich die Verwendung von linksventrikulären Assist-Systemen eine immer breitere Akzeptanz findet, nicht nur als "Überbrückung zur Herztransplantation" (Bridge to Transplantation - BTT), sondern auch als „definitive Therapie - DT“ oder als "Überbrückung zur Erholung" (Bridge to Recovery - BTR), liegen bei Patienten mit diesem System andere Besonderheiten vor als nach einer Transplantation. Da Kriterien für die primäre Zuordnung von Patienten zur definitiven oder überbrückenden Therapie ungeklärt sind, kommt es vor, dass Patienten mittlerweile auch (primär lebensrettend) mit einem Assist-System ausgestattet werden, ohne primär das Therapieziel DT oder BTT zu kennen („Bridge to Decision“). Die endgültige Zuordnung findet hier erst nach Beurteilung des klinischen Verlaufes statt; sollte hierbei eine Verbesserung des Gesundheitszustandes in Richtung Transplantierbarkeit ergeben, kann diese Unterstützungszeit auch als „Bridge to Transplantability“ bezeichnet werden.

Der Vorteil der Therapie durch LVAD-Systeme im Vergleich zur Therapie durch HTX liegt in der Verfügbarkeit in Bezug auf Menge, Ort und Zeitpunkt, da LVAD-Systeme, soweit wirtschaftlich möglich, prinzipiell in beliebiger Stückzahl hergestellt werden können. Die berichtete Lebensqualität mit den Systemen ist interindividuell unterschiedlich. Einschränkungen nach VAD im Vergleich zur HTX ergeben sich durch Abhängigkeit von Stromquellen, durch das Vorhandensein extrakorporaler Geräte, sowie im Falle von pulsatilen Geräten das Vorhandensein „unnatürlicher“ Geräusche. An der "driveline exit site", also dem Auslassort des Steuerungskabels nach extracorporal, besteht überdies eine mögliche Eintrittspforte für Infektionen.

1.2. Verschiedene herkömmliche und aktuelle LVAD-Systeme im Vergleich

In der Weiterentwicklung von implantierbaren Kunstherzen sind seit deren erstem Einsatz Ende der sechziger Jahre des vorigen Jahrhunderts beeindruckende Fortschritte gemacht worden. Bei mit den älteren Geräten behandelten Patienten wurden sehr viele Komplikationen wie Blutungen und Infektionen sowie unerwünschte cerebrale Ereignisse beschrieben. Auch traten in den Anfangszeiten der LVAD gehäuft technische Probleme auf (13).

Diese sogenannte erste Generation der Unterstützungssysteme (z.B. Novacor VAD® oder HeartMate I VAD®) war durch eine extrakorporale Lage des (pulsatorisch arbeitenden) Pumpenkopfes charakterisiert, gefolgt von den weiterentwickelten Geräten der zweiten Generation, bei denen die Pumpe implantiert werden konnte und nur noch die Steuerungseinheiten und die Stromversorgung extrakorporal lag. Parallel dazu fand die Einführung des Prinzips des kontinuierlichen Flusses bei den Pumpen statt; diese Geräte werden oft auch als VADs der dritten Generation bezeichnet. Da durch Veränderung der Systeme sowohl in der Funktionsweise als auch in der Implantationsart diese Begrifflichkeit unscharf geworden war, verwendet man die Klassifikation der Geräte nach Generationen heute nicht mehr und spricht von Geräten mit pulsatilem oder kontinuierlichem Fluss. Letztere lassen sich in Axialpumpen (zum Beispiel HeartMate II® oder HeartWare HVAD®) und Zentrifugalpumpen (z.B. VentrAssist®) einteilen. Das axiale Flussprinzip nutzt die "archimedische Flügelschraube" - hierbei liegt das Zentrum des Pumpenkopfes innerhalb des Blutstroms. Vorteil dieser Systeme ist ein kleinerer Pumpenkopf. Im Unterschied dazu haben die Zentrifugalpumpen eine rotierende Scheibe (auch Impeller genannt), mit der Fliehkräfte erzeugt werden; das Zentrum des Pumpenkopfes ist also außerhalb des Blutstroms. Der Nachteil von größeren Abmessungen dieser Systeme wird ausgeglichen durch eine höhere Leistungsfähigkeit bei geringerer Umdrehungszahl des Impellers.

Mit der Entwicklung von Geräten mit kontinuierlichem Fluss um die Jahrtausendwende konnten Komplikationen reduziert werden (29, 30). Bei einer Untersuchung an 100 Patienten mit Unterstützung durch HeartMate II® waren technische Probleme deutlich seltener als bei den pulsatilen Vorläufermodellen (24). Der kontinuierliche Blutfluss der neuen Geräte führte zwar zunächst zu Irritationen bei den Behandelnden, die im Umgang mit diesen neuen Assist-Device-

System keine Erfahrung besaßen, da die Patienten nicht nur wie bisher bei elektrokardiografisch schweren Herzrhythmusstörungen unbeeinträchtigt erschienen, sondern überdies, je nach verbliebener Leistung des eigenen Herzens, häufig weder einen Puls noch einen nach Riva-Rocci messbaren Blutdruck aufwiesen. Befürchtete Komplikationen des kontinuierlichen Blutflusses sind jedoch nicht eingetreten. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit diesen Systemen keinen Nachteil durch den kontinuierlichen Blutfluss erleiden (21, 31, 32).

1.3. Thrombembolische Komplikationen: Auftreten, Ursachen und Prävention

Die Therapie mit LVADs bringt aus verschiedenen Gründen das Risiko von Thrombenbildung und damit eine Emboliegefahr mit sich. Extrakorporale Zirkulation löst durch den Kontakt mit einer körperfremden Oberfläche, abhängig von ihrer Dauer, eine Aktivierung des Blutgerinnungssystems unterschiedlichen Grades schon während der Implantation aus. Das Risiko unter Unterstützung resultiert aus einer Fremdoberfläche des LVAD und möglichen Turbulenzen im Blutstrom (33). Der Kontakt mit dem Blut führt zu einer Aktivierung von immunkompetenten Zellen, Blutplättchen und der Gerinnungskaskade des Bluts (34-36). Unter jeder VAD-Therapie entsteht ein erworbenes Von-Willebrandt-Syndrom (37-39), welches die Gerinnungskaskade des Patienten beeinflusst (40, 41). Die Unterstützung durch das Device ist des Weiteren durch eine permanente Entzündung geprägt (42, 43), die ihrerseits die Gerinnungskaskade aktiviert.

Nach der Entlassung eines unterstützten Patienten aus der implantierenden Klinik kommt es durchschnittlich zu drei Wiederaufnahmen im Jahr pro Patient (44-46). Eine der Ursachen für die mögliche erneute stationäre Behandlung der Patienten ist häufig eine cerebrale Ischämie. Aus dem Risiko thrombembolischer Ereignisse unter LVAD-Therapie ergibt sich die Notwendigkeit einer medikamentösen Antikoagulation. Im Hinblick auf die Prävention thrombembolischer Komplikationen ist ein früher Beginn nach Pumpenimplantation nötig, das Nachblutungsrisiko muss jedoch kalkuliert werden.

Auch im weiteren Verlauf muss das Risiko von Thrombenbildung versus Blutungen bei entsprechender Antikoagulation ständig gegeneinander abgewogen werden. Die medikamentöse

Antikoagulation bei Geräten mit kontinuierlichem Fluss beinhalten Coumadine und Acetylsalicylsäure (44, 47) und eventuell Clopidogrel, wobei sich für letzteres bei Potapov et al. kein Einfluss auf die Komplikationsrate gezeigt hat (48). Unterschiedliche Regimes werden je nach Gerät und behandelnder Einrichtung durchgeführt mit verschiedenen Ziel-INR-Werten (44, 49). Thoratec empfiehlt für die Anwendung von HeartMate II® eine INR von 2 bis 3 (Stand: Herstellerempfehlungen von 2017, siehe dazu auch Tabelle 1).

Zu Beginn der Nutzung von LVADs als BTT wurde ein aggressives antikoagulatorisches Regime angewendet mit postoperativer Heparin-gabe, Acetylsalicylsäure sowie Coumadin mit Ziel-INR-Werten von 2,5 bis 3,5. (50, 51). Es zeigte sich im Verlauf von Studien, dass die Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen mit der Weiterentwicklung der Therapie abnahm (24, 52-57), so dass am Deutschen Herzzentrum Berlin in 2009 die Antikoagulationsstrategie angepasst wurde (Ziel-INR 2.0-2.5, aPTT 45-50, postoperativ komplette Antagonisierung der Antikoagulation beim Verlassen des Operationssaales (Details dazu siehe Kapitel 2.4.).

Trotz der Zuhilfenahme von Gerinnungsmonitoring in unterschiedlicher Form (INR, Thrombelastogramme, Bestimmungen von Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (TAT), Screening auf heparininduzierte Thrombopenie bei auffälliger Veränderung der Plättchenzahl unter Heparintherapie etc.) gehören thrombembolische Ereignisse weiterhin zu den Hauptlimitationen des Einsatzes von LVADs für den längerfristigen (DT-) Einsatz bei Patienten.

1.4. Das linksventrikuläre Assist-Device-System HeartMate II®

Nachdem verschiedene Systeme zur mechanischen Verbesserung des Herzminutenvolumens bei schwerer Linksherzinsuffizienz vorgestellt wurden, wird sich die vorliegende Studie mit den Besonderheiten des LVAD HeartMate II® beschäftigen. Seit 2010 ist das System HeartMate II® von der FDA für die Anwendung als "Destination Therapy" zugelassen. Basis hierfür war die in 2009 von Slaughter et al. veröffentlichte prospektive Studie. Um die Sicherheit des Systems in der längerfristigen Anwendung für primär nicht Transplantierbare zu untersuchen, wurden die Patienten randomisiert einem Arm mit der Anwendung von HeartMate XVE® (59 Patienten) und einem Arm HeartMate II® (133 Patienten) zugeordnet; der Beobachtungszeitraum betrug 24 Monate. Unter HeartMate II®

betrug die Überlebensrate 68% (12 Monate) und 58% (24 Monate), die zwei-Jahres-Überlebensrate beim HeartMate XVE® betrug lediglich 24%, außerdem konnte beim neueren Modell im Vergleich eine deutlich niedrigere Rate von Komplikationen festgestellt werden (54). HeartMate II® ist daher zum Zeitpunkt der Erstellung der Studie weltweit eines der meistverwendeten Assist Devices. Es ist im Vergleich zu den vorherigen Systemen platzsparender und hat sich als komplikationsärmer gezeigt. In dieser Studie werden die thrombembolischen Komplikationen unter HeartMate II® an einem implantierenden Zentrum untersucht.

1.5. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, das Vorkommen cerebraler Ischämien unter dem LVAD-Modell HeartMate II® zu erfassen und Zeitpunkt, Lokalisation, Art und Ausmaß der Ereignisse mit den Ergebnissen anderer Studien zu HeartMate II® und zu anderen Systemen zu vergleichen. Dokumentiert werden sowohl manifeste Apoplexien, die teils permanente neurologische Ausfälle zur Folge haben, als auch transitorische ischämische Attacken (TIA) im Sinne von Warn-Ereignissen (58). Die Erfassung und Einordnung der Ereignisse „transitorische ischämische Attacke“ (TIA) und ischämische Apoplexie in dieser Studie erfolgt in Anlehnung an die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2012 zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls (59).

2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie an einer einzelnen Einrichtung. Das Deutsche Herzzentrum Berlin (DHZB) ist eine kardiochirurgische Hochleistungsklinik. Jährlich werden hier etwa 2500 Patientinnen und Patienten am offenen Herzen unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine operiert. Im Jahre 2015 wurden hier zum Beispiel 180 VADs verschiedener Bauart implantiert, (Jahresbericht DHZB).

Die Auswahl des Modells erfolgt auf Grund verschiedener Kriterien. HeartMate II® wird als ein System angesehen, welches auch unter geringerer Antikoagulation ohne erhöhte Thrombogenität läuft (24, 52) und insofern gut bei Patienten eingesetzt werden kann, die aufgrund einer Koagulopathie zu Blutungen neigen oder eine reduzierte orale Antikoagulation erhalten bei erhöhter Blutungsneigung. In der Publikation von Starling zeigte sich 2014 zwar ein Anstieg cerebraler Ischämien nach der Etablierung eines "sealed grafts (60). Dieses war allerdings erst 2011 eingeführt worden, so dass keiner der Patienten der vorliegenden Studie davon betroffen ist.

2.1. Charakterisierung des untersuchten Patientenguts

In diese Studie wurden insgesamt 100 Patienten, die in einem Zeitraum vom 09.05.2006 bis zum 17.06.2010 (1500 Tage) am DHZB eine LVAD-Implantation vom Typ „HeartMate II®“ der Firma Thoratec Corporation erhalten haben, eingeschlossen. Die Verlaufsbeobachtung endete 30 Tage nach der Implantation des letzten Gerätes. Im Verlauf der Arbeit wird der Einfachheit halber von "Patienten" gesprochen, selbstverständlich sind hiermit auch "Patientinnen" gemeint.

Die Daten aller Assist-Device-Patienten wurden bereits kurz nach der Operation von der Studienabteilung in einer Datenbank erfasst und die Patienten wurden nach Entlassung in eine spezielle Sprechstunde eingebunden, in der sie in enger Zusammenarbeit mit hausärztlichen Praxen und eventuell behandelnden Kliniken medizintechnisch und ärztlich betreut werden. Es besteht auch ein enger telefonischer und schriftlicher Kontakt zu den Patienten und den betreuenden Hausärzten. Besonderheiten des Krankheitsverlaufs werden in eine Assist-Device-

Datenbank eingepflegt, die das Grundgerüst für diese Recherche bildete. Nicht vorliegende Daten wurden aus der Patientenakte, der Ambulanzakte oder dem elektronischen Stations- und Archivsystem des DHZB eingefügt. Die Patienten wurden nach Implantationsreihenfolge von 1 bis 100 nummeriert, um eine anonymisierte studieninterne Identifikation zu ermöglichen. Alle Datensätze wurden nur noch mit dieser internen Kennung statistisch aufbereitet. Die Veröffentlichung erfolgt vollständig anonymisiert.

2.2. Verwendetes Unterstützungssystem

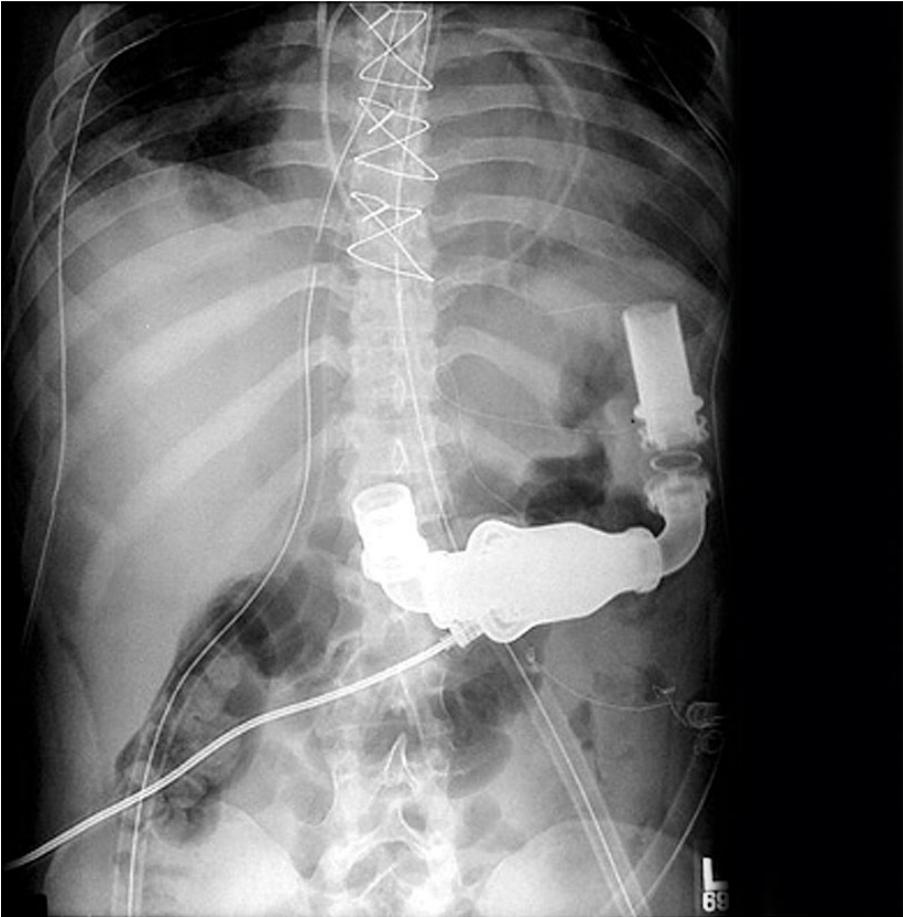
Bei dem System HeartMate II® der Firma Thoratec Corporation (Pleasanton, Kalifornien) handelt es sich um ein linksventrikuläres Assist-Device-System. Es wurde im Juli 2000 zum ersten Mal bei einem Menschen eingesetzt (61) und ist mit bisher mehr als 20000 Implantationen weltweit (62) nicht nur das meist verbreitete sondern auch das bisher am besten untersuchte mit kontinuierlichem Fluss arbeitende System. Nach einer Pilotstudie (24) und einer europäischen Studie (63) konnte das System nach positiven Ergebnissen von der FDA für die Überbrückung zur HTX (BTT) (53, 56, 64) und Dauertherapie (DT) (54) zugelassen werden.

Das System besteht aus dem implantierten Unterstützungsgerät selber (siehe Abbildung 1), einem über ein getunneltes Kabel verbundenem extracorporalen System-Controller sowie einer Stromversorgung über zwei Akkus besteht. An den Controller kann ein Systemmonitor zur Datenabfrage und -änderung angebracht werden; die Stromversorgung kann auch über ein Spannungsmodul erfolgen (beide nicht abgebildet). Die Lokalisation des Gerätes im Bezug zu den Thoraxorganen ist auf der Abbildung 2 im Röntgenbild zu erkennen.

Abbildung 1: Schematische Darstellung Lokalisation und Zubehör HeartMate II®



Abbildung 2: Radiologische Lokalisation HeartMate II®



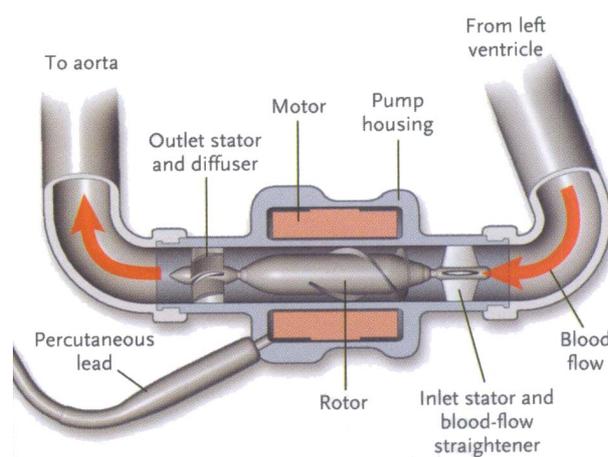
Das HeartMate II® ist eine parallel zum nativen Blutkreislauf eingesetzte Axialfluss-Drehkolbenpumpe (Abbildung 3). Die Pumpe wird mit einer Geschwindigkeit betrieben, die vom Patienten selber nicht zu ändern ist und meist über 9000 Umdrehungen pro Minute liegt; der damit erzeugte Blutfluss beträgt bis zu 10 Liter pro Minute. Das Einlassconduit der Pumpe wird operativ an die Spitze des linken Ventrikels (hier wird das Blut aus dem Herzen durch ein Loch angesogen) und das Pumpenauslassconduit (in End-zu-Seit-Technik) an die Aorta ascendens anastomosiert.

Abbildung 3: Detailansicht HeartMate II®



Ein magnetischer Rotor im Gerät wird durch die vom Motor generierte elektromotorische Kraft gedreht. Die inneren Oberflächen der Pumpe bestehen aus glatt poliertem Titan; Das Auslassconduit besteht aus Vaskutek Graft, Teile des Einlass- und Auslassconduits haben eine texturierte Titan-Oberfläche zum Ziele eines besseren Einwachsens. Zum inneren Aufbau des Geräts siehe auch Abbildung 4.

Abbildung 4: Innerer Aufbau HeartMate II®



Die Drehung des Rotors leistet die Antriebskraft, mit der das Blut vom linken Ventrikel durch die Pumpe in den nativen Blutkreislauf gepumpt wird. Die Leistung der Pumpe, d.h. das geförderte Volumen pro Zeiteinheit, ist abhängig von der Drehgeschwindigkeit des Rotors sowie von der Druckdifferenz zwischen Eingang und Ausgang der Pumpe. Eine Schätzung des aus der Pumpe kommenden Blutdurchsatzes, basierend auf der Pumpengeschwindigkeit und der an den Pumpenmotor angelegten Spannung kann über den Systemcontroller auf den dazugehörigen Bildschirm gebracht werden.

2.3. Indikation für die Implantation

Die Indikation für die Implantation eines LVAD wird am Deutschen Herzzentrum Berlin nach den Kriterien der European Society of Cardiology gestellt. Bei Patienten mit schwerwiegender Symptomatik trotz optimaler medikamentöser Unterstützung muss dafür mindestens einer der folgenden sechs Faktoren erfüllt sein: hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre EF (<25%) bzw. maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂) <12 ml/kg/min, mindestens drei Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 12 Monate ohne offensichtlichen Grund, Katecholaminabhängigkeit, progressive Endorgandysfunktion oder sich einschränkende Rechtsventrikelfunktion (3). Alle untersuchten Patienten haben mindestens eines dieser Kriterien erfüllt, Einzelheiten hierzu wurden in der vorliegenden Studie nicht erhoben.

2.4. Antikoagulationsregime im implantierenden Zentrum

Für die Verwendung des HeartMate II® ist eine Antikoagulation des Patienten nötig. Die Empfehlungen der Firma Thoratec dazu sind in der von Thoratec zur Verfügung gestellten Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: USA Schema Antikoagulation nach Implantation von HeartMate II ®

Timing	Action	Target
After CPB—leaving operating room	Complete reversal of heparin	Not applicable
ICU admission—24 hours	No action required, consider acetylsalicylic acid	Not applicable
Post-operative Day 1–2	IV heparin or alternative anti-coagulation, if no evidence of bleeding	PTT (40–60 seconds)
Post-operative Day 2–3	Continue heparin Start warfarin and aspirin (81–325 mg daily) after removal of chest tubes	PTT (60–80 seconds) INR (2.0–3.0)

CPB, cardiopulmonary bypass; ICU, intensive care unit; INR, international normalized ratio; IV, intravenous; PTT, partial thromboplastin time.
*Thoratec, Pleasanton, California.

Abweichend vom empfohlenen Schema des Herstellers wird am deutschen Herzzentrum Berlin ein leicht modifiziertes Schema mit milderer Antikoagulation angewendet, da hier die Beobachtung gemacht wurde, dass Patienten mit HeartMate II® weniger thrombembolische Komplikationen zu haben scheinen.

Wenn die Thoraxdrainagen weniger als 50ml/h fördern, wird für 24h eine intravenöse Heparintherapie eingeleitet mit einer Ziel-PTT von 40 bis 45s, danach von 45-50s. Wenn der endotracheale Tubus und die Drainagen entfernt wurden, keine Blutungszeichen vorliegen und keine erneute Operation geplant ist, sowie die Plättchenzahl größer als 100.000 / µl ist, wird Kumarin mit einer Ziel-INR von 2,0 – 2,5 begonnen sowie eine Therapie mit Aggrenox (25 mg Acetylsalicylsäure und 200 mg Dipyridamol). Die Bestimmung der Thrombin-Antithrombin III-Komplexe (TAT) wird zur Gerinnungsdiagnostik herangezogen so wie auch das Verfahren der Thrombelastographie (TEG) (65).

2.5. Parameter

Im Folgenden werden alle Parameter aufgeführt, die im Rahmen der Erfassung der Daten bei allen Patienten der vorliegenden Studie erhoben wurden:

Basisdaten:

laufende Nummer
Geburtsdatum
Gewicht
Größe
Body Mass Index (errechnet)

ätiologische Daten zur Herzinsuffizienz, Krankheitsverlauf, Comorbiditäten

Ursache der Linksherzinsuffizienz
Vorerkrankungen (cardiovaskuläres Risikoprofil)
Basis-Laborparameter (Creatinin, Leukozyten, INR, Hb, Thrombozytenzahl)
NYHA-Klassifikation bei Implantation
LVEDD / LVEF unmittelbar präoperativ
Vorhandensein DDD/AICD/CRT
Todesursache (falls gestorben)
Todesdatum (falls eingetreten)

LVAD – Daten:

Alter zum Zeitpunkt der Implantation
Implantationszeitpunkt
HLM-Zeit bei der Implantation
Explantationszeitpunkt (falls erfolgt)
Indikation für die Explantation (falls erfolgt)
gesamte Unterstützungsdauer bis Explantation oder Studienende

cerebrale Ischämien:

Art (TIA oder Apoplexie)

Anzahl

Lokalisation

Zeitpunkt

Klinik

Dauer

2.6. Erfassung und Statistik

Die Erfassung und Sortierung der erhobenen Werte erfolgte mit Hilfe von OpenOfficeCalc Version 3.2.1., die statistische Auswertung mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows.

2.6.1. Auswertung der Basisdaten, Mittelwerte und Standardabweichungen

Zunächst wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt mit Erhebung der Grunderkrankungsprofile und Risikofaktoren für die Patienten sowie der Alters- und Geschlechtsverteilung; nachfolgend fand eine Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichung für Laborparameter, Echokriterien, Implantationsdauer und BMI statt.

2.6.2. Kaplan-Meier-Schätzungen

Für eine Überlebenszeitanalyse wurde die Dauer der mechanischen Kreislaufunterstützung bis zum möglichen Endpunkt (Erholung, HTX, Tod oder Apoplexie) untersucht. Hierzu wurden Kaplan-Meier-Schätzungen angefertigt. Überlebenszeitanalysen müssen mit zensierten Beobachtungen umgehen, da das zu untersuchende Ereignis zu Studienende oft noch nicht eingetreten ist, d.h. die Patienten noch leben oder die Studie verlassen. Mit Hilfe der auf den Schätzungen basierenden Kaplan-Meier-Kurven, auch Überlebenszeitkurven, kann eine Wahrscheinlichkeit ausgedrückt werden, dass ein bestimmtes

Ereignis während einer Beobachtungszeit nicht eintritt (66-68). Es handelt sich hierbei zum Beispiel um Kurven, die in der vorliegenden Studie die Wahrscheinlichkeit der Freiheit von den Ereignissen "Tod am Assist" oder "Apoplex am Assist" darstellen oder die Freiheit von beiden Ereignissen. Es lassen sich also Überlebensraten angeben, die Aussagen zulassen, bei wie vielen Patienten bis zu einem bestimmten Zeitpunkt noch kein "Ereignis" eingetreten ist.

2.7. Patientenaufklärung

Vor der geplanten Operation fand die übliche ausführliche Aufklärung der Patienten für den jeweiligen Eingriff statt. Für die Untersuchung selber wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich bei Aufnahme ins DHZB schriftlich einverstanden damit erklärt haben, dass ihre Daten anonymisiert für wissenschaftliche Studien verwendet werden. Die Studie wurde im Einklang mit der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki durchgeführt (69).

Sowohl bei der Ermittlung der Risikofaktoren, der Anamnese als auch bei den ermittelten Laborwerten und Vitalparametern handelt es sich um Daten, die ohnehin routinemäßig im Zusammenhang mit der Diagnostik und Therapie bei diesen Patienten erhoben werden.

2.8. Definitionen TIA / cerebrale Apoplexie

Die Erfassung und Einordnung der Ereignisse „transitorische ischämische Attacke“ (TIA) und ischämische Apoplexie in dieser Studie erfolgt in Anlehnung an die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2012 (59). Hier wird ein Apoplex bezeichnet als ein akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer in Bildgebung darstellbarer umschriebener Durchblutungsstörung des Gehirns.

Die bisherige Definition für eine transitorische ischämische Attacke (TIA) stammt aus dem Jahre 1990: „Eine TIA ist ein plötzlich auftretendes fokales neurologisches Defizit, < 24 h Dauer und vermutlich vaskulärer Genese, bedingt durch eine Durchblutungsstörung im Bereich des Gehirns oder Auges.“ (70). Die Definition des Begriffs TIA ist allerdings aufgrund der sich verfeinernden Möglichkeiten der Diagnostik (z.B. MRT mit Diffusionsgewichtung) seit einiger Zeit in Veränderung. (71, 72). Als TIA wird aktuell nur noch ein Ereignis bezeichnet, bei dem

kein morphologisches Korrelat in der differenzierten Bildgebung per MRT gefunden werden kann und die Symptomatik weniger als eine Stunde dauert. Da diese Klassifikation bei VAD-Patienten nicht möglich ist (es kann keine Magnetresonanztomografie durchgeführt werden), ist als Definition für eine TIA in der vorliegenden Studie das Fehlen eines morphologischen Korrelats in der cerebralen Computertomografie oder eine Symptombdauer von weniger als einer Stunde zugrunde gelegt worden.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung tabellarisch dargestellt. Um die Ausgangsdaten der Patienten vor der Implantation darzustellen, werden in Tabelle 2 die demographischen Daten, in Tabelle 3 die numerischen Werte aller Patienten der Studie aufgeführt.

Tabelle 2: Numerische Daten aller Patienten (n=100)

	Mittel	Standardabweichung	Bereich
Alter und Körpermaße			
Alter (Jahre)	53,6	+/- 10,5	20 – 71
Größe (cm)	173,9	+/- 8,4	150 – 200
Gewicht (kg)	79,9	+/- 15,3	50 – 122
BMI	26,3	+/- 4,4	18,7 – 39,4
Laborparameter			
Leukozytenzahl (TSD/ μ l)	9,4	+/- 4,39	4,3 – 30,9
Hämoglobinwert (g/dl)	11,7	+/- 2	5,4 – 16,5
Serumkreatinin (mg/dl)	1,2	+/- 0,91	0,67 – 7,6
Thrombozytenzahl (TSD/ μ l)	197,8	+/- 96,7	4 – 493
INR	1,7	+/- 0,8	1 – 5,5
Echocardiografie			
LVEDd (mm)	69	+/- 11,2	30 – 100
LVEF (%)	16,2	+/- 15	5 – 30
Assist Daten			
HLM Zeit Implantation (Min)	107,8	+/- 36,1	64 – 270
Unterstützungsdauer (Tage)	318,4	+/- 294,7	0 – 1105

Tabelle 3: Demographische Daten aller Patienten (n=100)

		Anzahl
Geschlecht		
	weiblich	15
	männlich	85
Klassifikation der Herzinsuffizienz		
	NYHA III	44
	NYHA IV	56
Dilatation linker Ventrikel (echocardiografisch)		
	LVEDd größer als 53 mm (n)	94
Ursachen der Herzinsuffizienz		
	chronische KHK	48
	akuter Myocardinfarkt	8
	akute Myocarditis	1
	ungeklärt, alle dilatativ mit LVEDd größer als 53 mm	43
Risikofaktoren / Begleiterkrankungen		
	Diabetes mellitus Typ 1	1
	Diabetes mellitus Typ 2	25
	arterieller Hypertonus	64
	Nikotinabusus	28
	Hypercholesterinämie	40
	Vorhofflimmern	46
	HIT 2	13
	BMI <20: Untergewicht	3
	BMI 20-25: Normgewicht	44
	BMI 25-30: Übergewicht	31
	BMI 30-35: Adipositas	18
	BMI >35: Adipositas per magna	4
Pacer		
	Pacer monovertrikulär	0
	Pacer bivertrikulär	1
	AICD	38
	CRT	21

3.1. Ätiologie der terminalen Linksherzinsuffizienz

Die Daten der Studie zur Ätiologie der Linksherzinsuffizienz finden sich in Tabelle 1. Von hundert Patienten wiesen 48 in der präoperativen Coronarangiografie eine KHK als Ursache des Linksherzversagens auf, bei weiteren 7 lag eine KHK mit akutem Myocardinfarkt vor. Die Ursache einer Linksherzinsuffizienz eines Patienten war ein Herzinfarkt als thrombembolische Komplikation bei einer diagnostischen Coronarangiografie (ohne Vorliegen einer KHK). Bei einem weiteren Fall lag eine akute Myocarditis vor. Eine dilatierte Morphologie des linken Ventrikels (größer als 53 mm) konnte transthorakal echocardiografisch bei 94 der Patienten gefunden werden.

3.2. Medizinische Basisdaten

3.2.1. Geschlecht

Von den insgesamt 100 durchgeführten Implantationen wurden 85 bei Männern und 15 bei Frauen durchgeführt. Der Anteil der männlichen Patienten liegt damit deutlich über dem Anteil der weiblichen Patienten.

3.2.2. Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Implantation beträgt 54 Jahre. Der jüngste Patient der Studie, der ein HeartMate II® erhalten hat, litt an einer akuten Myocarditis und war zum Zeitpunkt der Implantation 20 Jahre alt. Das Device konnte geplant explantiert werden und der Patient überlebte das Ende des Beobachtungszeitraums. Der älteste Patient war zum Operationszeitpunkt 71 Jahre alt und wurde am Stichtag des Studienendes noch durch das System unterstützt.

3.2.3. Body Mass Index

Nach den Kriterien der deutschen Gesellschaft für Ernährung können aufgrund des BMI 44 Patienten als normalgewichtig (BMI 20-25) und 3 als untergewichtig (BMI<20) bezeichnet werden. 31 Patienten gelten als übergewichtig mit einem Index von 25 bis 30, eine Adipositas mit einem BMI von 30 bis 35 lag bei 18 Patienten vor. Lediglich 4 Patienten waren extrem adipös.

3.3. Comorbiditäten

Bei 64 Patienten lag ein arterieller Hypertonus vor (Grundlage dieser Diagnose ist die Eigen- und Fremdanamnese sowie die Medikation des Patienten, da zum Zeitpunkt der Implantation häufig Katecholaminpflichtigkeit bestand und eine Diagnosestellung anhand des aktuellen Blutdrucks somit nicht möglich war). 28 Patienten konsumierten Nikotin, bei 40 Patienten lag eine Fettstoffwechselstörung vor. Typ 2 Diabetiker waren 25 von 100, bei einem Patienten war ein Typ 1 Diabetes diagnostiziert worden.

Eine positive Anamnese für Vorhofflimmern (permanent, persistierend und paroxysmal) konnte bei 46 Patienten erhoben werden. 13 Patienten hatten bereits oder entwickelten während der Behandlung eine heparininduzierte Thrombopenie vom Typ 2.

Viele Patienten waren bereits mit einem Pacer ausgestattet, einer von ihnen mit einem DDD, 38 mit einem implantierten Defibrillator und 21 mit einem dreikammrigen System zur cardialen Resynchronisation.

3.4. Ausprägung und Verlauf Herzinsuffizienz / Unterstützung

3.4.1. NYHA-Klassifikation unmittelbar vor Implantation

Die meisten Patienten (n=56) erhielten ihr Device in einer NYHA IV-Situation, n=44 bei Stadium III mit Versagen konservativer Therapie und hohem Leidensdruck.

3.4.2. LVEDd / LVEF unmittelbar präoperativ

Alle Patienten wiesen in der präoperativen transthorakalen Echocardiografie eine stark eingeschränkte LVEF auf, minimal 5% und maximal 30%, im Mittel 16%. Eine pathologische Dilatation des linken Ventrikels auf über 53 mm LVEDd war bei 94 Patienten nachzuweisen. Die durchschnittliche Dimension des linken Ventrikels betrug 69 mm.

3.4.3. Verlauf der Kreislaufunterstützung und Todesursachen

Am Ende der Beobachtungszeit waren noch 45 Patienten Träger eines Herzunterstützungssystems, also unter mit fortlaufender Unterstützung durch das Device. Die längste das Ende der Studie überdauernde Unterstützung beträgt 953 Tage. Einer der Patienten musste wegen eines Gerätedefekts ein neues System gleichen Typs erhalten. Er wurde in diese Studie nach dem Wechsel weiter als dauerhafter Deviceträger geführt sowie der gesamte Unterstützungszeitraum in die Untersuchung aufgenommen.

Für 13 Patienten der Studie, bei denen ein LVAD vom Typ HeartMate II ® implantiert worden war, konnte ein Spenderherz gefunden und eine Herztransplantation durchgeführt werden. 11 transplantierte Patienten überlebten das Ende des Studienzeitraums, einer verstarb (nach vorherigen 938 Tagen mechanischer Unterstützung) direkt postoperativ an Transplantatversagen, eine weitere Patientin ein halbes Jahr postoperativ an einer Candida-Sepsis mit Multiorganversagen.

8 Patienten ist das System ohne Transplantation wieder explantiert worden, davon waren 5 geplante Operationen bei guter Erholung des Myocards im Pumpenstop-Echo. Einer dieser Patienten verstarb 4 Monate nach der Explantation an einem SIRS mit unklarem Infektfokus.

Drei Explantationen erfolgten ungeplant, eine bei Kabelbruch und zwei bei Infektion des VAD. Bei diesen drei Patienten stellte sich nach der Explantation zunächst überraschenderweise eine cardial stabile Situation dar; zwei von ihnen lebten ohne mechanische Unterstützung weiter über das Ende des Beobachtungszeitraumes hinaus, einer wurde ein halbes Jahr später bei einer erneuten cardialen Verschlechterung herztransplantiert (dieser zählt nicht zu den oben erwähnten 11, die nach Überbrückungstherapie transplantiert wurden und das System erst im Rahmen der HTX explantiert bekommen haben)

34 Patienten verstarben unter laufender mechanischer Kreislaufunterstützung, 28 von ihnen im ersten Unterstützungsjahr. Am VAD verstarb unter anderem Patient 1, der mit 1105 Tagen auch die höchste Unterstützungsdauer der Studie aufweist. Bei 5 Patienten, die unter mechanischer Assistenz verstarben, trat der Tod in den ersten fünf Tagen nach Implantation des VAD ein. Ein Patient verstarb direkt postoperativ an unbeherrschbarem Rechtsherzversagen. Die vermerkten Todesursachen unter Unterstützung waren "cerebral" (n=5), "Infektion/Sepsis" (n=5), "Multiorganversagen" (n=14), "Rechtsherzversagen" (n=4), Kreislaufversagen (n=6)¹. Es ist bei keinem der Patienten zu einer Pumpenthrombose gekommen.

3.4.4. Überlebensdauer / Unterstützungsdauer

Im Beobachtungszeitraum konnte Erfahrung in Form von 31800 Unterstützungstagen gewonnen werden. Die durchschnittliche Unterstützungsdauer bis zu einem der definierten Endpunkte Explantation, Explantation und Transplantation, Tod oder Ende des Beobachtungszeitraumes betrug 318 Tage. Die nachfolgend transplantierten Patienten wurden im Durchschnitt 400 Tage mit dem LVAD behandelt, die Explantierten 223, die unter Unterstützung verstorbenen 173 Tage. Die über das Ende des Studienzeitraums hinaus behandelten Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt bereits eine mittlere Unterstützungszeit von 421 Tagen auf. Die Einjahres-Überlebenszeit unter Unterstützung betrug 62%.

1

Im Wissen, dass bei diesen Patienten kein Pumpendefekt vorlag, ist die in der internen Datenbank des Deutschen Herzzentrums dokumentierte Todesursache "Kreislaufversagen" nicht möglich. Weitere Informationen zur Todesursache waren retrospektiv nicht verfügbar.

3.5. Cerebrale Ischämien

3.5.1. Verläufe TIA und Apoplexien

Während des Beobachtungszeitraumes erlitten 7 Männer je einen Apoplex mit schwerwiegenden, teils bleibenden Einschränkungen. Das entspricht 0,08 Apoplexien pro Unterstützungsjahr. Keine Frau erlitt eine Apoplexie.

Zwei der Schlaganfälle traten im ersten Monat nach Pumpenimplantation auf, zwei weitere im Verlauf des zweiten Monats, drei weitere im Verlauf der nächsten Monate bis unter einem Jahr. Keine cerebrale Ischämie konnte nach der Überschreitung einer Unterstützungsdauer von zwölf Monaten festgestellt werden. Zwei der Infarkte hatten sekundär hämorrhagischen Charakter. Einer davon führte zu Sopor und raschem Tod des Patienten, einer hatte einen Grand mal-Anfall zur Folge. Bei einem Patienten entwickelte sich eine motorische, bei einem eine sensorische Aphasie.

Eine weitere cerebrale Ischämie hatte Gedächtnisstörungen und homonyme Hemianopsie nach links zur Folge. Eine passagere Hemiparese links wurde bei einem weiteren Patienten als Symptomatik beschrieben. Die Symptomkombination motorische Aphasie, armbetonte Hemiparese und Facialisparesie rechts war einmal vertreten. Eine TIA trat insgesamt fünfmal bei Männern und bei keiner Frau auf, das entspricht einer Häufigkeit von 0,06 Ereignissen pro Unterstützungsjahr. Vier der passageren Ischämien ereigneten sich im ersten Monat nach Implantation, nur eine danach bis zum dritten Monat.

Nur bei einem Patienten ist eine TIA als Warn-Ereignis vor der Apoplexie dokumentiert, ohne frische Pathologie im Schädel CT aufzuweisen, allerdings mit ähnlicher Symptomatik (an Tag 13 mit armbetonter Hemiparese rechts, der Schlaganfall an Tag 82 zusätzlich mit Facialisparesie rechts und motorischer Aphasie). Der zweite Patient, der eine Apoplex und eine TIA entwickelte, wies die TIA allerdings erst nach dem Hirninfarkt auf (hämorrhagischer Apoplex mit Grand mal Anfall am 12. Tag, transitorische ischämische Attacke mit passageren Doppelbildern am 71. Tag).

Bei drei weiteren Patienten, die eine TIA aufwiesen, folgte kein dokumentierter Apoplex. Die Ereignisse traten am 17., 18. und 19. Tag auf und hatten die Symptomatik kurzfristige Amnesie (zur TIA kam differentialdiagnostisch eine leichte Hypoglykämie in Betracht), Somnolenz mit Blickdeviation, Tremor und Desorientiertheit.

Nur einer der Patienten, die einen Apoplex erlitten, wies in der Datenbank oder den Arztbriefen und anderen medizinischen Unterlagen eine Anamnese mit Vorhofflimmern auf. Die Häufigkeit für TIA oder Apoplexie pro Unterstützungsjahr betrug 0,14 Ereignisse.

Eine ausführliche Übersicht zu den stattgehabten cerebralen Ischämien, ihrem Auftreten und der Lokalisation sowie ihren Verläufen Apoplexien findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Auftreten und Lokalisation cerebraler Ischämien

Nr	Sex	Tag	Alter bei Ereignis	Apoplex mit Todesfolge	Datum	Diagnose	Symptomatik	Datum CCT	Lokalisation Ischämie im CCT	Status bei Beobachtungsende	Tage bis Beobachtungsende
1	m	18	67		27.05.06	TIA	Somnolenz, Blickdeviation nach oben	kein CCT		Tod	1078
8	m	17	38		14.10.07	TIA	kurzfristige Amnesie (DD Hypoglykämie)	kein CCT		on assist	921
16	m	19	49		15.01.08	TIA	Tremor, Desorientiertheit	15.01.07	subakut re frontal möglich	on assist	753
5	m	299	54		04.06.08	Apoplex	passagere Hemiparese links	15.09.08	ACM re, basale lakunär mehrfach	Tod	111
26	m	304	48		20.01.09	Apoplex	Aphasie	20.01.09	ACM Teil li	on assist	815
28	m	20	44	ja	21.04.08	Apoplex mit Hämorrhagie	Sopor, im Verlauf Tod	22.04.08	ACM re, ACP li, Kleinhirn, jeweils mit Perifocalödem	Tod	23
34	m	191	41		02.12.08	Apoplex	Wortfindungsstörungen	03.12.08	Grenzzone Marklager ACM / ACA li	on assist	174
37	m	9	41		14.08.08	Apoplex	Gedächtnisstörungen, homonyme Hemianopsie nach li	15.08.08	ACP re	Tod	204
44	m	13	59		09.10.08	TIA	armbetonte Hemiparese re	09.10.08	o.p.B.		558
		82	59		17.12.08	Apoplex	motorische Aphasie, armbetonte Hemiparese re, Facialisparesie re	22.12.08	Putamen li	on assist	547
73	m	47	52		21.07.09	Apoplex mit Hämorrhagie	Grand mal-Anfall	14.09.09	ACM li	Tod	29
		71	52		14.08.09	TIA	Doppelbilder (passager)	14.09.09	ACM li alt (s.o.)		5

3.6. Cerebrale Blutungen

Während des Beobachtungszeitraumes erlitten 7 verschiedene Patienten je eine Hirnblutung, nur eine davon war eine Frau. Vier dieser Ereignisse traten im ersten Monat nach Pumpenimplantation auf, zwei nach drei Monaten und eine nach über drei Jahren. Drei der Hirnblutungen hatten den Tod des Patienten zur Folge. Eine Übersicht zu den Hirnblutungen findet sich in Tabelle 5.

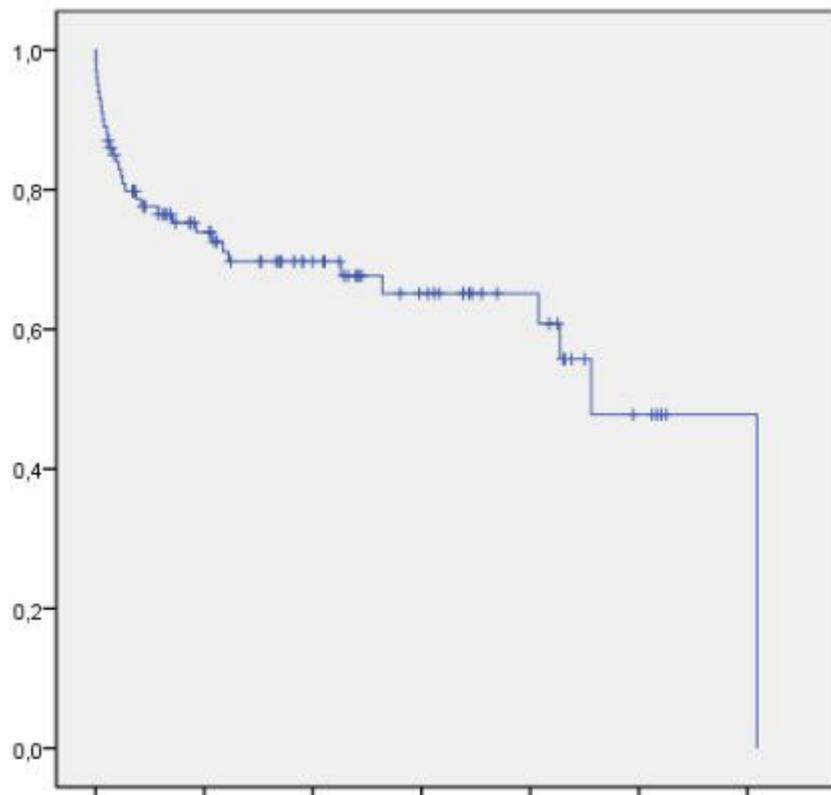
Tabelle 5: Inzidenz aller cerebralen Blutungen

Nr	Sex	Tag	Alter bei Ereignis	Hirnblutung mit Todesfolge	Datum	Status bei Beobachtungsende	Tage von Ereignis bis Beobachtungsende
3	m	103	47	ja	06.11.07	Tod	2
10	m	29	20		24.11.07	recovery	
25	w	29	58		13.04.08	Tod	10
42	m	14	51		24.09.08	on assist	
38	m	96	59		19.11.08	on assist	
54	m	29	66	ja	26.02.09	Tod	0
1	m	1103	68	ja	16.05.09	Tod	2

3.7. Kaplan-Meier-Schätzungen über den gesamten Beobachtungszeitraum

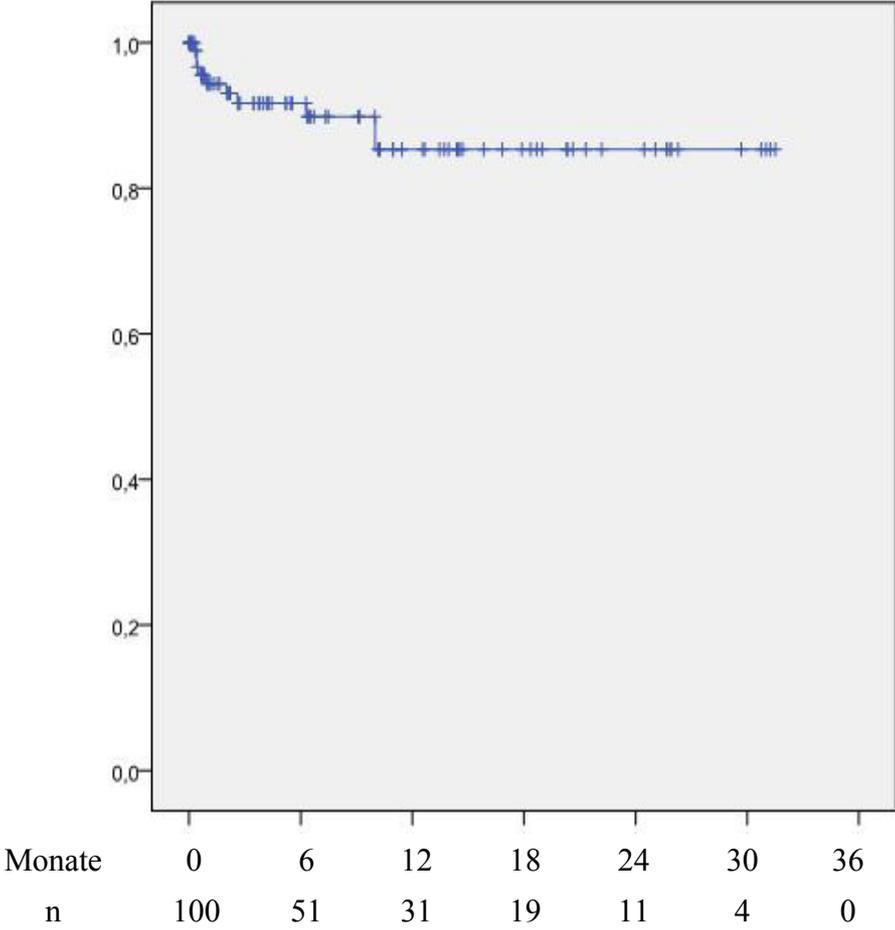
Nachfolgend werden die Ergebnisse unserer Untersuchung zur Überlebenszeit in Form von Kaplan-Meier-Schätzungen grafisch dargestellt. in Abbildung 5 ist die Überlebenszeit unter fortgeführter Unterstützung abgebildet. Es folgt Abbildung 6 zur Überlebenszeit ohne Apoplexie.

Abbildung 5: Überleben unter fortgeführter Unterstützung
(zensiert um Erholung und Transplantation)



Monate	0	6	12	18	24	30	36
n	100	56	38	24	15	5	1

Abbildung 6: Freiheit von Apoplex unter Unterstützung
 (zensiert um Erholung, Tod, Transplantation)



4. Diskussion

Im Folgenden werden die eigenen Ergebnisse in den Kontext bestehender Literatur gestellt und mit den denen anderer Studien verglichen und diskutiert. Zunächst wird die reine Überlebenszeit unter Unterstützung durch HeartMate II® unter dem Aspekt unterschiedlicher Therapieziele und Implantationszeitpunkte verglichen. In den darauf folgenden Kapiteln wird die Inzidenz cerebraler Ischämien in anderen Populationen mit denen unter Unterstützung durch das hier untersuchte System erörtert. Es werden entscheidende Erfahrungen in der Anwendung von Assist-Devices und in der Weiterentwicklung der Gerätetechnik herausgearbeitet. Schließlich werden die Limitationen der vorliegenden Studie auch im Rahmen einer Methodenkritik reflektiert und ein Ausblick für zukünftige Untersuchungen gegeben.

4.1. HeartMate II®: Überlebensrate unter Unterstützung

Die Unterstützungsdauer konnte mit der Weiterentwicklung der Devices entscheidend verbessert werden. In einer multizentrischen Untersuchung an den ersten 133 Patienten unter BTT Unterstützung durch HeartMate II® konnte ein Ein-Jahres-Überleben (weiter mechanisch unterstützt, transplantiert oder erholt) von 68% nachgewiesen werden (53), mit fast gleichem Ergebnis (70%) bei der nachfolgenden erweiterten Untersuchung (56) nach der Aufstockung auf 281 Patienten. In der eigenen Studie wurde mit 62% eine niedrigere Ein-Jahres-Überlebensrate beobachtet, obwohl die Patienten teilweise ihr Device zu einem früheren Zeitpunkt erhielten. Es ist allgemein anerkannt, dass ein früherer Zeitpunkt der Pumpenimplantation zu besseren Ergebnissen führt (14, 48). Das bessere Ein-Jahres-Überleben in der oben genannten Studie hängt vermutlich mit einer medizinisch stabileren Ausgangslage der eingeschlossenen Patienten zusammen, denn es wurden ja nur prinzipiell transplantierbare Patienten mit einem VAD ausgestattet.

Verglichen mit den eigenen Ergebnissen wurde im aktuellen INTERMACS Report (73) ein ein-Jahres-Überleben von 80% und ein zwei-Jahres-Überleben von 70% erreicht. Hier wird seit neun Jahren über Erfahrungen mit der Implantation von bisher über 15000 Devices mit kontinuierlichem Fluss berichtet. Der Unterschied im Überleben im Vergleich zur eigenen Studie könnte durch andere Einschlusskriterien für die Implantation verursacht sein, denn es handelt

sich hier um die statistische Erfassung aller Implantationen aller beteiligter US-amerikanischer Zentren. Die eigene Studie repräsentiert eine andere Patientenselektion und insbesondere einen hohen Anteil von DT Patienten (nur 13 Patienten von 100 erhielten eine Herztransplantation).

Bei Miller et al. (53) wurden im Unterschied zur eigenen Untersuchung nur Patienten mit NYHA IV-Klassifikation aufgenommen, allerdings basieren die dortigen Ergebnisse auf einer multizentrischen Studie, in der nur Patienten untersucht wurden, die auf der Warteliste zur Transplantation standen, das System also ausschließlich für die Indikation „Bridge to Transplantation“ eingesetzt wurde und damit ein anderes („gesünderes und jüngerer“) Patientengut untersucht wurde.

4.2. Inzidenz cerebraler Ischämien in der Literatur

Um cerebrale Ischämien unter HeartMate II® in einen Gesamtkontext zu stellen, wird in den folgenden Kapiteln die Inzidenz von Ischämien in anderen Populationen mit denen unter Unterstützung durch HeartMate II® beschrieben und verglichen. Diskutiert wird das Auftreten von Apoplexien bei Normalpopulation, bei Linksherzinsuffizienz unter optimaler konservativer Therapie, nach Herztransplantation sowie unter Assist-Devices mit pulsatorischem, kontinuierlich axialem und kontinuierlich zentrifugalem Fluss. Die numerischen Daten werden zusammenfassend dargestellt und unter besonderer Berücksichtigung von HeartMate II® diskutiert.

4.2.1. Inzidenz cerebraler Ischämien in der Literatur bei Normalpopulation

Nach der „Heart Disease and Stroke“ Statistik der American Heart Association aus 2011 beträgt die Prävalenz von Apoplexien in den USA ca. 3% der erwachsenen Bevölkerung über 20 Jahre, das sind ca. 7 Millionen Menschen. In jedem Jahr erleiden in den USA knapp 795.000 Menschen einen Apoplex, davon sind 610.000 Erstereignisse. Davon sind 87% ischämischer Natur. Alle 40 Sekunden erleidet ein Bewohner der Vereinigten Staaten einen cerebralen Insult. Nach Krebs- und Herzerkrankungen steht der Apoplex an dritter Stelle der Todesursachen in den USA. Hier starben in 2007 knapp 136.000 Menschen an einem Schlaganfall. Die Inzidenz von Schlaganfällen steigt stark mit dem Alter. Cerebrale Ischämien sind die führende Ursache für

Behinderungen, die zweithäufigste Ursache für Demenz und die vierthäufigste für Todesfälle in den Vereinigten Staaten. Die direkten Kosten für die Behandlung von Schlaganfällen in den USA betrug 2007 knapp 50 Milliarden US-Dollar (74).

In Deutschland existieren verschiedene, teils regionale Schlaganfallregister. Das Erlanger Register ist das einzige, in welchem Apoplexien populationsbasiert registriert werden. Das 1994 eingerichtete Register ist das erste und bisher einzige deutsche epidemiologische Schlaganfallregister ohne Altersbeschränkung. Patienten werden hier insgesamt 10 Jahre beobachtet. Legt man hier die alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten der deutschen Bevölkerung von 2008 zugrunde, liegt die jährliche Inzidenz von erstmaligen Apoplexien bei ca. 196.000, die der wiederholten Insulte bei 66.000. Insgesamt sind das also ca. 262.000 Schlaganfälle in Deutschland (75).

In der EPIC-Potsdam-Studie wurden 25.538 Patienten im Alter von 35-65 Jahren über 4,3 Jahre beobachtet. Das hier einbezogene Patientengut ist bezüglich des Alters eher vergleichbar mit den Daten der eigenen Studie. Die Inzidenz für TIA und Apoplexie lag bei 0,0009 bzw. 0,001 pro Patientenjahr (76).

TIA-Ereignisse werden häufig nicht diagnostiziert, obwohl innerhalb eines Jahres 15 bis 26 Prozent dieser Patienten einen manifesten Schlaganfall erleiden und die TIA hier als Warnsymptom hätte dienen können (58).

4.2.2. Inzidenz bei Linksherzinsuffizienz unter optimaler konservativer Therapie

Nach Vorhofflimmern stellt die kongestive Linksherzinsuffizienz einen wesentlichen Risikofaktor für cerebrale Ischämien dar (77); die meisten Ischämien sind cardioembolischer Natur (78). In der REMATCH Studie (79) wurden 61 NYHA III und IV Patienten unter optimaler medikamentöser Therapie im Vergleich zu einer mit dem DT-Ziel unterstützten Gruppe (unterschiedliche Systeme) untersucht. Hier fand sich eine Häufigkeit von 0,052 Apoplexien pro Patientenjahr. REMATCH hat in 2004 gezeigt, dass die Inzidenz neurologischer Komplikationen 4,35 mal höher unter Unterstützung war als unter optimaler medikamentöser Therapie, wobei die Hälfte der Ereignisse vollständig rückläufige Symptome zeigte.

Unter konservativer Therapie treten also deutlich weniger Apoplexien auf. Allerdings besteht bei vielen Patienten mit NYHA IV und eventueller Katecholaminpflicht nicht immer die Wahl zwischen operativer oder medikamentöser Therapie, da es meist zunächst um das Überleben und die unmittelbare Verbesserung der Lebensqualität geht und daher ein hoher Leidensdruck herrscht.

4.2.3. Inzidenz nach Herztransplantation

Der direkte Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Untersuchungen zu herztransplantierten Patienten ist nicht möglich. Bei der statistischen Aufbereitung der Häufigkeit von Schlaganfällen nach Herztransplantation wird nicht die Häufigkeit von Ereignissen pro Patientenjahr anzugeben, da die tagesgenaue Erfassung der „Therapietage“ durch das transplantierte Herz im Unterschied zur Unterstützung durch ein Assist-Device nicht üblich ist. Trotzdem sind einige Beobachtungen zur Inzidenz nach Herztransplantation von Interesse für die Diskussion, da es sich hier auch um konkurrierende Therapieoptionen handelt.

Neurologische Komplikationen treten nach Herztransplantationen gehäuft auf, die meisten in der perioperativen Phase (80). Von 1987 bis 2003 wurden durch Perez-Miralles et al. 322 herztransplantierte Patienten (87,6% Männer, 12,4% Frauen) beobachtet. Die Inzidenz neurologischer Komplikationen betrug hier 13,7% (3,5% ischämische und 0,6% hämorrhagische Schlaganfälle). Allerdings wurden hier nur während des Krankenhausaufenthaltes aufgetretene und zur Wiederaufnahme führende Ereignisse festgehalten. In der Gruppe mit den neurologischen Komplikationen konnte zu den bekannten atherogenen kein zusätzlicher Risikofaktor festgestellt werden, und es zeigte sich, dass eine präoperative Infektion das Risiko einer neurologischen Komplikation erhöhte (80).

Auch Zierer et al. konnten in ihrer Beobachtung von 1996 bis 2005 (200 Patienten, 64% Männer, 36% Frauen) bei 46 Patienten (23%) eine frühe neurologische Komplikation, davon bei 11 Patienten (5,5%) eine Apoplexie und bei 7 (3,5%) eine TIA, feststellen. Hier konnte darüber hinaus registriert werden, dass bei der Apoplexie-Gruppe ein Trend zur höheren Mortalität im Krankenhaus vorlag (15% versus 6%, $p = 0.07$), aber kein Einfluss auf das Langzeit-Überleben (65% versus 78%, $p = 0.15$) (81). Dieser Trend war auch schon von Malheiros 2002 in ähnlicher Form veröffentlicht worden. Dort wurden 120 Patienten von 1993 bis 1999 beobachtet, die unter einer terminalen Linksherzinsuffizienz litten. 62 davon wurden transplantiert (davon 53 Männer)

und vom selben Neurologen regelmäßig untersucht. 19 von ihnen (31%) erlitten neurologische Komplikationen.

Es trat zwar kein ischämischer Schlaganfall auf, und es konnte ebenso gezeigt werden, dass die neurologischen Ereignisse sich nicht negativ auf das Überleben der Patienten auswirkte (82). Die Betreuung durch einen einzelnen Neurologen ist hier in puncto Standardisierung als sehr vorbildhaft hervorzuheben.

4.2.4. Inzidenz unter pulsatorischen LVAD-Systemen

Bei früher verwendeten pulsatorischen Geräten wurde die Unterstützung wie bei der natürlichen Ventrikelfunktion durch einen an- und abschwellenden Blutstrom gewährleistet. Aufgrund von Weiterentwicklungen und der Erkenntnis, dass mit der Verwendung von kontinuierlichem Blutfluss keine wesentlichen Nachteile für den Patienten entstehen (34, 70), wurden pulsatorische Vorgängersysteme im Verlauf vom Markt genommen. Durch die Behandlung mit kontinuierlichem Blutfluss konnten neurokognitive Störungen, die mit der schweren Linksherzinsuffizienz einhergehen, ebenso gut behandelt werden wie mit Devices mit pulsatiler Arbeitsweise (22).

Die mechanischen Vorteile der Geräte, die mit kontinuierlichem Fluss arbeiten (geringere Zahl sich bewegender Teile, weniger Reiz an den Kanüleninsertionsstellen durch eine Bewegung, die nur im Inneren des Geräts stattfindet sowie eventuell leichtere Implantierbarkeit / Alltagstauglichkeit durch kleinere Abmessungen, niedrigerer Energieverbrauch und leisere Arbeitsweise) liegen auf der Hand.

Die Erfahrungen mit der inneren Oberfläche von HeartMate XVE® wurden jedoch nach der Einstellung der Herstellung dieses Systems in der Entwicklung des HeartMate II® weiterverarbeitet, so dass wir hier eine Diskussion der Inzidenz unter pulsatorischen Systemen anbieten. Die Ergebnisse der eigenen Studie zeigen erneut, dass auch die optimale Art und Weise der Antikoagulation nach LVAD-Implantation weiter erforscht werden muss.

In einer über das Device HeartMate XVE® (dem Vorgängermodell des in der vorliegenden Studie untersuchten Devices) durchgeführten Studie wurden von 280 mechanisch

unterstützten Patienten 67% transplantiert; in 4% der Fälle trat eine Erholung ein, so dass das Device entfernt werden konnte. Allerdings wurden hier nur Patienten mit einem Gerät versorgt, für die eine Transplantation prinzipiell in Frage kam (BTT). Es traten neurologische Störungen in 5% (14 Patienten) auf sowie thrombembolische Ereignisse in 6 % (17 Patienten) sowie Blutungen bei 11% (31 Patienten) (83).

Slaughter et al. untersuchten 2008 21 konsekutive Patienten unter Langzeitunterstützung durch das HeartMate XVE® LVAD (84). Die mittlere Unterstützungsdauer betrug hier 531 Tage, und das System wurde im Sinne einer „Destination Therapy“ eingesetzt. Interessanterweise wurden die Patienten hier postoperativ und ambulant nicht antikoaguliert, die meisten erhielten lediglich eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure. Neben der Entdeckung, dass neurokognitive Störungen sich nach Implantation deutlich verbesserten, konnte festgestellt werden, dass keiner der Patienten eine Apoplexie erlitt und nur zwei eine vorübergehende neurologische Beeinträchtigung. Das Screening nach den neurologischen Ereignissen wurde hier anhand standardisierter neurologischer Methoden durchgeführt (84). Das HeartMate XVE® war mit einer texturierten Oberfläche ausgestattet, die die Adhärenz der Zellen und die Bildung einer „Neointima“ fördern soll (85) und die Unterstützung ohne Antikoagulation für längere Zeiträume als zuvor erlaubte (86). Diese Oberfläche wurde später auch für das Nachfolgemodell HeartMate II® verwendet.

Als Teil der REMATCH Studie wurde die LVAD-Therapie an Patienten in den Stadien NYHA III und IV untersucht, und zwar an 68 Patienten mit „Destination Therapy“ im Vergleich zu 61 unter optimaler medikamentöser Therapie (79). Der primäre Endpunkt war die Mortalität, und der Beobachtungszeitraum betrug 672 Tage. Nachdem zuvor bestehende neurologische Einschränkungen festgehalten wurden, fand über den Beobachtungszeitraum eine regelmäßige neurologische Beurteilung statt und eine Einordnung eventueller Ereignisse nach der Stroke Scale des National Institute of Health (87). Als TIA galt hier eine Störung mit einer unter 24 Stunden dauernden Symptomatik oder negativer Bildgebung, im Unterschied zu permanenten Störungen oder positiver Bildgebung. Es zeigten sich 46 neurologische Ereignisse über den Beobachtungszeitraum; 42 bei 30 der LVAD-Patienten und 4 bei 4 Patienten des konservativen Arms. Nur ein Drittel dieser Ereignisse war permanenter Natur. 10 ischämische Insulte und 2 Hirnblutungen traten bei 11 Patienten auf. 16% der LVAD-Patienten hatte einen cerebralen Insult während der Teilnahme an der Studie. Das ergab eine Häufigkeit von permanenten neurologischen Defiziten von 0,23 pro Patientenjahr (79). Im Vergleich zum Ergebnis der

eigenen Untersuchung (0,08 Ereignisse pro Patientenjahr) kann seither ein immenser Fortschritt festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu fand sich im konservativen Arm eine Häufigkeit von 0,052 Apoplexien pro Patientenjahr. Da für die Patienten das Überleben ohne dauerhafte neurologische Einschränkungen erstrebenswert ist, wurde dort ebenso wie in der eigenen Studie eine Kaplan-Meier-Schätzung angefertigt über die Wahrscheinlichkeit eines Überlebens ohne Apoplexie. Dort zeigte sich gegenüber dem konservativen Arm eine Reduktion des Risikos von Apoplex oder Tod um 44% (79). Die durchschnittliche Unterstützungsdauer in REMATCH betrug 341,2 Tage.

Vergleichend dazu konnte in der eigenen Untersuchung eine deutliche Verbesserung auf über 0,8 festgestellt werden als Ausdruck eines deutlichen Fortschritts seit 2004. In REMATCH wurden allerdings nur DT-Patienten untersucht; also deutlich mehr ältere und kränkere Teilnehmer als in einer Untersuchung, bei der auch transplantierbare Patienten mit einem Device versorgt werden.

Ein Zusammenhang zwischen einer Infektion oder dem Alter des Patienten und Apoplexien konnte in REMATCH nicht nachgewiesen werden (79). Es zeigte sich eine Häufung der Apoplexien in den ersten 30 Tagen nach Implantation des Device oder Wechsel desselben. Diese Beobachtung kann in der eigenen Untersuchung nicht bestätigt werden, da hier nur zwei von sieben Schlaganfällen im ersten Monat auftraten. Kritisch anzumerken ist in Bezug auf REMATCH allerdings, dass dort kein für alle teilnehmenden Zentren einheitliches Antikoagulationsschema festgelegt worden war.

In CUBS (Clinical Utility Baseline Study) von Pae et al. wurden 2007 23 männliche Patienten (alle NYHA IV) mit dem pulsatilen LionHeart®-System im Sinne einer DT versorgt. Hier stellte Pae fest, dass 35% der eingeschlossenen Patienten 18 TIAs erlitten haben, 5,2% einen ischämischen Insult. Die Rate von neurologischen Ereignissen unter mechanischer Unterstützung ist für Patienten mit BTR und BTT - Therapie besser untersucht (33). Dies erstaunt nicht, zumal die Destination Therapie noch nicht so lange zur Anwendung kommt wie die BTT.

Die Ergebnisse aus CUBS zeigen, dass die kombinierte Inzidenz von neurologischen Ereignissen 1,37 pro Patientenjahr war (allerdings wurden hier alle neurologischen

Vorkommnisse erfasst), und zwar 0,91 für permanente und 0,46 für transiente Ereignisse (33). Die Häufigkeit der Ereignisse nahm dort ab, je länger die Patienten Device-Träger waren.

Tsuki et al. (88) stellten in 2007 eine Untersuchung vor, in der 124 Patienten unter Anwendung unterschiedlichster Systeme retrospektiv untersucht wurden, in erster Linie pulsatorische Devices wie HeartMate I® sowie Thoratec (LVAD® und BVAD®) und Novacor®. Die mittlere Unterstützungsdauer war 228 Tage mit und 89 Tage ohne cerebrale Ereignisse. 31 Patienten (25%) hatten 48 Ereignisse, 66% der neurologischen Komplikationen traten in den ersten 4 Monaten nach Implantation auf. Freiheit von Ereignissen nach 6 Monaten fand sich bei 75% (HeartMate I®), 64% (Thoratec BVAD®), 63% (Thoratec LVAD®) und 33% (Novacor®). Zwanzig cerebrovaskuläre Ereignisse traten bei Patienten mit Infektionen auf (88). Es sind auch 5 Patienten mit dem in der eigenen Studie untersuchten System eingeschlossen worden, bei dem es während des Unterstützungszeitraumes nur bei einem Patienten zu einer neurologischen Komplikation kam. Es konnte insgesamt gezeigt werden, dass das Risiko einer solchen Komplikation mit der Dauer der Unterstützung durch ein Device steigt.

4.2.5. Inzidenz unter Systemen mit kontinuierlichem axialem Fluss

Für das BerlinHeart Incor®-System wurde eine sehr kleine Untersuchung durchgeführt, die wir hier nur der Orientierung halber erwähnen möchten, da die Fallzahl mit 15 konsekutiven Patienten zu klein ist für eine repräsentative Aussage. Schmid et al. konnten 2005 darin eine TIA bei drei Patienten und ein Apoplex bei einem Patienten feststellen (89), alle Ereignisse nach Verstreichen des ersten postoperativen Monats. Die Patienten wurden zwischen 9 und 436 Tage beobachtet und es wurden sowohl BTT als auch BTR und DT-Patienten eingeschlossen, was diese Single-Center-Studie bei ausreichender Fallzahl mit der eigenen gut vergleichbar gemacht hätte, wenn eine ausreichende Fallzahl untersucht worden wäre. Insbesondere bei Faktoren geringer Inzidenz wie Apoplexien wäre hier allerdings eine höhere Fallzahl nötig gewesen, um eine valide Aussage zu treffen. Zudem wurden allerdings nur Patienten mit NYHA IV eingeschlossen. Bei einer Gesamtunterstützungsdauer von 2265 Tagen und 15 Patienten errechnet sich eine Häufigkeit von Apoplexien von 0,41 pro Patientenjahr. Die hohe Zahl der hier festgestellten cerebralen Ischämien führt dazu, dass dieses System kaum noch eingesetzt wird.

Anhand von InCor® Patienten wurden auch kürzere und längere pumpenzuführende Kanülen ausgetestet. Schmid et al. untersuchten 216 konsekutive Patienten mit diesem LVAD (90), bei 78 davon wurde eine lange Zufluss-Kanüle verwendet, bei 138 eine kurze. Das Kollektiv wurde über 4 Jahre beobachtet. Während dieses Zeitraumes konnte eine bessere Überlebensrate für die Gruppe mit der langen Kanüle festgestellt werden (63,4% versus 52,9%) sowie auch eine niedrigere Rate von thrombembolischen Komplikationen, nämlich 3 von 78 (3,8%) bezüglich der langen und 32 von 138 (23,2%) bezüglich der kurzen Zufluss-Kanüle.

Bereits bestehende Daten von Boyle et al. aus 2009 zum in der eigenen Studie untersuchten HeartMate II® haben eine Inzidenz thrombembolischer Komplikationen von 3,3% angegeben (57). Es traten nur 3 Pumpenthrombosen bei 331 Patienten auf. Die Schlaganfallrate zeigte sich deutlich niedriger als die Rate der Blutungskomplikationen (22%). Das Risiko eines thrombotischen Ereignisses stieg mit einer INR unter 1,5, während das Risiko einer Blutung in allen INR-Bereichen höher als das embolische lag, ein besonders erhöhtes Blutungsrisiko trat bei einer INR von größer 2,5 auf. Die Studie schließt mit der Empfehlung, die Patienten mit Acetylsalicylsäure sowie Vitamin-K-Antagonisten mit einer Ziel-INR von 1,5 bis 2,5 zu behandeln, bei Blutungsrisiko weniger.

In der größten Untersuchung an einem einzelnen Zentrum (Deutsches Herzzentrum Berlin) wurden 198 Patienten mit unterschiedlichen Devices untersucht. Die mittlere Unterstützungsdauer betrug 690 +- 321 Tage (15). In dem untersuchten Patientenkollektiv mit verschiedenen Device-Modellen zeigt sich eine Gesamthäufigkeit von Patienten mit Apoplexien von 10%, allerdings wurden in diese Studie keine Patienten eingeschlossen, die weniger als ein Jahr mechanisch unterstützt wurden (15), was die Ergebnisse mit der eigenen Studie nicht vergleichbar macht, da nach Literaturlage die meisten Komplikationen bei LVAD-Patienten vor der Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. in den ersten 30 Tagen auftreten (79).

Im Vergleich mit dem Berlin Heart Excor LVAD® kann das HeartMate II® - System bei Drews et al. eine geringere Rate von 1,7 (zu 3,6 bei BH Excor®) Wiederaufnahmen pro Patientenjahr aufweisen. Es zeigte sich eine deutlich geringere Zahl von 0,24 Wiederaufnahmen aufgrund von cerebralen Embolien bei Geräten mit kontinuierlichem Fluss im Vergleich zu pulsatilen, hier wird 0,69 angegeben (15). Der Faktor "Wiederaufnahme" ist allerdings ein schwacher Parameter, um die Unterstützungsverläufe einzuordnen, da die Kriterien für eine stationäre Aufnahme nicht nur von medizinischen Kriterien abhängen.

Im Vergleich der unterschiedlichen Device-Modelle wurde gezeigt, dass das HeartMate II®-System mit 0,04 Wiederaufnahmen aufgrund von Apoplexien auch besser abschneidet als zum Beispiel das Axialflusgerät BerlinHeart Incor®-System mit 0,1 (15), für weitere Geräte liegen hier deutlich geringere Fallzahlen vor, so dass die Aussagekraft eingeschränkt ist. In der eigenen Untersuchung waren alle Patienten, die einen Apoplex erlitten hatten, stationär aufgenommen worden oder bereits stationär. Die Anzahl aller Apoplexien unter mechanischer Unterstützung, also inklusive der Ereignisse während des ersten Unterstützungsjahres und vor der ersten Entlassung betrug 0,08 pro Patientenjahr. Anzumerken ist hier, dass die 33 Patienten, die ein HeartMate II® am Deutschen Herzzentrum Berlin erhalten hatten und in der erwähnten Untersuchung eingeschlossen waren, auch zu den 100 Patienten der eigenen Studie gehören.

In der Zulassungsstudie von 2010, der ersten multizentrischen Untersuchung an 133 Patienten unter BTT Unterstützung durch HeartMate II®, zeigten sich 0,19 Schlaganfälle pro Patientenjahr unter Unterstützung (53). Zur Untersuchung der Sicherheit bei langfristiger Anwendung für nicht primär Transplantierbare wurde eine Randomisierung in zwei Arme (HeartMate XVE® 59 Patienten, HeartMate II® 133 Patienten) für 24 Monate vorgenommen. Es wurde eine standardisierte Therapie mit Acetylsalicylsäure sowie Kumarinen mit einer Ziel-INR von 2 bis 3 angewendet, und in die Untersuchung wurden nur Patienten eingeschlossen, die nicht unter einer schweren Endorganschädigung litten. 17 Patienten aus der HeartMate II® Gruppe konnten nach Besserung der Kontraindikationen doch im Verlauf herztransplantiert werden .

Die Überlebensrate betrug 68% (12 Monate) und 58% (24 Monate), die zwei-Jahres-Überlebensrate beim HeartMate XVE® betrug lediglich 24%; außerdem konnte beim neueren Modell im Vergleich eine deutlich niedrigere Rate von Komplikationen festgestellt werden, und es war kein Pumpenwechsel durch technischen Defekt nötig (im Vergleich zu 21 nötigen Pumpenwechseln bei 20 Patienten unter HeartMate XVE®-Therapie). Auch konnte der stationäre Aufenthalt nach Pumpenimplantation verringert werden. Der primäre Endpunkt (24-monatiges Überleben unter Unterstützung frei von Apoplexien oder operationspflichtigem Pumpendefekt wurde von 46% der HeartMate II® - Patienten erreicht und nur von 11% der HeartMate XVE®-Träger (54). Die eigenen Ergebnisse bestätigen im Vergleich zu HeartMate XVE® ein deutlich besseres Abschneiden der Therapie mit HeartMate II®. Bezüglich der Inzidenz von Apoplexien konnte ein kleinerer Unterschied zwischen der pulsatilen Therapie (0,22 Ereignisse pro Patientenjahr, Apoplex bei 14% der Patienten) und der Unterstützung mit kontinuierlichem Fluss (0,13 Ereignisse pro Patientenjahr, Apoplex bei 17% der Patienten)

beobachtet werden. Die Ergebnisse der eigenen Studie zeigen jedoch ein deutlich besseres Abschneiden der Therapie mit kontinuierlichem Blutfluss.

Wie bereits von Boyle et al 2009 veröffentlicht (57), konnte auch in der Studie von Slaughter et al. noch einmal bestätigt werden, dass die Häufigkeit von Blutungskomplikationen unter Unterstützung mit pulsatilen im Vergleich zu neueren Geräten eine fast zehnmal höhere Rate von thrombembolischen Ereignissen hatte (54). Die Häufigkeit von Hirnblutungen fällt auch in der eigenen Untersuchung auf und hat unter anderem, wie auch in anderen Zentren, bereits in 2009 im Deutschen Herzzentrum Berlin zur Reduktion der angestrebten INR geführt. Auch die im Vergleich zu den Daten von Slaughter mit 0,08 Apoplexien pro Patientenjahr unter Unterstützung in der eigenen Untersuchung sehr niedrige Rate bekräftigt die Richtigkeit einer mildereren oralen Antikoagulation.

4.2.6. Inzidenz unter Systemen mit kontinuierlichem Zentrifugalfluss

Bei diesen Geräten handelt es sich um Zentrifugalpumpen. Erste Erfahrungen wurden zum Beispiel für das System „VentrAssist®“ der Firma Ventracor veröffentlicht. In zwei kleinen Studien (n=30 bzw. 32) konnte die technische Sicherheit des LVAD gezeigt werden, außerdem ein Erreichen des Therapieziels Transplantabilität oder erfolgte Transplantation am Ende des Beobachtungszeitraumes von 154 Tagen (93, 94). Eine Inzidenz von 0,18 Schlaganfällen pro Patientenjahr trat auf (91). Das derzeit am häufigsten als Alternative zu HeartMate II® eingesetzte Device ist das Zentrifugalfluss-Gerät HeartWare HVAD®. Hier befindet sich das Drehzentrum des Rotors außerhalb des Blutstroms.

In der ADVANCE Studie (92) untersuchten Aaronson et al. die Überlebenszeit unter Unterstützung bei 140 Patienten (im Vergleich zu 499 Patienten mit anderen Assist Devices), die unter dem Therapieziel BTT mit dem HeartWare HVAD® ausgestattet worden waren. Daneben wurde auch Komplikationen untersucht. Es konnte eine Rate von 0,11 ischämischen Apoplexien pro Patientenjahr an der Unterstützung errechnet werden. In die Erweiterung von ADVANCE durch Slaughter et al. (93) wurden dann weitere 192 BTT Patienten eingeschlossen. Hier zeigte sich eine ähnliche, aber leicht verbesserte Rate von ischämischen Schlaganfällen mit 0,09 Ereignissen pro Patientenjahr. Auch hier zeigte sich, wie in den Studien andere Systeme betreffend, eine deutliche Häufung der Apoplexien in den ersten 30 Tagen nach der Implantation (0,42) im Vergleich (0,06) zum weiteren Verlauf nach dem ersten Monat (93).

4.2.7. Übersicht zur Inzidenz von Apoplexien unter HeartMate II® im Vergleich mit anderen Populationen

Es wird ein direkter Vergleich der Inzidenz von cerebralen Ischämien unter HeartMate II® und bei den oben genannten Populationen angestellt. In der Tabelle 6 sind die numerischen Ergebnisse zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung werden hauptsächlich die Geräte HeartMate II® und HeartWare HVAD® implantiert, daher werden die Ergebnisse der eigenen Studie mit denen zu beiden Systemen in anderen Studien verglichen.

Tabelle 6: Inzidenz cerebraler Ischämien

Literatur	System	n	ischämische Apoplexien pro Patientenjahr
-----------	--------	---	--

Gesamtpopulation

EPIC Potsdam 2007 (76)	Xxx	25538 [a]	0,001
------------------------	-----	-----------	-------

Herzinsuffizienz konservativ

REMATCH 2004 (79)	Xxx	61	0,052
-------------------	-----	----	-------

LVAD pulsatorisch

REMATCH 2004 (79) DT	verschiedene	68	0,19
CUBS 2007 (33) DT	LionHeart®	23 [b]	0,46
Tsuki et al 2007 (88) DT	Verschiedene	31 [c]	0,88
Slaughter et al 2009 (54) DT	HeartMate XVE®	62	0,22

LVAD axial

Miller et al 2007 (53) BTT	HeartMate II®	133	0,13
Boyle et al 2009 (57) BTT	HeartMate II®	331 [d]	0,041
eigene Studie DT und BTT	HeartMate II®	100	0,08

LVAD zentrifugal

Esmore et al 2007 (91) BTT	VentrAssist®	32	0,011
ADVANCE 2012 (92) BTT	HeartWare HVAD®	140	0,11
Slaughter et al 2013 (93) BTT	HeartWare HVAD®	332 [e]	0,09

Bemerkungen

[a] nur Alter 35-65

[b] nur Männer

[c] ein Patient davon mit einem axialen System

[d] nur Patienten nach erster Entlassung

[e] inclusive ADVANCE Patienten

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie ein besseres neurologisches Outcome (ischämische Apoplexien pro Patientenjahr) unter der Behandlung mit HeartMate II® gegenüber zuvor verwendeten Modellen (insbesondere derer mit pulsatorischer Funktionsweise). Die ermittelte Prävalenz neurologischer Ereignisse bei LVAD-Patienten variiert in Untersuchungen stark von 2% bis 48%, die Inzidenz von 0,009 bis 5,73 Ereignisse pro Patientenjahr (76, 77). Ursache hierfür sind wahrscheinlich das heterogene Patientenkollektiv, unterschiedliche Zielsetzung und Bauart der Devices (insbesondere der inneren Oberflächen) sowie unterschiedliche Antikoagulationsstrategien.

Bezüglich cerebraler Ischämien liegt unter HeartMate II® eine ähnliche Inzidenz vor wie unter dem Zentrifugalflussgerät HeartWare HVAD®. Bezüglich HeartMate II® konnte in der eigenen Untersuchung mit 0,08 Ereignissen pro Patientenjahr eine geringere Inzidenz ischämischer Insulte festgestellt werden im Vergleich zu 0,13 bei Miller et al (53), und das obwohl am Deutschen Herzzentrum Berlin eine mildere Antikoagulation durchgeführt wurde als vom Hersteller empfohlen und obwohl in der Studie von Miller et al. nur BTT-Patienten untersucht wurden, die im allgemeinen weniger multimorbide sind. Die geringere Inzidenz liegt möglicherweise an dem engmaschigen Self-management mittels Coagucheck (94, 95), womit die Patienten täglich ihr INR selbständig in häuslicher Umgebung messen und selbstständig die Dosierung des Kumarins anpassen. Während der Hospitalisierung findet im Deutschen Herzzentrum Berlin darüber hinaus eine engmaschige Kontrolle mittels TEG und TAT statt.

Im Vergleich zur von Boyle et al. durchgeführten Untersuchung mit HeartMate II® (57), in der 0,041 ischämische Ereignisse pro Patientenjahr dokumentiert wurden, traten in der eigenen Studie mehr Insulte auf. Das ist vermutlich damit zu erklären, dass dort nur stationäre Wiederaufnahmen nach primärer Entlassung untersucht wurden, und viele Komplikationen bereits während des Aufenthaltes auftreten, in dem das Device implantiert wurde.

Ein Vergleich der Ergebnisse der eigenen Studie mit anderen Untersuchungen zu Assist Devices wird erschwert, da die Kriterien für die Implantation eines LVAD nicht einheitlich sind und Ergebnisse stark davon abhängen, ob bei der Studie DT oder BTT-Patienten untersucht wurden, da davon auszugehen ist, dass in die jeweilige DT-Gruppe ältere und multimorbide Teilnehmer eingeschlossen wurden. Beispielsweise sind DT Patienten, die in REMATCH eingeschlossen wurden älter als solche, die in BTT Studien eingeschlossen wurden (79).

Außerdem haben sie mehr Co-Morbiditäten, aufgrund derer häufig die Entscheidung gegen eine Transplantation getroffen wird; und sie werden für einen längeren Zeitraum unterstützt (96). Insofern ist es nicht ohne weiteres möglich, Ergebnisse aus Untersuchungen mit BTT auf DT zu übertragen. In Bezug auf BTR kommt die Schwierigkeit hinzu, dass sich eine Erholung häufig erst im Verlauf entwickelt und solche Patienten aus der BTT- oder der DT-Gruppe stammen. Zu weiteren Schwierigkeiten im Vergleich der Studien sei auf Kapitel 4.5. Limitationen verwiesen.

4.4. Weiterentwicklung in der Anwendung von LVADs

Hand in Hand mit der technischen Weiterentwicklung der Geräte wurden viele Erfahrungen im Umgang mit der Anwendung der Assist-Devices gesammelt (73): in der Implantationserfahrung bezüglich Patienten- und Modellauswahl, optimalem Zeitpunkt der Implantation, sowie im Management von unterstützten Patienten und solchen, die diese Therapie erhalten sollen.

Die Überlebensrate des ersten Jahres nach Herztransplantation in Deutschland beträgt 73% aller Transplantierten und ist damit vergleichbar mit der von LVADs in Deutschland (24). In einem randomisierten Vergleich von Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kamen, konnte bereits 2001 eine ein-Jahres-Überlebensrate von 52% unter mechanischer Unterstützung gezeigt werden, im Vergleich zu 25% unter rein medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz (13).

In einer 2011 veröffentlichten Studie an Patienten über 65 Jahre wurde die orthotope Herztransplantation und die LVAD-Implantation (HeartMate II®) miteinander verglichen und herausgearbeitet, dass das ein-Jahres-Überleben beider Patientengruppen mit 81% gleich war, ebenso die Komplikationsrate. Der Aufenthalt auf der Intensivstation war in der LVAD-Gruppe, in der sich jedoch deutlich ältere Patienten befanden, allerdings deutlich länger (97).

Ein ursprünglich als temporäre Therapie eingeführtes Device kann also heute nicht mehr nur als „Bridge to Transplantation“, sondern auch als „Destination Therapy“ angewendet werden. Außerdem ist auch eine so tiefgreifende Erholung der Patienten möglich, dass Systeme explantiert werden können ("Bridge to Recovery"). Bekannt ist allerdings, dass eine Erholung des linken Ventrikels unter mechanischer Assistenz am häufigsten in den ersten Monaten der

Therapie auftritt (98). In der eigenen Untersuchung konnte das System bei acht Patienten ohne nachfolgende HTX explantiert werden, 5 davon geplant, auch alle bis auf einen Patienten innerhalb des ersten Jahres. Einer der innerhalb des ersten Jahres explantierten Patienten verstarb allerdings 4 Monate später an einer Infektion.

Darüber hinaus hat sich in anderen Studien gezeigt, dass ein aus herzchirurgischer Sicht meist riskanter Pumpenwechsel, so wie er mitunter aufgrund technischer Probleme durchgeführt werden muss, dennoch zu einer akzeptablen Überlebensdauer führen und eine Alternative zur Transplantation bei älteren, multimorbiden Patienten sein kann (99). In der eigenen Untersuchung musste ein Patient einen Pumpenwechsel erhalten und hat insgesamt zwei Jahre unter Unterstützung gelebt.

Mit der zunehmenden Erfahrung in der Herstellung und Anwendung von LVADS lassen sich lange Unterstützungszeiten erreichen. Entscheidend für die Überlebenszeit nach Implantation eines LVAD ist die Ausgangssituation des Patienten. Lietz et al. konnten 2007 zeigen, dass selbst geringere Schädigungen an einem oder mehreren Endorganen zusätzlich zum erkrankten Herzen das ein-Jahres-Überleben von 70% drastisch auf 30% reduzieren (14). Um Patienten erfolgreich mit einem LVAD behandeln zu können, ist also eine rechtzeitige Indikationsstellung für die Implantation erforderlich (48).

Eine Folge dieser Erkenntnisse ist die Erweiterung um die kurzfristige Therapiegruppe „Bridge to Decision“ als lebensrettende Akutmaßnahme für Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Implantation noch nicht entschieden werden kann, ob eine Transplantation angestrebt werden soll. Auch bei noch nicht erfüllten Kriterien für die Listung zur Herztransplantation kann eine Unterstützung eingeleitet werden, um eine Transplantabilität zu erreichen („Bridge to Transplantability“ als Untergruppe von „Bridge to Transplantation“).

Systeme zur Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz wie das Seattle Heart Failure Model (100) oder Berichte wie INTERMACS (73), die jährlich über das Outcome unter Assist-devices generell berichten (bisher über 15000 Patienten) können die klinische Situation der Patienten klarer abbilden als bisherige Einteilungen. Gegenstand intensiver Forschung ist, wie sich aus diesen Daten mögliche Therapieziele für Patienten ableiten lassen, die für eine LVAD-Therapie in Frage kommen (14, 101, 102). Levy et al. nutzten 2009 das Seattle Heart Failure Model, um

Patienten der REMATCH-Studie zu analysieren und schlugen vor, Patienten in hohes, mittleres und niedriges Risiko bezüglich LVAD-Unterstützung einzuordnen (103).

Erfahrungen mit einem weiteren LVAD mit kontinuierlichem Fluss werden im Rahmen von ENDURANCE gemacht. Hier wurde das Zentrifugalflossgerät HeartWare HVAD® als mechanische Unterstützung für untersucht (104). Hier wurden 450 DT Patienten an 48 US-amerikanischen Zentren randomisiert in einer 2:1 Ratio entweder mit HeartWare HVAD® oder mit HeartMate II® versorgt. 55% der mit HeartWare HVAD® versorgten Patienten erreichten den Endpunkt der Studie, welche als zwei-Jahres-Überlebenszeit unter Unterstützung durch das selbe System frei von Apoplexien definiert wurde, im Kontrollarm waren es 57,4%.

Der große Unterschied zur eigenen Untersuchung (hier überlebten lediglich 11% der Patienten ohne Apoplexien die ersten zwei Jahre, im Vergleich dazu 55% unter HeartWare HVAD® und 57,4% unter HeartMate II®) lässt sich zum einen dadurch erklären, dass dort nur Ereignisse gezählt werden, die einen Modifizierten Rankin Score von mehr als 4 aufwiesen, also schwere Behinderung mit Bettlägerigkeit oder Tod, was in der eigenen Studie nur 3 von 7 Patienten mit Schlaganfall betrifft. Wendet man die Kriterien von ENDURANCE an, haben in der eigenen Untersuchung 14% der Patienten zwei Jahre Unterstützung ohne Apoplexie überlebt. Darüber hinaus wurden in ENDURANCE nur Patienten eingeschlossen, die weder eine Endorgandysfunktion, noch einen kürzlich durchgemachten Myocardinfarkt, noch eine Gerinnungsstörung oder einen Bedarf an rechtsventrikulärer Unterstützung aufwiesen. Diese Patienten wurden in die eigene Studie jedoch aufgenommen und machten sogar den größten Teil der Studienpopulation aus. Zu berücksichtigen ist bezüglich der Inzidenz von Apoplexien unter HeartWare HVAD® , dass für dieses Gerät vom Hersteller eine höhere Dosis Antikoagulation empfohlen wird (105).

4.5. Limitationen

In die hier durchgeführte retrospektive Untersuchung wurden 100 Patienten eingeschlossen. Dies ist eine ausreichende Zahl für aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich Faktoren geringer Inzidenz wie Apoplexien. Das Vorliegen einer elektronischen Patientenakte für ambulante und stationäre Patienten inklusive einer standardisierten internen Datenbank zur

Erfassung von Komplikationen und Todesursachen erhöhte die Wahrscheinlichkeit, dass alle Apoplexien dokumentiert wurden. Eine gute Vergleichbarkeit der Patienten liegt vor, da alle ihr Unterstützungssystem an einem Zentrum erhielten und sowohl das nach den ESC-Kriterien (106) indikationsstellende als auch das implantierende und weiterbetreuende Team identisch waren.

Allgemein problematisch hinsichtlich der Erfassung cerebraler Ereignisse bei VAD-Patienten ist die Multimorbidität dieser Gruppe. Sowohl falsch positive als auch falsch negative Meldungen sind möglich, da es auch aus nicht cerebralen Ursachen zu einer neurologischen Symptomatik kommen kann, wie zum Beispiel durch schwere Herzrhythmusstörungen oder unbemerkte Blutdruckabfälle (je nach „eigener“ Myocardarbeit haben manche unterstützte Patienten nie einen nach RR messbaren Blutdruck). Die relative Häufigkeit dieser Vorkommnisse bei VAD-Patienten führt unter anderem dazu, dass insbesondere im ambulanten Bereich nicht bei jeder neurologischen Symptomatik eine Computertomografie durchgeführt werden kann und trotz enger Anbindung der teils weiter entfernt lebenden Patienten nicht immer eine stationäre Behandlung primär im implantierenden Zentrum stattfand. Durch diese Umstände muss mit einer falsch niedrigen Rate von dokumentierten Ereignissen gerechnet werden.

Trotz engmaschiger Anbindung der Patienten an die Assist-Sprechstunde und intensivem Kontakt mit behandelnden Hausärzten oder externen Kliniken mit eventueller Übernahme der Patienten war es wahrscheinlich nicht möglich, alle TIA-Ereignisse oder kleinere Apoplexien der Patienten zu erfassen. Vor allem im ambulanten Bereich besteht das Risiko, dass solche Ereignisse nicht dokumentiert und keine diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen gezogen wurden.

4.6. Ausblick

Da eine vollständige ambulante (Echtzeit-) Überwachung und kontinuierliche Einschätzung der neurologischen Qualitäten der Patienten nicht möglich ist, wäre eine neurologische Mitbehandlung und regelmäßige Untersuchung dieser Patienten sinnvoll, um die Häufigkeit und Umgebungsfaktoren von cerebralen Ischämien unter Unterstützung zwischen verschiedenen Geräten und Implantationsindikationen vergleichen zu können. Diese sollten nach standardisierten Kriterien stattfinden und durch die neurologisch-fachärztliche Untersuchung und Anamnese aufgenommen werden, um die Erfassung einer falsch niedrigen Zahl von Ereignissen

zu vermeiden. Verwendet werden könnte zum Beispiel die Stroke Scale des National Institute of Health (87). Die Verläufe sollten standardisiert erhoben in nationalen und internationalen Berichten wie INTERMACS, EUROMACS (73, 107) oder in Registern wie IMACS publiziert werden (108).

Neurologische Ereignisse beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten mitunter stark. Es ist also nötig, die Risiken für solche Ereignisse zu identifizieren. Eine sorgfältige Auswahl der Patienten, die mit einem Assist-Device-System ausgestattet werden, mit sorgfältig festgelegten Kriterien wie zum Beispiel bei INTERMACS (73), ist wünschenswert, auch um einen Zusammenhang der Implantationskriterien für LVADs mit dem jeweiligen neurologischen Outcome in Beziehung setzen zu können.

In der Implantation von LVADs und der Betreuung der entsprechenden Patienten sind überzeugende Fortschritte gemacht worden. Es müssen allerdings weiterhin Informationen über die optimale Wahl des jeweiligen Modells, die Patientenauswahl und die Bestimmung des richtigen individuellen Zeitpunktes der Implantation gesammelt werden. Eine übergreifende Datenbank der International Society for Heart and Lung Transplantation "Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (IMACS)" über das Wissen in der Anwendung von LVADs wurde 2012 ins Leben gerufen und soll eine Basis darstellen, Standards in der Behandlung dieser Patienten zu etablieren und damit Studienergebnisse wie in diesem Falle für cerebrale Ischämien unter Assist-Einsatz vergleichbarer zu machen (108). Es stehen bereits heute mit der "European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support e.V. (EUROMACS)" (107) und der "Interagency Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (INTERMACS)" (73) gute aktualisierte Assist-Device-Veröffentlichungen zur Verfügung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass selbst unter reduzierter Antikoagulation keine erhöhte Zahl von cerebralen Ischämien unter LVAD-Therapie mit HeartMate II® auftrat. Insbesondere im Zusammenhang mit drei aufgetretenen Hirnblutungen erscheint eine weitere Reduktion der Antikoagulation von durch HeartMate II® unterstützten Patienten sinnvoll. Es sollte großes Augenmerk darauf gelegt werden, eine TIA als Warnereignis für cerebrale Apoplexien zu erkennen, so dass gegebenenfalls die Antikoagulation angepasst werden kann und nötige Optimierungen der Therapie in die Wege geleitet werden können. Die optimale Antikoagulation muss allerdings in zukünftigen Studien näher untersucht werden.

Literaturverzeichnis

- (1) Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, Beiser, A, D'Agostino, RB, Kannel, WB. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3068-72.
- (2) Neumann, T, Biermann, J, Erbel, R, Neumann, A, Wasem, J, Ertl, G. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009 Apr;106(16):269-75.
- (3) Ponikowski, P, Voors, AA, Anker, SD, Bueno, H, Cleland, JG, Coats, AJ. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
- (4) Beyersdorf, F, Martin, J, Zehnder, M. Chirurgische Behandlungsoptionen bei terminaler chronischer Herzinsuffizienz. *Deutsches Arzteblatt international*. 2005;102(37):2468 - 76.
- (5) Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J, Krueger, S, Kass, DA, De Marco, T. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2004 May 20;350(21):2140-50.
- (6) Barnard, CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1967 Dec 30;41(48):1271-4.
- (7) Loebe, M, Hetzer, R, Schuler, S, Hummel, M, Friedel, N, Weng, Y. [Heart transplantation--indications and results]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 1992;117(12):681-8.
- (8) Evans, RW, Orians, CE, Ascher, NL. The potential supply of organ donors. An assessment of the efficacy of organ procurement efforts in the United States. *Jama*. 1992 Jan 8;267(2):239-46.
- (9) Struber, M, Meyer, AL, Malehsa, D, Kugler, C, Simon, AR, Haverich, A. The current status of heart transplantation and the development of "artificial heart systems". *Deutsches Arzteblatt international*. 2009 Jul;106(28-29):471-7.

- (10) Liotta, D, Hall, CW, Henly, WS, Cooley, DA, Crawford, ES, DeBakey, ME. Prolonged Assisted Circulation During and after Cardiac or Aortic Surgery. Prolonged Partial Left Ventricular Bypass by Means of Intracorporeal Circulation. *The American journal of cardiology*. 1963 Sep;12:399-405.
- (11) Cooley, DA, Liotta, D, Hallman, GL, Bloodwell, RD, Leachman, RD, Milam, JD. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *The American journal of cardiology*. 1969 Nov;24(5):723-30.
- (12) Meyer, AL, Struber, M. [Left ventricular assist devices in chronic therapy of heart failure. Indication, results, risks]. *Herz*. 2009 Mar;34(2):148-53.
- (13) Rose, EA, Gelijns, AC, Moskowitz, AJ, Heitjan, DF, Stevenson, LW, Dembitsky, W. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001 Nov 15;345(20):1435-43.
- (14) Lietz, K, Long, JW, Kfoury, AG, Slaughter, MS, Silver, MA, Milano, CA. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation*. 2007 Jul 31;116(5):497-505.
- (15) Drews, T, Dandel, M, Krabatsch, T, Potapov, E, Stepanenko, A, Hennig, E. Long-term mechanical circulatory support in 198 patients: largest single-center experience worldwide. *Asaio J*. 2011 Jan-Feb;57(1):9-16.
- (16) Lietz, K, Miller, LW. Will left-ventricular assist device therapy replace heart transplantation in the foreseeable future? *Current opinion in cardiology*. 2005 Mar;20(2):132-7.
- (17) Rogers, JG, Butler, J, Lansman, SL, Gass, A, Portner, PM, Pasque, MK. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Aug 21;50(8):741-7.
- (18) Osaki, S, Edwards, NM, Johnson, MR, Velez, M, Munoz, A, Lozonschi, L. Improved survival after heart transplantation in patients with bridge to transplant in the recent era: a 17-year single-center experience. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Jun;28(6):591-7.
- (19) Aaronson, KD, Eppinger, MJ, Dyke, DB, Wright, S, Pagani, FD. Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 Apr 17;39(8):1247-54.
- (20) Sasaki, H, Mitchell, JD, Jessen, ME, Lavingia, B, Kaiser, PA, Comeaux, A. Bridge to heart transplantation with left ventricular assist device versus inotropic agents in status 1 patients. *Journal of cardiac surgery*. 2009 Nov-Dec;24(6):756-62.

- (21) Radovancevic, B, Vrtovec, B, de Kort, E, Radovancevic, R, Gregoric, ID, Frazier, OH. End-organ function in patients on long-term circulatory support with continuous- or pulsatile-flow assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Aug;26(8):815-8.
- (22) Zimpfer, D, Wieselthaler, G, Czerny, M, Fakin, R, Haider, D, Zrunek, P. Neurocognitive function in patients with ventricular assist devices: a comparison of pulsatile and continuous blood flow devices. *Asaio J*. 2006 Jan-Feb;52(1):24-7.
- (23) Feller, ED, Sorensen, EN, Haddad, M, Pierson, RN, 3rd, Johnson, FL, Brown, JM. Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients. *The Annals of thoracic surgery*. 2007 Mar;83(3):1082-8.
- (24) Struber, M, Sander, K, Lahpor, J, Ahn, H, Litzler, PY, Drakos, SG. HeartMate II left ventricular assist device; early European experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Aug;34(2):289-94.
- (25) Westaby, S, Siegenthaler, M, Beyersdorf, F, Massetti, M, Pepper, J, Khayat, A. Destination therapy with a rotary blood pump and novel power delivery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Feb;37(2):350-6.
- (26) Wray, J, Hallas, CN, Banner, NR. Quality of life and psychological well-being during and after left ventricular assist device support. *Clinical transplantation*. 2007 Sep-Oct;21(5):622-7.
- (27) Miller, LW, Nelson, KE, Bostic, RR, Tong, K, Slaughter, MS, Long, JW. Hospital costs for left ventricular assist devices for destination therapy: lower costs for implantation in the post-REMATCH era. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jul;25(7):778-84.
- (28) Angermayr, L, Velasco Garrido, M, Busse, R. Ventricular assist devices for heart failure. *GMS health technology assessment*. 2007;3:Doc10.
- (29) DeBakey, ME. A miniature implantable axial flow ventricular assist device. *The Annals of thoracic surgery*. 1999 Aug;68(2):637-40.
- (30) Noon, GP, Morley, D, Irwin, S, Abdelsayed, S, Benkowski, R, Lynch, BE. Turbine blood pumps. *Advances in cardiac surgery*. 2001;13:169-91.
- (31) Wieselthaler, GM, Riedl, M, Schima, H, Wagner, O, Waldhausl, W, Wolner, E. Endocrine function is not impaired in patients with a continuous MicroMed-DeBakey axial flow pump. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007 Jan;133(1):2-6.
- (32) Thalmann, M, Schima, H, Wieselthaler, G, Wolner, E. Physiology of continuous blood flow in recipients of rotary cardiac assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Mar;24(3):237-45.

- (33) Pae, WE, Connell, JM, Boehmer, JP, Korfer, R, El-Banayosy, A, Hetzer, R. Neurologic events with a totally implantable left ventricular assist device: European LionHeart Clinical Utility Baseline Study (CUBS). *J Heart Lung Transplant*. 2007 Jan;26(1):1-8.
- (34) Didisheim, P, Olsen, DB, Farrar, DJ, Portner, PM, Griffith, BP, Pennington, DG. Infections and thromboembolism with implantable cardiovascular devices. *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs*. 1989 Jan-Mar;35(1):54-70.
- (35) Hanson, SR, Harker, LA, Ratner, BD, Hoffman, AS. In vivo evaluation of artificial surfaces with a nonhuman primate model of arterial thrombosis. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1980 Feb;95(2):289-304.
- (36) Tanaka, K, Sato, T, Kondo, C, Yada, I, Yuasa, H, Kusagawa, M. Hematological problems during the use of cardiac assist devices: clinical experiences in Japan. *Artificial organs*. 1992 Apr;16(2):182-8.
- (37) Heilmann, C, Geisen, U, Beyersdorf, F, Nakamura, L, Trummer, G, Berchtold-Herz, M. Acquired Von Willebrand syndrome is an early-onset problem in ventricular assist device patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Dec;40(6):1328-33; discussion 233.
- (38) Crow, S, Chen, D, Milano, C, Thomas, W, Joyce, L, Piacentino, V, 3rd. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *The Annals of thoracic surgery*. 2010 Oct;90(4):1263-9; discussion 9.
- (39) Miller, LW. The development of the von Willebrand syndrome with the use of continuous flow left ventricular assist devices: a cause-and-effect relationship. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Oct 5;56(15):1214-5.
- (40) Heilmann, C, Geisen, U, Beyersdorf, F, Nakamura, L, Benk, C, Berchtold-Herz, M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with ventricular assist device or total artificial heart. *Thrombosis and haemostasis*. 2010 May;103(5):962-7.
- (41) Geisen, U, Heilmann, C, Beyersdorf, F, Benk, C, Berchtold-Herz, M, Schlensak, C. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Apr;33(4):679-84.
- (42) Deng, MC, Erren, M, Tjan, TD, Tamminga, N, Werntze, B, Zimmermann, P. Left ventricular assist system support is associated with persistent inflammation and temporary immunosuppression. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1999 Feb;47 Suppl 2:326-31.
- (43) Baumblatt, JA, Pauwaa, S, Treitman, A. Are Blood Stream Infections Associated with Increased Risk of Stroke in Patients with a Continuous Flow Left Ventricular Assist Device? *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(4S):9.

- (44) Drews, TN, Loebe, M, Jurmann, MJ, Weng, Y, Wendelmuth, C, Hetzer, R. Outpatients on mechanical circulatory support. *The Annals of thoracic surgery*. 2003 Mar;75(3):780-5; discussion 5.
- (45) Richenbacher, WE, Seemuth, SC. Hospital discharge for the ventricular assist device patient: historical perspective and description of a successful program. *Asaio J*. 2001 Nov-Dec;47(6):590-5.
- (46) Morales, DL, Catanese, KA, Helman, DN, Williams, MR, Weinberg, A, Goldstein, DJ. Six-year experience of caring for forty-four patients with a left ventricular assist device at home: safe, economical, necessary. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2000 Feb;119(2):251-9.
- (47) Koster, A, Loebe, M, Hansen, R, Potapov, EV, Noon, GP, Kuppe, H. Alterations in coagulation after implantation of a pulsatile Novacor LVAD and the axial flow MicroMed DeBakey LVAD. *The Annals of thoracic surgery*. 2000 Aug;70(2):533-7.
- (48) Potapov, EV, Loforte, A, Weng, Y, Jurmann, M, Pasic, M, Drews, T. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *Journal of cardiac surgery*. 2008 May-Jun;23(3):185-94.
- (49) Thompson, LO, Noon, GP. Combined anti-coagulation protocol for the MicroMed DeBakey VAD: a proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Jul;20(7):798-802.
- (50) Frazier, OH, Delgado, RM, 3rd, Kar, B, Patel, V, Gregoric, ID, Myers, TJ. First clinical use of the redesigned HeartMate II left ventricular assist system in the United States: a case report. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St*. 2004;31(2):157-9.
- (51) Amir, O, Bracey, AW, Smart, FW, Delgado, RM, 3rd, Shah, N, Kar, B. A successful anticoagulation protocol for the first HeartMate II implantation in the United States. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St*. 2005;32(3):399-401.
- (52) John, R, Kamdar, F, Liao, K, Colvin-Adams, M, Miller, L, Joyce, L. Low thromboembolic risk for patients with the Heartmate II left ventricular assist device. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008 Nov;136(5):1318-23.
- (53) Miller, LW, Pagani, FD, Russell, SD, John, R, Boyle, AJ, Aaronson, KD. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *The New England journal of medicine*. 2007 Aug 30;357(9):885-96.
- (54) Slaughter, MS, Rogers, JG, Milano, CA, Russell, SD, Conte, JV, Feldman, D. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *The New England journal of medicine*. 2009 Dec 3;361(23):2241-51.

- (55) John, R, Kamdar, F, Liao, K, Colvin-Adams, M, Boyle, A, Joyce, L. Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy. *The Annals of thoracic surgery*. 2008 Oct;86(4):1227-34; discussion 34-5.
- (56) Pagani, FD, Miller, LW, Russell, SD, Aaronson, KD, John, R, Boyle, AJ. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jul 21;54(4):312-21.
- (57) Boyle, AJ, Russell, SD, Teuteberg, JJ, Slaughter, MS, Moazami, N, Pagani, FD. Low thromboembolism and pump thrombosis with the HeartMate II left ventricular assist device: analysis of outpatient anti-coagulation. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Sep;28(9):881-7.
- (58) Clark, TG, Murphy, MF, Rothwell, PM. Long term risks of stroke, myocardial infarction, and vascular death in "low risk" patients with a non-recent transient ischaemic attack. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003 May;74(5):577-80.
- (59) http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL_22_2012_akuttherapie_des_ischaemischen_schlaganfalls.pdf (Zugriff am 07.08.2016).
- (60) Starling, RC, Moazami, N, Silvestry, SC, Ewald, G, Rogers, JG, Milano, CA. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2014 Jan 02;370(1):33-40.
- (61) Griffith, BP, Kormos, RL, Borovetz, HS, Litwak, K, Antaki, JF, Poirier, VL. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *The Annals of thoracic surgery*. 2001 Mar;71(3 Suppl):S116-20; discussion S4-6.
- (62) Thoratec. <http://www.thoratec.com/vad-trials-outcomes/clinical-outcomes/heartmate-ii-lvad.aspx> (Zugriff am 6.8.2016). 2016 [cited; Available from:
- (63) Lahpor, J, Khaghani, A, Hetzer, R, Pavie, A, Friedrich, I, Sander, K. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart-failure patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Feb;37(2):357-61.
- (64) Starling, RC, Naka, Y, Boyle, AJ, Gonzalez-Stawinski, G, John, R, Jorde, U. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 May 10;57(19):1890-8.
- (65) Stepanenko, A, Potapov, EV, Weng, Y, Pasic, M, Krabatsch, T, Hetzer, R. Anticoagulation assessment. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2014 Sep;3(5):538-40.

- (66) Kaplan, EL, Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Jasa*. 1985;53:457-81.
- (67) <http://www.rbsd.de/PDF/DMW/DMW-2007-S1-15.pdf> (Zugriff am 6.8.2016).
- (68) <http://www.aerzteblatt.de/pdf/108/10/m163.pdf> (Zugriff am 6.8.2016).
- (69) <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (Zugriff am 6.8.2016).
- (70) NIH. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1990 Apr;21(4):637-76.
- (71) Brazzelli, M, Chappell, FM, Miranda, H, Shuler, K, Dennis, M, Sandercock, PA. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack. *Annals of neurology*. 2014 Jan;75(1):67-76.
- (72) Kidwell, CS, Alger, JR, F, DS. Diffusion MRI in Patients With Transient Ischemic Attacks. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30:1174-80
- (73) Kirklin, JK, Naftel, DC, Pagani, FD, Kormos, RL, Stevenson, LW, Blume, ED. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Dec;34(12):1495-504.
- (74) Roger, VL, Go, AS, Lloyd-Jones, DM, Adams, RJ, Berry, JD, Brown, TM. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):e18-e209.
- (75) Kolominsky-Rabas, PL, Sarti, C, Heuschmann, PU, Graf, C, Siemonsen, S, Neundoerfer, B. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998 Dec;29(12):2501-6.
- (76) Weikert, C, Berger, K, Heidemann, C, Bergmann, MM, Hoffmann, K, Klipstein-Grobusch, K. Joint effects of risk factors for stroke and transient ischemic attack in a German population: the EPIC Potsdam Study. *Journal of neurology*. 2007 Mar;254(3):315-21.
- (77) Kannel, WB, Wolf, PA, Verter, J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study. *Jama*. 1983 Dec 2;250(21):2942-6.
- (78) Pullicino, PM, Halperin, JL, Thompson, JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):288-94.

- (79) Lazar, RM, Shapiro, PA, Jaski, BE, Parides, MK, Bourge, RC, Watson, JT. Neurological events during long-term mechanical circulatory support for heart failure: the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) experience. *Circulation*. 2004 May 25;109(20):2423-7.
- (80) Perez-Miralles, F, Sanchez-Manso, JC, Almenar-Bonet, L, Sevilla-Mantecon, T, Martinez-Dolz, L, Vilchez-Padilla, JJ. Incidence of and risk factors for neurologic complications after heart transplantation. *Transplantation proceedings*. 2005 Nov;37(9):4067-70.
- (81) Zierer, A, Melby, SJ, Voeller, RK, Guthrie, TJ, Al-Dadah, AS, Meyers, BF. Significance of neurologic complications in the modern era of cardiac transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2007 May;83(5):1684-90.
- (82) Malheiros, SM, Almeida, DR, Massaro, AR, Castelo, A, Diniz, RV, Branco, JN. Neurologic complications after heart transplantation. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2002 Jun;60(2-A):192-7.
- (83) Frazier, OH, Rose, EA, Oz, MC, Dembitsky, W, McCarthy, P, Radovancevic, B. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001 Dec;122(6):1186-95.
- (84) Slaughter, MS, Sobieski, MA, Gallagher, C, Dia, M, Silver, MA. Low incidence of neurologic events during long-term support with the HeartMate XVE left ventricular assist device. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St. 2008;35(3):245-9.*
- (85) Rose, EA, Levin, HR, Oz, MC, Frazier, OH, Macmanus, Q, Burton, NA. Artificial circulatory support with textured interior surfaces. A counterintuitive approach to minimizing thromboembolism. *Circulation*. 1994 Nov;90(5 Pt 2):II87-91.
- (86) Slater, JP, Rose, EA, Levin, HR, Frazier, OH, Roberts, JK, Weinberg, AD. Low thromboembolic risk without anticoagulation using advanced-design left ventricular assist devices. *The Annals of thoracic surgery*. 1996 Nov;62(5):1321-7; discussion 8.
- (87) Goldstein, LB, Bertels, C, Davis, JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Archives of neurology*. 1989 Jun;46(6):660-2.
- (88) Tsukui, H, Abla, A, Teuteberg, JJ, McNamara, DM, Mathier, MA, Cadaret, LM. Cerebrovascular accidents in patients with a ventricular assist device. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007 Jul;134(1):114-23.

- (89) Schmid, C, Tjan, TD, Etz, C, Schmidt, C, Wenzelburger, F, Wilhelm, M. First clinical experience with the Incor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Sep;24(9):1188-94.
- (90) Schmid, C, Jurmann, M, Birnbaum, D, Colombo, T, Falk, V, Feltrin, G. Influence of inflow cannula length in axial-flow pumps on neurologic adverse event rate: results from a multi-center analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Mar;27(3):253-60.
- (91) Esmore, D, Spratt, P, Larbalestier, R, Tsui, S, Fiane, A, Ruygrok, P. VentrAssist left ventricular assist device: clinical trial results and Clinical Development Plan update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Nov;32(5):735-44.
- (92) Aaronson, KD, Slaughter, MS, Miller, LW, McGee, EC, Cotts, WG, Acker, MA. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. *Circulation*. 2012 Jun 26;125(25):3191-200.
- (93) Slaughter, MS, Pagani, FD, McGee, EC, Birks, EJ, Cotts, WG, Gregoric, I. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Jul;32(7):675-83.
- (94) Lee, JH, Lee, KS, Kim, DS, Lee, HS, Choi, SI, Cho, YG. [Evaluation of CoaguChek XS for measuring prothrombin time in patients receiving long-term oral anticoagulant therapy]. *The Korean journal of laboratory medicine*. 2007 Jun;27(3):177-81.
- (95) Orellana, MA, Martinez, P, Sanchez, MT, Aramendi, M, Galera, G. [Evaluation of the results obtained by the Coagucheck S coagulometer in the control of the oral anticoagulant treatment]. *Medicina clinica*. 2003 Jun 28;121(4):134-6.
- (96) Navia, JL, McCarthy, PM, Hoercher, KJ, Feng, J, Jeevantham, R, Smedira, NG. Do left ventricular assist device (LVAD) bridge-to-transplantation outcomes predict the results of permanent LVAD implantation? *The Annals of thoracic surgery*. 2002 Dec;74(6):2051-62; discussion 62-3.
- (97) Melnitchouk, S, Jorde, U, Takayama, H. Continuouse-Flow LVAD Destination Therapy versus Orthotopic Heart Transplantation in Patients above 65 Years of Age. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(4S):125.
- (98) Dandel, M, Weng, Y, Siniawski, H, Potapov, E, Lehmkuhl, HB, Hetzer, R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I37-45.

- (99) Oezpeker, CC, Morshuis, MM, Schoenbrodt, MM. Technical Failure / Pump Thrombosis and Device Exchange in Patients with VAD Destination Therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(4S):209.
- (100) Levy, WC, Mozaffarian, D, Linker, DT, Sutradhar, SC, Anker, SD, Cropp, AB. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1424-33.
- (101) Cowger, J, Sundareswaran, K, Rogers, JG. The HeartMate II Risk Score: Predicting Survival in Candidates for Left Ventricular Assist Device Support. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(4S):31.
- (102) Teuteberg, JJ, Ewald, G, Adamson, R. Application of the Destination Therapy Risk Score to HeartMate II Clinical Trial Data. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(4S):31.
- (103) Levy, WC, Mozaffarian, D, Linker, DT, Farrar, DJ, Miller, LW. Can the Seattle heart failure model be used to risk-stratify heart failure patients for potential left ventricular assist device therapy? *J Heart Lung Transplant*. 2009 Mar;28(3):231-6.
- (104) Pagani FD, MC, Tatroles AJ. HeartWare HVAD for the Treatment of Patients With Advanced Heart Failure Ineligible for Cardiac Transplantation: Results of the ENDURANCE Destination Therapy Trial. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:S9(4).
- (105) Hoshi, H, Shinshi, T, Takatani, S. Third-generation blood pumps with mechanical noncontact magnetic bearings. *Artificial organs*. 2006 May;30(5):324-38.
- (106) McMurray, JJ, Adamopoulos, S, Anker, SD, Auricchio, A, Bohm, M, Dickstein, K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012 Jul;33(14):1787-847.
- (107) de By, TM, Mohacsi, P, Gummert, J, Bushnaq, H, Krabatsch, T, Gustafsson, F. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first annual report. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 May;47(5):770-6; discussion 6-7.
- (108) Kirklin, JK, Mehra, MR. The dawn of the ISHLT Mechanical Assisted Circulatory Support (IMACS) Registry: fulfilling our mission. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Feb;31(2):115-6.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Th. Krabatsch für die Bereitstellung des Themas und die direkte und unkomplizierte Betreuung während der Arbeit, des Weiteren an Dr. Juliane Vierecke für ergänzende Unterstützung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. R. Hetzer, dem Gründer und ehemaligen Direktor des Deutschen Herzzentrums Berlin, für die Möglichkeit der Nutzung des Datenmaterials.

Des Weiteren möchte ich mich bedanken bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des "Assist" Bereichs am Deutschen Herzzentrums Berlin, die mir bei vielen Detailfragen zu VADs und speziellen Patientenfragen weitergeholfen haben: Herrn Dr. Kaufmann und Herrn Dr. Hennig, Frau Wolf und Herrn Dr. Stepanenko.

Ebenso gilt mein Dank dem Archiv des Deutschen Herzzentrums sowie der EDV und Frau Hoffmann für die Hilfe beim Erheben der Daten aus Papierakten und elektronischen Datenbanken sowie der Bibliothekarin Frau Benhennour für die Bereitstellung von Literatur sowie Hilfe bei der Verwendung der Software „EndNote“, sowie Frau Julia Stein für die fachkundige Beratung und die Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Auswertungen sowie an Dr. Saskia Nagel für ihre Konsultation und Beratung.

Besonders danken möchte ich ebenso meinen Freunden und Kollegen, die mich bei der Herausforderung einer späten Promotion bestärkt und inspiriert haben, hier möchte ich exemplarisch Oliver I. Stoll, Ira Klink, Rodolfo Biagi und Jens Brinschwitz nennen.

Allen voran gilt jedoch meine Dankbarkeit meinen Eltern, die mir meine Ausbildung ermöglicht haben.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Olaf Hähnke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

"Auftreten cerebraler Ischämien unter dem linksventrikulären Assist-Device-System HeartMate II®"

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

11.08.2017

Datum

Unterschrift