

Aus der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich der Inzidenz von postoperativen Blutungen und  
Thrombosen bei Patienten mit und ohne versiegelten Ein-  
und Ausflussgrafts nach einer HeartMate II Implantation**

**Comparison of the incidence of postoperative bleeding and  
thrombosis in patients with and without sealed inflow and  
outflow grafts after HeartMate II implantation**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alpay Kizir

aus Mersin

Datum der Promotion: 25.11.2022

# Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>IV</b>
<b>Hintergrund</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1 Definition.....	10
1.2 Stadieneinteilung .....	11
1.3 Epidemiologie .....	12
1.4 Therapie.....	12
1.5 Mechanische Kreislaufunterstützung .....	14
1.5.1 Indikationen für eine VAD-Implantation .....	14
1.5.2 Einteilung der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme.....	15
1.5.3 Komplikationen im Hinblick auf mechanische Kreislaufunterstützungssysteme .....	19
1.6 HeartMate II .....	23
1.7 Fragestellung .....	26
<b>2 Methoden</b> .....	<b>27</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	27
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
2.3 Datensammlung und Analyse .....	28
2.4 Studienendpunkt .....	28
2.5 Antikoagulation .....	29
2.6 Unerwünschte Ereignisse .....	30
2.7 Transfusionsprotokoll.....	32
2.8 Statistische Analyse.....	32
2.9 Polyesterprothesen .....	32
2.10 Platzierung des LVAD.....	33

---

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>35</b>
3.1	Patientenpopulation .....	35
3.2	Patientencharakteristika.....	35
3.3	Operative Parameter.....	37
3.4	Postoperativer Verlauf .....	41
3.5	Thromboembolische Komplikationen.....	42
3.6	Todesursachen .....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>45</b>
4.1	Thromboembolien versus Blutungen .....	46
4.2	Weitere Outcome-Parameter .....	52
4.3	Limitationen der Studie .....	59
4.4	Zusammenfassung .....	59
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>75</b>

## Abstrakt

**Hintergrund:** Die Blutkontaktflächen des HeartMate-II LVAD-Systems (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA, USA) wurden mehrfach modifiziert, um Thrombenbildung und Hämolyseraten zu minimieren. Zur Umgehung der Notwendigkeit eines intraoperativen Preclottings der nicht versiegelten porösen Gefäßprothese und zur Verringerung von operativen Blutungen wurde ab 2011 das Material der Einfluss- und Ausflusskanüle des HeartMate II LVAD ausgetauscht. Die poröse gewebte Dacron-Gefäßprothese wurde durch eine gewebte Gelatine-imprägnierte Polyester-Gefäßprothese (Gelweave, Vascutek Ltd, Schottland, UK) ersetzt.

**Methode:** Die vorliegende unizentrische retrospektive Datenanalyse untersucht Auswirkungen auf das klinische Outcome von 40 herzinsuffizienten Patienten in Abhängigkeit von einer Gelatine-Beschichtung der Ein- und Ausflussgrafts des HeartMate II LVAD.

**Ergebnisse:** Die Inzidenz postoperativer behandlungsbedürftiger Blutungen war in beiden Gruppen (Gruppe I = Kontrolle; Gruppe II = gelatinebeschichtete Grafts) vergleichbar. Patienten der Gruppe II benötigten mehr Thrombozytenpräparate. Thrombosen wurden bei keinem Patienten beobachtet. Ein Vorteil der Verwendung der Gelatine-versiegelten Gefäßprothesen bestand in der Verkürzung der Operationsdauer von 4 auf 3 Stunden.

**Klinische Relevanz:** Die Gelatine-Beschichtung der Ein- und Ausflussgrafts sollte beibehalten werden.

**Schlüsselwörter:** HeartMate II; Gelatine-Beschichtung der Ein- und Ausflussgrafts;

## Abstract

**Background:** The blood contact surfaces of the HeartMate-II LVAD system (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA, USA) have been modified several times to minimize thrombus formation and hemolysis rates. To circumvent the need for intraoperative preclotting of the unsealed porous graft and to reduce surgical bleeding, the graft-material of the HeartMate II LVAD was replaced from 2011. The porous woven dacron graft was replaced by a woven gelatin-impregnated polyester graft (Gelweave, Vascutek Ltd, Scotland, UK).

**Methods:** The present unicentric retrospective data analysis examines effects on the clinical outcome of 40 heart failure patients depending on a gelatin coating of the inflow and outflow grafts of the HeartMate II LVAD.

**Results:** The incidence of postoperative bleeding requiring treatment was comparable in both groups (group I = control; group II = gelatin-coated grafts). Patients in group II needed more platelet preparations. Thromboses were not observed in any patient. An advantage of using the gelatin-sealed graft was the reduction of the operation time from 4 to 3 hours.

**Clinical relevance:** The gelatin coating of the inflow and outflow grafts should be maintained.

**Keywords:** HeartMate II; gelatin coating of inflow and outflow grafts;

## Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
BTD	Bridge to decision
BTR	Bridge to recovery
BTT	Bridge to transplantation
BVAD	biventrikuläres Unterstützungssystem
CI	cardiac index
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin u. Familienmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DT	definitive Therapie
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
FFP	fresh frozen plasma
GI	gastrointestinal
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminae
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HMW	High-molecular-weight
HTX	Herztransplantation
INR	International-Normalized-Ratio
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LVAD	left ventricular assist device
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCF	Maximum clot firmness
MKU	mechanische Kreislaufunterstützungssysteme
NYHA	New York Heart Association

---

PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PRBC	packed red blood cells
PTT	partielle Thromboplastinzeit
SBP	systolic blood pressure
Std.-abw.	Standardabweichung
TAH	total artificial heart
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
VAD	ventricular assist device
VO <sub>2</sub> max	maximale Sauerstoffaufnahme
vWF	Willebrand-Faktor

## Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
<b>Abbildung 1:</b> Axialpumpe des HeartMate II .....	23
<b>Abbildung 2:</b> HeartMate II LVAD mit implantierten und externen Bestandteilen ..	24
<b>Abbildung 3:</b> Abgedichtete Ausflusskanüle mit Bend Relief .....	25
<b>Abbildung 4:</b> Pumpenposition des HeartMate II .....	34
<b>Abbildung 5:</b> Operationsdauer der Implantation des HeartMate II .....	38
<b>Abbildung 6:</b> Durchschnittliche Menge der RBC-Units (Erythrozyten-Konzentrate) zu verschiedenen interund postoperativen Zeitpunkten pro Patient .....	39
<b>Abbildung 7:</b> Durchschnittliche Menge der FFP-Units (gefrorenes Frsichplasma) zu verschiedenen interund postoperativen Zeitpunkten pro Patient .....	40
<b>Abbildung 8:</b> Durchschnittliche Menge transfundierter Thrombozyten-Konzentrate zu verschiedenen interund postoperativen Zeitpunkten pro Patient .....	41
<b>Abbildung 9:</b> Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben im Gruppenvergleich .....	44

## Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
<b>Tabelle 1:</b> Herzinsuffizienz-Klassifikation nach der New York Heart Association ...	11
<b>Tabelle 2:</b> Herzinsuffizienz-Klassifikation nach der American Heart Association ...	12
<b>Tabelle 3:</b> INTERMACS-Klassifikation .....	18
<b>Tabelle 4:</b> Ziele der Designoptimierung bei VADS .....	22
<b>Tabelle 5:</b> Demographische und klinische Daten der Patientengruppen .....	36
<b>Tabelle 6:</b> Operative Parameter und intraoperative Bluttransfusion .....	37
<b>Tabelle 7:</b> Postoperative Morbiditätsparameter .....	42
<b>Tabelle 8:</b> Todesursachen .....	43
<b>Tabelle 9:</b> Häufigkeit des Schlaganfalls mit kontinuierlicher LVAD-Therapie im zeitlichen Verlauf in klinischen Studien und Beobachtungsstudien .....	54

# 1 Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland beklagt die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) einen alarmierenden Tiefstand von zur Verfügung stehenden Spenderorganen für Herztransplantationen. Es werden jährlich nur etwa 253 Herzen transplantiert (Stand 2017). Damit Patienten mit einer ausgeprägten Herzschwäche überhaupt eine Überlebenschance haben, kommen in Anbetracht des Mangels an Spenderorganen in zunehmendem Maße alternative Therapieansätze zum Einsatz (DGTHG, 2019).

Ein künstliches Herz stellt heute eine effektive und realistische Therapie dar. Moderne Kreislaufunterstützungssysteme sind für langfristige Unterstützungszeiten ausgelegt und technisch zuverlässig. Für eine steigende Anzahl von Patienten stellen sie eine sinnvolle Alternative zur Herztransplantation dar. Sie generieren ein hohes Maß an individuell empfundener gesundheitsbezogener Lebensqualität. Die Systeme werden technisch fortlaufend weiterentwickelt, um das klinische Outcome zu optimieren. Der Indikationsbereich erstreckt sich auf alle Formen der Herzinsuffizienz (Benk, 2015).

## 1.1 Definition

Die Herzinsuffizienz ist ein Zustand, bei dem das Herz aufgrund einer verminderten kardialen Pumpleistung nicht in der Lage ist, die peripheren Organe ausreichend mit Blut zu versorgen (Denolin et al. 1983, Dzau et al. 2001).

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) differenziert zwischen einer akuten und einer chronischen Form der Herzinsuffizienz. Die akute Herzinsuffizienz kann sich entweder aus einer dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz heraus entwickeln oder entsteht in Folge eines Lungenödems, eines Herzinfarkts oder einer hypertensiven Krise (McMurray & Stewart 2000, Sturm et al. 2005). Die chronische Herzinsuffizienz zeigt einen progredienten Verlauf mit zugrundeliegender, meist ausgeprägter myokardialer Schädigung (Dickstein et al. 2008).

Charakteristisch für die Erkrankungen sind Veränderungen der Kontraktilität, der Herzfrequenz, der Vorlast oder der Nachlast, wodurch die verminderte Pumpleistung des Herzens eine gewisse Zeit kompensiert werden kann. Versagen diese Kompensationsmechanismen, treten im weiteren Verlauf klinische Symptome auf.

Dazu zählen Leistungsminderung (durch Minderperfusion der Skelettmuskulatur), Belastungsdyspnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Nykturie sowie eine Gewichtszunahme durch Flüssigkeitsretention insbesondere in den Unterschenkeln und Füßen (Dickstein et al. 2008).

In Abhängigkeit vom betroffenen Herzabschnitt wird zwischen einer Links- und einer Rechtsherzinsuffizienz unterschieden. Sind beide Hälften betroffen, spricht man von einer Globalinsuffizienz. Die häufigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz sind koronare Herzerkrankungen, Kardiomyopathien, arterielle Hypertonien, Diabetes mellitus sowie kardiale Hypertrophien. Weitere mögliche Auslöser sind u. a. Herzvitien, Myokarditiden und Endokarditiden (Adams 2001).

## 1.2 Stadieneinteilung

Der funktionelle Schweregrad der Herzinsuffizienz wird nach der New York Heart Association (NYHA) in vier Grade eingeteilt (siehe Tab.1).

**Tabelle 1:** Herzinsuffizienz-Klassifikation nach der New York Heart Association (AWMF, 2017, o. S.)

Grad	Charakterisierung
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Herzerkrankung ohne körperliche Limitation</li> <li>– Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</li> </ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit</li> <li>– Keine Beschwerden in Ruhe</li> <li>– Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</li> </ul>
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit</li> <li>– Keine Beschwerden in Ruhe</li> <li>– Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</li> </ul>
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe</li> <li>– Bettlägerigkeit</li> </ul>

Ergänzend zur NYHA-Klassifikation hat sich auch die ABCD-Einteilung der American Heart Association (AHA) im klinischen Alltag etabliert (siehe Tab. 2).

**Tabelle 2:** Herzinsuffizienz-Klassifikation nach der American Heart Association (AWMF, 2017, o. S.)

Stadium	Charakterisierung
<b>A</b>	hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
<b>B</b>	strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
<b>C</b>	frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
<b>D</b>	fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z. B. Herztransplantation (HTX), i.v. Inotropika, Kunstherz (ventricular assist device, VAD))

### 1.3 Epidemiologie

Als auch epidemiologisch bedeutsame Erkrankung ist die Herzinsuffizienz derzeit in Deutschland der häufigste Grund für eine stationäre Krankenhausaufnahme und stellte 2015 nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache dar (Statistisches Bundesamt 2018). Die Prävalenz der Herzinsuffizienz wird in der Gesamtbevölkerung auf 5 % geschätzt; die Inzidenz beträgt laut amerikanischen Daten bei Männern/Frauen etwa 375/290 Neuerkrankungen pro 100 000 Personen und Jahr. Die Prävalenz und Inzidenz sind altersabhängig (Dickstein et al. 2008). ((5) Bei 70–80-Jährigen steigt die Prävalenz auf 10–20 %, während sie bei den 45–55-Jährigen unter 1 % liegt (Hoppe et al. 2005).

Neben der veränderten Altersstruktur der Bevölkerung führt auch die verbesserte Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die durch die verlängerte Lebensdauer häufiger in das Stadium der Herzinsuffizienz eintreten, zu einer Häufung der Erkrankung.

### 1.4 Therapie

Die Therapie der Herzinsuffizienz stützt sich auf drei Säulen:

- allgemeine Maßnahmen

- medikamentöse Therapie und
- chirurgische Therapie

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten im Stadium NYHA 3 bis 4 kann trotz maximaler medikamentöser und interventioneller Therapie keine Verbesserung der Symptome erzielt werden bzw. eine Progredienz nicht verhindert werden. Die 1-Jahres-Mortalität in diesem Stadium liegt bei 50 % (Remme & Swedberg 2001). Aufgrund der besseren Langzeitergebnisse sowie der geringen Komplikationsrate ist die Herztransplantation (HTX) die Therapie der Wahl (Taylor et al. 2003). Bei richtiger Indikationsstellung und stabilem präoperativen Zustand der Patienten lassen sich mit dieser Methode 1-Jahres-Überlebensraten von 84 % und 10-Jahres-Überlebensraten von 50 % erzielen (El-Banayosy et al. 1999, Stehlik et al. 2011).

Zu den weiteren Vorteilen der HTX zählen ein geringes Blutungs- und Thromboembolie-Risiko sowie eine befriedigende postoperative Lebensqualität im Vergleich zu alternativen Therapieoptionen (Young et al. 1993, Kao et al. 2002).

### **Herztransplantation**

Eine Indikation zur HTX besteht laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) für Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz mit schweren Symptomen, schlechter Prognose und ohne Therapiealternativen (Dickstein, 2010). Weitere Voraussetzungen sind, dass die Patienten motiviert, gut informiert sowie emotional stabil sind und bei ihnen eine gute postoperative Compliance zu erwarten ist.

Als Kontraindikationen gelten Alter > 60 Jahre, Drogen-/Alkoholabusus, fehlende Compliance, schwere Grunderkrankungen (z. B. Tumorleiden, fixierte pulmonale Hypertonie). Zu den reversiblen Kontraindikationen zählen eine sekundäre pulmonale Hypertension, Übergewicht, eine rezente Tumorerkrankung oder ein aktiver Nikotinabusus.

Die anfänglichen Schwierigkeiten bei der HTX – Organabstoßung und geringe Überlebensrate – konnten nach Einführung wirksamer Immunsuppressiva, insbesondere Cyclosporin A – in den 1980er Jahren verbessert werden. In den folgenden Jahren etablierte sich die HTX als Goldstandard für die Behandlung therapierefraktärer chronischer /terminaler Herzinsuffizienzen (Blanche et al. 2001, Remme & Swedberg 2001, Demers et al. 2003, Morgan et al. 2003).

Dieser positiven Entwicklung steht eine wachsende Diskrepanz zwischen dem Organangebot und Organbedarf gegenüber. In Deutschland wurden 2012 insgesamt 346 HTX bei 610 Anmeldungen zur Transplantation durchgeführt (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2013). Im selben Zeitraum verstarben 45428 (5,3%) Patienten an einer Herzinsuffizienz, denen theoretisch mit einer HTX hätte geholfen werden können. Die Zahl der HTX bleibt trotz aller Anstrengungen niedrig. 2014 reduzierte sich die Zahl der durchgeführten HTX auf 304 (Schwettmann 2015).

Inzwischen haben nur noch Patienten im „high-urgent“ Status bei bestehender Intensiv- und Katecholaminpflichtigkeit Aussicht auf eine Transplantation. Diese Entwicklung führt zu einer massiven Zunahme der als „high-urgent“ gelisteten Patienten und parallel dazu zu einer drastischen Verlängerung der Wartezeit bei den elektiven HTX (Kaczmarek & Bigdeli 2009).

## **1.5 Mechanische Kreislaufunterstützung**

Angesichts des zunehmenden Mangels an Spenderorganen bei steigender Zahl der HTX-Kandidaten, aber auch aufgrund von Kontraindikationen für eine HTX bei einem erheblichen Anteil von Patienten, ist die mechanische Kreislaufunterstützung eine vielversprechende Alternative. In den vergangenen Jahren haben mechanische Kreislaufunterstützungssysteme (MKU) zunehmend an Bedeutung gewonnen.

### **1.5.1 Indikationen für eine VAD-Implantation**

Eine Indikation für eine VAD-Implantation (Ventricular Assist Device) steht laut den Leitlinien der DGK beim Vorliegen folgender Kriterien (Dickstein, 2010):

- Patienten mit Symptomen > 2 Monate trotz optimaler medikamentöser und Aggregattherapie und mindestens zwei der folgenden Kriterien:
  - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 25 % und, wenn gemessen, maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\max$ ) < 12 ml/kg/min
  - drei oder mehr Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten zwölf Monate ohne klar behandelbare Ursache
  - Abhängigkeit von einer intravenösen Katecholamintherapie
  - progredienter sekundärer Organschaden (Leber, Niere) auf dem Boden einer Hypoperfusion und keiner Hypovolämie (Lungenverschlussdruck (engl. pulmonary capillary wedge pressure (PCWP))  $\geq$  20 mmHg und systolischer

Blutdruck (engl. systolic blood pressure, SBP)  $\leq 80\text{--}90$  mmHg oder Herzindex (engl. cardiac index, CI)  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup>)

- eine sich verschlechternde Rechtsherzfunktion

### 1.5.2 Einteilung der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme

MKUs können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. Prinzipiell werden zwei Therapiekonzepte unterschieden:

- der vollständige Ersatz des Herzes durch ein Kunstherz (engl. total artificial heart)
- die Unterstützung des nativen Herzes durch ein VAD

Weitere Unterscheidungsmerkmale sind die Einsatzdauer der Systeme zur kurz- und langfristigen Unterstützung, die Lage des MKUs (intra-, para- oder extrakorporal), der Implantationsort (biventrikulär, links- oder rechtsventrikulär) und die Funktionsweise (Verdrängungspumpen im pulsatilen Modus oder axiale und zentrifugale Pumpen im nicht pulsatilen Modus).

Eine weitere Möglichkeit ist die Einteilung nach Indikationen. Grundsätzlich werden vier Therapiekonzepte unterschieden:

- bridge to transplantation (BTT)
- bridge to recovery (BTR)
- bridge to decision (BTD)
- definitive Therapie (DT)

MKUs werden nicht nur zur BTT oder zur BTR, sondern auch zur Überbrückung bis zur Implantation eines Langzeit-Unterstützungssystems (bridge to bridge), bei unklarer Prognose oder neurologischen Ausfällen nach Reanimation, um Zeit für eine klinische Entscheidung zu gewinnen (bridge to decision), oder als DT eingesetzt.

Aktuelle Geräte sind aufgrund der Optimierung im Vergleich zu früher kleiner, haltbarer und die Anwendung ist mit weniger Komplikationen verbunden. Aufgrund ihrer technischen Zuverlässigkeit können sie als Alternative zu einer HTX eingesetzt werden (Rose et al. 2001).

Bei den VADs der ersten Generation handelt es sich aufgrund der Annahme, dass für eine ausreichende Perfusion des Organismus eine pulsierende Strömung notwendig ist, um große Verdrängerpumpen. Diese Pumpen erzeugen einen pulsatilen Fluss, indem sie Pumpkammern entweder pneumatisch oder mechanisch

komprimieren. Die Blutflussrichtung wird dabei durch Bioprothesen als Klappen bestimmt. Die Nachteile dieser Pumpen sind ihre Größe, die Geräusche des Gerätes, ein höheres Infektionsrisiko, sowie ein konstruktionsbedingter mechanischer Verschleiß und damit eine begrenzte Haltbarkeit.

Die VADs der zweiten Generation sind Axialpumpen, die im Gegensatz zu den VADs der ersten Generation durch eine mit hoher Umdrehungszahl rotierenden Schraube (Impeller) einen kontinuierlichen Blutfluss vom Apex des linken Ventrikels in die Aorta ascendens (bei medianer Sternotomie) oder thorakale Aorta descendens (bei links lateraler Thorakotomie) erzeugen. Dieses Konstruktionsprinzip ermöglicht eine kompakte Bauweise (geringes Gewicht und geringe Größe) sowie den Verzicht auf Klappenprothesen. Dadurch reduziert sich auch der Stromverbrauch. Die weltweit erste klinische Anwendung eines linksventrikulären VADs (engl. left ventricular assist device, LVAD) mit kontinuierlichem Fluss fand 1998 mit der Implantation des DeBakey LVAD im Rahmen einer BTT-Indikation im Deutschen Herzzentrum Berlin statt. Zu den etablierten Axialpumpen der zweiten Generation zählen DeBakey LVAD®, Jarvik 2000 LVAD®, HeartMate II LVAD® und InCor®.

Die VADs der dritten Generation, wie HeartWare HVAD oder Terumo DuraHeart, sind Zentrifugalpumpen. Sie arbeiten wie die Axialpumpen der zweiten Generation nicht pulsatil, sondern sorgen über einen elektromagnetisch oder einen kombiniert hydrodynamisch und passiv magnetisch gelagerten berührungslos gelagerten Impeller für einen kontinuierlichen Blutfluss. VADs der dritten Generation sind kleiner als ihre Vorgänger.

Das HeartMate III (Abbott), das zur aktuellen Generation der VADs gehört, bietet im Vergleich zum HeartMate II eine höhere Gesamteffizienz.

Der Einsatz der pulsatilen Verdrängerpumpen ist in den vergangenen Jahren aufgrund der o.g. Nachteile deutlich zurückgegangen. Mittlerweile werden fast ausschließlich Rotationspumpen mit kontinuierlichem Blutfluss implantiert.

### **1.5.3 Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme**

Die erste Generation der MKUs diente in erster Linie zur Herzentlastung bis zur Erholung des nativen Herzens nach Herzoperationen (BTR), oder als BTT, bis ein geeignetes Spenderorgan gefunden wurde. Die erste erfolgreiche Implantation eines LVAD wurde 1966 von DeBakey durchgeführt. Es handelte sich um einen

---

Doppelklappenersatz mit mechanischer postoperativer Herzunterstützung durch eine pneumatisch angetriebene Pumpe. Nach zehn Tagen hatte sich das native Herz erholt und das LVAD konnte explantiert werden (DeBakey 1971, 2000).

In den folgenden Jahren wurden die MKUs aufgrund des bestehenden Spenderorganmangels, zunehmend als Überbrückung zur HTX eingesetzt (BTT), wobei die Einsatzdauern sich immer weiter verlängerten. Denton Cooley implantierte 1969 das erste vollständige Kunstherz (engl. total artificial heart, TAH). Es handelte sich dabei um eine pneumatisch betriebene biventrikuläre Pumpe. Nach 64 Stunden wurde das LVAD entfernt und der Patient erhielt ein neues Herz. Trotz der erfolgreichen Transplantation starb der Patient wenig später an einer Infektion. Das weltweit erste dauerhafte Kunstherz (Jarvik-7) wurde 1982 durch William DeVries eingesetzt. Der 61-jährige Patient starb nach 112 Tagen infolge mehrerer Thrombosen. Mittlerweile sind die Überlebensraten nach einer HTX mit und ohne BTT vergleichbar (Kirklin et al. 2015).

Während der Überbrückungszeit zur HTX wurde vereinzelt beobachtet, dass sich das Myokard unter Anwendung des LVAD soweit erholen konnte, dass eine HTX nicht mehr erforderlich war. Bei ausreichendem Herzzeitvolumen konnte das LVAD explantiert werden. Daraus entstand der BTR-Ansatz (Hetzer et al. 2001, Thunberg et al. 2010).

Die zunehmende klinische Erfahrung, die Verfeinerungen in der Gerätetechnik, die studienbasierte, verbesserte Patientenauswahl sowie optimierte prä- und postoperative Managementstrategien führten zu einer Verringerung der schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich hämorrhagischer Schlaganfälle, lokalisierter nicht-gerätebedingter Infektionen, Sepsis, gerätebedingter Infektionen, transfusionspflichtiger Blutungen und Herzrhythmusstörungen. Das 1-Jahres-Überleben unter Unterstützung mit einer kontinuierlichen LVAD-Technologie liegt für BTT-Patienten aktuell bei 85 % (Starling et al. 2011) und dass der DT-Patienten bei 73 % (bei 2 Jahren 63 %) (Park et al. 2012, Katz et al. 2015b). Die schlechtere Überlebensrate der DT-Patienten ist auf ein höheres Alter und die fehlende Option einer HTX bei Pumpversagen zurückzuführen (Kirklin et al. 2012). Kandidaten für eine HTX (BTT) sind meist jünger als DT-Patienten und haben somit eine höhere Lebenserwartung (Lushaj et al. 2015).

Eine DT-Indikation besteht in erster Linie bei Patienten mit Kontraindikationen für eine HTX oder auf Wunsch des Patienten. Darüber hinaus profitieren Patienten mit reversiblen Kontraindikationen (z. B. sekundäre pulmonale Hypertension, Übergewicht, rezente Tumorerkrankung, Nikotinabusus) von dieser Therapieoption. Die dauerhafte Therapie mit MKUs bietet im Vergleich zur maximalen medikamentösen Behandlung einen klaren Überlebensvorteil (McMurray et al. 2012). In der REMATCH-(Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) -Studie wurde nachgewiesen, dass Patienten mit MKUs gegenüber Patienten mit maximaler medikamentöser Therapie nach zwei Jahren eine geringere Mortalität aufweisen (Rose et al. 2001, Hetzer et al. 2007, Krabatsch et al. 2011b).

Das Outcome bei der VAD-Therapie hat sich über die Jahre kontinuierlich verbessert und übertrifft inzwischen laut einigen Studien das Resultat für das 1-Jahres-Überleben nach HTX bzw. bewegt sich in der gleichen Größenordnung (Struber et al. 2008, Starling et al. 2011, Stehlik et al. 2012). Ausschlaggebend für die Mortalität ist der präoperative Zustand der Patienten. Zur Objektivierung der Ergebnisse für die MKU-Therapie wurde ein Register eingerichtet (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, INTERMACS). Basierend auf dem US-amerikanischen Register für VADs wurde die INTERMACS-Klassifikation abgeleitet, die sieben Profile unterscheidet (siehe Tabelle 3). Patienten mit einer INTERMACS-Klassifikation 1 bis 2 haben das schlechteste Outcome. Auch ein hohes Alter, Aszites und erhöhte Bilirubinwerte sind mit einer hohen postoperativen Letalität vergesellschaftet (Holman et al. 2009) (s. Tab. 3).

**Tabelle 3:** INTERMACS-Klassifikation

Kategorie	Charakterisierung
1	kritischer kardiogener Schock
2	zunehmende unaufhaltsame Kreislaufverschlechterung
3	stabil unter inotroper Medikation
4	rezidivierendes Herz-Kreislauf-Versagen
5	Belastungsintoleranz
6	Belastbarkeit eingeschränkt

7

rekompensiert nach vorangegangener Herzinsuffizienz

Die Stadien 1 bis 4 haben die Indikation für eine mechanische Kreislaufunterstützung, wobei im Zustand des kardiogenen Schocks im Stadium 1 ein biventrikuläres Unterstützungssystem (BVAD) oder ein „Total Artificial Heart“ (TAH) benötigt wird. In den Stadien 2 bis 4 wird üblicherweise ein LVAD implantiert. Stadien 5 bis 7 stellen keine Indikation für eine mechanische Kreislaufunterstützung dar.

### **1.5.3 Komplikationen im Hinblick auf mechanische Kreislaufunterstützungssysteme**

Zu den typischen mit MKUs einhergehenden Komplikationen zählen thromboembolische Ereignisse, neurologische Ereignisse, Blutungskomplikationen, Infektionen sowie Rechtsherz- und Organversagen (Slaughter et al. 2009). Durch den vermehrten Einsatz von miniaturisierten und implantierbaren, non-pulsatilen Pumpen sowie durch die Optimierung des prä- und postoperativen Patientenmanagements konnte das Überleben und die Lebensqualität der Patienten signifikant verbessert und die Komplikationsrate drastisch gesenkt werden (Krabatsch et al. 2011a, Kirklin et al. 2013). Dennoch treten ernsthafte Blutungen, Infektionen und Schlaganfälle als unerwünschte Ereignisse relativ häufig auf und begrenzen die Gesamteffektivität der LVAD-Therapie (Bunte et al. 2013). Im Vergleich zum Blutungsrisiko waren die Risiken der Schlaganfall- und Pumpenthrombose bei Verwendung des Heartmate II (siehe Kapitel 1.5) sowohl in mono- als auch in multizentrischen Studien gering (John et al. 2008b, Boyle et al. 2009, Menon et al. 2012). Während die Gesamthäufigkeit von Blutungsereignissen während der LVAD-Unterstützung in den vergangenen Jahren zurückgegangen ist, sind frühe postoperative Blutungen (insbesondere innerhalb der ersten 2 Wochen) häufig und beeinträchtigen auch aktuell die Ergebnisse (Bunte et al. 2013). Aber auch der Langzeitverlauf der LVAD-Therapie ist durch Thromboembolien und Blutungen aufgrund der Aktivierung und des Verbrauchs von Gerinnungsfaktoren durch Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer therapeutischen Antikoagulation gekennzeichnet.

Obwohl chirurgische Blutungen seltener als nicht-chirurgische Blutungen auftreten, sind sie gefährlich und die Hauptursache für die auftretende Morbidität und Mortalität.

Chirurgische Blutungen, die während der LVAD-Implantation und in der frühen postoperativen Phase auftreten, sind mit einer extensiven Bluttransfusion und einer erhöhten 30-Tage- und 1-Jahres-Sterblichkeit verbunden (Schaffer et al. 2011, Bunte et al. 2013).

In den bisher durchgeführten Studien sind Epistaxis, Gastrointestinal-Blutungen, Blutungen des Mediastinums und des Thorax sowie intrakranielle Hämorrhagien die am häufigsten angegebenen Blutungsquellen (Suarez et al. 2011).

Die Ursachen der Blutungen sind komplex und multifaktoriell; daher sind Prädiktoren schwer zu identifizieren.

Aufgrund der hohen von den LVADs erzeugten, nicht-physiologischen Scherspannung, zeigen betroffene Patienten einen Verlust von High-molecular-weight (HMW) Multimeren des von Willebrand-Faktors (vWF). Dieser Mangel führt zu einer verminderten Thrombozyten-Aktivität und -Aggregation (Geisen et al. 2008, Klovaite et al. 2009, Crow et al. 2010, Meyer et al. 2010, Uriel et al. 2010). HMW-vWF-Multimere sind für die Thrombozyten-vermittelte Hämostase und die Verhinderung von Blutungen in Bereichen hoher Scherspannung unverzichtbar. Die Kräfte induzieren strukturelle Veränderungen in der Form des vWF-Moleküls, was zu einer Exposition und nachfolgender proteolytischer Spaltung der Bindung zwischen den Aminosäuren 842 und 843 führt (Siedlecki et al. 1996, Vincentelli et al. 2003).

Ein Zusammenhang zwischen dem Verlust von hochmolekularen HMW-vWF-Multimeren und einer erhöhten Blutungsneigung ist nahezu bei allen Patienten mit einem HeartMate II Implantat nachgewiesen. Weitere Untersuchungen belegen, dass auch pulsatile Systeme zu einem HMW-vWF-Multimer-Mangel führen können (Boeken U. 2017). Während das von Willebrand-Syndrom die häufigste vererbte Blutungsstörung mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1% ist, tritt das erworbene vWSyndrom insgesamt selten und aufgrund von malignen, immunologischen oder kardiovaskulären Prozessen auf.

Auch diese Entität ist durch Schleimhauthämorrhagien und Blutungen nach Traumen oder Operationen gekennzeichnet (Slater et al. 1996, Crow et al. 2010, Meyer et al. 2010).

Das Blutungsrisiko wird von den Flusseigenschaften und der Fremdoberflächentextur der verschiedenen Systeme sowie durch patienteneigene Parameter bestimmt. Das

---

Auftreten einer Blutung führt zur Reduktion der Antikoagulation, was wiederum das Risiko einer Thromboembolie erhöhen kann. Umgekehrt wird bei einer Pumpenthrombose die antithrombotische Therapie intensiviert, was folglich das Risiko einer Blutung erhöht (Goldstein et al. 2013).

Die Herausforderung bei der Antikoagulations- und Thrombozyten-Therapie besteht darin, ein therapeutisches Fenster zu definieren, in dem sowohl das Risiko einer Thromboembolie als auch das Risiko einer Blutungskomplikation möglichst minimal ist (Kurien & Hughes 2012). Auch die große Spannweite der Blutungs- bzw Thromboembolie-Raten in der Literatur lässt sich aus dieser Situation erklären. So dokumentierten beispielsweise Crow et al. eine Prävalenz von gastrointestinalen Blutungen mit 63/100 Patientenjahren in der Gruppe mit CF-LVAD gegenüber 6,8/100 Patientenjahren in der Gruppe mit pulsatilen LVAD ( $P < 0,0004$ ) (Crow, et al., 2009). Die Blutungs-Komplikationsraten von CF-LVAD werden in diversen Studien mit durchschnittlich über 40% angegeben (Menon, 2011) (Morgan, et al., 2012) (Demirozu, et al., 2011) (Miller, et al., 2007).

Studien deuten darauf hin, dass aggressive Antikoagulations- und Antithrombozyten-Therapieempfehlungen zu einem übermäßigen Blutungsrisiko mit trivialen thrombotischen Komplikationen führen (John et al. 2008b).

Trotzdem darf auf eine orale Antikoagulation keinesfalls völlig verzichtet werden. Derzeit erhalten HeartMate II Patienten in den meisten Kliniken im Anschluss der postoperativen Heparin-Gabe eine Kombination aus Cumarinen und einem Thrombozyten-Aggregationshemmer (Aspirin, Dipyridamol oder Clopidogrel) (Gurvits & Fradkov, 2017). Laut einer Single-Center-Analyse von Boyle et al. (2009) ist das HeartMate II mit einem sehr niedrigen thromboembolischen Risiko assoziiert und erfordert eine weniger strenge Antikoagulation. Nur bei 5 % der Patienten kam es zu einem thromboembolischen Ereignis. Dagegen waren 53 % der Patienten von einem Blutungsereignis betroffen, das mit mindestens zwei Erythrozyten-Konzentraten (engl. packed red blood cells, PRBC) behandelt werden musste (John et al. 2008b, Suarez et al. 2011).

Im HeartMate TMII Pivotal Trial, einer der größten, bisher durchgeführten LVAD-Studien, traten unter Warfarin und Aspirin und/oder Dipyridamol bei einem medianen International-Normalized-Ratio-(INR)-Wert von 2,1 zum Zeitpunkt der Entlassung und

von 1,9 nach sechs Monaten transfusionspflichtige Blutungsereignisse häufiger auf, als thrombotische Ereignisse. Ab einem INR-Wert  $>2,5$  wurden häufiger Blutungen verzeichnet (Boyle et al. 2009). Durch Anpassung der Antikoagulation (Vermeidung von Heparin und Verringerung des therapeutischen INR-Wertes von 2,0–3,0 auf 1,5–2,0) konnte die Komplikationsrate bezüglich der hämorrhagischen Schlaganfälle und Blutungen bei HeartMate II Patienten reduziert werden (John et al. 2008b, Park et al. 2012). Boyle et al. (2009) fanden Hinweise darauf, dass thrombotische und hämorrhagische Ereignisse unter Warfarin, mit einem INR-Zielbereich von 1,5–2,5 unter einer zusätzlichen Aspirin-Therapie abnehmen. Laut Slaughter et al. (2010) gibt es keinen Unterschied bei der Häufigkeit thrombotischer Ereignisse zwischen Patienten, die überlappend Warfarin und Heparin erhalten und Patienten ohne Heparintherapie. Darüber hinaus zeigen Patienten ohne Heparin weniger Blutungsereignisse. In vielen Zentren (z. B. Henry Ford Hospital in Detroit) wurde der Ziel-INR auf 1,8–2,2 gesenkt, ohne dass thromboembolische Komplikationen zunahmten.

Weitere Ansätze zur Reduzierung der postoperativen Blutungen umfassen neben verfeinerten operativen Verfahren und einer reduzierten Antikoagulation auch eine Designoptimierung der VADs (siehe Tabelle 4). Ein Ansatz ist die Weiterentwicklung der blutkontaktierenden Oberflächen, die aufgrund ihrer Beschaffenheit und Materialeigenschaften die Entstehung von Thromben vermeiden. Auf diese Weise können die nötige Antikoagulation und damit auch die postoperativen Blutungen reduziert werden (s. Tab.4).

**Tabelle 4:** Ziele der Designoptimierung bei VADS

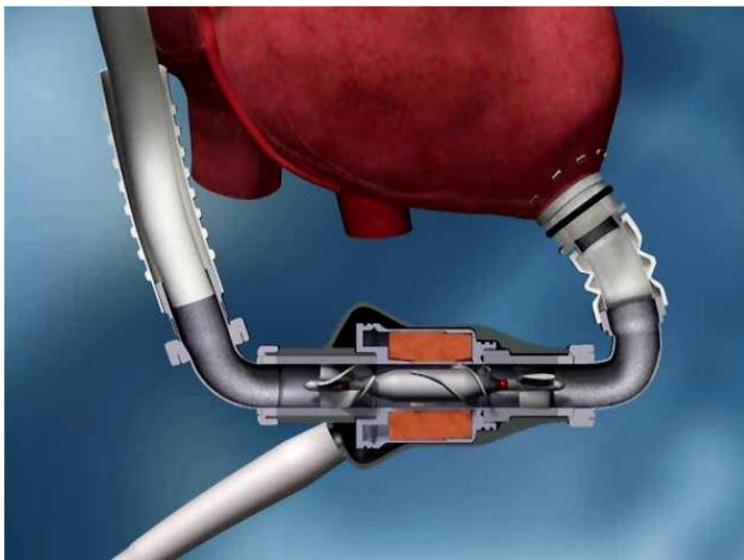
<b>Ziele der Designoptimierung bei VADS</b>
Elimination der Notwendigkeit der Vorbereitung der Transplantate vor der Implantation
Elimination der Variabilität der Preclotting-Methoden mit Fibrinkleber etc.
Reduktion der postoperativen Blutungen.
Verminderung der Thrombogenität
Ersatz der Vorgerinnung bei Dacronprothesen

## 1.6 HeartMate II

Das HeartMate II Langzeit-LVAD ist eine kontinuierlich pumpende Axialpumpe der zweiten Generation mit einem Drehzahlbereich von 8.000-15.000 U/min. Es wurde weltweit bereits bei über 18.000 herzinsuffizienten Patienten implantiert. Mittlerweile konnten Unterstützungszeiten von mehr als 10 Jahren dokumentiert werden (Benk, 2015).

Das System besteht aus einer Blutpumpe mit Ein- und Ausflusskanüle, einer perkutanen Leitung zur Energieversorgung, einem externen Controller und externen Stromquellen. Das HeartMate II wird zwischen der Spitze des linken Ventrikels und der aufsteigenden Aorta befestigt. Es ist für den langfristigen Gebrauch konzipiert und sowohl zur BTT als auch zur DT zugelassen. Das System kann mit Batterien betrieben werden oder an die Stromversorgung und an eine Monitoreinheit angeschlossen werden.

Die zwischen Ein- und Ausflusskanüle liegende Blutpumpe beinhaltet als einziges bewegliches Teil einen Rotor, der sich in mechanischen Lagern, integriert in den Einlass- und Auslassstator dreht (s. Abb. 1).

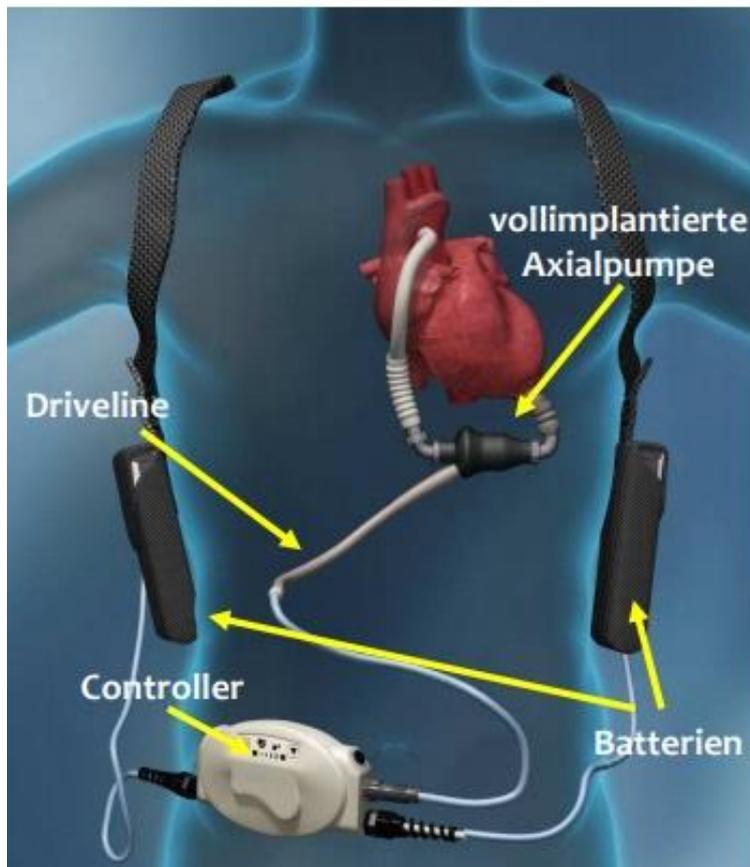


**Abbildung 1:** Axialpumpe des HeartMate II (Benk, 2015, o. S.)

Der im Pumpengehäuse liegende Motor erzeugt ein Drehmagnetfeld, das auf den im Rotor befindlichen zylindrischen Permanentmagneten wirkt. Das so erzeugte Drehmoment erzeugt die Drehbewegung des Rotors und stellt die Antriebskraft dar, mit der das Blut vom linken Ventrikel durch die Pumpe in den Blutkreislauf gepumpt

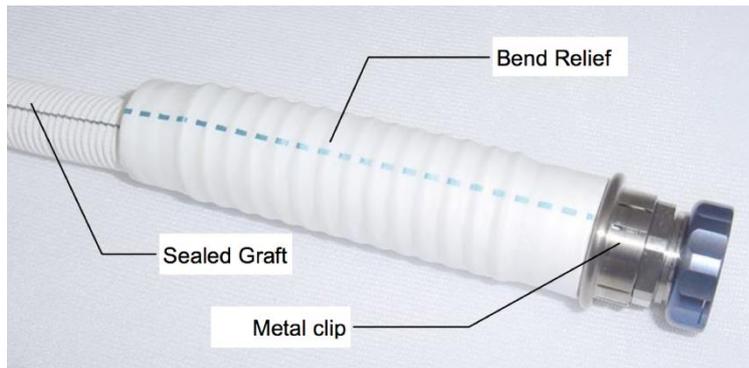
wird. Die Pumpleistung (bis 10,5 l/min) ist abhängig von der Drehgeschwindigkeit des Rotors sowie von der Druckdifferenz zwischen Ein- und Auslass der Pumpe.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die vollimplantierbare Pumpe in Parallelschaltung zum linken Herzen. Controller und Batterien liegen außerhalb des Körpers, die perkutane Driveline verbindet die implantierte Pumpe mit den außerhalb liegenden Komponenten (s. Abb. 2).



**Abbildung 2:** HeartMate II LVAD mit implantierten und externen Bestandteilen (Benk, 2015, o. S.)

Ein- und Ausflusskanüle bestehen aus gewebtem Dacron (C.R. Bard, Haverhill, PA) und müssen in einem Preclotting-Verfahren abgedichtet werden. Die Kanülen werden von einem "Bend Relief" aus Polypropylen ummantelt (s. Abb.3).



**Abbildung 3:** Abgedichtete Ausflusskanüle mit Bend Relief (Von Ruden, Murray, Grice, & Proebstle, 2012, 235)

Der Pumpenrotor (Impeller) und das zylinderförmige Rohr in dem er sich befindet, sowie die Zu- und Auslassstatoren, in die die Juwelenlager integriert sind besitzen glatte Titanoberflächen. Die im Apex des linken Ventrikel liegende Zuflusskanüle aus Titan und die beiden Kniestücke in denen die Strömung rechtwinklig umgelenkt wird, besitzen durch Sintern hergestellte strukturierte Oberflächen. Eine raue Oberflächen-Texturierung begünstigt auf blutkontaktierenden Flächen durch eine schnelle Anhaftung der Thrombozyten die Ausbildung einer „Pseudoneointima“, wodurch Thrombenbildungen minimiert werden (Trono, et al., 1978).

Aufgrund der vorhandenen Porosität des Ausflussgraftes und des kurzen Graftinterponats zwischen Zuflusskanüle und dem Titanknie im Zufluss, ist eine Vorgerinnung (Preclotting) empfohlen. Durch das Verfahren werden die Durchlässigkeit der porösen Gefäße und damit das Risiko eines anfänglichen Blutverlustes verringert. Für das Preclotting wird die Prothese intraoperativ mit dem nicht-heparinisierten Blut des Patienten durchtränkt. Dabei soll über die Fibrinbildung die Prothese abgedichtet werden. Die Nachteile dieses Verfahrens sind ein hoher Zeitaufwand, die Gefahr von Mikrothromben und ein erhöhtes Kontaminationsrisiko. Zusätzlich ist die Durchführung herausfordernd, da zur Vermeidung hoher Verschlussraten der Prothese durch das Preclotting gerinnungshemmende Medikamente verabreicht werden, die die Koagulation hemmen. Das therapeutisch optimale Fenster zwischen Versiegelung und Antikoagulation ist eng (Zdrahala 1996).

Zur Vermeidung der Notwendigkeit einer intraoperativen Vorgerinnung (Preclotting) der nicht versiegelten porösen Gefäßprothese und zur Verringerung der operativen Blutungen wurde 2011 das Material der Einfluss- und Ausflusskanüle des HeartMate

II LVAD (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA, USA) ausgetauscht. Die poröse gewebte Dacron-Gefäßprothese wurde durch eine gewebte Gelatine-imprägnierte Polyester-Gefäßprothese (Gelweave, Vascutek Ltd, Schottland, UK) ersetzt. Gelatine hat sich als nicht toxisches Protein seit vielen Jahren als Plasmaexpander bewährt (Lundsgaard Hansen & Tschirren 1986). Die Gelatine ersetzt das Fibrin, das zur Abdichtung der Polyester-Gefäßprothese beim Preclotting genutzt wird. Die Gelatine wird innerhalb von 14 Tagen hydrolysiert und durch normales Gewebe ersetzt. Durch eine gleichmäßigere poröse Abdeckung reduziert die Gelatinebeschichtung den postoperativen Blutverlust aus der Gefäßprothese nach der LVAD-Implantation und die Thrombogenität der Innenwand (Drury et al. 1987).

## **1.7 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse der klinischen Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne versiegelten Ein-, und Ausflusskanülen nach einer HeartMate II Implantation. Folgende Parameter wurden analysiert: klinische Laborparameter, operative und frühe postoperative Blutungsraten, Thromboembolien, Gesamtmorbidität, technische Unterschiede bei der Operation, Transfusionsdaten, auftretende Komplikationen, Dauer der LVAD-Unterstützung, Mortalitätsraten und Todesursachen.

Die Arbeitshypothese lautete, dass eine Versiegelung der Ein- und Ausflussgrafts nach einer HeartMate II Implantation die Inzidenz von postoperativen Blutungen und Thrombosen verringern würde.

---

## 2 Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde als eine prospektiv geplante, retrospektive, nicht-randomisierte Einzelarm-Studie mit einer historischen Kontrolle (Gruppe I) konzipiert. Die untersuchte Population umfasste 40 erwachsene Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, die ein VAD vom Typ HeartMate II erhielten. Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der Beschichtung der Ein- und Ausflusskanülen retrospektiv je einer Studiengruppe zugeordnet.

Gruppe I (historische Kontrollgruppe) bestand aus 20 Patienten, die zwischen Juni 2008 und April 2010 ein HeartMate II mit einer nicht versiegelten porösen gewebten Dacron-Oberfläche implantiert bekamen. Diese Implantate wurden intraoperativ durch ein Preclotting mit dem nicht-heparinisierten Blut des Patienten vorbehandelt.

Gruppe II bestand aus 20 Patienten, die zwischen Februar 2011 und Juni 2012 ein HeartMate II implantiert bekamen. Zu diesem Zeitpunkt bestand die Oberfläche der Implantate aus gewebtem, Gelatine-versiegeltem Polyester-Gewebe (Gelweave, Vascutek Ltd, Schottland, UK).

Die retrospektive Sammlung erfolgte in 3 Schritten: (i) Identifikation von Patienten (Screening), (ii) Prüfung bzgl. der Ein- und Ausschlusskriterien, (iii) Zufallsauswahl von je 20 Patienten je Gruppe. Für den letzten Schritt wurden die jeweils ersten 20 Patienten aus einer Liste mit den zufällig angeordneten Patienten-IDs verwendet. Einzelheiten zur Selektion der Patienten sind dem Flowchart (Ergebnisse, Abbildung 5) zu entnehmen.

### 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nach der Implantation eines VAD vom Typ HeartMate II eingeschlossen. Patienten mit Thrombosen, Thrombophilien, Nierenversagen, Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II, suboptimaler Präimplantat-Antikoagulation, Infektionen oder malignen Erkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Rationale für diese Ausschlusskriterien war, dass die Indikationen direkt oder indirekt die Endpunkte (s. u.) betreffe bzw. mit diesen interagieren. Es lag von allen Studienteilnehmern eine schriftliche

Einverständniserklärung vor. Die Anonymität der Patienten wurde durch eine Codierung der Namen durch eine fortlaufende Nummerierung gewahrt.

### **2.3 Datensammlung und Analyse**

Die Sammlung präoperativer demographischer und klinischer Daten diente der Beurteilung der Schwere der Herz-Kreislauf-Erkrankung.

Jedem Patienten wurde ein INTERMACS-Profil nach veröffentlichten Kriterien (Sturm et al. 2005, Stevenson et al. 2009) zugewiesen. Die Daten aus Gruppe I und Gruppe II wurden retrospektiv gesammelt. Intraoperative und postoperative Daten zur Beurteilung der Schwere der Blutung enthielten den Gesamtblutverlust für die ersten 48 postoperativen Stunden. Die Operationszeit und die kardiopulmonale Bypasszeit dienten der Beurteilung technischer Unterschiede bei der Implantation. Die Gesamtmorbidität wurde über die Gesamtliegedauer auf der Intensivstation und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes beurteilt. Transfusionsdaten, Laborwerte und Nebenwirkungen wurden zu vier Zeitpunkten (präoperativ, zwei, sieben und dreißig Tage postoperativ) erhoben. Zu den erhobenen klinischen Parametern zählten Leukozyten- und Thrombozyten-Konzentrationen, Hämoglobin, Hämatokrit, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), C-reaktives Protein, INR, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Lactat-Dehydrogenase (LDH).

Alle thrombotischen und Schlaganfallereignisse wurden nach der Definition von INTERMACS dokumentiert. Die Dauer der LVAD-Unterstützung, die Überlebenszeit und die Todesursachen wurden erfasst. Die Nachbeobachtungszeit wurde definiert als ein Jahr.

### **2.4 Studienendpunkt**

Folgende Endpunkte wurden untersucht:

- Inzidenz von postoperativen Blutungen und Thrombosen bei Verwendung von HeartMate II ohne (Gruppe I) und mit (Gruppe II) versiegelten Ein- und Ausflusskanülen.
- Fördermenge der Thoraxdrainage nach 48 h
- Anzahl der Blutpräparate nach 48 h /7 Tagen

- 
- Erythrozyten-Konzentrate (PRBC)
  - gefrorenes Frischplasma (FFP)
  - Thrombozyten-Konzentrate
  - Inzidenz der Re-Thorakotomie durch postoperative Blutungen/Tamponade
  - Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen (Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, neuer Thrombus, Pumpenthrombose) nach 7 Tagen/30 Tagen
  - Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation
  - stationäre Aufenthaltsdauer gesamt
  - Entwicklung einer HIT II

## 2.5 Antikoagulation

Während des gesamten Studienzeitraums wurde ein Standard-Antikoagulationsprotokoll des deutschen Herzzentrums Berlins für HeartMate II Patienten verwendet. Es sieht die Gabe eines Kumarinderivates (Phenprocoumon oder Coumadin) mit einem INR-Zielwert von 2,5 bis 3,0 vor. Diese Medikation wurde mit 225mg Dipyridamol und 100mg/Tag Aspirin ergänzt (Frumkin, 2014).

Dieses Protokoll diente als Leitlinie und wurde für Patienten bei Bedarf individuell modifiziert. Es erfolgte eine intravenöse Infusion von unfraktioniertem Heparin bei einer Fördermenge der Thoraxdrainage von weniger als 50 ml/h. Der PTT-Zielbereich der Heparin-Infusion lag zwischen 40 und 45 Sekunden für die ersten 24 Stunden nach der Operation. Dann wurde die Infusion angepasst, um den PTT-Bereich auf 45 bis 50 Sekunden anzuheben.

Die Thoraxdrainage wurde zwischen dem 4. und 7. postoperativen Tag bei fehlenden Anzeichen einer Blutung entfernt. Anschließend wurde mit einer Therapie aus Coumadin und Aggrenox (25 mg Acetylsalicylsäure + 200 mg Dipyridamol) mit einem Ziel-INR von 2,0–2,5 begonnen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- keine Blutung
- kein perikardialer Erguss
- kein weiterer chirurgischer Eingriff geplant
- Thrombozyten > 100.000/ $\mu$ l
- Maximum clot firmness (MCF) > 50 mm (TEG)
- Der Patient wird extubiert oder tracheotomiert

## 2.6 Unerwünschte Ereignisse

Die Definition unerwünschter Ereignisse lehnt sich an die INTERMACS-Definitionen an.

### Blutungen

Episoden mit Verdacht auf interne oder externe Blutungen, die zu einem oder mehreren der folgenden Ergebnisse führten:

- Tod
- Re-Thorakotomie
- Krankenhausaufenthalt
- Transfusion von Blutpräparaten:
  - Während der ersten 7 Tage nach Implantation: Erwachsene ( $\geq 50$  kg):  $\geq 4$  U PRBC innerhalb von 24 Stunden
  - Nach 7 Tagen nach Implantation: jede Transfusion von PRBC

Hinweis: Ein hämorrhagischer Schlaganfall gilt als neurologisches Ereignis und nicht als separates Blutungsereignis.

### Transitorische Ischämische Attacke (TIA) und Schlaganfall

- TIA: unter einer TIA versteht man ein akutes Ereignis, bei dem sich „die klinischen Ausfallerscheinungen wie Amaurosis fugax oder Hemiparese der Gesichts- und Armmuskulatur, definitionsgemäß spätestens nach 24 Stunden zurückgebildet haben. Amaurosis fugax wird in diesem Zusammenhang als eine reversible, Sekunden bis wenige Minuten andauernde, meist einseitige Erblindung mit ursächlich embolischem oder spastischem Verschluss der A. centralis retinae definiert“ (DEGAM, 2012, S. 10)
- Ischämischer oder hämorrhagischer kardiovaskulärer Anfall/Schlaganfall: nach einer Definition der WHO: „ein sich rasch entwickelndes Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion, woran sich Symptome anschließen, die 24 Stunden oder länger dauern oder gar zum Tode führen, ohne scheinbare Ursachen außer einer vaskulären“ (DEGAM, 2012, S. 9)

### **Arterielle Nicht-Zerebrovaskuläre-Thromboembolie**

Ein akutes systemisches arterielles Perfusionsdefizit in einem nicht-zerebrovaskulären Organsystem aufgrund einer Thromboembolie, bestätigt durch eine oder mehrere der folgenden Kriterien:

- klinische oder laborchemische Standardtests
- operative Befunde
- Autopsiebefunde

Diese Definition schließt neurologische Ereignisse aus.

### **Venöse Thromboembolie**

Nachweis eines venösen thromboembolischen Ereignisses (z. B. tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie) durch klinische oder laborchemische Standardtests.

### **Pumpenthrombose**

Dokumentation eines Thrombus innerhalb der Vorrichtung oder ihrer Leitungen, der zu einem Kreislaufversagen führen kann

### **Nierenversagen**

- Akute Nierenfunktionsstörung: Nierenfunktionsstörung, die eine Dialyse (einschließlich Hämofiltration) erfordert, oder ein Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als das Dreifache des Ausgangswertes oder  $> 5$  mg/dl für mehr als 48 Stunden
- Chronische Nierenfunktionsstörung: Eine Erhöhung des Serumkreatinins von 2 mg/dl oder Hämodialyse für mindestens 90 Tage.

### **Bekannte Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)**

Die HIT Typ 2 ist „eine durch ein Antikoagulans induzierte, prothrombotische Erkrankung, bei der heparininduzierte Antikörper Thrombozyten aktivieren“ Dies führt zu Thrombozytopenie und vermehrter Thrombinbildung“ (Greinacher, 2003, S. 2220). Bei einer HIT II steigt das Risiko von venösen und arteriellen Gefäßverschlüssen.

### **Aktive Infektionen (präoperativ oder postoperativ)**

Von Infektionen ist am häufigsten der Bereich an der Hautaustrittsstelle der Drive-Line betroffen (Ströh, Hagl, Sodian & Schramm, 2015).

## **Aktuelle maligne Erkrankungen**

Hierunter fallen sowohl noch nicht behandelte Tumoren als auch Tumoren, die lediglich palliativ therapiert werden und eine Lebenserwartung von weniger als 2 Jahren angenommen wird (Ströh, Hagl, Sodian & Schramm, 2015).

## **2.7 Transfusionsprotokoll**

Im intra- und perioperativen Zeitraum erhielten die Patienten bei einem (drohenden) Blutungsereignis PRBC nach den Vorgaben der Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guidelines. Bei einer Koagulopathie wurde FFP verabreicht und bei Thrombozyten-Zahlen  $< 50$  pro  $\mu\text{l}$  Thrombozyten-Konzentrate.

## **2.8 Statistische Analyse**

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung dokumentiert. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse wurde in absoluten (Anzahl der betroffenen Patienten) und relativen Werten (Prozentsatz der betroffenen Patienten) aufgelistet. Unterschiede in den kontinuierlichen Variablen zwischen den Studiengruppen wurden mit dem t-Test bestimmt. Der exakte Test nach Fisher wurde verwendet, um Unterschiede in kategorialen Variablen zu bestimmen, wenn die kategorialen Daten ordinal skaliert werden, kam der Armitage-Trend-Test zur Anwendung. Die statistischen Vergleiche wurden zweiseitig durchgeführt, wobei ein p-Wert  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant gewertet wurde. Zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet. Der Vergleich des Überlebens zwischen den beiden Gruppen wurde mit dem Log-Rank-Test durchgeführt. Alle statistischen Analysen erfolgten mit der Systat (Cranes Software, Chicago, IL) und SAS-Software (SAS Institute Inc, Cary, NC).

## **2.9 Polyesterprothesen**

Die porösen gewebten Ein- und Ausflusskanülen aus Dacron wurden in der seit 2011 genutzten Modifikation des HeartMate II durch eine gewebte Gelatine-imprägnierte Polyester-Gefäßprothese (Gelweave, Vascutek Ltd, Schottland, UK) ersetzt.

Die Polyesterprothesen bestehen aus einem Polymer aus Ethylenterephthalat (PET). Die einzelnen Polymere sind durch Esterbindungen miteinander verbunden und können zu einem Garn verarbeitet werden.

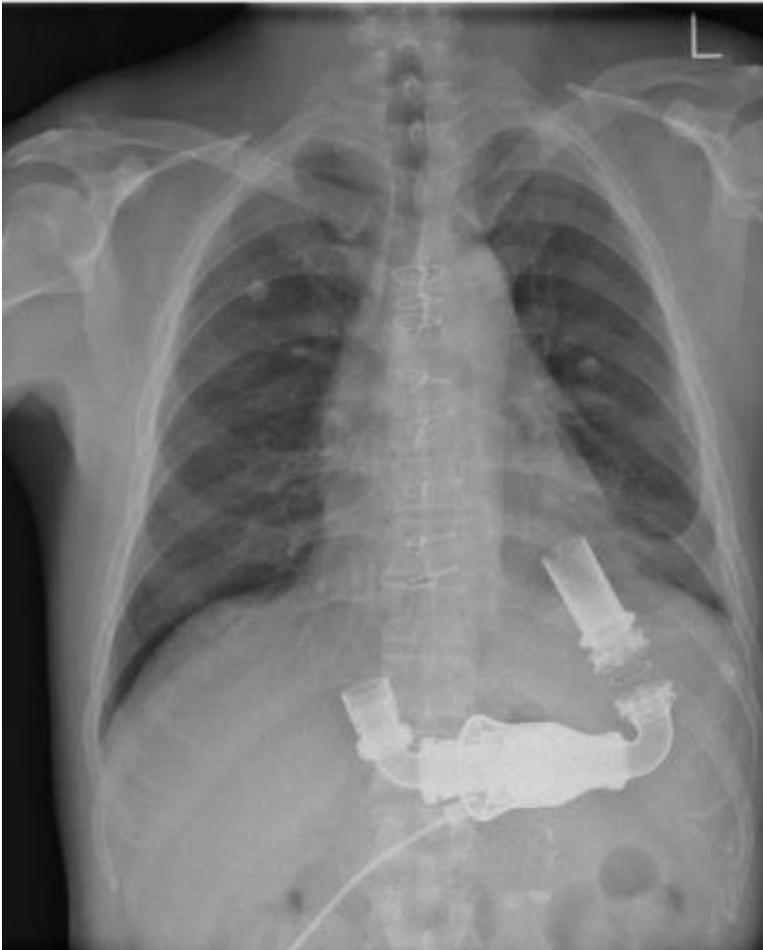
Als alloplastisches Material wird PET vom Immunsystem als Fremdkörper detektiert und wirkt daher thrombogen. Der Kontakt des Blutes mit der PET-Oberfläche aktiviert das intrinsische Gerinnungssystem und damit die Gerinnungs-Kaskade. Es resultiert eine Erhöhung des Thromboserisikos (Larena-Avellaneda & Franke, 2004).

Die gestrickten oder gewebten Gefäßprothesen sind primär porös. Daher werden zur Versiegelung Beschichtungen aus Albumin, Gelatine oder Kollagen aufgetragen (Marois, et al., 1996). Diese können dann das intraoperative Preclotting ersetzen (Debus, Dietz, Franke, & Larena-Avellaneda, 2005).

## **2.10 Platzierung des LVAD**

Auf eine korrekte Platzierung der Pumpe ist besonderes Augenmerk zu richten. Sie sollte präperitoneal dicht unter dem linken Musculus rectus und oberhalb der Rectusscheide erfolgen. Dabei zeigt das Einflussgraft nach dorsal in Richtung Mitralklappe. Vorteile der präperitonealen Platzierung sind eine Abgrenzung gegenüber dem inneren Bauchraum, ein leichter Zugang bei einer Explantation oder bei einem Austausch des Gerätes und eine geringere Kompression des Bauchraumes. Demgegenüber stehen die Nachteile, dass eine kleine „Tasche“ präpariert werden muss, welche drainiert werden muss und das Risiko einer Infektion möglicherweise erhöht (Russell et al., 2006)

Die folgende Abbildung zeigt die Pumpenposition des HeartMate II in der Röntgenkontrolle (s. Abb. 4).



**Abbildung 4:** Pumpenposition des HeartMate II (Benk, 2015, o. S.)

Wenn das Graft auf das Septum oder die Herzwand ausgerichtet und/oder abgeknickt ist, so können daraus spätere Teilokklusionen resultieren. Zudem wäre in einem solchen Falle eine ausreichende Befüllung des HeartMate II-Systems nicht gewährleistet. Das würde wiederum die Bildung von Thromben begünstigen. Das Abflussgraft sollte sich in seiner Ausrichtung in seiner gesamten Länge an der Aorta ascendens orientieren (Russell et al., 2006).

Die Implantation eines HeartMate II beginnt mit einer Sternotomie. Diese wird mittig um etwa 5 cm nach cranial verlängert. Um den linken Musculus rectus anheben zu können, wird die linke anteriore Rectus-Faszie eingeschnitten. Es entsteht eine Dissektionstasche unter dem linken Musculus rectus abdominis, in die das LVAD implantiert werden kann. Alternativ zur präperitonealen Variante kann auch eine intraabdominale Platzierung gewählt werden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenpopulation

Es wurden 103 Patientenakten gescreent (Gruppe I: 52, Gruppe II: 51). Hiervon genügten 32 (Gruppe I) bzw. 33 (Gruppe II) den Ein- und Ausschlusskriterien. Nach einer Zufallsauswahl wurden insgesamt 40 Patienten in die Studie eingeschlossen und den zwei Gruppen zugeteilt.

Gruppe I: 20 Patienten nach HeartMate II Implantation ohne versiegelte Ein- und Ausflussgrafts

Gruppe II: 20 Patienten nach HeartMate II Implantation mit versiegelten Ein- und Ausflussgrafts

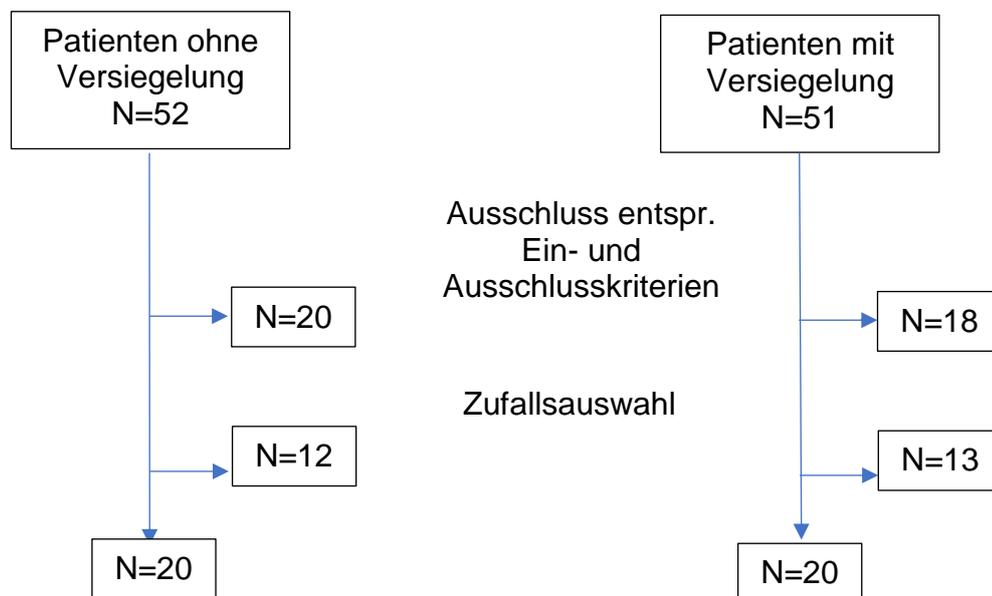


Abbildung 5: Flowchart

### 3.2 Patientencharakteristika

Das mittlere Durchschnittsalter ( $\pm$  Standardabweichung) der inkludierten Patienten lag bei  $55,7 \pm 10,5$  Jahren. 38/40 der Teilnehmer waren männlich.

Der präoperative Zustand und die demographischen Daten der beiden Patientengruppen sind in Tabelle 5 dargestellt.

## Gruppe I

Die primäre Indikation zur LVAD-Implantation war in dieser Gruppe die ischämische Kardiomyopathie (45 %), gefolgt von einer dilatierten Kardiomyopathie (35 %). Das mittlere Alter der Patienten bei der Implantation betrug  $55,1 \pm 8,7$  Jahre. Von den 20 Patienten waren 90 % (18 von 20) Männer und 10 % (2 von 20) Frauen. Die Gruppe enthielt sieben Patienten im INTERMACS-Stadium 2 und acht Patienten im INTERMACS-Stadium 3, jeder vierte Patient (5/20) befand sich in einem höheren Stadium. Bezüglich des Therapiekonzeptes überwog der Anteil der BTT-Patienten mit 80%; 20 % der Patienten hatten eine DT-Indikation

## Gruppe II

Die häufigste primäre Indikation war die dilatative Kardiomyopathie (70 %), gefolgt von einer ischämischen Kardiomyopathie (25 %). Das mittlere Alter der Patienten bei der Implantation betrug  $56,3 \pm 12,4$  Jahre. Alle Patienten dieser Gruppe waren Männer. Die Gruppe enthielt jeweils neun Patienten im INTERMACS-Stadium 2 und 3, höhere Stadien bildeten die Ausnahme (N=2). Bezüglich des Therapiekonzeptes überwog auch hier der Anteil der BTT-Patienten (70 %), DT-Patienten machten nur 30 % aus.

**Tabelle 5:** Demographische und klinische Daten der Patientengruppen  
Angabe als absolute bzw. relative Häufigkeiten (Ausnahme: Alter: Mittelwert  $\pm$  Std.-abw.)  
Tests: \*t-Test, \*\*Fisher's exakter Test, \*\*\* Armitage Trend-Test

	Gruppe I n = 20	Gruppe II n = 20	p-Wert
Geschlecht (männlich, N (%))	18 (90)	20 (100)	0,99**
Alter (Jahre) [Mittelwert $\pm$ Std.-abw.]	$55,1 \pm 8,7$	$56,3 \pm 12,4$	0,36*
Ätiologie der Herzinsuffizienz			
Ischämisch, N (%)	9 (45)	5 (25)	0,10**
Dilatativ, N (%)	7 (35)	14 (70)	
Andere, N (%)	4 (20)	1 (5)	
INTERMACS Profil			
2, N (%)	7 (35)	9 (45)	0,18***
3, N (%)	8 (40)	9 (45)	

4, N (%)	3 (15)	2 (10)	0,72**
5, N (%)	2 (10)	0	
Bridge to transplant (BTT) N (%)	16 (80)	14 (70)	
Definitive Therapie (DT) N (%)	4 (20)	6 (30)	

Die grundlegenden demographischen Daten belegen, dass es hinsichtlich des Geschlechtes und des Durchschnittsalters keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab (Tabelle 5). Die Unterschiede in den Patientengruppen bezüglich der therapeutischen Intention (BTT vs. DT) waren gering. Der Prozentsatz der Patienten, die älter als 60 Jahre waren, betrug in beiden Gruppen 15 % (jeweils N=3). Die INTERMACS-Profil, die Hämodynamik und die Organfunktionsparameter zeigten, dass die Schwere der Herzinsuffizienz in beiden Gruppen vergleichbar war. Keiner der Patienten in der vorliegenden Studie wurde in das INTERMACS Profil 1 eingestuft.

Die primären Indikationen für ein LVAD unterschieden sich deutlich. In der ersten Gruppe war die ischämische Kardiomyopathie (45 %), gefolgt von einer dilatativen Kardiomyopathie (35 %) am häufigsten vertreten. In der zweiten Gruppe 14/20 Patienten (70%) unter einer dilatativen und nur 25% unter einer ischämischen Kardiomyopathie.

### 3.3 Operative Parameter

Ein Vergleich der operativen Parameter der beiden Untersuchungsgruppen ist in Tabelle 6 dargestellt.

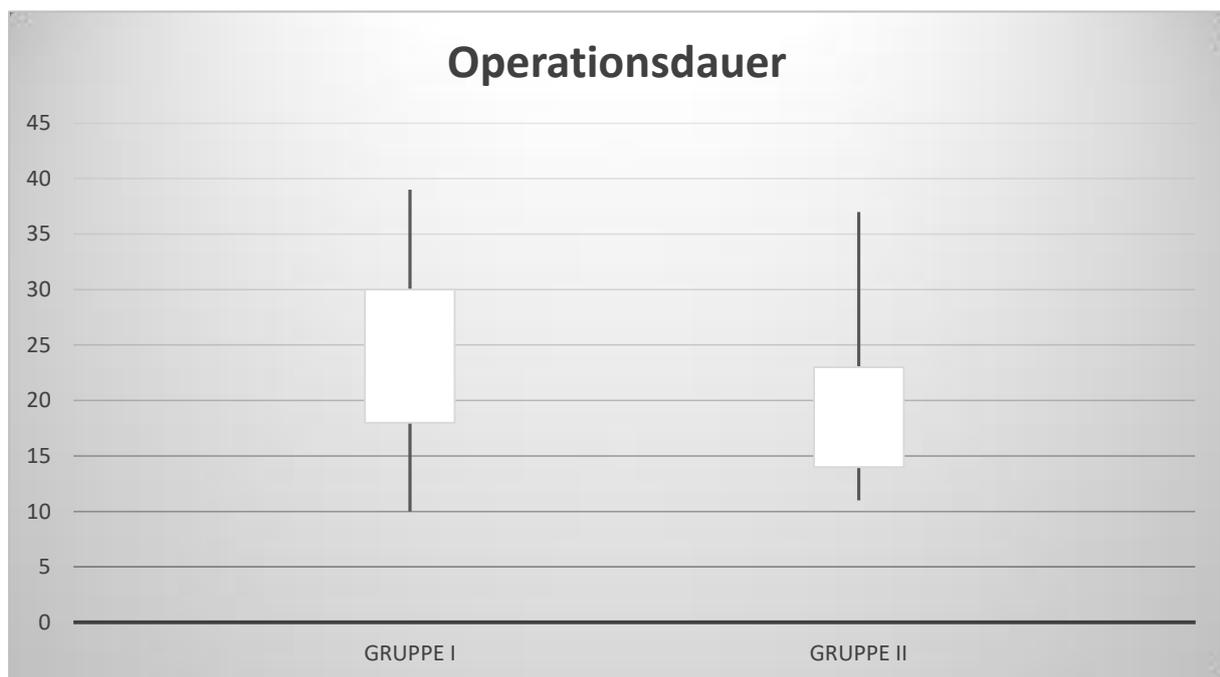
**Tabelle 6:** Operative Parameter und intraoperative Bluttransfusion  
Angabe als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Die p-Werte beziehen sich auf zweiseitige t-Tests

	Gruppe I n = 20	Gruppe II n = 20	p-Wert
Operationsdauer (min)	244 $\pm$ 64	188 $\pm$ 43	0,002
Kardiopulmonale Bypasszeit (min)	98.7	85.9	0,081
Bluttransfusion			
PRBC (units)	1,60 $\pm$ 1,67	1,10 $\pm$ 1,29	0,160

FFP (units)	5,95 ± 3,3	4,50 ± 2,4	0,09
TK (units)	0,25 ± 0,55	0,90 ± 0,91	0,003

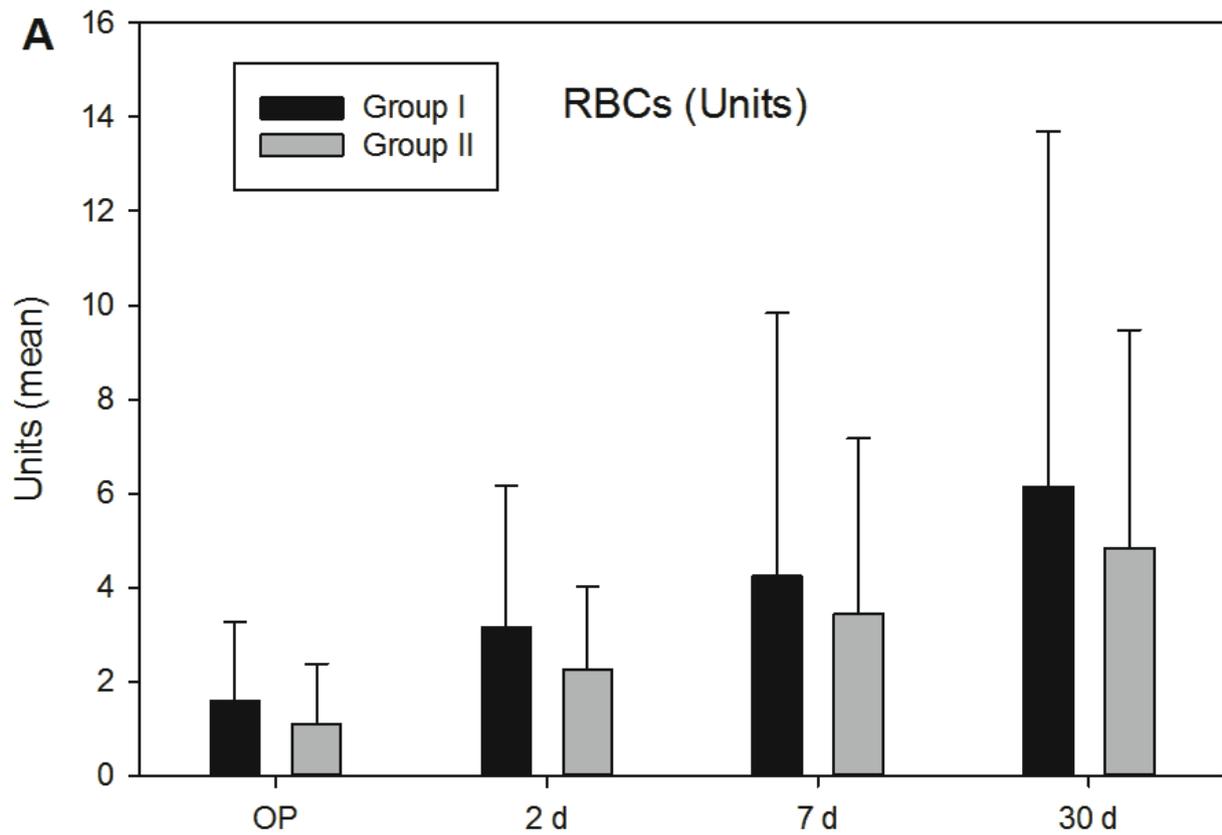
Signifikante Korrelation in rot. Abkürzungen: FFP: gefrorenes Frischplasma; PRBC: Erythrozyten-Konzentrate, TK: Thrombozyten-Konzentrate

Die mittlere Implantationsdauer war in Gruppe I signifikant länger als in Gruppe II ( $243,8 \pm 63,5$  Minuten vs.  $188,1 \pm 43,2$  Minuten,  $p = 0,002$ ). Die nachfolgende grafische Darstellung verdeutlicht die signifikant längere Operationsdauer in der Gruppe I (s. Abb. 6).

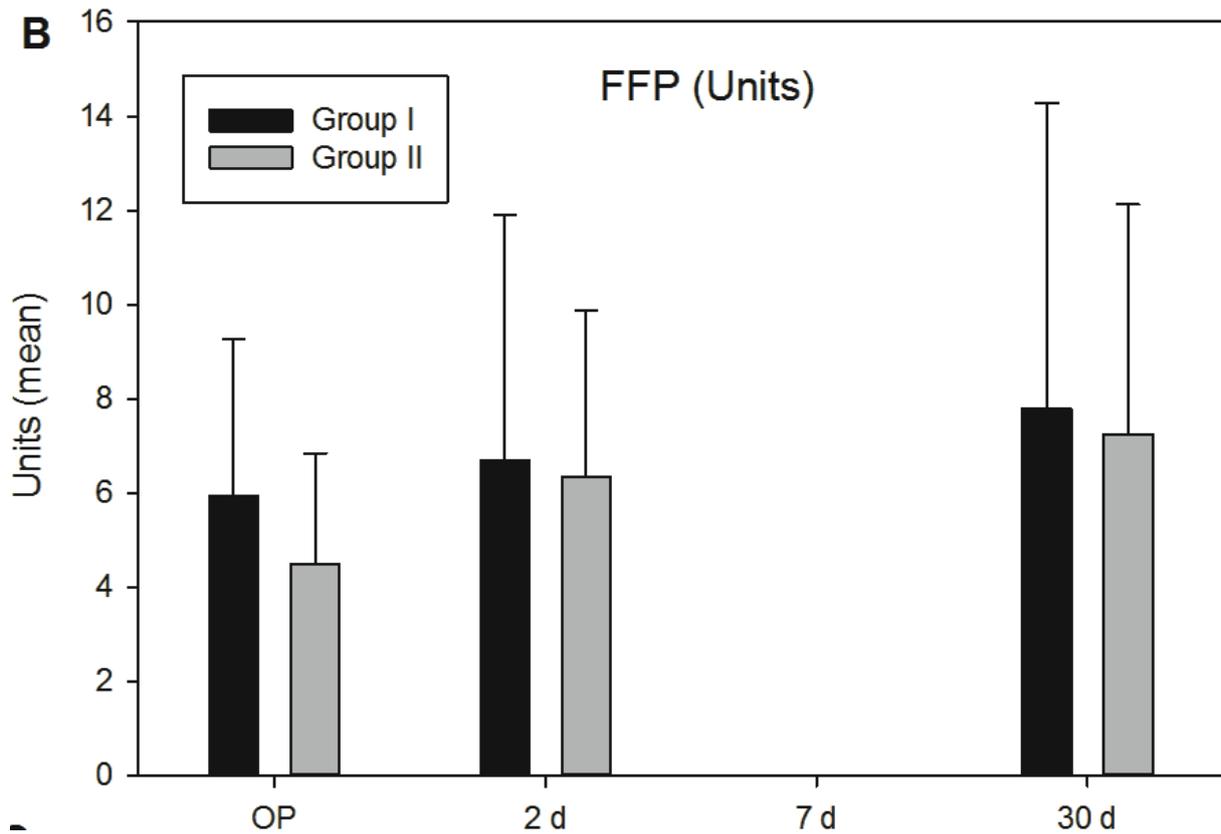


**Abbildung 6:** Box-Whiskerplot für Operationsdauer der Implantation des HeartMate II. Die Box gibt den Interquartilbereich an, die Striche den Bereich jeweils bis zum Minimum bzw. Maximum der Verteilung. Stichprobenumfang: 20 je Gruppe für alle Zeitpunkte.

Dagegen war die mittlere kardiopulmonale Bypasszeit in beiden Gruppen vergleichbar ( $98,7 \pm 42$  Minuten gegenüber  $85,9 \pm 18,4$  Minuten,  $p = 0,08$ ). Auch die Zahl der transfundierten Blutpräparate unterschied sich nicht signifikant (PRBC:  $1,60 \pm 1,67$  Einheiten vs.  $1,10 \pm 1,29$  Einheiten,  $p = 0,16$ , FFP:  $5,95 \pm 3,3$  Einheiten vs.  $4,50 \pm 2,4$  Einheiten,  $p = 0,09$ ) (s. Abb. 6 + 7).

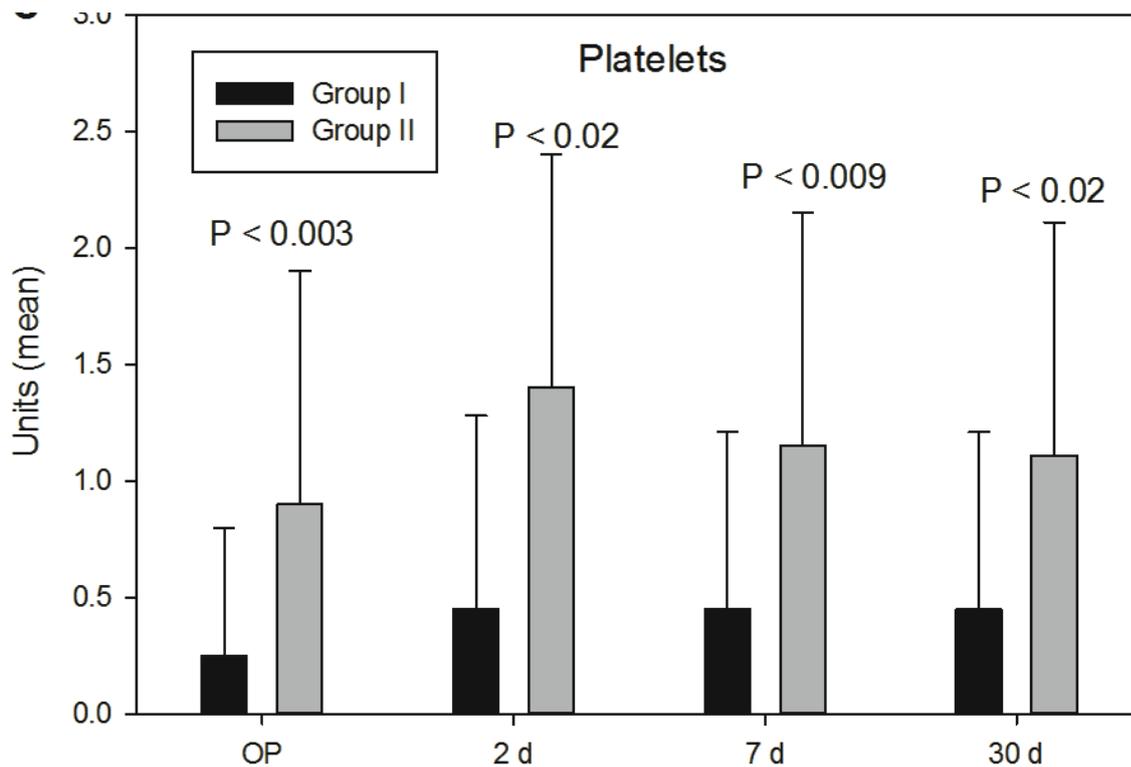


**Abbildung 7:** Durchschnittliche Menge der RBC-Units (Erythrozyten-Konzentrate) zu verschiedenen inter- und postoperativen Zeitpunkten pro Patient. Die oberen Enden der Balken geben den Mittelwert an, die Fehlerbalken charakterisieren die Standardabweichung. Stichprobenumfang: 20 je Gruppe für alle Zeitpunkte.



**Abbildung 8:** Durchschnittliche Menge der FFP-Units (gefrorenes Frischplasma) zu verschiedenen inter- und postoperativen Zeitpunkten pro Patient. Die oberen Enden der Balken geben den Mittelwert an, die Fehlerbalken charakterisieren die Standardabweichung. Stichprobenumfang: 20 je Gruppe für alle Zeitpunkte.

Eine Ausnahme bildeten die Thrombozyten-Konzentrate (Platelets). Den Patienten in Gruppe I wurden signifikant weniger Plättchen (0,25 Einheiten vs. 0,90 Einheiten;  $p = 0,003$ ) als den Patienten in Gruppe II transfundiert (s. Abb. 8).



**Abbildung 9:** Durchschnittliche Menge transfundierter Thrombozyten-Konzentrate zu verschiedenen inter- und postoperativen Zeitpunkten pro Patient. Die oberen Enden der Balken geben den Mittelwerte an, die Fehlerbalken charakterisieren die Standardabweichung. Stichprobenumfang: 20 je Gruppe für alle Zeitpunkte. Die p-Werte beziehen sich auf zweiseitige t-Tests.

Zu allen Untersuchungszeitpunkten (inter- und postoperativ) erhielten die Gruppe II Patienten signifikant mehr Thrombozyten-Konzentrate als die Gruppe I Patienten.

### 3.4 Postoperativer Verlauf

Die Parameter zur Beurteilung der postoperativen Morbidität sind in Tabelle 7 dargestellt. 48 Stunden nach der Implantation war die kumulative Fördermenge der Thoraxdrainage in beiden Gruppen ähnlich ( $1900 \pm 1325$  ml vs.  $2027 \pm 854$  ml,  $p = 0,328$ ). Auch der LDH-Wert war in beiden Gruppen vergleichbar ( $408 \pm 107$  ml/dl vs.  $466 \pm 126$  ml,  $p = 0,07$ ). Weiter gab es bezüglich der Beatmungsdauer ( $p = 0,475$ ), der postoperativen intensivstationären Aufenthaltsdauer ( $p = 0,330$ ) und der Dauer des stationären Aufenthalts ( $p = 0,119$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In beiden Gruppen benötigten drei Patienten einen erneuten operativen Eingriff zur Behandlung von Blutungskomplikationen in der perioperativen Phase. Eine HIT II wurde bei zwei Patienten aus Gruppe I am 7. und am 15. postoperativen Tag

beobachtet; in Gruppe II waren davon drei Patienten an Tag 5, 7 und 8 betroffen. Die Patienten der Gruppe I erhielten die LVAD-Unterstützung für  $658 \pm 546$  Tage und Gruppe II Patienten für  $467 \pm 227$  Tage ( $p = 0,083$ ).

**Tabelle 7:** Postoperative Morbiditätsparameter

Angaben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Die p-Werte beziehen sich auf zweiseitige t-Tests.

	Gruppe I n=20	Gruppe II n=20	p-Wert
Fördermenge der Thoraxdrainage nach 48 h (ml)	1900 $\pm$ 1325	2027 $\pm$ 854	0,328
LDH nach 48 h (mg/dl)	408 $\pm$ 107	466 $\pm$ 126	0,07
Kumulative PRBC nach 48 h (units)	3,15 $\pm$ 3,01	2,25 $\pm$ 1,77	0,114
Beatmungsdauer (d)	7,85 $\pm$ 9,84	8,00 $\pm$ 12,4	0,475
ITS-Aufenthaltsdauer (d)	15,6 $\pm$ 12,3	18,3 $\pm$ 16,5	0,330
Stationärer Aufenthalt gesamt (d)	34,9 $\pm$ 18,8	29,5 $\pm$ 13,1	0,119
LVAD-Unterstützung gesamt (d)	658 $\pm$ 546	467 $\pm$ 227	0,083

Abkürzungen: ITS: Intensivstation LDH: Lactat-Dehydrogenase, PRBC: Erythrozyten-Konzentrate

Die kumulative Anzahl der nach 48 Stunden transfundierten PRBC war in beiden Gruppen ähnlich ( $3,15 \pm 3,01$  vs.  $2,25 \pm 1,77$  Einheiten,  $p = 0,144$ ).

### 3.5 Thromboembolische Komplikationen

Es gab in beiden Gruppen keine thromboembolischen Ereignisse. In Gruppe II kam es bei zwei Patienten zu einem hämorrhagischen Schlaganfall an Tag 502 und Tag 109 nach der Operation. In Gruppe I trat eine Pumpenthrombose auf.

### 3.6 Todesursachen

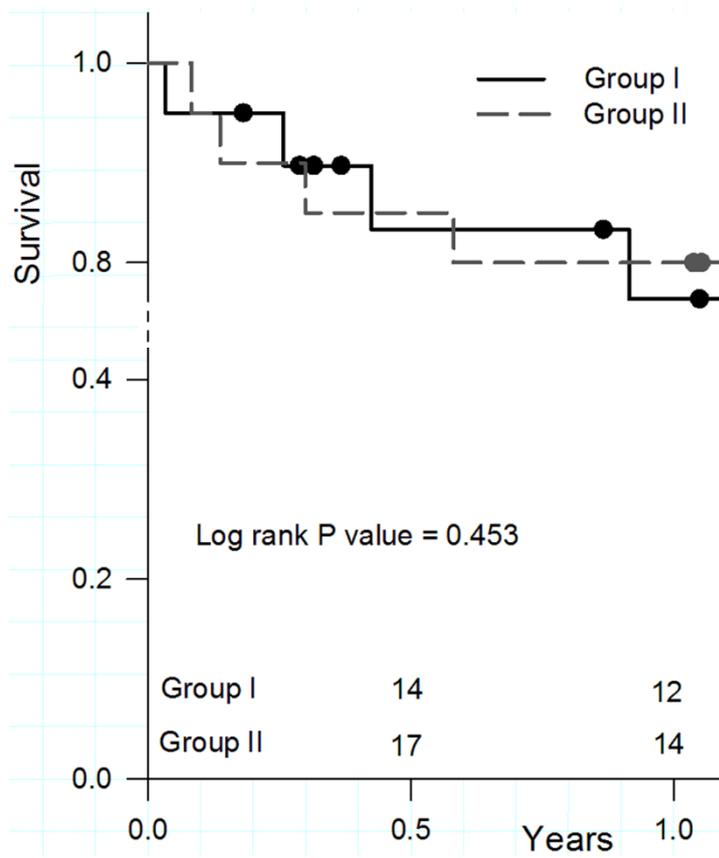
In beiden Gruppen traten sechs Todesfälle auf. Die führende Todesursache in Gruppe I war eine Sepsis ( $n=3$ ). In Gruppe II kam eine letale Sepsis einmal vor ( $n=1$ ). In Gruppe II führte eine zerebrale Blutung in zwei Fällen zum Tod. Bei jeweils zwei Fällen war in Gruppe I und II die Todesursache unbekannt (Tabelle 8). Von einem letalen Multiorganversagen (Gruppe I) und einer letalen Pneumonie (Gruppe I) war jeweils ein Patient betroffen (s. Tab. 8).

**Tabelle 8:** Absolute Häufigkeiten für Todesursachen

	<b>Gruppe I n = 20</b>	<b>Gruppe II n = 20</b>
Sepsis	3	1
Multiorganversagen	1	0
Zerebrale Blutung	0	2
Pneumonie	0	1

Die Überlebenszeitanalyse der Patienten der beiden Untersuchungsgruppen ist in Abbildung 9 als Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Die daraus abgeleiteten 1-Jahres-Überlebensraten betragen für Gruppe I 76 % und für Gruppe II 80%. Die Überlebensraten waren nach dem Log-Rank-Test zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden ( $p = 0,453$ ).

Da es sich insgesamt in beiden Gruppen jeweils nur um 4 Patienten handelte, können die unterschiedlichen Zeitpunkte des Ablebens innerhalb der Gruppen im zeitlichen Verlauf ein zufälliges Ereignis gewesen sein. .



**Abbildung 10:** Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben im Gruppenvergleich  
Punkte: Zensierte Patienten (überlebende Patienten mit Beobachtungszeit  $\leq 1$  Jahre)

## 4 Diskussion

Der HeartMate® II ist ein Linksherzunterstützungssystem der zweiten Generation mit entscheidenden Vorteilen gegenüber älteren Technologien. Der Hauptvorteil des HeartMate II ist sein axiales Strömungsdesign, welches eine signifikante Verbesserung der Strömungseigenschaften ermöglicht. Es ermöglicht ein kompaktes Design des Gerätes, so dass es auch Patienten mit einer geringen Körpergröße implantiert werden kann. Es bietet einen hohen Patientenkomfort und damit verbunden eine Verbesserung der subjektiv empfundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Zudem ist es haltbar, da der Pumpenrotor das einzige innere bewegliche Teil ist und es ansonsten keine inneren Ventile mehr gibt (Chinn, Dembitsky & Eaton, 2005).

Der klinische Einsatz des HeartMate II war zum Zeitpunkt der Datenerhebung in vielen medizinischen Zentren der Standard der Versorgung. Dabei ist die Selektion der Patienten der wichtigste Faktor für den Erfolg. Diese Auswahl erfolgt über den Krankheitsgrad des Patienten, das Vorhandensein weiterer Erkrankungen und die Verfügbarkeit einer guten postoperativen Betreuung und Unterstützung. Zusätzlich wurden Strategien entwickelt, um Morbidität und Mortalität in dieser Hochrisikopopulation zu minimieren (Chinn, Dembitsky & Eaton, 2005).

Als Hauptrisikofaktoren im Zusammenhang mit schlechten Ergebnissen bei LVAD-Patienten wurden detektiert:

- schwere chronische Mangelernährung, Herz-Kachexie.
- extreme Adipositas
- schwere Lebererkrankung
- schwere Nierenfunktionsstörung
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Vorgeschichte der Nichteinhaltung von Verhaltensanweisungen (Thoratec Corporation, 2004).

Allerdings wird der Einfluss von Adipositas ( $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ ) auf das klinische Outcome einer HeartMate II Implantation kontrovers diskutiert. Eine Studie der Autoren Butler et al. (2005) fand keine negativen Auswirkungen in Abhängigkeit von einem hohen BMI der Patienten (Butler, Howser, Portner & Pierson, 2005).

---

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten nicht aufgrund ihres Body Mass Index (BMI) und/oder eines Alkohol- und Nikotinabusus selektiert.

#### **4.1 Thromboembolien versus Blutungen**

Postoperative Blutungen und damit zusammenhängende Komplikationen sind nach wie vor eine der häufigsten Ursachen für postoperative Morbidität und Mortalität (McMurray & Stewart 2000, Remme et al. 2001, Taylor et al. 2003, Eckmann & John 2012, Bunte et al. 2013, Mudd & Gelow 2013).

Die 2011 eingeführte Modifikation des HeartMate II zu einem Gelatine-versiegelten Polyesterimplantat (Gelweave, Vascutek) hatte zum Ziel, die mit der Notwendigkeit des Preclottings verbundenen Komplikationen zu reduzieren und die Variabilität im Zusammenhang mit den Preclotting-Methoden zu eliminieren. Bei dem verwendeten Material handelt es sich um ein nicht-toxisches Protein (modifizierte Säugetiergelatine, Pollock et al. 1986), das sich seit vielen Jahren als sicherer Plasmaexpander bewährt hat (Lundsgaard-Hansen & Tschirren 1980). Gelatine-imprägnierte Prothesen zeigen gute Ergebnisse und sind in der Gefäßchirurgie für verschiedene Indikationen etabliert (Vohra et al. 1987, Reid & Pollock 1991).

In in-vitro und klinischen Studien zeigten Gelatine-versiegelte gestrickte Dacron-Prothesen im Vergleich zu nicht-versiegelten Dacron-Prothesen eine geringere Thrombogenität. In rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden deutlich weniger Plättchen auf den mit Gelatine versiegelten Prothesen gefunden (Drury et al. 1987, Zahrani et al. 1989).

Dagegen fanden Jensen et al. (1992) beim Vergleich von Dacron-Gefäßprothesen mit und ohne Imprägnierung mit Kollagen und Gelatine keine Unterschiede bezüglich der Thrombogenität. Auch Zahrani et al. (1989) kamen bei einem Vergleich von Gelatine-versiegelten Prothesen mit Prothesen nach Standard-Preclotting zum gleichen Ergebnis.

In der vorliegenden Untersuchung konnten kaum Auswirkungen auf das klinische Outcome in Abhängigkeit von einer Gelatine-Beschichtung der Ein- und Ausflussgrafts des HeartMate II LVAD nachgewiesen werden. Der wesentliche Vorteil der Verwendung der Gelatine-versiegelten Gefäßprothese lag in der Verkürzung der Operationsdauer von 4 auf 3 Stunden. Bis auf einen signifikant

höheren Verbrauch an Thrombozyten-Konzentraten zeigten die Gelatine-versiegelten Oberflächen keinen Nachteil bezüglich der operativen und postoperativen Parameter (z. B. Laborparameter, Dauer der mechanischen Beatmung, Dauer des stationären Aufenthaltes).

In der vorliegenden Studie führten zwei Blutungsereignisse zum Tod. Thromboembolische Komplikationen traten jedoch nicht auf. Die fehlenden thromboembolischen Komplikationen könnten mit der geringen Patientenzahl zusammenhängen. Eine ähnliche Datenanalyse mit einem größeren Patientengut (n=193) dokumentierte bei 13,4% der mit einem LVAD versorgten Patienten Pumpenthromben (Whitson et al. 2014). Das Überleben nach 6 Monaten (lebendig oder transplantiert) für Menschen mit einem prothrombotischen Ereignis im Vergleich zu denen ohne Prothrombose betrug 70% gegenüber 75,2% ( $p = 0,5$ ) (Whitson et al. 2014). Demnach ist es auch unwahrscheinlich, dass unser Ausschluss von Patienten mit thromboembolischen Komplikationen in der Vorgeschichte der vorliegenden Studie der Grund für das Fehlen der thromboembolischen Komplikationen war.

Kato et al. (2012) beobachteten bei 307 LVADs (167 HeartMate I und 140 HeartMate II) eine höhere Inzidenz von zerebrovaskulären und neurologischen Komplikationen bei Patienten mit vorangegangenen Schlaganfällen und anhaltenden Entzündungen oder Infektionen.

Hohe Blutungsraten zum Zeitpunkt der Implantation und niedrige Raten von Thromben und ischämischen Schlaganfällen wurden in verschiedenen Studien beobachtet. Bei einer retrospektiven Analyse mit 100 Patienten nach HeartMate II Implantation von Struber et al. (2008) lag die Rate (bezogen auf alle Komplikation) thrombotischer Komplikationen bei 2% und die von Blutungskomplikationen bei 21%. Slaughter et al. (2009) und John et al. (2008a) führten die geringen thromboembolischen Komplikationsraten und hohen Blutungsraten einerseits auf die aggressive Antikoagulation, andererseits auf die variablen Methoden zur Abdichtung der nicht versiegelten Implantate zurück. Infolgedessen wurden die INR-Zielwerte reduziert.

Laut John et al. (2008b) ist das HeartMate II Implantat mit einem extrem niedrigen thromboembolischen Risiko assoziiert und erfordert eine weniger strenge Antikoagulation. In ihrer Studie zeigten nur 5% der Patienten ein

thromboembolisches Ereignis, während 53 % der Patienten ein Blutungsereignis erlitten, das mindestens zwei PRBCs benötigte.

In einer der aktuell größten LVAD-Studien (HeartMate TMII Pivotal Trial) traten unter Warfarin und Aspirin und/oder Dipyridamol (Boyle et al. 2009) und bei einem medianen INR-Wert von 2,1 zum Zeitpunkt der Entlassung und 1,9 nach 6 Monaten transfusionspflichtige Blutungen häufiger als thrombotische Ereignisse auf. Ab einem INR-Wert  $>2,5$  kam es zu vermehrten Blutungen. Durch die Anpassung der Antikoagulation (Vermeidung von Heparin und Verringerung der therapeutischen INR, von 2,0–3,0 auf 1,5–2,0) konnte die Komplikationsrate bezüglich der hämorrhagischen Schlaganfälle und Blutungen bei HeartMate II Patienten reduziert werden. Die Autoren fanden Hinweise darauf, dass sich thrombotische und hämorrhagische Ereignisse mit Warfarin (INR-Zielbereich 1,5–2,5) und Aspirin (81 mg) minimieren lassen (Boyle et al. 2009).

Laut Slaughter et al. (2010) unterscheidet sich die Häufigkeit thrombotischer Ereignisse nicht zwischen Patienten, die überlappend Warfarin und Heparin erhalten und Patienten, die kein Heparin bekommen. Bei den Patienten ohne Heparin treten allerdings Blutungsereignisse seltener auf. In vielen Zentren (z. B. Henry Ford Hospital in Detroit) wurde der Ziel-INR auf 1,8–2,2 gesenkt, ohne dass die thromboembolischen Komplikationen zunahmten. (Slaughter et al. 2010).

Die Study of Reduced Anti-Coagulation/Anti-platelete Therapy in Patients with the HeartMate II LVAS-(TRACE)-Studie stellt die Notwendigkeit einer doppelten Antikoagulation zur Verringerung einer Pumpenthrombose bei HeartMate II Patienten in Frage. In dieser Studie konnte die Behandlung von HeartMate II Patienten mit einem Vitamin-K-Antagonisten (INR-Zielwert 2,3) ohne Thrombozyten-Aggregationshemmer die Inzidenz schwerer Blutungen reduzieren, ohne das Risiko für thromboembolische Ereignisse (z. B. ischämischer Schlaganfall, Pumpenthrombose) zu erhöhen (Katz et al. 2015a, Netuka et al. 2017).

Zudem zeigten erste klinische Erfahrungen mit HeartMate II eine hohe Inzidenz von GI-Blutungen, die teilweise auf das Vorliegen eines erworbenen vWF-Mangels bei LVAD-Patienten mit kontinuierlichem Flow zurückzuführen war (Crow et al. 2009, Uriel et al. 2010). Die aus diesen Ergebnissen abgeleitete Annahme einer geringen

---

Thrombogenität des HeartMate II führte zur Einführung einer reduzierten Antikoagulation zur Verhinderung der Blutungskomplikationen.

Morgan et al. (2014) fanden eine GI-Blutungsinzidenz von 22,1% bei 86 Patienten mit HeartMate II Implantaten. Eine GI-Blutung in der Vorgeschichte wurde als Prädiktor identifiziert. Bei Aggarwal et al. (2012b) traten GI-Blutungen bei 28,8 % von 101 Patienten mit einem HeartMate II auf. Ein erhöhter INR-Wert, Thrombozytopenien und eine GI-Blutung in der Vorgeschichte erwiesen sich als Prädiktoren. Nach Bunte et al. (2013) hat der zuletzt gemessene INR-Wert einen geringen Vorhersagewert für Blutungen. Weiterhin stellten die Autoren einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen INTERMACS-Score und dem Risiko für schwere Blutungen fest.

Die antikoagulative Therapie variiert zwischen verschiedenen Zentren, da eine allgemein akzeptierte Richtlinie fehlt. Der Therapie von Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko bleibt eine Einzelfallentscheidung. Auf der Basis patienten- und gerätebezogener Faktoren muss zwischen dem Risiko einer Blutung und dem Risiko eines thrombotischen Ereignisses abgewogen werden.

Unter einer reduzierten Antikoagulation besteht immer die Gefahr von thromboembolischen Komplikationen. Bei jedem Patienten, der für eine reduzierte Therapie in Frage kommt, sollte das erhöhte Risiko für thromboembolische Komplikationen bedacht werden. Beispielsweise kann eine Pumpenthrombose zu einem hämodynamischen Kollaps führen (Kirklin et al. 2014).

Starling et al. (2014) fanden eine Erhöhung der LVAD-Pumpenthrombosen nach Implantation des HeartMate II-Gerätes, die mit einer abrupten und anhaltenden Zunahme der Serum-LDH-Spiegel assoziiert war. Kirklin et al. (2014) beschrieben ähnliche Daten. Diese Befunde wurden dem INTERMACS berichtet. Beide Artikel identifizierten eine Zunahme dieser Ereignisse beginnend im Jahr 2011 ohne eine spezifische Ursache oder einen einheitlichen Mechanismus detektieren zu können. Kennzeichnend ist lediglich die Entwicklung einer Hämolyse mit einer Zunahme der Serum-LDH-Werte im Vorfeld. Kausale Faktoren, die auf Behandlungsmöglichkeiten für die Pumpthrombose schließen lassen, fehlen.

Soltani et al. (2014) und Starling et al. (2014) fanden ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Pumpthrombosen bei HeartMate II Patienten nach 2011. Allerdings schlossen

sie aufgrund ähnlicher INR-Werte vor und nach der Einführung der Gelatine-versiegelten Oberflächen eine reduzierte Antikoagulation als Ursache der erhöhten Pumpenthrombose aus. Auch in der vorliegenden Arbeit veränderten sich die INR-Werte nicht signifikant. Allerdings blieb eine Pumpenthrombose ein Einzelfall.

Es wurde vermutet, dass mit Gelatine-versiegelte Oberflächen der Ein- und Ausflusskanülen der HeartMate II LVAD durch Aktivierung der Koagulation mit einer anschließenden Erhöhung der Fibrinkonzentration im Blut zu einer Zunahme thromboembolischer Komplikationen führen. Allerdings ist bei vielen Patienten mit LVAD-Implantation aufgrund der langjährigen Herzinsuffizienz bei starker Stauung die Nieren- und Leberfunktion beeinträchtigt. Daher zeigen viele LVAD-Patienten ein kompromittiertes Koagulationssystem (Baumann Kreuziger et al. 2015).

Einige Autoren führen niedrige Thromboembolie-Raten auf die Verwendung einer strukturierten Blutkontaktfläche und die daraus folgende Entwicklung einer "kompensierten Koagulopathie" zurück (Slater et al. 1996, Spanier et al. 1999).

Sundareswaran und Farrar (2014) fanden bei 2881 HeartMate II Patienten – 1905 mit versiegelten Implantaten und 976 mit nicht versiegelten Implantaten – keinen Unterschied in der Inzidenz von Pumpenthrombosen. In der vorliegenden Studie kam es auch nur zu einer einzigen Pumpenthrombose in der Gruppe I (ohne Gelatine-Beschichtung).

Die erhöhten Thromboembolie-Raten in manchen Studien hängen möglicherweise mit den reduzierten INR-Zielwerten zusammen, da HeartMate II Implantate lange als wenig thrombogen galten (Slaughter et al. 2009, Starling et al. 2011). Auch in anderen Zentren konnte die hohe Thromboserate nicht bestätigt werden. Schmitto et al. (2014) wiesen zwischen 2004 und 2013 bei drei (2,2%) von insgesamt 134 Patienten nach einer HeartMate II Implantation eine thromboembolische Komplikation nach. Gregorovic et al. (2014) fanden sogar eine Verringerung der thromboembolischen Komplikationen.

Die Thrombusbildung ist ein komplexer und multifaktorieller Prozess, der nicht nur von der Blutkontaktfläche des Gerätes beeinflusst wird, sondern von verschiedenen pumpen (z. B. erzeugte Strömung, Leitungen, Ventile) und patientenassoziierten (z. B. Koagulationszustand) Faktoren.

Die 1-Jahres-Ergebnisse der TRACE-Studie zeigen, dass die Reduktion der antithrombotischen Therapien als Reaktion auf Blutungen bei HeartMate II-Patienten mit einem höheren Risiko für Thrombosen einhergehen kann (Katz et al. 2005a). Hoefler et al. (2014) identifizierten allerdings in ihrer unizentrischen Studie mit 134 Implantationen des HeartMate II (von 2004 bis 2013) nur drei Patienten mit bestätigter Thrombose (2,2%). Sie vermuteten daher eine unzureichende Antikoagulation in der TRACE-Studie und führten den Anstieg der Thromboseraten auf die in der TRACE-Studie beschriebenen Änderungen der Antikoagulationsprotokolle zurück.

Stulak und Maltais (2014) fanden bei 516 Patienten aus drei Zentren, bei denen zwischen 2006 und 2013 ein HeartMate II implantiert wurde, einen Anstieg der Rate der Pumpenthrombosen zwischen 2009 und 2012, gefolgt von einem Rückgang ab 2013.

Hanke et al. (2017) beobachteten zwischen 2004 und 2010 eine relativ geringe Inzidenz von Pumpthrombosen [7,5% (0,0296 Ereignisse pro Patientenjahr)]. Als mögliche Ursachen kommen eine niedrige Antikoagulationsintensität, eine reduzierte Pumpgeschwindigkeit sowie eine verbesserte chirurgische Implantationstechnik in Frage.

Nassif et al. (2016) analysierten 11.000 ambulant erhobene INR-Werten von 249 ambulanten Patienten. Thrombotische Ereignisse (Pumpenthrombose und ischämischer Schlaganfall) waren bei Patienten mit INR-Werten  $<1,5$  am wahrscheinlichsten (0,40 thrombotische Ereignisse pro Patientenjahr). Aber auch Patienten mit INR-Werten von 1,5–1,99 zeigten hohe Raten (0,16 thrombotische Ereignisse pro Patientenjahr).

In der Prevent-Studie hatte eine aggressive Gerinnungsstrategie, die postoperativ ein Bridging mit Heparin einschloss, einen positiven Effekt auf das frühe Auftreten von Pumpenthrombosen, ohne mit einem erhöhten Reoperationsrisiko aufgrund von Blutungen einherzugehen (Maltais et al. 2017).

Letztendlich bleibt die Ursache der in einigen Studien dokumentierten erhöhten Thromboserate jedoch ungeklärt.

## 4.2 Weitere Outcome-Parameter

### Notwendigkeit von Bluttransfusionen

Gregorovic et al. (2014) konnten zeigen, dass die Verwendung von versiegelten Grafts in HeartMate II Implantaten zu einer signifikanten Abnahme der Bluttransfusion, zu einem langsameren Anstieg der LDH-Werte, einer kürzeren Beatmungsdauer und einem kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation führte. Darüber hinaus gab es – vermutlich aufgrund der erhöhten Biokompatibilität und eines verbesserten Blutflusses – einen Trend zu einer verminderten Inzidenz von Schlaganfällen.

Anders als bei Gregoric et al. (2014) konnte in der vorliegenden Studie keine Abnahme der Bluttransfusion in der Gruppe mit den versiegelten Implantatoberflächen beobachtet werden. Vielmehr benötigten diese Patienten zu allen Messzeitpunkten signifikant mehr Thrombozyten-Konzentrate. Dieser Unterschied muss nicht zwangsläufig aus der Veränderung der Oberflächenbeschichtung der Ein- und Ausflussgrafts des HeartMate II resultieren. Mögliche weitere Einflussfaktoren sind der Gerinnungsstatus bzw. der präoperative Zustand (z. B. Verwachsungen) der Patienten, die Operationstechnik und die postoperative Thrombozyten-Konzentrat-Therapie in Abhängigkeit von der Einschätzung des behandelnden Arztes.

In der vorliegenden Studie bestand kein Zusammenhang zwischen der Bluttransfusion und der Mortalität. Laut Schaffer et al. (2011) haben HeartMate II Patienten mit einer intraoperativen Bluttransfusion eine geringere 30 Tages- und 1-Jahres-Überlebensrate. Auch John et al. (2010) beobachteten bei HeartMate II-Patienten, die mehr als zwei Einheiten an Bluttransfusionen erhielten, ein schlechteres 1-Jahres-Überleben.

Bluttransfusionen wurden auch mit einem erhöhten Infektionsrisiko, einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer und einer rechtsventrikulären Dysfunktion assoziiert (Kavarana et al. 2002, Murphy et al. 2007, Eckman & John 2012).

Haglund et al. (2014) konnten nachweisen, dass eine Sternotomie in der Vorgeschichte und eine längere Dauer des kardiopulmonalen Bypasses bei HM II

Patienten unabhängig voneinander mit einem erhöhten Bedarf an Bluttransfusionen assoziiert waren.

Die Studien belegen, dass moderne Strategien zur Verringerung der Bluttransfusion dazu beitragen, die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

### **Operationsdauer**

Bei Gregoric et al. (2014) zeigten Patienten mit versiegelten Implantaten eine tendenziell kürzere Operationsdauer. In der vorliegenden Studie bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (244 min Gruppe I vs. 188 min Gruppe II). Die verkürzte Operationsdauer unter Verwendung eines HeartMate II mit versiegelten Ein- und Ausflusskanüle kann dazu beitragen, die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen und Nebenwirkungen zu verringern.

### **Zerebrale Ischämien**

Bezüglich der zerebralen Ischämien fanden Gregoric et al. (2014) eine nicht signifikante Reduktion bei Patienten mit versiegelten Implantaten. Diesen Befund führten die Autoren auf eine erhöhte Biokompatibilität der Oberflächen, einen verbesserten Blutfluss und dem Fehlen einer nicht-standardisierten Abdichtung der nicht versiegelten Implantate zurück. Auch in der vorliegenden Studie traten keine thromboembolischen Komplikationen und damit zerebralen Ischämien auf; dieser Befund galt jedoch sowohl für Patienten mit nicht-versiegelten Implantaten als auch für Patienten mit versiegelten Implantaten. Wie schon mehrfach erwähnt, wurden in die vorliegende Studie wie auch bei Gregory et al. (2014) keine Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Vorgeschichte eingeschlossen.

In der Literatur ist die Inzidenz von zerebralen Ischämien bei HeartMate II Patienten mit nicht versiegelten Implantaten trotz enormer Fortschritte in der LVAD-Technologie weiterhin beachtlich (Pagani et al. 2009, Starling et al. 2011, Park et al. 2012, Acharya et al. 2017). In Tabelle 9 ist ein Vergleich der Inzidenzen zerebraler Ischämien bei HeartMate II Implantation in verschiedenen Studien dargestellt (s. Tab. 9).

**Tabelle 9:** Häufigkeit des Schlaganfalls mit kontinuierlicher LVAD-Therapie im zeitlichen Verlauf in klinischen Studien und Beobachtungsstudien; übersetzt nach (DeVore & Stewart, 2017, S. 713)

Name der Studie	Studienzeitraum (Jahre)	Patientenzahl (n)	Therapiestrategie	LVADs	Schlaganfallrate in Schlaganfälle pro Patientenjahr
HeartMate II DT trial	2005-2007	134	DT	HeartMate II	0.13
HeartMate II BTT trial and continued-access protocol	2005-2008	281	BTT	HeartMate II	0.14
HeartMate II DT trial continued-access protocol	2007-2009	281	DT	HeartMate II	0.08
ADVANCE trial and continued-access protocol	2008-2011	332	BTT	HeartWare VAD	0.18
ENDURANCE trial	2010-2012	445	DT	296 HeartWare VAD 149 HeartMate II	0.29 0.09
ROADMAP 2-Jahres-Ergebnisse	2011-2013	94	DT	HeartMate II	0.09
INTERMACS analysis	2012-2015	7112	BTT + DT	HeartWare VAD and HeartMate	0.12

Name der Studie	Studienzeitraum (Jahre)	Patientenzahl (n)	Therapiestrategie	LVADs	Schlaganfallrate in Schlaganfälle pro Patientenjahr
				e II	
ENDURANCE supplemental trial	2013-2015	465	DT	308 HeartWare VAD 157 HeartMate II	16,9% nach 12 Monaten 14,6% nach 12 Monaten
MOMENTUM 3	2014-2015	289	BTT + DT	151 HeartMate 3 138 HeartMate II	7,9% nach 6 Monaten 10,9% nach 6 Monaten

In einer von Harvey et al. (2015) untersuchten Population betrug die Inzidenz eines ischämischen Schlaganfalls nach Implantation eines HeartMate II Implantats als BTT oder DT 0,064–0,082 Ereignisse pro Patientenjahr.

In einer anderen Studie hatten Patienten mit einem zerebralen Insult in der Vorgeschichte ein doppelt so hohes Sterberisiko wie Patienten ohne eine derartige Vorbelastung. Zum Zeitpunkt des ischämischen Insultes war der mittlere INR-Wert subtherapeutisch (1,5–2), so dass der INR-Wert als Prädiktor für thromboembolische Komplikationen in Frage kommt (Morgan et al. 2014).

Hanke et al. (2017) untersuchten eine Kohorte von 89 Patienten nach HeartMate II Implantation in einem Zeitraum von fünf Jahren. Zwölf Patienten erlitten einen Schlaganfall (14%; 0,1939 Ereignisse pro Patientenjahr). Der durchschnittliche Zeitpunkt des Schlaganfalls betrug 563 Tage nach der LVAD-Implantation (maximal 1605 Tage und minimal 3 Tage). Von den beobachteten Schlaganfällen wurden jeweils sechs als ischämisch und hämorrhagisch klassifiziert.

In der vorliegenden Studie erlitten zwei Patienten (2/40 = 5%) innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 2 Jahren einen Schlaganfall. Damit liegt die Inzidenz unterhalb der in der Literatur genannten Werte.

## **Infektionen**

Wooster et al. stellten in ihrer Studie aus dem Jahr 1985 einen Zusammenhang zwischen der Infektionsrate und einer erhöhten Thromboembolie-Rate her. Dieser Theorie zur Folge hätte es in der vorliegenden Arbeit in der Gruppe I mit 3 septischen Ereignissen eher zu einer Thromboembolie kommen müssen, als in Gruppe II. Dies war jedoch nicht der Fall. Laut Aggarwal et al. (2012a) ist das Auftreten einer Infektion nach HeartMate II LVAD-Implantation mit einem achtfachen Anstieg der zerebrovaskulären Ereignisse vergesellschaftet. Auch Whitson et al. (2014) belegte den Zusammenhang zerebrovaskulärer Komplikationen mit einer vorangegangenen Infektion. Auch diese These konnte durch die Resultate der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

## **Sterberaten**

In der vorliegenden Studie verstarben während des postoperativen Untersuchungszeitraumes von einem Jahr insgesamt 8/40 Patienten. Das entspricht einer Sterberate von 20% oder anders ausgedrückt einer 1-Jahres-Überlebensrate von 80%. Diese Resultate sind mit denen aus der Literatur vergleichbar.

In einem Review der Autoren Tozzi & Hullin (2016) wurden die versicherungsmathematischen Überlebensraten von DT-Patienten aus der Schweiz analysiert. Das Überleben betrug 75% nach 1 Jahr und 62% nach 2 Jahren, mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität (Tozzi & Hullin, 2016).

Neyt et al. (2014) weisen in ihrer systematischen Literaturrecherche darauf hin, dass der Überlebensgewinn mit Continuous-Flow-LVADs generell viel höher als mit pulsatilen LVADs ist. Während der Überlebensgewinn von pulsatilen LVADs in der Studie von Clegg et al. noch nur 6,8 Monate pro Person betrug (Clegg, Scott, & Loveman, 2005), sind es in Studien zur Auswertung von Continuous-Flow-LVADs durchschnittlich drei oder mehr Jahre (Neyt, Van den Bruel, Smit, De Jonge, & Vlayen, 2014). Allerdings gibt es große Unterschiede in den Angaben hinsichtlich des Überlebens innerhalb des Untersuchungszeitraumes in Abhängigkeit davon, wie der Überlebensgewinn gemessen wird. Rogers et al. (2012) beispielsweise extrapolierten das Überleben über 24 Monate hinaus, basierend auf einer exponentiellen Überlebenskurve unter Verwendung der konstanten Gefahrenrate, die innerhalb von 24 Monaten beobachtet wurde (Rogers, Bostic, & Tong, 2012). Im Gegensatz dazu

nutzten Neyt et al. (2013) die monatliche Mortalität im zweiten Jahr für Hochrechnungszwecke. Der Grund für letzteres ist, dass die Sterblichkeit sehr unterschiedlich ist, wenn man das 30-tägige, 1-jährige und 2-jährige Überleben nach einer LVAD-Implantation im kontinuierlichen Fluss vergleicht: 10,1% 30-tägige Mortalität (1,15) und 32% und 42% Mortalität nach einem bzw. zwei Jahren (Slaughter, Rogers, & Milano, 2009). Diese Zahlen zeigen, dass der erste postoperative Monat und das erste Jahr sehr kritisch und die größte Hürde für LVAD-Patienten darstellt (Neyt, Van den Bruel, Smit, De Jonge, & Vlayen, 2014).

In der vorliegenden Studie trifft diese Beobachtung auf die Patienten der ersten Gruppe zu. Von den Studienteilnehmern der zweiten Gruppe verstarb niemand innerhalb dieser Zeitspanne.

Eine Sepsis war in unserer Datenanalyse mit einem Anteil von 50% an den gesamten Gründen für das Ableben die führende Todesursache. Dieses Ergebnis hinsichtlich des vermehrten Auftretens von Infektionen wird durch eine aktuelle multizentrische Untersuchung von Tattevin et al. (2019) aus Frankreich gestützt. Im Rahmen der ASSIST-ICD-Studie wurden das Auftreten und die Merkmale, Risikofaktoren und Prognosen von LVAD-assoziierten Infektionen an insgesamt 19 Zentren identifiziert und analysiert. Das Hauptergebnis war das Auftreten einer LVAD-assoziierten Infektion (Driveline-Infektion, Tascheninfektion oder Pumpen-/Kanüleninfektion) während der Nachsorge. Von den 652 teilnehmenden Patienten präsentierten 201 (30,1%) insgesamt 248 LVAD-Infektionen, die 6,5 Monate nach der Implantation diagnostiziert wurden, darunter 171 (26,2%), 51 (7,8%) und 26 (4,0%) perkutane Antriebsstranginfektion, Tascheninfektion oder Pumpen-/Kanüleninfektionen. Patienten mit Infektionen waren 58,7 Jahre alt und hatten HeartMate II (82,1%) oder HeartWare (13,4%) Geräte erhalten. Die meisten Patienten (62%) hatten vor der LVAD implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) und 104 (16,0%) hatten nach der LVAD-Operation eine ICD-Implantation, Extraktion oder einen Ersatz. Die wichtigsten unter den 248 Infektionen gefundenen Krankheitserreger waren *Staphylococcus aureus* ( $n = 113$ ; 45,4%), *Enterobacteriaceae* ( $n = 61$ ; 24,6%), *Pseudomonas aeruginosa* ( $n = 34$ ; 13,7%), Koagulase-negative Staphylokokken ( $n = 13$ ; 5,2%) und *Candida*-Arten ( $n = 13$ ; 5,2%). In der multivariablen Analyse waren HeartMate II (Subhazard Ratio, 1,56; 95% CI, 1,03 bis 2,36;  $p = .031$ ) und ICD-bezogene Verfahren nach LVAD

(Subhazard Ratio, 1,43; 95% CI, 1,03-1,98;  $p = .031$ ) signifikant mit LVAD-Infektionen verbunden. Infektionen hatten jedoch in der ASSIST-ICD-Studie im Gegensatz zu der vorliegenden Studie keine negativen Auswirkungen auf das Überleben (Tattevin, et al., 2019).

Netuka et al. (2017) aus Tschechien ermittelten für ihr Patientengut Blutungen als häufigste Komplikation. Als Grund vermuteten sie die antithrombotische Therapie von HeartMate II (HMII)-Patienten. Diese beinhaltete bisher die Verwendung eines Gerinnungshemmers und eines Thrombozytenhemmers.

Die zweijährige Analyse der europäischen TRACE-Beobachtungsstudie legt jedoch nahe, dass die Behandlung von HMII-Patienten mit einem Vitamin-K-Antagonisten mit einem international normierten Zielwert von 2,3 ohne Antiplättchentherapie dazu beitragen kann, die Häufigkeit schwerer Blutungen zu reduzieren, ohne das Risiko thromboembolischer Ereignisse, einschließlich ischämischen Schlaganfalls und Pumpthrombose, zu erhöhen (Netuka et al. 2017)

Cho et al. (2017) aus den USA identifizierten den ischämischen Schlaganfall und intrakranielle Blutungen nach der Platzierung des LVAD als Hauptursachen für die Morbidität der Patienten. Daher führten sie von Januar 2007 bis Juni 2016 eine umfangreiche systematische Literaturrecherche zu dieser Problematik durch. Ischämische Schlaganfälle und/oder die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen (Ereignisse pro Patientenjahr) und damit verbundene Sterblichkeitsraten wurden für jeden LVAD-Gerätetyp abstrahiert. Von 735 untersuchten Studien erfüllten 48 (11.310 Patienten) die Einschlusskriterien. Die mediane Dauer der Geräteunterstützung betrug 112 Tage (insgesamt 13.723 Patientenjahre). Insgesamt traten ischämische Schlaganfälle oder intrakranielle Blutungen bei 9,8% auf (1110 Personen und 0,08 Ereignisse pro Patientenjahr [EPPY]). Ischämische Schlaganfälle traten in einem Median von 6,0% oder 0,06 EPPY (Bereich 0-16% oder 0-0,21 EPPY) der HMII-Patienten gegenüber 7,5% oder 0,09 EPPY (Bereich 4-17,1% oder 0,01-0,94 EPPY) der HeartWare-Patienten auf. Intrakranielle Blutungen traten in einem Median von 3,0% oder 0,04 EPPY (Bereich 0-13,5% oder 0-0,13 EPPY) von HMII und 8,0% oder 0,08 EPPY (Bereich 3-23% oder 0,01-0,56 EPPY) von HeartWare-Patienten auf. Die mittlere Sterblichkeitsrate für LVAD-assoziierte ischämische Schlaganfälle betrug 31% (HMII: 33%, [Bereich 2,4-75%]) und HeartWare: 11,5% [Bereich 3,9-40%]), und die mittlere Sterblichkeitsrate nach

---

intrakraniellen Blutungen betrug 71% (HMII: 75%, [Bereich 3,9-100%] und HeartWare: 44%, [Bereich 3,1-88%] (Cho, Moazami & Frontera, 2017).

### **4.3 Limitationen der Studie**

Die vorliegende retrospektive Datenanalyse stützt sich auf die Untersuchungsergebnisse von 40 Patienten. Diese Größe der Patientenkohorte ist aus statistischer Sicht nicht groß genug, um allgemeingültige Resultate ableiten zu können. Vor diesem Hintergrund müssen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit großer Vorsicht interpretiert werden. Speziell bei den Patienten, die innerhalb des Studienzeitraumes von 1 Jahr verstorben sind, handelt es sich in absoluten Werten um lediglich 8 Individuen

Die Patienten wurden konsekutiv aufgenommen und in die Studie inkludiert. Allerdings rekrutierten sich die Studienteilnehmer der Gruppe I ausschließlich aus den Jahren 2008 bis 2010 die Teilnehmer der Gruppe II aus den Jahren 2011 bis 2012. Die Patienten der Jahre 2011 bis 2012 profitierten möglicherweise aus dem allgemeinen medizinischen Fortschritt der Therapie von Begleiterkrankungen und/oder der Infektionsprophylaxe in stationären Einrichtungen.

Obwohl die Daten unizentrisch erhoben wurden und das therapeutische Vorgehen standardisiert war, wurden die HeartMate IISysteme von unterschiedlichen Operateuren implantiert. Somit können theoretisch unterschiedliche Lernkurven der Chirurgen einen Einfluss auf das Outcome der Implantationen genommen haben.

Ein primärer Endpunkt der vorliegenden Studie war der Vergleich der Inzidenz von postoperativen Blutungen und Thrombosen bei Verwendung von HeartMate II ohne (Gruppe I) und mit (Gruppe II) versiegelten Ein- und Ausflusskanülen. Allerdings wurde bei keinem Patienten ein thromboembolisches Ereignis dokumentiert. Es kam lediglich bei einem einzigen Patienten der Gruppe II zu einer Pumpenthrombose.

### **4.4 Zusammenfassung**

Die Arbeitshypothese lautete, dass eine Versiegelung der Ein- und Ausflussgrafts nach einer HeartMate II Implantation die Inzidenz von postoperativen Blutungen und Thrombosen verringern würde. Diese Hypothese muss zurückgewiesen werden. Die

Inzidenz postoperativer behandlungsbedürftiger Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar. Thrombosen wurden bei keinem Patienten beobachtet.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich folgende Aussagen ableiten:

- Die mittlere Operationsdauer für die Implantation war in Gruppe I signifikant länger als in Gruppe II ( $243,8 \pm 63,5$  Minuten vs.  $188,1 \pm 43,2$  Minuten,  $p = 0,002$ ). Der Verzicht auf das intraoperative Preclotting unter Verwendung eines HeartMate II mit versiegelten Ein- und Ausflusskanülen könnte dazu beitragen, die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen und Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit verlängerten Operationszeiten stehen, zu verringern.
- Die Zahl der transfundierten Blutpräparate unterschied sich nicht signifikant (PRBC:  $1,60 \pm 1,67$  Einheiten vs.  $1,10 \pm 1,29$  Einheiten,  $p = 0,16$ , FFP:  $5,95 \pm 3,3$  Einheiten vs.  $4,50 \pm 2,4$  Einheiten,  $p = 0,09$ ) zwischen den Gruppen.
- Den Patienten in Gruppe I wurden jedoch signifikant weniger Plättchen ( $0,25$  Einheiten vs.  $0,90$  Einheiten;  $p = 0,003$ ) als den Patienten in Gruppe II transfundiert.
- In beiden Gruppen benötigten drei Patienten einen erneuten operativen Eingriff zur Behandlung von Blutungskomplikationen in der perioperativen Phase.
- Die Parameter zur Beurteilung der postoperativen Morbidität (Fördermenge der Thoraxdrainage, LDH-Wert, Beatmungsdauer, postoperative intensivstationäre Aufenthaltsdauer, Dauer des stationären Aufenthalts) unterschieden sich nicht signifikant.
- In beiden Gruppen traten jeweils 4 Todesfälle auf. Die führende Todesursache in Gruppe I war eine Sepsis ( $n=3$ ).

In der vorliegenden Untersuchung konnten kaum Auswirkungen auf das klinische Outcome in Abhängigkeit von einer Gelatine-Beschichtung der Ein- und Ausflussgrafts des HeartMate II LVAD nachgewiesen werden. Der wesentliche Vorteil der Verwendung der Gelatine-versiegelten Gefäßprothese lag in der Verkürzung der Operationsdauer von 4 auf 3 Stunden. Bis auf einen signifikant höheren Verbrauch an Thrombozyten-Konzentraten zeigten die Gelatine-versiegelten Oberflächen keinen Nachteil bezüglich der operativen und postoperativen Parameter. Daher sollte die Gelatine-Beschichtung der Ein- und Ausflussgrafts beibehalten werden.

## 5 Literaturverzeichnis

- Acharya D, Loyaga-Rendon R, Morgan CJ, Sands KA, Pamboukian SV, Rajapreyar I, Holman WL, Kirklin JK, Tallaj JA . INTERMACS Analysis of Stroke During Support With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices: Risk Factors and Outcomes. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(10):703-11.
- Adams KF, Jr. New epidemiologic perspectives concerning mild-to-moderate heart failure. *Am J Med.* 2001; 110 Suppl 7A:6S-13S.
- Aggarwal A, Gupta A, Kumar S, Baumblatt JA, Pauwaa S, Gallagher C, Treitman A, Pappas P, Tatooles A, Bhat G. Are blood stream infections associated with an increased risk of hemorrhagic stroke in patients with a left ventricular assist device? *ASAIO J.* 2012a; 58(5):509-13.
- Aggarwal A, Pant R, Kumar S, Sharma P, Gallagher C, Tatooles AJ, Pappas PS, Bhat G. Incidence and management of gastrointestinal bleeding with continuous flow assist devices. *Ann Thorac Surg.* 2012b;93(5):1534-40.
- AWMF. (2017). DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE (STAND 2009) NVL Chronische Herzinsuffizienz, 2. Auflage, 2017. Version 3. Abgerufen am 07. Juni 2019 von <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/kapitel-1>.
- Baumann Kreuziger LM, Kim B, Wieselthaler GM. Antithrombotic therapy for left ventricular assist devices in adults: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(6):946-55.
- Benk, C. (2015). LVAD – Teil 2; Implantierbare Axialpumpensysteme zur Linksherzunterstützung. Abgerufen am 09. Juni 2019 von [https://www.herzzentrum.de/fileadmin/mediapool/02\\_herz-und-gefaesschirurgie/sonstige/7\\_LVAD\\_Axialpumpen\\_2015\\_06.pdf](https://www.herzzentrum.de/fileadmin/mediapool/02_herz-und-gefaesschirurgie/sonstige/7_LVAD_Axialpumpen_2015_06.pdf).
- Bethea MC, Reemtsma K. Graft hemostasis: an alternative to preclotting. *Ann Thorac Surg.* 1979; 27(4):374
- Blanche C, Blanche DA, Kearney B, Sandhu M, Czer LS, Kamlot A, Hickey A, Trento A. Heart transplantation in patients seventy years of age and older: A comparative analysis of outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(3):532-41.
- Boeken U, *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung*, Springer-Verlag, 2017
- Boyle AJ, Russell SD, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Moazami N, Pagani FD, Frazier OH, Heatley G, Farrar DJ, John R. Low thromboembolism and pump thrombosis with the HeartMate II left ventricular assist device: analysis of outpatient anti-coagulation. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(9):881-7.
- Bunte MC, Blackstone EH, Thuita L, Fowler J, Joseph L, Ozaki A, Starling RC, Smedira NG, Mountis MM. Major bleeding during HeartMate II support. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(23):2188-96.

- Butler, J., Howser, R., Portner, P. & Pierson, R. Body mass index and outcomes after left ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg.* 2005; (79):66-73.
- Byrom MJ, Ng MK, Bannon PG. Biomchanics and biocompatibility of the perfect conduit – can we build one? *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2(4):435-43.
- Chinn, R., Dembitsky, W. & Eaton, L. Multicenter experience: prevention and management of left ventricular assist device infections. *ASAIO J.* 2005; (51):461-470.
- Cho, S., Moazami, N. & Frontera, J. Stroke and Intracranial Hemorrhage in HeartMate II and HeartWare Left Ventricular Assist Devices: A Systematic Review. *Neurocrit Care.* 2017; 27(1):17-25.
- Clegg, A., Scott, D. & Loveman, E. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2017; (9):1-132.
- Cooley DA, Romagnoli A, Milam JD, Bossart MI. A method of preparing woven Dacron aortic grafts to prevent interstitial hemorrhage. *Cardiovasc Dis.* 1981;8(1):48-52.
- Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, Toninato C, Missov E, Pritzker M, Martin C, Garry D, Thomas W, Joyce L. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 137(1):208-15.
- Crow S, Chen D, Milano C, Thomas W, Joyce L, Piacentino V 3rd, Sharma R, Wu J, Arepally G, Bowles D, Rogers J, Villamizar-Ortiz N. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90(4):1263-9; discussion 9.
- DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol.* 1971; 27(1):3-11.
- DeBakey ME. The odyssey of the artificial heart. *Artif Organs.* 2000; 24(6):405-11.
- Debus, E., Dietz, U., Franke, S. & Larena-Avellaneda, A. *Nahtund Anastomosentechniken in der Gefäßchirurgie.* CD-ROM, 2. Auflage. 2005; Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- DEGAM. (2012). Schlaganfall; DEGAM-Leitlinie Nr. 8. Abgerufen am 07. Juni 2019 von [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-011I\\_S3\\_Schlaganfall\\_2012-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011I_S3_Schlaganfall_2012-abgelaufen.pdf).
- Demers P, Moffatt S, Oyer PE, Hunt SA, Reitz BA, Robbins RC. Long-term results of heart transplantation in patients older than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126(1):224-31.

- Demirozu, Z., Radovancevic, R., Hochman, L., Gregoric, I., Letsou, G., Kar, B. & Bogaev, R. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*, 2001; 30(8):84.
- Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP, Loogen F, Reale A. The definition of heart failure. *Eur Heart J*. 1983; 4(7):445-8.
- Deutsche Stiftung Organtransplantation. Organspende und Transplantation in Deutschland. 2013; Frankfurt a. M.: Lindner & Steffen GmbH.
- DeVore, A. & Stewart, G. The Risk of Stroke on Left Ventricular Assist Device Support; Steady Gains or Stalled Progress? *Heart Failure* 2017; 5(10):712-14.
- DGTHG. (2019). Herztransplantationen in Deutschland erfolgreich; aber noch zu selten. Abgerufen am 11. Juni 2019 von <https://www.internisten-im-netz.de/aktuelle-meldungen/aktuell/herztransplantationen-in-deutschland-erfolgreich-aber-noch-zu-selten.html>.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömber A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(10):933-89.
- Dickstein, K. Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *European Heart Journal*, 2010; (31):2677-2687.
- Drury JK, Ashton TR, Cunningham JD, Maini R, Pollock JG. Experimental and clinical experience with a gelatin impregnated Dacron prosthesis. *Ann Vasc Surg*. 1987; 1(5):542-7.
- Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J, Diez J, Drexler H, Ferrari R, van Gilst W, Hansson L, Hornig B, Husain A, Johnston C, Lazar H, Lonn E, Lüscher T, Mancini J, Mimran A, Pepine C, Rabelink T, Remme W, Ruilope L, Ruzicke M, Schunkert H, Swedberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol*. 2001; 88(9A):1L-20L.
- Eckman PM, John R. Bleeding and thrombosis in patients with continuous-flow ventricular assist devices. *Circulation*. 2012; 125(24):3038-47.
- El-Banayosy A, Deng M, Loisançe DY, Vetter H, Gronda E, Loebe M, Vigano M. The European experience of Novacor left ventricular assist (LVAS) therapy as a bridge to transplant: a retrospective multi-centre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 15(6):835-41.

- Frumkin, A. Entwicklung des Von-Willebrand-Syndroms und sein Einfluss auf Blutungskomplikationen bei Patienten mit verschiedenen nicht pulsatilen linksventrikulären Kreislaufunterstützungssystemen. 2014; Berlin: Medizinische Fakultät der Charite.
- Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, Benk C, Berchtold-Herz M, Schlensak C, Budde U, Zieger B. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33(4):679-84.
- Goldstein DJ, John R, Salerno C, Silvestry S, Moazami N, Horstmanshof D, Adamson R, Boyle A, Zucker M, Rogers J, Russel S, Long J, Pagani F, Jorde U. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32(7):667-70.
- Graham TR, Dasse K, Coumbe A, Salih V, Marrinan MT, Frazier OH, Lewis CT. Neointimal development on textured biomaterial surfaces during clinical use of an implantable left ventricular assist device. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1990; 4:182–90.
- Greinacher, A. Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Dtsch Arztebl*, 2003; 100(34-35): A-2220/B-1850/C-1753.
- Gregoric ID, Radovancevic R, Patel M, Fenik Y, Cohn WE, Frazier OH. Use of sealed grafts in the HeartMate II left ventricular assist device inflow and outflow conduits. *ASAIO J.* 2014; 60(3):300-3.
- Gurvits, G., & Fradkov, E. Bleeding with the artificial heart: Gastrointestinal hemorrhage in CF-LVAD patients. *World J Gastroenterol.* 2017; 14; 23(22): 3945–3953.
- Haglund NA, Davis ME, Tricarico NM, Ahmad RM, DiSalvo TG, Keebler ME, Schlendorf KH, Wigger MA, Stulak JM, Maltais S. Perioperative blood product use: a comparison between HeartWare and HeartMate II devices. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98(3):842-9.
- Hanke JS, Rojas SV, Mahr C, Schmidt AF, Zoch A, Dogan G, Feldmann C, Deniz E, Molitoris U, Bara C, Strüber M, Haverich A, Schmitto JD. Five-year results of patients supported by HeartMate II: outcomes and adverse events. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017.
- Harvey L, Holley C, Roy SS, Eckman P, Cogswell R, Liao K, John R . Stroke After Left Ventricular Assist Device Implantation: Outcomes in the Continuous-Flow Era. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100(2):535-41.
- Hetzer R, Muller JH, Weng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging-to-recovery. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71(3 Suppl):S109-13; discussion S14-5.
- Hetzer R, Dandel M, Knosalla C. Left ventricular assist devices and drug therapy in heart failure. *N Engl J Med.* 2007; 356(8):869-70; author reply 71-2.

- Hoefler D, Velik-Salchner C, Antretter H. Increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1463-1466
- Holman WL, Kormos RL, Naftel DC, Miller MA, Pagani FD, Blume E, Cleeton T, Koenig SC, Edwards L, Kirklin JK . Predictors of death and transplant in patients with a mechanical circulatory support device: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(1):44-50.
- Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz. *Z Kardiol*. 2005; 94:488-509.
- Jensen N, Lindblad B, Dougan P, Bergqvist D. Collagen and gelatin-impregnated vascular grafts--is their thrombogenicity enhanced? An experimental study. *Vasa*. 1992; 21(4):365-8.
- 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. *Ann Thorac Surg*. 2008a; 86(4):1227-34; discussion 34-5.
- John R, Kamdar F, Liao K, Colvin-Adams M, Miller L, Joyce L, Boyle A. Low thromboembolic risk for patients with the Heartmate II left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008b; 136(5):1318-23.
- John R, Pagani FD, Naka Y, Boyle A, Conte JV, Russell SD, Klodell CT, Milano CA, Rogers JF, Farrar DJ, Frazier OH. Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: impact of duration of left ventricular assist device support and other variables. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(1):174-81.
- Kaczmarek I, Bigdeli AK. Herztransplantation und Lungentransplantation; DBI (Der Bayerische Internist). 2009; 29(5):214-221).
- Kao A, Allen MT, Jessup M. Do older heart transplant recipients have a normal quality of life; ISHLT report 2002 (11)
- Kato TS, Schulze PC, Yang J, Chan E, Shahzad K, Takayama H, Uriel N, Jorde U, Farr M, Naka Y, Mancini D. Pre-operative and post-operative risk factors associated with neurologic complications in patients with advanced heart failure supported by a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31(1):1-8.
- Katz JN, Adamson RM, John R, Tatroles A, Sundareswaran K, Kallel F, Farrar DJ, Jorde UP. Safety of reduced anti-thrombotic strategies in HeartMate II patients: A one-year analysis of the US-TRACE Study. *J Heart Lung Transplant*. 2015a; 34(12):1542-8.
- Katz MR, Dickinson MG, Raval NY, Slater JP, Dean DA, Zeevi GR, Horn EM, Salemi A. Outcomes of patients implanted with a left ventricular assist device at nontransplant mechanical circulatory support centers. *Am J Cardiol*. 2015b; 115(9):1254-9.

- Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, Catanese KA, Flannery M, Oz MC, NAKA Y. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(3):745-50.
- Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, Young JB. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144(3):584-603; discussion 597-8.
- Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32(2):141-56.
- Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Pagani FD, Myers SL, Stevenson LW, Acker MA, Goldstein DL, Silvestry SC, Milano CA, Baldwin JT, Pinney S, Eduardo Rame J, Miller MA. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33(1):12-22.
- Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34(12):1495-504.
- Klovaite J, Gustafsson F, Mortensen SA, Sander K, Nielsen LB. Severely impaired von Willebrand factor-dependent platelet aggregation in patients with a continuous-flow left ventricular assist device (HeartMate II). *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(23):2162-7.
- Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Schweiger M, Kukucka M, Huebler M, Hennig E, Hetzer R.. Biventricular circulatory support with two miniaturized implantable assist devices. *Circulation.* 2011a; 124(11 Suppl):S179-86.
- Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, Drews T, Potapov E, Pasic M, Wenig Y, Huebler M, Hetzer R. [Improvements in implantable mechanical circulatory support systems: literature overview and update]. *Herz.* 2011b; 36(7):622-9.
- Kurien S, Hughes KA. Anticoagulation and bleeding in patients with ventricular assist devices: walking the tightrope. *AACN Adv Crit Care.* 2012; 23(1):91-8.
- Larena-Avellaneda, A. & Franke, S. Die Intimahyperplasie Bedeutung für den Gefäßchirurgen und therapeutische Möglichkeiten. *Gefäßchirurgie*, 2004; (9):89-95.
- Lundsgaard-Hansen P, Tschirren B. Clinical experience with 120,000 units of modified fluid gelatin. *Dev Biol Stand.* 1980; 48:251-6.
- Lundsgaard-Hansen P, Tschirren B. Clinical experience with 1200 units of modified fluid gelatin. *Joint WHO11985 Symposium on Standardization of Albumin and Plasma Substitutes, Geneva, 1986. Develop Biol Stand* 4F

- Lushaj EB, Badami A, Osaki S, Murray M, Levenson G, Lozonschi L, Akhter S, Kohmoto T. Impact of age on outcomes following continuous-flow left ventricular assist device implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20(6):743-8.
- Maltais S, Kilic A, Katz JN, Nathan S, Keebler M, Emani S, Ransom J, Katz JN, Sheridan B, Brieke A, Egnaczyk G, Entwistle JW 3rd, Adamson R, Stulak J, Uriel N, O'Connell JB, Farrar DJ, Sundareswaran KS, Gregoric I. Prevention of HeartMate II Pump Thrombosis through Clinical Management. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36(1):1-12.
- Marois, Y., Chakfe, N., Guidoin, R., Duhamel, R., Roy, R., Marois, M. & King, M. An albumin-coated polyester arterial graft: in vivo assessment of biocompatibility and healing characteristics. *Biomaterials.* 1996; (17):3-14.
- McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000; 83(5):596-602.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik K, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(8):803-69.
- Menawat SS, Gloviczki P, Mozes G, Whitley D, Anding WJ, Serry RD. Effect of a femoral arteriovenous fistula on lower extremity venous hemodynamics after femorocaval reconstruction. *J Vasc Surg.* 1996;24(5):793-9.
- Menon AK, Gotzenich A, Sassmannshausen H, Haushofer M, Autschbach R, Spillner JW. Low stroke rate and few thrombo-embolic events after HeartMate II implantation under mild anticoagulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 42(2):319-23; discussion 23.
- Menon, A. Aktuelle Erfolge und Risiken der Mechanischen Kreislaufunterstützung.. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2011; 46(6):434-41.
- Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Budde U, Slaughter MS, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail.* 2010; 3 (6):675-81.
- Miller, L., Pagani, F., Russel, S., John, R., Boyle, A., Aaronson, K. & Conte, J. Use of a continuousflow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med.* 2007; 357(9):885-96.
- Morgan JA, John R, Weinberg AD, Remoli R, Kherani AR, Vigilance DW, Schanzer BM, Bisleri G, Mancini DM, Oz MC, Edwards NM. Long-term results of cardiac transplantation in patients 65 years of age and older: a comparative analysis. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(6):1982-7.

- Morgan JA, Brewer RJ, Nemeh HW, Gerlach B, Lanfear DE, Williams CT, Paone G. Stroke while on long-term left ventricular assist device support: incidence, outcome, and predictors. *ASAIO J.* 2014; 60(3):284-9.
- Morgan, J., Paone, G., Nemeh, H., Henry, S., Patel, R., Vavra, J. & Williams, C. Gastrointestinal bleeding with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31(7):715-8.
- Mudd JO, Gelow JM. Bleeding after HeartMate II implantation: a cloud in the silver lining. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(23):2197-8.
- Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 2007; 116(22):2544-52.
- Nassif ME, LaRue SJ, Raymer DS, Novak E, Vader JM, Ewald GA, Gage BF. Relationship Between Anticoagulation Intensity and Thrombotic or Bleeding Outcomes Among Outpatients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Circ Heart Fail.* 2016;9(5).
- Netuka I, Litzler PY, Berchtold-Herz M, Flecher E, Zimpfer D, Damme L, Sundareswaran KS, Farrar DJ, Schmitto JD. Outcomes in HeartMate II Patients With No Antiplatelet Therapy: 2-Year Results From the European TRACE Study. *Ann Thorac Surg.* 2017; 103(4):1262-8.
- Neyt, M., Van den Bruel, A., Smit, Y., De Jonge, N. & Vlayen, J. The cost-utility of left ventricular assist devices for end-stage heart failure patients ineligible for cardiac transplantation: a systematic review and critical appraisal of economic evaluations. *Ann Cardiothorac Surg.*, 2014; 3(5): 439–449.
- Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, Conte JV, Bogaev RC, MacGillivray TE, Naka Y, Mancini D, Massey HT, Chen L, Klodell CT, Aranda JM, Moazami N, Ewald GA, Farrar DJ, Frazier OH. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(4):312-21.
- Park SJ, Milano CA, Tatooles AJ, Rogers JG, Adamson RM, Steidley DE, Ewald GA, Sundareswaran KS, Farrar DJ, Slaughter MS. Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(2):241-8.
- Pollock JG, Drury JK, Cuschieri RJ, Guidoin R, Maini R, . New Knitted Dacron Prosthesis---Experimental and Clinical Results. *Rev Angiol Chir Vasc* 1986; 16:113-121
- Reid DB, Pollock JG. A prospective study of 100 gelatin-sealed aortic grafts. *Ann Vasc Surg.* 1991; 5(4):320-4.
- Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the D, Treatment of Chronic Heart Failure ESoC. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001; 22(17):1527-60.

- Rogers, J., Bostic, R. & Tong, K. Cost-effectiveness analysis of continuous-flow left ventricular assist devices as destination therapy. *Circ Heart Fail*, 2012; (5):10-6.
- Rose EA, Levin HR, Oz MC, Frazier OH, Macmanus Q, Burton NA, Lefrak EA. Artificial circulatory support with textured interior surfaces. A counterintuitive approach to minimizing thromboembolism. *Circulation*. 1994; 90(5 Pt 2):1187-91.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, , Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435-43.
- Russell, S., Slaughter, M., Pagani, F., Moore, S., Idrissi, K. & Klodell, C. (2006). HeartMate® II LVAS: Patient Management Guidelines. Abgerufen am 10. Juni 2019 von <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.579.1858&rep=rep1&type=pdf>.
- Schaffer JM, Arnaoutakis GJ, Allen JG, Weiss ES, Patel ND, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Bleeding complications and blood product utilization with left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(3):740-7; discussion 7-9.
- Schmitto JD, Avsar M, Haverich A. Increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(15):1463-4.
- Schwettmann L. Decision solution, data manipulation and trust: The (un-)willingness to donate organs in Germany in critical times. *Health Policy*. 2015; 119(7):980-9.
- Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood*. 1996; 88(8):2939-50.
- Sheehan SJ, Rajah SM, Kester RC. Effect of preclotting on the porosity and thrombogenicity of knitted Dacron grafts. *Biomaterials*. 1989; 10(2):75-9.
- Slater JP, Rose EA, Levin HR, Frazier OH, Roberts JK, Weinberg AD, Oz MC. Low thromboembolic risk without anticoagulation using advanced-design left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62(5):1321-7; discussion 8.
- Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatroles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009; 361(23):2241-51.

- Slaughter MS, Naka Y, John R, Boyle A, Conte JV, Russell SD, Aaronson KD, Sundareswaran KS, Farrar DJ, Pagani FD. Post-operative heparin may not be required for transitioning patients with a HeartMate II left ventricular assist system to long-term warfarin therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(6):616-24.
- Soltani S, Kaufmann F, Vierecke J, Kretzschmar A, Hennig E, Stein J, Hetzer R, Krabatsch T, Potapov E. Design changes in continuous-flow left ventricular assist devices and life-threatening pump malfunctions. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2010; 47(6):984-989
- Spanier TB, Chen JM, Oz MC, Stern DM, Rose EA, Schmidt AM. Time-dependent cellular population of textured-surface left ventricular assist devices contributes to the development of a biphasic systemic procoagulant response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 118(3):404-13.
- Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC Jr, Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. 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). *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(19):1890-8.
- Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, Ewald G, Rogers JG, Milano CA, Rame JE, Acker MA, Blackstone EH, Ehrlinger J, Thuita L, Mountis MM, Soltesz EG, Lytle BW, Smedira NG. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(1):33-40.
- Statistisches Bundesamt). 2018 <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html> (Zugriff am 03.10.2018)
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30(10):1078-94.
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(10):1052-64.
- Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ullisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: The current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(6):535-41
- Ströh, K, Hagl, C, Sodian, R. & Schramm, R. Terminale Herzinsuffizienz: Was können implantierbare Systeme leisten? *MMW-Fortschr. Med.,* 2015; 157(5):49-52.

- Struber M, Sander K, Lahpor J, Ahn H, Litzler PY, Drakos SG, Musumeci F, Schlenksak C, Friedrich I, Gustafsson R, Oertel F, Leprince P. HeartMate II left ventricular assist device; early European experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34(2):289-94.
- Stulak JM, Maltais S. A different perspective on thrombosis and the HeartMate II. *N Engl J Med.* 2014; 370(15):1467-8.
- Sturm HB, van Gilst WH, Swedberg K, Hobbs FD, Haaijer-Ruskamp FM. Heart failure guidelines and prescribing in primary care across Europe. *BMC Health Serv Res.* 2005; 5:57.
- Suarez J, Patel CB, Felker GM, Becker R, Hernandez AF, Rogers JG. Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial-flow left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(6):779-84.
- Sundareswaran KS, Farrar DJ. Difference in Pump Thrombosis in Heartmate II Patients with Gelatin Sealed and Unsealed Vascular Grafts, *The journal of heart and Lung Transplantation*
- Tattevin, P., Flécher, E., Auffret, V., Leclercq, C., Boule, S., Vincentelli, A., Delmas, C. Risk factors and prognostic impact of left ventricular assist device-associated infections. *Am Heart J.*, 2019; (214):69-76.
- Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report--2003. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22(6):616-24.
- Thoennissen NH, Schneider M, Allroggen A, Ritter M, Dittrich R, Schmid C, Scheld HH, Ringelstein EB, Nabavi DG. High level of cerebral microembolization in patients supported with the DeBakey left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130(4):1159-66.
- Thunberg CA, Gaitan BD, Arabia FA, Cole DJ, Grigore AM. Ventricular assist devices today and tomorrow. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):656-80.
- Thoratec Corporation. Advanced Practice Guidelines for HeartMate Destination Therapy. 2004; Pleasanton, Kalifornien: Thoratec Corporation.
- Tozzi, P. & Hullin, R. Mechanical circulatory support for destination therapy. *Swiss Med Wkly.*, 2016; 5(146):w14267.
- Trono, R., Brewer, M., Edmonds, C., Fuqua, J., Hibbs CW, C., Holub, D. & Igo, S. Molecular, microscopic, microstructural and mechanical methods of analyzing pseudoneointimal linings within partial artificial hearts in man and the calf. *Artif Organs.*, 1978; 2(2):173-82.

- Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, Ennezat PV, Cappelman S, Naka Y, Mancini D . Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(15):1207-13.
- Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003; 349:343–9
- Vohra R, Drury JK, Shapiro D, Shenkin A, Pollock JG. Sealed versus unsealed knitted Dacron prostheses: a comparison of the acute phase protein response. *Ann Vasc Surg*. 1987; 1(5):548-51.
- Von Ruden, S., Murray, M., Grice, J. & Proebstle, A. The Pharmacotherapy Implications of Ventricular Assist Device in the Patient with End-Stage Heart Failure. *Journal of Pharmacy Practice*, 2012; 25(2):232-49.
- Whitson BA, Eckman P, Kamdar F, Lacey A, Shumway SJ, Liao KK, John R . Hemolysis, pump thrombus, and neurologic events in continuous-flow left ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97(6):2097-103.
- Wooster DL, Louch RE, Krajden S. Intraoperative bacterial contamination of vascular grafts: a prospective study. *Can J Surg*. 1985; 28(5):407-9.
- Young JB, Winters WL, Jr., Bourge R, Uretsky BF. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 4: Function of the heart transplant recipient. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22(1):31-41.
- Zahrani HA, Cuschieri RJ, Lowe GD, Douglas JT, Pollock JG. Monoclonal antibody immunoassay in the study of thrombogenicity of preclotted and gelatin-impregnated aortic prostheses. *Ann Vasc Surg*. 1989; 3(3):248-50.
- Zapanta CM, Griffith JW, Hess GD, Doxtater BJ, Khalapyan T, Pae WE, Rosenberg G. Microtextured materials for circulatory support devices: preliminary studies. *ASAIO J*. 2006; 52(1):17-23.
- Zdrahala RJ. Small caliber vascular grafts. Part II: Polyurethanes revisited. *J Biomater Appl*. 1996; 11(1):37-61.

## 6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alpay Kizir, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der Inzidenz von postoperativen Blutungen und Thrombosen bei Patienten mit und ohne versiegelten Ein- und Ausflussgrafts nach einer HeartMate II Implantation / Comparison of the incidence of postoperative bleeding and thrombosis in patients with and without sealed inflow and outflow grafts after HeartMate II implantation“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

## **7 Lebenslauf**

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

## **8 Danksagung**

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. E. Potapov, für die Übernahme der Betreuung sowie seine freundliche und tatkräftige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

Ebenfalls danken möchte ich Prof. Dr. Christoph Starck, der meine Doktorarbeit als Zweitbetreuer begleitet hat.

Frau Dr. med. Juliane Viereck danke ich für die gute Betreuung und ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern für Ihre permanente Unterstützung bedanken.