

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie

DISSERTATION

Wundinfektionen bei Kindern am Ventricular Assist Device

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nehle Jutta Gerda Foolke Speckmann

aus Hannover

Datum der Promotion: .....23.06.2019.....

# Inhaltsverzeichnis

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1       | Zusammenfassung (Abstract).....                  | 4  |
| 1.1     | English.....                                     | 4  |
| 1.2     | Deutsch.....                                     | 5  |
| 2       | Einleitung .....                                 | 7  |
| 2.1     | Herzinsuffizienz im Kindesalter.....             | 7  |
| 2.2     | Mechanische Kreislaufunterstützung .....         | 8  |
| 2.3     | Langzeit - VAD.....                              | 9  |
| 2.3.1   | Langzeit – VAD bei Kindern .....                 | 10 |
| 2.3.1.1 | Berlin Heart EXCOR® Pediatric .....              | 11 |
| 2.3.1.2 | HeartWare® System.....                           | 13 |
| 2.4     | Komplikationen der VAD-Therapie.....             | 13 |
| 2.4.1   | Thromboembolische Ereignisse .....               | 14 |
| 2.4.2   | Infektionen am VAD und Fragestellung .....       | 15 |
| 2.5     | Zusammenfassung der Fragestellung .....          | 20 |
| 3       | Methoden.....                                    | 21 |
| 3.1     | Studiendesign .....                              | 21 |
| 3.1.1   | Studienkohorte .....                             | 21 |
| 3.1.2   | Einteilung der Studienkohorte.....               | 21 |
| 3.1.2.1 | Gruppenbildung in der Studienkohorte .....       | 21 |
| 3.2     | Wundinfektion.....                               | 22 |
| 3.2.1   | Wundversorgung am VAD.....                       | 22 |
| 3.2.2   | Verbandwechsel .....                             | 23 |
| 3.2.3   | Datenerhebung anhand der Wunddokumentation ..... | 26 |
| 3.2.3.1 | Stationär betreute Patienten.....                | 26 |
| 3.2.3.2 | Ambulant betreute Patienten .....                | 26 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 3.2.4   | Mikrobiologische Untersuchungen .....  | 27 |
| 3.2.5   | Kriterien für die lokale Wundinfektion nach CDC-Definition .....               | 27 |
| 3.2.5.1 | Lokale oberflächliche Wundinfektion.....                                       | 28 |
| 3.2.5.2 | Lokale tiefe Wundinfektion.....  | 28 |
| 3.2.5.3 | Klassifikation der lokalen Wundinfektion nach CDC-Definition.....              | 29 |
| 3.3     | INTERMACS-Kriterien für Infektionen am VAD .....                               | 29 |
| 3.4     | Systemische Infektionen.....   | 30 |
| 3.4.1   | Sepsis.....  | 30 |
| 3.5     | Statistische Auswertung .....  | 31 |
| 4       | Ergebnisse .....   | 33 |
| 4.1     | Studienkohorte .....   | 33 |
| 4.1.1   | Allgemeine Patientenparameter .....  | 33 |
| 4.2     | Wundinfektionen am VAD .....   | 35 |
| 4.3     | Wundinfektionen nach der CDC-Definition .....                                  | 35 |
| 4.3.1   | Schweregrade der Wundinfektionen nach der CDC-Definition.....                  | 35 |
| 4.3.2   | Lokale oberflächliche Wundinfektion.....                                       | 36 |
| 4.3.3   | Lokale tiefe Wundinfektion.....  | 36 |
| 4.3.4   | Fälle der lokalen tiefen Wundinfektion.....                                    | 36 |
| 4.3.5   | Frühe und späte Wundinfektionen .....  | 37 |
| 4.3.6   | Zusammenhang zwischen Wundinfektion und Unterstützungsdauer .....              | 38 |
| 4.3.6.1 | Entwicklung der Unterstützungsdauer in Abhängigkeit vom Implantationsjahr..... | 38 |
| 4.3.7   | Übersicht über das Auftreten von Wundinfektion im Vergleich .....              | 39 |
| 4.3.7.1 | Alter, Geschlecht und Wundinfektion.....                                       | 40 |
| 4.3.7.2 | VAD-Typ und Wundinfektion .....  | 41 |
| 4.3.7.3 | Diagnose und Wundinfektion.....  | 41 |
| 4.3.7.4 | Wundinfektion und klinischer Verlauf.....                                      | 42 |
| 4.3.7.5 | Wundinfektion und andere Komplikationen .....                                  | 43 |
| 4.3.8   | Erregerspektrum der Wundinfektion.....   | 43 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 4.4   | Infektionen nach den INTERMACS-Kriterien .....   | 46 |
| 4.4.1 | Wundinfektionen nach den INTERMACS-Kriterien.....  | 46 |
| 4.5   | Übersicht über Wundinfektionen in der Studienkohorte nach CDC- und INTERMACS-Definition .....                | 48 |
| 4.6   | Kaplan-Meier-Kurven .....  | 50 |
| 4.6.1 | VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion im Allgemeinen .....   | 50 |
| 4.6.2 | Altersabhängige VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion (nach CDC-Definition) .....                        | 51 |
| 4.6.3 | VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion in Zusammenhang mit dem VAD-Typ (nach CDC-Definition) .....        | 52 |
| 4.7   | Systemische Infektionen am VAD .....   | 53 |
| 4.7.1 | Sepsis.....  | 53 |
| 5     | Diskussion .....   | 55 |
| 5.1   | Studienpopulation.....   | 55 |
| 5.2   | Wundinfektionen am VAD .....   | 56 |
| 5.2.1 | Häufigkeit von Wundinfektionen bei pädiatrischen VAD-Patienten.....  | 56 |
| 5.2.2 | Oberflächliche und tiefe Wundinfektion .....   | 59 |
| 5.2.3 | Zeitliches Auftreten von Wundinfektionen.....  | 60 |
| 5.2.4 | Zusammenhang von Wundinfektionen und Unterstützungsdauer .....   | 61 |
| 5.2.5 | Einflussfaktoren für die Entstehung von Wundinfektionen.....   | 62 |
| 5.2.6 | Auswirkungen von Wundinfektionen auf das Überleben und Zusammenhänge mit thromboembolischen Ereignissen..... | 66 |
| 5.2.7 | Erregerspektrum der Wundinfektion.....   | 67 |
| 5.2.8 | Präventive Möglichkeiten bei Wundinfektion .....   | 69 |
| 5.3   | Systemische Infektionen und Wundinfektion .....  | 70 |
| 5.4   | Limitationen .....   | 72 |
| 5.5   | Zusammenfassung und Ausblick.....  | 75 |
| 6     | Literaturverzeichnis.....  | 78 |
| 7     | Eidesstattliche Versicherung .....   | 90 |

|    |   |    |
|----|---|----|
| 8  | Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen ..... | 91 |
| 9  | Lebenslauf .....  | 92 |
| 10 | Publikationsliste .....                                   | 94 |
| 11 | Danksagung .....  | 95 |

## I) Abkürzungsverzeichnis

|           |   |
|-----------|---|
| VAD       | Ventricular Assist Device   |
| BVAD      | Biventrikulärer Assist Device   |
| LVAD      | Linksventrikulärer Assist Device                                      |
| RVAD      | Rechtsventrikulärer Assist Device                                     |
| CDC       | Center of Disease Control   |
| ISHLT     | The International Society for Heart und Lung Transplantation          |
| USA       | United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)             |
| UK        | United Kingdom (Vereinigtes Königreich)                               |
| MCS       | Mechanical Circulatory Support (Mechanische Kreislaufunterstützung)   |
| CPB       | Cardio pulmonary Bypass (Kardiopulmonaler Bypass)                     |
| ECLS      | Extracorporeal Life Support   |
| ECMO      | Extrakorporale Membranoxygenierung                                    |
| DHZB      | Deutsches Herzzentrum Berlin  |
| FDA       | Food and Drug Administration  |
| INTERMACS | Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support    |
| EUROMACS  | European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support    |
| IMACS     | ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry              |
| PediMACS  | The Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support |
| V.A.C.    | Vakuum Assistet Closure   |
| DSG       | Deutsche Sepsis Gesellschaft  |
| MW        | Mittelwert  |
| SD        | Standardabweichung  |
| HTX       | Herztransplantation   |
| PEG       | Perkutane endoskopische Gastrostomie                                  |
| NAR       | Numbers At Risk   |
| CRP       | C-reaktives Protein   |
| MRSA/ORSA | Methicillin-/Oxacillin-resistenter Staphylokokkus aureus              |
| VRE       | Vancomycin-resistente Enterokokken                                    |
| SIRS      | Systemic Inflammatory Response Syndrome                               |

## II) Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: 10 ml Pumpe eines EXCOR <sup>®</sup> Pediatric mit Beschriftung der einzelnen Anteile (links). .....  | 12 |
| Abbildung 2: Torso mit einem biventrikulären (BVAD) EXCOR <sup>®</sup> Pediatric (rechts).....   | 12 |
| Abbildung 3: Mädchen mit biventrikulärem (BVAD) EXCOR <sup>®</sup> Pediatric (links).....  | 12 |
| Abbildung 4: Antriebseinheit „IKUS“ des EXCOR <sup>®</sup> Pediatric (rechts).....   | 12 |
| Abbildung 5: Herz mit am Apex cordis implantiertem HeartWare <sup>®</sup> System (links). .....  | 13 |
| Abbildung 6: Innenansicht der Pumpe des HeartWare <sup>®</sup> Systems mit Blick auf die durch einen Magneten angetriebene Pumpe (rechts). .....   | 13 |
| Abbildung 7: Bilder verschiedener Schritte eines Verbandwechsels beim EXCOR <sup>®</sup> Pediatric..   | 24 |
| Abbildung 8: Bilder verschiedener Schritte eines Verbandwechsels eines HeartWare <sup>®</sup> Systems. ....  | 25 |
| Abbildung 9: „Gürtel“ zur besseren Fixierung eines EXCOR <sup>®</sup> Pediatric. ....  | 25 |
| Abbildung 10: Schematische Darstellung zur Einteilung der Wundinfektion.....   | 29 |
| Abbildung 11: Tortendiagramme für die Verteilung des VAD-Typs, der Diagnose und des klinischen Verlaufs.....   | 34 |
| Abbildung 12: Wundinfektionen nach VAD-Typ.....  | 41 |
| Abbildung 13: Wundinfektionen nach Vordiagnose.....  | 42 |
| Abbildung 14: Wundinfektionen und klinischer Verlauf.....  | 43 |
| Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion der gesamten Studienkohorte im Vergleich bei Anwendung der CDC-Definition und der INTERMACS-Definition. ....                             | 50 |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion der gesamten Studienkohorte über 200 Unterstützungstage im Vergleich bei Anwendung der CDC-Definition und der INTERMACS-Definition. .... | 51 |
| Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion (nach CDC-Definition) im Vergleich nach Lebensalter. ....  | 52 |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion (nach CDC-Definition) entsprechend des VAD-Typ.....  | 53 |
| Abbildung 19: Darstellung des Anstiegs der medianen Wartezeiten bis zu einer Herztransplantation bei pädiatrischen VAD - Patienten am DHZB.....  | 62 |

### III) Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Überblick über die demographischen Daten der Patienten der Studienkohorte.....   | 34 |
| Tabelle 2: Übersicht über das Auftreten von Wundinfektion. ....   | 35 |
| Tabelle 3: Merkmale der Patienten mit einer frühen Wundinfektion. ....  | 38 |
| Tabelle 4: Übersicht über die Entwicklung der Unterstützungszeiten in der Studienkohorte. ....  | 39 |
| Tabelle 5: Übersicht über das Auftreten von Wundinfektionen vergleichend in den Kategorien:<br>Geschlecht, Alter bei Implantation, Diagnose, klinischer Verlauf, VAD-Typ sowie das<br>Auftreten von Schlaganfällen und Pumpenwechseln bei Patienten mit und ohne<br>Wundinfektion.....            | 40 |
| Tabelle 6: Anzahl der Wundabstriche mit Nachweis der jeweiligen Erregergruppe. ....   | 45 |
| Tabelle 7: Anzahl der Patienten mit Nachweis der jeweiligen Erregergruppe. ....   | 45 |
| Tabelle 8: Auftreten von Infektionen nach den INTERMACS Kriterien. ....   | 46 |
| Tabelle 9: Wundinfektionen nach den INTERMACS-Kriterien in der Studienkohorte insgesamt<br>und vergleichend in den unterschiedlichen Gruppen. ....  | 47 |
| Tabelle 10 (Seite 54 und 55): Darstellung aller Patienten, die in der Studienkohorte von einer<br>Wundinfektion betroffen waren mit Zeitpunkt der Infektion, Klinik der Wunde,<br>Informationen zur antibiotischen Therapie, laborchemischen Werten, Fieber und Verlauf<br>der Wundinfektion..... | 49 |

# 1 Zusammenfassung (Abstract)

## 1.1 English

**Purpose:** Infection is a major complication in adults and children with mechanical circulatory support. In children with long-term ventricular assist devices (VAD), who are mostly awaiting heart transplantation, wound infections may lead to significant morbidity and mortality. The aim of this study was to describe incidence, predictors and outcomes of wound infections in pediatric patients on VAD.

**Methods:** We conducted retrospective analyses of pediatric patients (< 18 years) supported on a VAD (Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatric or Heartware<sup>®</sup>) between 2005 and 2014 at Deutsches Herzzentrum Berlin. Wound infection was defined using Center of Disease Control (CDC) classification as superficial or deep, and early (< 30 days post implant) or late ( $\geq$  30 days post implant) as well as using INTERMACS-Definitions. Infection rates were compared depending on age, sex, type of device and diagnosis. The impact of wound infection on survival and outcome was described. The rate of sepsis was analyzed.

**Results:** 70 children (28 female) received VAD-therapy (58 Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup>, 19 Heartware<sup>®</sup>). The most common diagnosis was cardiomyopathy (n = 55). 20 patients (28,6 %) showed wound infections with most infections being superficial (n = 17) and late (n = 18). Patients with early wound infections had significantly more often cardiac surgery previous to VAD-implantation ( $p = 0.035$ ). Positive wound cultures were found in 16 patients with five of these showing matching pathogens in blood cultures. The development of wound infections did not correlate with a specific age-group, sex, type of VAD or diagnosis. There was no significant difference in survival comparing patients with and without wound infections ( $p = 0.525$ ). The overall mortality was 27,14 %. Patients with wound infection showed significant longer support times ( $p < 0.001$ ), positive blood cultures ( $p < 0.001$ ) and sepsis ( $p = 0.002$ ). There was no significant difference in survival comparing patients with and without sepsis ( $p = 0.128$ ). When using INTERMACS-Definition, 10 % of the patients showed wound infections.

**Conclusion:** Wound infections are frequent and happen in more than a quarter of children supported on VAD systems. Wound infection rates differ depending on definitions, which should be standardized. Age, sex, type of device and diagnosis were no predictors for wound infections and wound infections showed no impact on outcome in the study group. Longer waiting times could increase the risk for wound infections. The small number of cases should be considered when interpreting the results of this study. The VAD-therapy of children should take place in interdisciplinary way to keep wound infection rates low.

## 1.2 Deutsch

**Einleitung:** Bei terminaler Herzinsuffizienz im Kindesalter ist eine mechanische Kreislaufunterstützung mit Langzeit-VAD-Systemen (*ventricular assist device*) mit dem Ziel der Überbrückung bis zu einer Herztransplantation indiziert. Infektionen sind die häufigsten Therapiekomplicationen. Wundinfektionen an den Hautdurchtrittsstellen des VAD könnten zu einer Erhöhung von Letalität und Morbidität führen. Unser Ziel war es, die Häufigkeit von Wundinfektionen nach verschiedenen Definitionen, mögliche Einflussfaktoren und Auswirkungen auf den klinischen Verlauf zu untersuchen.

**Methoden:** Es wurden retrospektive Analysen zu Wundinfektionen bei allen zwischen 2005 und 2014 am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) mit einem Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatric oder Heartware<sup>®</sup> System unterstützten Patienten (< 18 Jahre) durchgeführt. Wundinfektionen wurden als oberflächlich oder tief und früh oder spät (< 30 oder  $\geq 30$  Tage nach VAD-Implantation) mithilfe der Center of Disease Control (CDC) Klassifikation definiert. Wundinfektionsraten wurden vergleichend nach Alter, Geschlecht, VAD-Typ und Vordiagnose betrachtet und die Auswirkungen auf Letalität und klinischen Verlauf untersucht. Die Sepsisrate in der Studienkohorte wurde ermittelt. Weiterhin wurden Wundinfektionsraten bei Anwendung der INTERMACS-Definition untersucht.

**Ergebnisse:** 70 Kinder (28 weiblich) erhielten eine VAD-Therapie (58 Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatric, 12 Heartware<sup>®</sup> System). Die häufigste Diagnose war Kardiomyopathie ( $n = 55$ ). Bei 20 Patienten (28,6 %) traten Wundinfektionen nach CDC-Definition auf, von denen die meisten oberflächlich ( $n = 17$ ) waren und spät auftraten ( $n = 18$ ). Patienten mit frühen Wundinfektionen hatten signifikant häufiger Thorakotomien vor VAD-Implantation ( $p = 0.035$ ). Bei 16 Patienten wurden Erreger im Wundabstrich nachgewiesen, fünf von diesen hatten positive Blutkulturen mit dem gleichen Erreger. Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Wundinfektionen und dem Geschlecht, Alter, VAD-Typ, Diagnose oder klinischem Verlauf. Die Letalität von Patienten mit und ohne Wundinfektionen war vergleichbar ( $p = 0.525$ ). Die Gesamtletalität betrug 27,14 %. Patienten mit Wundinfektionen zeigten signifikant längere Unterstützungszeiten ( $p < 0.001$ ), signifikant häufiger positive Blutkulturen ( $p < 0.001$ ) und Sepsis ( $p = 0.002$ ). Es zeigte sich in der Studienkohorte kein Einfluss von Sepsis auf die Letalität ( $p = 0.128$ ). Nach INTERMACS-Definition waren 10 % der Patienten von einer Wundinfektion betroffen.

**Diskussion:** Wundinfektionen sind eine häufige Therapiekomplication bei Kindern am VAD. Verschiedenen Definitionen erzeugen unterschiedliche Wundinfektionsraten und sollten überarbeitet und vereinheitlicht werden. Alter, Geschlecht, VAD-Typ und Diagnose schienen

keinen Zusammenhang mit dem Auftreten von Wundinfektionen zu haben. Wundinfektionen führten in der Studienkohorte nicht zu einer erhöhten Letalität, wobei alle Ergebnisse vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahl interpretiert werden sollten. Zunehmende Unterstützungszeiten könnten das Risiko für Wundinfektionen steigern. Die Therapie von Kindern am VAD sollte interdisziplinär erfolgen, um die Wundinfektionsrate möglichst gering zu halten.

## 2 Einleitung

### 2.1 Herzinsuffizienz im Kindesalter

Herzinsuffizienz kann unterschiedlichster Ätiologie sein mit typischen Symptomen oder Zeichen (beispielsweise Dyspnoe, Abgeschlagenheit, periphere Ödeme, Halsvenenstauung), hervorgerufen durch eine abnormale Struktur und/oder Funktion des Herzens (1). Die akute Herzinsuffizienz kann zu einem lebensbedrohlichen kardiogenen Schock und zum Tod führen (2). In Industriestaaten wie Deutschland sind ungefähr 1 - 2 % der Bevölkerung von einer Herzinsuffizienz betroffen und sie stellt die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar (2, 3). Weltweit gibt es geschätzt 38 Millionen Menschen mit einer Herzinsuffizienz (4). Bei Kindern ist dieses Krankheitsbild weitaus seltener und es gibt wenige Daten zur Prävalenz (5). Andrews et al. beschreiben eine Inzidenz von 0,87/100000 Patienten in der Altersgruppe von unter 16 Jahren (6). Laut einer Studie aus den USA wurden zwischen den Jahren 2000 und 2006 jährlich bis zu 14.000 pädiatrische Patienten im Vergleich zu jährlich über 3,5 Millionen erwachsenen Patienten aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (7).

Während bei Erwachsenen meist eine ischämische Herzkrankheit oder ein arterieller Hypertonus ursächlich sind, ist die Ätiologie der Herzinsuffizienz im Kindesalter vielseitig (8, 9). Mehr als 60 % der betroffenen Kinder weisen strukturelle Veränderungen des Herzens auf (5). Neben diesen angeborenen Herzfehlern wird eine Herzinsuffizienz im Kindesalter meist durch Kardiomyopathien oder entzündliche Erkrankungen, wie zum Beispiel die Myokarditis, hervorgerufen (5, 10, 11).

Die akute und chronische Herzinsuffizienz wird zunächst medikamentös behandelt. Strukturelle Veränderungen bei angeborenen Herzfehlern können durch Operationen oder Katheter-verfahren korrigiert und die Herzfunktion dadurch verbessert werden (5, 12). Besteht nach ausgeschöpften medikamentösen und operativen Maßnahmen weiterhin eine terminale Herzinsuffizienz, bietet eine Herztransplantation die einzige kurative Therapieoption (5).

Im Eurotransplant-raum (Belgien, Deutschland, Kroatien, Niederlande, Österreich, Slowenien) wurden im Jahr 2015 593 Herztransplantationen durchgeführt, davon 63 bei Kindern im Alter von 0 - 15 Jahren (13). Laut Register der ISHLT (The International Society for Heart und Lung Transplantation) - einem internationalem Datenregister an dem Länder aus dem Eurotransplant-Raum, die USA (United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika), Spanien, UK (United Kingdom, Vereintes Königreich), Frankreich, Skandinavien, Australien, Neuseeland und Argentinien beteiligt sind - wurden im Jahr 2014 586 pädiatrische Herztransplantationen durchgeführt (14). Spenderorgane sind jedoch nur begrenzt verfügbar und die Wartezeiten für

ein Spenderherz im Eurotransplant-raum sind ansteigend (13). Die Letalität während der Wartezeit liegt laut einem Bericht aus 2009 bei insgesamt 17 % (15). Ist die terminale Herzinsuffizienz während der Wartezeit trotz operativer und konservativer Maximaltherapie nicht zu kontrollieren, kann eine mechanische Kreislaufunterstützung (MCS für *mechanical circulatory support*) überlebensnotwendig werden (10). Fast 30 % der pädiatrischen Patienten werden in der Zeit vor einer Herztransplantation mit einer Form von mechanischer Kreislaufunterstützung behandelt (14, 16).

## 2.2 Mechanische Kreislaufunterstützung

Die mechanische Kreislaufunterstützung ist in der akuten terminalen Herzinsuffizienz unter Erwägung von Kontraindikationen indiziert. Sie ersetzt oder unterstützt die Herz- und/oder Lungenfunktion (10, 11). Außer bei einer Herzinsuffizienz aufgrund angeborener Herzfehler, Kardiomyopathie oder Myokarditis kann eine Kreislaufunterstützung auch notwendig werden, wenn eine Entwöhnung von der Herzlungenmaschine nach einem operativen Eingriff mit kardiopulmonalem Bypass (CPB) nicht möglich ist (1, 10, 11, 17).

Ziel der mechanischen Kreislaufunterstützung ist die Überbrückung bis zu einer Herztransplantation (*bridge to transplantation*) oder bis zur Erholung des Herzens (*bridge to recovery*). Weitere Therapieziele sind eine Unterstützung bis zur definitiven Entscheidung für eine Transplantation (*bridge to candidacy*) oder seltener die Unterstützung als endgültige Therapie (*destination therapy*) (10, 11, 18). Immer mehr erwachsene Patienten mit Kontraindikationen für eine Herztransplantation profitieren von letzterem Therapieansatz, der die Lebensqualität deutlich verbessern kann (19, 20). Bei Kindern ist dies sehr selten und meist wird die VAD-Therapie weiterhin zur Überbrückung bis zu einer Herztransplantation eingesetzt (18).

Es stehen verschiedene Systeme für die mechanische Kreislaufunterstützung bei Kindern zur Verfügung, die sich hinsichtlich Aufbau, Funktion und möglicher Unterstützungsdauer unterscheiden (10). Besteht zusätzlich zum Herz- auch ein Lungenversagen, ist eine ECLS (*Extracorporeal Life Support*) (früher auch als extrakorporale Membranoxygenierung, ECMO, mit venoarterieller Kanülierung) indiziert. Bei intakter Lungenfunktion kommen reine Herzunterstützungssysteme (VAD für *ventricular assist device*, Herzunterstützungssystem) zum Einsatz. Hierbei unterscheidet man Kurz- und Langzeitsysteme. Kurzzeitsysteme wie extrakorporale Zentrifugalpumpen oder die ECLS werden in aller Regel für einen Unterstützungszeitraum von unter 30 Tagen angewandt (10, 11, 21, 22). Eine weitere Möglichkeit der mechanischen Kreislaufunterstützung bietet das totale Kunstherz (Syncardia,

Inc., Tucson, AZ, USA). Es wird selten und aufgrund seiner Größe nur bei älteren Kindern oder Jugendlichen verwendet (18). Im Unterschied zum VAD muss für die Implantation des totalen Kunstherzens eine Resektion der Herzventrikel erfolgen (23, 24).

Hinsichtlich des Überlebens hat sich die Verwendung eines Langzeit-VAD im Vergleich zur ECLS während der Wartezeit auf eine Herztransplantation bei Kindern als überlegen erwiesen (14, 25).

## **2.3 Langzeit - VAD**

Die Herzunterstützungssysteme der mechanischen Kreislaufunterstützung werden hinsichtlich der Funktionsweise und Lage ihrer Pumpe unterschieden. Einige Pumpen generieren einen kontinuierlichen Blutfluss, wodurch beim Patienten kein Puls mehr zu palpieren ist. Andere arbeiten mit einem pulsatilen Blutfluss und imitieren den Kontraktionsvorgang des gesunden Herzens mit Systole und Diastole. Liegt die Pumpe des VAD-Systems außerhalb des Körpers handelt es sich um ein parakorporales System, während die Pumpe beim intrakorporalen VAD in der Regel in den perikardialen Raum implantiert wird. Weiterhin können VAD-Systeme anhand des unterstützten Ventrikels unterteilt werden: Es können der linke Ventrikel (LVAD), rechte Ventrikel (RVAD) oder beide Ventrikel (BVAD) unterstützt werden (11, 26).

Die erste Generation an VAD-Systemen waren ausschließlich pulsatile Systeme (27). In den 1960er Jahren fand in den USA die erste erfolgreiche Implantation eines solchen Systems statt (28, 29). Im Jahr 1990 wurde am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) zum ersten Mal ein pulsatile parakorporales System bei einem achtjährigen Kind implantiert. Dafür wurde ein Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> (Berlin Heart GmbH, Berlin, Deutschland) in der Erwachsenengröße verwendet (30). Die erste Implantation eines Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatric (EXCOR<sup>®</sup> Pediatric), welches ein speziell für Kleinkinder und Neugeborene entwickeltes System ist, wurde 1992 bei einem Kind durchgeführt, welches jünger als ein Jahr alt war (31). Die zweite und dritte VAD-Generation stellen die kleineren intrakorporalen Systeme mit einem kontinuierlichen Blutfluss dar (27).

Durch die große Anzahl an Betroffenen kam es in der Erwachsenentherapie zu einer schnellen Weiterentwicklung im Gebiet der VAD-Systeme. Heutzutage steht Erwachsenen eine Vielzahl an unterschiedlichen Systemen zur Verfügung (32-34). In Studien zum Vergleich von kontinuierlichen und pulsatilen Systemen in der klinischen Anwendung bei Erwachsenen konnten bessere Ergebnisse der kontinuierlichen VAD-Systeme hinsichtlich Überleben, Komplikationen und Langzeitverlauf gezeigt werden (35, 36). Kontinuierliche Systeme werden bei Erwachsenen daher präferentiell implantiert (37). Blume et al. beobachteten für Kinder der

PediMACS-Kohorte einen Trend für eine erhöhte frühe Letalität bei Kindern mit parakorporalen (pulsatilen und kontinuierlichen) Systemen gegenüber Kindern mit implantierbaren kontinuierlichen Systemen. Ob der VAD-Typ selbst oder aber andere Faktoren wie das Patientenalter, welches bei Patienten mit implantierbaren Systemen höher ist, dafür verantwortlich waren, konnte anhand der Registerdaten nicht beantwortet werden (18).

Besonders für Neugeborene und Kleinkinder ist die Auswahl an verfügbaren Systemen sehr begrenzt, worauf im folgenden Kapitel eingegangen wird.

Im Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) werden seit dem Jahr 2006 Daten aller erwachsenen Patienten in den USA mit einem Langzeit-VAD gesammelt. In den Folgejahren wurden analoge Datenbanken für Europa und andere Länder (EUROMACS für European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support) sowie eine internationale Datenbank (IMACS für ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry) geschaffen. Für pädiatrische Patienten mit VAD in Nordamerika existiert seit 2012 das PediMACS-Register (The Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support). In diesen Datenbanken werden auch Komplikationen der Therapie mit einem VAD erfasst (18, 32, 38-42).

### **2.3.1 Langzeit – VAD bei Kindern**

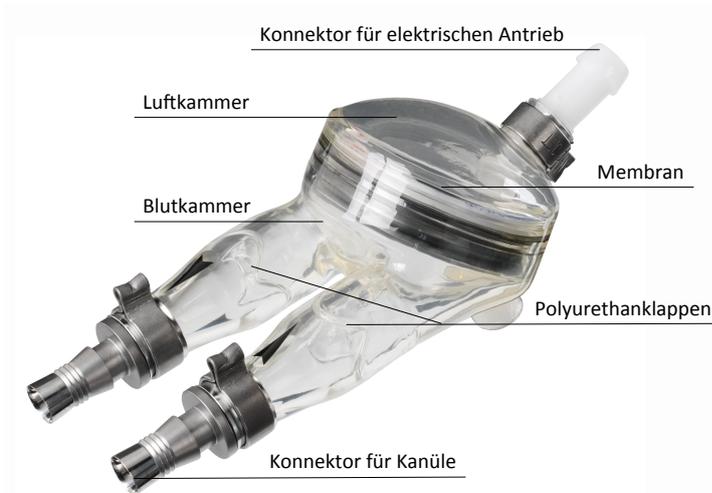
Das EXCOR<sup>®</sup> Pediatric ist bisher das Einzige speziell für Kinder ab dem Neugeborenenalter zugelassene VAD-System (22, 23). Es gehört als parakorporales, pulsatile System zur ersten VAD-Generation und kann ab einem Körpergewicht von 2000 Gramm implantiert werden (43). Im Jahr 2011 erfolgte die Zulassung des Systems durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA. Dies stellte einen Meilenstein hinsichtlich der Therapieoptionen für nordamerikanische Kinder dar (44). Alternativ zum EXCOR<sup>®</sup> Pediatric kommen für ältere Kinder intrakorporale, kontinuierliche Systeme aus der Erwachsenentherapie zum Einsatz. Beispiele hierfür sind das HeartWare<sup>®</sup> System (HeartWare Inc., Miami Lakes, FL, USA) oder das HeartMate II<sup>®</sup> System (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA, USA) (18, 45). Sie sind nicht speziell für eine Anwendung bei pädiatrischen Patienten ausgezeichnet, die Verwendung bei Kindern wird aber auch nicht explizit ausgeschlossen (22, 46). Das HeartWare<sup>®</sup> System kann ab einer Körperoberfläche von 1 m<sup>2</sup> implantiert werden (11). In einer Studie zu Kindern mit einer Körperoberfläche von 0.7 bis < 1m<sup>2</sup> wurde gezeigt, dass auch bei kleineren Kindern eine Implantation in Einzelfällen möglich sein kann (47).

Die Verwendung von VAD-Systemen bei Kindern hat in den letzten Jahren stetig zugenommen (18, 46, 48). Bis heute wurden weltweit über 1800 EXCOR<sup>®</sup> Pediatric implantiert (49). Das

allgemeine Überleben von Patienten mit einem EXCOR<sup>®</sup> Pediatric liegt laut Berlin Heart<sup>®</sup> bei 73 % (49). Im PediMCAS-Register liegt das 1-Jahres-Überleben für Kinder mit einem Langzeit-VAD bei 81 % (45). In den folgenden Kapiteln werden die Funktionsweisen des EXCOR<sup>®</sup> Pediatric und des HeartWare<sup>®</sup> Systems näher erläutert.

### **2.3.1.1 Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatric**

Das EXCOR<sup>®</sup> Pediatric ist ein parakorporales pulsatile System, welches über eine pneumatisch bewegte Membran einen künstlichen Blutstrom erzeugt. Es kann als LVAD, RVAD oder BVAD verwendet werden. Das System besteht aus einer Einlass- und einer Auslasskanüle aus Silikon, die am Herzen implantiert werden und transthorakal zu einer parakorporalen Blutpumpe führen. An den Hautdurchtrittsstellen sind die Kanülen zum besseren Einwachsen mit Velours beschichtet. Die Einlasskanüle wird an der betroffenen Herzseite entweder am Apex cordis oder in den Vorhof implantiert. Die Auslasskanüle wird an die Aorta (LVAD) oder Arteria pulmonalis (RVAD) angeschlossen. Die parakorporale Blutpumpe wird durch eine Membran in eine Blutkammer und eine Luftkammer geteilt. An der Luftkammer befindet sich ein Konnektionsschlauch, welcher die Pumpe mit einem elektrischen Antrieb verbindet. Die Membran zwischen den Kammern bewegt sich über einen elektrisch erzeugten Luftdruck- und Sog hin und her und führt so in der Blutkammer zu einem pulsatilem Blutstrom. In die Blutkammer sind zwei künstliche Herzklappen aus Polyurethan integriert, welche für einen gerichteten Blutstrom sorgen. Es stehen sechs verschiedene Pumpengrößen zur Generierung unterschiedlicher Pumpenminutenvolumina zur Verfügung. Das Gehäuse der Pumpe besteht aus transparentem Polyurethan, sodass Sichtkontrollen zur Überprüfung der Bildung von thrombotischen Ablagerungen und der Pumpenfüllung möglich sind. Angetrieben wird die Pumpe durch einen externen Antrieb, welcher bei größeren Pumpengrößen (ab 60 ml Pumpen-Minutenvolumen) portabel sein kann. Kleinere Kinder sind auf die Antriebseinheit IKUS angewiesen. Mit Ausnahme von kurzen Transporten bis 30 Minuten unter Akkubetrieb ist die IKUS-Antriebseinheit auf permanente Stromzufuhr angewiesen, sodass die Patienten nicht nach Hause entlassen werden können und für die Zeit der Therapie stationär aufgenommen sind (50, 51).



**Abbildung 1: 10 ml Pumpe eines EXCOR® Pediatric mit Beschriftung der einzelnen Anteile (links).**  
**Abbildung 2: Torso mit einem biventrikulären (BVAD) EXCOR® Pediatric (rechts).**  
 Mit freundlicher Genehmigung der Berlin Heart GmbH, Berlin, Deutschland.



**Abbildung 3: Mädchen mit biventrikulärem (BVAD) EXCOR® Pediatric (links).**  
**Abbildung 4: Antriebseinheit „IKUS“ des EXCOR® Pediatric (rechts).**  
 Mit freundlicher Genehmigung der Eltern der Patientin und der Berlin Heart GmbH, Berlin, Deutschland.

### 2.3.1.2 HeartWare® System

Das HeartWare® System ist ein intrakorporales LVAD-System mit einer zentrifugalen Pumpe (HVAD®), die einen kontinuierlichen Blutfluss erzeugt. Eine Anwendung als RVAD ist off-label möglich. Die Pumpe hat eine integrierte Einlasskanüle, die in den Apex cordis eingesetzt wird, und kann aufgrund seiner kleinen Größe im Perikardsack untergebracht werden. Vom linken Ventrikel fließt das Blut über die Pumpe in eine Ausflusskanüle, welche an die Aorta ascendens konnektiert wird. Innerhalb der Pumpe rotiert ein Impeller mithilfe eines elektrisch angelegten Magnetfeldes und sorgt für den kontinuierlichen Blutfluss. Die Pumpe ist über ein Verbindungskabel, welches „Driveline“ genannt wird und durch den Thorax über die Haut nach extrakorporal läuft, mit einem elektrischen Antrieb versorgt (52-55).

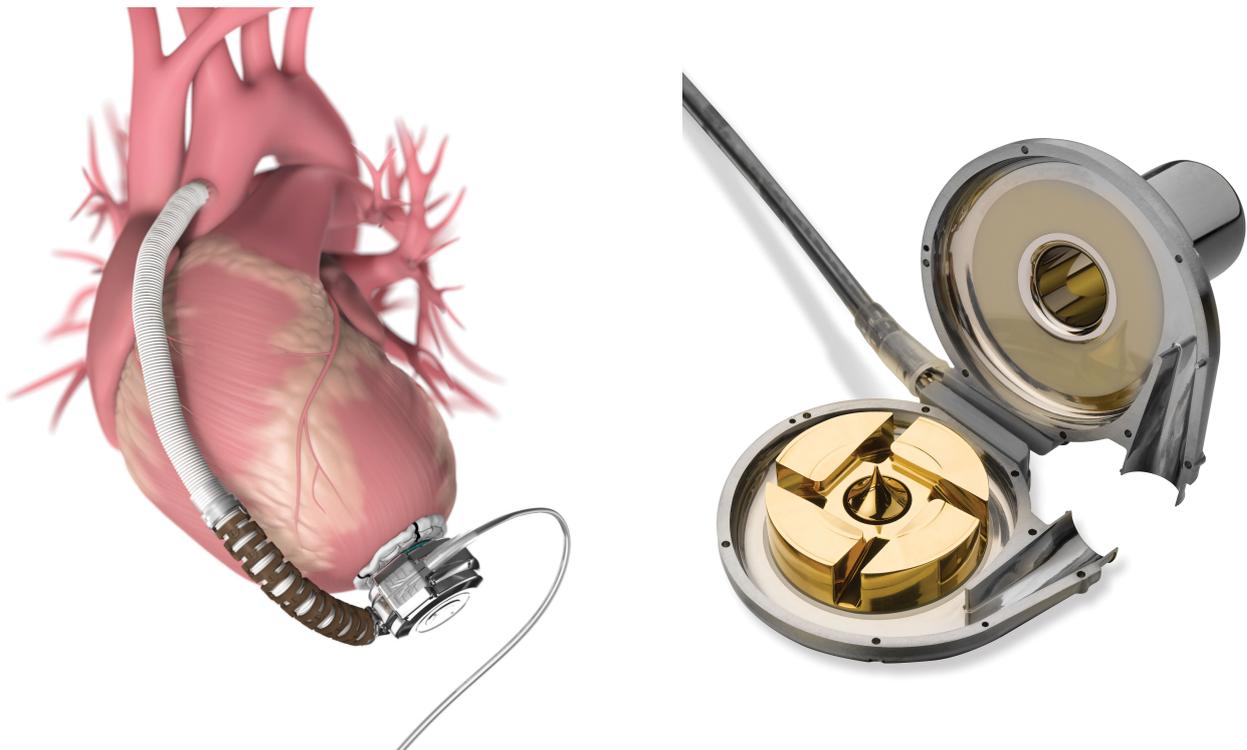


Abbildung 5: Herz mit am Apex cordis implantiertem HeartWare® System (links).

Abbildung 6: Innenansicht der Pumpe des HeartWare® Systems mit Blick auf die durch einen Magneten angetriebene Pumpe (rechts).

Mit freundlicher Genehmigung der HeartWare GmbH.

## 2.4 Komplikationen der VAD-Therapie

Die technologische und klinische Expertise bei der mechanischen Kreislaufunterstützung hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, sodass Untersuchungen von Komplikationen zunehmend in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses rücken.

Die Gesamtkomplikationsrate bei Erwachsenen mit einem VAD ist in den vergangenen Jahren gesunken, laut INTERMACS treten im ersten Behandlungsjahr nach VAD-Implantation aber bei etwa 30 % der Patienten Komplikation auf (32, 37).

Zu den häufigsten Komplikationen der VAD-Therapie im Kindesalter gehören thromboembolische Ereignisse, Infektionen, Blutungen und technische Funktionsstörungen des VAD (18, 38). In der aktuellen PediMACS-Analyse trat bei 58 % der pädiatrischen Patienten mindestens eine Komplikation auf und infektiöse Komplikationen waren dabei am häufigsten (18). Dies stimmt mit Analysen von Auerbach et al. zu Infektionen bei Kindern am VAD überein (42).

Neben der Häufigkeit von Komplikationen muss auch ihre Bedeutung für den Patienten und die Möglichkeiten einer Behandlung beachtet werden. Neurologische Komplikationen mit gegebenenfalls resultierenden fokalen Defiziten können für den Patienten weitaus beeinträchtigender sein als eine lokale Wundinfektion oder eine Blutung (38). Schwerwiegende Komplikationen wie ein Organversagen durch Sepsis oder thromboembolische Ereignisse können dazu führen, dass eine weitere Therapie aussichtslos ist und der Patient verstirbt (56, 57).

#### **2.4.1 Thromboembolische Ereignisse**

Verschiedene Mechanismen wie der Kontakt des Blutes mit körperfremden Material führen nach der Implantation eines VAD zu Veränderungen der Hämostase des Patienten, wodurch die Bildung von Thromben begünstigt wird (58). Zur Prävention thromboembolischer Ereignisse ist eine antithrombotische Therapie notwendig (58-61).

Die häufigsten und gefürchtetsten thromboembolischen Komplikationen während der VAD-Therapie sind Schlaganfälle. Neurologische Komplikationen treten bei Erwachsenen bei 9,6 % - 17 % der Patienten oder mit einer Häufigkeit von 0,13 - 0,22 Ereignissen pro Patientenjahr auf (32, 36, 39, 41). Pädiatrische VAD-Patienten sind in 15,4 % - 29 % betroffen (47, 56, 59, 62, 63). In der Kohorte des PediMACS-Registers wird in einer Arbeit von Rosenthal et al. eine Rate von 0,8 neurologischen Komplikationen pro Patientenjahr beschrieben. In der PediMACS-Studie von Blume et al. zu Kindern mit einem Langzeit-VAD lag sie bei 1,32 frühen neurologischen Komplikationsereignissen (innerhalb von drei Monaten nach VAD-Implantation) pro Patientenjahr und 0,276 späten Ereignissen pro Patientenjahr (38, 45).

Neurologische Komplikationen gehören zu den Haupttodesursachen während der VAD-Therapie (18, 38) und überwiegend handelt es sich um ischämische Hirninfarkte (56, 57, 59, 62). Schlaganfälle traten in der PediMACS-Register-Studie häufiger bei Patienten mit parakorporalen VAD-Systemen auf als bei Patienten mit implantierbaren kontinuierlichen VAD-Systemen. Als

Ursache hierfür diskutierten die Autoren eher altersabhängige Unterschiede in physiologischen Eigenschaften der Patienten in den beiden Gruppen als den VAD-Typ selbst (18). In der Literatur werden als Risikofaktoren außerdem die Relation der Pumpengröße des EXCOR<sup>®</sup> Pediatric zur Körpergröße, ein geringes Körpergewicht bei Implantation und das Geschlecht diskutiert (59, 62, 64).

Infektionen könnten einen potentiellen Risikofaktor für neurologische Komplikationen darstellen. Es ist bekannt, dass eine gegenseitige Beeinflussung von Immunsystem und Gerinnungssystem besteht (65, 66). Die immunologische Reaktion des Patienten auf eine bestehende Infektion könnte durch Veränderungen der Gerinnungssituation das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen begünstigen (67, 68). Bei Erwachsenen wurden Infektionen von mehreren Autoren mit dem Auftreten von Schlaganfällen assoziiert (69-71).

#### **2.4.2 Infektionen am VAD und Fragestellung**

Infektionen zählen bei der VAD-Therapie sowohl erwachsener als auch pädiatrischer Patienten zu den häufigsten Komplikationen (37, 38). In einer Studie von Auerbach et al. stellten sie die häufigste Komplikationsart dar (42). Seit der Verfügbarkeit der kleineren kontinuierlichen VAD-Systeme in der Erwachsenentherapie sind Infektionsraten deutlich gesunken (36, 72-74), Infektionen treten aber laut aktueller Datenbanken immer noch bei 20 - 33 % der Patienten oder mit einem Vorkommen von 0,98 Ereignissen pro Patientenjahr auf (32, 39, 41). In einer Arbeit von Gordon et al. aus dem Jahr 2006 wird die Häufigkeit VAD-abhängigen Infektionen mit 18 - 59 % angegeben (75). Infektiöse Komplikationen gehören zu den Haupttodesursachen von Erwachsenen während einer Langzeit-VAD-Therapie (32). Allgemeine Infektionsraten (alle Arten von Infektion inbegriffen) für Kinder am VAD variieren in der Literatur stark und liegen für die nordamerikanischen Patienten bei 27 % - 90 % (25, 42, 56, 57, 76) oder 1,2 - 8,46 Infektionen pro Patientenjahr (38, 57, 76). In einer aktuellen Studie von Auerbach et al. wird für die PediMACS-Kohorte eine Rate von 1,74 frühen Infektionen pro Patientenjahr (bis drei Monate nach VAD-Implantation) und 0,864 späten Infektionen pro Patientenjahr (später als drei Monate nach VAD-Implantation) angegeben (42).

In anderen Studien zu pädiatrischen Patienten werden bei kleineren Fallzahlen Infektionsraten von 46 - 56 % oder 0,7 Infektionen pro Patientenjahr beschrieben (47, 77, 78).

Die Definitionen für Infektionen sind in der Literatur dabei uneinheitlich und orientieren sich an Kriterien der ISHLT beziehungsweise CDC-Definition (76, 79), des INTERMACS- oder PEDIMACS-Registers (25, 38, 42, 47, 56) oder es handelt sich um unabhängige Definitionen (77, 78). Dies macht es schwierig oder unmöglich Infektionsraten, sowohl für allgemeine

Infektionen als auch für Wundinfektionen, miteinander zu vergleichen. Insgesamt kann man sagen, dass zu infektiösen Komplikationen bei Kindern mit einem VAD bisher wenig untersucht wurde. Die vorhandenen Daten sind heterogen und weitere Erkenntnisse auch hinsichtlich möglicher Risikofaktoren notwendig.

### **Wundinfektionen**

VAD-Systeme besitzen eine Hautdurchtrittsstelle. Hier durchtreten entweder die Driveline für die Stromzufuhr der Pumpe oder, im Falle des EXCOR<sup>®</sup> Pediatric, Kanülen für die Blutzufuhr zum Herzen die Haut. Diese Hautdurchtrittsstellen des VAD können sich infizieren und bieten eine Eintrittspforte für Krankheitserreger.

Die Datenlage zum Thema Wundinfektionen bei pädiatrischen VAD-Patienten ist allgemein unbefriedigend. Die meisten Studien beschäftigen sich ausschließlich mit allgemein infektiösen Komplikationen (laut INTERMACS die sogenannte „major infection“). In einigen Studien werden Wundinfektionsraten angegeben, weitergehende Analysen speziell zu dieser Infektionsart, beispielsweise ihrem zeitlichen Auftreten, zu Auswirkungen auf das Überleben oder Zusammenhängen zu anderen Komplikationen sowie zu Risikofaktoren, fehlen in den bisher publizierten Studien. Dies hat uns motiviert die vorliegende Studie am Zentrum mit der längsten weltweiten Erfahrung zur pädiatrischen VAD-Therapie durchzuführen.

Wundinfektionen im Bereich der Hautdurchtrittsstellen (oft auch Driveline-Infektion genannt) gehören bei Erwachsenen zu den häufigsten Infektionen während der VAD-Therapie (75). Goldstein et al. haben gezeigt, dass ein Jahr nach VAD-Implantation ungefähr 19 % der erwachsenen Patienten von einer Wundinfektion betroffen sind (80). In einer Studie von Cabrera et al. zu pädiatrischen Patienten machten Infektionen der Driveline 80 % der „VAD-spezifischen Infektionen“ aus, welche mit einer Häufigkeit von 0,93 Infektionen pro Patientenjahr auftraten (76). Auerbach et al. zeigten, dass Infektionen des äußeren Anteils des VAD („*External pump component infection*“) in der PediMACS-Kohorte nicht am häufigsten auftraten aber immerhin 20 % aller Infektionen ausmachten. Es waren 6,8 % der Patienten betroffen und die Infektionsrate lag bei 1,168 frühen Infektionen pro Patientenjahr (bis drei Monate nach VAD-Implantation) und 0,348 späten Infektionen pro Patientenjahr (später als drei Monate nach VAD-Implantation) (42). In weiteren Studien, welche sich mit Wundinfektionen bei Kindern am VAD befassen, wurden sehr unterschiedliche Infektionsraten von 7 % bis 33 % an betroffenen Patienten (25, 47, 57, 77, 81-83) oder einem Vorkommen von 0,2 - 0,99 Wundinfektionen pro Patientenjahr beschrieben (38, 57).

Wundinfektionen am VAD sind bei Erwachsenen meist oberflächlich und für die Entstehung von tiefen Wundinfektionen ist eine Fortleitung entlang des transthorakalen Traktes in tiefere Haut- und Muskelschichten bis zum Herzen denkbar (73, 75, 84).

Es stellt sich die Frage was die Entstehung von Wundinfektionen am VAD beeinflusst. Bei erwachsenen Patienten konnte gezeigt werden, dass sie meist erst zu einem späteren Zeitpunkt der Therapie auftreten (80) und eine längere Therapiedauer ein Risikofaktor für Wundinfektionen ist (84, 85).

Eine Verletzung an der Hautdurchtrittsstelle der VAD-Kanülen oder Driveline geht einer Wundinfektion häufig voraus (86-88). Solche Verletzungen könnten durch übermäßigen Zug oder Bewegung an der Driveline entstehen, beispielsweise bei einer vermehrten Mobilität des Patienten (80, 85). Die ISHLT und auch andere Autoren empfehlen die Immobilisation der Driveline nach der Implantation des VAD und es existieren verschiedene Fixierungsvorrichtungen, um eine größtmögliche Stabilität an der Hautdurchtrittsstelle zu gewährleisten (74, 89, 90). Das EXCOR<sup>®</sup> Pediatric wird allein durch einen okkludierenden Verband fixiert (siehe Kapitel 3.2.2). Nach unseren Erfahrungen ist die Altersgruppe der Kleinkinder mit einem EXCOR<sup>®</sup> Pediatric im Rahmen ihres klinischen Zustands und des möglichen Bewegungsfreiraums innerhalb der Reichweite der Antriebseinheit verhältnismäßig mobil. Aufgrund des jungen Alters der kleinen Patienten ist von einer geringen Compliance am VAD auszugehen, die die Infektionsgefahr erhöhen könnte.

Der Typ des VAD kann für die Entstehung von Infektionen eine Rolle spielen. In der Therapie Erwachsener wurden bei Patienten mit kontinuierlichen VAD-Systemen im Vergleich zu Patienten mit pulsatilen VAD-Systemen weniger Infektionen beobachtet (37, 73). Auerbach et al. fanden für die PediMACS-Kohorte keine unterschiedlichen allgemeinen Infektionsraten beim Vergleich von Patienten mit verschiedenen VAD-Systemen, aber ein höheres Infektionsrisiko für Patienten mit pulsatilen VAD-Systemen in der späten Phase nach Implantation (ab drei Monaten nach Implantation) (42). Ob eine biventrikuläre VAD-Therapie im Vergleich zu einer univentrikulären VAD-Therapie höhere Infektionsraten zeigt ist ebenfalls ein interessanter Aspekt. Beim biventrikulären EXCOR<sup>®</sup> Pediatric gibt es vier statt zwei Kanülen und somit vier Hautdurchtrittsstellen.

Kinder mit angeborenen Herzfehlern haben aufgrund stattgefundener Voroperationen mit vorausgegangener Thorakotomie ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Infektionen und Wundinfektionen. Bei Patienten mit Re-Thorakotomie durch die VAD-Implantation kann besonders der frühe postoperative Zeitraum ein hohes Risiko für Wundinfektionen bergen. Allgemeine Komplikationen am VAD (Infektionen dabei als eine der Komplikationsarten inbegriffen) traten in der aktuellsten PediMACS-Registerstudie bei Kinder unter fünf Jahren

häufiger auf als bei älteren Kindern. Als Ursache hierfür wurde unter anderem die höhere Rate an jüngeren Patienten mit der Diagnose eines angeborenen Herzfehlers im Vergleich zu älteren Patienten mit der Diagnose einer Kardiomyopathie in Betracht gezogen (18).

Die Auswirkungen von Wundinfektionen auf den Therapieverlauf und das Überleben vor und nach Transplantation sind ebenfalls Gegenstand der aktuellen Forschung und werden kontrovers diskutiert. Eine Studie von Goldstein et al. zu Wundinfektionen bei erwachsenen Patienten mit kontinuierlichem VAD zeigte ein schlechteres Überleben bei Patienten mit Wundinfektion (80). In einer Studie mit neun pädiatrischen Patienten wurden keine Auswirkungen auf das Überleben durch allgemeine Infektionen am VAD nachgewiesen (77). Cabrera et al. schlussfolgerten in ihrer Studie, dass Infektionen eine erfolgreiche Herztransplantation nicht beeinflussen (76).

### **Systemische und andere Infektionen am VAD**

Neben Wundinfektionen an der Hautdurchtrittsstelle können sich die verschiedenen Bestandteile des Unterstützungssystems wie das Innere der Pumpe oder die Pumpentasche infizieren. Für bestimmte VAD-Systeme aus der Erwachsenentherapie wird bei Implantation eine die Pumpe umgebende Gewebetasche gebildet (91). Pumpeninfektionen oder VAD-assoziierte Endokarditiden sind selten und mit einem schlechten klinischen Verlauf assoziiert (92-94). Es kann zu einer Mediastinitis kommen, welche unter anderem von der Thorakotomie-Naht ausgehen kann (95).

Häufig finden sich bei VAD-Patienten systemische Infektionen in Form einer Bakteriämie oder Fungämie (96). In der Studie von Auerbach et al. stellte die Sepsis mit 24 % der Infektionen die zweithäufigste infektiöse Komplikation bei den nordamerikanischen Kindern am VAD dar (42). Systemische Infektionen können durch nosokomiale Infektionen wie zum Beispiel kathetherassoziierte Infektionen, Harnwegsinfektionen oder Lungenentzündungen hervorgerufen werden. Infektionen der Pumpe oder Pumpentasche des VAD und von der Hautdurchtrittsstelle ascendierende Infektionen werden als Ursache in Betracht gezogen (73, 75). Daraus ergibt sich ein möglicher Zusammenhang zwischen Wundinfektionen und systemischen Infektionen am VAD. Unabhängig ihres Ursprungs stellen systemische Infektionen eine sehr gefährliche Komplikation dar, die den Therapieverlauf höchst ungünstig beeinflussen kann. Es kann sich eine manifeste Sepsis entwickeln und ein Organversagen kann eintreten (97). Sepsis ist eine der häufigsten Todesursachen von erwachsenen VAD-Patienten (32, 39). Neben der systematischen Analyse der Wundinfektion der Hautdurchtrittsstelle haben wir in der vorliegenden Arbeit systemische Infektionen mit erfasst und einen Bezug zu den Wundinfektionen hergestellt.

**Therapeutische Möglichkeiten bei Wundinfektion**

Zurzeit gibt es keine Leitlinien für die Prävention oder die Behandlung von Infektionen bei Patienten mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung. Jedes Zentrum behandelt entsprechend seiner eigenen Erfahrungen basierend auf Empfehlungen aus Herstellerhandbüchern und wissenschaftlichen Erkenntnissen (74). Schon vor und während der Implantation eines VAD-Systems wird eine antibiotische Therapie empfohlen, um das Risiko für die Entstehung von Wund- und anderen Infektionen zu verringern. Besteht der Verdacht auf eine Wundinfektion an den Hautdurchtrittsstellen sollten die routinemäßig stattfindenden Verbandwechsel häufiger durchgeführt und die Wunden genau beobachtet werden. Eine lokale Therapie kann gegebenenfalls erweitert und eine systemische antibiotische Therapie gemäß Antibiogramm durchgeführt werden (42, 98). Bei Infektionen, welche tiefere Gewebeschichten betreffen, sowie bei Wundheilungsstörungen kann eine chirurgische Sanierung zur Entfernung der infizierten Gewebeteile und des Granulationsgewebes notwendig sein (42, 99). In schweren und speziellen Fällen ist eine Unterdruck-Wundtherapie mit einem V.A.C.<sup>®</sup>-Verband (V.A.C. für Vakuum Assistet Closure<sup>®</sup>) indiziert (100).

## 2.5 Zusammenfassung der Fragestellung

Die mechanische Herzkreislaufunterstützung mit VAD-Systemen wie dem EXCOR<sup>®</sup> Pediatric oder dem HeartWare<sup>®</sup> System ist inzwischen eine etablierte Maßnahme bei terminaler Herzinsuffizienz im Kindesalter. Die Behandlung erfolgt ausschließlich in Einrichtungen mit entsprechender Expertise. Besonders bezüglich Komplikationen während der VAD-Therapie sind viele Fragen noch unbeantwortet. In der vorhandenen Literatur werden unterschiedliche Definitionen für Wundinfektionen verwendet. Das Ziel dieser Arbeit ist es mehr über die Wundinfektion während der VAD-Therapie im Kindesalter in Erfahrung zu bringen. Da das DHZB die weltweit längste Erfahrung zur VAD-Therapie pädiatrischer Patienten hat, bietet sich die im Vergleich große monozentrische Studienkohorte von 70 Patienten zur Beantwortung der folgenden Fragen an:

1. Wie hoch ist die allgemeine Wundinfektionsrate in der Studienkohorte?
  - a. Wie fallen in dieser Studienkohorte die Infektionsraten nach unterschiedlichen Definitionen (nach CDC-Definition oder INTERMACS-Definition) aus?
  - b. Wie häufig treten oberflächliche und wie häufig tiefe Wundinfektionen auf?
  - c. Treten Wundinfektionen eher früh nach der Implantation oder erst im späteren Verlauf der Therapie auf?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wundinfektionen und der Dauer der VAD-Therapie?
3. Gibt es Faktoren, die das Auftreten einer Wundinfektion beeinflussen?
  - a. Wirkt sich das Alter oder Geschlecht des Patienten, der VAD-Typ, die Vordiagnose oder thorakale Voroperationen auf das Auftreten von Wundinfektionen aus?
4. Wie sieht das Erregerspektrum der Wundinfektionen aus?
5. Haben Wundinfektionen einen Einfluss auf den klinischen Verlauf der VAD-Therapie?
  - a. Wie ist das VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion insgesamt und beim Vergleich verschiedener Altersgruppen oder verschiedener VAD-Typen?
  - b. Begünstigen Wundinfektionen das Auftreten anderer Komplikationen wie Schlaganfälle oder Pumpenwechsel?
6. Wie häufig treten systemischen Infektionen auf?

## **3 Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

#### **3.1.1 Studienkohorte**

In diese retrospektive klinische Studie wurden alle Patienten im Alter von unter 18 Jahren eingeschlossen, bei denen zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.07.2014 am DHZB ein VAD implantiert wurde. Patienten, die vor dem 01.01.2005 mit einem VAD am DHZB versorgt wurden, konnten aufgrund nicht vollständig vorliegender Daten zu den mikrobiologischen Untersuchungen der Wundabstriche, nicht berücksichtigt werden.

Die Wundverhältnisse an den Hautdurchtrittsstellen der Kanülen oder der Driveline des VAD wurden bei allen Patienten routinemäßig und bei Verdacht auf eine Wundinfektion in intensivierter Form von dafür spezialisiertem medizinischem Personal kontrolliert.

#### **3.1.2 Einteilung der Studienkohorte**

##### **3.1.2.1 Gruppenbildung in der Studienkohorte**

Es erfolgte eine Einteilung der Studienkohorte in den folgenden Kategorien: Alter bei VAD-Implantation, Geschlecht, Vordiagnose, VAD-Typ und klinischer Verlauf (Herztransplantation, vom VAD entwöhnt, verstorben oder noch am VAD). Für diese Kategorien wurden Gruppen gebildet, um das Auftreten von Wundinfektionen vergleichend zu analysieren und einen möglichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Wundinfektionen zu untersuchen.

- Alter
  - 0 bis < 12 Monate (Säugling)
  - $\geq 12$  Monate (ab dem Ersten Geburtstag) bis < 96 Monate
  - $\geq 96$  Monate
- Geschlecht
  - Männlich
  - Weiblich
- Vordiagnose
  - Kardiomyopathie oder Myokarditis
  - Angeborener Herzfehler beziehungsweise Zustand nach Operation mit kardiopulmonalem Bypass (CPB)

- VAD-Typ
  - Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatric als linksventrikulärer VAD (LVAD) oder rechtsventrikulärer VAD (RVAD)
  - Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatric als biventrikulärer VAD (BVAD)
  - HeartWare<sup>®</sup> System
- Klinischer Verlauf
  - Erfolgreich Herztransplantiert (HTX)
  - Am VAD verstorben
  - Erfolgreich vom VAD entwöhnt
  - Zum Zeitpunkt der Analyse noch am VAD

Weiterhin wurden Informationen zum Vorkommen und zur Anzahl von Pumpenwechseln sowie zum Auftreten von Schlaganfällen gesammelt, um einen möglichen Zusammenhang mit der Wundinfektion zu untersuchen. In den Kaplan-Meier-Analysen zur VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion wurde für die Kategorie „Alter“ lediglich Patienten im ersten Lebensjahr (Säugling) von Patienten, die älter als ein Jahr alt waren, unterschieden, weil die Gruppengrößen sonst sehr unterschiedlich groß geworden wären und für die Beantwortung der Fragestellung und die graphische Darstellung eine Einteilung in zwei Gruppen übersichtlich erschien.

## 3.2 Wundinfektion

### 3.2.1 Wundversorgung am VAD

Eine regelmäßige Wundkontrolle der Hautdurchtrittsstellen des VAD ist von großer Bedeutung, um das Risiko für die Entstehung von Wundinfektionen weitestgehend zu reduzieren und Anzeichen für eine Infektion frühzeitig zu erkennen. Am DZHB erfolgt der erste Verbandswechsel mit Wundkontrolle 48 Stunden postoperativ. Im Anschluss daran werden Verbandswechsel nach drei bis vier Tagen und nachfolgend routinemäßig im wöchentlichen Intervall durchgeführt. Die Hautdurchtrittsstellen werden über den gesamten Zeitraum der Therapie steril verbunden. Die Verbandswechsel werden bei allen stationären Patienten von spezialisiertem Personal durchgeführt (VAD-Wundversorgungsteam).

Bei den im Verlauf der Therapie ambulant betreuten Patienten (in dieser Arbeit Teile der Patienten mit einem HeartWare<sup>®</sup> System) wird die Wundkontrolle regelmäßig von ausgewählten ambulanten Betreuern (Ärzte oder VAD-Wundversorgungsteam) und zusätzlich zu den Kontrolluntersuchungen im Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt.

Beim Verbandwechsel wird der Wundverband entfernt, die Wunde inspiziert und anschließend wieder steril verbunden. Die Wundkontrolle und- pflege wird anschließend elektronisch dokumentiert.

### 3.2.2 Verbandwechsel

Im Folgenden werden die Abläufe typischer Verbandwechsel der Wunden an den Hautdurchtrittsstellen des EXCOR<sup>®</sup> Pediatric und des HeartWare<sup>®</sup> Systems am DHZB beschrieben. In den Abbildungen 7 und 8 sind zum besseren Verständnis einige Schritte des Verbandwechsels dargestellt.

Nach Schließen der Fenster und Türen im Raum des Verbandwechsels, Zurechtlegen aller benötigter Materialien, Anlegen von Mundschutz, Haube, Kittel und zunächst nicht steriler Handschuhe, wird mit der schichtweisen Entfernung des Verbandes begonnen. Anschließend erfolgt die Beurteilung der Wundverhältnisse. Danach wird die Wunde mit sterilen Handschuhen unter sterilen Verhältnissen mithilfe von Octenidindihydrochlorid und Phenoxyethanol (Octenisept<sup>®</sup>) großzügig gereinigt. Für den neuen Verband des EXCOR<sup>®</sup> Pediatric wird nun ein Polyurethanschaumverband (Mepilex<sup>®</sup> Schaumverband) größengerecht zugeschnitten und mittig geschlitzt, sodass er um die Kanüldurchtrittsstelle gelegt werden kann (Abb. 7, Schritt 2). Daraufhin werden Kompressen in gleicher Form um die Kanüle gelegt, um sie dadurch zu unterpolstern und besser zu befestigen. Dieser Teil des Verbandes wird nun mit einem Wundschutzpflaster (Cosmopor<sup>®</sup>) an der Haut des Patienten befestigt (Abb. 7, Schritt 3). Zum Abschluss wird der Verband mit einer sterilen Kompresse abgedeckt und mit einem Viskosemullverband, der mit Polyacrylarkleber (Fixomull<sup>®</sup>) beschichtet ist, befestigt. An dieser Stelle kann Hautschutzcreme verwendet werden, um die bereits gereizte Haut vor weiteren Irritationen zu schützen. Seit September 2014 erfolgt die Fixierung der Kanülen an den Hautdurchtrittsstellen ab einer Pumpengröße von 25 ml Pumpenvolumen durch einen „Gürtel“, der ungefähr fünf Zentimeter unterhalb der Hautdurchtrittsstelle um den Bauch des Kindes befestigt ist (siehe Abbildung 9). Für kleinere Pumpengrößen kann diese Fixierung nicht verwendet werden, da es zu einem Abknicken der Schläuche kommen würde. Bei dem „Gürtel“ handelt es sich um mehrere aneinander geklettete Haftbandfixierungen mit Schaum in einer Breite je nach Größe des Kindes zwischen drei und sechs Zentimetern. Aufgrund des Klettverschlusses lässt er sich individuell dem Kind entsprechend einstellen und kann nicht verrutschen.

Nach der Vorbereitung für den Verbandwechsel, der Freilegung und Säuberung der Wunde und der Beurteilung der Wundverhältnisse wird für ein HeartWare<sup>®</sup> System eine aluminiumbedampfte geschlitzte Kompresse (Metalline<sup>®</sup>) um die Driveline gelegt. Die

Kompresse wird mit einem sterilen Pflaster befestigt. Danach wird eine gefaltete Kompresse von unten um das Verbindungskabel gelegt und wieder mit Pflastern fixiert (Abb. 8, Schritt 1). Der ganze Verband wird nun mit einer Kompresse abgedeckt und erneut mit Pflastern, an der Stelle des Verbindungskabels mit einem geschlitzten Pflaster, fixiert (Abb. 8, Schritt 2). Zum Schluss wird das Kabelstück, welches aus dem Verband herauschaut zu einer Schlaufe gelegt und mit einem Klettverschluss-Pflaster (Transafix Fixier-halter) fixiert (Abb. 8, Schritt 3). Dabei ist es wichtig, dass das Verbindungskabel zunächst ein Stück entsprechend der Auslassrichtung am Thorax positioniert wird, bevor es in eine Schlaufe gelegt wird. Die Schlaufe wird erneut mit Pflaster und der ganze Verband am Ende mit über Kreuz geklebten Pflastern befestigt. So entsteht selbst bei starker Beanspruchung kein direkter Zug auf die Kabel an der Hautdurchtrittsstelle.

Im Falle infizierter Wundverhältnisse können verschiedene lokal wirksame Mittel verwendet werden (beispielsweise Medihoney<sup>TM</sup> oder octenilin<sup>®</sup> Wundgel. Weiterhin können lokal wirksame antibiotische Salben zum Einsatz kommen, welche aufgrund der Gefahr einer Resistenzbildung am DHZB aber nur sehr begrenzt eingesetzt werden. Außerdem können antimikrobiell wirksame silberhaltige Verbandsmaterialien (beispielsweise AQUACEL<sup>®</sup> Ag oder Atrauman<sup>®</sup> Ag) verwendet werden. Bei einer Besiedelung der Wunde mit Pseudomonas wird zur Desinfektion Povidon-Iod Lösung (Braunol<sup>®</sup>) verwendet, um die Wirksamkeit der Antiseptik zu gewährleisten .



**Abbildung 7: Bilder verschiedener Schritte eines Verbandwechsels beim EXCOR<sup>®</sup> Pediatric.**

**Schritt 1:** Sicht auf die Hautdurchtrittsstellen der Kanülen; **Schritt 2:** Um die Kanülen wird ein geschlitzter Schaumverband (Mepilex<sup>®</sup>) gelegt. Anschließend werden in gleicher Weise Kompressen um die Kanülen gelegt; **Schritt 3:** Befestigung mit einem Wundschutzpflaster. Anschließend erfolgt die Abdeckung mit sterilen Kompressen und Befestigung mit einem Viskosemullverband (Fixomull<sup>®</sup>). (Quelle: mit freundlicher Genehmigung des VAD-Wundversorgungsteams des DHZB).



**Abbildung 8: Bilder verschiedener Schritte eines Verbandwechsels eines HeartWare® Systems.**

**Schritt 1:** Zunächst wird eine geschlitzte aluminiumbedampfte Kompresse (Metalline®) um die Driveline gelegt und mit einem sterilen Pflaster befestigt. Anschließend wird eine gefaltete Kompresse von unten um die Driveline gelegt und mit Pflaster fixiert;  
**Schritt 2:** Der ganze Verband wird mit Kompressen abgedeckt und mit Pflaster fixiert (geschlitzt an der Stelle der Driveline);  
**Schritt 3:** Die aus dem Verband herausschauende Driveline wird nun in eine Schlaufe gelegt und mit dem Klettverschlusshalter fixiert. (Quelle: mit freundlicher Genehmigung des VAD-Wundversorgungsteam des DHZB).



**Abbildung 9: „Gürtel“ zur besseren Fixierung eines EXCOR® Pediatric.**

Bestehend aus mehreren aneinandergelassenen Haftbandfixierungen mit Schaum. Diese Fixierung ist ab einer Pumpengröße von 25 ml Pumpenvolumen möglich. (Quelle: Mit freundlicher Genehmigung des VAD-Wundversorgungsteams des DHZB)

### **3.2.3 Datenerhebung anhand der Wunddokumentation**

Die Dokumentation der Wundverhältnisse beim Verbandswechsel stellt die Grundlage der Datenerhebung zum Thema Wundinfektion bei dieser Studienkohorte dar. Die Wunddokumentationen waren bei den stationär behandelten Patienten in digitalisierter, bei den ambulanten Patienten in digitalisierter und schriftlicher Form verfügbar.

#### **3.2.3.1 Stationär betreute Patienten**

Für die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 18.12.2012 stationär betreuten Patienten wurden im digitalen System NEXUS.MedFolio® (Version 2.2.0.2187, Nexus AG, VS-Villingen, Deutschland) im Modul Emtek-Info des DHZB alle Daten zu den entsprechenden Patienten mithilfe von Patientenidentifikationsnummer, Name und Geburtsdatum erhoben.

Im Modul Emtek-Info werden zu jedem Patienten sämtliche Informationen aller Krankenhausaufenthalte gespeichert. Es existiert dort sowohl eine PDF Datei, welche alle Daten eines Krankenhausaufenthaltes enthält, als auch im System selbst eine Rubrik zum Thema „Wunddokumentation“. Diese enthält die Information über das Datum des Verbandswechsels und das Aussehen der Wunde sowie Bemerkungen des jeweiligen Verbandswechslers. Aus dieser Rubrik konnten in den meisten Fällen die gesuchten Daten zu Wundinfektionen entnommen und ausgewertet werden.

In einigen Fällen reichten die Aufzeichnungen in der Rubrik „Wunddokumentation“ für die Erhebung der benötigten Daten nicht aus. Dann musste die PDF Datei zu Hilfe heran gezogen werden und anhand gezielter Suchworte nach den Wunddokumentationen durchsucht werden. In diesen Fällen wurden folgende Suchworte benutzt: „Wund“, „VAD“, „LVAD“, „RVAD“, „BVAD“, „Assist“, „Berlin“ (für Berlin Heart®). Zusätzlich wurde mithilfe der Namen von langjährig tätigen VAD-Verbandsschwestern und -Pflegerinnen nach Eintragungen gesucht.

Seit dem 18.12.2012 werden alle Verbandswechsel der Patienten am DHZB im digitalen Programm m.life (Version 10.2.0.107, Medisite GmbH, Berlin, Deutschland) dokumentiert. In diesem Programm sind die Wunddokumentationen ebenfalls in einer eigenen Rubrik erfasst, in welcher die Wunde unter anderem nach Aussehen, Sekretion und Geruch beurteilt ist. Aus dem Programm m.life konnten die Daten zur Wundkontrolle für den Zeitraum vom 18.12.2012 bis zum 31.07.2014 erhoben und anschließend ausgewertet werden.

#### **3.2.3.2 Ambulant betreute Patienten**

Die Wundkontrollen der ambulanten Patienten wurden von ambulanten Ärzten oder Verbandsschwestern durchgeführt und dokumentiert und liegen dem DHZB in schriftlicher Form

vor. Anhand dieser Wunddokumentationen und der digitalen Dokumentation der Verbandswechsel zu Kontrollterminen am DHZB konnten die gesuchten Daten erhoben werden.

### **3.2.4 Mikrobiologische Untersuchungen**

Die mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse aller in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in schriftlicher Form durch das Institut für Mikrobiologie und Hygiene der DRK-Kliniken Berlin Westend zur Verfügung gestellt. Dies betraf die Befunde aller entnommenen Wundabstriche, Blutkulturen und auch weitere mikrobiologische Untersuchungsergebnisse. Die Befunde konnten somit den einzelnen Wunddokumentationen der Patienten zugeordnet und ausgewertet werden.

### **3.2.5 Kriterien für die lokale Wundinfektion nach CDC-Definition**

Wundinfektionen wurden zunächst anhand der vom Robert-Koch-Institut herausgegebenen Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definition für Center of Disease Control-Definition) in der Kategorie „postoperative Wundinfektion“ definiert (101). Nach der CDC-Definition wird die postoperative oberflächliche Wundinfektion (Gruppe A1) von der postoperativen tiefen Wundinfektion (Gruppe A2) und der Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet (Gruppe A3) unterschieden (101). Abweichend von der CDC-Definition erfolgte in dieser Arbeit die Einteilung in frühe Wundinfektionen, die bis 30 Tage nach Implantation des VAD auftraten, und späte Wundinfektionen, welche später als 30 Tage nach der Implantation des VAD auftraten. Die in der Studiengruppe aufgetretenen Wundinfektionen konnten somit in lokale oberflächliche oder lokale tiefe Wundinfektionen sowie in frühe oder späte Wundinfektion eingeteilt werden. Weiterhin wurde in dieser Arbeit der alleinige Erregernachweis aus der Wunde der Hautdurchtrittsstellen des VAD als ausreichend für die Definition einer Wundinfektion gewertet. Diese Modifikation wurde gewählt, da Abstriche nicht aus Routine, sondern nur bei klinischem Anlass entnommen wurden und bei allen Patienten im Verlauf ein auffälliger Lokalbefund der Wunde auftrat. Nach der CDC-Definition entspricht der alleinige Erregernachweis per Definitionem einer Kolonisation und ist nicht als Infektion zu werten (101).

Wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben wurden die Wunddokumentationen aller Verbandswechsel der Studienkohorte systematisch nach den Zeichen einer Infektion (Rötung, seröse oder eitrig-sekretion, sowie vom Verbandswechsler notierte Bemerkungen zu Schmerzen, Schwellungen oder anderen Symptomen) durchsucht und mit den mikrobiologischen Befunden zusammen ausgewertet.

Wundinfektionen wurden außerdem anhand der Definition des INTERMACS-Registers analysiert, worauf im Kapitel 3.4 näher eingegangen wird (102).

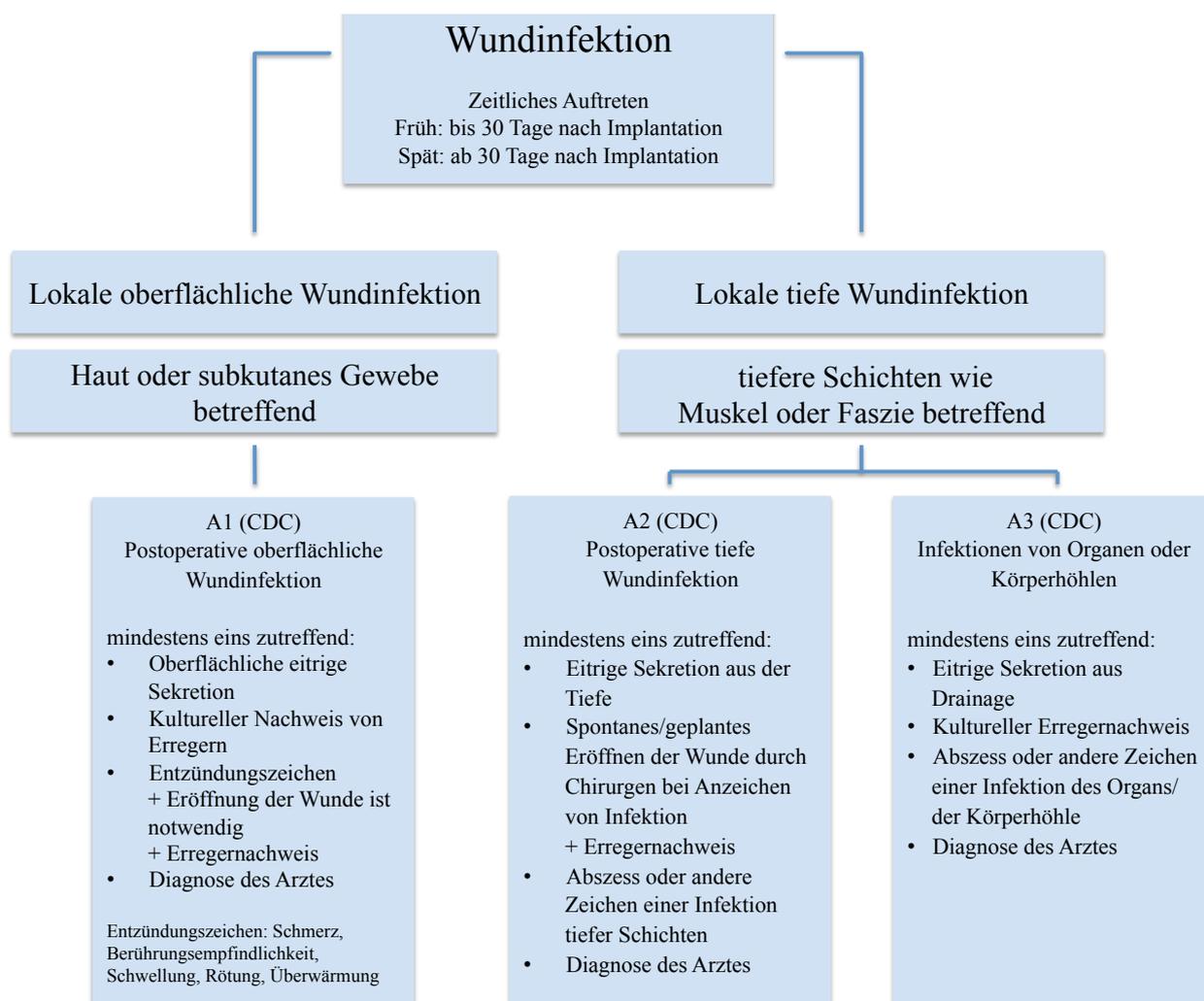
### **3.2.5.1 Lokale oberflächliche Wundinfektion**

In dieser Arbeit bildete die Gruppe A1 der CDC-Definitionen die Kategorie „lokale oberflächliche Wundinfektion“. Eine postoperative oberflächliche Wundinfektion (Gruppe A1) besteht nach den CDC-Kriterien, wenn innerhalb von 30 Tagen nach einem Eingriff im Operationsgebiet eine Infektion auftritt, die ausschließlich die Haut oder subkutanes Gewebe betrifft. Zusätzlich muss mindestens ein Kriterium, wie in der Abbildung 10 vereinfacht dargestellt, erfüllt sein (101).

### **3.2.5.2 Lokale tiefe Wundinfektion**

Die Gruppen A2 und A3 der CDC-Definitionen wurden aufgrund niedriger Fallzahlen zur Kategorie „lokale tiefe Wundinfektion“ zusammengefasst. Eine „lokale tiefe Wundinfektion“ trat demnach auf, sobald tiefere Muskelschichten oder Faszienschichten betroffen waren und die CDC-Definitionen für die Gruppe A2 oder A3 erfüllt waren (101). Die Bedingungen hierfür sind ebenfalls vereinfacht in der Abbildung 10 dargestellt.

### 3.2.5.3 Klassifikation der lokalen Wundinfektion nach CDC-Definition



**Abbildung 10: Schematische Darstellung zur Einteilung der Wundinfektion.**

Die Einteilung erfolgte mithilfe der Definitionen für nosokomiale Infektionen des Center of Disease Control (CDC-Definition) (101). Die Kriterien zur Erfüllung der Definitionen nach CDC-Definition (A1, A2 und A3) sind hier vereinfacht und gekürzt dargestellt. Abweichend von der CDC-Definition erfolgte die Einteilung in frühe und späte Wundinfektion.

## 3.3 INTERMACS-Kriterien für Infektionen am VAD

Die INTERMACS definiert Infektionen, sowohl lokaler als auch systemischer Art, während der Therapie mit einem VAD nach vier Kategorien:

- „Localized Non-Device Infection“
- „Percutaneous Site and/or Pocket Infection“
- „Internal Pump Component, Inflow or Outflow Tract Infection“
- „Sepsis“ (102).

Die in der Studienkohorte aufgetretenen Infektionen wurden zusätzlich zur eigentlichen Definition auch in diese Kategorien eingeordnet.

Für die Erfüllung der Kriterien einer „*Percutaneous Site and/or Pocket Infection*“ ist ein positiver Erregernachweis aus der Wunde, eine antibiotische Therapie aufgrund der Infektion und klinische Zeichen einer Infektion (zum Beispiel Fieber, Schmerz, Sekretion, Leukozytose) notwendig (102). Wundinfektionen an der Hautdurchtrittsstelle des VAD sind damit in dieser Kategorie repräsentiert. Die erforderlichen Informationen zu Leukozytenwerten und antibiotischer Therapie der einzelnen Patienten mit positivem Wundabstrich konnten ebenso wie der Wundstatus aus den digitalen Programmen NEXUS.MedFolio<sup>®</sup> und m.life des DHZB entnommen werden. Schmerz als klinisches Zeichen für die Wundinfektion musste in dieser Arbeit aufgrund der unzureichenden Dokumentation und schwierigen Interpretation bei Kindern vernachlässigt werden. Schmerzempfinden ist bei den kleinen VAD-Patienten häufig nur schwer zu evaluieren und Verbandwechsel müssen teilweise in Sedierung vorgenommen werden. Die Kriterien für eine Sepsis sind nach der INTERMACS erfüllt, sobald sich durch Erregernachweise in Blutkulturen oder durch eine Hypotension zeigt, dass sich eine Infektion systemisch manifestiert (102). In der vorliegenden Arbeit konnten aufgrund der Datenlage nur die positive Blutkultur als Kriterium für eine Sepsis nach den INTERMACS-Kriterien berücksichtigt werden.

### **3.4 Systemische Infektionen**

Als systemische Infektion wurde in dieser Arbeit das Vorhandensein einer Sepsis gewertet. Die für die Erfüllung der Sepsis-Kriterien notwendigen Blutkulturuntersuchungen wurden vom Institut für Mikrobiologie und Hygiene der DRK Kliniken Standort Berlin Westend vorgenommen und ihre Ergebnisse für die Auswertung zur Verfügung gestellt.

#### **3.4.1 Sepsis**

Nach der Definition dieser Studie bestand eine Sepsis, sobald ein positiver Erregernachweis in einer Blutkulturuntersuchung zu finden war und zusätzlich mindestens zwei der folgenden Kriterien zutrafen:

- Fieber (größer gleich 38° Celsius Celsius) oder Hypothermie (kleiner gleich 36° Celsius - rektal, intravesikal oder intravasal gemessen)
- Leukozytose oder Leukozytopenie bei größer gleich 15000/mm<sup>3</sup> oder kleiner gleich 5000/mm<sup>3</sup>
- mehr als 10 % unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild.

Die Auswahl der oben genannten Kriterien erfolgte in Anlehnung an die Definition der Deutschen Sepsis Gesellschaft (DSG) (103). Die Datenerhebung zu diesen Kriterien erfolgte aus dem digitalen Programm NEXUS.MedFolio<sup>®</sup> jeweils zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur sowie in den drei Tagen davor und danach. War ein Patient mehrmals im klinischen Verlauf per Definitionem von einer Sepsis betroffen, mussten mindestens sieben Tage zwischen zwei positiven Blutkulturen liegen, damit die Fälle als unabhängige Sepsisfälle gewertet wurden. Die Indikation zur Entnahme von Blutkulturen erfolgte nach Entscheidung des behandelnden Arztes, sobald der klinische Verdacht auf eine Infektion beispielsweise durch Fieber, Tachypnoe oder eine verlängerte Rekapillarierungszeit bestand oder sich ein Anstieg von laborchemischen Entzündungsparametern (beispielsweise Leukozytose oder erhöhtes C-reaktives Protein) zeigte. Zusätzlich wurde das Erregerspektrum der positiven Blutkulturen ermittelt und bei den betroffenen Patienten nach einer Übereinstimmung mit den Erregern des positiven Wundabstriches gesucht.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden statistische Analysen mit SPSS (Version 22) für Windows durchgeführt. Zum Erstellen der Grafiken wurde außerdem GraphPad Prism (Version 6.0) für MAC OS X verwendet. Das Hauptaugenmerk bei den Analysen lag aufgrund der geringen Anzahl der tiefen Wundinfektionen auf den lokalen oberflächlichen Wundinfektionen. Die Ergebnisse zu den Analysen der Wundinfektionen nach CDC-Definition wurden als Fallzahlen, Prozentraten und in Wundinfektionen pro Zeit dargestellt. Die Einheit Wundinfektionen pro Patientenjahr errechnet sich aus der Anzahl der betroffener Patienten (für Sepsis Anzahl der Fälle) geteilt durch die gesamte Unterstützungszeit aller Patienten (8681 Tage) und multipliziert mit 365 Tagen. Die Ergebnisse der Analysen zu Infektionen nach den Kriterien der INTERMACS-Definition wurden als Fallzahlen, Prozentraten, Infektionen pro Patientenjahr und Infektionen pro Patientenjahr oder Infektionen pro 100 Patientenmonate dargestellt. Die Einheit Wundinfektionen pro 100 Patientenmonate errechnet sich aus der Anzahl betroffener Patienten (für Sepsis Anzahl der Fälle) geteilt durch die gesamte Unterstützungszeit aller Patienten und multipliziert mit 3000 Tagen.

Für die vergleichende Analysen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Infektionen und den verschiedenen untersuchten Gruppen oder Faktoren wurden der Exakte Test nach Fisher, der Mann-Whitney-U-Test, der t-Test und der Chi<sup>2</sup>-Test verwendet. Die Daten wurden als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD), Median mit Minimum und Maximum [Minimum – Maximum], Häufigkeiten in Prozent und als Infektionen pro

Patientenjahr in Tabellen und Grafiken dargestellt. Mit Kaplan-Meier-Analysen wurden Ereigniszeitanalysen sowohl allgemein als auch vergleichend mit dem Test nach Log-Rank/Mantel-Cox sowie nach Breslow/Wilcoxon in den folgenden Gruppen durchgeführt: Alter, VAD-Typ und klinischer Verlauf. Die Ergebnisse wurden grafisch als Überlebensfunktionen dargestellt und die VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion als Mittelwert (MW), Median und Standardfehler angegeben. Wahrscheinlichkeitswerte ( $p$ -Werte) von  $< 0,05$  wurden bei allen Auswertungen als signifikant erachtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienkohorte

#### 4.1.1 Allgemeine Patientenparameter

In diese Studie konnten 70 Patienten eingeschlossen und in Kategorien mit Untergruppen entsprechend Kapitel 3.1.2.1 zusammengefasst werden. Im Folgenden ist die Verteilung der Studienteilnehmer in den Kategorien Alter bei Implantation des VAD, VAD-Typ, Diagnose und klinischer Verlauf beschrieben wie in Tabelle 1 dargestellt.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Implantation eines VAD variierte zwischen null bis 17 Jahren. Das mediane Lebensalter betrug 4,75 Jahre. In der Studienkohorte waren folgende Gruppen vertreten: 23 Patienten im Alter zwischen 0 und < 12 Monaten, 19 Patienten im Alter zwischen  $\geq 12$  Monaten und < 96 Monaten und 28 Patienten > 96 Monate alt. Von 70 Studienteilnehmern waren 42 männlich und 28 weiblich. Die gesamte Unterstützungszeit aller Patienten am VAD betrug 8681 Tage mit einer medianen Unterstützungszeit von 56 Tagen [0 - 842 Tage].

In der Studienkohorte wurden unterschiedliche VAD-Typen implantiert. 58 Patienten (82,83 %) bekamen eine Therapie mit einem EXCOR<sup>®</sup> Pediatric, von denen 46 Patienten (65,71 %) ein LVAD oder RVAD erhielten und 12 Patienten (17,14 %) mit einem BVAD behandelt wurden. Bei 12 weiteren Patienten (17,14 %) wurde ein HeartWare<sup>®</sup> System implantiert.

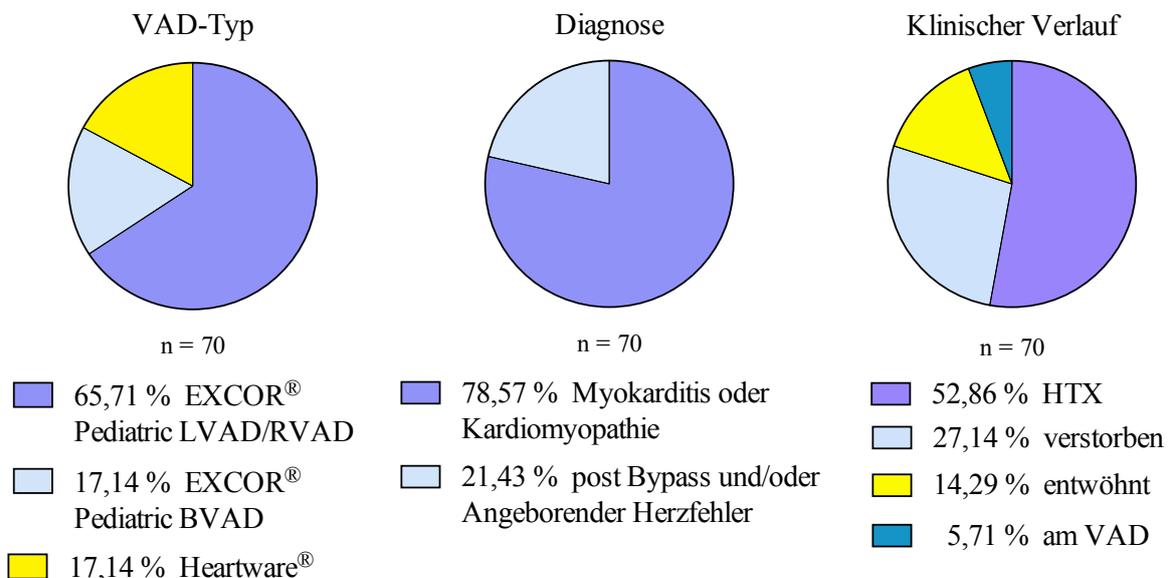
Innerhalb der Studienkohorte waren verschiedene Vordiagnosen, die zur Implantation eines VAD-Systems geführt hatten, vertreten. Bei 55 Patienten (78,57 %) der Studienkohorte wurde vor der Implantation des VAD eine Myokarditis oder Kardiomyopathie diagnostiziert während bei 15 Patienten (21,43 %) ein angeborener Herzfehler vorlag und/oder das Herz der Patienten beim Abgangsversuch von der Herz-Lungen-Maschine keine ausreichende Pumpfunktion zeigte.

Als zeitlicher Endpunkt der Datenanalyse wurde der 31.07.2014 oder das Eintreten eines der folgenden Ereignisse (klinischer Verlauf) festgelegt: erfolgreiche Herztransplantation (HTX), Entwöhnung vom VAD und Versterben des Patienten. Insgesamt konnten 37 der 70 Patienten (52,86 %) erfolgreich transplantiert werden. Zehn Patienten (14,29 %) konnten vom VAD entwöhnt werden und 19 Patienten (27,14 %) verstarben im Verlauf der Therapie. Zum Endzeitpunkt der Datenanalyse dieser Arbeit wurden noch vier Patienten (5,71 %) mit einem VAD unterstützt.

| Studienkohorte                    | 70 Patienten  |
|-----------------------------------|---|
| <b>Geschlecht</b>                 | 42 Männlich    28 Weiblich  |
| <b>Medianes Alter</b>             | 4.75 Jahre von 0 Tagen bis 17 Jahre   |
| <b>Gesamte Unterstützungszeit</b> | 8681 Tage (Median: 56 Tage; von 0 - 842 Tage)                                     |
| <b>VAD-Typ</b>                    | 58 Berlin Heart <sup>®</sup> EXCOR Pediatric (82,83 %)<br>(46 LVAD/RVAD, 12 BVAD) |
|                                   | 12 HeartWare <sup>®</sup> (17,14 %)   |
| <b>Vordiagnose</b>                | 55 Kardiomyopathie oder Myokarditis (78,57 %)                                     |
|                                   | 15 Angeborener Herzfehler / post Bypass (21,43 %)                                 |
| <b>Klinischer Verlauf</b>         | 37 HTX (erfolgreiche Herztransplantation) (52,86 %)                               |
|                                   | 19 verstorben (27,14 %)   |
|                                   | 10 vom VAD entwöhnt (14,29 %)   |
|                                   | 4 noch am VAD (5,71 %)  |

**Tabelle 1: Überblick über die demographischen Daten der Patienten der Studienkohorte.**

VAD: Ventricular Assist Device. LVAD: linksventrikulärer VAD. RVAD: rechtsventrikulärer VAD. BVAD: biventrikulärer VAD. HTX: Herztransplantation



**Abbildung 11: Tortendiagramme für die Verteilung des VAD-Typs, der Diagnose und des klinischen Verlaufs.**

Das EXCOR<sup>®</sup> Pediatric (LVAD oder RVAD) war der am häufigsten implantierte VAD-Typ. Die häufigste Diagnose war die Kardiomyopathie, gemeinsam mit der Myokarditis. Der größte Teil der Patienten konnte erfolgreich transplantiert werden; VAD: Ventricular Assist Device. LVAD: linksventrikulärer VAD. RVAD: rechtsventrikulärer VAD. BVAD: biventrikulärer VAD. HTX: Herztransplantation

## 4.2 Wundinfektionen am VAD

In Tabelle 10 im Kapitel 4.5 sind die Charakteristika aller Patienten zusammengefasst, die nach CDC-Kriterien oder nach Intermacs-Kriterien die Diagnose Wundinfektion erhielten. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse für die Diagnose Wundinfektion nach CDC-Definition detailliert dargestellt, in Kapitel 4.4 werden die Ergebnisse nach INTERMACS-Definition aufgeführt.

## 4.3 Wundinfektionen nach der CDC-Definition

In Tabelle 2 ist eine Übersicht der lokalen Wundinfektionsraten dargestellt, eine detaillierte Aufstellung aller Patienten ist der Tabelle 10 zu entnehmen. Die Analysen konzentrierten sich auf die lokalen oberflächlichen Wundinfektionen, da statistische Aussagen über tiefe Wundinfektionen aufgrund geringer Fallzahlen nicht sinnvoll waren.

| <b>Wundinfektion</b> | <b>Patienten</b> | <b>Prozent</b> | <b>Pro Patientenjahr</b> |
|----------------------|------------------|----------------|--------------------------|
| Gesamt               | 20 (von n = 70)  | 28,6 %         | 0,84                     |
| Früh                 | 4                | 5,7 %          | 0,17                     |
| Spät                 | 16               | 22,9 %         | 0,67                     |
| Oberflächlich        | 17               | 24,3 %         | 0,71                     |
| Tief                 | 3                | 4,3 %          | 0,13                     |

**Tabelle 2: Übersicht über das Auftreten von Wundinfektion.**

Dargestellt sind die Wundinfektionsraten allgemein, für frühe und späte Wundinfektionen sowie oberflächliche und tiefe Wundinfektionen. Die Rate für Wundinfektion pro Patientenjahr errechnet sich aus der Anzahl betroffener Patienten geteilt durch die gesamte Unterstützungszeit aller Patienten (8681 Tage in der Studienkohorte), multipliziert mit 365.

### 4.3.1 Schweregrade der Wundinfektionen nach der CDC-Definition

Die Mehrheit der Patienten hatte eine Wundinfektion des Grades A1 nach der CDC-Definition (17 Patienten, 85 %). Nur wenige Patienten bekamen Wundinfektionen des Grade A2 und A3 (ein Patient und zwei Patienten, 5 % und 10 %) und die unterschiedlichen Schweregrade der Wundinfektion (Schwergrade nach CDC-Definition A1, A2 oder A3) zeigten statistisch keine gleiche Verteilung ( $p < 0.001$ ). Da die Schweregrade A2 und A3 selten auftraten entschieden wir diese, wie in Abbildung 10 dargestellt, in einer Kategorie „lokale tiefe Wundinfektion“ zusammenzufassen.

### **4.3.2 Lokale oberflächliche Wundinfektion**

In der Studienkohorte dieser Arbeit waren 20 von 70 Patienten von einer lokalen oberflächlichen Wundinfektion nach der CDC-Definition betroffen. Dies entspricht einer Infektionsrate von 28,6 % oder 0,84 Wundinfektionen pro Patientenjahr bei einer gesamten Unterstützungszeit aller Patienten von 8681 Tagen.

Bei 16 der 20 Patienten mit einer lokalen oberflächlichen Wundinfektion konnte ein Erreger in der Wunde mithilfe eines steril entnommenen Abstriches nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit negativem Wundabstrich waren der Lokalbefund pathologisch sowie zusätzlich Laborbefunde (Leukozytose (n = 3), Linksverschiebung (n = 2)) oder eine erhöhte Körpertemperatur (n = 1) wegweisend. Bei vier Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnose Wundinfektion der Lokalbefund initial unauffällig, jedoch der Wundabstrich positiv. Diese Patienten entwickelten alle im Verlauf einen pathologischen Lokalbefund. Außerdem waren bei diesen Patienten andere diagnostische Parameter wie Leukozytose (n = 2), unreife Granulozyten im Differenzialblutbild (n = 2), erhöhte Körpertemperatur (n = 2), oder ein erhöhtes C-reaktives Protein (n = 2) nachweisbar (vergleiche Tabelle 10).

### **4.3.3 Lokale tiefe Wundinfektion**

Drei von 20 Patienten hatten lokale tiefe Wundinfektionen. Bei all diesen Patienten war zuvor eine lokale oberflächliche Wundinfektion diagnostiziert worden. Die Infektionsrate für eine lokale tiefe Wundinfektion lag damit bei 4,3 % oder 0,13 Infektionen pro Patientenjahr.

### **4.3.4 Fälle der lokalen tiefen Wundinfektion**

Alle drei Patienten mit einer lokalen tiefen Wundinfektion hatten einen schwierigen klinischen Verlauf. Dem ersten der drei Patienten wurde im Alter von sieben Jahren aufgrund einer Kardiomyopathie ein EXCOR<sup>®</sup> Pediatric (LVAD) implantiert. Im komplizierten Verlauf seiner Therapie wurde eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) durchgeführt, um einen Zugang für eine künstliche Ernährung zu schaffen. Diese PEG-Sonde infizierte sich und die Infektion trat auf die Hautdurchtrittsstellen des VAD über. Dort kam es zu einer starken Sekretion und einer Keimbeseidlung. Die schwerwiegende und tiefe Bauchwunde wurde mithilfe eines V.A.C.<sup>®</sup>-Verbandes behandelt. Bei diesem Patienten trat im Verlauf eine Sepsis auf, wenn auch die Erreger aus Blutkulturergebnissen und Wundabstrichen nicht identisch waren. Die Pumpe des VAD musste vier Mal aufgrund thrombotischer Auflagerungen getauscht werden. Der Patient verstarb nach 432 Tage Unterstützungszeit an einer aufsteigenden Infektion

der Aortenkanüle des VAD mit Infektion der Insertionsstelle. Dieser Befund war bei einer Herzklappenoperation am VAD kurz vor Versterben des Patienten festgestellt worden.

Der zweite Fall einer lokalen tiefen Wundinfektion betraf eine kleine Patientin mit angeborenem Herzfehler (univentrikuläres Herz mit Mitralklappenatresie), welche im Alter von knapp zwei Monaten eine palliative Operation erhielt (Operation nach Damus-Kaye-Stansel). Die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine nach kardiopulmonalem Bypass gestaltete sich schwierig. Kurze Zeit postoperativ musste aufgrund von akuter Herz-Kreislaufinsuffizienz ein ECLS System implantiert werden. Im Anschluss daran wurde ein EXCOR<sup>®</sup> Pediatric (LVAD) implantiert. Während der Unterstützungszeit mussten mehrere Pumpenwechsel vorgenommen werden und es gab mehrmals septische Perioden. Im Verlauf entwickelte sich eine eitrige Mediastinitis ausgehend von einer Wundheilungsstörung der Thorakotomie-Naht mit substernaler Abszedierung und Übertritt der Infektion in den Kanülenbereich des VAD an den Hautdurchtrittsstellen. Dies machte eine chirurgische Wundrevision notwendig. Das Erregerspektrum der Mediastinitis war identisch mit dem der zeitgleich entwickelten Sepsis, während an den Hautdurchtrittsstellen selbst kein Erreger nachgewiesen werden konnte. Bei zunehmender Multiorganinsuffizienz und aufgrund der Infektion wurde die Patientin als nicht transplantierbar eingestuft und die Therapie mit dem VAD bei infauster Prognose nach 265 Tagen Unterstützungszeit eingestellt, woraufhin die Patientin verstarb.

Der dritte Fall einer lokalen tiefen Wundinfektion betraf einen kleinen Jungen, welcher im Alter von einem Jahr aufgrund einer Kardiomyopathie ein EXCOR<sup>®</sup> Pediatric (BVAD) implantiert bekam. Zunächst bestand eine lokale oberflächliche Wundinfektion, die sich mit der Zeit zu einer lokalen tiefen Infektion weiterentwickelte. Im Wundabstrich wurde ein sehr umfangreiches Erregerspektrum gefunden und eine Sepsis trat mit einem identischen Erreger auf. Der Patient bekam während seiner Therapie mehrere Pumpenwechsel und erlitt einen Schlaganfall. Nach 478 Tagen Unterstützungszeit konnte er erfolgreich Herz-transplantiert werden.

#### **4.3.5 Frühe und späte Wundinfektionen**

Bei vier von 20 Patienten mit einer Wundinfektion trat diese innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation des VAD, also als frühe Wundinfektion auf. Bei den 16 weiteren Patienten mit Wundinfektionen traten diese erst nach dem 30. Tag nach Implantation auf, dementsprechend im Sinne einer späten Wundinfektion. Damit liegt die Rate für späte Wundinfektionen bei 22,86 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Wundinfektion bei Patienten mit Wundinfektionen betrug 78 Tage am VAD [4 - 391 Tage]. Alle vier Patienten mit frühen Wundinfektionen wurden

mit einem EXCOR<sup>®</sup> Pediatric (LVAD) unterstützt. Weitere Merkmale dieser Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In der Studienkohorte war bei 16 Patienten vor der VAD-Implantation mindestens eine kardiale Voroperation mit Thorakotomie durchgeführt worden. Patienten mit einer frühen Wundinfektion hatten signifikant häufiger kardiale Voroperationen mit Thorakotomie vor der VAD-Implantation als Patienten ohne frühe Wundinfektion (Patienten ohne Wundinfektion oder mit später Wundinfektion) ( $p = 0.035$ ). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen frühen Wundinfektionen und dem Auftreten von positiven Blutkulturen ( $p = 0.681$ ) oder dem Überleben ( $p = 0.296$ ) beim Vergleich von Patienten mit frühen Wundinfektionen und Patienten ohne frühe Wundinfektion.

| Merkmal                    | Patient 32             | Patient 34      | Patient 35             | Patient 36      |
|----------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| Geschlecht                 | Männlich               | Weiblich        | Männlich               | Weiblich        |
| Alter bei Implantation     | 4 Jahre                | 9 Jahre         | 4 Jahre                | 12 Jahre        |
| Gesamte Unterstützungszeit | 26 Tage                | 128 Tage        | 10 Tage                | 44 Tage         |
| Tage bis Wundinfektion     | 10                     | 4               | 6                      | 12              |
| Device Typ                 | LVAD                   | LVAD            | LVAD                   | LVAD            |
| Diagnose                   | Angeborener Herzfehler | Kardiomyopathie | Angeborener Herzfehler | Kardiomyopathie |
| Klinischer Verlauf         | Verstorben             | HTX             | Verstorben             | HTX             |

**Tabelle 3: Merkmale der Patienten mit einer frühen Wundinfektion.**  
LVAD: linksventrikuläres EXCOR<sup>®</sup> Pediatric. HTX: Herztransplantation.

### 4.3.6 Zusammenhang zwischen Wundinfektion und Unterstützungsdauer

Es konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einer Wundinfektion am VAD eine signifikant längere Unterstützungsdauer aufwiesen als Patienten ohne Wundinfektion ( $p < 0.001$ ). Patienten mit einer Wundinfektion hatten eine mediane Unterstützungszeit von 232 Tagen [10 - 793 Tage] (MW: 251,8 Tage; SD 198,3 Tage), während Patienten ohne Wundinfektion im Median nur 41 Tage [0 - 842 Tage] mit einem VAD unterstützt wurden (MW: 72,9 Tage; SD: 133,2 Tage).

#### 4.3.6.1 Entwicklung der Unterstützungsdauer in Abhängigkeit vom Implantationsjahr

Tabelle 4 stellt die Unterstützungszeiten innerhalb der Studienkohorte in den einzelnen Jahren dar, welche im Verlauf der Jahre zugenommen haben.

|                        | Implantationsjahr |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------------------|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                        | 2005              | 2006       | 2007       | 2008       | 2009       | 2010       | 2011       | 2012       | 2013       |
| <b>Summe Patienten</b> | 9                 | 9          | 7          | 9          | 12         | 9          | 3          | 8          | 4          |
| <b>Tage am VAD</b>     |                   |            |            |            |            |            |            |            |            |
| Mittelwert             | 55,0              | 63,3       | 102,6      | 28,8       | 99,2       | 108,3      | 366,3      | 276,0      | 287,3      |
| SD                     | 39,6              | 62,5       | 150        | 40         | 125,7      | 114,3      | 417        | 268,4      | 185        |
| Median                 | 55                | 55         | 42         | 18         | 43         | 57         | 193        | 176        | 336        |
| Minimum                | 6                 | 2          | 14         | 1          | 5          | 0          | 64         | 34         | 28         |
| Maximum                | 124               | 199        | 432        | 128        | 418        | 351        | 842        | 793        | 450        |
| <b>Wundinfektion</b>   |                   |            |            |            |            |            |            |            |            |
| Nein                   | 7                 | 8          | 6          | 7          | 7          | 6          | 2          | 5          | 2          |
| Ja                     | 2 (22,2 %)        | 1 (11,1 %) | 1 (14,3 %) | 2 (22,2 %) | 5 (41,7 %) | 3 (33,3 %) | 1 (33,3 %) | 3 (37,5 %) | 2 (50,0 %) |

**Tabelle 4: Übersicht über die Entwicklung der Unterstützungszeiten in der Studienkohorte.**

Dargestellt sind die „Tage am VAD“ der Jahre 2005 bis 2013 und der Anzahl und Rate an aufgetretenen Wundinfektionen im Verlauf der Jahre 2005 bis 2013. VAD: Ventricular Assist Device.

### 4.3.7 Übersicht über das Auftreten von Wundinfektion im Vergleich

In Tabelle 5 ist die Anzahl der Patienten und Wundinfektionsraten in den verschiedenen Untergruppen der Risikokategorien dargestellt. Die Ergebnisse der vergleichenden Analysen zwischen den Untergruppen innerhalb der Kategorien sind als Wahrscheinlichkeitswerte ( $p$ -Werte) dargestellt.

| Kategorie  | Gruppierung                        | Σ  | Infektion ja | Infektion nein | Rate Infektion | *Infektionen pro Patientenjahr | p-Wert der Analyse      |
|--|------------------------------------|----|--------------|----------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|
|  | Gesamte Kohorte                    | 70 | 20           | 50             | 28,6 %         | 0,84                           |                         |
| <b>Geschlecht</b>                                      | Männlich                           | 42 | 13           | 29             | 31,0 %         | 0,55                           | <i>p</i> = 0.788 (n.s.) |
|  | Weiblich                           | 28 | 7            | 21             | 25,0 %         | 0,29                           |                         |
| <b>Alter</b><br>Median: 4,75 Jahre<br>[0 bis 17 Jahre] | 0 bis <12 Monate                   | 23 | 4            | 19             | 17,4 %         | 0,17                           | <i>p</i> = 0.107 (n.s.) |
|  | ≥12 bis <96 Monate                 | 19 | 9            | 10             | 47,4 %         | 0,38                           |                         |
|  | ≥96 Monate                         | 28 | 7            | 21             | 25,0 %         | 0,29                           |                         |
| <b>Diagnose</b>  | Kardiomyopathie oder Myokarditis   | 55 | 15           | 40             | 27,3 %         | 0,63                           | <i>p</i> = 0.749 (n.s.) |
|  | Angeb. Herzfehler oder post Bypass | 15 | 5            | 10             | 33,3 %         | 0,21                           |                         |
| <b>VAD-Typ</b>   | EXCOR® Pediatric LVAD/RVAD         | 46 | 13           | 33             | 28,3 %         | 0,55                           | <i>p</i> = 0.928 (n.s.) |
|  | EXCOR® Pediatric BVAD              | 12 | 4            | 8              | 33,3 %         | 0,17                           |                         |
|  | HeartWare® System                  | 12 | 3            | 9              | 25,0 %         | 0,13                           |                         |
| <b>Klinischer Verlauf</b>                              | HTX                                | 37 | 10           | 27             | 27,0 %         | 0,42                           | <i>p</i> = 0.252 (n.s.) |
|  | Verstorben                         | 19 | 5            | 14             | 26,3 %         | 0,21                           |                         |
|  | Entwöhnt                           | 10 | 2            | 8              | 20,0 %         | 0,08                           |                         |
|  | Noch am VAD                        | 4  | 3            | 1              | 75,0 %         | 0,13                           |                         |
| <b>Pumpenwechsel</b>                                   | Ja                                 | 30 | 9            | 21             | 30,0 %         | 0,38                           | <i>p</i> = 0.999 (n.s.) |
|  | Nein                               | 40 | 11           | 29             |                |                                |                         |
| <b>Schlaganfall</b>                                    | Ja                                 | 14 | 2            | 12             | 14,3 %         | 0,08                           | <i>p</i> = 0.321 (n.s.) |
|  | Nein                               | 56 | 18           | 38             |                |                                |                         |

**Tabelle 5: Übersicht über das Auftreten von Wundinfektionen vergleichend in den Kategorien: Geschlecht, Alter bei Implantation, Diagnose, klinischer Verlauf, VAD-Typ sowie das Auftreten von Schlaganfällen und Pumpenwechseln bei Patienten mit und ohne Wundinfektion.**

VAD: Ventricular Assist Device, LVAD: linksventrikulärer VAD, RVAD: rechtsventrikulärer VAD, BVAD: biventrikulärer VAD, HTX: Herztransplantation

\* Infektionen pro Patientenjahr wurden wie folgt berechnet: Anzahl der Patienten mit Infektionen geteilt durch die Gesamtunterstützungszeit aller Patienten von 8681 Tagen und anschließend multipliziert mit 365.

#### 4.3.7.1 Alter, Geschlecht und Wundinfektion

Von den Patienten mit einer Wundinfektion am VAD ( $n = 20$ ) gehörten vier Patienten der Gruppe der 0 bis < 12 Monate alten Kinder an (20 %). Neun Patienten waren  $\geq 12$  Monate bis < 96 Monate alt (45 %) und sieben der Patienten mit einer Wundinfektion älter als 96 Monate (35 %). Vergleichend traten in keiner der Gruppen signifikant häufiger Wundinfektionen auf ( $p = 0.107$ ).

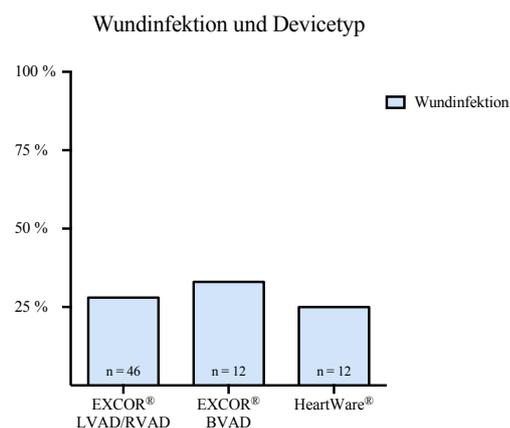
Auch für das Geschlecht der Patienten wurden vergleichende Analysen durchgeführt. Von 20 Patientinnen und Patienten mit einer lokalen Wundinfektion waren sieben weiblich (35 %) und 13 männlich (65 %). Auch hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.788$ ).

Es konnten weder für eine bestimmte Altersgruppe noch ein bestimmtes Geschlecht ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Wundinfektionen gezeigt werden.

#### 4.3.7.2 VAD-Typ und Wundinfektion

Von den 20 Patienten mit einer lokalen Wundinfektion am VAD ( $n = 20$ ) wurden 13 Patienten (65 %) mit einem links- oder rechtsventrikulären EXCOR<sup>®</sup> Pediatric (LVAD oder RVAD) unterstützt und vier Patienten (20 %) mit einem biventrikulären EXCOR<sup>®</sup> Pediatric (BVAD). Bei drei Patienten (15 %) mit einer Wundinfektion war ein HeartWare<sup>®</sup> System implantiert worden.

Es konnte kein vermehrtes Auftreten von Wundinfektionen in einer der drei Gruppen festgestellt werden. Zwischen den verschiedenen VAD-Typen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer Wundinfektion gefunden werden ( $p = 0.928$ ). In unserer Studienkohorte zeigte sich also kein Zusammenhang zwischen dem Typ des implantierten VAD und dem Auftreten von Wundinfektionen.



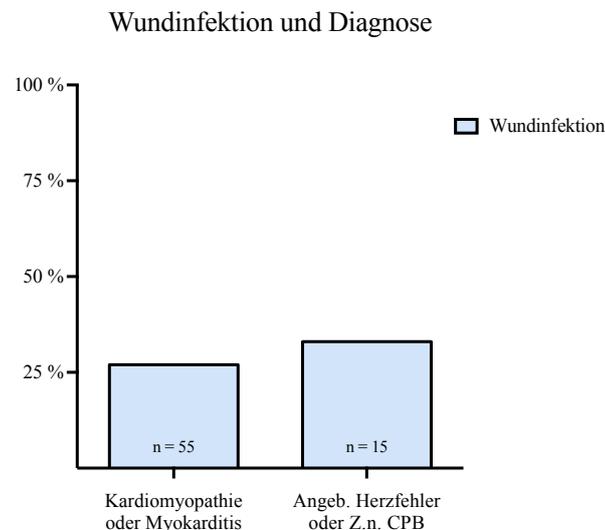
**Abbildung 12: Wundinfektionen nach VAD-Typ.**

VAD: Ventricular Assist Device, LVAD: linksventrikulärer VAD, RVAD: rechtsventrikulärer VAD, BVAD: biventrikulärer VAD

#### 4.3.7.3 Diagnose und Wundinfektion

Von den Patienten mit einer Wundinfektion ( $n = 20$ ) waren 15 (75 %) an einer Kardiomyopathie oder einer Myokarditis erkrankt und fünf (25 %) durch einen angeborenen Herzfehler beziehungsweise die Folgen eines stattgefundenen kardiopulmonalen Bypass bei einer Herzoperation vorbelastet.

Im Vergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für das Auftreten von Wundinfektionen in den zwei Gruppen ( $p = 0.749$ ), sodass keine der Vordiagnosen einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Wundinfektionen zeigte.

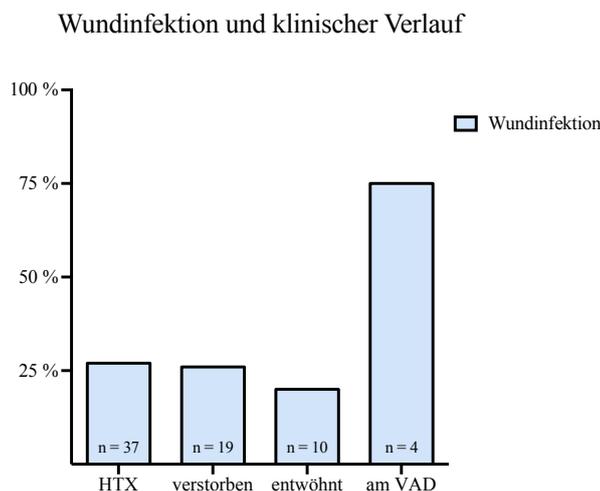


**Abbildung 13: Wundinfektionen nach Vordiagnose.**

VAD: Ventricular Assist Device, LVAD: linksventrikulärer VAD, RVAD: rechtsventrikulärer VAD, BVAD: biventrikulärer VAD, CPB: Zustand nach Operation mit kardiopulmonarem Bypass

#### 4.3.7.4 Wundinfektion und klinischer Verlauf

In dieser pädiatrischen Studienkohorte war das häufigste Ergebnis (klinischer Verlauf) der Therapie die Transplantation (37 Patienten, 52,9%). Von allen Patienten mit einer Wundinfektion ( $n = 20$ ) konnten 10 (50%) erfolgreich transplantiert werden, fünf Patienten (25%) verstarben, zwei Patienten (10%) wurden erfolgreich vom VAD entwöhnt und drei Patienten (15%) befanden sich zum Endzeitpunkt der Analysen noch in Behandlung mit einem VAD. Im Vergleich der Gruppen miteinander konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von Wundinfektionen und dem klinischen Verlauf festgestellt werden ( $p = 0.252$ ). Die Gesamtleletalität in der Studienkohorte lag bei 27,14% zum Endzeitpunkt der Studie. Beim Vergleich der Letalität von Patienten mit Wundinfektion (25%) und ohne Wundinfektion (28%) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.525$ ). Es zeigte sich demnach kein Zusammenhang zwischen während der Therapie aufgetretenen Wundinfektionen und dem klinischen Verlauf.



**Abbildung 14: Wundinfektionen und klinischer Verlauf.**  
VAD: Ventricular Assist Device, HTX: Herztransplantation.

#### 4.3.7.5 Wundinfektion und andere Komplikationen

Von 70 Patienten bekamen 14 (20 %) während der VAD-Therapie einen Schlaganfall. Bei 30 von 70 Patienten (42,6 %) mussten 98 Pumpenwechsel durchgeführt werden. Von den Patienten mit einer Wundinfektion (n = 20) bekamen zwei Patienten (10 %) einen Schlaganfall und neun Patienten (45 %) benötigten mindestens einen Pumpenwechsel.

Es konnte weder zwischen dem Auftreten von Schlaganfällen und Wundinfektionen noch zwischen stattgefundenen Pumpenwechseln und Wundinfektionen ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ( $p = 0.321$  und  $p = 0.999$ ).

Außerdem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Anzahl stattgefundener Pumpenwechsel und aufgetretener Wundinfektionen untersucht. Für Patienten mit einer Wundinfektion ergab sich ein Mittelwert von 2,0 Pumpenwechseln (SD: 3,6) und für Patienten ohne Wundinfektion ein Mittelwert von 1,2 Pumpenwechseln (SD: 2,1). Der Median lag in beiden Gruppen bei 0 Pumpenwechseln [0 bis 12]. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl von stattgefundenen Pumpenwechseln und dem Auftreten einer Wundinfektion ( $p = 0.341$ ).

Zusammenfassend konnte kein Zusammenhang zwischen Schlaganfällen, Pumpenwechseln oder der Anzahl an Pumpenwechseln und dem Auftreten von Wundinfektionen gefunden werden.

#### 4.3.8 Erregerspektrum der Wundinfektion

Von insgesamt 130 Wundabstrichen der Hautdurchtrittsstellen des VAD konnten in 97 Wundabstrichen verschiedene Erreger nachgewiesen werden.

Von den 20 Patienten mit einer Wundinfektion konnten bei 16 Patienten Erreger in der Wunde der Hautdurchtrittsstellen nachgewiesen werden. In fünf Fällen fand sich in der Blutkultur der gleiche Erreger wie im Wundabstrich und bei drei von diesen fünf Fällen kam es zu einer Sepsis. Bei der Hälfte der Patienten mit positivem Wundabstrich (n = 8) zeigte sich über den ganzen Zeitraum der VAD-Therapie nur eine einzige Erregerspezies in der Wunde. Bei der anderen Hälfte (n = 8) wurden verschiedene Erreger nachgewiesen, von denen sechs Patienten mindestens einen multiinfektiösen Wundabstrich mit mehr als einem Erreger hatten. War eine Wunde einmal mit einem Erreger besiedelt, blieb ein positiver Befund in den meisten Fällen bis zur Explantation des VAD bestehen.

Beim Großteil der Wundabstriche wurden typische Haut-, Schleimhaut- und Darmbakterien oder eine Besiedlung mit *Candida* Pilzen nachgewiesen. Der insgesamt bei den meisten Patienten vertretene Keim war *Staphylokokkus epididermidis*, gefolgt von *Candida albicans*. Ein Oxacillin-resistenter *Staphylokokkus aureus* (ORSA oder MRSA) oder Vancomycin-resistenter *Enterokokkus* (VRE) konnte in keinem Wundabstrich nachgewiesen werden. Bei zwei Wundabstrichen mit nachgewiesenem *Enterokokkus* fehlte das Resistogramm. Zum Zeitpunkt der Wundinfektion wurden bei Anwendung der CDC-Definition deutlich häufiger Koagulase-negative Staphylokokken aber weniger Mischinfektionen als bei Anwendung der INTERMACS-Definition nachgewiesen. In 30 Abstrichen bei 8 Patienten fand sich Oxacillin-resistenter *Staphylokokkus epididermidis* (ORSE oder MRSE). Von acht Patienten mit im Wundabstrich nachgewiesenem *Staphylokokkus epididermidis* zeigten sechs Patienten deutliche klinische Infektionszeichen in der Wunde und bei fünf von ihnen wurde im Verlauf eine antibiotische Therapie initiiert (bei zwei der Patienten erst nach Ende der Datenanalyse). Fünf der acht Patienten mit dem Nachweis eines *Staphylokokkus epididermidis* in der Wunde zeigten auch andere Erregernachweise in Wundabstrichen. Lediglich bei drei der acht Patienten wurde ausschließlich *Staphylokokkus epididermidis* nachgewiesen. Bei einem Patienten konnte in sechs Abstrichen unter anderem der opportunistische Keim *Stenotrophomonas maltophilia* isoliert werden. In den Tabellen 6 und 7 sind Übersichten über das Erregerspektrum zum Zeitpunkt der Wundinfektionen sowie aller in der Studienkohorte erfolgten Wundabstriche dargestellt.

Bei insgesamt 13 Wundabstrichen könnten es sich um eine Kolonisation der Wunde gehandelt haben, da keine klinischen Zeichen einer Wundinfektion in unmittelbar zeitlicher Nähe zum Wundabstrich nachzuweisen waren.

| Erregernachweis                     | Anzahl Wundabstriche bei Patienten mit Wundinfektion nach CDC-Definition | Anzahl Wundabstriche bei Patienten mit Wundinfektion nach INTERMACS-Definition |
|-------------------------------------|--|--|
| <b>Erfolgte Abstriche insgesamt</b> | 130  | 67   |
| ohne Erregernachweis                | 33   | 17   |
| mit Erregernachweis                 | 97   | 50   |
| KNS (Einzelnachweis)                | 38   | 2  |
| KNS (Mehrere Keime)                 | 1  | 0  |
| Mischflora                          | 33   | 33   |
| Gram-negative (Einzelnachweis)      | 13   | 3  |
| Staph. aureus (Einzelnachweis)      | 5  | 5  |
| Candida (Einzelnachweis)            | 4  | 4  |
| Enterokokken (Einzelnachweis)       | 2  | 2  |
| Andere                              | 1  | 1  |

**Tabelle 6: Anzahl der Wundabstriche mit Nachweis der jeweiligen Erregergruppe. Vergleich für Patienten der Studienkohorte mit Wundinfektion bei Anwendung der CDC-Definition und INTERMACS-Definition. KNS: Koagulase-negative Staphylokokken, Staph: Staphylokokkus.**

| Erregernachweis                       | Patienten mit entsprechendem Erregernachweis zum Zeitpunkt der Wundinfektion (CDC-Definition, n=20)  | Patienten mit entsprechendem Erregernachweis zum Zeitpunkt der Wundinfektion (INTERMACS-Definition, n=7) |
|---------------------------------------|--|--|
| Negativer Abstrich                    | 6 *<br>* 2 Patienten hatten im Verlauf positive Erregernachweise im Wundabstrich. Bei 4 Patienten konnte zu keinem Zeitpunkt ein Erreger aus der Wunde isoliert werden | 0  |
| KNS (Einzelnachweis)                  | 7  | 1  |
| KNS (Mehrere Keime)                   | 1  | 0  |
| Candida (Einzelnachweis)              | 2  | 1  |
| Gram-negative Bakt. (Einzelnachweis)  | 2  | 0  |
| Mischflora                            | 2 (Patient 59, Patient 62)   | 5 (Patienten 13, 22, 34, 59, 62)   |
| Enterokokken (Einzelnachweis)         | 0  | 0  |
| Andere Streptokokken (Einzelnachweis) | 0  | 0  |
| Andere                                | 0  | 0  |
| Staph. Aureus (Einzelnachweis)        | 0  | 0  |

**Tabelle 7: Anzahl der Patienten mit Nachweis der jeweiligen Erregergruppe. Vergleich für Patienten der Studienkohorte mit Wundinfektion bei Anwendung der CDC-Definition und INTERMACS-Definition. KNS: Koagulase-negative Staphylokokken**

## 4.4 Infektionen nach den INTERMACS-Kriterien

Wie in der Tabelle 8 zu sehen ist, waren sieben von 70 Patienten (10 %) von einer „*Percutaneous Site and/or Pocket Infection*“ nach den INTERMACS Kriterien betroffen. Dies entspricht 0,29 Infektionen dieser Kategorie pro Patientenjahr (2,45 pro 100 Patientenmonate).

Zwei Patienten (2,9 %) erfüllten die Kriterien für eine „*Localized Non-Device Infection*“. Bei einem der beiden Patienten entwickelte sich die Infektion aus einer „*Percutaneous Site and/or Pocket Infection*“, der zweite Patient war zusätzlich von einer „*Percutaneous Site and/or Pocket Infection*“ betroffen. Eine Patientin hatte nach den Definitionen der INTERMACS eine Sepsis, litt aber gleichzeitig an einer Mediastinitis mit dem gleichen Erreger in der Wunde und Blutkultur. Da die Mediastinitis von der INTERMACS im Anhang zu Adverse Events als Beispiel für eine „*Localized Non-Device Infection*“ aufgeführt wird (102), könnte man diese Patientin alternativ in die Rubrik der „*Localized Non-Device Infection*“ einordnen.

Innerhalb der Studienkohorte trat keine „*Internal Pump Component, Inflow or Outflow Tract Infection*“ auf. Am DHZB wurden bei einem Pumpenaustausch bisher keine Abstriche aus dem Inneren einer Pumpe abgenommen. Somit gab es auch keinen Erregernachweis aus dem Inneren einer Pumpe und die Kriterien für eine solche Infektion wurden nicht erfüllt.

Von 70 Patienten hatten 17 Patienten (24,3 %) im Verlauf der Therapie mit einem VAD mindestens einen positiven Erregernachweis in der Blutkultur und damit nach den modifizierten INTERMACS Kriterien eine Sepsis. Es lagen in der Studienkohorte insgesamt 34 unabhängige positive Blutkulturergebnisse vor womit die Rate für Sepsis nach den modifizierten INTERMACS-Kriterien bei 1,43 Sepsisfällen pro Patientenjahr lag.

| <b>Infektionen nach den Kriterien der INTERMACS</b>   | Patienten<br>bzw. Fälle | Betroffene<br>von n = 70 | Pro<br>Patientenjahr | Pro 100<br>Patienten Monate |
|---|-------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Insgesamt   | 43 Fälle bei 26 Pat.    | 40,0 %                   | 1,89                 | 15,75                       |
| Percutaneous Site and/or Pocket Infection             | 7                       | 10,0 %                   | 0,29                 | 2,45                        |
| Localized Non-Device Infection                        | 2                       | 2,9 %                    | 0,08                 | 0,70                        |
| Internal Pump Component, Inflow or Outflow Tract Inf. | -                       | -                        | -                    | -                           |
| Sepsis  | 34 Fälle bei 17 Pat.    | 24,3 %                   | 1,43                 | 11,92                       |

**Tabelle 8: Auftreten von Infektionen nach den INTERMACS Kriterien.**

Für genauere Beschreibung der Kriterien siehe Text. Infektionsraten sind dargestellt als Patientenzahl, Prozent sowie Infektionen pro Patientenjahr und pro 100 Patienten-Monate (bei einer Gesamtunterstützungsdauer von 8681 Tagen).

### 4.4.1 Wundinfektionen nach den INTERMACS-Kriterien

Wundinfektionen entsprechend der INTERMACS-Kriterien traten bei sieben Patienten und damit 10 % der Studienkohorte und mit einer Häufigkeit von 0,29 Wundinfektionen pro Patientenjahr auf (2,45 Wundinfektionen pro 100 Patientenmonate) (vergleiche Tabelle 10).

Frühe Wundinfektionen (Nach der INTERMACS-Definition bis 3 Monate nach VAD-Implantation) traten mit einer Häufigkeit von 0,2 Infektionen pro Patientenjahr auf (1,8 pro 100 Patientenmonate), späte Wundinfektionen (länger als 3 Monate nach VAD-Implantation) mit einer Häufigkeit von 0,08 pro Patientenjahr (0,7 Wundinfektionen pro 100 Patientenmonate). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Wundinfektion nach den INTERMACS-Kriterien lag bei 73 Tagen [10 - 256 Tage].

Die Tabelle 9 zeigt Wundinfektionsraten nach den INTERMACS-Kriterien für verschiedene Altersgruppen, Diagnosen, VAD-Typen und klinischen Verläufe. Dabei fällt auf, dass kein Säugling von einer Wundinfektion nach INTERMACS-Kriterien betroffen war und nur ein Patient mit Wundinfektion einen angeborenen Herzfehler hatte. Vergleichende Analysen erschienen uns aufgrund der besonders kleinen Fallzahl von nur sieben Patienten nicht sinnvoll. In Tabelle 10 sind alle Patienten mit einer Wundinfektion nach INTERMACS-Kriterien und den zugehörigen Informationen zum Zeitpunkt, Therapie und Verlauf der Wundinfektion dargestellt. Beim Vergleich der Letalität von Patienten mit Wundinfektion nach INTERMACS-Definition (29 %) und ohne Wundinfektion (27 %) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.618$ ), wobei dieses Ergebnis vor dem Hintergrund der äußerst kleinen Fallzahl gesehen werden muss.

| Kategorie                 | Gruppe                         | Patienten mit Wundinfektion | Prozent Patienten | Wundinfektion/Patientenjahr | Wundinfektion/100 Patientenmon. |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Gesamt</b>             | Alle Patienten                 | 7 (von n = 70)              | 10 %              | 0,29                        | 2,45                            |
| <b>Alter</b>              | Säugling ( $\leq 1$ Jahr)      | 0                           | 0                 | 0                           | 0                               |
|                           | Kein Säugling ( $\geq 1$ Jahr) | 7                           | 100 %             | 0,29                        | 2,45                            |
| <b>Diagnose</b>           | CMP/Myokarditis                | 6                           | 85,7 %            | 0,25                        | 2,1                             |
|                           | CHD/nach CPB                   | 1                           | 14,3 %            | 0,04                        | 0,33                            |
| <b>Device</b>             | LVAD/RVAD                      | 4                           | 57,1 %            | 0,17                        | 1,4                             |
|                           | BVAD                           | 2                           | 28,6 %            | 0,08                        | 0,66                            |
|                           | Heartware                      | 1                           | 14,3 %            | 0,04                        | 0,33                            |
| <b>Klinischer Verlauf</b> | HTX                            | 3                           | 42,8 %            | 0,13                        | 1,05                            |
|                           | Verstorben                     | 2                           | 28,6 %            | 0,08                        | 0,66                            |
|                           | Entwöhnt                       | 1                           | 14,3 %            | 0,04                        | 0,33                            |
|                           | Am VAD                         | 1                           | 14,3 %            | 0,04                        | 0,33                            |

**Tabelle 9: Wundinfektionen nach den INTERMACS-Kriterien in der Studienkohorte insgesamt und vergleichend in den unterschiedlichen Gruppen.**

Infektionen sind als prozentuale Verteilung innerhalb einer Kategorie und als Rate pro Patientenjahr sowie pro 100 Patientenmonate dargestellt. Die Gesamtunterstützungsdauer betrug 8681 Tage. CMP: Kardiomyopathie, CHD: angeborener Herzfehler. Nach CPB: Zustand nach Operation mit kardiopulmonalem Bypass. LVAD/RVAD: links- und rechtsventrikulärer VAD. BVAD: biventrikulärer VAD. HTX: Herztransplantation.

## 4.5 Übersicht über Wundinfektionen in der Studienkohorte nach CDC- und INTERMACS-Definition

| Pat. | Def. | Tage bis W1 | Klinik Wunde zum Zeitpunkt W1 | Erreger im Wundabstrich bei W1                                 | Antibiotische Therapie i.v. (Medikament)                      | Indikation für die Antibiotische Therapie   | CRP (mg/L) bei W1 | Leukozyten (Zellen/ml) bei W1 | > 10% n.N. bei W1 | Temp. (°C) bei W1 | Verlauf der Wundinfektion<br>Sonsitger Verlauf (Sepsis)   |
|------|------|-------------|-------------------------------|--|---|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|---|
| 5    | CDC  | 93          | Sp                            | <i>Ohne Nachweis</i>   | Keine   | Keine   | 5,52 (Tag 91)     | 18,4 (Tag 91)                 | Nein              | 36,6 (SI)         | Sekretion bis Explantation  |
| 35   | CDC  | 6           | R, Sp                         | <i>Ohne Nachweis</i>   | Keine   | Keine   | 4,1               | 24,3                          | Ja                | 37,5 (re)         | Rötung und Sekretion bis Explantation   |
| 36   | CDC  | 12          | R, Sp                         | <i>Ohne Nachweis</i>   | Keine   | Keine   | 2,4               | 20,7                          | Ja                | 37,6 (SI)         | Rötung und Sekretion bis HTX  |
| 43   | CDC  | 75          | Sp                            | <i>Ohne Nachweis</i>   | Keine   | Keine   | n.e.              | 11,4                          | n.e.              | 38,1 (re)         | Tiefe Wundinfektion mit Abszess-Bildung bei eitriger Mediastinitis. Patient Verstorben.<br>Vor Wundinfektion Sepsis mit anderem Erreger als im Wundabstrich |
| 41   | CDC  | 36          | o.p.B. (später R, Ss)         | Staph. cohnii  | Keine   | Keine   | 10,2 (Tag 35)     | 21,3 (Tag 35)                 | Ja                | 36,7 (bl)         | Wundinfektion mit der Explantation.<br>Im Verlauf Rötung und Sekretion der Wunde  |
| 45   | CDC  | 200         | R, Ss                         | Staph. capitis<br>Staph. hominis                               | Keine   | Keine   | 0,15              | 8,7                           | Nein              | 36,4 (ax)         | Rötung und Sekretion der Wunde bis HTX  |
| 51   | CDC  | 104         | R                             | Staph. epidermidialis  | Keine   | Keine   | n.e.              | 9,3 (Tag 106)                 | Nein              | n.e.              | Weiterhin Rötung der Wunde bis HTX  |
| 52   | CDC  | 81          | o.p.B (später R, Ss)          | Proteus mirabilis  | Keine   | Keine   | 1,4 (Tag 79)      | 9,12 (Tag 79)                 | Nein              | n.e.              | Immer wieder Rötung und Sekretion der Wunde bis HTX.<br>Sepsis im Verlauf mit anderem Erreger als im Wundabstrich   |
| 55   | CDC  | 183         | o.p.B. (später R)             | Staph. haemolyticus  | Keine   | Keine   | 1,9               | 9,98                          | Nein              | 38,8 (re)         | Im Verlauf Rötung und Ausbildung eines Defektes an der Kanüle. Vor Wundinfektion Sepsis mit anderem Erreger als im Wundabstrich                             |
| 57   | CDC  | 147         | R, Sp                         | Staph. hominis   | Keine   | Keine   | n.e.              | n.e.                          | Nein              | 36 (ax)           | Rötung und Sekretion (teilweise puritide) bis HTX.<br>Vor Wundinfektion positive Blutkultur mit gleichem Erreger wie im Wundabstrich ohne Sepsis            |
| 64   | CDC  | 391         | R, Sp                         | Staph. epidermidis   | Keine   | Keine   | 0,16 (Tag 395)    | 6,7 (Tag 395)                 | Nein              | n.e.              | Rötung der Wunde bis HTX  |
| 68   | CDC  | 137         | R, Sp                         | Staph. epidermidis   | 5 Wochen nach Ende Analyse*<br>Antibiotika prophylaxe bis HTX | Wundinfektion   | n.e.              | 5,85 (Tag 136)                | Nein              | 37,4 (re)         | Rötung und Sekretion bis Ende der Datenanalyse.<br>Im Verlauf positive Blutkultur mit gleichem Erreger wie im Wundabstrich ohne Sepsis                      |
| 70   | CDC  | 177         | Ss                            | Staph. epidermidis   | 4 Wochen nach Ende Analyse*                                   | Wundinfektion   | 0,28              | 12,5                          | Nein              | 38,0 (re)         | Rötung und Sekretion (teilweise puritide) der Wunde.  |
| 3    | CDC  | 31          | R, Sp                         | Kein Abstrich (Tag 31)<br>Später (Tag 41):<br>Candida albicans | Vancomycin Tag 73 - 84  | Erneute Therapie bei persistierend puritider Sekretion, Schmerzen und nun positivem Wundabstrich. Auch positive BK s.o. | 10                | 1,5                           | Nein              | 37,4 (ax)         | Trotz mehrfacher antibiotischer Therapie weiterhin Rötung und puritide Sekretion der Wunde.<br>Sepsis im Verlauf mit anderem Erreger als im Wundabstrich    |
|      | IM   | 73          | R, Sp                         | Staph. hominis   | s.o.  |   | 18,5              | 23,4                          | Nein              | 36,4 (re)         |   |

|    |     |     |                      |   |   |   |               |                        |      |               |  |
|----|-----|-----|----------------------|---|---|---|---------------|------------------------|------|---------------|--|
| 13 | CDC | 69  | R                    | Stenotrophomonas maltophilia  | Ceftazidim + Ampicillin<br>Tag 74 - 100                   | Bei Fieber, Schmerzen der Hautdurchtrittsstelle und positivem Wundabstrich. In der Blutkultur gleicher Erreger. | 0             | 10,1                   | Nein | 37,8 (re)     | Trotz antibiotischer Therapie weiterhin Rötung und Sekretion.<br>Am Tag 74 Sepsis mit gleichem Erreger wie im Wundabstrich   |
|    | IM  | 74  | R                    | Stenotrophomonas maltophilia<br>Enterococcus faecalis<br>Staph. Epidermididis                   | s.o.  | s.o.  | 33,4 (Tag 75) | 15,6                   | Nein | 39,2 (re)     |  |
| 22 | CDC | 49  | R, Sp                | <i>Ohne Nachweis</i> (Tag 49)<br>Später: (Tag 351):<br>Enterococcus faecium<br>Candida albicans | Voriconazol +<br>Cefazolin<br>Tab 356 - 413               | Bei auffälliger Wunde mit nun positivem Wundabstrich  | 3,19          | 17,5                   | Ja   | 38,4 (re)     | Tiefe Wundinfektion mit Abszess-Bildung an Kanülen und PEG-Stelle. VAC-Verband. Verstorben an einer aufsteigenden Infektion der Aortenkanüle des VAD mit Infektion der Insertionsstelle.<br>Vor Wundinfektion Sepsis mit anderem Erreger als im Wundabstrich |
|    | IM  | 356 | Ss                   | Enterococcus faecium<br>Candida albicans<br>Candida glabrata<br>(Tag 354)                       | s.o.  | s.o.  | 15,5          | 12,3<br>20,6 (Tag 354) | Nein | 39,3<br>(bla) |  |
| 32 | CDC | 10  | R, Ss                | Candida albicans  | Fluconazol<br>Tag 4 - 25                                  | Auffällige Wunde mit Nachweis von Candida a. im Wundabstrich und Trachealsekret                                 | 15,2          | 7,6                    | Nein | 38,1 (re)     | Trotz antibiotischer Therapie weiter Rötung und Sekretion.<br>Im Verlauf auch purtide Sekretion der Wunde bis Explantation des VAD nach Versterben des Patienten   |
|    | IM  | 10  | s.o.                 | s.o.  | s.o.  | s.o.  | s.o.          | s.o.                   | s.o. | s.o.          |  |
| 34 | CDC | 4   | R, Sp                | <i>Ohne Nachweis</i> (Tag 4)<br>später (Tag 65):<br>Candida albicans,<br>Streptococcus mitis    | Tazobactam<br>Tag 65 - 74                                 | Unerwarteter CRP-Anstieg und nun auftretendem positivem Wundabstrich.   | 11,2          | 14,0                   | Nein | 37,6 (b)      | Immer wieder Rötung und Sekretion der Wunde bis HTX.<br>Vor Wundinfektion Sepsis mit anderem Erreger als im Wundabstrich   |
|    | IM  | 65  | o.p.B.               | Candida albicans<br>Streptococcus mitis   | s.o.  | s.o.  | 8,54          | 12,6                   | Nein | 38,2 (sl)     |  |
| 59 | CDC | 158 | R, Sp                | Staph. epidermididis<br>Enteroc. faecalis<br>Staph. aureus                                      | Tazobactam +<br>Linezolid +<br>Meropenem<br>Tag 158 - 175 | CRP-Anstieg und auffällige Wunde. Umstellung nach Resistogramm.   | 9,5           | 17                     | Nein | 38,2 (re)     | Tiefe chronische Wundinfektion mit weiterhin Rötung, viel Granulationsgewebe und überreichendem Sekret.<br>Im Verlauf Sepsis mit gleichem Erreger wie im Wundabstrich  |
|    | IM  | 158 | s.o.                 | s.o.  | s.o.  | s.o.  | s.o.          | s.o.                   | s.o. | s.o.          |  |
| 62 | CDC | 66  | o.p.B.<br>(später R) | Staph. aureus<br>Staph. epidermididis   | Tazobactam<br>Tag 66 - 79                                 | Simultane Behandlung von positivem Wundabstrich und Sepsis mit gleichem Erreger                                 | 20,4          | 15,5                   | Ja   | 39,0 (re)     | Immer wieder Rötung der Wunde.<br>Zeitgleich Sepsis mit gleichem Erreger wie im Wundabstrich   |
|    | IM  | 66  | s.o.                 | s.o.  | s.o.  | s.o.  | s.o.          | s.o.                   | s.o. | s.o.          |  |

**Tabelle 10 (Seite 54 und 55): Darstellung aller Patienten, die in der Studienkohorte von einer Wundinfektion betroffen waren mit Zeitpunkt der Infektion, Klinik der Wunde, Informationen zur antibiotischen Therapie, laborchemischen Werten, Fieber und Verlauf der Wundinfektion.**

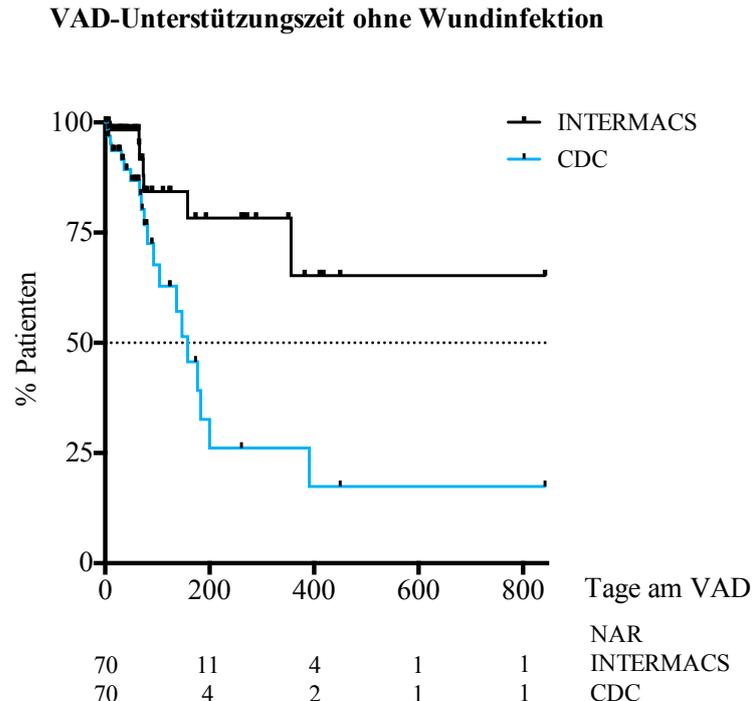
**Abkürzungen:** CDC: Definition nach Center of Disease Control. IM: Definition nach INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). VAD: Ventricular Assist Device, WI: Wundinfektion, Sp: putride Wundsekretion, Ss: seröse Wundsekretion, R: Rötung, o.p.B.: ohne pathologischen Befund, Staph.: Staphylokokkus, CRP: C-reaktives Protein, u.N.: unreife neutrophile Granulozyten, Temp.: Temperatur, sl: sublingual, re: rektal, bl: intravesikal, ax: axillär, HTX: Herztransplantation

## 4.6 Kaplan-Meier-Kurven

Mithilfe von Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Analysen) wurde das Auftreten von Wundinfektionen in der Studienkohorte über die VAD-Unterstützungszeit untersucht. Als Ereignis wurde das Auftreten einer Wundinfektion gewählt. Zensierte Ereignisse der Analyse waren die Herztransplantation, das Versterben des Patienten oder die Entwöhnung vom VAD. Vergleichende Kaplan-Meier-Analysen in den verschiedenen Gruppen nach Alter und VAD-Typ wurden nur für die Patienten mit einer Wundinfektion nach CDC-Definition durchgeführt. Für Patienten mit der Diagnose Wundinfektion nach der INTERMACS-Definition war dies aufgrund der kleinen Fallzahl von nur sieben Infektionen nicht sinnvoll.

### 4.6.1 VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion im Allgemeinen

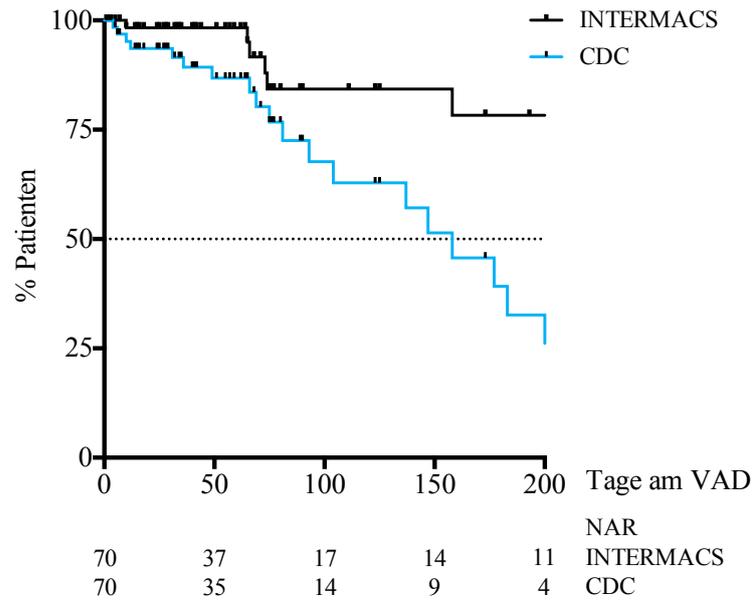
Die Abbildung 15 zeigt die VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion der gesamten Studienkohorte. Die mediane Zeit ohne Wundinfektion nach CDC-Definition, das heißt der Zeitpunkt, zu dem bei 50 % der Patienten eine Wundinfektion aufgetreten war, betrug 158 Tage (Standardfehler 24,0). Der Mittelwert lag bei 265,6 Tagen ohne (Standardfehler von 67,0).



**Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion der gesamten Studienkohorte im Vergleich bei Anwendung der CDC-Definition und der INTERMACS-Definition.**

Maximale Unterstützungszeit in der Studienkohorte: 842 Tagen. Eine Kurvenstufe erfolgt bei Eintritt des Ereignisses „Wundinfektion“. Eine Zensur bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Herztransplantation, Versterben, Entwöhnung vom VAD. NAR: Numbers at risk, VAD: Ventricular Assist Device. CDC: Center of Disease Control (Definition). INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

### VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion



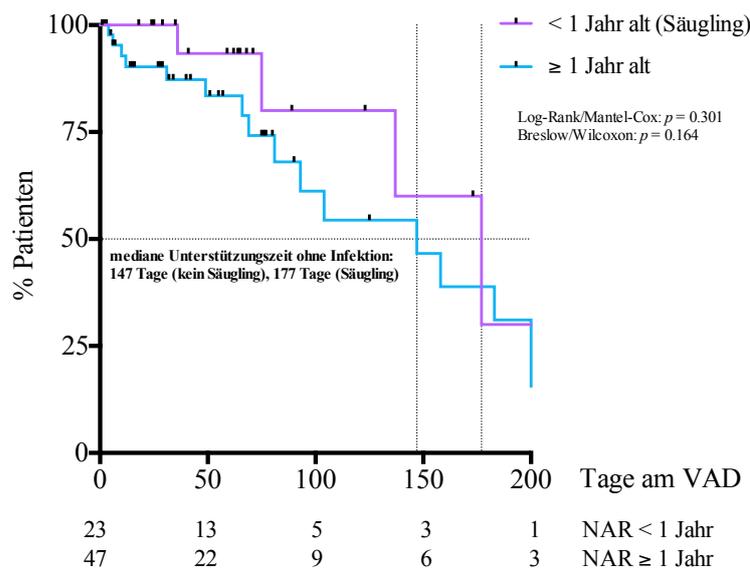
**Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion der gesamten Studienkohorte über 200 Unterstützungstage im Vergleich bei Anwendung der CDC-Definition und der INTERMACS-Definition.**

Eine Kurvenstufe erfolgt bei Eintritt des Ereignisses „Wundinfektion“. Eine Zensur, als schwarze Striche auf der Kurve erkennlich, erfolgt bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Herztransplantation, Versterben am VAD oder Entwöhnung vom VAD. NAR: Numbers at Risk (Patienten unter Risiko). VAD: Ventricular Assist Device. CDC: Center of Disease Control (Definition). INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

#### 4.6.2 Altersabhängige VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion (nach CDC-Definition)

Für die altersabhängige VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion wurden die Kaplan-Meier-Kurven der Gruppen Säuglinge (0 bis 12 Monate alt) und Nicht-Säuglinge (älter als 12 Monate alt) vergleichend analysiert. Die mediane Zeit ohne Wundinfektion betrug in der Gruppe der Säuglinge 177 Tage (Standardfehler 31,3) und in der Gruppe der älteren Kinder 147 Tage (Standardfehler 35,7). Der Mittelwert lag in der Gruppe der Säuglinge bei 171,2 Tagen (Standardfehler 29,0) und in der Gruppe der älteren Kinder (Nicht-Säuglinge) bei 243 Tagen (Standardfehler 70,8). Weder im Test nach Log-Rank/Mantel-Cox ( $p = 0.301$ ) noch im Test nach Breslow/Wilcoxon ( $p = 0.164$ ) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion gefunden werden.

### VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion nach Lebensalter



**Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion (nach CDC-Definition) im Vergleich nach Lebensalter.**

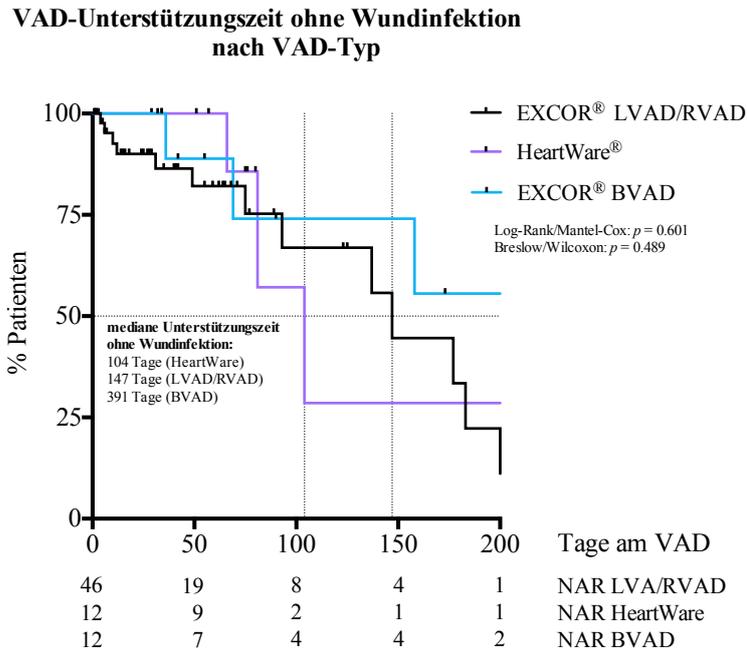
Vergleichend sind zwei Kurven dargestellt, eine für Säuglinge (Patienten < 1 Jahr alt) und eine für Patienten ≥ 1 Jahr alt. Eine Kurvenstufe erfolgt bei Eintritt des Ereignisses „Wundinfektion“. Eine Zensur, als schwarze Striche auf der Kurve erkenntlich, erfolgt bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Herztransplantation, Versterben am VAD oder Entwöhnung vom VAD; NAR: Numbers at risk (Patienten unter Risiko), VAD: Ventricular Assist Device.

#### 4.6.3 VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion in Zusammenhang mit dem VAD-Typ (nach CDC-Definition)

Für die unterschiedlichen VAD-Typen wurde die VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion vergleichend betrachtet. Das Auftreten von Wundinfektionen in den Gruppen der drei verschiedenen VAD-Typen ist im Kapitel 4.3.7.2 bereits beschrieben worden.

Die VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion lag in der Gruppe der LVAD/RVAD Patienten bei 147 Tagen (Standardfehler 13,4), in der Gruppe der Patienten mit einem BVAD bei 391 Tagen (Standardfehler 0) und in der HeartWare<sup>®</sup>-Kohorte bei 104 Tagen (Standardfehler 19,1). Der Mittelwert lag in der Gruppe der LVAD/RVAD Patienten bei 205 Tagen (Standardfehler 73,0), in der Gruppe der Patienten mit einem BVAD bei 260,7 Tagen (Standardfehler 67,0) und in der HeartWare<sup>®</sup>-Kohorte bei 190,9 Tagen (Standardfehler 85,7).

Weder im Test nach Log-Rank/Mantel-Cox ( $p = 0.601$ ) noch im Test nach Breslow/Wilcoxon ( $p = 0.489$ ) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen in Bezug auf die VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion gefunden werden.



**Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur VAD-Unterstützungszeit ohne Wundinfektion (nach CDC-Definition) entsprechend des VAD-Typ.**

Vergleichend sind drei Kurven dargestellt, eine für Patienten mit einem linksventrikulärem (LVAD) oder rechtsventrikulärem (RVAD) EXCOR® Pediatric, eine für Patienten mit einem biventrikulärem EXCOR® Pediatric (BVAD) und eine für Patienten mit einem HeartWare® System. Eine Kurvenstufe erfolgt bei Eintritt des Ereignisses „Wundinfektion“. Eine Zensur, als schwarze Striche auf der Kurve erkenntlich, erfolgt bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Herztransplantation, Versterben am VAD oder Entwöhnung vom VAD; NAR: Numbers at Risk (Patienten unter Risiko), VAD: Ventricular Assist Device

## 4.7 Systemische Infektionen am VAD

Für die Untersuchung ob die Sepsis Kriterien erfüllt waren, wurden die 17 Patienten betrachtet, welche einen Erregernachweis in der Blutkultur aufwiesen.

### 4.7.1 Sepsis

Von 70 Patienten wiesen 17 Patienten (24,3 %) im Verlauf der Therapie mindestens eine positive Blutkultur auf. Insgesamt waren 43 abgenommene Blutkulturen positiv. Von den 17 Patienten konnte bei 14 Patienten (20 %) mindestens einmal während der Therapie eine Sepsis anhand der zugrunde liegenden Kriterien diagnostiziert werden. Insgesamt gab es unter den 14 Patienten 24 unabhängige Fälle einer Sepsis, was eine Rate von 1,01 Sepsisfällen pro Patientenjahr ergibt. Bei fünf der 17 Patienten mit einer positiven Blutkultur konnte im Blut und in der Wunde an der Hautdurchtrittsstelle des VAD der gleiche Erreger gefunden werden und in drei Fällen kam es dabei zu einer Sepsis.

Patienten mit einer Wundinfektion ( $n = 20$ ) hatten signifikant häufiger einen Erregernachweis in der Blutkultur (55 % der Patienten mit Wundinfektion und 12 % der Patienten ohne Wundinfektion) ( $p < 0.001$ ) und signifikant häufiger eine Sepsis (45 % der Patienten mit

Wundinfektion und 10 % der Patienten ohne Wundinfektion) ( $p = 0.002$ ). Bei Patienten mit einer Wundinfektion traten 18 unabhängige Fälle einer Sepsis auf, was einer Sepsisrate von 0,75 pro Patientenjahr entspricht, während Patienten ohne Wundinfektion 6 unabhängige Sepsisfälle und damit eine Sepsisrate von 0,25 pro Patientenjahr zeigten. Die Letalität bei Patienten mit einer Sepsis war nicht erhöht im Vergleich zur Letalität bei Patienten ohne Sepsis (es verstarben 23,2 % der Patienten mit Sepsis und 42,9 % der Patienten ohne Sepsis) ( $p = 0.128$ ), wobei dieses Ergebnis vor dem Hintergrund einer kleinen Fallzahl gesehen werden muss.

## 5 Diskussion

### 5.1 Studienpopulation

In der vorliegenden Studie wurde das Auftreten von Wundinfektionen und Sepsis bei 70 VAD-Patienten am DHZB im Alter von null bis 17 Jahren untersucht. Die Fallzahlen von publizierten Studien, in denen Infektionen bei pädiatrischen Patienten am VAD thematisiert werden, sind meist kleiner als die der vorliegenden Arbeit mit Ausnahme der multizentrischen Registerstudien des PediMACS-Registers, in welches inzwischen 364 Kinder eingeschlossen wurden (18, 38, 42, 76, 77, 83). PediMACS-Studien zu Komplikationen und Infektionen am VAD beziehen sich auf den Anteil der Kohorte von bis zu 222 Kindern mit Langzeit-VAD-Systemen (38, 42). Weitere Studien befassen sich häufig nur mit Kindern am pulsatilen EXCOR<sup>®</sup> Pediatric (25, 56, 77). In den monozentrischen Studien zu Patienten sowohl mit kontinuierlichen als auch pulsatilen VAD-Systemen, wie in dieser Arbeit, überwiegt der Anteil an Patienten mit dem pulsatilen EXCOR<sup>®</sup> Pediatric (57, 76, 83). In den multizentrischen PediMACS-Studien zu Komplikationen und Infektionen hingegen überwiegt der Anteil an Patienten mit kontinuierlichen VAD-Systemen. Der Altersmedian liegt in der Registerstudie mit 11 Jahren deutlich höher als in der vorliegenden Studie (4,75 Jahre) (38, 42). Eine Ursache dafür könnte sein, dass in das PediMACS-Register Kinder, die jünger als 19 Jahre alt sind, eingeschlossen werden, wohingegen in den meisten anderen Studien - wie auch in dieser Arbeit - die Altersgrenze beim vollendeten 17. Lebensjahr gesetzt wurde (18).

Der Anteil an Patienten mit einer biventrikulären Therapie ist mit 17 % in dieser Studie ähnlich hoch wie in der allgemeinen PediMACS-Kohorte mit 15 % und in der Studie von Auerbach et al. zu Infektionen bei PediMACS-Patienten mit knapp 14 % (18, 42). Diese besonders kranke Patientengruppe wird in anderen Studien häufig gesondert betrachtet (82, 104, 105).

Fasst man die Diagnosen Kardiomyopathie und Myokarditis zusammen, fallen sowohl in unserer Studie, in der allgemeinen PediMACS-Kohorte und bei Auerbach et al. mit 70 - 80 % der Großteil der Patienten in diese Gruppe (18, 42). In anderen Studien wie zum Beispiel von Sandica et al. ist der Anteil dieser Vordiagnosen mit 92 % noch weitaus größer (83). In die vorliegende Studie wurden mit 21 % relativ viele Patienten mit einem angeborenem Herzfehler beziehungsweise Zustand nach Operation mit kardiopulmonalem Bypass eingeschlossen. Der Anteil an Patienten mit angeborenem Herzfehler liegt in den PediMACS-Studien zu Komplikationen und Infektionen bei ungefähr 17 % (38, 42), während der Anteil bei anderen Studien mit 7,9 % bis 12,7 % geringer ausfällt (83, 106). In die vorliegende Arbeit sind viele

Patienten (n = 15) mit angeborenem Herzfehler eingeschlossen. Dies ist durch die Größe des DHZB und die entsprechende Expertise von über 20 Jahren an VAD-Implantationen am DHZB zu erklären.

Mit 40 % weiblichen Patienten ist die Geschlechterverteilung der vorliegenden Studie ähnlich der anderer größerer europäischer Zentren der Patienten mit Langzeit-VAD innerhalb der PediMACS-Kohorte (42, 45, 83).

Zum Ende der Datenerhebung dieser Studie haben 72,9 % der Patienten bis zu einer erfolgreichen Herztransplantation oder der Explantation des VAD überlebt beziehungsweise befanden sich noch am VAD. Die Gesamletalität lag damit in unserer Studienkohorte bei 27,14 %. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen einiger anderer Studien zu Patienten am EXCOR<sup>®</sup> Pediatric überein, welche Letalitätsraten von 20 - 30 % aufwiesen (56, 77, 107). Niedrigere Raten von ungefähr 15 % sind von Cassidy (106) und Sandica (83) sowie für die PediMACS-Patienten mit Langzeit-VAD-Systemen (14 %) (45) berichtet worden. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass dort ein deutlich größerer Anteil an jugendlichen Patienten mit kontinuierlichen VADs eingeschlossen worden ist (Blume 45,5 %, Sandica 31 %) und der Anteil an Patienten mit angeborenem Herzfehler niedrig war (Cassidy 12,7 %, Sandica 10 %).

## **5.2 Wundinfektionen am VAD**

### **5.2.1 Häufigkeit von Wundinfektionen bei pädiatrischen VAD-Patienten**

Infektionen zählen zu den häufigsten Komplikationen und Haupttodesursachen der VAD-Therapie im Erwachsenenalter und stellen bei Kindern am VAD sogar die häufigste Art der Komplikation dar (32, 37, 42, 57). Laut einer Studie der Stanford Universität sind Infektionen bei ambulant betreuten Kindern mit einem kontinuierlichen VAD der häufigste Grund für Rehospitalisierungen (108). Auch bei erwachsenen VAD-Patienten sind es oft infektiöse Komplikationen, die eine erneute Klinikeinweisung notwendig machen (109). Wundinfektionen an den Hautdurchtrittsstellen des VAD stellen bei Erwachsenen dabei eine der häufigsten Infektionsarten dar (75). Knapp ein Fünftel aller erwachsenen Patienten sind laut Goldstein et al. nach einem Jahr am VAD von einer Wundinfektion betroffen (80). In einer Studie von Auerbach et al. wird berichtet, dass sich infektiöse Komplikationen während der VAD-Therapie im Kindesalter meist nicht am VAD-System selbst manifestieren, Wundinfektionen, in der Kategorie „*External pump component infection*“ erfasst, aber immer noch ein Fünftel aller Infektionen ausmachen (42).

Es gibt wenige Studien, in denen Raten für Wundinfektionen bei Kindern am VAD beschrieben werden. In einer Studie von Stein et al. zu 50 Patienten sowohl mit kontinuierlichen als auch

pulsatilen VAD-Systemen waren 20 % der Patienten von Wundinfektionen betroffen und es traten 0,98 Infektionen pro Patientenjahr auf. Hierbei wurde die INTERMACS-Definition verwendet (57). Shwarma et al. zeigten hingegen nur eine Rate von 7 % Wundinfektionen (81). In einer Studie von Cabrera et al., welche Infektionen nach ISHLT-Definition (Wundinfektionsdefinition angelehnt an die CDC-Definition) definierten, traten 0,93 „VAD-spezifische Infektionen“ pro Patientenjahr auf, von denen 80 % Wundinfektionen waren (76). Die Ergebnisse unserer Studienkohorte sind mit 28,6 % betroffenen Patienten und 0,84 Wundinfektionen pro Patientenjahr denen von Cabrera et al. und Stein et al. sehr ähnlich. Im Bericht von Rosenthal et al. zu Komplikationen im PEDIMACS-Register traten bei 200 Patienten insgesamt 14 mit der Pumpe oder der Driveline zusammenhängende Infektionen auf, was einer Rate von 0,2 Infektionen pro Patientenjahr entspricht (38). In der PediMCAS-Studie von Auerbach et al. wird für die Kategorie der „*External pump component infection*“ eine Infektionsrate von 6,8 % beziehungsweise 0,168 frühen Infektionen pro Patientenjahr (bis drei Monate nach VAD-Implantation) sowie 0,348 späte Infektionen pro Patientenjahr (später als drei Monate nach VAD-Implantation) angegeben (42). Die Wundinfektionsrate entsprechend der INTERMACS-Definition fällt in unserer Studienkohorte im Vergleich mit 0,29 Wundinfektionen pro Patientenjahr und 10 % betroffenen Patienten geringfügig höher aus. In weiteren Studien wurden häufig nur Patienten mit einer Art von VAD-Typ untersucht oder kontinuierliche und pulsatile VAD-Systeme wurden gesondert betrachtet. Die Rate an betroffenen Patienten fiel in diesen Studien ebenfalls sehr unterschiedlich aus und lag für Patienten mit einem EXCOR<sup>®</sup> Pediatric zwischen 0 % und 33 %. Bei Patienten mit einem HeartWare<sup>®</sup> System wurden 15,4 % bis 44 % von einer Wundinfektion betroffene Patienten beobachtet (25, 47, 77, 82, 83).

Ein Vergleich der Studien untereinander und mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist generell schwierig, da sich die Studien in vielen Punkten unterscheiden. Sie haben unterschiedlich große Fallzahlen von 9 bis 50 Patienten (25, 57, 77, 83) und unterschiedlich lange mediane Unterstützungszeiten von 40 bis 180 Tagen (42, 56, 57, 76, 83). Charakteristika der eingeschlossenen Patienten unterscheiden sich in der Altersverteilung und den vertretenen VAD-Typen, wie bereits beschrieben wurde. Häufigkeiten von Wundinfektionen sind teilweise in Prozentraten und teilweise als Infektionsrate pro Zeit angegeben, was einen Vergleich ebenfalls erschwert.

Das Wundinfektionsraten in den verschiedenen Studien teilweise deutlich variieren, liegt weiterhin an den unterschiedlich gewählten Infektionsdefinitionen. Dies wird bereits beim Vergleich der innerhalb dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse deutlich. Bei Verwendung der CDC-Kriterien sind mehr als doppelt so viele Patienten von einer Wundinfektion betroffen und die

Wundinfektionsrate pro Unterstützungszeit beträgt ebenfalls mehr als das Zweifache im Vergleich zu den Ergebnissen bei Verwendung der INTERMACS-Definition. Laut CDC-Definition, die für primär verschlossene Wunden anzuwenden ist, ist ein positiver Wundabstrich ausreichend für die Diagnose einer Wundinfektion. Dies kann sowohl in unserer als auch in anderen Studien zu falsch hohen Infektionsraten geführt haben, da nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einzelnen Wundinfektionen nur um Besiedlungen gehandelt hat. Bei allen Patienten unserer Studienkohorte, bei denen ein positiver Wundabstrich als Wundinfektion gewertet wurde, zeigten sich im unmittelbaren Verlauf auch auffällige Lokalbefunde der Wunde. Die INTERMACS-Definitionen beziehungsweise die von Auerbach et al. für die PediMACS-Kohorte angewandte Definition für Wundinfektionen setzen für die Diagnose einer Wundinfektion sowohl einen Erregernachweis in der Wunde als auch eine antibiotische Therapie und klinische Anzeichen einer Infektion (zum Beispiel Fieber, Schmerz, Sekretion, Leukozytose) voraus (42, 102). Da lokale Wundinfektionen an den Hautdurchtrittsstellen des VAD unserer Erfahrung nach aber nicht immer antibiotisch behandelt werden müssen, wird mit dieser Definition ein Teil der Wundinfektionen nicht erfasst und die Wundinfektionsrate kann dadurch zu gering ausfallen. Weiterhin liegt die Entscheidung zur antibiotischen Therapie immer in der Hand des behandelnden Arztes und ist daher ein subjektives Kriterium. Da wir eine Unterrepräsentation von Wundinfektionen vermeiden wollten, Wundabstriche im DHZB nicht routinemäßig sondern nur bei suspektem Lokalbefund oder Infektionsverdacht vorgenommen werden und alle Patienten mit auffälligem Wundabstrich im unmittelbar zeitlichen Zusammenhang auch auffällige Lokalbefunde hatten, haben wir uns für die Analysen in dieser Arbeit vorrangig auf die Patienten mit einer Wundinfektion entsprechend der CDC-Definition bezogen. Beim Vergleich der klinischen Entzündungsparameter von Patienten mit einer Wundinfektion nach CDC-Definition mit denen von Patienten mit einer Wundinfektion nach der INTERMACS-Definition (Tabelle 10), fällt auf dass in der letzteren Gruppe häufiger Fieber oder eine Erhöhung der Entzündungsparameter zum Zeitpunkt der Wundinfektion bestand. Dies war zu erwarten, da es sich um eine selektierte Gruppe an Patienten handelt, welche Antibiotikatherapie erhalten hat. Es unterstreicht aber, dass die Definition der INTERMACS sehr streng ist und eher Patienten erfasst, die bereits von systemischen Auswirkungen der Wundinfektion betroffen sind.

Am ehesten mit dieser Arbeit vergleichbar ist die Studie von Cabrera et al., welche Wundinfektionen ebenfalls nach der CDC-Definition einteilt und mit 50 Patienten eine ähnlich große Studienkohorte aufweist. Es zeigten sich ähnliche Wundinfektionsraten wie in unserer Studienkohorte (76). Beim Vergleich der Infektionsraten nach den INTERMACS-Kriterien ist die Rate in unserer Studie etwas höher ausfallen als in den PediMACS-Studien von Rosenthal et

al. und Auerbach et al., was neben den schon genannten Punkten auch daran liegen könnte, dass es sich bei letzteren um Register-Studien handelt. Bei der Datenauswertung wird hierbei nicht auf die ursprünglichen Patientenakten zurückgegriffen, sondern es werden nur die von den teilnehmenden Zentren gemeldeten Informationen ausgewertet, was zu einem Datenverlust und damit Abnahme der Datenqualität im Register führen kann. Dies steht im Gegensatz zur Methodik der vorliegenden Arbeit, in der jeder Verbandswechsel einzeln bezüglich klinischer und mikrobiologischer Infektionszeichen ausgewertet wurde.

Allgemein ist zu sagen, dass es nur wenige Studien gibt, die sich explizit mit dem Thema Wundinfektionen bei Kindern mit einer VAD-Therapie beschäftigen. Von den vorhandenen Studien wurden viele in den USA durchgeführt und greifen oft auf eine identische Patientenkohorte zu. Die Gesamtheit dieser Studienkohorten bildet die PediMACS-Kohorte. Insgesamt lässt sich anhand der dargestellten Ergebnisse erkennen, dass Wundinfektionen bei Kindern am VAD häufig vorkommen. In den publizierten Studien, die das Thema Wundinfektionen mit behandeln, wurden meist nur wenige Details analysiert. So gibt es bisher kaum Informationen zu Risikofaktoren oder dem Zusammenhang zwischen Alter oder VAD-Typ und Wundinfektionen, zum Zeitpunkt des Auftretens von Wundinfektionen oder ihren Auswirkungen auf den klinischen Verlauf bei Kindern am VAD. Durch die vorliegende Arbeit sollen mehr Informationen zu diesem wichtigen Thema bereitgestellt werden.

### **5.2.2 Oberflächliche und tiefe Wundinfektion**

Wie sowohl in dieser als auch in einige Studien zu Erwachsenen gezeigt wurde, sind die meisten Wundinfektionen an den Hautdurchtrittsstellen des VAD zunächst oberflächliche Infektionen (84, 86, 110). Deutlich seltener wird das Auftreten von tiefen Wundinfektionen beschrieben, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt (84, 86). Sind die Hautdurchtrittsstellen des VAD infiziert, könnte eine Fortleitung entlang des Kanals der Driveline oder der Kanülen des VAD zu einer Infektion tieferer Gewebsschichten führen. So ist es naheliegend, dass tiefere Wundinfektionen auf der Grundlage von oberflächlichen Wundinfektionen entstehen können (73, 80). In unserer Studienkohorte waren drei Patienten von einer tiefen Wundinfektion betroffen, von denen zwei im Verlauf verstarben. Alle Patienten mit tiefen Wundinfektionen hatten komplizierte klinische Verläufe und entwickelten während der VAD-Therapie eine Sepsis. Dabei zeigte sich in allen Fällen der gleiche Erreger in den Blutkulturen wie in der Wunde, sodass die Wundinfektion als Fokus für die Sepsis angenommen werden kann. Dies deutet darauf hin, dass das Sepsisrisiko bei tiefen Wundinfektionen besonders hoch sein könnte. In der Literatur wurden tiefe Wundinfektionen ebenfalls mit komplizierten Verläufen und dem

Auftreten von anderen Komplikationen assoziiert (86, 100). Bei allen drei Patienten unserer Studienkohorte entwickelten sich die tiefen aus oberflächlichen Wundinfektionen, was die oben genannte These unterstützt, dass der Ausleitungskanal für die Kanülen oder die Driveline des VAD als Fortleitungskanal fungiert. Bei zwei der Patienten gingen den Wundinfektionen schwere andere Infektionen (Mediastinitis und PEG-Sonden-Infektion) voraus, was darauf hindeutet, dass besonders mit solchen Komplikationen vorbelastete Patienten für tiefe Wundinfektionen gefährdet sind.

### 5.2.3 Zeitliches Auftreten von Wundinfektionen

Bei den Patienten der Studiekohorte traten die meisten Wundinfektionen spät (mehr als 30 Tage nach Implantation des VAD) auf. Die mediane Zeit bis zur ersten Wundinfektion betrug 78 Tage [4 - 391 Tage]. In einer Studie von Schweiger et al. traten Wundinfektionen bei Kindern am VAD ebenfalls erst spät auf, nämlich sieben und neun Monate nach VAD-Implantation (82).

In PediMACS-Register-Studien wurden für allgemeine infektiöse Komplikationen höhere Raten an frühen Infektionen im Vergleich zu späten Infektionen gezeigt (18, 38, 42). Der Zeitraum „früh“ ist im PediMACS-Register allerdings bis drei Monate nach VAD-Implantation definiert, sodass Vergleiche mit den Ergebnissen unserer Studie schwierig sind (18, 38). Cabrera et al. beobachteten die meisten allgemeinen Infektionen im Median bereits 38,5 Tage (kontinuierliche VAD-Systeme) und 37 Tage (pulsatile VAD-Systeme) nach VAD-Implantation. Das zeitliche Auftreten von Wundinfektionen wurde hier nicht separat betrachtet (76). Andere Infektionen wie Sepsis, Pumpeninfektionen, Harnwegsinfektion etc. könnten also dazu geführt haben, dass allgemeine infektiöse Komplikationen sowohl in den Berichten des PediMACS-Registers als auch in der Studie von Cabrera et al. insgesamt früher im Verlauf auftraten.

Im PediMACS-Bericht von Auerbach et al. zu Infektionen am VAD ist die Rate an frühen Infektionen in der Kategorie „*External pump component infection*“ (0,168 Infektionen pro 100 Patientenmonate) geringer als die Rate an späten Infektionen (0,348 pro 100 Patientenmonate). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bei Anwendung der Wundinfektionsdefinition nach CDC und ist ein Hinweis darauf, dass lokale Infektionen am Pumpenäußeren eher später im Therapieverlauf auftreten (42). Bei Anwendung der INTERMACS-Definition allerdings traten Wundinfektionen in der Studienkohorte eher früh (1,75 Wundinfektionen in 100 Patientenmonaten) als spät (0,66 Wundinfektionen in 100 Patientenmonaten) auf, was nicht mit den Ergebnissen des PediMACS-Berichtes übereinstimmt. Das Ergebnis sollte jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da nur sieben Patienten überhaupt betroffen waren. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Wundinfektion war mit 73 Tagen bei

Patienten mit einer Wundinfektion nach INTERMAS-Definition ähnlich wie bei Patienten mit einer Wundinfektion nach CDC-Definition (78 Tage). Goldstein et al. untersuchten Wundinfektionen in einer großen Studie zu erwachsenen Patienten an kontinuierlichen VAD-Systemen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Wundinfektion lag hier bei ungefähr sechs Monaten. Die meisten Wundinfektionen traten während der ambulanten Nachsorge auf (80). Obwohl es sich bei der Studie um die Untersuchung von Erwachsenen mit ausschließlich kontinuierlichen VAD-Systemen handelt, unterstützt auch sie aufgrund der großen Fallzahl die These, dass Wundinfektionen eher im späteren klinischen Verlauf als unmittelbar postoperativ auftreten.

In den Kaplan-Meier-Analysen unserer Studienkohorte betrug die mediane Unterstützungszeit am VAD ohne Wundinfektion 158 Tage und damit 5,2 Monate. In der Studie von Auerbach et al. wurde gezeigt, dass nach sechs Monaten ungefähr 55 % der Patienten mit pulsatilem VAD-System und 30 % der Patienten mit kontinuierlichem VAD-System von einer allgemeinen Infektion betroffen waren. Weiterhin wurde beschrieben, dass bei separater Betrachtung der späten Phase (nach drei Monaten nach VAD-Implantation) das Infektionsrisiko für Patienten mit pulsatilem VAD höher war. Kaplan-Meier-Analysen ausschließlich zu Wundinfektionen wurden nicht durchgeführt, sodass ein Vergleich mit unseren Analysen nicht möglich ist (42).

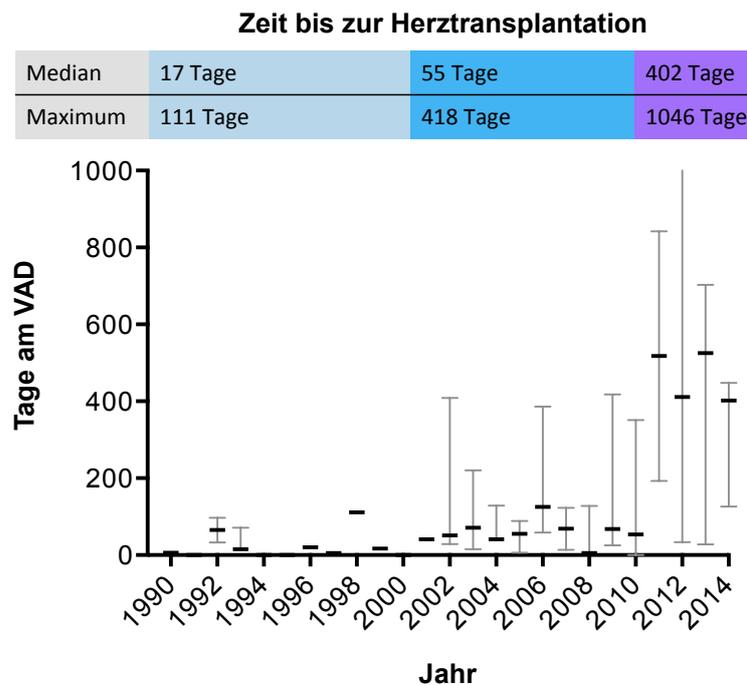
#### **5.2.4 Zusammenhang von Wundinfektionen und Unterstützungsdauer**

Mehrere Autoren haben eine lange Unterstützungsdauer als Risikofaktor für allgemeine Infektionen bei Erwachsenen mit einer VAD-Therapie detektiert (84, 85, 110). Patienten unserer Studienkohorte mit einer Wundinfektion hatten eine mediane Unterstützungszeit von 232 Tagen [10 - 793 Tage], während die mediane Unterstützungszeit bei Patienten ohne Wundinfektionen bei 41 Tagen [0 - 842 Tage] lag. Dies könnte ein Hinweis sein, dass steigende Unterstützungszeiten zu erhöhten Wundinfektionsraten führen. Fragasso et al. beobachteten in ihrer Studie ebenfalls längere Unterstützungszeiten und zusätzlich längere Behandlungszeiten auf der Intensivstation sowie eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer bei pädiatrischen VAD-Patienten mit allgemeinen Infektionen (77). Auch wenn hierbei allgemeine Infektionen untersucht wurden, unterstützt dies unsere These, dass bei Kindern ein Zusammenhang zwischen Unterstützungsdauer und Wundinfektion während einer VAD-Therapie besteht.

Wir konnten innerhalb unserer Studienkohorte zunehmende Unterstützungszeiten im Verlauf der untersuchten Jahre beobachten (Vergleiche Tabelle 4). In der Abbildung 19 sind die Wartezeiten aller Kinder dargestellt, die bis zu einer Herztransplantation am DHZB mit einem VAD unterstützt wurden. Mediane Wartezeiten sind im Verlauf der Jahre angestiegen. Von mehreren

Autoren wird aufgrund der steigenden Implantationszahlen von VAD-Systemen bei Kindern und gleichzeitig einem konstant niedrigem Organangebot von einem weiteren Anstieg der Wartezeiten für Spenderherzen und einem weiteren Anstieg der Unterstützungszeiten am VAD ausgegangen (106, 111, 112).

Wenngleich wir keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Länge der Unterstützungszeit und dem Auftreten von Wundinfektionen detektieren konnten, scheinen unsere Ergebnisse und auch die anderer Studien darauf hinzuweisen, dass mit zunehmenden Wartezeiten auch das Risiko für Wundinfektionen steigt.



**Abbildung 19: Darstellung des Anstiegs der medianen Wartezeiten bis zu einer Herztransplantation bei pädiatrischen VAD - Patienten am DHZB.**

Wartezeiten in den Jahren 1990 bis 2014 aller in der Kinderkardiologie des DHZB herztransplantierten Kinder, die mit einem VAD unterstützt wurden mit Darstellung der medianen Wartezeiten für die Zeiträume 1990 – 2000, 2000 – 2010 und 2010 – 2014; VAD: Ventricular Assist Device, DHZB: Deutsches Herzzentrum Berlin.

### 5.2.5 Einflussfaktoren für die Entstehung von Wundinfektionen

Wie im Kapitel 5.2.4 bereits diskutiert wurde, kann einer der Einflussfaktoren für die Entstehung von Wundinfektionen bei Kindern am VAD die Länge der Unterstützungsdauer sein. Weiterhin untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Wundinfektionen und Geschlecht, Alter, Vordiagnose und VAD-Typ und konnten für keine der Untergruppen dieser Kategorien einen Zusammenhang zum Auftreten von Wundinfektionen nach CDC-Definition in unserer Studienkohorte finden. Alle Ergebnisse sollten vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahl

interpretiert werden. Eine statistische Auswertung von Risikofaktoren für die Diagnose Wundinfektion nach INTERMACS Kriterien war aufgrund der kleinen Fallzahl von nur sieben Infektionen nicht möglich.

Die Driveline oder Kanülen des VAD an der Hautdurchtrittsstelle sind das zentrale Problem bei der Entstehung von Wundinfektionen. Erreger können bei der Implantation oder im klinischen Verlauf die Hautdurchtrittsstellen besiedeln. Auf den Oberflächen des VAD kann es zu einer Bildung von Biofilmen kommen, wodurch es teilweise auch erst verzögert zu Infektionen kommt. Die Fortleitung der Infektion entlang der Hautdurchtrittsstelle ist durch Biofilme erleichtert. Darüber hinaus erleichtern Biofilme die Bildung von Resistenzen (113, 114).

Die Kanülen oder Driveline des VAD sind zum besseren Einwachsen in Haut und Gewebe mit Dacron Velour beschichtet (75). Diese Velourschicht ragt je nach Implantationstechnik meist einige Zentimeter über die Hautoberfläche hinaus. Mehrere Untersuchungen bei Erwachsenen haben gezeigt, dass Infektionsraten geringer ausfallen, wenn die Velourschicht der Driveline kontinuierlicher VAD-Systeme sich komplett im Körperinneren der Patienten befindet und die Hautdurchtrittsstelle nur mit Silikon in Kontakt kommt (115-117). Am DHZB wird diese Implantationstechnik bei pädiatrischen HeartWare<sup>®</sup>-Patienten schon seit mehreren Jahren angewendet. Aufgrund der guten Erfahrungen gibt es mittlerweile auch weitere Berichte über eine Umstellung der Technik, um Infektionsraten zu senken (83).

Eine Verletzung an der Hautdurchtrittsstelle, verursacht beispielsweise durch eine erhöhte Mobilität der Driveline oder der Kanülen, ist als Risikofaktor für Wundinfektionen bei Erwachsenen beschrieben (85-88). Ist die Adaptation zwischen den Kanülen oder der Driveline und der Haut des Patienten unterbrochen, wird eine Besiedelung mit Erreger begünstigt und das Risiko für eine Wundinfektion auch in tieferen Gewebeschichten wahrscheinlicher. Die aufgestellte Hypothese, dass besonders Kinder jenseits des Säuglingsalters für Wundinfektionen gefährdet sind, weil sie im Rahmen des Möglichen sehr mobil sind und dies zu einer erhöhten Bewegung der Driveline oder Kanülen führt, konnte durch die Ergebnisse für die Studienkohorte dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

In einer Studie von Goldstein et al. zu Wundinfektionen bei erwachsenen Patienten mit kontinuierlichen VAD-Systemen wurde gezeigt, dass mit sinkendem Alter der Patienten das Wundinfektionsrisiko steigt (80). Die Autoren erklärten sich dies ebenfalls durch eine erhöhte Aktivität jüngerer Patienten wodurch es leichter zu Verletzungen an der Hautdurchtrittsstelle komme (80). Blume et al. beschreiben im aktuellsten PediMACS-Bericht höhere allgemeine Komplikationsraten für Kinder unter fünf Jahren im Vergleich zu älteren Kindern. Hierbei wurde jedoch nicht nach Komplikationsart differenziert (18). Zum momentanen Zeitpunkt gibt es noch keine publizierten Ergebnisse, die einen Alterseinfluss für die Entstehung von Wundinfektionen

bei Kindern am VAD belegen. In unserer Studienkohorte hatte das Alter keinen Einfluss auf die Entstehung von Wundinfektionen.

Mehrere PediMACS-Berichte beschreiben höhere allgemeine Infektionsraten bei Patienten mit pulsatilem VAD im Vergleich mit Patienten mit kontinuierlichem VAD (18, 38, 42). In den Kaplan-Meier-Analysen der Studie von Auerbach et al. wurde ein erhöhtes allgemeines Infektionsrisiko für Patienten mit pulsatilem VAD im späten Therapieverlauf (> drei Monate nach VAD-Implantation) beobachtet. Die Autoren diskutierten als Ursache das jüngere Alter der Patienten mit einem pulsatilem VAD (42). In der frühen Phase nach Implantation (bis drei Monate) und beim Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven über die gesamte Zeit wurden in der Studie von Auerbach et al. keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von allgemeinen Infektionen zwischen pulsatilem und kontinuierlichem Unterstützungstyp beschrieben (42). Infektionsraten für die „*External pump component infection*“ waren für Patienten mit pulsatilem VAD-System etwas höher als für Patienten mit kontinuierlichem VAD-System. Es zeigten sich dabei keine signifikante Unterschiede, was mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt (42). Über weiterführende Analysen zu Wundinfektionen gibt es in den Registerstudien keine publizierten Daten. Auch in der Studie von Cabrera et al. konnten keine signifikanten Unterschiede der allgemeinen Infektionsraten beim Vergleich von Patienten mit kontinuierlichen mit Patienten mit pulsatilem VAD-Systemen gezeigt werden. Wundinfektionen wurden auch von Cabrera et al. nicht separat betrachtet (76). Bei Erwachsenen sind geringere allgemeine Infektionsraten bei Patienten mit kontinuierlichen VAD-Systemen der neueren Generationen im Vergleich zu Patienten mit pulsatilem VAD-Systemen der älteren Generation beobachtet worden (37, 73). Untersuchungen von Topkara et al. und Zierer et al. beobachteten diesen Unterschied je nach VAD-System auch für Wundinfektionen (85, 94). In einer Studie von Schaffer et al. wurde gezeigt, dass der kontinuierliche VAD-Typ bei Erwachsenen mit einer geringeren allgemeinen Infektionsrate korreliert. Die Autoren erklären sich dies durch eine in den letzten Jahren zugenommene Expertise und zunehmend standardisierte Behandlungspläne für die in den letzten Jahren häufiger implantierten kontinuierlichen VAD-Typen, da der Zeitpunkt der Implantation sich als signifikanter Einflussfaktor für Infektionen zeigte (118).

In einer Studie von Zafar et al. wurde gezeigt, dass beim Vergleich pädiatrischer Patienten mit biventrikulärem VAD und Patienten mit univentrikulärem VAD ähnlich hohe allgemeine Infektionsraten auftraten (104). In mehreren Studien zu erwachsenen VAD-Patienten wurde festgestellt, dass bei Patienten mit BVAD-Therapie mehr Infektionen auftraten und sich eine biventrikuläre Unterstützung sogar als Risikofaktor darstellte, wobei Wundinfektionen dabei nicht gesondert betrachtet wurden (105, 119). Auerbach et al. diskutierten die weitaus häufiger vorkommende biventrikuläre VAD-Therapie bei Patienten mit pulsatilem VAD-System als

mögliche Ursache für das erhöhte allgemeine Infektionsrisiko dieser Patienten im späten Therapieverlauf (> drei Monate nach VAD-Implantation). Von weiterführenden Analysen zu Auswirkungen der verschiedenen Unterstützungsformen auf die Entstehung von Infektionen wurde in der Registerstudie nicht berichtet (42). Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen erhöhten Wundinfektionsraten und einer biventrikulären VAD-Therapie im Kindesalter nachweisen, liegen nicht vor. Patienten mit einer BVAD-Therapie stellen eine besonders kranke Gruppe an Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung dar, was dazu führen könnte, dass sie anfälliger für Infektionen und auch Wundinfektionen sind als andere Patienten-Gruppen. Für Kinder lässt sich diese Hypothese mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht bestätigen.

Für unsere Studienkohorte fanden wir keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wundinfektionen und einer bestimmten Diagnosegruppe. Patienten mit einem angeborenen Herzfehler und Operation mit kardiopulmonalem Bypass hatten erfreulicherweise keine erhöhten Wundinfektionsraten. In einer Studie von Holman et al. zu erwachsenen Patienten wurde eine VAD-Implantation im INTERMACS Level 1 (kritischer kardiogener Schock) als Risikofaktor für allgemeine Infektionen beobachtet, sodass eher der Allgemeinzustand des Patienten vor Implantation als die Vordiagnose eine Rolle für die Entstehung von allgemeinen Infektionen spielen könnte (119). Patienten mit frühen Wundinfektionen hatten in unserer Studie signifikant häufiger kardialen Voroperationen mit Thorakotomie vor VAD-Implantation. Rethorakotomien sind ein bekannter Risikofaktor für postoperative sternale Wundinfektionen (120).

Ein weiterer interessanter Aspekt für die Entstehung von Infektionen und auch Wundinfektionen während einer VAD-Therapie könnten immunologische Veränderungen bei betroffenen Patienten sein. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass es durch eine VAD-Therapie bei erwachsenen Patienten zu Lymphozytopenie, erhöhter Apoptose von CD4-positiven T-Zellen mit einer erniedrigten Menge an CD4-positiven T-Zellen und durch B-Zell Aktivierung zu einer Dysregulation der Immunglobulinproduktion kommt. Gemeinsam kann dies zu einer erhöhten Gefahr für Infektionen führen (121, 122). Bei Kindern am VAD kann es zu einer Lymphozytopenie und einer verlängerten Erhöhung des CRP kommen (123).

Die Literatur zu Einflussfaktoren für Wundinfektionen bei Erwachsenen am VAD ist uneinheitlich. Während einige Autoren einen direkten Zusammenhang zwischen Wundinfektionen und beispielsweise Adipositas, dem Body-mass-index, Diabetes mellitus oder der Notwendigkeit einer postoperativen Hämodialyse beobachteten (97, 124, 125), konnten andere Autoren Faktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus, Versenken der Velourschicht der Driveline, Nierenfunktionseinschränkung, Bildungsstandart oder auch präoperative Immunsuppression nicht als Risikofaktoren für Wundinfektionen detektieren (84-86, 110, 126).

Komorbiditäten wie Adipositas und Diabetes mellitus sowie ein hohes Alter sollten für pädiatrische Patienten keine oder nur eine geringere Rolle spielen, weswegen eine Übertragung dieser Studienergebnisse auf Kinder am VAD nicht sinnvoll ist.

Für pädiatrischen Patienten am VAD gibt es wenige Studien zu Risikofaktoren für Infektionen und kaum Studien zu Wundinfektionen im Speziellen. Studien zu Risikofaktoren für allgemeine Infektionen sind nicht auf das Thema der Wundinfektionen zu übertragen, da es sich bei Wundinfektionen um lokale, meist oberflächliche Infektionen ohne systemische Auswirkung wie beispielsweise bei einer Sepsis handelt und sich die Ursachen grundlegend unterscheiden. Da in der Erwachsenentherapie vorrangig kontinuierliche VAD-Systeme und im Gegensatz zum pädiatrischen Bereich kaum noch pulsatile VAD-Systeme verwendet werden und da Kinder andere physiologische Grundvoraussetzungen mit sich bringen als Erwachsene, ist es ebenfalls nicht möglich die Ergebnisse aus Studien zu erwachsenen Patienten auf die von Kindern zu übertragen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können darauf hinweisen, dass es bei pädiatrischen VAD-Patienten keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wundinfektionen und dem Geschlecht, Alter, der Vordiagnose oder dem VAD-Typ zu geben scheint, zunehmende Unterstützungszeiten aber ein Risiko für ansteigende Infektionsraten bergen könnten. Thorakale Voroperationen könnten ein Auftreten von frühen Wundinfektionen begünstigen. Da die Fallzahl in der Studienkohorte dieser Arbeit aber sehr gering ist, werden weitere Studien benötigt, um die erhobenen Ergebnisse zu bestätigen, Risikofaktoren für Wundinfektionen bei Kindern zu detektieren und weitere Präventionsstrategien zu entwickeln. Dies ist besonders im Hinblick auf die langen Unterstützungszeiten der kleinen Patienten wichtig.

### **5.2.6 Auswirkungen von Wundinfektionen auf das Überleben und Zusammenhänge mit thromboembolischen Ereignissen**

Innerhalb unserer Studienkohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Letalität von Patienten mit Wundinfektion (25 %) und Patienten ohne Wundinfektion (28 %). Bei einer kleinen Fallzahl sind die Ergebnisse der statistischen Analysen zurückhaltend zu interpretieren. Allerdings wurden in einigen Studien zu Erwachsenen am VAD ähnliche Ergebnisse gezeigt (94, 97). In einer Studie von Koval et al. wiederum wurde ein geringeres Überleben bei VAD-Patienten mit Wundinfektionen beobachtet (86). In der Studie zur INTERMACS-Kohorte mit kontinuierlichen VAD-Systemen von Goldstein et al. wurde ebenfalls gezeigt, dass Patienten mit Wundinfektion ein geringeres Überleben hatten (80).

Die Auswirkung von allgemeinen Infektionen, das heißt beispielsweise auch systemischen Infektionen, während der VAD-Therapie auf das Überleben vor oder nach Transplantation wird in der Literatur zu Erwachsenen ebenfalls kontrovers diskutiert (75, 88, 90, 93, 127, 128). Einige Autoren nehmen an, dass schwerwiegendere Infektionen wie Endokarditiden und systemische Infektionen die Letalität deutlich erhöhen (90, 93). In der PediMACS-Studie beobachteten Auerbach et al. ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten nach erster infektiöser Komplikation als bei Patienten ohne Infektion. Beim separaten Vergleich nach VAD-Typ traf dies nur für Patienten mit kontinuierlichen Systemen zu und Wundinfektionen wurden hierbei nicht separat betrachtet (42). Fragasso et al. beobachteten in ihrer Studie zu pädiatrischen Patienten keine Auswirkungen von allgemeinen Infektionen auf das Überleben (77) und Cabrera et al. zeigten, dass eine erfolgreiche Herztransplantation durch allgemeine Infektionen nicht verhindert wird (76). In diesen Studien wurden lediglich Infektionen im Allgemeinen analysiert, sodass die Ergebnisse nicht auf das Thema Wundinfektionen am VAD übertragen werden können.

Ein Ziel dieser Arbeit war die Auseinandersetzung mit der Frage, ob Wundinfektionen mit thromboembolischen Ereignissen während einer VAD-Therapie zusammenhängen und das Auftreten von Schlaganfällen begünstigen (65, 67-69). Fragasso et al. beobachteten eine vermehrte Neigung zur Bildung von thrombotischen Auflagerungen bei Patienten mit nosokomialen Infektionen am VAD (77). In einer Studie von Byrnes et al. wurde gezeigt, dass ein durch systemische Inflammation im Blut erhöhtes Fibrinogen, welches zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes führen kann, durch eine Steroidtherapie erfolgreich gesenkt werden konnte (129). In der PediMACS-Studie von Auerbach et al. konnte eine Assoziation zwischen zuvor aufgetretenen allgemeinen Komplikationen und in der Folge auftretenden infektiösen Komplikationen gezeigt werden, wobei die Komplikationsarten hierbei nicht im Einzelnen aufgeschlüsselt und untersucht wurden (42). Wir konnten in unserer Studienkohorte keine Zusammenhänge zwischen Wundinfektionen, thromboembolischen Ereignissen, Pumpenwechseln und klinischem Verlauf sehen.

### **5.2.7 Erregerspektrum der Wundinfektion**

Die bei den meisten Patienten von den Hautdurchtrittsstellen isolierten Erreger in dieser Studienkohorte waren, neben Mischinfektionen, grampositive und Koagulase-negative Staphylokokken sowie *Candida albicans*. Bei sechs Patienten ergaben die Abstriche einen Nachweis mit mehreren Erregern gleichzeitig (Mischflora). Bei Patienten der PediMACS-Studie von Auerbach et al. wurden allgemein infektiöse Komplikationen in 73 % durch bakterielle

Erreger verursacht, während in 12 % Pilzerreger und in 8 % virale Erreger die Ursache darstellten. Eine genauere Keimdifferenzierung auch innerhalb der verschiedenen Infektionstypen erfolgte nicht (42). In der Studie von Cabrera et al. zu Infektionen bei pädiatrischen Patienten wurden Staphylokokken, Pseudomonas und Candida als die am häufigsten nachgewiesenen Erreger beobachtet und es zeigte sich ein ähnliches Erregerspektrum für die „VAD-spezifischen Infektionen“ wie in unserer Studie. Im Unterschied dazu wurde bei keinem unserer Patienten *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen (76). In den Wundabstrichen eines unserer Patienten fand sich der opportunistische Keim *Stenotrophomonas maltophilia*. Der von Cabrera et al. am häufigsten nachgewiesene Keim „VAD-spezifischer Infektionen“ war im Gegensatz zu unserer Studie *Staphylokokkus aureus*. Ein Methicillin-resistenter *Staphylokokkus aureus* (MRSA) trat bei zwei „VAD-spezifischen Infektionen“ auf, wohingegen sich in den Wundabstrichen bei unserer Studienkohorte kein ORSA beziehungsweise MRSA zeigte. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Cabrera et al. wurden keine Infektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) oder andere multiresistente gramnegative Bakterien verursacht.

In mehreren Studien zu Driveline-Infektionen bei erwachsenen VAD-Patienten wurden ebenfalls am häufigsten Staphylokokken als Erreger der Wundinfektion gefunden. Pseudomonas war hierbei im Unterschied zu den Ergebnissen unserer Studie ebenfalls vertreten (84, 86, 97). Staphylokokken sind fähig Biofilme zu bilden, wodurch eine Fortleitung entlang der Driveline oder der Kanülen des VAD begünstigt wird (130).

Bei der Studienkohorte dieser Arbeit wurden im Vergleich zur Arbeit von Cabrera et al. häufiger Wundabstriche mit gemischtem Erregerspektrum beobachtet (76). Alle sechs in der Studienkohorte betroffenen Patienten zeigten im Verlauf der Unterstützungszeit einen auffälligen Lokalbefund und bei fünf von ihnen erfolgte eine antibiotische Therapie aufgrund der Wundinfektion. Somit ist trotz des Nachweises mehrere Keime davon auszugehen, dass es sich in diesen Fällen um eine Wundinfektion gehandelt hat. Lediglich ein Patient mit einer Mischflora im Wundabstrich zeigte nur milde Lokalsymptome und erhielt keine antibiotische Therapie. Hier muss in Betracht gezogen werden, dass es sich um eine falsch positive Wundinfektion durch Anwendung der CDC-Definition gehandelt haben könnte.

In unserer Studienkohorte ist bei Anwendung der CDC-Definition in Wundabstrichen von acht Patienten die residente Hautflora des Patienten nachgewiesen worden. Bei acht Patienten wurde *Staphylokokkus epidermidis* im Wundabstrich nachgewiesen, von denen zwei im Gesamtverlauf der Therapie nur milde Lokalsymptome zeigten. Sie erhielten keine antibiotische Therapie und wurden nur bei Anwendung der CDC-Definition als Patienten mit einer Wundinfektion erfasst. In diesen beiden Fällen muss man ebenfalls diskutieren, ob es sich

wirklich um eine Wundinfektion gehandelt hat. Die Anwendung der CDC-Definition kann hier zu einer erhöhten Rate an falsch positiven Wundinfektionen innerhalb der Studienkohorte geführt haben. Bei Anwendung der INTERMACS-Definition für Wundinfektion zeigte zum Zeitpunkt der Wundinfektion interessanterweise nur einer statt sieben Patienten Einzelnachweise mit Koagulase-negativen Staphylokokken (vergleiche Tabelle 7). Die unterschiedlichen Erregerspektren zum Zeitpunkt der Wundinfektion bei Anwendung der CDC- im Vergleich zur INTERMACS-Definition unterstreichen noch einmal, wie abhängig das Thema Wundinfektionen von der Wahl der Definition ist. Wundabstriche werden zwar möglichst steril entnommen, eine Kontamination des Abstrichstäbchens mit physiologischen Hautkeimen kann aber vorkommen. So kann es sein, dass einzelne Wundabstriche bei den Patienten der Studienkohorte reine Kontaminationen waren oder es sich um eine Kolonisation der Wunde gehandelt hat. In 13 Wundabstrichen bei sechs Patienten der Studienkohorte konnten Erreger nachgewiesen werden während zum direkten Zeitpunkt dieses Wundabstriches keine oder nur milde klinischen Infektionszeichen an den Hautdurchtrittsstellen des VAD bestanden. Da jedoch bei allen diesen Patienten in zeitlich engem Zusammenhang klinische Infektionszeichen auftraten und/oder eine antibiotische Therapie eingeleitet wurde, halten wir es für gerechtfertigt, diese Befunde als Infektionen zu werten, zumal es sich bei den Abstrichen nicht um Routineabstriche sondern nach klinischer Einschätzung indizierte Abstriche handelte. Es stellt sich von daher eher die Frage nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Infektion. Zum Zeitpunkt des ersten Keimnachweises wurde der Befund bei Anwendung der CDC-Definition als Wundinfektion gewertet.

Bei vier Patienten unserer Studienkohorte konnten trotz klinischer Infektionszeichen (Rötung und eitrige Sekretion) keine Erreger aus der Wunde isoliert werden. Bei positivem Erregernachweis aus der Wunde blieb ein positiver Befund in den meisten Fällen bis zur Explantation des VAD bestehen. Dies zeigt, dass auch bei Erregernachweis eine Therapie schwierig sein kann und oft nur die Explantation des VAD zu einer vollständigen Eradikation führt (72).

### **5.2.8 Präventive Möglichkeiten bei Wundinfektion**

Ein besonders wichtiger Aspekt für die Prävention von Wundinfektionen und allgemein Infektionen am VAD ist ein möglichst steriles und hygienisches Vorgehen sowohl im Rahmen der Implantation als auch bei den Verbandswechseln (50, 74, 131). Weiterhin ist die Immobilisation der Driveline oder Kanülen des VAD von besonderer Wichtigkeit, um das Wundinfektionsrisiko zu minimieren (74, 89, 90). Da es für das EXCOR<sup>®</sup> Pediatric keine

spezielle Fixationsvorrichtung gibt, wird im DHZB eine eigens dafür entworfene Konstruktion verwendet (siehe Kapitel 3.2.2). Mit zunehmendem Alter der Patienten gewinnt auch eine gute Patienten- und Elternschulung bezüglich des Umgangs mit der Driveline oder den Kanülen des VAD an der Hautdurchtrittsstelle an Bedeutung, um Verletzungen und Infektionen möglichst zu vermeiden (74). Generell kann die chirurgische Platzierung der Driveline oder der Kanülen bei der Implantation ebenfalls ein Risiko für die Entstehung von Wundinfektionen bergen. Der chirurgische Schnitt an der Hautdurchtrittsstelle sollte nicht zu groß sein, um eine möglichst gute Adaptation zu gewährleisten und eine zu große Mobilität zu verhindern (50). Neuartige Techniken zu einer längeren Tunnelung der Driveline beispielsweise durch den *Muskulus rectus abdominis* könnten zu geringerem postoperativem Wundinfektionsrisiko führen (132). In einer Studie wird bei der Implantation von HeartWare® Systemen bei Kindern zusätzlich ein muskel-schonendes Verfahren vorgeschlagen, um die Integrität der Bauchwand zu bewahren (133).

Jeder Patient erhält im Rahmen der VAD-Implantation eine systemische Antibiotikaphylaxe (50, 55). Zusätzlich könnten Beschichtungen oder Benetzung der Driveline oder Kanülen mit antimikrobiellen Wirkstoffen, die auch die Bildung von Biofilmen verringern, zu einer Prävention von Wundinfektionen führen (128, 130, 134). Ein interessanter Ansatz in der präventiven Therapie könnte in Zukunft auch die Immunisierung gegen häufige Erreger wie *Staphylokokkus aureus* sein (135). Generell bestehen keine standardisierten Richtlinien für die Prävention von Infektionen und Wundinfektionen bei VAD-Patienten. Ein von der ISHLT und dem International Consortium of Circulatory Assist Clinicians (ICCAC) kürzlich verfasstes Manuskript beschreibt gängige Expertenmeinungen und gibt Empfehlungen für die Prävention und Therapie von Infektionen am VAD (136).

### 5.3 Systemische Infektionen und Wundinfektion

Systemische Infektionen, die in dieser Studie durch die Sepsis repräsentiert wurden, traten in unserer Studienkohorte bei 20 % der Patienten auf. Der Anteil an betroffenen Patienten könnte aufgrund methodischer Schwierigkeiten unterrepräsentiert sein, da Zusatzparameter wie die Atemfrequenz, Herzfrequenz oder Blutdrücke der Patienten nicht durchgehend dokumentiert waren und retrospektiv nicht erhoben werden konnten. Bei Anwendung der INTERMACS-Definitionen waren etwas mehr Patienten (n = 17, 24,3 %, 1,43 pro Patientenjahr) von einer Sepsis betroffen, per Definitionem alle Patienten mit einem positiven Erregernachweis in der Blutkultur.

In der Literatur sind bei Kindern am VAD ähnlich hohe Sepsisraten zwischen 15,4 % und 29,4 % oder 0,35 septischen Infektionen pro Patientenjahr beschrieben (25, 47, 106). Im

aktuellen PediMACS-Bericht von Auerbach et al. stellte die Sepsis die zweithäufigste Infektionsart während der VAD-Therapie dar. 10,4 % der Patienten waren von einer Sepsis betroffen und die Sepsisrate lag innerhalb der ersten drei Monate bei 0,468 und später als drei Monate nach Implantation bei 0,168 Infektionen pro Patientenjahr (42). Damit liegt die Sepsisrate im PediMACS-Register deutlich niedriger als in unserer Arbeit, was an den bereits diskutierten methodischen Unterschieden sowie Unterschieden der Studienkohorten gelegen haben könnte. Stein et al. beobachteten wiederum bei 72 % ihrer Patienten septische Krankheitsbilder und in den Untersuchungen von Cabrera et al. stellten Blutstrominfektionen die häufigste „*VAD-related infection*“ dar (57, 76).

Die Hautdurchtrittsstellen des VAD sind eine mögliche Ursprungsquelle für systemische Infektionen, sobald Wundinfektionen entlang der Driveline oder Kanülen des VAD ins Körperinnere aszendieren (73, 75). In unserer Studienkohorte zeigten fünf Patienten den gleichen Erreger in Wundabstrichen wie in Blutkulturen und drei dieser Patienten hatten nach unserer Definition eine Sepsis. Daraus lässt sich schließen, dass drei Fälle einer Sepsis auf Wundinfektionen zurückzuführen sein könnten, während in 11 Fällen ein anderer Ursprungsort für die Sepsis vermutet werden muss. Auch in der Literatur ist bei Erwachsenen eine Übereinstimmung der Erregernachweise von Wundinfektionen und systemischen Infektionen bereits beschrieben worden (137). In einer Studie zu erwachsenen Patienten an kontinuierlichen VAD-Systemen von Goldstein et al. stellte die Sepsis die häufigste Todesursache bei Patienten mit einer Wundinfektion dar (80). In unserer Studienkohorte wurden signifikant häufiger positive Blutkulturen und Sepsis bei Patienten mit einer Wundinfektion als bei Patienten ohne Wundinfektion beobachtet. Einige Autoren berichten, dass erwachsene Patienten mit Wundinfektionen ein größeres Risiko haben eine Sepsis zu entwickeln und dadurch mögliche Folgekomplikationen zu erleiden (97, 113). Auerbach et al. fanden in ihrem PediMACS-Bericht ebenfalls einen Zusammenhang zwischen bereits aufgetretenen allgemeinen infektiösen Komplikationen und in im Verlauf auftretenden Infektionen, wobei die verschiedenen Infektionstypen hierbei nicht differenziert wurden (42). In der Studienkohorte war die Letalität von Patienten mit einer Sepsis im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis nicht erhöht. Dieser fehlende Einfluss war nicht zu erwarten und es ist zu vermuten, dass sich bei einer größeren Fallzahl ein Einfluss von septischen Krankheitsbildern auf das Überleben von Patienten am VAD zeigt.

## 5.4 Limitationen

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische, retrospektive Studie mit deskriptivem Charakter und einer relativ kleinen Fallzahl von 70 Patienten. Signifikante Ergebnisse konnten aufgrund der Größe der Studienkohorte möglicherweise nicht nachgewiesen werden. Die in der Studie erhobenen Ergebnisse müssen daher stets vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahl interpretiert werden. Diese Studie ist im Vergleich zu anderen monozentrischen Studien zu pädiatrischen VAD-Patienten verhältnismäßig groß. Die VAD-Therapie im Kindesalter betrifft weltweit nur eine kleine Patientengruppe. Die vorliegende Arbeit stellt die bisher größte monozentrische Studie zum Thema Wundinfektionen dar.

Eine zentrale methodische Problematik ist die Wahl der Definition einer Wundinfektion. Dieses Problem findet sich auch in der bestehenden Literatur zu Infektionen und Wundinfektionen bei Kindern am VAD wieder, wo die Definitionswahl sehr uneinheitlich ist (74, 87). Um zu möglichst robusten und vergleichbaren Ergebnissen zu kommen sind daher in dieser Arbeit zwei verschiedene Definitionen zur Anwendung gekommen. Beide in dieser Arbeit verwendeten Definitionen sind jedoch in ihrer Form unzureichend für die Anwendung bei VAD-Patienten und beinhalten viele subjektive Einflussfaktoren, wie beispielsweise die Interpretation des Wundstatus beim Verbandwechsel. Wie bereits in Kapitel 5.2.1 besprochen, kann die CDC-Definition zu einer Überrepräsentation von Wundinfektionen in der Studienkohorte führen, da bereits ein positiver Wundabstrich ausreichend für die Diagnose einer Wundinfektion ist. Problematisch ist bei der Wahl dieser Definition weiterhin, dass sie für Wunden mit primärem Wundverschluss gilt, was bei der Implantation eines VAD nicht der Fall ist. Im Gegensatz zur CDC-Definition führt die INTERMACS-Definition eher zu einer Unterrepräsentation von Wundinfektionen in der Studienkohorte, da eine antibiotische Therapie zur Erfüllung der Definition vorausgesetzt wird (42, 102). In der klinischen Praxis kommen aber auch lokale antiseptische Therapieverfahren zum Einsatz, und nicht jede Wundinfektion wird antibiotisch therapiert. Die Indikation dafür liegt im Ermessen des medizinischen Personals. Bei beiden Definitionen wird zwar auch der Lokalbefund der Wunde in die Definition mit einbezogen, die Kriterien sind hier jedoch zu ungenau. Schmerz als eines der klinischen Entzündungszeichen ist bei Kindern am VAD schwer zu eruieren. Verbandwechsel werden teilweise in Sedierung vorgenommen und oft handelt es sich um Säuglinge oder sehr kleine Patienten. In der INTERMACS-Definition sind laborchemische Auffälligkeiten wie Leukozytose und auch Fieber als klinische Zeichen der Infektion aufgeführt. Dies sind Parameter, die spät im Verlauf einer Wundinfektion positiv werden. Lokale Infektionen führen nicht unbedingt zu einer systemischen Reaktion mit Fieber oder Laborveränderungen. Zudem ist die Messung dieser Parameter

unspezifisch, da bei den hospitalisierten und schwer kranken Patienten auch ein anderer Infektfokus eine systemische Entzündungsreaktion mit einem Anstieg der entsprechenden klinischen und paraklinischen Parameter bedingen kann. Nach der Definition des INTERMACS- und PediMACS-Registers, welche in angepasster Version von Auerbach et al. im PediMACS-Bericht zu Infektionen am VAD verwendet wird, wird in der Kategorie der Infektionen der Hautdurchtrittsstellen nicht zwischen oberflächlichen und tiefen Infektionen unterschieden. (42, 102). In der Kategorie für Wundinfektionen der klassischen INTERMACS-Definition sind auch die tieferen und meist invasiveren Infektionen der Pumpentaschen mit aufgeführt, was zu einer höheren Infektionsrate in dieser Kategorie führen könnte als ausschließlich durch Wundinfektionen (102). Das INTERMACS-/PediMACS-Register beschreibt Infektionen in der Einheit „Infektionen pro 100 Patientenmonate“ (18, 42). Wir sind davon ausgegangen, dass eine Wunde, sobald sie einmal infiziert ist, auch infiziert bleibt und somit nicht mehrere Fälle pro Patient detektiert werden können. Die Rate an Infektionen pro 100 Patientenmonate könnte dementsprechend in unserer Studienkohorte zu niedrig ausgefallen sein. Eine weitere in der Literatur verwendete Definition ist die Definition der ISHLT. Hierbei wird die Wundinfektion in der Kategorie „*VAD-specific infections*“ als „*Percutaneous Driveline Infection*“ berücksichtigt und es wird in „oberflächliche und tiefe Infektionen“ unterteilt. Anhand von drei Abstufungen wird die Wahrscheinlichkeit beurteilt, dass es sich um eine Infektion handelt. Die ISHLT-Definition orientiert sich ebenfalls an der CDC-Definition (79). Häufig findet man in Studien zu Infektionen keine genauen Angaben zu den Definitionen, sondern nur die Begrifflichkeiten „Infektion der Driveline“.

Limitationen bestehen auch hinsichtlich der Definition für systemische Infektionen. Für die Sepsis existieren standardisierte Definitionen, diese konnten aber aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie und der Besonderheit der Patienten der Studienkohorte nicht angewandt werden. Daher verwendeten wir eine eigene, an die Definition der DSG angelehnte Definition (103). In einer Leitlinie zur „Sepsis jenseits der Neonatalperiode“ ist diese definiert durch das Vorhandensein eines SIRS (engl.: *Systemic inflammatory response syndrome*) mit Infektion und mindestens zwei pathologischen Werten der altersadaptierten Grenzwerte für Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutbildveränderungen bezüglich der Leukozyten oder neutrophilen Granulozyten. Mindestens ein Parameter muss dabei die Körpertemperatur oder das Blutbild betreffen (138). Da die einzelnen Werte bei VAD-Patienten generell schwierig zu interpretieren sind und Daten zur Atem- und Herzfrequenz bei den Patienten unserer Studie teilweise nicht durchgehend dokumentiert waren, haben wir diese beiden Parameter vernachlässigen müssen. Bezüglich der Veränderungen der Leukozytenzahl sind wir von altersadaptierten Werten abgewichen und haben eine mittlere Ober- und Untergrenze gebildet.

Es ist bekannt, dass VAD-Systeme Blutbildveränderungen verursachen können, weswegen uns die sehr genaue Differenzierung der altersadaptierten Werte für diese Studienkohorte nicht sinnvoll erschien (58). Eine Sepsis benötigt nach der Definition der DSG nicht unbedingt ein positives Blutkulturergebnis. Weil der Fokus dieser Studie auf lokalen Wundinfektionen lag und die Untersuchung der DSG-Kriterien nicht vollständig erhoben werden konnten, entschieden wir nur Patienten mit einer positiven Blutkultur hinsichtlich einer möglichen Sepsis zu untersuchen. Für die INTERMACS-Definition der Sepsis betrachteten wir einen positiven Erregernachweis in der Blutkulturen als ausreichend. Eine Untersuchung der Blutdruckwerte der Patienten, die nach der INTERMACS-Definition ein Zusatzkriterium für die Sepsis sind, konnten wir nicht durchführen. Für die Differenzierung verschiedener Sepsisfälle bei einem Patienten wählten wir einen notwendigen Abstand von sieben Tagen. Dies ist keine standardisierte Definition, sondern erschien uns klinisch sinnvoll. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Sepsisrate der Studienkohorte sowohl nach den Definitionen dieser Studie als auch der INTERMACS-Definition eher unterrepräsentiert sein könnte, sich aber trotzdem ein Zusammenhang zwischen Wundinfektionen und positiven Blutkulturergebnissen zeigte, was verdeutlicht, wie eng diese beiden Infektionsarten zusammenzuhängen.

Im Rahmen der retrospektiven Datenauswertung ergaben sich wenige Lücken, welche der Vollständigkeit halber hier kurz besprochen werden sollen: Bei einem Patienten lagen uns keine mikrobiologischen Ergebnisse zu Wundabstrichen und Blutkulturuntersuchungen vor. Wir entschieden dennoch, ihn nicht aus der Studienkohorte auszuschließen, da die Wunde makroskopisch sauber aussah und der Patient aus den restlichen Daten heraus in keiner Weise und zu keinem Zeitpunkt eine lokale oder systemische Infektion aufwies. Bei zwei Patienten zeigten sich Lücken in den Wunddokumentationen. Bei einem dieser Patienten waren zwei Verbandswechsel nicht dokumentiert während positive Abstriche aus der Wunde vorlagen, sodass sich daraus keine Konsequenz für die Definition einer Wundinfektion ergaben. Beim zweiten Patienten lag die Wunddokumentation für einen Zeitraum von zwei Monaten nicht vollständig vor. Es entstand dadurch kein Einfluss auf die Ergebnisse, da bereits vor dem Zeitraum der Dokumentationslücke eine Wundinfektion aufgetreten war. Zwei Patienten zeigten Wundinfektionen nach Explantation des VAD. Bei zeitlich engem Bezug zur VAD-Explantation, lokalen klinischen Infektionszeichen und teilweise positiven Wundabstrichen, entschieden wir uns diese als Wundinfektionen zu werten.

Diese Studie wird außerdem dadurch limitiert, dass die Verbandswechsel der Patienten und die zugehörigen Wunddokumentationen von verschiedenen Personen durchgeführt wurden. In einem gewissen Rahmen waren die Wunddokumentationen von subjektiven Einschätzungen bestimmt. Da die Wundpflege aller VAD-Patienten des DHZB in standardisierter Weise und von nur

wenigen und spezialisierten Personen nach einer klinischen Behandlungsleitlinie (SOP) durchgeführt wurde, kann von einer relativ großen Einheitlichkeit und Ausführlichkeit in der Durchführung und Dokumentation ausgegangen werden. Gewisse Aspekte, die zur Erfüllung der Kriterien für eine Wundinfektion notwendig waren, wie beispielsweise die Sekretion aus der Wunde, sind ein grundsätzlicher Bestandteil der Wunddokumentationen am DHZB.

## 5.5 Zusammenfassung und Ausblick

Die mechanische Kreislaufunterstützung mit Langzeit-VAD-Systemen wie dem EXCOR<sup>®</sup> Pediatric oder dem Heartware<sup>®</sup> System bei Kindern ist eine vielversprechende, lebensrettende und inzwischen etablierte Therapieoption bei terminaler Herzinsuffizienz. Durch steigende Patientenzahlen und zunehmende Erfahrungen auf diesem Gebiet wird sie in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung gewinnen. Da im pädiatrischen Bereich die Auswahl an VAD-Systemen bisher noch sehr begrenzt und das EXCOR<sup>®</sup> Pediatric das Einzige speziell für Kleinkinder zugelassene VAD-System ist, wird die Weiterentwicklung neuerer Systeme zu mehr Therapieoptionen führen. Neue für Kinder ausgerichtete kontinuierliche VAD-Systeme wie das Jarvick 15mm (Jarvik Heart, Inc., New York, USA), welches im Rahmen der PumpKIN-Studie (PumpKIN = Pumps for Kids, Infants and Neonates) gegenüber dem EXCOR<sup>®</sup> Pediatric getestet werden soll, könnten dabei mehr Möglichkeiten für eine ambulante Therapie sowie für eine endgültige Therapie („destination therapy“) ohne anschließende Herztransplantation bei Kindern eröffnen (139). Dies ist mit den Hoffnungen verbunden, dass die Lebensqualität der kleinen Patienten steigt (111). Besonders für Patienten mit einem EXCOR<sup>®</sup> Pediatric, welche aus technischen Gründen nicht in eine ambulante Betreuung entlassen werden können, und auch für die sie betreuenden Personen bedeutet die Therapie eine große Herausforderung und Umstellung der Lebensweise für einen teilweise sehr langen Zeitraum.

Die VAD-Therapie geht mit einem hohen Risiko an Komplikationen einher und Wundinfektionen sind häufig. Je nach Zentrum und Infektionsdefinition sind oft bis zu ein Fünftel der Patienten von Wundinfektionen betroffen. Dies zeigt vor welcher großen Herausforderung die behandelnden Teams stehen und wie bedeutsam dieses Thema ist. In unserer Studienkohorte wurden Wundinfektionen anhand von zwei in der Literatur bestehenden Definitionen analysiert. Bei Anwendung der CDC-Definition traten bei 28,6 % der Patienten Wundinfektionen mit einer Rate von 0,84 Wundinfektionen pro Patientenjahr auf, von denen die meisten oberflächlich waren und später als 30 Tage nach Implantation des VAD auftraten. Nach INTERMACS-Definition waren 10 % der Patienten von einer Wundinfektion betroffen und die Infektionsrate lag bei 0,29 Wundinfektionen pro Patientenjahr. Die unterschiedlichen Ergebnisse

verdeutlichen die große Varianz der Wundinfektionsrate je nach Definition, was sich auch in der wenigen bestehenden Literatur zu diesem Thema widerspiegelt. Eine Vereinheitlichung der Definition wie im INTERMACS-/PediMACS-Register ermöglicht es zwar Wundinfektionsraten international vergleichbar zu machen und schafft die Grundlage für umfassende Analysen. Aber auch diese Definition hat Schwächen und eindeutige Kriterien, die unter anderem den Lokalbefund der Wunde mehr in den Fokus rücken, fehlen. Ein Teil der Patienten mit Wundinfektionen am VAD wird unserer Meinung nach bei Anwendung der INTERMACS-Definition aufgrund einer nicht vorhandenen antibiotischen Therapie gar nicht erfasst, was zu falsch niedrigen Wundinfektionsraten führt. Das komplexe Problem der Infektionsdefinition sollte bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit bedacht werden. Eine erneute Auseinandersetzung mit der Infektionsdefinition und Festlegung einer standardisierten Definition wäre wünschenswert und notwendig.

Einerseits gehen Wundinfektionen häufig von Bakterien der physiologischen Hautflora aus, die nicht obligat pathogen sind, und die Ausbreitung der Infektion bleibt meist oberflächlich ohne den Patienten lebensbedrohlich zu gefährden. Andererseits kann es zu tieferen Infektionen mit weiterführenden Komplikationen kommen. Alle Patienten unserer Studienkohorte mit einer tiefen Wundinfektion hatten einen schwierigen klinischen Verlauf. Das Risiko für die Streuung der Erreger ins Blut und damit die Entwicklung einer Sepsis scheint bei Patienten mit Wundinfektionen erhöht zu sein. Septische Krankheitsbilder sind potentiell lebensbedrohliche und therapielimitierende Komplikationen.

Wundinfektionen zeigten in unserer Studienkohorte keine Auswirkungen auf den klinischen Verlauf der Therapie. Bei Patienten mit Wundinfektionen fielen signifikant längere Unterstützungszeiten als bei Patienten ohne Wundinfektion auf, was darauf hinweist, dass das Risiko für Wundinfektionen mit zunehmender Unterstützungszeit steigt. Geht man davon aus, dass mit einer Zunahme der Therapiedauer auch das Risiko für Wundinfektionen steigt, ist nicht auszuschließen, dass hierdurch auch der klinische Verlauf negativ beeinflusst wird. Da sowohl in unserer als auch in weiteren Studien gezeigt wurde, dass die Unterstützungszeiten am VAD gerade bei Kindern weiter zunehmen, unter anderem, da die Anzahl an vorhandenen Spenderherzen stagniert, könnten Wundinfektionen bei steigender Anzahl an VAD-Implantationen im Verlauf ein zunehmendes Problem darstellen.

Für die Patienten unserer Studienkohorte konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Wundinfektionen und einem bestimmten Geschlecht, einer bestimmten Altersgruppe, Vordiagnose oder einen bestimmten VAD-Typ gefunden werden. Thorakale Voroperationen scheinen ein Auftreten von frühen Wundinfektionen zu begünstigen. In der Literatur gibt es unserer Recherche nach keine weiteren Analysen bezüglich Risikofaktoren für

Wundinfektionen bei pädiatrischen VAD-Patienten. Obwohl bei Erwachsenen einige Risikofaktoren für Infektionen diskutiert werden, welche im Kindesalter eher eine untergeordnete Rolle spielen dürften (beispielsweise Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Adipositas), sind ähnlich hohe Infektionsraten bei Kindern und Erwachsenen beschrieben. Es ist also umso wichtiger die Ursachen von Wundinfektionen weiter zu untersuchen und Präventionsstrategien zu optimieren. Dafür ist die Durchführung von mehr und vor allem größeren Studien mit überarbeiteten standardisierten Wundinfektionsdefinitionen wichtig. Regelmäßige Verbandswechsel, die Fixierung der VAD-Kanülen oder Driveline und die permanente Schulung der Eltern im Umgang mit dem VAD gehören zum Konzept der Verhinderung von Wundinfektionen. Die Interpretation der in der Studie erhobenen Ergebnisse muss stets vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahl erfolgen.

Die Weiterentwicklung neuer, auf pädiatrische Patienten abgestimmter VAD-Systeme wird mehr Therapieoptionen hervorbringen. Als zentrales Problem der Wundinfektion am VAD wird die Hautdurchtrittsstelle der Driveline beim kontinuierlichen Heartware<sup>®</sup> System und der Kanülen des EXCOR<sup>®</sup> Pediatric gesehen. Die Entwicklung transkutaner Antriebe, welche die Driveline ersetzen, könnten dabei zu einer deutlichen Verbesserung zumindest für größere Kinder mit implantierbaren kontinuierlichen Systemen beitragen (140). Für voll implantierbare Systeme der mechanischen Kreislaufunterstützung in der Erwachsenentherapie sind diese Antriebe bereits in der Entwicklung (141-143). Im pädiatrischen Bereich hingegen ist es bis dahin noch ein weiter Weg, sodass es zunächst wichtig ist in weiteren Studien mehr Erkenntnisse zum Thema Wundinfektionen und Infektionen am VAD zu gewinnen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circ Heart Fail.* 2009;2(1):63-70.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal.* 2016;37(27):2129-200.
3. Todesursachenstatistik nach der ICD-10 im Jahr 2015. Die 10 häufigsten Todesursachen. Statistisches Bundesamt (Destatis); 2017 [Accessed on: 2.10.17 at:  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>]
4. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *The Lancet.* 385(9970):812-24.
5. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie: Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. C. Rickers, S. Lær, G.-P. Diller, J. Janousek, U. Hoppe, T.S. Mir, J. Weil; 2015 [Accessed on: 29.03.2017 at:  
[http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/LL\\_Chronische\\_Herzinsuffizienz\\_Nov\\_2015\\_Rickers.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_Chronische_Herzinsuffizienz_Nov_2015_Rickers.pdf)]
6. Rachel E. Andrews MMJF, MRCPCH; Deborah A. Ridout, MSc; Michael Burch, MD, FRCP, FRCPC; on Behalf of the British Congenital Cardiac Association. New-Onset Heart Failure Due to Heart Muscle Disease in Childhood. A Prospective Study in the United Kingdom and Ireland.
7. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, Price JF, Zafar F, Graves DE, Morales DL, Heinle JS, Bozkurt B, Towbin JA, Denfield SW, Dreyer WJ, Jefferies JL. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail.* 2012;18(6):459-70.
8. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D, Pitt B. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 1993;22(4s1):A6-A13.
9. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000;83(5):596-602.
10. Stiller B. Herzinsuffizienz. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K-P. editors. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 645-55.
11. S2 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Akute Herzinsuffizienz und Ventrikulärer Assist Device (VAD)/Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). O. Miera (Berlin), I. Dähnert (Leipzig), N. Haas (Bad Oeynhausen), M.N. Hirt (Hamburg), J. Thul (Gießen); 2015 [Accessed on: 2.10.2017 at:

- [http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/2015\\_02\\_18\\_LL\\_Akute\\_Herzinsuffizienz.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/2015_02_18_LL_Akute_Herzinsuffizienz.pdf)
12. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, Dubin A, Everitt M, Gajarski R, Mertens L, Miyamoto S, Morales D, Pahl E, Shaddy R, Towbin J, Weintraub R. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(9):888-909.
  13. Eurotransplant Annual Report 2015. Leiden, Netherlands. Eurotransplant International Foundation; 2015 [Edited by Peter Branger and Undine Samuel:[Accessed on: 30.03.2017 at:  
[http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR\\_ET\\_20153.pdf](http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR_ET_20153.pdf)
  14. Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey Rn BJ, Lund LH, Meiser B, Yusef RD, Stehlik J, International Society for H, Lung T. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(10):1185-95.
  15. Almond CS, Thiagarajan RR, Piercey GE, Gauvreau K, Blume ED, Bastardi HJ, Fynn-Thompson F, Singh T. Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in the United States. *Circulation.* 2009;119(5):717-27.
  16. Pediatric Heart Transplantation Statistics. International Society for Heart and Lung Transplantation; 2016 [Accessed on: 11.01.2017 at:  
<http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>
  17. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, Dubin A, Lamour J, Ross R, Shaddy R, Addonizio L, Beerman L, Berger S, Bernstein D, Blume E, Boucek M, Checchia P, Dipchand A, Drummond-Webb J, Fricker J, Friedman R, Hallowell S, Jaquiss R, Mital S, Pahl E, Pearce FB, Rhodes L, Rotondo K, Rusconi P, Scheel J, Pal Singh T, Towbin J. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(12):1313-33.
  18. Blume ED, VanderPluym C, Lorts A, Baldwin JT, Rossano JW, Morales DLS, Cantor RS, Miller MA, St. Louis JD, Koehl D, Sutcliffe DL, Eghtesady P, Kirklin JK, Rosenthal DN. Second annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) report: Pre-implant characteristics and outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2018;37(1):38-45.
  19. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Ullisney KL, Baldwin JT, Young JB. Third INTERMACS Annual Report: The evolution of destination therapy in the United States. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2011;30(2):115-23.
  20. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, Edwards BS, Park S, John R, Conte JV, Farrar DJ, Slaughter MS. Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Improves Functional Capacity and Quality of Life of Advanced Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(17):1826-34.
  21. E. V. Potapov MHB, O. Miera, V. Alexi-Meskishvili, R. Hetzer. Dauerhafte mechanische Kreislaufunterstützung bei Kindern und Patienten mit angeborenen Herzfehlern. In: Born. UBAAF, Schmid C. editors. *Mechanische Herz-Kreislaufunterstützung - Indikationen,*

- Systeme, Implantationstechniken: Springer Medizin © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013; 2013. p. 200.
22. Vanderpluym CJ, Fynn-Thompson F, Blume ED. Ventricular assist devices in children: progress with an orphan device application. *Circulation*. 2014;129(14):1530-7.
  23. Kirklin JK. Advances in mechanical assist devices and artificial hearts for children. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(5):597-603.
  24. Tang DG, Shah KB, Hess ML, Kasirajan V. Implantation of the syncardia total artificial heart. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2014(89).
  25. Fraser CD, Jr., Jaquiss RD, Rosenthal DN, Humpl T, Canter CE, Blackstone EH, Naftel DC, Ichord RN, Bomgaars L, Tweddell JS, Massicotte MP, Turrentine MW, Cohen GA, Devaney EJ, Pearce FB, Carberry KE, Kroschwitz R, Almond CS, Berlin Heart Study I. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *The New England journal of medicine*. 2012;367(6):532-41.
  26. Stiller B, Adachi I, Fraser Jr CD. Pediatric ventricular assist devices. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013;14(5\_suppl):S20-S6.
  27. Lahpor JR. State of the art: implantable ventricular assist devices. *Current opinion in organ transplantation*. 2009;14(5):554-9.
  28. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance: clinical experience. *The American journal of cardiology*. 1971;27(1):3-11.
  29. DeBakey M, Liotta D, Hall C. Left heart bypass using an implantable blood pump. *Mechanical devices to assist the failing heart*. 1966:223.
  30. Warnecke H, Berdjis F, Hennig E, Lange P, Schmitt D, Hummel M, Hetzer R. Mechanical left ventricular support as a bridge to cardiac transplantation in childhood. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1991;5(6):330-3.
  31. Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Weng Y, Stiller B, Loebe M, Potapov E. The use of the Berlin Heart in children. In: Duncan B. *Mechanical Support for Cardiac and Respiratory Failure in Pediatric Patients* New York: Marcel Dekker, New York, NY, ; 2001. p. 287-313.
  32. 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.
  33. Shekar K, Gregory SD, Fraser JF. Mechanical circulatory support in the new era: an overview. *Crit Care*. 2016;20:66.
  34. Cohn WE, Timms DL, Frazier OH. Total artificial hearts: past, present, and future. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(10):609-17.
  35. Holman WL, Naftel DC, Eckert CE, Kormos RL, Goldstein DJ, Kirklin JK. Durability of left ventricular assist devices: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) 2006 to 2011. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;146(2):437-41.e1.
  36. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatoles AJ, Delgado RMI, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(23):2241-51.

37. 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. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2013;32(2):141-56.
38. Rosenthal DN, Almond CS, Jaquiss RD, Peyton CE, Auerbach SR, Morales DR, Epstein DJ, Cantor RS, Kormos RL, Naftel DC, Butts RJ, Ghanayem NS, Kirklin JK, Blume ED. Adverse events in children implanted with ventricular assist devices in the United States: Data from the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(5):569-77.
39. de By TMMH, Mohacsi P, Gummert J, Bushnaq H, Krabatsch T, Gustafsson F, Leprince P, Martinelli L, Meyns B, Morshuis M, Netuka I, Potapov E, Zittermann A, Delmo Walter EM, Hetzer R. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first annual report. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;47(5):770-7.
40. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, Ullisney K, Young JB. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(10):1065-72.
41. Kirklin JK, Cantor R, Mohacsi P, Gummert J, De By T, Hannan MM, Kormos RL, Schueler S, Lund LH, Nakatani T, Taylor R, Lannon J. First Annual IMACS Report: A global International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(4):407-12.
42. Auerbach SR, Richmond ME, Schumacher KR, Lopez-Colon D, Mitchell MB, Turrentine MW, Cantor RS, Niebler RA, Eghtesady P. Infectious complications of ventricular assist device use in children in the United States: Data from the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(1):46-53.
43. Produktbroschüre EXCOR® Pediatric VAD par Excellence. Berlin Heart GmbH; 2015 [Accessed on: 02.10.2017 at:  
[http://www.berlinheart.de/UserFiles/Downloaddokumente/Medical\\_Professionals\\_Distributoren/Non\\_US/EXCOR\\_Parakorporales\\_Herzunterstuetzungssystem/Broschueren/EXCORPediatricMainFacts.pdf](http://www.berlinheart.de/UserFiles/Downloaddokumente/Medical_Professionals_Distributoren/Non_US/EXCOR_Parakorporales_Herzunterstuetzungssystem/Broschueren/EXCORPediatricMainFacts.pdf)]
44. Fraser CD, Jr., Jaquiss RD. The Berlin Heart EXCOR Pediatric ventricular assist device: history, North American experience, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1291:96-105.
45. Blume ED, Rosenthal DN, Rossano JW, Baldwin JT, Eghtesady P, Morales DL, Cantor RS, Conway J, Lorts A, Almond CS, Naftel DC, Kirklin JK, Pedi MI. Outcomes of children implanted with ventricular assist devices in the United States: First analysis of the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant*. 2016.
46. VanderPluym C, Urschel S, Buchholz H. Advanced therapies for congenital heart disease: ventricular assist devices and heart transplantation. *Can J Cardiol*. 2013;29(7):796-802.
47. Miera O, Kirk R, Buchholz H, Schmitt KR, VanderPluym C, Rebeyka IM, Wrightson N, Berger F, Griselli M, Conway J. A multicenter study of the HeartWare ventricular assist device in small children. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(5):679-81.

48. Blume ED, Naftel DC, Bastardi HJ, Duncan BW, Kirklin JK, Webber SA, Pediatric Heart Transplant Study I. Outcomes of children bridged to heart transplantation with ventricular assist devices: a multi-institutional study. *Circulation*. 2006;113(19):2313-9.
49. EXCOR® Pediatric Update - Worldwide Clinical Experience with EXCOR® Pediatric Berlin Heart GmbH; 2017 [Accessed on: 05.04.2017 at:  
[http://www.berlinheart.de/UserFiles/Downloaddokumente/Medical\\_Professionals\\_Distributoren/Non\\_US/EXCOR\\_Parakorporales\\_Herzunterstuetzungssystem/Broschueren/ClinicalUpdateEXCORPediatricfinal.pdf](http://www.berlinheart.de/UserFiles/Downloaddokumente/Medical_Professionals_Distributoren/Non_US/EXCOR_Parakorporales_Herzunterstuetzungssystem/Broschueren/ClinicalUpdateEXCORPediatricfinal.pdf)]
50. EXCOR® VAD Herzunterstützungssystem, Sterile Komponenten, Gebrauchsanweisung für die Klinik - Ausgabe 3. Berlin Heart GmbH; 2015 [Accessed on: 04.04.2017 at:  
[http://www.berlinheart.de/UserFiles/Downloaddokumente/Medical\\_Professionals\\_Distributoren/Non\\_US/EXCOR\\_Parakorporales\\_Herzunterstuetzungssystem/Gebrauchsanweisungen/Sterile\\_Komponenten/1000475A03SterileKomponentenGAKlinikde.pdf](http://www.berlinheart.de/UserFiles/Downloaddokumente/Medical_Professionals_Distributoren/Non_US/EXCOR_Parakorporales_Herzunterstuetzungssystem/Gebrauchsanweisungen/Sterile_Komponenten/1000475A03SterileKomponentenGAKlinikde.pdf)]
51. Hetzer R, Loebe M, Potapov EV, Weng Y, Stiller B, Hennig E, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(5):1498-505.
52. Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, McGee EC, Cotts WG, Acker MA, Jessup ML, Gregoric ID, Loyalka P, Frazier OH, Jeevanandam V, Anderson AS, Kormos RL, Teuteberg JJ, Levy WC, Naftel DC, Bittman RM, Pagani FD, Hathaway DR, Boyce SW, HeartWare Ventricular Assist Device Bridge to Transplant ATI. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. *Circulation*. 2012;125(25):3191-200.
53. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, Frazier OH, Icenogle T, Najjar SS, Boyce SW. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(7):675-83.
54. Larose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design concepts and principle of operation of the HeartWare ventricular assist system. *ASAIO J*. 2010;56(4):285-9.
55. HeartWare® Ventricular Assist System - Instructions for Use. Miami Lakes, FL. HeartWare, Inc.; 2012 [Accessed on: 04.04.2017 at:  
[http://www.heartware.com/sites/default/files/uploads/docs/ifu00001\\_rev\\_15.pdf](http://www.heartware.com/sites/default/files/uploads/docs/ifu00001_rev_15.pdf)]
56. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, Turrentine MW, Imamura M, Massicotte MP, Jordan LC, Devaney EJ, Ravishankar C, Kanter KR, Holman W, Kroschwitz R, Tjossem C, Thuita L, Cohen GA, Buchholz H, St Louis JD, Nguyen K, Niebler RA, Walters HL, 3rd, Reemtsen B, Wearden PD, Reinhartz O, Guleserian KJ, Mitchell MB, Bleiweis MS, Canter CE, Humpl T. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation*. 2013;127(16):1702-11.
57. Stein ML, Dao DT, Doan LN, Reinhartz O, Maeda K, Hollander SA, Yeh J, Kaufman BD, Almond CS, Rosenthal DN. Ventricular assist devices in a contemporary pediatric cohort: Morbidity, functional recovery, and survival. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(1):92-8.
58. Massicotte MP, Bauman ME, Murray J, Almond CS. Antithrombotic therapy for ventricular assist devices in children: do we really know what to do? *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S343-50.

59. Jordan LC, Ichord RN, Reinhartz O, Humpl T, Pruthi S, Tjossem C, Rosenthal DN. Neurological complications and outcomes in the Berlin Heart EXCOR(R) pediatric investigational device exemption trial. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e001429.
60. Almond CS, Buchholz H, Massicotte P, Ichord R, Rosenthal DN, Uzark K, Jaquiss RD, Kroschwitz R, Kepler MB, Lobbstaël A, Bellinger D, Blume ED, Fraser CD, Jr., Bartlett RH, Thiagarajan R, Jenkins K. Berlin Heart EXCOR Pediatric ventricular assist device Investigational Device Exemption study: study design and rationale. *Am Heart J.* 2011;162(3):425-35 e6.
61. Drews T, Stiller B, Hübler M, Weng Y, Berger F, Hetzer R. Coagulation Management in Pediatric Mechanical Circulatory Support. *ASAIO Journal.* 2007;53(5):640-5.
62. Miera O, Schmitt KR, Delmo-Walter E, Ovroutski S, Hetzer R, Berger F. Pump size of Berlin Heart EXCOR pediatric device influences clinical outcome in children. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(8):816-21.
63. Reinhartz O, Keith FM, El-Banayosi A, McBride LR, Robbins RC, Copeland JG, Farrar DJ. Multicenter experience with the thoratec ventricular assist device in children and adolescents. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(4):439-48.
64. Polito A, Netto R, Soldati M, Brancaccio G, Grutter G, Amodeo A, Ricci Z, Morelli S, Cogo P. Neurological complications during pulsatile ventricular assistance with the Berlin Heart EXCOR in children: incidence and risk factors. *Artif Organs.* 2013;37(10):851-6.
65. Levi M. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovascular Research.* 2003;60(1):26-39.
66. Esmon C, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan L, Stearns-Kurosawa D, Kurosawa S. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica.* 1999;84(3):254-9.
67. Levi M, van der Poll T, Schultz M. New insights into pathways that determine the link between infection and thrombosis. *The Netherlands journal of medicine.* 2012;70(3):114-20.
68. Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke.* 2010;41(10 Suppl):S3-8.
69. 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.
70. Tsukui H, Ablá A, Teuteberg JJ, McNamara DM, Mathier MA, Cadaret LM, Kormos RL. Cerebrovascular accidents in patients with a ventricular assist device. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2007;134(1):114-23.
71. Frontera JA, Starling R, Cho S-M, Nowacki AS, Uchino K, Hussain MS, Mountis M, Moazami N. Risk factors, mortality, and timing of ischemic and hemorrhagic stroke with left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.*
72. Koval CE, Rakita R, Practice ASTIDCo. Ventricular assist device related infections and solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:348-54.
73. Nienaber J, Wilhelm MP, Sohail MR. Current concepts in the diagnosis and management of left ventricular assist device infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(2):201-10.

74. Kusne S, Staley L, Arabia F. Prevention and Infection Management in Mechanical Circulatory Support Device Recipients. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):222-8.
75. Gordon RJ, Quagliarello B, Lowy FD. Ventricular assist device-related infections. *The Lancet Infectious Diseases*. 2006;6(7):426-37.
76. Cabrera AG, Khan MS, Morales DL, Chen DW, Moffett BS, Price JF, Dreyer WJ, Denfield SW, Jeewa A, Fraser CD, Vallejo JG. Infectious complications and outcomes in children supported with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(5):518-24.
77. Fragasso T, Ricci Z, Grutter G, Albanese S, Varano C, Amodeo A, Cogo P. Incidence of healthcare-associated infections in a pediatric population with an extracorporeal ventricular assist device. *Artif Organs*. 2011;35(11):1110-4.
78. Fan Y, Weng YG, Xiao YB, Huebler M, Franz N, Potapov E, Hetzer R. Outcomes of ventricular assist device support in young patients with small body surface area. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(5):699-704.
79. Hannan MM, Husain S, Mattner F, Danziger-Isakov L, Drew RJ, Corey GR, Schueler S, Holman WL, Lawler LP, Gordon SM, Mahon NG, Herre JM, Gould K, Montoya JG, Padera RF, Kormos RL, Conte JV, Mooney ML, International Society for H, Lung T. Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(4):375-84.
80. Goldstein DJ, Naftel D, Holman W, Bellumkonda L, Pamboukian SV, Pagani FD, Kirklin J. Continuous-flow devices and percutaneous site infections: Clinical outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(11):1151-7.
81. Sharma MS, Forbess JM, Guleserian KJ. Ventricular assist device support in children and adolescents with heart failure: the Children's Medical Center of Dallas experience. *Artif Organs*. 2012;36(7):635-9.
82. Schweiger M, Schrempf J, Sereinigg M, Prenner G, Tscheliessnigg KH, Wasler A, Krumnikel J, Gamillschegg A, Knez I. Complication profile of the Berlin Heart EXCOR biventricular support in children. *Artif Organs*. 2013;37(8):730-5.
83. Sandica E, Blanz U, Mime LB, Schultz-Kaizler U, Kececioglu D, Haas N, Kirchner G, zu Knyphausen E, Lauenroth V, Morshuis M. Long-Term Mechanical Circulatory Support in Pediatric Patients. *Artif Organs*. 2016;40(3):225-32.
84. Sharma V, Deo SV, Stulak JM, Durham LA, 3rd, Daly RC, Park SJ, Baddour LM, Mehra K, Joyce LD. Driveline infections in left ventricular assist devices: implications for destination therapy. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(5):1381-6.
85. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Ewald GA, Shelton K, Pasque MK, Moon MR, Damiano RJ, Moazami N. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84(2):515-20.
86. Koval CE, Thuita L, Moazami N, Blackstone E. Evolution and impact of drive-line infection in a large cohort of continuous-flow ventricular assist device recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(11):1164-72.
87. Nienaber JJ, Kusne S, Riaz T, Walker RC, Baddour LM, Wright AJ, Park SJ, Vikram HR, Keating MR, Arabia FA, Lahr BD, Sohail MR, Mayo Cardiovascular Infections

- Study G. Clinical manifestations and management of left ventricular assist device-associated infections. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1438-48.
88. Simon D, Fischer S, Grossman A, Downer C, Hota B, Heroux A, Trenholme G. Left ventricular assist device-related infection: treatment and outcome. *Clin Infect Dis*. 2005;40(8):1108-15.
89. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, Morgan JA, Arabia F, Bauman ME, Buchholz HW, Deng M, Dickstein ML, El-Banayosy A, Elliot T, Goldstein DJ, Grady KL, Jones K, Hryniewicz K, John R, Kaan A, Kusne S, Loebe M, Massicotte MP, Moazami N, Mohacsi P, Mooney M, Nelson T, Pagani F, Perry W, Potapov EV, Eduardo Rame J, Russell SD, Sorensen EN, Sun B, Strueber M, Mangi AA, Petty MG, Rogers J. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(2):157-87.
90. Holman W, Park S, Long J, Weinberg A, Gupta L, Tierney A, Adamson R, Watson J, Raines E, Couper G. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004;23(12):1359.
91. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, Starling RC, Chen L, Boyle AJ, Chillcott S, Adamson RM, Blood MS, Camacho MT, Idrissi KA, Petty M, Sobieski M, Wright S, Myers TJ, Farrar DJ. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29(4, Supplement):S1-S39.
92. Oz MC, Argenziano M, Catanese KA, Gardocki MT, Goldstein DJ, Ashton RC, Gelijns AC, Rose EA, Levin HR. Bridge experience with long-term implantable left ventricular assist devices. Are they an alternative to transplantation? *Circulation*. 1997;95(7):1844-52.
93. Argenziano M, Catanese KA, Moazami N, Gardocki MT, Weinberg AD, Clavenna MW, Rose EA, Scully BE, Levin HR, Oz MC. The influence of infection on survival and successful transplantation in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16(8):822-31.
94. Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, Wang IW, Mann DL, Ewald GA, Moazami N. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;90(4):1270-7.
95. Ikegami H, Kurlansky P, Takeda K, Naka Y. Challenges faced in long term ventricular assist device support. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(8):727-40.
96. Gordon SM, Schmitt SK, Jacobs M, Smedira NM, Goormastic M, Banbury MK, Yeager M, Serkey J, Hoercher K, McCarthy PM. Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist devices. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;72(3):725-30.
97. John R, Aaronson KD, Pae WE, Acker MA, Hathaway DR, Najarian KB, Slaughter MS, HeartWare Bridge to Transplant ATI. Drive-line infections and sepsis in patients receiving the HVAD system as a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):1066-73.

98. Trachtenberg BH, Cordero-Reyes A, Elias B, Loebe M. A review of infections in patients with left ventricular assist devices: prevention, diagnosis and management. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2015;11(1):28-32.
99. Nelson JA, Shaked O, Fischer JP, Mirzabeigi MN, Jandali S, Kovach SJ, 3rd, Low DW, Acker MA, Kanchwala SK. Complex wound management in ventricular assist device (VAD) patients: the role of aggressive debridement and vascularized soft tissue coverage. *Annals of plastic surgery*. 2014;73 Suppl 2:S165-70.
100. Kouretas PC, Burch PT, Kaza AK, Lambert LM, Witte MK, Everitt MD, Siddiqi FA. Management of Deep Wound Complications With Vacuum-Assisted Therapy After Berlin Heart EXCOR Ventricular Assist Device Placement in the Pediatric Population. *Artificial organs*. 2009;33(11):922-5.
101. Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen) 7. Auflage. Berlin. Robert Koch-Institut; 2011 [Accessed on: 23.06.2015 at:  
[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale\\_Infektionen/nosok\\_infekt\\_pdf2.pdf;jsessionid=620CB0235F4B07FED1984A8F112ACC63.2\\_cid298?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale_Infektionen/nosok_infekt_pdf2.pdf;jsessionid=620CB0235F4B07FED1984A8F112ACC63.2_cid298?blob=publicationFile)]
102. Appendix A of Protocol 3.0. Definitions of Major Adverse Events. Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory, National Heart Lung and Blood Institute; 2013 [Accessed on: 02.07.2015 at:  
<http://www.uab.edu/medicine/intermacs/protocol-3-archive/appendices/appendix-a>]
103. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis - 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). K. Reinhart, F.M. Brunkhorst, H.-G. Bone, J. Bardutzky, C.-E. Dempfle, Mannheim, H. Forst, P. Gastmeier, H. Gerlach, M. Gründling, S. John, W. Kern, G. Kreymann, W. Krüger, P. Kujath, G. Marggraf, J. Martin, K. Mayer, A. Meier-Hellmann, M. Oppert, C. Putensen, M. Quintel, M. Ragaller, R. Rossaint, H. Seifert, C. Spies, F. Stüber, N. Weiler, A. Weimann, K. Werdan, T. Welte; 2010 [Accessed on: 31.07.17 at: <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Informationen+fuer+Mediziner/Leitlinien?sid=tJkVvAhBKtg3RcoWwrXGV0&iid=4>]
104. Zafar F, Jefferies JL, Tjossem CJ, Bryant R, 3rd, Jaquiss RD, Wearden PD, Rosenthal DN, Cabrera AG, Rossano JW, Humpl T, Morales DL. Biventricular Berlin Heart EXCOR Pediatric Use Across the United States. *The Annals of thoracic surgery*. 2015;99(4):1328-34.
105. Cleveland JC, Jr., Naftel DC, Reece TB, Murray M, Antaki J, Pagani FD, Kirklin JK. Survival after biventricular assist device implantation: an analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support database. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(8):862-9.
106. Cassidy J, Dominguez T, Haynes S, Burch M, Kirk R, Hoskote A, Smith J, Fenton M, Griselli M, Hsia TY, Ferguson L, Van Doorn C, Hasan A, Karimova A. A longer waiting game: bridging children to heart transplant with the Berlin Heart EXCOR device--the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(11):1101-6.
107. Zafar F, Castleberry C, Khan MS, Mehta V, Bryant R, 3rd, Lorts A, Wilmot I, Jefferies JL, Chin C, Morales DL. Pediatric heart transplant waiting list mortality in the era of ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):82-8.

108. Hollander SA, Chen S, Murray JM, Lin A, McBrearty E, Almond CS, Rosenthal DN. Rehospitalization Patterns in Pediatric Outpatients with Continuous Flow VADs. *ASAIO J.* 2016.
109. Smedira NG, Hoercher KJ, Lima B, Mountis MM, Starling RC, Thuita L, Schmuhl DM, Blackstone EH. Unplanned hospital readmissions after HeartMate II implantation: frequency, risk factors, and impact on resource use and survival. *JACC Heart failure.* 2013;1(1):31-9.
110. Bomholt T, Moser C, Sander K, Boesgaard S, Kober L, Olsen PS, Hansen PB, Mortensen SA, Gustafsson F. Driveline infections in patients supported with a HeartMate II: incidence, aetiology and outcome. *Scand Cardiovasc J.* 2011;45(5):273-8.
111. Miller JR, Boston US, Epstein DJ, Henn MC, Lawrance CP, Kallenbach J, Simpson KE, Canter CE, Eghtesady P. Pediatric Quality of Life while Supported with a Ventricular Assist Device. *Congenital heart disease.* 2015;10(4):E189-96.
112. Adachi I, Khan MS, Guzman-Pruneda FA, Fraser CD, 3rd, Mery CM, Denfield SW, Dreyer WJ, Morales DL, McKenzie ED, Heinle JS, Fraser CD, Jr. Evolution and impact of ventricular assist device program on children awaiting heart transplantation. *The Annals of thoracic surgery.* 2015;99(2):635-40.
113. Toda K, Yonemoto Y, Fujita T, Shimahara Y, Sato S, Nakatani T, Kobayashi J. Risk analysis of bloodstream infection during long-term left ventricular assist device support. *The Annals of thoracic surgery.* 2012;94(5):1387-93.
114. Padera RF. Infection in ventricular assist devices: the role of biofilm. *Cardiovasc Pathol.* 2006;15(5):264-70.
115. Dean D, Kallel F, Ewald GA, Tatooles A, Sheridan BC, Brewer RJ, Caldeira C, Farrar DJ, Akhter SA, Investigators SSIR. Reduction in driveline infection rates: Results from the HeartMate II Multicenter Driveline Silicone Skin Interface (SSI) Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(6):781-9.
116. Singh A, Russo MJ, Valeroso TB, Anderson AS, Rich JD, Jeevanandam V, Akhter SA. Modified HeartMate II driveline externalization technique significantly decreases incidence of infection and improves long-term survival. *Asaio j.* 2014;60(6):613-6.
117. Camboni D, Zerdzitzki M, Hirt S, Tandler R, Weyand M, Schmid C. Reduction of INCOR® driveline infection rate with silicone at the driveline exit site. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2017;24(2):222-8.
118. Schaffer JM, Allen JG, Weiss ES, Arnaoutakis GJ, Patel ND, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Infectious complications after pulsatile-flow and continuous-flow left ventricular assist device implantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2011;30(2):164-74.
119. Holman WL, Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Desvign-Nickens P, Camacho MT, Ascheim DD. Infection after implantation of pulsatile mechanical circulatory support devices. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2010;139(6):1632-6 e2.
120. Mannien J, Wille JC, Kloek JJ, van Benthem BH. Surveillance and epidemiology of surgical site infections after cardiothoracic surgery in The Netherlands, 2002-2007. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2011;141(4):899-904.

121. Itescu S, John R. Interactions between the recipient immune system and the left ventricular assist device surface: immunological and clinical implications. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75(6 Suppl):S58-65.
122. Ankersmit H-J, Edwards NM, Schuster M, John R, Kocher A, Rose EA, Oz M, Itescu S. Quantitative Changes In T-Cell Populations After Left Ventricular Assist Device Implantation. Relationship to T-Cell Apoptosis and Soluble CD95. 1999;100(suppl 2):II-211-Ii-5.
123. Yu X, Larsen B, Rutledge J, West L, Ross DB, Rebeyka IM, Buchholz H, Li J. The profile of the systemic inflammatory response in children undergoing ventricular assist device support. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(3):426-31.
124. Malani PN, Dyke DB, Pagani FD, Chenoweth CE. Nosocomial infections in left ventricular assist device recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1295-300.
125. Raymond AL, Kfoury AG, Bishop CJ, Davis ES, Goebel KM, Stoker S, Selzman CH, Clayson SE, Smith H, Cowley CG, Alharethi R, Budge D, Reid BB. Obesity and left ventricular assist device driveline exit site infection. *Asaio j*. 2010;56(1):57-60.
126. Monkowski D, Axelrod P, Fekete T, Hollander T, Furukawa S, Samuel R. Infections associated with ventricular assist devices: epidemiology and effect on prognosis after transplantation. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*. 2007;9(2):114.
127. Healy AH, Baird BC, Drakos SG, Stehlik J, Selzman CH. Impact of ventricular assist device complications on posttransplant survival: an analysis of the United network of organ sharing database. *The Annals of thoracic surgery*. 2013;95(3):870-5.
128. Sinha P, Chen JM, Flannery M, Scully BE, Oz MC, Edwards NM. Infections during left ventricular assist device support do not affect posttransplant outcomes. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):Iii194-9.
129. Byrnes JW, Bhutta AT, Rettiganti MR, Gomez A, Garcia X, Dyamenahalli U, Johnson C, Jaquiss RD, Imamura M, Prophan P. Steroid therapy attenuates acute phase reactant response among children on ventricular assist device support. *The Annals of thoracic surgery*. 2015;99(4):1392-8.
130. Toba FA, Akashi H, Arrecubieta C, Lowy FD. Role of biofilm in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* ventricular assist device driveline infections. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;141(5):1259-64.
131. Chinn R, Dembitsky W, Eaton L, Chillcott S, Stahovich M, Rasmusson B, Pagani F. Multicenter Experience: Prevention and Management of Left Ventricular Assist Device Infections. *ASAIO Journal*. 2005;51(4):461-70.
132. Fleissner F, Avsar M, Malehsa D, Strueber M, Haverich A, Schmitto JD. Reduction of driveline infections through doubled driveline tunneling of left ventricular assist devices. *Artif Organs*. 2013;37(1):102-7.
133. Asaki SY, Dean McKenzie E, Elias B, Adachi I. Rectus-Sparing Technique for Driveline Insertion of Ventricular Assist Device. *The Annals of thoracic surgery*. 2015;100(5):1920-2.
134. Agostinho A, James G, Wazni O, Citron M, Wilkoff BD. Inhibition of *Staphylococcus aureus* biofilms by a novel antibacterial envelope for use with implantable cardiac devices. *Clin Transl Sci*. 2009;2(3):193-8.

135. Lacey KA, Geoghegan JA, McLoughlin RM. The Role of *Staphylococcus aureus* Virulence Factors in Skin Infection and Their Potential as Vaccine Antigens. *Pathogens* (Basel, Switzerland). 2016;5(1).
136. Kusne S, Mooney M, Danziger-Isakov L, Kaan A, Lund LH, Lyster H, Wieselthaler G, Aslam S, Cagliostro B, Chen J, Combs P, Cochrane A, Conway J, Cowger J, Frigerio M, Gellatly R, Grossi P, Gustafsson F, Hannan M, Lorts A, Martin S, Pinney S, Silveira FP, Schubert S, Schueler S, Strueber M, Uriel N, Wrightson N, Zabner R, Huprikar S. An ISHLT Consensus Document for Prevention and Management Strategies For Mechanical Circulatory Support (MCS) Infection. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017.
137. Herrmann M, Weyand M, Greshake B, von Eiff C, Proctor RA, Scheld HH, Peters G. Left ventricular assist device infection is associated with increased mortality but is not a contraindication to transplantation. *Circulation*. 1997;95(4):814-7.
138. S2k-Leitlinie "Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode". Dr. Axel Bosk, Speyer (DSG, GNPI), Prof. Dr. Andreas Groll, Münster (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V), PD Dr. Markus Hufnagel, Freiburg (DGPI), Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt (GPOH), Prof. Dr. Johannes Pöschl, Heidelberg (DGKJ, DIVI), Prof. Dr. Arne Simon, Homburg/Saar (DGPI), Prof. Dr. Constanze Wendt, Heidelberg; 2015 [Accessed on: 13.04.2017 at:  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-0251\\_S2k\\_Sepsis\\_nach\\_Neonatalperiode\\_2016-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0251_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-04.pdf)]
139. Baldwin JT, Adachi I, Teal J, Almond CA, Jaquiss RD, Massicotte MP, Dasse K, Siami FS, Zak V, Kaltman JR, Mahle WT, Jarvik R. Closing in on the PumpKIN Trial of the Jarvik 2015 Ventricular Assist Device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2017;20:9-15.
140. Slaughter MS, Myers TJ. Transcutaneous energy transmission for mechanical circulatory support systems: history, current status, and future prospects. *J Card Surg*. 2010;25(4):484-9.
141. Pelletier B, Spiliopoulos S, Finocchiaro T, Graef F, Kuipers K, Laumen M, Guersoy D, Steinseifer U, Koerfer R, Tenderich G. System overview of the fully implantable destination therapy-ReinHeart-total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(1):80-6.
142. HeartWare and Dualis MedTech Announce agreement to develop fully implantable ventricular assist system. HeartWare International, Inc.; 2012 [Accessed on: 14.07.2017 at: <http://ir.heartware.com/phoenix.zhtml?c=187755&p=irol-newsArticle&ID=1646139>]
143. Zurich Heart. Das Herz der Zukunft. Hochschulmedizin Zürich, ZürichHeart; 2017 [Accessed on: 14.07.2017 at:  
<http://www.hochschulmedizin.uzh.ch/de/projekte/zurichheart.html>]

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nehle Speckmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wundinfektionen bei Kindern am Ventricular Assist Device“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

## **8 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Nehle Speckmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Posterpräsentation bei der Jahrestagung der ISHLT in Nizza 2015: C. J. Vander Pluym, K. R. Schmitt, B. Hawkins, N. Speckmann, E. D. Blume, O. Miera. Wound Infections in Children with Ventricular Assist Device Support: Are Intracorporeal Devices Better?; Nizza; 2015

Beitrag im Einzelnen: Ca. 30 %: Datenerhebung und Datenauswertung zu Wundinfektionen am Ventricular Assist Device der Kohorte der am Deutschen Herzzentrum Berlin mit einem Ventricular Assist Device behandelten Kinder. Datendiskussion.

Poster bei der 49. Jahrestagung AEPC 2015 in Prag: O. Miera, N. Speckmann, M. Musci, J. Photiadis, F. Berger, K.R.L Schmitt. Wound Infections in Children with Ventricular Assist Device Support. 49th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Prag. 2015

Beitrag im Einzelnen: Ca. 60 %: Datenerhebung und Analyse. Erstellung von Grafiken und Poster.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

## **9 Lebenslauf**

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

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

## 10 Publikationsliste

### Posterpräsentation

C. J. Vander Pluym, K. R. Schmitt, B. Hawkins, N. Speckmann, E. D. Blume, O. Miera. Wound Infections in Children with Ventricular Assist Device Support: Are Intracorporeal Devices Better?; The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Annual Meeting, Nizza. 2015

O. Miera, N. Speckmann, M. Musci, J. Photiadis, F. Berger, K.R.L Schmitt. Wound Infections in Children with Ventricular Assist Device Support. 49th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Prag. 2015

## 11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Doktormutter PD Dr. Katharina Schmitt und meinem Betreuer Dr. Oliver Miera für ihr außergewöhnliches Engagement im Rahmen der Betreuung dieser Dissertationsarbeit ganz herzlich danken. Die ausgiebigen gemeinsamen Treffen und Diskussionen brachten mir viel Inspiration und Motivation und waren eine große Hilfestellung bei der Verwirklichung dieser Arbeit. Beide standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite und ich danke ihnen für ihr Vertrauen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Felix Berger, Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums Berlin, für die Möglichkeit der Durchführung einer Dissertationsarbeit an seiner Klinik.

Birgit Wichmann und dem VAD-Wundversorgungs-Team sowie meinen MitdoktorandInnen danke ich für den freundlichen und fachkundigen Austausch.

Ganz besonders danke ich meinem Freund David und meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung jeglicher Art das Studium und die Durchführung dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben. Sie und auch meine engen Freunde haben immer an mich geglaubt und mit vielen ermutigenden Worten dazu beigetragen die Motivation in mir zu wecken, wenn dies einmal nötig war.