

Aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Einfluss von präoperativem Vorhofflimmern auf
thromboembolische Ereignisse und Pumpenthrombosen bei
Linksherzunterstützungssystemen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

David Pedde

aus Waldbröl

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract	2
1.1	Deutsch	2
1.2	Englisch.....	3
2	Manteltext	5
2.1	Einführung	5
2.2	Darstellung aktueller Literatur	13
2.2.1	Intermacs-Report	13
2.2.2	Momentum 3 Trial	13
2.2.3	weitere Literatur	14
2.3	Methoden und Ziele	15
2.4	Statistische Analyse und wesentliche Ergebnisse	20
2.5	Diskussion	22
2.5.1	Vergleich mit anderen Studien	24
2.5.2	Vergleich mit weiteren Studien.....	28
2.6	Einschränkungen	30
2.7	Literaturverzeichnis	31
3	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	37
4	Auszug aus der Journal Summary List	40
5	Publikation	42
6	Lebenslauf David Pedde	48
7	Publikationsliste	49
8	Danksagung	50

1 Abstract

1.1 Deutsch

Ziele: Thromboembolische Ereignisse (TE) und Pumpenthrombosen sind die Hauptkomplikationen bei der Verwendung von Linksherzunterstützungssystemen (LVAD). Sie treten mit einer jährlichen Inzidenz von 6-8% beim HeartWare HVAD und dem HeartMate II auf. Diese Komplikationen sind multifaktorielle Ereignisse. Es ist wichtig, die Risikofaktoren zu identifizieren um unerwünschte Ereignisse reduzieren zu können. Wir vermuten, dass präoperatives Vorhofflimmern (AF) ein signifikanter und zugleich veränderbarer Risikofaktor ist. Es wird untersucht, ob LVAD-Patienten mit AF ein größeres Risiko für PT und TE aufweisen als solche mit Sinusrhythmus (SR).

Methoden: Die medizinischen Daten von aufeinanderfolgenden Patienten, die eine Implantation eines HeartMate II (n= 195; 25,4%) oder eines HeartWare HVAD (n= 574; 74,6%) bekamen, wurden ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum in unserer Klinik erstreckte sich von 2006 bis 2015. TE waren definiert als periphere oder zentrale Thromben gemäß den Intermacs-Definitionen. Nur visuell bestätigte PT wurden in die Studie eingeschlossen.

Ergebnisse: SR wurde präoperativ bei 211 Patienten dokumentiert (SR-Gruppe) und AF bei 558 Patienten (AF-Gruppe). Die mittlere Unterstützungszeit am System betrug 0,78 Jahre in der AF-Gruppe und 1,03 Jahre in der SR-Gruppe. In der AF Gruppe waren 83,0% der Patienten männlich, verglichen mit 77,3% in der SR-Gruppe. Die kumulative Inzidenz von PT in der SR-Gruppe war 2,5% [95% Konfidenz Intervall (CI) 0,3-4,7%] nach einem Jahr und 5,7% (95% CI 2,2-9,2%) nach 2 Jahren und in der AF-Gruppe 4,9% (95% CI 3,0-6,7%) und 7,8% (95% CI 5,4-10,2%), (P = 0.129). TE traten in der SR-Gruppe in 4,4% (95% CI 1,6-7,2%) nach einem Jahr und 6,3% (95% CI 2,8-9,8%) nach 2 Jahren auf und kamen nach einer mittleren Unterstützungszeit von 214 Tagen (Bereich 120-768). In der AF Gruppe war die kumulative Inzidenz 8,4% (95% CI 6,0-10,7%) und 10,7% (95% CI 8,0-13,4%), TE traten nach einer mittleren Unterstützungszeit von 116 Tagen auf (Bereich 37-375), P= 0.163. In der multivariaten

Analyse, war das ereignisfreie Überleben nicht beeinflusst vom präoperativem SR [hazard ratio (HR) 0.86, 95% CI 0.68-1.1; P = 0.19].

Schlussfolgerung: Die Studie hat gezeigt, dass der präoperative Herzrhythmus – also AF oder SR - keinen Einfluss auf das Überleben, PT und TE hat. Daher ist ein möglicher Effekt einer MAZE-OP oder einer Katheter-Ablation auf PT und TE für AF Patienten während der LVAD-Implantation fraglich. Um eine definitive Antwort zu erhalten, wäre eine prospektive Studie wünschenswert.

1.2 Englisch

Objectives: Thromboembolic events (TE) and pump thrombosis (PT) are main complications in left ventricular assist device (LVAD) therapy. They occur at an annual rate of 6-8% in patients supported with the HeartWare HVAD and the HeartMate II. These events are multifactorial. It is important to identify predisposing risk factors to be able to reduce these adverse events. We consider preoperative atrial fibrillation to be a significant and potentially modifiable risk factor. We investigate whether LVAD patients with AF have a higher rate of TE and PT than those showing sinus rhythm.

Methods: Medical records of consecutive patients who underwent implantation of the HeartMate II (n = 195; 25.4%) and HeartWare HVAD (n = 574; 74.6%) were analysed. The period of record at our institution was between 2006 and 2015. We defined TE as any peripheral embolism or cerebral embolism according to the INTERMACS definitions. Only visually confirmed PT was included in the study.

Results: SR was documented preoperatively in 211 patients (SR group) and AF in 558 patients (AF group). The median duration of support was 0.78 years in the AF group and 1.03 years in the SR group. In the AF group, 83.0% of the patients were male, compared to 77.3% in the SR group. The cumulative incidence of PT in the SR group was 2.5% [95% confidence interval (CI) 0.3-4.7%] after 1 year and 5.7% (95% CI 2.2-9.2%) after 2 years, and in the AF group 4.9% (95% CI 3.0-6.7%) and 7.8% (95% CI 5.4-10.2%), respectively (P = 0.129). TEs were recorded in the SR group in 4.4% (95% CI 1.6-7.2%) after 1 year and in 6.3% (95% CI 2.8-9.8%) after 2 years, and occurred

after a median support time of 214 days (range 120-768). In the AF group, the cumulative incidence was 8.4% (95% CI 6.0-10.7%) and 10.7% (95% CI 8.0-13.4%), respectively, after a median support time of 116 days (range 37-375), P-value = 0.163. In the multivariate analysis, event-free survival was not influenced by the preoperative SR [hazard ratio (HR) 0.86, 95% CI 0.68-1.1; P = 0.19].

Conclusions: The study showed that the preoperative rhythm - AF or SR - has no impact on survival, PT and TEs. Consequently, the effect of a maze procedure or left atrial appendage closure on AF patients during LVAD implantation is questionable. To obtain a definitive answer, a prospective study would be of value.

2 Manteltext

Einfluss von präoperativem Vorhofflimmern auf thromboembolische Ereignisse und Pumpenthrombosen bei Linksherzunterstützungssystemen

2.1 Einführung

In den Industrienationen leiden etwa 1-2% der Bevölkerung an chronischer Herzinsuffizienz. Die Prävalenz steigt auf über 10% bei Personen jenseits des 70. Lebensjahres (1-3). In Deutschland kommt es jährlich zu ca. 80.000 Neuerkrankungen (4).

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, das über typische Symptome und Zeichen definiert ist. Diese werden verursacht durch Anomalitäten der Struktur und / oder Funktion des Herzens deren Folge eine verminderte kardiale Auswurfleistung und / oder erhöhte Füllungsdrücke in Ruhe oder Belastung sind (5).

Die Herzinsuffizienz wird von der European Society of Cardiology (ESC) seit 2016 wie folgt klassifiziert (1):

1. Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF < 40%) – Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).
2. Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) – Heart failure with mid-range reduced ejection fraction (HFmrEF).
3. Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (LVED > 50%) – Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Die Diagnostik erfolgt zunächst anhand der Anamnese und typischen Symptome. Dazu zählen: Dyspnoe, paroxysmale nächtliche Atemnot (Asthma cardiale), verminderte Belastungstoleranz, Erschöpfung, Müdigkeit, verlängerte Erholungszeit

nach Belastung sowie Knöchelschwellung. Typische Zeichen sind ein erhöhter Jugularvenendruck, hepatojugulärer Reflux, dritter Herzton sowie die Verlagerung des Herzspitzenstoßes.

Unter den bildgebenden Verfahren ist die Echokardiographie die diagnostische Methode der Wahl. Bestimmt werden können u.a. die LVEF, eventuelle Klappenvitien und die myokardiale Struktur. Die Diagnostik kann ergänzt werden durch ein kardiales MRT oder CT sowie eine invasive Koronarangiographie.

Durch die anfangs erwähnte verminderte kardiale Auswurfleistung kommt es zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens, was zu einem Abfall des Blutdrucks führt. Dieser Abfall wird durch Barorezeptoren registriert, was wiederum eine Sympathikusaktivierung bewirkt. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, was eine kurzzeitige Kompensation bewirken kann. Jedoch ist die Folge der erhöhten Herzfrequenz eine verkürzte Diastole. Dies wiederum verschlechtert die Koronardurchblutung, was zu einer Koronarinsuffizienz führt. Als Folge sinkt das Schlagvolumen und es kommt zu einer Exazerbation des Krankheitsbildes.

Um den Einfluss des Sympathikus auf das Herz zu reduzieren, kommen therapeutisch Beta-Blocker zum Einsatz.

Eine weitere Konsequenz der Abnahme des Schlags – und Herzzeitvolumens ist die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems. Aufgrund der von Angiotensin II hervorgerufenen Vasokonstriktion kommt es zu einer Nachlasterhöhung und damit ebenfalls zu einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs des Myokards. Als letzte Konsequenz sinkt durch diesen Mechanismus das Schlagvolumen weiter. Therapeutisch kommen hier ACE-Hemmer zum Einsatz, die die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II hemmen.

Ferner kommt es zu einer Erhöhung von Aldosteron, diese bewirkt eine vermehrte Resorption von Wasser in der Niere. Die Konsequenz ist eine pulmonale Stauung sowie Ödembildung. Medikamentös finden hier ebenfalls ACE-Hemmer Verwendung, sowie Aldosteronantagonisten und Diuretika.

Die Einteilung der Symptomatik der Herzinsuffizienz erfolgt klassisch durch die NYHA-Klassifikation:

I: Herzkrankheit ohne körperliche Limitation

II: Beschwerden bei mindestens mittelschwerer körperlicher Belastung

III: Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung

IV: Beschwerden in Ruhe

Als Komplikation kann es im Verlauf zu einer Exazerbation der Herzinsuffizienz kommen, sodass diese nicht mehr ausreichend durch eine optimale medikamentöse Therapie therapiert werden kann (1, 5). In diesem Fall bleibt der Goldstandard der Behandlung die Herztransplantation. Es herrscht jedoch ein deutlicher Mangel an Spenderorganen (6). So wurden im Jahr 2015 weltweit 5074 Herztransplantationen durchgeführt, davon nur 286 in Deutschland (7). Aufgrund dessen steht einer immer größeren Anzahl von Patienten, die sich im Endstadium der Herzinsuffizienz befinden, eine viel zu kleine Anzahl von Spenderorganen gegenüber. Diese Diskrepanz führt zu einer sehr deutlichen Verlängerung der Wartezeit auf ein Spenderorgan. Diese Verlängerung bedeutet wiederum eine signifikante Erhöhung der Mortalität. Die Mortalitätsrate bei Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz ist höher als die bei den meisten Krebsarten (8). Das Sterberisiko auf der Warteliste beträgt pro Jahr ca. 23% - 51 % (9). Daraus entsteht die Notwendigkeit, Alternativen zu finden. Eine Möglichkeit, dieser hohen Mortalität entgegen zu wirken, ist die Nutzung von mechanischen Herzunterstützungssystemen. Diese finden zunehmend Verwendung, um die Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken („bridge to transplant“). Die mittelfristigen Ergebnisse sind sehr gut (10). Das Einjahresüberleben mit einem Herzunterstützungssystem erreicht inzwischen über 80% (11) und nähert sich damit dem der Herztransplantation an, welche mit einem Ein-Jahresüberleben von 86% einher geht (12). So hat sich die Therapie mit einem Herzunterstützungssystem als gute mittelfristige Alternative zur Herztransplantation entwickelt, mit immer längeren Unterstützungszeiten und immer besseren Resultaten (13). Inzwischen werden in den USA jährlich mehr als 2000 Unterstützungssysteme implantiert (14) und in Deutschland über 1000 (15).

In der Regel unterstützen diese Systeme das linke Herz, man spricht dann von „left ventricular assist device“ (LVAD). In seltenen Fällen wird eine biventrikuläre Unterstützung oder nur eine rechtsventrikuläre Unterstützung benötigt (BVAD bzw. RVAD).

Die Ursprünge von mechanischen Herzunterstützungssystemen gehen zurück in die 1940er Jahre. Das erste bekannte Gerät wurde in Russland von Dr. Vladimir Demikhov

entwickelt. Er implantierte ein Unterstützungssystem in einen Hund, der damit 5 Stunden überlebte (16). Die erste erfolgreiche Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems beim Menschen gelang 1966 Dr. Michael DeBakey am Texas Heart Institute. Er implantierte ein System in eine 37-jährige Patientin, die nach erfolgreichem kardiochirurgischen Eingriff nicht von der Herz-Lungen-Maschine getrennt werden konnte. Die Pumpe unterstützte die Patientin für 10 Tage. Danach wurde das Unterstützungssystem erfolgreich explantiert (17).

Ein weiterer Meilenstein zum klinischen Erfolg der Herzunterstützungssysteme war die sogenannte Rematch-Studie von 2001 (randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure). Es zeigte sich, dass die Patienten mit mechanischem Herzunterstützungssystem in Bezug zur Vergleichsgruppe, die eine Pharmakotherapie erhielt, ein doppelt so großes Ein- und Zweijahresüberleben hatten (18).

Aufgrund des Mangels an Spenderorganen gilt die frühere Unterscheidung beim Einsatz von mechanischen Herzunterstützungssystemen nach: „destination therapy“ und „bridge to transplant“ nicht mehr. Vielmehr spricht man von kurzfristiger und dauerhafter Unterstützung. Bei Patienten, die für eine Herztransplantation primär nicht in Frage kommen, spricht man zudem von einer „destination therapy“. Gründe hierfür sind u.a.: fortgeschrittenes Alter (> 65 Jahre), insulinabhängiger Diabetes mellitus mit Endorganschäden, chronisches Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, extreme Adipositas und Amyloidose (4, 19). In diesen Fällen dient das System der Lebensverlängerung. Bei einzelnen Patienten kann es nach Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems zu einer Regeneration des erkrankten Herzmuskels kommen, sodass es möglich ist, das System wieder zu explantieren. In diesem Fall spricht man retrospektiv gesehen, von „bridge to recovery“. Derzeit existieren jedoch noch keine zuverlässigen biochemischen oder histologischen Marker, die eine Aussicht auf eine Regeneration voraussagen können (19).

Die chronische Herzinsuffizienz ist in der Regel progredient und zeigt sich im Verlauf refraktär gegenüber der medikamentösen Therapie. In diesem Fall kann eine dauerhafte intravenöse Pharmakotherapie kurzfristig eine Verbesserung der Symptomatik und des klinischen Zustands bewirken. Jedoch ist die Einjahresüberlebensrate von nur 10% - 30% verhältnismäßig schlecht (20). Die

Indikation für ein mechanisches Unterstützungssystem wird normalerweise bei folgenden Kriterien gestellt:

kardialer Index $< 2 \text{ l/min/m}^2$, systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$, zentralvenöser Druck $> 20 \text{ mmHg}$, Nierenversagen (Urinausscheidung weniger als 20 ml/ Stunde), eine therapieresistente Tachyarrhythmie (4).

Trotz aller vielversprechenden Resultate wird die LVAD-Therapie durch unerwünschte Komplikationen in ihrer Anwendung beschränkt. Postoperativ treten als häufigste Komplikationen auf: Infektionen, Rechtsherzversagen, Gerinnungsprobleme und Blutungen, Schlaganfall, thromboembolische Ereignisse und Pumpenthrombosen (11). In Bezug auf eine Vergleichsgruppe, die nur mit Pharmakotherapie behandelt wurde, war die Rate an Komplikationen in der LVAD-Gruppe 2,35x höher (18).

In dieser Arbeit soll der Einfluss von Vorhofflimmern auf Komplikationen auf zwei häufig am DHZB verwendete Pumpen untersucht werden, diese sind:

1. Das HeartWare® Ventricular Assist Device® (HVAD®; Fa. HeartWare® International, Farmingham, MA, USA) (HW). Dabei handelt es sich um eine zentrifugale Rotationspumpe mit kontinuierlichem Blutfluss. Die Pumpe hat eine maximale Pumpleistung von 10 l/min und wiegt 160 g .



Abbildung 1: HeartWare® Ventricular Assist Device®

2. Das HeartMate II® (Fa. Thoratec® Corp, Pleasanton, CA, USA) (HM). Es handelt sich um eine axiale Rotationspumpe. Die maximale Pumpleistung beträgt 10 l/min bei einem Gewicht von 281 g.

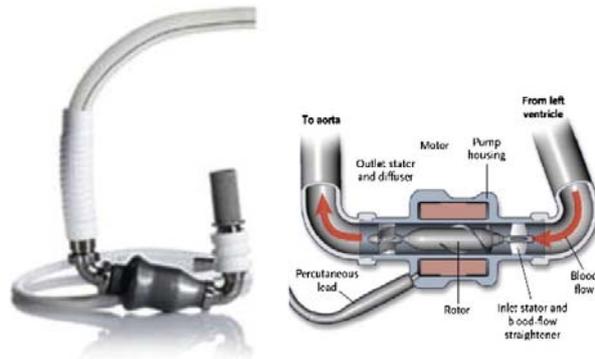


Abbildung 2: Thoratec® HeartMate II®

Zunächst sei das Krankheitsbild des Vorhofflimmerns gemäß der aktuellen Literatur erläutert. Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung bei Herzinsuffizienz und geht mit einer erhöhten Gefahr thromboembolischer Ereignisse einher, zudem kann es die Herzinsuffizienz beeinträchtigen und die Symptome verschlimmern (1). Häufig bleibt das Vorhofflimmern symptomarm, teilweise kommt es jedoch zu Palpitationen und Tachykardie.

Diagnostisch zeigt sich Vorhofflimmern im EKG in erster Linie durch irreguläre RR-Intervalle („Arrhythmia absoluta“) und fehlende P-Wellen. Ursache für das Vorhofflimmern sind mehrfache Reentry-Kreisläufe im Erregungsleitungssystem des Vorhofs. Die Gründe dafür sind komplexe pathophysiologische Veränderungen im Vorhof, wie z.B. eine durch Spannung induzierte Fibrose, verminderte Kontraktilität, Entzündungen, vaskuläres Remodelling, Ischämie und Fehlfunktion von Ionenkanälen.

Ätiologische Risikofaktoren sind: Diabetes, Herzinsuffizienz, Übergewicht, koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck, höheres Alter und genetische Prädisposition.

Die Therapie zielt auf das Verhindern thromboembolischer Ereignisse durch Thromboembolieprophylaxe sowie das Vermeiden zu hoher Kammerfrequenzen durch Frequenzkontrolle ab. Zudem kann die Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei geeigneten Patienten angestrebt werden.

Beta Blocker sind Mittel der ersten Wahl zur Frequenzkontrolle, als Alternative Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ. Auch sind Kombinationen von Betablockern bzw. Calciumantagonisten mit Digitalisglykosid möglich. Als Reservemedikament steht Amiodaron zur Verfügung.

Bei Symptompersistenz trotz Frequenzkontrolle ist eine Rhythmuskontrolle durch Kardioversion möglich. Dabei wird versucht, das Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus zu konvertieren. Die Erfolgsaussichten sind jedoch begrenzt.

Das Schlaganfallrisiko wird mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc-Score evaluiert. Bei Werten ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen erfolgt eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, zudem ist auch eine Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien möglich.

Bei einem Ergebnis von 1 bei Männern bzw. von 2 bei Frauen erfolgt eine Antikoagulation nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, bei einem kleineren Ergebnis ist keine Therapie notwendig.

In den meisten Fällen ist das linke Vorhofohr Bildungsort eines Thrombus. Hier ergibt sich mit dem Vorhofohrverschluss ein weiterer Therapieansatz zur Reduktion des Thromboembolierisikos. Dieser kann entweder interventionell durch Einbringen eines Okklusionssystems erfolgen oder durch eine operative Vorhofohrresektion.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind eine Katheterablation bzw. MAZE-OP. Bei der Katheterablation werden durch elektrisches Mapping die Bildungszentren des Vorhofflimmerns identifiziert, danach erfolgt die Ablation. Bei der MAZE-OP werden zahlreiche Inzisionen im Vorhofendokard durchgeführt, es entsteht ein elektrisches Labyrinth (maze). Der elektrische Impuls vom Sinusknoten findet durch das Labyrinth seinen Weg zum AV-Knoten, gleichzeitig wird die Weiterleitung von Flimmer-Erregungen verhindert (21).

Falls sich die Hypothese bestätigt, dass LVAD-Patienten mit Vorhofflimmern ein erhöhtes Thromboembolierisiko aufweisen, würden sich die oben genannten operativen Verfahren während der LVAD-Implantation als Behandlungsmethode anbieten.

Bei den zuvor beschriebenen LVADs spielen Pumpenthrombosen (PT) und thromboembolische Ereignisse (TE) eine wesentliche Rolle, sie treten bei ca. 6-8% der Patienten auf.

Eine Pumpenthrombose stellt eine Notfallsituation dar, die mit einer hohen Sterblichkeitsrate einhergeht. Das Prozedere bei einer Pumpenthrombose ist wie folgt: Zunächst wird versucht, eine Lyse zu erzielen, welche aber nur bei ca. der Hälfte der Patienten zum Erfolg führt (22). Beim Scheitern der Lyse muss entweder eine notfallmäßige Herztransplantation durchgeführt oder die Pumpe ersetzt werden. Der

Pumpenwechsel mit erneuter Sternotomie stellt ein nicht unerhebliches Risiko dar (23).

Trotz der vielversprechenden Erfolge der Kunstherztherapie wird ihre Anwendung durch die soeben erwähnten Komplikationen limitiert. Wäre es möglich, diese Komplikationen signifikant zu senken, könnte die Kunstherztherapie eine breitere Anwendung finden. Daher ist es wichtig, die Mechanismen zu verstehen, die zu den besagten Komplikationen führen, um diese gezielt behandeln und letztlich vermeiden zu können.

Wie zuvor beschrieben, sind Pumpenthrombosen und thromboembolische Ereignisse eine der auftretenden Hauptkomplikationen. Bei LVAD-Patienten ist es besonders herausfordernd, die passende Antikoagulation zu finden. Auf der einen Seite müssen Blutungskomplikationen vermieden werden, aber auf der anderen Seite muss auch die Bildung von Thromben verhindert werden (4). Risikofaktoren für die Entstehung von Thromben werden ursächlich durch die sogenannte Virchow Trias beschrieben:

- Veränderung in der Zusammensetzung des Blutes
- Veränderung des Strömungsbildes
- Veränderung an der Gefäßwand

Alle der drei Faktoren sind bei LVAD-Patienten verändert: Die Fremdoberfläche der Pumpe begünstigt eine Thrombozytenaktivierung, das Strömungsbild des Blutes wird verändert, indem das Blut aus dem linken Ventrikel unter Umgehung der Aortenklappe direkt in die Aorta gepumpt wird. Die Blutzusammensetzung wird durch die Antikoagulantien und die medikamentöse Therapien verändert (24).

Der kombinierte Effekt aus Fremdmaterialien, veränderter Blutzusammensetzung und verändertem Strömungsbild des Blutes erhöht das Risiko zur Thrombusbildung bei LVAD-Patienten. Daher bleibt es schwierig, die passende Antikoagulation zu finden (25). Es ist daher unbedingt notwendig, die Antikoagulation optimal anzupassen.

2.2 Darstellung aktueller Literatur

Im Folgenden werden die pivotalen Studien kurz dargestellt: „Momentum 3 Trial“ (26) sowie der „8. Intermacs-Report“ (11).

2.2.1 Intermacs-Report

Beim Intermacs-Report handelt es sich um die Auswertung von Multicenter-Daten von Patienten mit Herzunterstützungssystem. Insgesamt wurden 20.000 Patienten aus 180 Kliniken erfasst. Das Ein-Jahresüberleben beträgt ca. 80%. Das Sterberisiko lässt sich in 3 Phasen einteilen. Ein hohes Risiko besteht direkt nach der Implantation und sinkt dann innerhalb von 3 Monaten auf ein konstantes Niveau ab. Nach 84 Monaten kommt es dann erneut zu einem Anstieg. Die Haupttodesursachen direkt nach der Implantation sind Multiorganversagen, Rechtsherzversagen und Schlaganfälle. Zwischen 6 Monaten und 4 Jahren stellen Schlaganfälle die Haupttodesursache dar. Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität sind vor allem ein hohes Alter, weibliches Geschlecht, ein hoher BMI, sowie eine größere Schwere der Grunderkrankung. Ferner haben COPD, pAVK und Nierenfunktionsstörungen einen negativen Einfluss auf das Überleben. Der Hauptfaktor für eine hohe frühe Sterblichkeit ist ein Rechtsherzversagen während der LVAD-Implantation, sodass während der OP auch die Implantation eines Unterstützungssystems in den rechten Ventrikel erforderlich ist. Zudem hat eine Dialysepflichtigkeit einen deutlich negativen Einfluss auf das Überleben.

Als hauptsächliches unerwünschtes Ereignis treten Blutungen auf, gefolgt von Infektionen, Schlaganfällen, Nierenversagen, Leberversagen, sowie respiratorischer Insuffizienz.

2.2.2 Momentum 3 Trial

Ferner seien hier die vorläufigen Ergebnisse der Momentum 3 Studie dargestellt. Die Studie dient zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit des HeartMate 3 verglichen mit dem HeartMate 2. Letzteres ist wie zuvor erwähnt eine der beiden

Pumpen, die die Daten für die vorliegende Arbeit liefert. Beim HeartMate 2 handelt es sich um eine häufig verwendete Axialpumpe mit mechanischen Lagern. Im Gegensatz dazu stellt das HeartMate 3 eine magnetisch gelagerte Zentrifugalpumpe dar. Mehra et al. präsentierte 2018 in seiner Arbeit die Ergebnisse der ersten 2 Jahre der Momentum-Studie.

Die Studie schloss bis zu diesem Zeitpunkt 366 Patienten ein, davon erhielten 190 das HeartMate 3 und 176 das HeartMate 2. Sie wurde an 69 Kliniken durchgeführt und bezieht Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz ein, deren Behandlung sich refraktär gegenüber der leitliniengerechten pharmakologischen Behandlung zeigte. Als Ausschlusskriterien galten aktive Infektionen, irreversible Endorganschäden sowie die wahrscheinliche Notwendigkeit einer biventrikulären Unterstützung.

Als primärer Endpunkt wurde ein 2 Jahresüberleben ohne Schlaganfall, Re-Operation oder Ersatz des Geräts aufgrund von Funktionsstörungen gewählt.

Als sekundärer Endpunkt wählte man die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen wie Schlaganfall, Rechtsherzversagen sowie Infektionen.

Den primären Endpunkt erreichten 79,5% der Patienten in der HM 3 Gruppe und 60,2% in der HM 2 Gruppe ($p < 0,001$). Pumpenthrombosen traten in 1,1% bei HM 3 und in 15,7% bei HM 2 auf. Schlaganfälle ereigneten sich bei 10,1% HM 3 und 19,2% HM 2.

Als weiteres unerwünschtes Ereignis zeigten sich Blutungen: 42,9% bei HM 3 und 52,3% bei HM 2, davon führten etwa 12,2% bei HM 3 und 17,4% bei HM 3 zu einer Re-Operation.

Sepsis trat mit ca. 14,0% bei beiden Systemen etwa gleich oft auf. Respiratorische Insuffizienz zeigte sich bei beiden Pumpen mit 23%, Nierenversagen mit 13,2% bei HM 3 und 10,5% bei HM 2.

Insgesamt war das HM 3 in Bezug auf den primären Endpunkt, Schlaganfall und Gerätefehlfunktionen dem HM 2 signifikant überlegen.

2.2.3 weitere Literatur

Um die Darstellung aktueller Literatur zur vervollständigen seien hier bereits zwei weitere Arbeiten erwähnt. Diese befassen sich mit der gleichen Thematik wie die

vorliegende Arbeit. Nach der Präsentation meiner Ergebnisse, werde ich den Vergleich weiter vertiefen.

Erwähnt sei zunächst die Arbeit von Xia et al. (2016) USA (27).

Er konnte für seine Arbeit auf Daten von 3909 Patienten zurückgreifen und geht der Fragestellung nach, ob präoperatives Vorhofflimmern das Risiko von thromboembolischen Ereignissen bei LVAD-Patienten erhöht. Als thromboembolisches Ereignis definiert er CVI, TIA, periphere arterielle Thromben sowie Pumpenthrombosen. In der AF-Gruppe treten TEs in 20,9% auf und in der SR-Gruppe in 22,5%. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezogen auf die Fragestellung. Auch gibt es keine Unterschiede im Überleben.

Dagegen kam Stulak et al. 2013 (28) zu anderen Ergebnissen. Er analysierte die Daten von 389 Patienten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 2003 – 2011. Die mittlere Follow Up-Zeit war 10 Monate (max. 7,2 Jahre). Als TE definierte er CVI, TIA, Hämolyse sowie Pumpenthrombosen – in diesem Fall sowohl vermutete als auch bestätigte Pumpenthrombosen. Insgesamt zeigten 120 Patienten präoperatives Vorhofflimmern. Es ereigneten sich 138 TEs bei 97 Patienten davon 49 x Pumpenthrombosen, 48 x Hämolyse, 33 x CVI, 8 x TIA. Die Inzidenz für TEs betrug bei Patienten ohne präoperatives Vorhofflimmern: 17%, bei denen mit präoperativem Vorhofflimmern 24%. In der Gruppe mit präoperativem Vorhofflimmern traten signifikant häufiger TEs auf ($p < 0,001$). In einer multivariaten Analyse identifiziert er präoperatives Vorhofflimmern als unabhängigen Risikofaktor für TEs. Einen Unterschied im Langzeitüberleben zwischen den beiden Gruppen zeigte sich jedoch nicht.

2.3 Methoden und Ziele

Zu Beginn dieser Arbeit stand die Überlegung, dass präoperatives Vorhofflimmern einen Einfluss auf Pumpenthrombosen und thromboembolische Ereignisse bei LVAD Patienten haben könnte. Vorhofflimmern geht, wie zuvor beschrieben im Allgemeinen mit einem erhöhten Thromboserisiko einher (1). Folglich müsste präoperatives Vorhofflimmern das Risiko für Pumpenthrombosen und thromboembolische

Ereignisse erhöhen. Mein Doktorvater und ich diskutierten diese Hypothese. Wir kamen zu dem Schluss, dass, wenn die Hypothese zutrifft, es möglich sein müsste die Häufigkeit von PTs und TEs zu senken, indem man das Vorhofflimmern behandelt. Als Behandlungsmethoden während der LVAD Implantation stünden, wie bereits zuvor beschrieben, ein Vorhofohrverschluss oder eine Katheterablation bzw. MAZE-OP zur Verfügung. Ließe sich durch diese Methoden die Komplikationshäufigkeit signifikant verringern, hätte dies enorme klinische Relevanz für die Anwendung von LVAD-Systemen und das Fachgebiet der Herzchirurgie. Wenn die Komplikationsraten wirklich signifikant gesenkt werden könnten, so würde die LVAD-Therapie breitere Anwendung finden und die Abhängigkeit von Spenderorganen zumindest reduziert. Diese Überlegung wird weiter dadurch gestützt, dass fast 50% der Patientenpopulation mit Herzinsuffizienz Vorhofflimmern aufweisen (29) und somit ein Großteil der LVAD Patienten behandelt werden könnte.

Als nächstes diskutierte ich mit meinem Doktorvater, welche Parameter relevant für die Studie und die Beantwortung der Fragestellung waren. Gemeinsam kamen wir zu dem Schluss, folgende Parameter einzuschließen:

- Pumpensystem (Heartware HVAD oder HeartMate II)
- Geburtsdatum
- Tag der Pumpenimplantation
- Tag der Pumpenexplantation
- Sterbedatum
- Outcome (Tod, On Assist, Pumpenthrombose, HTX, Weaning)
- Tage seit der Pumpenimplantation
- Pumpenimplantationen insgesamt
- Alter des Patienten
- Geschlecht
- Grunderkrankung (ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, andere)
- BMI
- HIT präoperativ
- HIT postoperativ

- Herzrhythmus: Sinusrhythmus, paroxysmales Vorhofflimmern, persistierendes Vorhofflimmern, permanentes Vorhofflimmern
- Pumpenthrombose
- thromboembolisches Ereignis
- Intermacs Level
- Datum des thromboembolischen Ereignisses.
- Tage bis zum thromboembolischen Ereignis
- Antikoagulation bei Pumpenthrombose unter Zielbereich
- CRP
- Leukozyten
- Thrombozyten
- aPTT
- INR

Der Beobachtungszeitraum wurde von 2006 – 2015 gewählt, da seit 2006 alle für uns relevanten Parameter in der Datenbank des DHZB erfasst werden.

Anschließend führte ich alleine und selbstständig die Datenerfassung durch. Dafür arbeitete ich die Krankengeschichten aller 769 Patienten durch und untersuchte sie bezüglich des Auftretens von thromboembolischen Ereignissen, Pumpenthrombosen, Blutungen, Herztransplantation, Tod, Weaning sowie den entsprechenden Laborparametern zum Zeitpunkt eines Ereignisses. Darüber hinaus erfasste ich die zuvor beschriebenen relevanten Parameter und dokumentierte noch Details zur jeweils für die Antikoagulation verwendeten Medikation - ASS, Aggrenox, Clopidogrel, Prasugrel. Nach einer ersten Auswertung entschieden wir uns jedoch dagegen, diese Ergebnisse mit in das Paper einfließen zu lassen, da sich keine signifikanten Zusammenhänge zeigten und die jeweilige Medikation kaum Bedeutung für die Beantwortung der eigentlichen Fragestellung hatte.

Die 769 erfassten Patienten setzen sich wie folgt zusammen:

Die Anzahl der Patienten mit der HM-Pumpe betrug 195 Patienten, was 25,4% entspricht. Dagegen hatten 574 Patienten die HW-Pumpe, was 74,6% entspricht.

Die Pumpenwahl für den jeweiligen Patienten basierte auf der Körpergröße des Patienten, anatomischen Gegebenheiten sowie Präferenzen des jeweiligen Chirurgen.

Für die INR-Messung wurde der letzte verfügbare INR vor der Pumpenthrombose oder dem thromboembolischen Ereignis verwendet. Kritikpunkt ist hier, dass dies mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht exakt dem INR bei dem thromboembolischen Ereignis oder der Pumpenthrombose entspricht. Jedoch entspricht dies den Möglichkeiten in der klinischen Praxis und es sind nur geringe Abweichungen zu erwarten. Außerdem ist es nicht möglich, den INR beim Ereignis selbst zu bestimmen.

Während der Datenerfassung stieß ich gleich zu Anfang auf das Problem, Pumpenthrombosen zu definieren. Oft war in der Krankengeschichte die Rede von einer „vermutlichen Pumpenthrombose“. Diese sollte sich u.a. durch einen Anstieg im Energieverbrauch der Pumpe, einen LDH-Anstieg oder anderen Laborveränderungen zeigen. Jedoch wurde die Pumpe nicht explantiert und funktionierte teilweise nach einem Lyseversuch ordnungsgemäß weiter. Es stellte sich die Frage, wie mit diesen vermeintlichen „Pumpenthrombosen“ umzugehen sei. Nach einiger Recherche kamen mein Doktorvater und ich überein, dass wir nur solche Pumpenthrombosen zählen, bei denen in der explantierten Pumpe tatsächlich ein Thrombus gefunden wurde. Der Grund für diese Entscheidung ist, dass es in der Literatur keine einheitliche Definition für Pumpenthrombosen gibt. Die Mehrheit der Autoren zählt nur solche, bei denen ein Thrombus in der explantierten Pumpe gefunden wird. Durch die Entscheidung genauso vorzugehen, machen wir die Arbeit mit anderen Arbeiten vergleichbar.

Ein Pumpenwechsel wurde folgendermaßen definiert:

Ein notwendiger Austausch der Pumpe aufgrund von technischen Problemen, wie z.B. einem Kabelbruch. Dieser Pumpenwechsel durfte jedoch in keinem Zusammenhang mit einer Pumpenthrombose stehen.

Ein thromboembolisches Ereignis wurde gemäß den Intermacs-Definitionen für periphere sowie zentrale Emboli definiert, entsprechend den Definitionen in der kürzlich durchgeführten Momentum-Studie (26).

Zusammenfassend:

- venöse Thromben: Nachweis eines venösen Thrombus durch standardisierte klinische und laborchemische Testung.

- arterieller Thrombus: ein nicht zentraler Thrombus. Es besteht ein akutes nicht systemisches Durchblutungsdefizit in einem nicht zentralen Organsystem. Der Thrombus muss folgendermaßen bestätigt werden:
 - standardisierte klinische und laborchemische Testung
 - operativer Befund
 - Autopsie

- neurologisches Defizit: Voraussetzung ist, dass der Patient vor dem Ereignis neurologisch unauffällig war. Es muss eine vorübergehende oder dauerhafte fokale oder globale neurologische Dysfunktion bestehen, die durch einen Neurologen diagnostiziert wird.

Wie zuvor beschrieben, ist Vorhofflimmern definiert als jeder abnormale Herzrhythmus, der charakterisiert ist durch eine schnelle und unregelmäßige Vorhofkontraktion. Es wird folgendermaßen kategorisiert (5):

- erstmaliges Auftreten: nur eine diagnostizierte Episode
- paroxysmal: wiederholte Episoden, die aber nicht länger als 7 Tage andauern
- persistent: wiederholte Episoden, die länger als 7 Tage andauern
- permanent: langzeitiges Vorhofflimmern

In der statistischen Auswertung wurde letztlich nicht zwischen den verschiedenen Typen von Vorhofflimmern unterschieden. Wir fassten paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern in einer Gruppe zusammen. Dem liegt folgende Überlegung zugrunde:

Etwa 30% der zur LVAD-Implantation zum DHZB zugewiesenen Patienten kommen als medizinischer Notfall. Es ist unmittelbar vor der OP nicht möglich eine umfangreiche Analyse des Vorhofflimmerns durchzuführen. Hinzu kommt, dass auch viele zuweisende Kliniken in den Diagnosen nicht zwischen den einzelnen Arten des Vorhofflimmerns unterscheiden, sodass hier eine gewisse Ungenauigkeit auftritt. Aufgrund von klinischen Gegebenheiten ist es nicht möglich hier zuverlässig zwischen den verschiedenen Arten des Vorhofflimmerns zu unterscheiden. Auch wenn

paroxysmales Vorhofflimmern mit einem etwas geringeren Thromboembolie-Risiko einhergeht, so sind doch alle Typen des Vorhofflimmerns mit einem erhöhten Risiko – insbesondere für Schlaganfälle – verbunden. Aus diesem Grund war es wichtig, auch das paroxysmale Vorhofflimmern mit in die Analyse einzubeziehen (30).

2.4 Statistische Analyse und wesentliche Ergebnisse

Zu Beginn der Auswertung wurden zunächst in enger Zusammenarbeit mit der Co-Autorin und Statistikerin J. Stein die kumulativen Inzidenzen für thromboembolische Ereignisse und Pumpenthrombosen für die jeweiligen Gruppen bestimmt (AF, SR) und anschließend miteinander verglichen. In beiden Fällen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,129$ bzw. $p = 0,163$).

In diesem Resultat liegt das wesentliche Ergebnis der Arbeit. Präoperatives Vorhofflimmern zeigt keinen Einfluss auf die Häufigkeit von thromboembolischen Ereignissen und Pumpenthrombosen bei LVAD-Patienten.

Zur Vollständigkeit seien hier die Ergebnisse im Detail dargestellt:

Die kumulative Inzidenz von Pumpenthrombosen betrug in der Sinusrhythmusgruppe 2.5% (95% CI: 0.3-4.7%) nach einem Jahr und 5.7% (95% CI: 2.2-9.2%) nach 2 Jahren, und in der Vorhofflimmergruppe 4.9% (95% CI: 3.0-6.7%) und 7.8% (95% CI: 5.4-10.2%).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0.129$).

Thromboembolische Ereignisse traten in der Sinusrhythmusgruppe in 4.4% (95% CI: 1.6-7.2%) nach einem Jahr und in 6.3% (95% CI: 2.8-9.8%) nach 2 Jahren auf, nach einer mittleren Unterstützungszeit von 214 Tagen (120-768). In der Vorhofflimmergruppe betrug die kumulative Inzidenz 8.4% (95% CI: 6.0-10.7%) und 10.7% (95% CI: 8.0-13.4%), nach einer mittleren Unterstützungszeit von 116 Tagen (37-375). Es zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0.163$).

Ferner entstand in der Diskussion mit PD Potapov die weiterführende Frage, ob sich Vorhofflimmern negativ auf das Überleben der LVAD-Patienten auswirkt. In der Diskussion mit Frau Stein entschieden wir uns dafür, das ereignisfreie Überleben zu betrachten. Für die statistische Auswertung wurden für jeden Patienten jeweils nur

Daten von der ersten Pumpenimplantation berücksichtigt. Folglich wurde das Überleben auch nur an der ersten Pumpe gezählt.

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Gruppe mit präoperativem Vorhofflimmern ein scheinbar schlechteres Überleben aufwies (HR 1.76, 95% CI: 1.40- 2.20).

Auffällig war, dass sich die Patientengruppen AF und SR hinsichtlich anderer Risikofaktoren, wie Entzündungswerte, Alter und BMI signifikant voneinander unterschieden. Daher durfte der Einfluss von präoperativem Vorhofflimmern auf das Überleben ohne Einbeziehung dieser Risikofaktoren nicht betrachtet werden. In der anschließend durchgeführten multivariaten Analyse zeigte sich, dass es nach Adjustierung durch die anderen Risikofaktoren keinen Unterschied zwischen den Gruppen gab.

Diese Erkenntnis ist als zweites wesentliches Ergebnis der Arbeit anzusehen:

Präoperatives Vorhofflimmern hat keinen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben bei LVAD-Patienten, die mit HM oder HW unterstützt werden.

Durch die multivariate Analyse konnten noch weitere Risikofaktoren identifiziert werden: CRP, WBC, PLT, präoperativer CHA₂DS₂-VASc-Score.

Zuletzt seien an dieser Stelle allgemeine Ergebnisse zusammenfassend dargestellt:

In der Studie wurden 769 Patienten mit Herzunterstützungssystem eingeschlossen. Präoperativ wiesen 211 Patienten einen Sinusrhythmus auf, wohingegen 558 Patienten eine Form des Vorhofflimmerns zeigten. Die mittlere Unterstützungsdauer am System waren 0,78 Jahre in der Gruppe mit Vorhofflimmern, hingegen 1,03 Jahre in der Gruppe mit Sinusrhythmus. Das mittlere Alter betrug in der Vorhofflimmergruppe 60,27 Jahre und 54,04 Jahre in der Gruppe mit Sinusrhythmus. In der Vorhofflimmergruppe waren 83,0% der Patienten männlich, verglichen mit 77,3% in der Sinusrhythmusgruppe.

Zuletzt sei erwähnt, dass es durch die Einbeziehung der Daten von 574 HW-Patienten zum ersten Mal möglich war, eine umfangreiche Analyse bei einer HW-Population in Bezug auf die Fragestellung durchzuführen. Andere Autoren hatten jeweils nur Zugriff auf die Daten einer Population von max. 186 Patienten, bei den meisten war die untersuchte Population jedoch deutlich kleiner als 100 (31).

2.5 Diskussion

Die Studie hat gezeigt, dass präoperatives Vorhofflimmern offenbar kein Risikofaktor für Pumpenthrombosen und thromboembolische Ereignisse bei Patienten ist, die mit einem HeartMate II oder HeartWare HVAD unterstützt werden.

Weiterführend zeigte sich, dass auch der Typ der Pumpe keinen Einfluss auf die PT oder TE hat. Wie eingangs beschrieben, tritt Vorhofflimmern häufig in der Population der Patienten mit Herzinsuffizienz auf und geht mit einer schlechteren Prognose der Krankheit einher. Folglich sollte neu aufgetretenes Vorhofflimmern bei diesen Patienten ein weiterer Grund für eine LVAD-Evaluation sein. Es könnte Ausdruck einer Verschlechterung der Erkrankung sein.

Ferner zeigte die Studie, dass die präoperativen Entzündungsparameter (CRP, WBC), Thrombozytose oder Thrombozytopenie sowie ein höherer CHA₂DS₂-VASc-Score mit einem erhöhten Risiko für TE, PT und Tod einhergehen. Der CHA₂DS₂-VASc-Score kombiniert bekannte Risikofaktoren für TE und PT, wie Alter, Geschlecht und Bluthochdruck.

Des Weiteren ergab sich die Erkenntnis, dass Vorhofflimmern keinen negativen Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten hat. Nach der ersten Auswertung schien dies zunächst der Fall zu sein. Jedoch unterschieden sich beide Gruppe (Sinusrhythmus und Vorhofflimmern) sehr deutlich in vielen Variablen, sodass eine univariate Analyse nicht geeignet war, die Fragestellung ausreichend zu beantworten. Das Ergebnis der multivariaten Analyse zeigte, dass es keinen Unterschied im Überleben zwischen den beiden Gruppen gibt.

Pumpenthrombosen stellen weiterhin ein großes Problem dar. Die eingangs aufgestellte Hypothese, bei Patienten mit präoperativem Vorhofflimmern durch einen Verschluss des Vorhofsohrs oder eine MAZE-OP die Rate an PT oder TE signifikant senken zu können, muss somit verworfen werden, da Vorhofflimmern eben kein Risikofaktor für diese Komplikationen darstellt.

Es ist notwendig, weiter nach Risikofaktoren zu suchen und diese zu identifizieren um in Zukunft gezielte Therapien entwickeln zu können. Wenn es gelingt, die Komplikationen der Kunstherz-Therapie signifikant zu reduzieren, könnte der Punkt erreicht werden, an dem die Überlebensrate mit Kunstherz die der Herztransplantation erreicht. Der große Vorteil wäre, dass dann keine Abhängigkeit mehr von

Spenderorganen bestünde. Gerade in Bezug auf die derzeit gesellschaftlich kontrovers geführte Diskussion zeigt sich hier die große Relevanz der Problematik. Sehr verheißungsvoll war in diesem Zusammenhang die Einführung des HeartMate 3, mit dem das Risiko für Pumpenthrombosen noch einmal signifikant reduziert werden konnte. Trotz allem bleiben thromboembolische Ereignisse – vor allem der Schlaganfall – auch beim Heartmate 3 ein Problem (26).

Derzeit ist es für LVAD Patienten für das Langzeitüberleben noch ein Vorteil, eine Herztransplantation zu erhalten (12).

Eine aktuelle Studie kommt zu dem Ergebnis, dass es sich bei der Entstehung von PT und TE um ein multifaktorielles Ereignis handelt (32). Nachfolgende Faktoren, die potentiell zu Entstehung von TE und PT beitragen können sind:

- bezogen auf die Pumpe: die Lager, Wärme, Blutkontakt mit Fremdmaterialien, durch Scherkräfte verursachte Thrombozytenaktivierung, Regionen mit relativer Fluss-Stase,
- bezogen auf den Patienten: Infektionen, Sepsis,
- Patientenmanagement: unter der therapeutischen Dosis liegende Antikoagulation, eine schlechte Position der Einflusskanüle bei der Implantation, das Management von Infektionen.

Eine weitere multivariate Analyse aus einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte einen Zusammenhang zwischen Pumpenthrombosen und folgenden weiteren Faktoren herstellen: MAP > 90 mmHg, geringe ASA-Dosierung (< 81mg), INR <2.0, kleinerem linksventrikulären diastolischem Durchmesser und einem Ausgangs INTERMACS Level größer als 3 (22).

Auch genetische Variationen können zur Entstehung von Thromben beitragen: So kann beispielsweise der Polymorphismus des Glyoproteins IIb/IIIa ein Faktor bei Kunstherz-Patienten sein.

Der P1A A1A1 Genotyp korreliert mit einer höheren Blutungsrate, wohingegen der A1A2 Typ eher mit thromboembolischen Ereignissen in Verbindung gebracht werden kann (33). Die routinemäßige Genanalyse könnte eine Hilfe bei der entsprechenden Pumpenwahl für den jeweiligen Patienten sein.

Die vorgelegte Arbeit basiert auf einer großen Patientenpopulation, die durch ein einheitliches Team betreut wurde. Durch ähnliche Operationsmethoden und eine ähnliche Nachbetreuung kommt es nicht zu einem entsprechenden Bias wie in einer Multicenterstudie. Die Studie besteht aus 574 (75%) HW-Patienten, sodass es möglich war, zum ersten Mal auch für die HW-Population eine umfangreiche Analyse zu realisieren.

Wie eingangs beschrieben, wurden nur bestätigte Pumpenthrombosen gewertet und damit ein relativ harter Endpunkt gewählt. Durch diesen harten Endpunkt bestünde die Gefahr, dass der Analyse eine zu kleine Fallzahl zu Grunde liegt. Jedoch ist die beschriebene Anzahl von PT und TE vergleichbar mit denen in der Literatur. Für das HM II ist die Inzidenz von PT und Schlaganfall bei 2-11% und 6-8% (34, 35). Bei unseren Ergebnissen jeweils 6,6% und 8,2%. Für das HW ist die Inzidenz von PT und Schlaganfall jeweils 6-8% und 9-18% (22, 35, 36), in unserer Studie jeweils 8,3% und 10,4%.

In dieser Studie wurde neu aufgetretenes Vorhofflimmern nach der LVAD Implantation nicht berücksichtigt, was bei 17,6% der Patienten im Verlauf auftritt. Dieses ist assoziiert mit einer Verschlechterung der Krankheit und einem erhöhten Ressourcenverbrauch, jedoch nicht mit einer höheren Mortalität (37).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass präoperatives Vorhofflimmern keinen Einfluss auf Überleben, Pumpenthrombosen und thromboembolische Ereignisse hat. Folglich ist es zumindest fragwürdig, dass Herzinsuffizienzpatienten mit Vorhofflimmern während der LVAD-Implantation von einer MAZE-OP oder einem Vorhofrohrverschluss profitieren.

2.5.1 Vergleich mit anderen Studien

Die vorliegende Arbeit kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie vergleichbare Arbeiten zur selben Thematik. An dieser Stelle soll ein Vergleich mit folgenden aktuellen Arbeiten stattfinden:

- Xia et al. (2016), USA, mit 3909 Patienten (27)
- Xuereb et al. (2016), USA, mit 240 Patienten

- Enriquez et al. (2014), USA, mit 106 Patienten (38)
- Kittipibul et al. (2018), Thailand, Metaanalyse mit 5492 Patienten (31)

Der Schwerpunkt des Vergleichs wird auf der Arbeit von Xia et al. liegen, da dort das größte Patientenkollektiv vorhanden ist. Die Studie wurde 2016 auf der Grundlage von Intermacs-Daten durchgeführt. An dieser Stelle eine Erklärung zu Intermacs:

Die Abkürzung steht für „Interagency Registry for mechanically assisted circulatory support“ (39). Intermacs ist eine umfangreiche Datenbank zu mechanischen Herzunterstützungssystemen. Darin werden Daten von Patienten zahlreicher Kliniken erfasst. Ziel der Datenbank ist es, die Anwendung von Herzunterstützungssystemen zu erforschen, zu vereinfachen und deren Nutzung als Langzeittherapie zu verbessern, sowie die passenden Patienten für die Therapie zu identifizieren. Weitere Ziele sind, Prädiktoren für einen guten Verlauf zu finden sowie Leitlinien zu einem bestmöglichen klinischen Verlauf zu erstellen, um dadurch Komplikationen zu verringern. Zu nennen sind auch das Nutzbarmachen der Informationen, um technische Verbesserungen zu erreichen sowie zukünftige Unterstützungssysteme zu entwickeln.

Es werden u.a. folgende Daten erfasst: Daten über das Patientenprofil, Daten über die Implantation und die Pumpe, Follow-Up Informationen sowie Daten zu Komplikationen und Ereignissen. Zusätzlich werden Daten gesammelt bei Ereignissen wie Infektionen, Versagen der Pumpe, neurologischen Ereignissen und Tod.

Gegründet wurde die Intermacs-Datenbank vom United States National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Voraussetzung für die Erfassung von Patientendaten ist, dass die Patienten ein von der FDA zugelassenes Unterstützungssystem erhalten haben.

Die Intermacs-Datenbank ist seit dem 23. Juni 2006 aktiv (39). Mittlerweile umfasst sie Daten von mehr als 20.000 Patienten aus über 180 Kliniken (11). Bei allen Vorteilen, die diese Datenbank bringt, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich um Multicenter-Daten handelt. Verschiedene Kliniken haben, was die Therapie mit mechanischen Unterstützungssystem angeht, unterschiedliche interne Abläufe und Protokolle, z.B. bei der Antikoagulation. Somit weisen die Daten für bestimmte Fragestellungen sicher einen gewissen Bias auf.

Xia et al. konnte in seiner Arbeit auf die Daten von 3909 Patienten zurückgreifen. Anders als in der vorliegenden Arbeit unterteilte er nicht in die Gruppen „Pumpenthrombosen“ und „thromboembolische Ereignisse“, sondern bezog die „Pumpenthrombosen“ in die Gruppe „thromboembolischer Ereignisse“ mit ein. Wie in dieser Arbeit unterschied er ebenfalls nicht zwischen den verschiedenen Typen des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, permanent), sondern verglich die Gruppen „atrial fibrillation - AF“ mit „non atrial fibrillation – NAF“. Der primäre Endpunkt seiner Studie ist ebenfalls das ereignisfreie Überleben, darin die Pumpenthrombosen eingeschlossen. In seine Analyse bezieht er weitere potenzielle Risikofaktoren mit ein. Diese sind: fortgeschrittener Diabetes mellitus, cerebrovaskuläre Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, pAVK, Lungenerkrankungen, pulmonale Hypertonie, Leberinsuffizienz, chronische Gerinnungsstörungen, gastrointestinale Ulcera und Rauchen. Alle der genannten Risikofaktoren treten signifikant häufiger in der Population der Patienten mit Vorhofflimmern auf. Zudem vergleicht er mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehende stattgefundene Operationen der beiden Gruppen. Diese sind:

Bypass-OP, eine Rekonstruktion oder Ersatz der Aorten-, Mitral-, Trikuspidal- oder Pulmonalklappe. Eine Operation eines Ventrikel-Septum Defekts oder ein Verschluss des Foramen Ovale. Als einziger signifikanter Unterschied zeigt sich hier der Trikuspidalklappenersatz bzw. -rekonstruktion, die in der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern häufiger vorkommt.

Wie in dieser Arbeit ist in der Untersuchung von Xia et al. die Population der Patienten mit Vorhofflimmern signifikant älter ($p < 0,01$). Im Gegensatz dazu zeigt sich jedoch in dieser Arbeit, anders als bei Xia et al., kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen Vorhofflimmern und Sinusrhythmus ($p = 0,062$).

Die Patientenpopulation mit Intermacs-Daten ist mit 3909 Datensätzen etwa 5x so groß wie die untersuchte Gruppe des DHZB (769). Sehr deutlich unterscheidet sich diese von der DHZB-Population im Verhältnis von Patienten mit Vorhofflimmern zu denen ohne. In der DHZB-Gruppe weisen 72,6% der Patienten Vorhofflimmern auf, hingegen sind es bei den Intermacs-Patienten nur 21,4%. Dies scheint zunächst auffällig. Dies könnte man so erklären: Sowohl bei den DHZB-Patienten als auch den Intermacs-Patienten konnte gezeigt werden, dass solche mit Vorhofflimmern eine

größere Schwere der Grunderkrankung und mehr Komorbiditäten aufweisen (z.B. höhere Entzündungswerte, höherer BMI, höheres Alter, häufigeres Auftreten von Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz, pulmonaler Hypertonie). Da das DHZB über ein sehr umfassendes Kunstherzprogramm und sehr viel Erfahrung verfügt, ist davon auszugehen, dass hier viele Risikopatienten zugewiesen werden, die in anderen Zentren eher nicht operiert werden. Diese Risikopatienten weisen laut der vorliegenden Analyse signifikant häufiger Vorhofflimmern auf. Somit lässt sich das andere Verhältnis zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und solchen ohne erklären. Ein weiterer Unterschied zur Arbeit von Xia et al. ist der längere Beobachtungszeitraum von fast 9 Jahren in dieser Arbeit gegenüber ca. 1,5 Jahren. Somit lassen sich in dieser Arbeit auch Aussagen zum Langzeitüberleben treffen, was auf Grundlage der Daten von Xia et al. nicht möglich ist.

Auch in der Anzahl der durchgeführten Herztransplantationen zeigt sich ein Unterschied. Bei Xia et al. sind es in der Gruppe von Patienten mit Vorhofflimmern 13,8% und bei solchen ohne Vorhofflimmern 14,2%. In der DHZB-Population sind es nur 4,7% in der Gruppe mit Vorhofflimmern und 15,6 % in der Gruppe ohne Vorhofflimmern. Den geringeren Prozentsatz interpretiere ich am ehesten im Zusammenhang mit der höheren Anzahl an Risikopatienten in der Vorhofflimmer-Gruppe, wo möglicherweise eine Kontraindikation für eine Herztransplantation besteht und hier das Herzunterstützungssystem als „destination therapy“ angewendet wird.

Die Ergebnisse von Xia et al. und die der vorliegenden Arbeit sind vergleichbar. Xia et al. zeigt ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem ereignisfreien Überleben und dem Herzrhythmus (Vorhofflimmern oder Sinusrhythmus). Auch besteht in der multivariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einem schlechteren Überleben in der Kaplan-Meier-Kurve.

Zusätzlich bezieht Xia et al. wiederholt auftretende Ereignisse in die Auswertung mit ein, was in der vorliegenden Arbeit nicht erfolgte.

Als signifikante Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse identifiziert er ebenfalls wie diese Arbeit, einen erhöhten BMI ($> 30\text{kg/m}^2$), das Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie sowie ein weibliches Patientengeschlecht. Als zusätzliche Risikofaktoren zeigt er noch pulmonale Erkrankungen sowie das Intermacs-Profil 1 gegen > 3 .

Außerdem bezieht Xia et al. noch Blutungsereignisse in die Analyse mit ein. Diese traten bei insgesamt 34,6% der Patienten auf, signifikant häufiger in der Gruppe mit Vorhofflimmern.

Xia. et al. beschreibt in seiner Arbeit die Problematik des unterschiedlichen Umgangs der einzelnen Zentren mit Gerinnungsproblemen. Er berichtet, dass z.B. jüngere Patienten teilweise aggressiver antikoaguliert werden als ältere, da bei ihnen das Risiko für eine GI-Blutung geringer ist. Er stellt die Hypothese auf, dass die thromboembolischen Ereignisse womöglich das Ergebnis der schlechteren Antikoagulation bei älteren Patienten sind, und macht somit auf einen möglichen Bias aufmerksam. Dieses Problem tritt bei den Daten der Patienten aus dem DHZB nicht auf, da ein einheitliches Antikoagulationsprotokoll besteht und die Patienten von einem einheitlichen Team versorgt werden. Dies stellt sicher einen Vorteil gegenüber einer Multicenter-Studie da.

Xia et. al merkt an, dass es bei seiner Auswertung nicht möglich war, zwischen wichtigen Variablen, etwa dem Pumpentyp zu unterscheiden. Dieser wurde in die vorliegende Arbeit mit einbezogen (HeartMate II und Heartware HVAD). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Pumpentyp und thromboembolischen Ereignissen bzw. Pumpenthrombosen sowie Überleben. Auffällig ist, dass beim HeartMate II ca. 8x häufiger ein Pumpenwechsel stattfindet (9,7 % vs 1,2 %). Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses ist beim HeartMate II mit 269 Tagen länger als beim HeartWare HVAD mit 118 Tagen.

2.5.2 Vergleich mit weiteren Studien

Xuereb et al. (40) führte eine ähnliche Singlecenter-Studie über einen Beobachtungszeitraum von März 2006 bis Mai 2015 durch. Sein Kollektiv enthielt 240 Patienten, davon 32,5% mit präoperativem Vorhofflimmern. Er unterschied ebenfalls nicht zwischen paroxysmalen und persistierenden Vorhofflimmern. Bei seiner Definition musste Vorhofflimmern in der Krankenakte für mindestens 3 Monate erwähnt werden. Der Autor fand ebenfalls keine signifikanten Unterschiede weder bei

den thromboembolischen Ereignissen noch beim Überleben zwischen der Vorhofflimmer-Gruppe und der Gruppe mit Sinusrhythmus.

Allerdings zeigte sich bei der Gruppe von Patienten mit Vorhofflimmern in den ersten 6 Monaten eine signifikant höhere Re-Hospitalisierungsrate. Die Ursachen hierfür blieben jedoch unklar. Die Gründe für die Wiedervorstellung im Spital waren vielfältig, z.B. von der elektiven Aufnahme bis hin zu gastrointestinalen Blutung, Atemwegsinfektionen, Kabelaufenthalten, Funktionsstörungen der Pumpe, Schlaganfall, subtherapeutischen INR und Anämie. Aufgrund dieser großen Breite an Gründen für die Re-Hospitalisierung war es nicht möglich, entsprechende Untergruppen zu bilden und diese statistisch auszuwerten.

Zusätzlich trat bei der Vorhofflimmer-Gruppe signifikant öfter eine Aortenklappeninsuffizienz auf. Auch hierfür blieben die Gründe unklar.

Kittipubul et al. (31) wertete 2018 in einer Metaanalyse 11 Studien aus. Es zeigte sich hier ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und thromboembolischen Ereignissen bzw. Pumpenthrombosen. Auch gab es keinen Zusammenhang zwischen Überleben und Herzrhythmus.

Eine Besonderheit stellt die 2014 von Enriquez et al. (38) vorgestellte Singlecenter-Studie dar. Er analysierte den Zusammenhang zwischen präoperativem Vorhofflimmern und thromboembolischen Ereignissen beim HeartMate II. Bei den thromboembolischen Ereignissen schloss er Pumpenthrombosen mit ein und bildete keine Untergruppen.

Ihm war es jedoch möglich, zwischen paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern zu unterscheiden. Bei der Patientenpopulation zeigte sich, dass solche mit paroxysmalem Vorhofflimmern eher einen CVI in der Vorgeschichte hatten, solche mit persistierendem Vorhofflimmern eher an einer chronischen Niereninsuffizienz litten. Jedoch gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der durchgeführten multivariaten Analyse zeigte sich persistierendes Vorhofflimmern als ein unabhängiger Risikofaktor für ein im Verlauf auftretendes thromboembolisches Ereignis. Im Langzeitüberleben bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen mit persistierendem bzw. paroxysmalem Vorhofflimmern, jedoch war das Zweijahresüberleben in der Gruppe mit persistierendem Vorhofflimmern signifikant schlechter.

Dieses Ergebnis ist hochinteressant, da es in der Mehrheit der Studien nicht gelang, die unterschiedlichen Typen des Vorhofflimmerns getrennt zu analysieren. Womöglich stellt persistierendes Vorhofflimmern tatsächlich einen signifikanten Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse und Pumpenthrombosen dar. Jedoch wird dies in der statistischen Auswertung dadurch überdeckt, dass die Mehrheit der Patienten paroxysmales Vorhofflimmern aufweist.

Eine Schwäche der Arbeit von Enriquez et al. ist die geringe Fallzahl von nur n= 106 Patienten, davon n= 36 (34,0%) mit paroxysmalem und n= 19 (17,9) mit persistierendem Vorhofflimmern. Hier wäre eine weitere Studie mit einem größeren Patientenkollektiv wünschenswert, um eine definitive Antwort zu erhalten.

Zuletzt sei angemerkt, dass mehrere Autoren zu der Feststellung kommen, dass das Kollektiv der Patienten mit Vorhofflimmern deutlich kränker ist. Sie sind signifikant älter (27), leiden häufiger an arterieller Hypertonie und Diabetes Mellitus. Zudem besteht bei ihnen die Diagnose Herzinsuffizienz seit über einem Jahr, und es wird eine medikamentöse Therapie mit Beta Blockern oder Amiodaron durchgeführt (31, 38).

2.6 Einschränkungen

Die Studie wird durch ihr retrospektives Design eingeschränkt. Der Herzrhythmus zum Zeitpunkt eines Ereignisses konnte nicht erfasst werden. Es ist möglich, dass dieser vom präoperativen Rhythmus abweicht. Hier wäre eine prospektive Studie wünschenswert.

Eine weitere Einschränkung ist, dass nur das Überleben mit der ersten Pumpe in die statistische Auswertung einbezogen wurde. Ein Überleben an einer 2. oder sogar 3. Pumpe wurde nicht berücksichtigt.

Hinzu kommt, dass aus den eingangs beschriebenen Gründen nicht zwischen den verschiedenen Typen des Vorhofflimmerns unterschieden wurde. Wären diese Daten vorhanden gewesen, hätte man in der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern unterschiedliche Risikoprofile für die verschiedenen Untergruppen erstellen können. Womöglich hätten sich wie bei Enriquez et al. Unterschiede gezeigt.

2.7 Literaturverzeichnis

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. Epub 2016/05/22. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. PubMed PMID: 27206819.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46. Epub 2007/08/19. doi: 10.1136/hrt.2003.025270. PubMed PMID: 17699180; PubMed Central PMCID: PMCPMC1955040.
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A, Investigators E. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(4):531-9. Epub 2002/08/09. PubMed PMID: 12167394.
4. Christiansen S, Klocke A, Autschbach R. Past, present, and future of long-term mechanical cardiac support in adults. *J Card Surg.* 2008;23(6):664-76. Epub 2008/09/17. doi: 10.1111/j.1540-8191.2008.00696.x. PubMed PMID: 18793217.
5. Herold. *Innere Medizin.* Eigenverlag 2018.
6. Wilhelm MJ. Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. *J Thorac Dis.* 2015;7(3):549-51. Epub 2015/04/30. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.46. PubMed PMID: 25922738; PubMed Central PMCID: PMCPMC4387387.
7. Deutsche Stiftung Organtransplantation. *Transplantierte Herzen in Deutschland.* 2015.
8. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, Kadam UT, Kwok CS, Clark AB, Murchie P, Buchan I, Hannaford PC, Myint PK. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1095-104. Epub 2017/05/05. doi: 10.1002/ejhf.822. PubMed PMID: 28470962.

9. Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. *BMJ*. 2000;321(7260):540-5. Epub 2000/09/01. PubMed PMID: 10968814; PubMed Central PMCID: PMCPMC27468.
10. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058412. PubMed PMID: 22619284.
11. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1080-6. Epub 2017/09/26. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.005. PubMed PMID: 28942782.
12. Emin A, Rogers CA, Parameshwar J, Macgowan G, Taylor R, Yonan N, Simon A, Tsui S, Schueler S, Banner NR, Steering Group of the UKCTA, Forum UV. Trends in long-term mechanical circulatory support for advanced heart failure in the UK. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1185-93. doi: 10.1093/eurjhf/hft127. PubMed PMID: 23901056.
13. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, Zuckermann AO, Wieselthaler GM. Age and outcome after continuous-flow left ventricular assist device implantation as bridge to transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(4):367-72. doi: 10.1016/j.healun.2009.01.008. PubMed PMID: 19332264.
14. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(6):555-64. Epub 2014/05/27. doi: 10.1016/j.healun.2014.04.010. PubMed PMID: 24856259.
15. Herzstiftung D. Herzbericht 2018. 30 Deutscher Herzbericht 2018 Frankfurt 2018, 252 Seiten. 2018.

16. Boilson BA, Raichlin E, Park SJ, Kushwaha SS. Device therapy and cardiac transplantation for end-stage heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2010;35(1):8-64. Epub 2009/12/08. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2009.09.001. PubMed PMID: 19962044.
17. Loisanche D. Mechanical circulatory support: a clinical reality. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008;16(5):419-31. Epub 2008/09/25. doi: 10.1177/021849230801600518. PubMed PMID: 18812356.
18. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL, Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure Study G. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435-43. doi: 10.1056/NEJMoa012175. PubMed PMID: 11794191.
19. Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, Loebe M, Hennig E, Krabatsch T, Koster A, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J Card Surg*. 2008;23(3):185-94. doi: 10.1111/j.1540-8191.2008.00606.x. PubMed PMID: 18435629.
20. Gorodeski EZ, Chu EC, Reese JR, Shishehbor MH, Hsich E, Starling RC. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2(4):320-4. Epub 2009/10/08. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.839076. PubMed PMID: 19808355.
21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. Epub 2016/08/28. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. PubMed PMID: 27567408.
22. Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starling RC, McGee EC, Eckman P, Tatroles AJ, Moazami N, Kormos RL, Hathaway DR, Najarian KB, Bhat G, Aaronson KD, Boyce SW, Investigators HBTAT. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(1):23-34. doi: 10.1016/j.healun.2013.12.001. PubMed PMID: 24418731.

23. Potapov EV, Stepanenko A, Kaufmann F, Henning E, Vierecke J, Lehmkuhl E, Hetzer R, Krabatsch T. Thrombosis and cable damage in the HeartWare pump: clinical decisions and surgical technique. *ASAIO J.* 2013;59(1):37-40. doi: 10.1097/MAT.0b013e31827c0d79. PubMed PMID: 23263342.
24. May-Newman K, Wong YK, Adamson R, Hoagland P, Vu V, Dembitsky W. Thromboembolism is linked to intraventricular flow stasis in a patient supported with a left ventricle assist device. *ASAIO J.* 2013;59(4):452-5. doi: 10.1097/MAT.0b013e318299fced. PubMed PMID: 23820289.
25. Christiansen S, Jahn UR, Meyer J, Scheld HH, Van Aken H, Kehrel BE, Hammel D. Anticoagulative management of patients requiring left ventricular assist device implantation and suffering from heparin-induced thrombocytopenia type II. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(3):774-7. Epub 2000/04/06. PubMed PMID: 10750760.
26. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatoes AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmanshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y, Investigators M. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1386-95. Epub 2018/03/13. doi: 10.1056/NEJMoa1800866. PubMed PMID: 29526139.
27. Xia Y, Stern D, Friedmann P, Goldstein D. Preoperative atrial fibrillation may not increase thromboembolic events in left ventricular assist device recipients on midterm follow-up. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(7):906-12. Epub 2016/05/03. doi: 10.1016/j.healun.2016.03.003. PubMed PMID: 27132796.
28. Stulak JM, Deo S, Schirger J, Aaronson KD, Park SJ, Joyce LD, Daly RC, Pagani FD. Preoperative atrial fibrillation increases risk of thromboembolic events after left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(6):2161-7. Epub 2013/09/17. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.004. PubMed PMID: 24035302.
29. Eapen ZJ, Greiner MA, Fonarow GC, Yuan Z, Mills RM, Hernandez AF, Curtis LH. Associations between atrial fibrillation and early outcomes of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *Am Heart J.* 2014;167(3):369-75 e2. Epub 2014/03/01. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.001. PubMed PMID: 24576522.
30. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(3):195-203. Epub 2017/06/09. doi:

10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011. PubMed PMID: 28592963; PubMed Central PMCID: PMC5460066.

31. Kittipibul V, Rattanawong P, Kewcharoen J, Chongsathidkiet P, Vutthikraivit W, Kanjanahattakij N. Atrial Fibrillation Is Not Associated With Thromboembolism in Left Ventricular Assist Device Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ASAIO J*. 2018. Epub 2018/06/08. doi: 10.1097/MAT.0000000000000832. PubMed PMID: 29877887.

32. Goldstein DJ, John R, Salerno C, Silvestry S, Moazami N, Horstmanshof D, Adamson R, Boyle A, Zucker M, Rogers J, Russell S, Long J, Pagani F, Jorde U. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(7):667-70. doi: 10.1016/j.healun.2013.05.002. PubMed PMID: 23796150.

33. Popov AF, Hosseini MT, Zych B, Simon AR, Bahrami T. HeartWare left ventricular assist device implantation through bilateral anterior thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(2):674-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.055. PubMed PMID: 22269746.

34. Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, Ewald G, Rogers JG, Milano CA, Rame JE, Acker MA, Blackstone EH, Ehrlinger J, Thuita L, Mountis MM, Soltesz EG, Lytle BW, Smedira NG. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med*. 2014;370(1):33-40. doi: 10.1056/NEJMoa1313385. PubMed PMID: 24283197.

35. Rogers JG, Pagani FD, Tatoes AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OH, Milano CA. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(5):451-60. Epub 2017/02/02. doi: 10.1056/NEJMoa1602954. PubMed PMID: 28146651.

36. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, Howard Frazier O, Icenogle T, Najjar SS, Boyce SW, Acker MA, John R, Hathaway DR, Najarian KB, Aaronson KD, HeartWare Bridge to Transplant ATI. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(7):675-83. doi: 10.1016/j.healun.2013.04.004. PubMed PMID: 23796152.

37. Hawkins RB, Mehaffey JH, Guo A, Charles EJ, Speir AM, Rich JB, Quader MA, Ailawadi G, Yarboro LT, Virginia Cardiac Services Quality I. Postoperative atrial fibrillation is associated with increased morbidity and resource utilization after left ventricular assist device placement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018. Epub 2018/05/29. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.03.169. PubMed PMID: 29801690.
38. Enriquez AD, Calenda B, Gandhi PU, Nair AP, Anyanwu AC, Pinney SP. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1883-90. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.989. PubMed PMID: 25444141.
39. 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. Epub 2008/10/18. doi: 10.1016/j.healun.2008.07.021. PubMed PMID: 18926395.
40. Xuereb L, Go PH, Kaur B, Akrawe S, Nemeh HW, Borgi J, Williams CT, Paone G, Morgan JA. Impact of Preoperative Atrial Fibrillation on Postoperative Thromboembolic Events After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(5):1543-9. Epub 2016/10/25. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.025. PubMed PMID: 27469338.

3 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

„Ich, David Pedde, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von präoperativem Vorhofflimmern auf thromboembolische Ereignisse und Pumpenthrombosen bei Linksherzunterstützungssystemen“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht

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

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1:

[Pedde D, Soltani S, Stein J, Tsyganenko D, Müller M, Schönraht F, Falk V, Potapov EV],

[Impact of preoperative atrial fibrillation on thromboembolic events and pump thrombosis in long-term left ventricular assist device therapy],

[European Journal of Cardio-Thoracic Surgery],

[16. Juli 2019]

Beitrag im Einzelnen:

Pedde D: Erstautor

Eigener Anteil:

- Mitarbeit am Konzept der Studie
- Datenerhebung

- Datenanalyse
- statistische Auswertung
- Erstellen des Manuskripts.

Im Detail:

Ich habe zusammen mit meinem Doktorvater, PD Dr. Potapov das Konzept der Studie entworfen und dabei überlegt, welche Parameter für die Beantwortung der Fragestellung relevant sind. Anschließend habe ich selbstständig für alle 769 Patienten die entsprechenden Daten aus der Assist-Datenbank des DHZB erhoben und analysiert. Daraus sind Tabelle 1 und 2 entstanden. Im Folgenden habe ich zusammen mit der Statistikerin und Co-Autorin Frau Stein die statistische Auswertung geplant. Daraus entstand zunächst Tabelle 3, der eine univariable Cox-Regressions Analyse zugrunde liegt. Zunächst schlussfolgerte ich, dass präoperatives Vorhofflimmern tatsächlich mit einer erhöhten PT und TE verknüpft ist. In der Diskussion mit Frau Stein zeigte sich, dass sich die Gruppe SR und VHF in vielen präoperativen Parametern signifikant unterscheiden. So kam ich gemeinsam mit ihr zu dem Schluss, dass hier eine multivariable Cox-Regression Analyse das geeignetere Mittel zu statistischen Auswertung aus. Da Vorhofflimmern nicht als unabhängiger Risikofaktor gewertet werden kann. Aus dieser neuen Auswertung entstand Tabelle 4, und die entscheidende Erkenntnis, dass VHF keinen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben hat.

Dies ist in Figur 4 dargestellt: Zum einen die die Überlebenskurve der univariaten Analyse und zum anderen die Überlebenskurve der multivariaten Analyse.

Anschließend erstellte ich selbstständig das Manuskript. Nach mehrfacher Rücksprache mit den Co-Autoren nahm ich noch kleine Änderungen vor, bevor ich das Paper als „corresponding author“ einreichte und anschließend die Reviewer-Kommentare bearbeitete.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

4 Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"SURGERY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 200 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	ANNALS OF SURGERY	48,932	9.203	0.066340
2	JAMA Surgery	4,515	8.498	0.024940
3	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
4	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
5	ENDOSCOPY	10,185	6.629	0.017400
6	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	23,460	6.493	0.051290
7	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	20,873	5.878	0.023060
8	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	22,899	5.433	0.031220
9	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	27,492	4.880	0.042650
10	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	16,326	4.767	0.031690
11	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	46,966	4.583	0.044930
12	NEUROSURGERY	28,592	4.475	0.025930
13	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	15,568	4.330	0.020760
14	JOURNAL OF NEUROSURGERY	34,561	4.318	0.030750
15	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	40,313	4.091	0.037880
16	TRANSPLANTATION	24,731	3.960	0.030960
17	Surgery for Obesity and Related Diseases	5,351	3.900	0.011660
18	OBESITY SURGERY	12,135	3.895	0.018350
19	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	8,352	3.877	0.012910
20	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	26,592	3.857	0.053440

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	26,592	3.857	0.053440
21	ANNALS OF THORACIC SURGERY	34,006	3.779	0.043550
22	LIVER TRANSPLANTATION	9,930	3.752	0.013900
23	Journal of Trauma and Acute Care Surgery	7,701	3.695	0.030340
24	EJSO	7,996	3.688	0.014750
25	DISEASES OF THE COLON & RECTUM	14,063	3.616	0.013470
26	Bone & Joint Journal	4,676	3.581	0.019010
27	SURGERY	19,394	3.574	0.026770
28	Journal of NeuroInterventional Surgery	3,454	3.524	0.010930
29	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	15,001	3.504	0.026110
30	PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	34,285	3.475	0.032050
31	HEPATOBIILIARY SURGERY AND NUTRITION	605	3.451	0.001980
32	Digestive Endoscopy	2,241	3.375	0.005690
33	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	2,235	3.295	0.010200
34	JOURNAL OF VASCULAR SURGERY	24,792	3.294	0.030300
35	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,607	3.238	0.002370
36	KNEE SURGERY SPORTS TRAUMATOLOGY ARTHROSCOPY	14,017	3.210	0.026090
37	World Journal of Emergency Surgery	997	3.198	0.002760
38	TRANSPLANT INTERNATIONAL	4,709	3.196	0.009890
39	Surgical Oncology Clinics of North America	1,139	3.178	0.002150
40	HPB	3,936	3.131	0.009110
41	SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES	20,301	3.117	0.034000

Pedde D, Soltani S, Stein J, Tsyganenko D, Muller M, Schonrath F, et al. Impact of preoperative atrial fibrillation on thromboembolic events and pump thrombosis in longterm left ventricular assist device therapy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(2):325-30. Epub 2019/07/19. doi: 10.1093/ejcts/ezz201. PubMed PMID: 31317177.

<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz201>

6 Lebenslauf

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

7 Publikationsliste

Pedde D, Soltani S, Stein J, Tsyganenko D, Muller M, Schonrath F, et al. Impact of preoperative atrial fibrillation on thromboembolic events and pump thrombosis in long-term left ventricular assist device therapy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(2):325-30. Epub 2019/07/19. doi: 10.1093/ejcts/ezz201. PubMed PMID: 31317177.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater, **PD Dr. Evgenij Potapov** für die gute und geduldige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit danken. Seine unkomplizierte Art habe ich sehr schätzen gelernt.

Meiner lieben Frau, **Arleny Chu** danke ich für die vergangenen 7 schönen Jahre. Ich kann mir ein Leben ohne Dich nicht mehr vorstellen! Alles wäre so langweilig und grau!

Meiner Schwester, **Antje Keen** danke ich für die Hilfe bei der grammatikalischen und orthographischen Überprüfung der Arbeit.

Meinem Oberarzt, **PD Dr. Andreas Gantenbein** danke ich für den guten Start in das Berufsleben sowie die Motivierung auf den letzten Metern dieser Arbeit.

Zwei besondere Weggefährten

Martin Reichstein. Danke für diese außergewöhnliche mehr als zwanzigjährige Freundschaft. Auf die nächsten 20 Jahre!

Helmut Eckhoff, Du hast mich zu Deinen Lebzeiten über viele Jahre hinweg immer wieder unterstützt und inspiriert. Ohne Dich wäre ich nicht da wo ich jetzt bin.