

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

DISSERTATION

Auswirkungen einer standardisierten Herzinsuffizienztherapie nach Leitlinien der Europäischen
Gesellschaft für Kardiologie 2016 bei Patienten und Patientinnen mit LVAD

Effects of standardized heart failure therapy according to the 2016 European Society of
Cardiology guidelines for patients with LVAD

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jessica Kristin Schnettler

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis.....	10
Abstrakt	11
Abstrakt deutsch.....	11
Einleitung	11
Methoden.....	11
Ergebnisse	11
Schlussfolgerung	12
Abstract english.....	12
Introduction	12
Methods	12
Results	13
Conclusion.....	13
1 Einleitung	14
1.1 Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	14
1.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	15
1.3 Pathogenese der Herzinsuffizienz und Zielstrukturen einer medikamentösen Therapie.....	15
1.4 Therapieempfehlungen zur Herzinsuffizienz	18
1.4.1 Medikamentöse Therapie nach europäischer Leitlinie zur Herzinsuffizienz 2016	18
1.4.2 Medikamentöse Therapie nach europäischer Leitlinie zur Herzinsuffizienz 2021	19
1.4.3 Herzunterstützungssysteme als Therapiemöglichkeit der schweren Herzinsuffizienz.....	19
1.4.3.1 Medikamentöse Therapie bei Patienten und Patientinnen mit Herzunterstützungssystem	20
1.5 Zielsetzung der Arbeit	24
2 Methoden.....	25
2.1 Studiendesign	25
2.2 Studienkohorte.....	25
2.2.1 Einschlusskriterien	25
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	26
2.2.3 Definition der Gruppenzuweisung.....	26
2.3 Zentrumsinterne Behandlungsabläufe	27
2.3.1 Postoperativ	27
2.3.2 Verlaufsuntersuchungen	28
2.4 Pharmakologische Therapie	28
2.5 Definition der Endpunkte	29
2.6 Datenerhebung und Nachbeobachtungszeitraum	30
2.7 Statistische Auswertung	30

2.7.1 Propensity-Score-Methoden	31
2.7.1.1 Propensity-Score-Matching	31
2.7.2 Primärer Endpunkt	32
3 Ergebnisse	32
3.1 Deskriptive Merkmalsanalyse der Studienkohorte	32
3.2 Klinische Anwendbarkeit der medikamentösen Therapie	35
3.3 Sicherheit der Herzinsuffizienzmedikation	37
3.4 Outcome	39
3.4.1 Rehospitalisierungen	39
3.4.2 Weaning	40
3.4.3 Mortalität	40
4 Diskussion	42
4.1 Ziele der Studie	42
4.2 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	42
4.2.1 Klinische Anwendbarkeit der medikamentösen Therapie	42
4.2.2 Sicherheit der Herzinsuffizienzmedikation	43
4.2.3 Mögliche Effekte einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie	43
4.2.3.1 Rehospitalisierungen	44
4.2.3.1.1 Rechts Herzinsuffizienz	44
4.2.3.1.2 Ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle	45
4.2.3.2 Herzinsuffizienzmedikation und die Rolle des Weaningpotentials	46
4.2.3.3 Mortalität	46
4.3 Stärken der Studie	47
4.3.1 Interne Validität und Propensity Score Matching	47
4.3.2 Externe Validität	48
4.3.3 Heart Mate III	48
4.4 Limitationen der Studie	49
4.5 Implikationen für die Praxis	49
4.6 Ausblick und zukünftige Forschungsfragen	50
4.7 Schlussfolgerung	50
Literaturverzeichnis	51
Eidesstattliche Versicherung	58
Anteilerklärung	59
Auszug aus der Journal Summary List	60
Originalpublikation	63
Lebenslauf	72
Publikationsliste	73
Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology (Eigenname)
ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor englisch für Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ADH	Antidiuretisches Hormon
AHA	American Heart Association (Eigenname)
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren
BB	Betablocker
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BVAD	Biventricular Assist Device englisch für biventrikuläres Unterstützungssystem
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate englisch für zyklisches Guanosinmonophosphat
CNP	Typ C natriuretisches Peptid
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
EACTS	European Association of Cardiothoracic Surgery (Eigenname)
ECTS	European Credit Transfer System englisch für Europäisches System zur Anrechnung von Studienleistungen
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology (Eigenname)
FU	Follow-up englisch für Nachbeobachtung

GC	Guanylate cyclase englisch für Guanylatzyklase
HFA-ESC	Heart Failure Association European Society of Cardiology (Eigenname)
HFmrEF	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction englisch für Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction englisch für Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction englisch für Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HFSA	Heart Failure Society of America (Eigenname)
MH III	Heart Mate III
HR	Hazard ratio englisch für Risikoquotient
ICD	Implantable cardioverter defibrillator englisch für implantierbarer Kardioverter Defibrillator
INR	International Normalized Ratio englisch für Internationaler normierter Quotient
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (Eigenname)
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation (Eigenname)
IQA	Interquartilabstand
JHFS	Japanese Heart Failure Society (Eigenname)
KI, CI	Konfidenzintervall, Confidence interval
LVAD	Left Ventricular Assist Device englisch für linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDVI	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MFU	Month follow-up englisch für Nachbeobachtungszeitraum in Monaten
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten
N	Number englisch für Anzahl
NHB	Neurohumorale Blockade
NO	Nitric oxide englisch für Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association (Eigenname)
PS	Propensity-Score englisch für Neigungsscore
PSM	Propensity-Score-Matching englisch für Neigungsscoreangleichung
RAA-System	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RVAD	Right Ventricular Assist Device englisch für rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SD	Standard Deviation englisch für Standardabweichung
SGLT	Sodium dependent glucose transporter englisch für natriumabhängiger Glukose-Transporter
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOP	Standard Operating Procedure englisch für Standardvorgehensweise

VAD	Ventrikular Assist Device englisch für ventrikuläres Unterstützungssystem
6MGT	Sechsminutengehtest

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus der Herzinsuffizienzmedikation bei Patienten und Patientinnen mit linksventrikulärem Herzunterstützungssystem (LVAD) (Modifiziert nach Schnettler et al., 2021: “Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾, Seite 24

Abbildung 2: Überblick über die Rekrutierung der Patienten und Patientinnen und den Beobachtungszeitraum (Modifiziert nach Schnettler et al., 2021: “Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾, Seite 27

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach Propensity-Score-Matching in den Gruppen der Patienten und Patientinnen mit und ohne Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) (Modifiziert nach Schnettler et al., 2021: “Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾, Seite 41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Forschungsstand zum Einfluss einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei Patienten und Patientinnen mit linksventrikulärem Herzunterstützungssystem, (eigene Darstellung), Seite 21-22

Tabelle 2: Merkmale der Patienten und Patientinnen vor und nach Propensity-Score-Matching (Modifiziert nach Schnettler et al., 2021: “Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾, Seite 34-35

Tabelle 3: Verschriebene Herzinsuffizienzmedikation bei Entlassung und nach 12 Monaten Beobachtung nach Propensity-Score-Matching (n=166), (Modifiziert nach Schnettler et al., 2021:“ Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾,Seite 36-37

Tabelle 4: Gründe für die Nichtverordnung, das Absetzen, das Ausbleiben einer Dosissteigerung oder die Dosisreduktion der Herzinsuffizienzmedikation in der Gesamtkohorte (n=257), (Modifiziert nach Schnettler et al., 2021:“: “Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾, Seite 37-38

Abstrakt

Abstrakt deutsch

Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Systemerkrankung, bei der eine neurohumorale Aktivierung zu strukturellen und funktionellen kardialen Störungen beiträgt. Kann trotz konservativer Maßnahmen keine Stabilisierung der Patienten und Patientinnen erreicht werden, kann die Implantation eines Herzunterstützungssystems die Prognose relevant verbessern. In Studien zeigte sich, dass auch bei mechanisch entlastetem linken Ventrikel eine zusätzliche medikamentöse Herzinsuffizienztherapie einen Vorteil bringen kann. Ziel dieser Publikationspromotion war die Evaluation einer optimalen medikamentösen Therapie durch Anwendung der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2016 bei Patienten und Patientinnen mit linksventrikulärem Herzunterstützungssystem (LVAD).

Methoden

In der nicht randomisierten Beobachtungsstudie von Schnettler et al. (2021) wurden Patienten und Patientinnen mit LVAD, bezüglich der bei ihnen verabreichten Herzinsuffizienzmedikation, in Anlehnung an die zu diesem Zeitpunkt gültigen internationalen Herzinsuffizienzleitlinien, (European Society of Cardiology 2016) untersucht. Ein Schwerpunkt lag auf der Analyse einer Angiotensinrezeptor-Neprylisin-Inhibitor-(ARNI)-Therapie. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Durchgeführt wurde eine deskriptive Analyse der Merkmale der Studienkohorte bei 257 Probanden und der Anwendung der Herzinsuffizienzwirkstoffklassen mit therapielimitierenden Nebenwirkungen. Nach Propensity-Score-Matching wurden Rehospitalisierungen, LVAD-Weaningraten und die konditionale Mortalität zwischen den Gruppen verglichen.

Ergebnisse

Snettler et al. zeigten eine Überlebensrate nach zwölf Monaten in der Gruppe mit ARNI-Therapie von 97% und in der Vergleichsgruppe unter Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACEI)/ Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) von 88%, $p=0,06$. In beiden Patientengruppen wurden keine schweren Nebenwirkungen unter der Herzinsuffizienzmedikation beobachtet. Die häufigste therapielimitierende Nebenwirkung war die a-/symptomatische Hypotonie (bei Follow-up: ARNI 20%, ACEI: 9%, ARB 10%, Betablocker 16%, Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten 13%). Nach Durchführung des Propensity-Score-Matchings konnte keine

signifikante Reduktion der Rehospitalisierungsrate, verursacht durch Rechtsherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder hämorrhagische/ischämische Schlaganfälle in der ARNI-Gruppe beobachtet werden.

Schlussfolgerung

Schnettler et al. zeigten, dass die Therapieempfehlung einer standardisierten Herzinsuffizienztherapie nach Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2016 bei Patienten und Patientinnen mit LVAD sicher angewendet werden konnte. Eine engmaschige Blutdruckkontrolle ist bei der Therapieinitiierung zu empfehlen. Ein signifikanter Rehospitalisierungs- oder Überlebensvorteil der LVAD-Patienten und -Patientinnen unter einer ARNI-Therapie im Vergleich zu ACEI/ARB-Therapie nach zwölf Monaten zeigte sich nicht.

Abstract english

Introduction

Heart failure is a progressive systemic disease in which neurohumoral activation contributes to structural and functional cardiac dysfunction. If stabilization of patients cannot be achieved despite conservative treatments, implantation of a ventricular assist device may improve prognosis relevantly. Studies have shown that even with mechanically unloaded left ventricle, additional medical heart failure therapy can be beneficial. The aim of this publication thesis was to evaluate an optimal drug therapy by applying the European Society of Cardiology 2016 guidelines in patients with left ventricular assist device (LVAD).

Methods

In the nonrandomized observational study by Schnettler et al., patients with LVAD were evaluated with regard to the heart failure medication they received, following the international heart failure guidelines in use at that time (European Society of Cardiology 2016). One of the main targets was the analysis of angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) therapy. The follow-up period was 12 months. Descriptive analysis of study cohort characteristics in 257 participants and use of heart failure drug classes with therapy-limiting adverse events was performed. After propensity score matching, rehospitalizations, LVAD weaning rates, and conditional mortality were compared between the groups.

Results

Schnettler et al. showed a survival rate after twelve months in the group with ARNI therapy of 97% and in the comparison group under angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)/angiotensin receptor blockers (ARB) of 88%, $p=0.06$. In both patient groups no severe side effects were observed under heart failure medication. The most frequent therapy-limiting side effect was a-/symptomatic hypotension (at follow-up: ARNI 20%, ACEI: 9%, ARB 10%, beta-blockers 16%, mineralocorticoid receptor antagonists 13%). After performing propensity score matching, no significant reduction in rehospitalization rate caused by right heart failure, arrhythmias, or hemorrhagic/ischemic stroke was observed in the ARNI group.

Conclusion

Schnettler et al. showed that the therapy recommendation of standardized heart failure therapy according to the 2016 European Society of Cardiology guidelines could be safely applied in patients with LVAD. Close blood pressure monitoring is recommended during therapy initiation. There was no significant rehospitalization or survival benefit of LVAD patients on ARNI therapy compared to ACEI/ARB therapy at 12 months.

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz wird zunehmend als progressive Systemerkrankung verstanden, die sich als klinisches Syndrom äußert, bei der die neurohumorale Aktivierung, inflammatorische und metabolische Prozesse die Pathogenese bestimmen.⁽²⁾ Die internationalen Fachgesellschaften „Heart Failure Society of America“ (HFSA), „Heart Failure Association der European Society of Cardiology“ (HFA-ESC) und „Japanese Heart Failure Society“ (JHFS) erarbeiteten 2021 eine einheitliche Definition der Herzinsuffizienz:

„Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom mit aktuell bestehenden oder zuvor aufgetretenen Symptomen und/oder Zeichen, die durch strukturelle und/oder funktionelle kardiale Störungen (...) verursacht werden und durch mindestens einen der folgenden Punkte bestätigt wird: Erhöhte Spiegel für natriuretische Peptide und/oder objektive Evidenz für eine kardiogene pulmonale oder systemische Stauung auf Basis diagnostischer Verfahren wie Bildgebung (...) oder hämodynamischer Messungen (...) in Ruhe oder unter Belastung“.⁽³⁾

In Folge der Veränderung von Struktur und Funktion mit Abnahme des Herzzeitvolumens durch eine verminderte Auswurfleistung oder erhöhte Füllungsdrücke des Herzens kommt es zu Symptomen, wie Dyspnoe, Zyanose, Ödembildung, Leistungsminderung und Müdigkeit.⁽⁴⁾ Man unterscheidet nach primär betroffenem Ventrikel die Linksherzinsuffizienz, die Rechtsherzinsuffizienz und die Globalherzinsuffizienz, nach Auswurfleistung die Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 39\%$ (HF_rEF), mit erhaltener Ejektionsfraktion LVEF $\geq 50\%$ (HF_pEF) und eine Zwischenform mit einer LVEF von 40 – 49% (HF_{mr}EF).^(4,5) Nach zeitlichem Verlauf differenziert man die akute von der chronischen Herzinsuffizienz.⁽⁴⁾ Eine Stadieneinteilung nach Schweregrad der Herzinsuffizienz kann symptomorientiert anhand der New York Heart Association (NYHA) -Klassifikation in vier Stadien erfolgen, wobei das Stadium I durch das Ausbleiben von körperlichen Limitationen bis hin zum Stadium IV mit Beschwerden, die bereits in Ruhe auftreten, definiert sind.^(4,5) Die Stadieneinteilung zur Herzinsuffizienz gemäß „American Heart Association“ (AHA) unterscheidet Stadium A mit einem hohen Herzinsuffizienzrisiko ohne eine strukturelle Herzerkrankung oder Symptomen, bis Stadium D mit schweren Herzinsuffizienzsymptomen in Ruhe trotz eskalierter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie und der Notwendigkeit einer Erweiterung der Therapie durch eine Herztransplantation, ein Herzunterstützungssystem (VAD) oder eine palliative Versorgung.⁽³⁾

1.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Weltweit leiden über 64 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz. In den Industrieländern liegt die Prävalenz bei 1-2 %.⁽⁶⁾ In Deutschland erreicht die Herzinsuffizienz in der Gesamtbevölkerung mit 4% eine hohe Prävalenz, die mit steigendem Alter deutlich zunimmt.⁽⁷⁾ So leidet in der achten Lebensdekade jeder vierte Mensch an einer Herzinsuffizienz.⁽⁸⁾ In Deutschland stellt die Herzinsuffizienz in der Gesamtbevölkerung die dritthäufigste Todesursache dar, wobei sie bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die vierthäufigste Todesursache ist.⁽⁹⁾

1.3 Pathogenese der Herzinsuffizienz und Zielstrukturen einer medikamentösen Therapie

In der Pathogenese der Herzinsuffizienz kommt es durch Kompensationsmechanismen des verminderten Herzzeitvolumens dauerhaft zur sympatho-adrenergen Aktivierung. Die vermehrte Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin sorgen kurzweilig an den Betarezeptoren für eine Steigerung der Kontraktilität der kardialen Muskulatur und der Herzfrequenz mit der Folge eines gesteigerten Herzzeitvolumens. Diese inotrope Wirkung nimmt mit anhaltender sympathischer Aktivierung durch ein Herabregulieren der Dichte der Betarezeptoren der kardialen Muskulatur deutlich ab.⁽¹⁰⁾ Ein gesteigerter Gefäßtonus in der Peripherie durch die Sympathikusaktivierung hält im Gegensatz dazu dauerhaft an, was die Nachlast erhöht und ein Fortschreiten der Herzinsuffizienz begünstigt. Der sympatho-adrenergen Aktivierung wirken unter anderem Betablocker (BB) entgegen.⁽¹¹⁾

Ein weiterer Kompensationsmechanismus ist die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Kommt es zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens, wird aus dem Protein Angiotensinogen, durch die proteolytische Wirkung des Enzyms Renin aus der Niere das Peptidhormon Angiotensin I gebildet. Darauffolgend spaltet das Angiotensin-Converting-Enzym, vorwiegend in der Lunge synthetisiert, Angiotensin I zu Angiotensin II. Angiotensin II hat eine vasokonstriktive und blutdrucksteigernde Wirkung mit Folge der Nachlaststeigerung und führt zur Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde. Aldosteron fördert die Rückresorption von Wasser und Natrium in der Niere, was eine Steigerung der Vorlast bewirkt.⁽¹²⁾

Diesem Pathomechanismus wirken die Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACEI), Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI), Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) und Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) entgegen.⁽¹³⁾

Zusätzlich kommt es kompensatorisch zur Aktivierung von Vasopressin, einem antidiuretischen Hormon (ADH) aus dem Hypothalamus, welches zur Rückresorption von Wasser in der Niere und damit zur Vorlaststeigerung führt. Diesem Kompensationsmechanismus entgegen wirken die Vaptane (Vasopressin-Rezeptorantagonisten). Sie hemmen die Wirkung von ADH an den Vasopressin-Rezeptoren der Niere, wodurch die Expression von Aquaporinen reduziert wird, mit der Folge einer gesteigerten Diurese.⁽¹⁴⁾

Diese Kompensationsmechanismen führen alle zur kurzfristigen Steigerung des Herzzeitvolumens, haben aber langfristig einen herzscheidenden Effekt. Durch molekulare, biochemische und zelluläre Mechanismen auf Grund der andauernden Schädigung kommt es durch Umbauprozesse, dem kardialen Remodeling, zur Veränderung von Struktur und Funktion der kardialen Muskulatur. Eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie kann zu einer Unterbrechung bzw. zur Umkehrung dieses Prozesses, dem sogenannten „Reverse Remodeling“ und damit zur Erholung des krankhaft veränderten Herzmuskels führen.⁽¹⁵⁾

Einen gegensätzlichen Effekt hat der Kompensationsmechanismus der natriuretischen Peptide, deren Freisetzung durch Dehnung der Kardiomyozyten stimuliert wird. Natriuretische Peptide [Atriales natriuretisches Peptid (ANP) aus dem kardialen Vorhof, B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) aus der kardialen Kammer, Typ C natriuretisches Peptid (CNP) aus den Blutgefäßen] wirken über die Aktivierung der membranständigen Guanylatzyklase (GC) vasodilatatorisch, diuretisch und hemmend auf die Sympathikusaktivierung und das RAA-System mit der Folge einer Senkung der Vor- und Nachlast und führen somit zu einem sogenannten reversen Remodeling. Diesen günstigen Effekt nutzt man beim Einsatz der Wirkstoffklasse des Neprilysin-Inhibitors (Sacubitril), welcher im ARNI enthalten ist.⁽¹⁶⁾ Sacubitril hemmt Neprilysin, welches natriuretische Peptide abbaut und zu einer Erhöhung von ANP, BNP und CNP führt.⁽¹⁷⁾ Die Wirkstoffkombination des ARNIs senkt den Blutdruck und wirkt bei chronischer Herzinsuffizienz einer Fibrose und Hypertrophie des Herzens entgegen.^(18, 19)

Die Aktivierung der membranständigen GC durch natriuretische Peptide, der löslichen GC durch Stickstoffmonoxid (NO) und des gebildeten zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP), ist direkt oder indirekt Zielstruktur von weiteren Wirkstoffen in der Herzinsuffizienztherapie.^(20, 21)

Vericiguat stimuliert die lösliche GC, wodurch es unabhängig von NO zur cGMP-Synthese und zu einer Stabilisierung der Bindung von NO an die GC mit vasodilatativer und natriuretischer Wirkung kommt.^(22, 23) Patienten und Patientinnen mit einer Ejektionsfraktion (EF) unter 45%

zeigten unter Vericiguat eine signifikante Senkung der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung oder der kardiovaskulär bedingter Mortalität im Vergleich zum Placebo.⁽²²⁾

Ein weiterer Wirkstoff in der Herzinsuffizienztherapie, welcher über die Freisetzung von NO die lösliche GC aktiviert, ist Isosorbiddinitrat.⁽²⁴⁾

Unter Ularitide, einem natriuretischen Peptid, welches an den ANP-Rezeptor bindet und die membranständige GC aktiviert,^(25, 26) und unter Serelaxin, einem synthetisierten Relaxin-2, welches über die Aktivierung der NO-Synthase zu einer Vasodilatation führt, zeigte sich keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten und Patientinnen mit akuter Herzinsuffizienz.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Eine weitere in der Herzinsuffizienztherapie eingesetzte Medikamentenklasse stellen die „Sodium-dependent-glucose-transporter“- (SGLT)-2-Inhibitoren dar. Eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bei HFrEF Patienten und Patientinnen zeigte sich, unabhängig von Vorhandensein einer Diabeteserkrankung, unter der Einnahme von SGLT-2-Inhibitoren. Durch die Wirkung am renalen Glucosetransporter SGLT-2 wird eine Glukosurie induziert, über unterschiedliche Ansatzpunkte und die daraus resultierende antiinflammatorische Wirkung, werden am Herzen der Sauerstoffbedarf reduziert und ein reverses Remodeling eingeleitet.⁽³⁰⁻³²⁾

Über die Hemmung der If-Kanäle im Sinusknoten wirkt Ivabradin. Der Wirkstoff führt über eine Senkung der Herzfrequenz zur Verlängerung der Diastole, was zu einem erhöhten Sauerstoffangebot für das Myokard führt.⁽³³⁾

Ein anderer Wirkungsmechanismus wird bei dem Myosin-Aktivator Omecamtiv mecarbil beobachtet. Omecamtiv Mercabil bindet an Beta-Myosin und bewirkt über eine Verbesserung der Quervernetzung die ATP Verwertung. Hierdurch kommt es zur verbesserten Myozytenkontraktion.⁽³⁴⁻³⁶⁾ Bei HFrEF Patienten und Patientinnen zeigte sich unter Omecamtiv-mecarbil-Therapie eine signifikante Abnahme der Herzinsuffizienzhospitalisierungen im Vergleich zum Placebo, die kardiovaskulär bedingte Mortalität blieb unbeeinflusst während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21.8 Monaten.⁽³⁵⁾

1.4 Therapieempfehlungen zur Herzinsuffizienz

1.4.1 Medikamentöse Therapie nach europäischer Leitlinie zur Herzinsuffizienz 2016

Als optimale medikamentöse Therapie sollten symptomatische HFrEF Patienten und Patientinnen laut Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Herzinsuffizienz von 2016 einen ACEI oder, wenn kontraindiziert, einen ARB und bei stabiler HFrEF einen BB erhalten, um das Risiko für herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen und vorzeitigen Tod zu senken (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A). Bleibt der/die Behandelte darunter weiterhin symptomatisch und liegt die LVEF $\leq 35\%$ wird die Ergänzung um einen MRA empfohlen, um das Risiko für herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen und vorzeitigen Tod zu senken (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A). Die medikamentöse Therapie soll bis zur höchst verträglichen Dosis unter Beachtung der Maximaldosis auftitriert werden.⁽⁴⁾

Die ESC-Leitlinie von 2016 empfiehlt erstmalig den ACEI durch einen ARNI bei symptomatischen HFrEF Patienten und Patientinnen zu ersetzen, sollte die LVEF unter obengenannter Therapie weiterhin bei $\leq 35\%$ liegen (Empfehlungsgrad I Evidenzgrad B). Parallel kann Ivabradin bei symptomatischen Patienten und Patientinnen mit einer EF $\leq 35\%$, einer Ruhedfrequenz ≥ 70 und einem Sinusrhythmus erwogen werden (Empfehlungsgrad Iia, Evidenzgrad B). Bestehen bei Patienten und Patientinnen weiterhin therapierefraktäre Symptome, kann unter bestimmten Umständen der Einsatz von Diuretika, ARB, Hydralazin und Isosorbiddinitrat oder Digoxin erwogen werden.⁽⁴⁾ Grundlage dieser Therapieempfehlung zu ARNI ist die PARADGM-HF Studie, in der es zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität sowie der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen unter ARNI kam.⁽¹⁸⁾ In der Leitlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie 2017 und im „American College of Cardiology“(ACC) Expertenkonsensus von 2018 wird ein ARNI im Stadium NYHA II oder III als Mittel der ersten Wahl empfohlen.^(37, 38)

Nachdem in der PARADIGM-HF Studie die Überlegenheit von ARNI im Vergleich zum ACEI Enalapril hinsichtlich der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung oder der kardiovaskulären Mortalität mit einer Reduktion von 20% bei HFrEF gezeigt wurde, belegte die TRANSITION Studie den optimalen Zeitpunkt der Initiierung von ARNI als früheren stationären Therapiebeginn mit dem Ergebnis einer signifikanten Reduktion des N-terminalen pro B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) im Vergleich zur späteren ambulanten Initiierung von ARNI.^(18, 39) In der PIONEER-HF Studie wurde bei HFrEF Patienten und Patientinnen, die akut kardial dekompensiert waren und stationär mit ARNI behandelt wurden, eine signifikante

Verbesserung des NT-proBNP-Levels, als Surrogat für eine rasche Rekompensation gesehen, verglichen mit Patienten und Patientinnen, die ACEI erhielten.⁽⁴⁰⁾ In einer Post-hoc-Analyse der PARAGON-HF-Studie wurde unter einem ARNI eine stärkere Blutdrucksenkung bei therapieresistenten HfPEF Patienten und Patientinnen mit Hypertonie gezeigt als unter Valsartan.^(41, 42)

1.4.2 Medikamentöse Therapie nach europäischer Leitlinie zur Herzinsuffizienz 2021

Im August 2021 wurde die ESC-Leitlinie zur Herzinsuffizienz aktualisiert. Jede/r HfrEF Patient*in sollte mit einem ACEI, einem BB, einem MRA und einem SGLT2-Inhibitor eingestellt werden. (I A). Die SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin wurden als Standardtherapie zur Behandlung von HfrEF Patienten und Patientinnen aufgenommen. Weiterhin besteht die Empfehlung, den ACEI durch einen ARNI bei symptomatischen HfrEF Patienten und Patientinnen zu ersetzen. (I B) Eine Firstline-Therapie mit ARNI kann erwogen werden (Iib, B). Neu aufgeführt ist die Therapieoption mit Vericiguat bei Patienten und Patientinnen mit NYHA-Klasse II – IV, die trotz ACEI/ARNI, BB und MRA eine Zustandsverschlechterung erfahren. (Iib B) Unter bestimmten Umständen kann der Einsatz von Schleifendiuretika (IC), ARB (IB), Ivabradin (Iia,B,C), Hydralazin und Isosorbiddinitrat (Iia/b,B) oder Digoxin (Iib,B) erwogen werden. Der Wirkstoff Omecantiv mecarbil wird als mögliche Behandlungsoption der Zukunft benannt.⁽⁵⁾

1.4.3 Herzunterstützungssysteme als Therapiemöglichkeit der schweren Herzinsuffizienz

Kommt es zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz, die trotz optimaler medikamentöser und Device-Therapie nicht stabilisiert werden kann (anhaltend NYHA III oder IV), gelten die Herztransplantation und die Implantation eines Herzunterstützungssystems als Standardtherapien.⁽⁴⁾ 2019 erhielten 669 in den Eurotransplantmitgliedsstaaten und 324 Patienten und Patientinnen in Deutschland ein Spenderherz. Auf Grund des massiven Mangels an Spenderorganen warteten zum Jahresende 2019, 722 Menschen in Deutschland auf der aktiven Warteliste von Eurotransplant auf eine Herztransplantation.⁽⁴³⁾ Auf Grund langer Wartezeiten für eine Herztransplantation⁽⁴³⁾ und bei bestehenden Kontraindikationen für eine solche gewann die VAD-Implantation zur Überbrückung der Wartezeit oder als Dauertherapie an Bedeutung. „Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support“ (INTERMACS) registrierte zwischen 2008 und 2017 25.145 Patienten und Patientinnen, die ein VAD erhielten.⁽⁴⁴⁾ 2019 wurden in Deutschland 924 Patienten und Patientinnen mit einem links- oder

rechtsventrikulären Unterstützungssystem zur Kompensation der Funktionsminderung des linken oder rechten Ventrikels versorgt.⁽⁴⁵⁾

Vor VAD-Implantation kann zur Einschätzung des klinischen Zustands der Patienten und Patientinnen ein INTERMACS-Level zugeordnet werden. Die Level werden wie folgt definiert:⁽⁵⁾

I – kardiogener Schock

II – trotz inotroper Therapie hämodynamisch instabil

III – unter inotroper Therapie hämodynamisch stabil

IV – trotz oraler medikamentöser Herzinsuffizienzmedikation wiederholt rehospitalisiert

V – Intoleranz gegenüber jeglicher körperlichen Aktivität, keine Ruhesymptomatik

VI – leichte körperliche Aktivitäten des täglichen Lebens möglich

VII – entspricht dem erweiterten NYHA III-Stadium

Ein VAD wird an das in situ verbleibende Herz angelegt. Beim implantierten linksventrikulären Unterstützungssystem (LVAD) wird das Blut von der Spitze des linken Ventrikels durch eine elektrische Pumpe in die Aorta gepumpt und führt so zu einer mechanischen Entlastung des linken Ventrikels sowie zur Aufrechterhaltung des Herz-Minutenvolumens. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei den LVAD-Implantationen zwischen 2008 und 2017 bei 46%.⁽⁴⁴⁾ Zu den führenden Komplikationen der LVAD-Therapie gehören Infektionen, Pumpenthrombosen, ischämische Schlaganfälle, Hirnblutungen, Herzrhythmusstörungen oder Rechtsherzdekompensationen.^(44, 46) Zur empfohlenen gerinnungshemmenden Therapie bei Patienten und Patientinnen mit VAD zur Reduktion der Hämokompatibilitätsprobleme gibt es evidenzbasierte Leitlinienempfehlungen, jedoch fehlen Studien zu Erkenntnissen über die Sicherheit und den Nutzen einer aktuellen leitliniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei Patienten und Patientinnen mit LVAD.^(47, 48)

1.4.3.1 Medikamentöse Therapie bei Patienten und Patientinnen mit Herzunterstützungssystem

Der Einfluss der Herzinsuffizienzmedikation bei Patienten und Patientinnen mit LVAD ist wenig untersucht, jedoch gibt es Hinweise, dass die Patienten und Patientinnen von der Therapie mit

BB, ACEI und MRA profitieren.^(49, 50) Vollkommen unklar ist der Nutzen einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie mit ARNI unter LVAD-Therapie, wie sie bei Patienten und Patientinnen mit reduzierter Ejektionsfraktion ohne mechanische Kreislaufunterstützung in den internationalen Leitlinien für Herzinsuffizienz^(4, 37) empfohlen wird. Die „International Society for Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT)-Leitlinie 2013 zur Behandlung von Patienten und Patientinnen mit mechanischem Unterstützungssystem und das „European Association of Cardiothoracic Surgery“ (EACTS) Konsensuspapier 2019 empfehlen Diuretika, ACEI/ARB, BB und MRA mit dem Empfehlungsgrad I und Iia und dem Evidenzgrad C.^(47, 48) Die für die Empfehlungen der ISHLT-Leitlinien zugrundeliegenden Studien von Birks et al. zeigten bei Personen mit LVAD unter einer intensivierten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie sehr hohe Erholungsraten von 73% und 60% mit einer möglichen Explantation des LVADs. Die sehr geringe Anzahl von Patienten und Patientinnen und eine fehlende Kontrollgruppe lassen jedoch keine Aussagen über einen Zusammenhang der hohen Erholungsraten und der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie zu.^(51, 52) Die Empfehlungen des EACTS Konsensuspapiers 2019⁽⁴⁸⁾ stützen sich zusätzlich auf Studien zur Senkung von Komplikationen, wie neurologischen Ereignissen unter einer suffizienten Blutdruckkontrolle durch Herzinsuffizienzmedikation bei Patienten und Patientinnen mit LVAD.^(48, 53-55) Eine Aussage zur Therapie mit ARNI bei Patienten und Patientinnen mit LVAD wird nicht getroffen.

Weitere Untersuchungen zu dieser Thematik wurden in den letzten Jahren durchgeführt, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Forschungsstand zum Einfluss einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei Patienten und Patientinnen mit linksventrikulärem Herzunterstützungssystem (eigene Darstellung)

Publikation, Erstautor*in, Publikationsjahr	Thema/ Fragestellung	Studientyp, Kohortengröße, Beobachtungszeitraum, VAD*-Typ	Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie in den Vergleichsgruppen	Ergebnisse und Signifikanz
“Clinical and histopathological effects of heart failure drug therapy in advanced heart failure patients on chronic mechanical	Auswirkung einer NHB† auf die myokardiale Struktur und Funktion, Auftreten von Komplikationen	Prospektiv, n§ = 81 (44 vs. 37), 6 Monate, HeartMate II, HeartWare HVAD,	Keine NHB† vs. BBl und ACEI#/ARB* und MRA††	Signifikante Reduktion von LVEDD‡‡, LVEDV§§, LVMIII, (p<0,05) unter NHB† im Vergleich zu Patienten und Patientinnen ohne NHB†

circulatory support” Catino et al. ⁽⁴⁹⁾ 2017	bei LVAD‡- Patienten und - Patientinnen	Jarvik, Levacor		
“Effect of Neurohormonal Blockade Drug Therapy on Outcomes and Left Ventricular Function and Structure After Left Ventricular Assist Device Implantation” Grupper et al ⁽⁵⁰⁾ . 2016	Einfluss einer NHB† auf Parameter der Herzfunktion, herzinsuffizienz- bedingten Rehospitali- sierungsraten und Mortalität bei LVAD‡-Patienten und -Patientinnen	Retrospektiv, n§ = 64 (33 vs. 31), 6 Monate, HeartMate II	Keine NHB† vs. BBl und/oder ACEI#/ARB* * und/oder MRA††	Signifikant größere Verbesserung der NYHA##- Klasse p= 0,024, des 6MGTs*** p= 0,0007, des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär-bedingter Mortalität oder herzinsuffizienz- bedingter Rehospitalisierungsrate p=0,013 unter NHB† verglichen mit Patienten und Patientinnen ohne NHB†
“Benefits of Neurohormonal Therapy in Patients With Continuous- Flow Left Ventricular Assist Devices” Yousefzai et al. ⁽⁵⁶⁾ 2020	Auswirkungen einer NHB† nach LVAD‡- Implantation auf die Mortalität	Retrospektiv, n§= 307, 2 Jahre, HeartMateII, HeartWare	Keine NHB† vs. Nur ACEI#/ARB* *oder nur BBl oder ACEI#/ARB* * und BBl	NHB† war assoziiert mit geringerer Mortalität im Vergleich zu Patienten und Patientinnen ohne NHB†, ACEI#/ARB** : HR†††: 0,22 p: 0,01 BBl: HR†††: 0,45, p 0,04 ACEI#/ARB** + BBl: HR†††: 0,37, p: 0,04
“Neurohormonal Blockade and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Supported by Left Ventricular Assist Devices” McCullough et al. ⁽⁵⁷⁾ 2019	Einfluss einer NHB† bei LVAD‡-Patienten und Patientinnen auf den 6MGT***, die Lebensqualität und die Mortalität	Retrospektiv, n§ = 12144 (10419 vs. 1725), 2 und 4 Jahre, HeartMateII, HeartWare	Keine NHB† vs. ACEI#/ARB* * und/oder BBl und/oder MRA††,	Signifikant längeres Überleben mit NHB† nach 4 Jahren, (56,0% vs. 43,9%, p<0,001), signifikant höherer Score der Lebensqualität (p=0,02), und längere Gehstrecke 6MGT*** (p < 0,001) nach 2 Jahren verglichen mit Gruppe ohne NHB†
“Partial Recovery of Ejection Fraction with Neurohormonal Blockade Improves Long-Term Event Free Survival for Patients with Continuous Flow LVAD‡” Murphy et al. ⁽⁵⁸⁾ 2020	Einfluss einer intensivierten NHB† bei LVAD‡-Patienten und Patientinnen auf die Linksherzfunktion	Retrospektiv, n§ = 189 (101 vs. 88), 12 Monate,	BBl und ACEI#/ARB* */MRA†† (höhergradige NHB†) vs. BBl oder ACEI#/ ARB**/MRA †† (geringere NHB†)	Höhere Steigerung der LVEF‡‡‡ (p< 0,0001), unter höhergradiger NHB† und weniger unerwünschte Ereignisse, wenn LVEF‡‡‡- Änderung über Median angestiegen war (p=0,0018) im Vergleich zu geringerer NHB†

* Ventrikuläres Herzunterstützungssystem, † Neurohumorale Blockade, ‡ Linksventrikuläres Unterstützungssystem, § Anzahl der Patienten und Patientinnen, || Betablocker, # Angiotensin-

Converting-Enzym-Hemmer, ** Angiotensin-Rezeptorblocker, †† Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist, ‡‡ Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, §§ Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, || Linksventrikulärer Massenindex, ## New York Heart Association, *** Sechsinutengehtest, ††† Hazard ratio, ‡‡‡ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Catino et al. zeigten, dass die Patienten und Patientinnen mit LVAD unter ACEI/ARB, BB und MRA im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Herzinsuffizienzmedikation eine Verbesserung der kardialen Funktion sowie eine Abnahme einer stark ausgeprägter Fibrose aufwiesen.⁽⁴⁹⁾

Signifikante Verbesserungen konnten, wie in Tabelle 1 beschrieben, mit einer neurohumoralen Blockade auch hinsichtlich der Linksherzfunktion, des NT-proBNP-Levels, des 6-Minutengehtests (6MGT) und dem kombinierten Endpunkt kardiale Mortalität und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen sowie der Zweijahresmortalität bei Patienten und Patientinnen mit LVAD beobachtet werden.^(49, 50, 56, 57) Eine Review-Studie zeigte, dass es durch eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie sowie eine LVAD-Implantation zu Reverse Remodeling am Herzmuskel kommt.⁽¹⁵⁾ Studien zu Effekten von ARNI bei Patienten und Patientinnen mit LVAD im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die mit ACEI oder ARB behandelt wurde, gab es vor dieser Arbeit nach unserem Kenntnisstand bislang keine.

Durch eine optimierte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie und daraus potentiell resultierendem „Reverse Remodeling“ könnte es theoretisch zu einem positiven Einfluss auf das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, Rechtsherzdekompensationen und damit verbunden zu einer Reduktion der Rehospitalisierungen und Mortalität kommen. Von besonderem Interesse ist auch der Einfluss der Herzinsuffizienzmedikation auf die Erholung des linken Ventrikels unter der LVAD-Therapie, die zu einer höheren Belastbarkeit, weniger Komplikationen bis hin zu einer möglichen Explantation führen kann.^(59, 60)

Vor Beginn der retrospektiven Analyse wurde das standardisierte medikamentöse Behandlungsvorgehen am „Deutsches Herzzentrum Berlin“ (DHZB) für Patienten und Patientinnen nach LVAD-Implantation in einer gemeinsamen Entscheidung des interdisziplinären Heart-Teams in Abwägung der vorliegenden Evidenz und der pathophysiologischen Mechanismen aktualisiert und in einer klinikinternen „Standard Operating Procedure“ (SOP) abgelegt. Zentraler Punkt dieser SOP ist die Aufnahme des ARNIs als Mittel der ersten Wahl, gefolgt von einem BB und MRA bei einem mittleren arteriellen Druck (MAD)

von über 80mmHg (siehe Abbildung 1, detaillierte Ausführung unter Punkt 2.4).

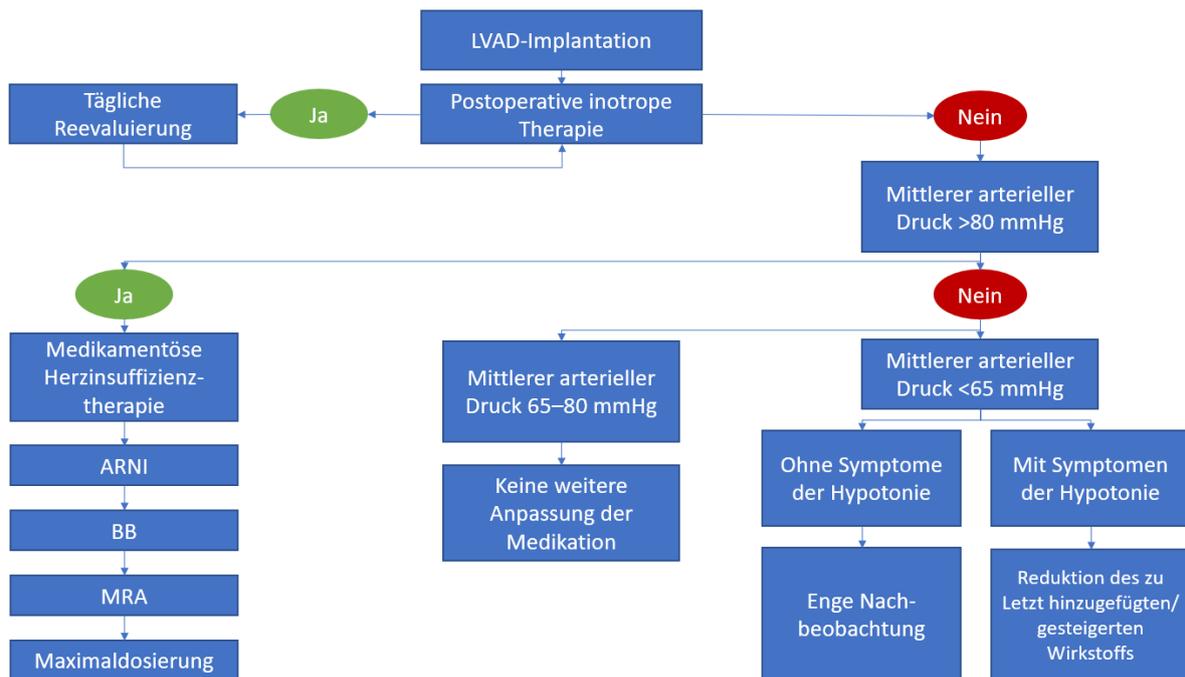


Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus der Herzinsuffizienzmedikation bei Patienten und Patientinnen mit linksventrikulärem Herzunterstützungssystem (LVAD), ARNI: Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, BB: Betablocker, LVAD: Linksventrikuläres Unterstützungssystem, MRA: Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist (Modifiziert nach Schnettler et al., 2021: “Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾

Um die so postulierten Effekte zu untersuchen, wurde die wissenschaftliche Begleitung dieser SOP-Aktualisierung initiiert.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Evidenzbasierte Forschung zum Einfluss der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie nach europäischer Leitlinie von 2016 auf die Herzfunktion von Patienten und Patientinnen mit LVAD im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fehlt bis heute. Um diese Thematik zu erörtern, lauteten die Fragestellungen dieser Arbeit:

1. Ist die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie inklusive ARNI bei Patienten und Patientinnen mit LVAD sicher?

2. Ist die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie inklusive ARNI bei Patienten und Patientinnen mit LVAD effektiv?

Dazu wurde ein Behandlungskonzept der Patienten und Patientinnen nach LVAD-Implantation, angelehnt an die internationalen Leitlinien zur Herzinsuffizienz^(4, 37) entwickelt, welches die Erkenntnisse der PARADIGM-HF⁽¹⁸⁾ Studie berücksichtigt. Die Durchführung dieser Studie soll zu einer standardisierten und sicheren medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei der Behandlung von Patienten und Patientinnen mit LVAD führen und den möglichen Nutzen dieser Therapie in Bezug auf Komplikationen und Mortalität betrachten.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

In der nicht randomisierten retrospektiven Beobachtungsstudie von Schnettler et al. wurde der Einfluss einer leitliniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie einschließlich eines ARNIs bei Patienten und Patientinnen mit vorheriger LVAD-Implantation in einem Behandlungszentrum untersucht. Das Projekt wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (EA2/236/17)⁽¹⁾ und die Vorgaben der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden eingehalten.

2.2 Studienkohorte

Initial wurden 562 Patienten und Patientinnen nach den Einschlusskriterien in der Studienkohorte von Schnettler et al. betrachtet. Eine übersichtliche graphische Darstellung der Studienkohorte zeigt Abbildung 2 aus der Publikation von Schnettler et al..⁽¹⁾ Es handelt sich um eine Single-Center-Studie, jedoch stellt das Behandlungszentrum das einzige LVAD-Implantationszentrum in Berlin und Brandenburg dar, sodass sich das Einzugsgebiet über weite Teile des Nordostens Deutschlands erstreckt.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Zentrumsinterne LVAD-Implantation,
- Implantation zwischen Januar 2015 und Dezember 2019,
- Alter \geq 18 Jahre

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Patienten und Patientinnen mit singulärem rechtsventrikulärem Herzunterstützungssystem (RVAD),
- Patienten und Patientinnen mit temporärem oder permanentem biventrikulärem Herzunterstützungssystem (BVAD),
- Verlegung in andere Behandlungszentren während der postoperativen Behandlungszeit auf der Intensivstation,
- Patienten die einer Nachbeobachtung nach dem initialen stationären Aufenthalt nicht zugänglich waren,
- Im initialen stationären Aufenthalt verstorbene Patienten und Patientinnen,
- Patient mit univentrikulärem Herzfehler

Bei den ausgeschlossenen Patienten und Patientinnen, die mit einem RVAD oder einem BVAD versorgt waren oder angeborene hochgradige Ventrikelmalformationen aufwiesen, hätten die Zielgrößen durch die grundlegend unterschiedliche hämodynamische Situation verzerrt werden können. Zudem weisen Patienten und Patientinnen mit BVAD eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten mit LVAD auf.⁽⁴⁶⁾

Da die Einhaltung der internen SOP zur medikamentösen Herzinsuffizienztherapie die Grundlage der Studie in der ARNI-Gruppe darstellt, wurden Patienten und Patientinnen, die von der Intensivstation in andere Behandlungszentren, in denen eine strikte Einhaltung dieses Algorithmus nicht gewährleistet werden konnte, verlegt wurden, aus der Betrachtung ausgeschlossen.

2.2.3 Definition der Gruppenzuweisung

Aus der Studienkohorte der Studie von Schnettler et al. wurden je nach pharmakologischer Herzinsuffizienztherapie (ARNI ja/nein) zwei Gruppen gebildet. Die Kontrollgruppe wurde aus Patienten und Patientinnen gebildet, die zu keinem Zeitpunkt einen ARNI erhielten. Patienten und Patientinnen, die einen ARNI an mindestens drei Zeitpunkten (Entlassung, nach 3-,6-,12-Monaten) erhielten, bildeten die ARNI-Gruppe.⁽¹⁾ 24 Patienten und Patientinnen mussten wegen Therapieunterbrechungen der ARNI-Einnahme bei aufgetretenen Nebenwirkungen ausgeschlossen werden und wurden keiner Gruppe zugeteilt.

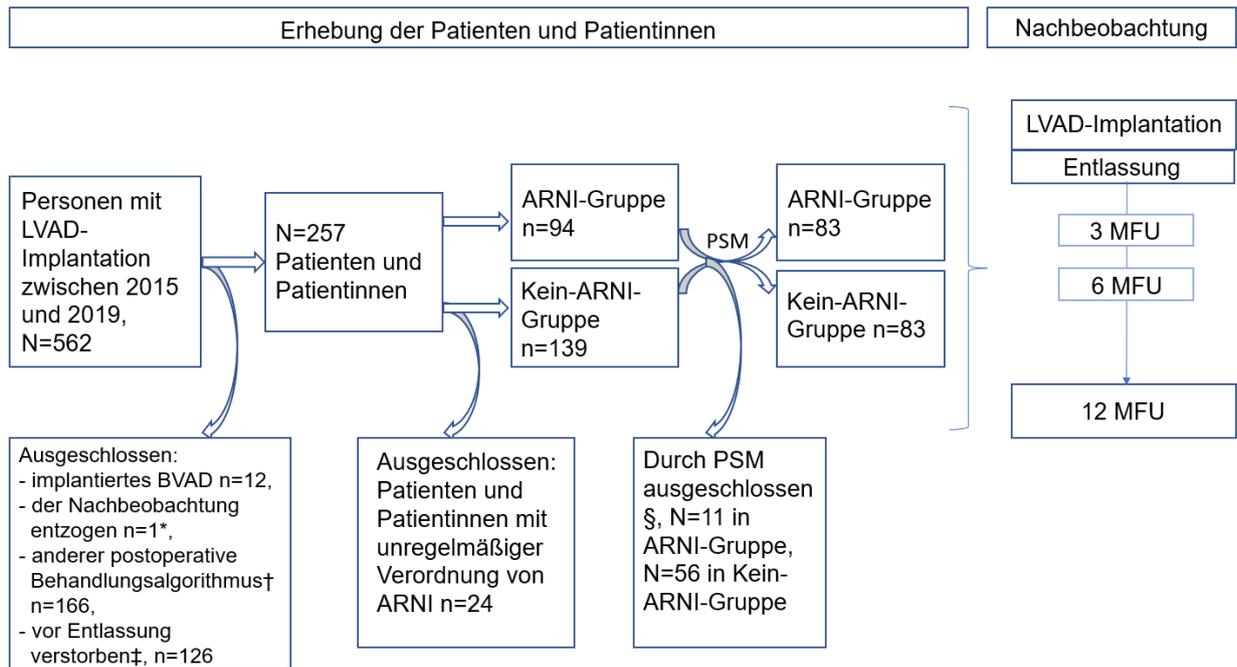


Abbildung 2: Überblick über die Rekrutierung der Patienten und Patientinnen und den Beobachtungszeitraum, ARNI: Angiotensinrezeptor-Nepriylsin-Inhibitor, BVAD: Biventrikuläres Unterstützungssystem, LVAD: Linksventrikuläres Unterstützungssystem, MFU: Nachbeobachtungszeitraum in Monaten, N: Anzahl der Patienten und Patientinnen, PSM: Propensity-Score-Matching (statistische Methode), *: Im Ausland lebende Person (Serbien), †: Postoperative Behandlung erfolgte in einem angeschlossenen Behandlungszentrum mit anderem Behandlungsalgorithmus, ‡: Alle Patienten und Patientinnen, die während der LVAD-Implantation, postoperativ auf der Intensivstation oder der Normalstation vor Entlassung verstarben, §: Patienten und Patientinnen, die durch das Propensity-Score-Matching zur Angleichung der Merkmale zwischen den Gruppen ausgeschlossen wurden (Modifiziert nach Schnettler et al.,2021: “Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾

2.3 Zentrumsinterne Behandlungsabläufe

2.3.1 Postoperativ

Patienten und Patientinnen, die ein LVAD erhielten, wurden anschließend auf die Intensivstation verlegt, wo man mit der Mobilisierung und den Schulungen durch die VAD-Medizintechnik zum Handling des LVADs begann. Auf der Normalstation wurden diese Maßnahmen weitergeführt. Parallel wurde mit der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie nach interner SOP begonnen und eine langsame Steigerung der Dosierung vollzogen (siehe Abbildung 1).

2.3.2 Verlaufsuntersuchungen

Die nach 3,6 und 12 Monaten durchgeführten zentrumsinternen Folgeuntersuchungen wurden anhand eines strukturierten Untersuchungsprotokolls durchgeführt. Erfasst wurden dabei:

Anamnese und körperliche Untersuchung insbesondere zur Symptomatik der Herzinsuffizienz, MAD, Herzfrequenz, Gewicht, Pumpenparameter, Laborparameter (Elektrolyte, Blutbild, NT-proBNP, Nierenretentionsparameter, Infektparameter), Sechsinutengehtest, Fragebogen zur Lebensqualität, Elektrokardiogramm, transthorakale Echokardiographie, aktuelle medikamentöse Therapie mit Nebenwirkungen und externe Rehospitalisierungen.

2.4 Pharmakologische Therapie

Wie in der Publikation von Schnettler et al. beschrieben, wurde nach Entwöhnung von der inotropen Therapie ein MAD von 65 bis 80mmHg als Zielbereich bei den Patienten und Patientinnen mit LVAD angestrebt, um eine optimale Funktion des LVADs mit minimiertem Risiko für Komplikationen zu erreichen.^(1, 47) Vor 2017 wurden die Patienten und Patientinnen mit LVAD medikamentös auf einen ACEI/ARB, einen BB und MRA eingestellt. Nach 2017 kam es zur obengenannten Anpassung der internen SOP auf Grund der neu empfohlenen Medikamentenklasse in der amerikanischen⁽³⁷⁾ und europäischen⁽⁴⁾ Leitlinie für Herzinsuffizienz von 2016/2017. Das genaue Vorgehen wird in Abbildung 1 gezeigt und ist in der Publikation von Schnettler et al. detailliert beschrieben.⁽¹⁾ Grundlegenden Therapieunterschied stellte die medikamentöse Therapie mit einem ARNI, anstelle eines ACEI oder ARB in der Kontrollgruppe, dar. Um das Ziel der Promotionsarbeit, die optimale medikamentöse Therapie unter LVAD zu untersuchen, eruieren zu können, erschien es uns von besonderer Bedeutung nicht nur die Gründe, die zum Absetzen oder zur Dosisreduktion der Herzinsuffizienzmedikation führten, einzubeziehen, sondern auch jene, die zum Ausbleiben der Dosissteigerung bzw. Nichtverordnung führten, zu analysieren. Diese Gründe sind wichtig, da sie im klinischen Alltag dazu führen, dass Patienten und Patientinnen, die keine vollständige Herzinsuffizienzmedikation erhalten, eine Reduzierung des zu erwartenden Therapieeffektes erfahren könnten. Dazu wurden für jeden Patienten und jede Patientin der bzw. die nicht vier ausdosierte Wirkstoffklassen erhielt, die individuellen Gründe erfasst. Die genauen Definitionen der aufgeführten Gründe sind unter Punkt 2.5 beschrieben.

2.5 Definition der Endpunkte

Als primärer Endpunkt der Studie von Schnettler et al. wurde die Mortalität (konditional, ohne initialen stationären Aufenthalt) nach 12 Monaten in den nach Propensity-Score-Matching (PSM) angepassten Kohorten verglichen.⁽¹⁾

Weitere Untersuchungen wurden hinsichtlich folgender Aspekte durchgeführt:

- Deskriptive Analyse der Studienkohorte,
- Prozentualer Anteil von Patienten und Patientinnen nach PSM, der mit den Herzinsuffizienzmedikamentenklassen im klinischen Alltag behandelt wurde,
- Deskriptive Analyse der Nebenwirkungen und der Gründe, die zu einem Absetzen der Medikation, zum Stoppen der Dosissteigerung oder zur Reduktion der Dosis führten,
- Analyse der internen und externen Rehospitalisierungen,⁽¹⁾
- Analyse erfolgter Explantation bei myokardialer Erholung

In der Studie erfasst wurden alle durch die 257 Patienten und Patientinnen erwähnten Symptome und Gründe, die zur Nichtverordnung, zum Absetzen, zum Ausbleiben der Dosissteigerung oder zur Dosisreduktion der Herzinsuffizienzmedikation führten.⁽¹⁾ Eine Bradykardie wurde durch uns definiert als Herzfrequenz von $< 60/\text{min}$. Ein erhöhter Kreatininwert wurde bei einem Anstieg über die für das entsprechende Alter und Geschlecht definierten Werte erfasst. Eine Hyperkaliämie wurde durch uns ab einem Kaliumspiegel von $\geq 4,9 \text{ mmol/L}$ und eine Hyponatriämie ab einem Natriumspiegel von $\leq 134 \text{ mmol/L}$ gewertet. Zur symptomatischen Hypotension wurden Symptome wie Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit und Sehstörungen gezählt, die bei einem MAD unter 65 mmHg auftraten.⁽¹⁾ Für die Auswertung des MAD wurde im stationären Bereich der Durchschnitt der letzten drei Messungen gebildet. Im ambulanten Bereich wurde bei einmaligem Messen der entsprechende Wert herangezogen. Gemessen wurde mit einem sensitiven Programm eines automatischen Blutdruckgeräts (Terumo Elemano), welches zur Blutdruckmessung bei Patienten und Patientinnen mit LVAD bei geringer Pulsatilität geeignet ist.⁽⁶¹⁾ Wenn dieser hierdurch nicht eruierbar war, wurde der MAD mittels Dopplermessung festgestellt.

Zur Analyse der Rehospitalisierungen wurde initial jeder stationäre Aufenthalt nach LVAD-Implantation innerhalb des letzten Follow-up (FU) erhoben. Bei Rehospitalisierungen mit zugrundeliegender Rechtsherzdekompensation mussten sich sowohl klinische als auch echokardiographische Zeichen einer Rechtsherzbelastung nachweisen lassen.

Zur Evaluierung des Weaningpotentials im betrachteten Zeitraum erhielten die Patienten und Patientinnen mit LVAD, nach definierten Kriterien in der Routineechokardiographie, eine Pumpenstopp-Echokardiographie. Hierzu wurde zunächst eine Echokardiographie unter optimierter Drehzahl durchgeführt. Anschließend wurden die Drehzahl und damit der Fluss des LVADs reduziert und die Herzfunktion analysiert. Wenn sich darunter eine stabile eigene Auswurfleistung der linken und rechten Herzkammer zeigte, wurde das LVAD testweise unter Überwachung der Vitalparameter gestoppt und eine Echokardiographie durchgeführt. Zeigte sich hier und auch im anschließenden Rechtsherzkatheter mit Pumpenstopp eine stabile Herzleistung, konnte unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten oder der Patientin eine Explantation des LVADs in Betracht gezogen werden.⁽⁵⁹⁾

2.6 Datenerhebung und Nachbeobachtungszeitraum

Die zugrundeliegenden Daten dieser Promotionsarbeit und der Publikation von Schnettler et al. wurden mit einer Datenbank von „Research Electronic Data Capture“ erhoben. Als Quelle der erhobenen Daten dienten Arztbriefe und die digitale Akte der stationären Aufenthalte. Durch die überregionale Versorgung der Patienten und Patientinnen im Behandlungszentrum sowie die benötigten sehr spezifischen Kenntnisse zur VAD-Medizintechnik zum Handling des LVAD, sind die Patienten und Patientinnen engmaschig am Zentrum angebunden, was den Vorteil bietet, dass der Datensatz sehr vollständig erhoben werden konnte. Für jeden Patienten und für jede Patientin der ARNI- und der Kontrollgruppe lagen Daten zum Überleben zum letzten FU vor.

Der Beobachtungszeitraum betrug im Schnitt 336 (± 94) Tage.⁽¹⁾ Die elektiven Folgeuntersuchungen der Studie sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Untersuchung nach ca. 12 Monaten wurde als letzte Nachuntersuchung für diese Analyse einbezogen. Kam es bei Patienten und Patientinnen zu mehrfachen Nachuntersuchungen elektiv oder durch stationäre Aufnahmen, wurde diejenige Untersuchung verwendet, die am nächsten zum Zeitpunkt 12 Monate nach Entlassungstag der initialen stationären Aufnahme lag.

2.7 Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Auswertung wurde unter Aufsicht einer Statistikerin durchgeführt und im Peer-Review-Prozess der zugrundeliegenden Publikation kontrolliert.

2.7.1 Propensity-Score-Methoden

Bei den Propensity-Score-(PS)-Methoden fließen im ersten Schritt die bekannten Patientenmerkmale, die Störgrößen darstellen und zu einer Stichprobenverzerrung führen können, in den PS ein.⁽⁶²⁾ „Der Propensity Score (PS) ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die zu prüfende Therapie erhält.“⁽⁶²⁾ Die gewählten Patientenmerkmale Alter, Geschlecht, präoperativem INTERMACS-Level, glomeruläre Filtrationsrate, links- und rechtsventrikulärer Ejektionsfraktion, postoperative Beatmungszeit, die Erkrankung an Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit⁽¹⁾ wurden herangezogen, da diese einen Einfluss auf den Erfolg einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie haben können. Die abhängige Variable im ersten Schritt, zur Schätzung des PS, stellte dabei die ARNI-Therapie dar. Die Patientenmerkmale wurden als unabhängige Variablen definiert.

Für jeden Patienten und jede Patientin wurden an Hand der Patientenmerkmale durch logistische Regression⁽¹⁾ die PSs geschätzt. Auf Grundlage der in 4.3 beschriebenen Stärken der Methode wurde anschließend das PSM durchgeführt.

2.7.1.1 Propensity-Score-Matching

In der Publikation von Schnettler et al. wurden 139 Patienten und Patientinnen in die kein ARNI-Gruppe einbezogen. In der ARNI-Gruppe waren es 94 Patienten und Patientinnen.⁽¹⁾ Im 1:1 PSM wurde jedem Patienten und jeder Patientin der ARNI-Gruppe ein*e Patient*in der Kein-ARNI-Gruppe mit gleichem oder ähnlichem PS zugeteilt, das Matching durchgeführt. Die akzeptierte Abweichung, die zwischen den PSs möglich war, wurde mit einer Caliper-Weite von 0.2 Standardabweichungen⁽¹⁾ des logit-transformierten PSs definiert. Ein*e Patient*in mit einem PS von bspw. 0,6, welcher anhand der Patientenmerkmale einer Wahrscheinlichkeit von 60% entspricht der ARNI-Gruppe zugeteilt zu werden, wurde einem Patienten oder einer Patientin aus der Kontrollgruppe mit einem gleichen bzw. innerhalb obengenannter Grenze ähnlichen PS zugeordnet. Patienten und Patientinnen, denen kein*e Matching-Partner*in zugeteilt werden konnten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. 11 und 56 Patienten und Patientinnen mussten aus der ARNI- und aus der Kein-ARNI-Gruppe ausgeschlossen werden (siehe Abbildung 2).⁽¹⁾

Nach Matching wurden in jeder Gruppe 83 Patienten und Patientinnen mit in Summe gleichen bzw. ähnlichen PSs verglichen, was zu einer Angleichung der Patientengruppen führte. Die Balanciertheit zwischen den Gruppen wurde mittels standardisierter Mittelwertdifferenz (SMD), welche eine dimensionslose Größe darstellt und zum Vergleich von Ergebnissen

unterschiedlicher Skalenniveaus geeignet ist,⁽⁶³⁾ überprüft.⁽¹⁾ Als allgemein anerkannte Grenze des SMDs gilt der Wert von $< 0,1$, bei dem man von einem vernachlässigbaren Unterschied der Merkmale zwischen den Gruppen ausgehen kann.⁽⁶⁴⁾ Vor dem PSM lag der SMD zwischen den Patientengruppen der Merkmale präoperativem INTERMACS-Level, glomeruläre Filtrationsrate, rechtsventrikulärer Ejektionsfraktion und postoperativer Beatmungszeit bei über $0,1$. Nach dem PSM lag der SMD für alle Merkmale bei $< 0,1$, was die Balanciertheit der Merkmale demonstriert. Die angeglichenen Merkmale der Patienten und Patientinnen sind in Tabelle 2 vor und nach dem PSM dargestellt. Wie in der Publikation von Schnettler et al. beschrieben, waren Body mass index und LVAD-Typ zwischen den gematchten Gruppen nicht signifikant unterschiedlich und wurden nicht in die Analyse einbezogen.⁽¹⁾

2.7.2 Primärer Endpunkt

Die Berechnung des primären Endpunkts in der Publikation von Schnettler et al. nach Angleichung durch das PSM, wurde mit einer stratifizierten Cox-Regression durchgeführt. Das Überleben in beiden Gruppen wurde in einer Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 3) mit 95% Konfidenzintervall (KI) dargestellt.⁽¹⁾

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Merkmalsanalyse der Studienkohorte

In der publizierten Beobachtungsstudie wurden 257 Erwachsene betrachtet. 221 (85,99%) Patienten dieser Gruppe waren männlich, das durchschnittliche Alter betrug 55,32 Jahre (\pm Standardabweichung (SD) 11,33).⁽¹⁾ Als zu Grunde liegende Herzerkrankung war bei 127 Patienten und Patientinnen (49,40%) eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert.⁽¹⁾

An einer dilatativen Kardiomyopathie litten 123 Patienten und Patientinnen (47,86%). Diese hatte bei 64 Patienten und Patientinnen (51,20%) eine idiopathische Genese. Nach einer Myokarditis wurde bei 40 Patienten und Patientinnen (32,00%) eine dilatative Kardiomyopathie diagnostiziert. Bei 11 Patienten und Patientinnen (8,80%) wurde die dilatative Kardiomyopathie durch eine Noxe ausgelöst, wie beispielsweise nach Drogenabusus oder Chemotherapie. Bei fünf Patienten und Patientinnen (4,00%) war eine erbliche Genese der dilatativen Kardiomyopathie ursächlich. Zwei Patientinnen (1,60%) entwickelten eine peripartale dilatative Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz und bei einem Patienten (0,80%) war ein anderer Grund ursächlich für die dilatative Kardiomyopathie.⁽¹⁾

Unter einer hypertrophen Kardiomyopathie litten vier Patienten und Patientinnen (1,56%). Drei Patienten und Patientinnen (1,20%) entwickelten die Herzinsuffizienz auf Grundlage einer Herzklappenerkrankung.⁽¹⁾

Zum Zeitpunkt der Implantation wiesen nach Einteilung von INTERMACS 52 (20,20%) und 69 (26,80%) Patienten und Patientinnen das Level I und II auf. 71 (27,60%) Patienten und Patientinnen waren unter einer inotropen Therapie hämodynamisch stabil (INTERMACS-Level III). Bei 61 (23,70 %) sowie drei (1,20%) Patienten und Patientinnen erfolgte die Zuordnung zum INTERMACS-Level IV und V. Ein/e Patient*in (0,40%) wurde dem Level VI bis VII zugeordnet.⁽¹⁾

156 Patienten und Patientinnen (61%) erhielten ein HeartWare (HVAD) mit einer durchschnittlichen Drehzahl von 2703,21 (\pm SD 158,79) und einem Fluss von 4,91 (\pm SD 0,86) Litern pro Minute zum Zeitpunkt der Entlassung. 101 Patienten und Patientinnen (39%) erhielten ein HeartMate III mit einer durchschnittlichen Drehzahl von 5589,60 (\pm SD 295,41) und einem Fluss von 4,56 (\pm SD 0,61) pro Minute. Die Unterschiede der Parameter der Drehzahl und des Flusses des LVADs waren statistisch zwischen der ARNI- und der Kein-ARNI-Gruppe nicht signifikant.⁽¹⁾

73,93% (n = 190) der Patienten und Patientinnen erhielten das LVAD als sogenannte „Destination-Therapie“ ohne geplante Listung zur Herztransplantation, dies waren 56 Patienten und Patientinnen in der ARNI-Gruppe und 61 in der Kein-ARNI-Gruppe. 73 Patienten und Patientinnen dieser Gruppe wurden nach Matching nicht betrachtet.⁽¹⁾

26,07% (n= 67) der Patienten und Patientinnen wurde das LVAD als Überbrückungstherapie auf der Warteliste bis zu einer Herztransplantation implantiert. Davon waren 27 Patienten und Patientinnen in der ARNI-Gruppe und 22 Patienten und Patientinnen in der Kein-ARNI-Gruppe. 18 Personen wurden durch das Matching aus der Betrachtung ausgeschlossen.⁽¹⁾

Das Ergebnis der Angleichung der ausgewählten Merkmale in der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit und ohne ARNI vor und nach dem PSM ist in Tabelle 2 dargestellt.⁽¹⁾

Tabelle 2: Merkmale der Patienten und Patientinnen vor und nach Propensity-Score-Matching (Modifiziert nach Schnettler et al.,2021 “Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾

Merkmale	Kein- ARNI* - Gruppe vor PSM†	ARNI* - Gruppe vor PSM†	SMD‡ vor PSM†	Kein-ARNI* - Gruppe nach PSM†	ARNI* - Gruppe nach PSM†	SMD‡ nach PSM†
N§	139	94		83	83	
Männliches Geschlecht (%)	122 (87,80)	81 (86,20)	0,048	73 (88,00)	73 (88,00)	<0,001
Durchschnittliches Alter (SD)	54,83 (10,97)	54,81 (11,64)	0,002	55,82 (9,59)	55,19 (11,55)	0,059
Koronare Herzkrankheit (%)	70 (50,40)	43 (45,70)	0,092	39 (47,00)	38 (45,80)	0,024
INTERMACS#- Level (%)			0,256			0,042
1	33 (23,70)	13 (13,80)		10 (12,00)	9 (10,80)	
2	35 (25,20)	27 (28,70)		24 (28,90)	25 (30,10)	
3	71 (51,10)	54 (57,40)		49 (59,00)	49 (59,00)	
Diabetes mellitus (%)	44 (31,70)	26 (27,70)	0,088	24 (28,90)	26 (31,30)	0,053
Beatmungszeit (Median [IQA**])	66,00 [28,00, 163,50]	29,50 [12,50, 65,50]	0,206	42,00 [23,50, 112,50]	29,00 [11,50, 63,00]	0,083
Glomeruläre Filtrationsrate (Median [IQA**])	51,59 [33,81, 74,36]	56,25 [43,64, 72,98]	0,133	51,20 [34,02, 74,45]	54,60 [43,59, 67,77]	0,067
Durchschnittliche linksventrikuläre	18,87 (6,13)	18,82 (6,22)	0,009	19,24 (6,07)	18,96 (5,74)	0,047

Ejektionsfraktion (SDI)						
Durchschnittliche rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (SDI)	40,68 (10,82)	44,84 (9,81)	0,403	44,33 (8,99)	44,41 (9,73)	0,009

* Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor, † Propensity-Score-Matching, ‡ Standardisierte Mittelwertdifferenz, § Anzahl der Patienten und Patientinnen, || Standardabweichung, # Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, ** Interquartilabstand

Wie in der Publikation beschrieben lag die mediane Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation postoperativ in der Gesamtkohorte bei elf Tagen (Interquartilabstand (IQA) 6,00 bis 18,50) und bei 38 Stunden Beatmungszeit (IQA 22,00 bis 116,50). Im Durchschnitt wurden die Patienten und Patientinnen nach 49 (\pm SD 30) Tagen nach Operation aus dem Behandlungszentrum entlassen.⁽¹⁾

3.2 Klinische Anwendbarkeit der medikamentösen Therapie

Zum Zeitpunkt der Entlassung lag der Anteil von Patienten und Patientinnen in der Gesamtkohorte mit verordnetem BB bei 56%, mit einem angiotensinhemmenden Medikament bei 84% (ACEI (27%) /ARNI (39%) /ARB (18%)) und mit MRA bei 84%. Nach Einführung des internen Therapieschemas wurden 58 % der Patienten und Patientinnen bei Entlassung und 56% beim 12 Month follow-up (MFU) mit einem ARNI behandelt.

Nach 12 Monaten erhielten in der Gesamtkohorte (257 Patienten und Patientinnen mit LVAD) 85% einen BB, 90% ein angiotensinhemmendes Medikament (ACEI (30%) /ARNI (37%) /ARB (23%)) und 80% einen MRA.

Im Folgenden wird die von Schnettler et al. publizierte verordnete medikamentöse Therapie in den Gruppen nach dem PSM dargestellt (siehe Tabelle 3). Behandlungsgrundlage bildet der in Abbildung 1 dargestellte interne Algorithmus nach Inotropikerentwöhnung der Indexhospitalisierung.⁽¹⁾

Tabelle 3: Verschriebene Herzinsuffizienzmedikation bei Entlassung und nach 12 Monaten Beobachtung nach Propensity-Score-Matching (n=166) (Modifiziert aus Schnettler et al.,2021

“Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“⁽¹⁾

Medikation	ARNI*-Gruppe N† = 83		Kein-ARNI*-Gruppe N† = 83	
Herzinsuffizienz-medikation	N† bei Entlassung/ 12 MFU‡	Durchschnitt der maximalen Dosis pro Tag in % (±SD§) bei Entlassung/ 12 MFU‡	N† bei Entlassung/ 12 MFU‡	Durchschnitt der maximalen Dosis pro Tag in % (±SD§) bei Entlassung/ 12 MFU‡
Betablocker	51/75	40 (24,86)/63 (42,73)	46/67	37 (20,44)/58 (41,34)
ACE-Hemmer	-/1	-/100 (0,00)	39/39	51 (31,24)/72 (32,64)
Angiotensin-rezeptor-antagonisten	2/1	63 (37,50)/ 25 (0,00)	25/31	40 (26,93)/60 (47,96)
ARNI*	76/79	40 (43,84)/51 (51,17)	-/-	-/-
Aldosteron-antagonisten	76/69	63 (28,80)/69 (26,16)	64/68	69 (30,21)/ 64 (25,16)
Weitere Medikation	N† bei Entlassung/ 12 MFU‡	Durchschnittliche Dosis in mg (±SD§) bei Entlassung/ 12 MFU‡	N† bei Entlassung/ 12 MFU‡	Durchschnittliche Dosis in mg (±SD§) bei Entlassung/ 12 MFU‡
Kalzium-antagonisten				
Amlodipin	-/3	-/8 (2,89)	8/9	7 (3,12)/9 (2,21)
Lercandipin	8/5	14 (5,83)/15(7,07)	3/4	13 (6,43)/10 (0)
Diuretika				
Torasemid	57/ 62	12 (15,36)/13 (13,41)	54/53	14 (16,39)/18 (24,11)
Furosemid	4/1	58 (51,88)/60 (0)	6/2	98 (99,68)/120 (28,28)
Hydrochloro-thiazid	1/-	13 (0)/-	2/-	13 (0)/-

Xipamid	4/-	11 (6,29)/-	3/2	23 (15,28)/8 (3,54)
Sildenafil	22/2	56 (18,65)/39 (1,77)	41/7	64 (17,80)/64 (15,27)
Amiodaron	25/23	200 (0)/196 (20,85)	27/20	244 (169,46)/195 (22,36)

* Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor, † Anzahl der Patienten und Patientinnen, ‡ Nachbeobachtungszeit in Monaten, § Standardabweichung

3.3 Sicherheit der Herzinsuffizienzmedikation

Unter der Therapie nach dem zentrumsinternen Behandlungsalgorithmus (siehe Abbildung 1) der 257 Patienten und Patientinnen mit LVAD traten wie publiziert keine schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen auf. Im Folgenden werden die beobachteten Nebenwirkungen aller Patienten und Patientinnen und Gründe, die zu einem Absetzen der Medikation, zum Stoppen der Dosissteigerung und zur Reduktion der Dosis führten, dargestellt (siehe Tabelle 4). Die häufigste beobachtete Nebenwirkung der Wirkstoffklassen ARNI und BB war die Hypotonie, bei MRA der asymptotische Kreatininanstieg.⁽¹⁾

Tabelle 4: Gründe für die Nichtverordnung, das Absetzen, das Ausbleiben einer Dosissteigerung oder die Dosisreduktion der Herzinsuffizienzmedikation in der Gesamtkohorte (n=257), (Modifiziert aus Schnettler et al.,2021 “Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾

Grund	N* bei Entlassung/ bei 12 MFU† (%) von n*= 257)				
Betablocker		ACE-Hemmer	Angiotensin- Rezeptor- blocker	Angiotensin- rezeptor- Neprilysin- Inhibitor	Mineral- kortikoid- Rezeptor- antagonist
A/symptomatische Hypotonie	44 (17,12)/ 40 (15,56)	16 (6,23)/ 23 (8,95)	15 (5,84)/ 26 (10,12)	26 (10,12)/ 52 (20,23)	20 (7,78)/ 34 (13,23)

Erhöhtes Kreatinin‡		7 (2,72)/ 21 (8,17)	6 (2,34)/ 17 (6,62)	10 (3,89)/ 17 (6,62)	11 (4,28)/ 59 (23,00)
Hyponatriämie		13 (5,06)/ 14 (5,45)	11 (4,28)/ 6 (2,33)	12 (4,67)/ 8 (3,11)	15 (5,84)/ 23 (8,95)
Hyperkaliämie		9 (3,50)/ 11 (4,28)	8 (3,11)/ 4 (1,56)	8 (3,11)/ 5 (1,95)	10 (3,89)/ 29 (11,28)
Allergie/ Unverträglichkeit	2 (0,78)/ -	1 (0,39)/ 1 (0,39)	-	1 (0,39)/ 8 (3,11)	-
Andere Nebenwirkungen	14 (5,45)/ 16 (6,23) (Bradykardie) 1 (0,39)/ 1 (0,39) (atrioventrikulärer Block II°) -/2 (0,78) (Erektile Dysfunktion)	1 (0,39)/ 3 (1,17) (Reizhusten)	-	-/3 (1,17) (Gastrointestinale Probleme)	1 (0,39) (Exsikkose)/ 1 (0,39) (Polyurie) -/3 (1,17) (Gynäkomastie)
Andere Gründe§	56 (21,79)/ 19 (7,39)	7 (2,72)/ 10 (3,89)	8 (3,11)/ 5 (1,95)	38 (14,79)/ 28 (10,90)	4 (1,56)/ 15 (5,84)
Grund war nicht eruierbar	-/8 (3,11)	-/1 (0,39)	-/1 (0,39)	-/3 (1,17)	-/3 (1,17)

*N: Anzahl der Patienten und Patientinnen, † MFU: Nachbeobachtungszeit in Monaten,

‡Anstieg des Kreatininwerts auf das 1.5-fache innerhalb von 7 Tagen oder 0.3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden, § Palliativsituation, Multiorganversagen, ambulante Planung der Herzinsuffizienzmedikamenteneinstellung

3.4 Outcome

3.4.1 Rehospitalisierungen

Wir konnten publizieren, dass von der Gesamtkohorte (n=257) 172 (67%) Patienten und Patientinnen im Beobachtungszeitraum stationär aufgenommen wurden. Im Durchschnitt wurde jeder/e Patient*in für 23 Tage stationär behandelt. Bei dieser Betrachtung wurden auch geplante stationäre Aufnahmen einbezogen. Notfallmäßig wurden sieben Prozent der Patienten und Patientinnen auf Grund von ventrikulären Tachykardien oder einer Schockabgabe des implantierbaren Cardioverter- Defibrillators (ICD) einmalig und zwei Prozent zweimalig stationär aufgenommen. Ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle waren bei vier Prozent der Patienten und Patientinnen der Grund für die Rehospitalisierung.⁽¹⁾

Eine Rechtsherzdekompensation führte bei drei Prozent der Patienten und Patientinnen zu einer einmaligen stationären Behandlung. Kardiale Dekompensation war bei drei Prozent einmalig und bei einem Prozent der Patienten und Patientinnen zweimalig der Grund für eine Einweisung. Rehospitalisierungen aufgrund von Blutdruckentgleisung wurden bei einem Prozent einmalig und bei 0,4 % zweimalig registriert. Elf Prozent der Patienten und Patientinnen mussten sich drei oder mehr Rehospitalisierungen unterziehen.⁽¹⁾

Infektionen und Sepsis führten zu 54 Rehospitalisierungen. Stationäre Aufnahmen wegen einer entgleisten „International Normalized Ratio“ (INR) wurden 44-mal und wegen einer Aortenklappeninsuffizienz dreimal beobachtet. Rehospitalisierungen wegen LVAD-assoziierten Komplikationen erfolgten neunmal auf Grund einer niedrigen Flussgeschwindigkeit des LVADs, achtmal wegen einer Pumpenthrombose und einmal wegen einer Torquierung des Ausflussgrafts des LVADs.⁽¹⁾

Kein/e Patient*in wurde wie publiziert wegen Nebenwirkungen, die auf die Herzinsuffizienzmedikation zurückzuführen waren, rehospitalisiert.⁽¹⁾ Bei einem Patienten kam es nach Absetzen vom ARNI in einem externen Behandlungszentrum zu einer kardialen Dekompensation. Der Patient konnte nach Optimierung der Herzinsuffizienztherapie und der Wiederaufnahme vom ARNI in die Herzinsuffizienztherapie in stabilem Zustand entlassen werden.

Die Analyse der Daten in der publizierten Beobachtungsstudie zu Rehospitalisierungsraten nach PSM ergab im Gruppenvergleich mit je 83 Patienten und Patientinnen keine signifikante

Senkung der Rehospitalisierungsrate in Bezug auf Rechtsherzdekompensation, ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, ventrikuläre Tachykardien in der ARNI-Gruppe. Die mediane Dauer der Rehospitalisierungen aller je 83 Patienten und Patientinnen nach PSM lag bei 4,5 (IQA 0,00 bis 24,00) Tagen in der ARNI-Gruppe und 8 (IQA 0,00 bis 26,50) Tagen in der Kein-ARNI-Gruppe. In der ARNI-Gruppe kam es im beobachteten Zeitraum zu Rehospitalisierungen wegen Rechtsherzinsuffizienz (zwei Patienten und Patientinnen), wegen eines ischämischen Schlaganfalls (zwei Patienten und Patientinnen), wegen ventrikulären Tachykardien und ICD Schocks (acht Patienten und Patientinnen). Keine Person in der ARNI-Gruppe erlitt einen hämorrhagischen Schlaganfall. In der Kein-ARNI-Gruppe traten bei zwei Personen eine Rechtsherzinsuffizienz, bei einer Person ein ischämischer Schlaganfall, bei zwei Personen ein hämorrhagischer Schlaganfall und bei drei Personen eine ventrikuläre Tachykardie und/oder ein ICD Schock auf.⁽¹⁾

3.4.2 Weaning

Im betrachteten Zeitraum konnte bei vier Patienten und Patientinnen der Gesamtkohorte eine elektive Explantation des LVADs bei Erholung der eigenen Herzfunktion nach durchschnittlich 304 Tagen vorgenommen werden. Nach Durchführung des PSM wurde in der Kein-ARNI-Gruppe eine Person vom LVAD entwöhnt. In der ARNI-Gruppe gab es keine LVAD-Explantation.

3.4.3 Mortalität

In der Studie von Schnettler et al. verstarben im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 336 Tagen 18 der 257 Patienten und Patientinnen der Gesamtkohorte, die nach LVAD-Implantation von der Normalstation entlassen wurden. Die eruierten Todesursachen waren bei fünf Verstorbenen ein hämorrhagischer Schlaganfall, bei fünf Behandelten eine Sepsis, bei einem Patienten bestand der Verdacht eines ischämischen Schlaganfalls nach Pumpenthrombose, bei einem Patienten ein cerebrales Multiinfarktsyndrom nach Thromboembolien aus einem Thrombus der Aorta ascendens und bei einem Patienten eine Milzruptur mit hämorrhagischem Schock. Die Todesursache von fünf Verstorbenen konnte nicht eruiert werden.⁽¹⁾

Nach dem PSM lag die Überlebensrate der 83 Patienten und Patientinnen je Gruppe in der ARNI-Gruppe bei 97% (95% KI: 94 – 100%) verglichen zu jener in der Kein-ARNI-Gruppe mit 88% (95% KI: 80 – 96; p=0.06), dargestellt in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 3.⁽¹⁾

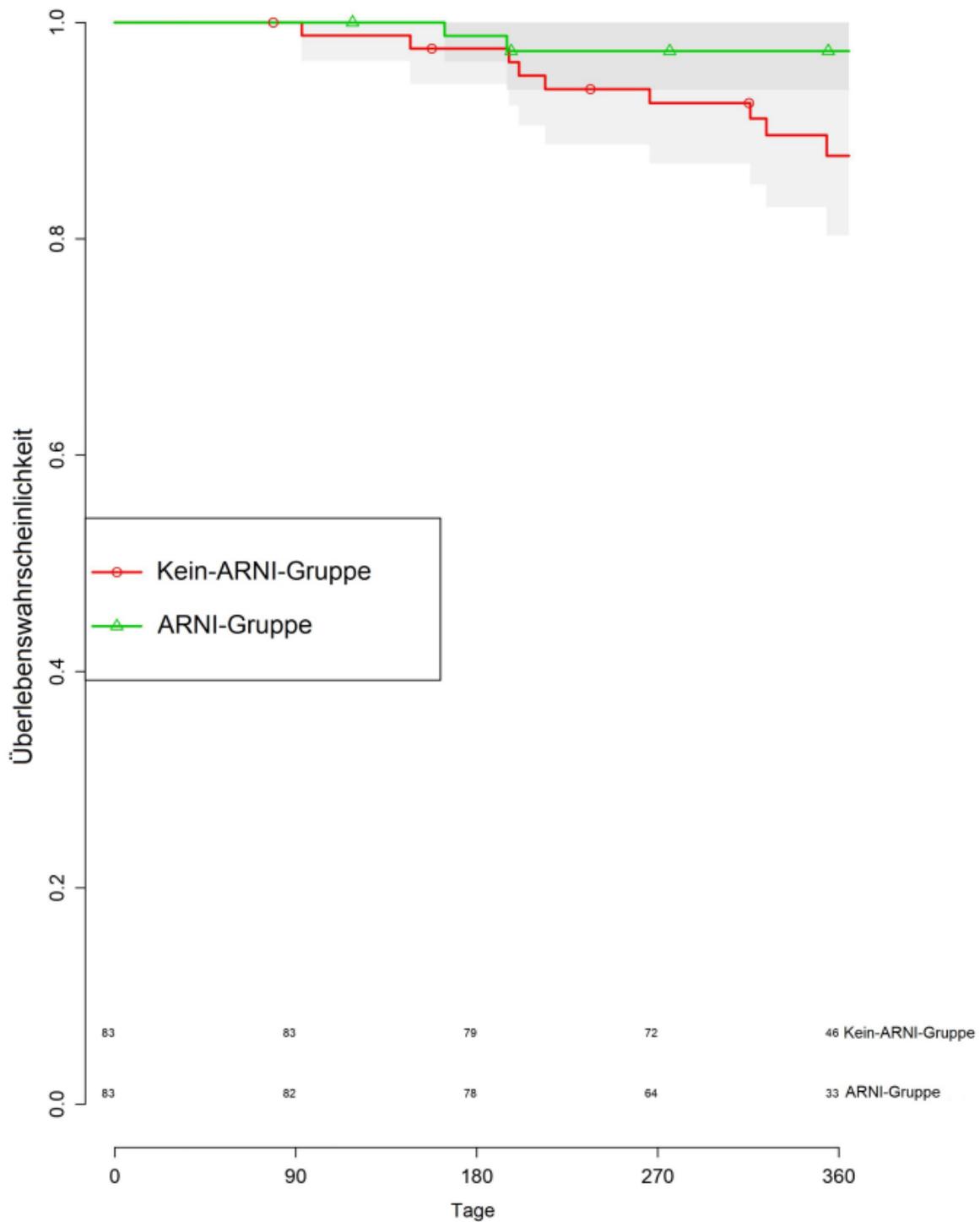


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach Propensity-Score-Matching in den Gruppen der Patienten und Patientinnen mit und ohne Angiotensinrezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) (Modifiziert nach Schnettler et al.,2021: “Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“)⁽¹⁾

Nach Schnettler et al. verstarben elf der 166 Patienten und Patientinnen nach PSM im betrachteten Zeitraum nach durchschnittlich 225 (+-77) Tagen. In der Kein-ARNI-Gruppe verstarben insgesamt 9 Menschen. Drei Behandelte (4%) erlitten einen hämorrhagischen Schlaganfall, zwei (2%) verstarben an einer Sepsis und ein Patient (1%) erlag einem hämorrhagischen Schock nach spontaner Milzruptur. Eine weitere Person verstarb mit Verdacht auf ischämischen Schlaganfall nach einer Pumpenthrombose. Die Todesursache zweier Patienten und Patientinnen konnte nicht eruiert werden. In der ARNI-Gruppe kam es im gleichen Zeitraum zu zwei Todesfällen auf Grund eines hämorrhagischen Schlaganfalls und einer Sepsis. Betrachtet man unter den verstorbenen Personen diejenigen mit einer dilatativen Kardiomyopathie, so ergab/en sich in der ARNI-Gruppe kein Todesfall und in der Kein-ARNI-Gruppe sechs Todesfälle im betrachteten Nachbeobachtungszeitraum.⁽¹⁾

4 Diskussion

4.1 Ziele der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war es, die klinische Anwendbarkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie nach Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2016 bei Patienten und Patientinnen mit LVAD zu untersuchen und mögliche Auswirkungen hinsichtlich Rehospitalisierungsraten, Weaningpotential und Überlebensraten zu beobachten sowie hierdurch zu einer Optimierung der medikamentösen Therapie beizutragen.

Im Rahmen dessen wurde in der Publikation von Schnettler et al. der Einfluss einer ARNI-Therapie bei LVAD-Patienten und -Patientinnen mit der Therapie eines ACEI/ARB verglichen.⁽¹⁾

4.2 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Klinische Anwendbarkeit der medikamentösen Therapie

In der beobachteten Gesamtkohorte (n=257) konnte ein großer Anteil von Patienten und Patientinnen mit LVAD bei Entlassung und 12 MFU mit einem BB (56%/85%), einem angiotensinhemmenden Medikament (84%/90%, ACEI:27%/30%, ARNI:39%/37%, ARB:18%/23%) und einem MRA (84%/80%) behandelt werden. Im Vergleich lag der Anteil der Patienten und Patientinnen in einer Studie von Khazanie et al. nach drei Monaten mit

Betablockertherapie im Durchschnitt bei 68%, der ACEI/ARB bei 50% und der MRA bei 33%⁽⁶⁵⁾ deutlich unter den beobachteten Verordnungen. Als Ursache für den geringen Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer vollständigen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie wird von den Autoren Khazanie et al. die Unsicherheit in der klinischen Praxis hinsichtlich des Nutzens der Herzinsuffizienzmedikation nach LVAD-Implantation vermutet, der in der Zwischenzeit jedoch durch eine zunehmende Evidenz belegt wurde.^(49, 50, 56, 57, 65)

4.2.2 Sicherheit der Herzinsuffizienzmedikation

Bei der Anwendung von ARNI kombiniert mit BB und MRA zeigten sich bei den untersuchten Patienten und Patientinnen mit LVAD (n=257) keine schwerwiegenden oder lebensgefährlichen Nebenwirkungen. In dieser Studie wurden die Gründe betrachtet, die zum Stoppen der Dosissteigerung bis zur Maximaldosis, zur Reduktion der Dosierung oder zum Absetzen der Herzinsuffizienzmedikation führten. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren eine Hypotonie mit MAD unter 65 mmHg und durch die Patienten und Patientinnen beschriebene Hypotonie assoziierten Symptome, wie Schwindel, Müdigkeit oder Übelkeit. Diese Beobachtungen decken sich mit den Erkenntnissen von multiplen Studien, bei denen ebenfalls eine sichere Anwendung mit einer suffizienten Blutdruckeinstellung unter ARNI bei Patienten und Patientinnen mit LVAD gesehen wurde.⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾

4.2.3 Mögliche Effekte einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie

Die Anwendung einer Herzinsuffizienzmedikation ohne ARNI bei Patienten und Patientinnen mit LVAD zeigte eine signifikante Verbesserung der Linksherzfunktion, der Herzmuskelstruktur, der körperlichen Belastbarkeit, der Lebensqualität und der Mortalität im Vergleich zur Gruppe der Patienten und Patientinnen, die diese nicht erhielten.^(49, 50, 56, 57) In der PARADIGM-HF Studie konnte eine Überlegenheit von ARNI gegenüber einem ACEI bei Patienten und Patientinnen mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion hinsichtlich der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen gezeigt werden.⁽¹⁸⁾ Ob der Ersatz von ACEI durch ARNI bei Patienten und Patientinnen mit LVAD zu einer signifikanten Verbesserung der Herzfunktion und einem längeren Überleben führt, wurde bisher nicht ausreichend untersucht.

Vorrangige Ziele der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie stellen
- kardiales „Reverse Remodeling“⁽⁶⁰⁾

- eine optimale Blutdruckeinstellung zur Nachlastsenkung und zur Senkung von Komplikationen wie Schlaganfälle (unter Punkt 4.2.3.1.2 genauer erläutert) und Pumpenthrombosen^(44, 53-55)
 - Verbesserung extrakardialer Parameter wie Nierenfunktion, körperliche Leistungsfähigkeit, Frailty und Lebensqualität^(49, 50, 70)
- dar.

Der pathophysiologisch zugrundeliegende Prozess, der eine verbesserte Herzstruktur und Funktion erklären könnte, wird als „Reverse Remodeling“ bezeichnet. Dabei handelt es sich um die Umkehrung des pathologischen Prozesses des „Remodelings“, bei dem es zum reaktiven Gewebeumbau nach erhöhter Belastung oder Schädigung des Myokards kommt. Dies führt zur Fibrosierung, Dilatation und/oder Hypertrophie der Herzmuskulatur bei der Entstehung der Herzinsuffizienz.⁽⁷¹⁾ Bei diesem Prozess spielen die neurohormonale Stimulation durch das RAA-System, das sympatho-adrenerge System und natriuretische Peptide eine entscheidende Rolle. In der Theorie könnten Medikamente bei Patienten und Patientinnen mit LVAD, die auf diese Systeme Einfluss nehmen, den Prozess des kardialen „Reverse Remodeling“ zusätzlich zur mechanischen Entlastung durch das LVAD, unterstützen.⁽⁶⁰⁾

Nach Implantation eines LVADs ist der linke Ventrikel mechanisch entlastet und es kommt zu einer Abnahme der Sympathikus-Aktivierung sowie der Aktivierung des RAAS-Systems,⁽⁷²⁾ den Angriffspunkten von BB, ACEI, ARB und MRA.^(11, 13) Im Unterschied dazu wirkt Sacubitril über die Hemmung von Neprilysin, welches natriuretische Peptide abbaut und zu einer Erhöhung von ANP, BNP und CNP führt,⁽¹⁷⁾ weshalb Sacubitril in der Theorie eine übergeordnete Rolle zugeschrieben werden könnte. Diese Theorie wird durch die Studie von Goldberg et al. gestützt, in der LVAD-Patienten und -Patientinnen drei Monate nach Initiierung der ARNI-Therapie eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse und des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers ohne signifikante Veränderung des MADs erfuhren, nachdem sie über ein Jahr LVAD unterstützt waren.⁽⁶⁹⁾

4.2.3.1 Rehospitalisierungen

4.2.3.1.1 Rechtsherzinsuffizienz

Einen möglichen Einfluss könnte die Herzinsuffizienzmedikation auf die Rechtsherzfunktion bei Patienten und Patientinnen mit LVAD haben. Nach der Implantation eines LVADs kommt es bei 35% postoperativ und in 11% im Verlauf zu einer Rechtsherzinsuffizienz, was durch die höhere Vorlast des rechten Ventrikels nach LVAD zu erklären ist.^(73, 74) Catino et al. untersuchten diesen

Sachverhalt und kamen zu dem Ergebnis, dass die Gruppe ohne Herzinsuffizienzmedikation numerisch ein häufigeres Auftreten von Rechtsherzinsuffizienz aufwies, ohne dass der Unterschied jedoch signifikant war.⁽⁴⁹⁾ Im Tiermodell konnte die Hypothese von Clements et al, dass es durch die Behandlung mit einem ARNI bei pulmonaler Hypertonie zu einem Anstieg der natriuretischen Peptide sowie zu einer RAAS-Blockade und damit einhergehend zu einer pulmonalen Vasodilatation und einer Nachlastsenkung des rechten Ventrikels kommt, gestützt werden. Unter der ARNI-Therapie kam es zu einer signifikanten Reduktion des rechtsventrikulären Drucks, der Hypertrophie und des Kollagengehalts sowie zu einem Anstieg der natriuretischen Peptide und cGMP in der Lunge.⁽⁷⁵⁾ Patienten und Patientinnen mit chronischer Herzinsuffizienz zeigten unter ARNI-Therapie eine signifikante Verbesserung der Rechtsherzfunktion.⁽⁷⁶⁾ Kontrameinungen argumentieren, dass es durch die Senkung der Nachlast des linken Ventrikels zu vermehrtem venösen Rückstrom und damit zu einer zusätzlichen Volumenbelastung des vulnerablen rechten Ventrikels kommt.⁽⁷⁷⁾ Möglicherweise wiegen sich die Belastung des rechten Ventrikels und die positiven Effekte des reverse Remodelings partiell auf. In unserer Kohorte war das Vorkommen von Rechtsherzinsuffizienz in den Studiengruppen zu gering, um Aussagen dazu treffen zu können. Die hämodynamischen Effekte auf den rechten Ventrikel von ARNI bei Patienten und Patientinnen mit LVAD sollten Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

4.2.3.1.2 Ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle

Zu den häufigen Komplikationen unter einer LVAD-Therapie gehören die ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfälle, deren Risiko maßgeblich durch eine suffiziente INR-Einstellung und den Blutdruck beeinflusst wird.⁽⁴⁴⁾ Die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie könnte in der Theorie durch eine Optimierung des Blutdrucks zu einer Reduktion von Schlaganfällen bei Patienten und Patientinnen mit LVAD führen. In der Studie von Catino et al. zeigte sich in der LVAD-Gruppe ohne Herzinsuffizienzmedikation eine höhere Anzahl von neurologischen Ereignissen verglichen mit der Gruppe, die eine Herzinsuffizienzmedikation erhielt (ohne ARNI). Jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant.⁽⁴⁹⁾ Nicolsen et al. untersuchten eine kleine LVAD-Gruppe (N=26). Bei der Studiengruppe mit der standardantihypertensiven Therapie erlitten 46% einen Schlaganfall. In der LVAD-Gruppe mit ARNI kam es zu keinem Ereignis dieser Art.⁽⁶⁸⁾ Auf Grund der fehlenden Randomisierung und der geringen Anzahlen an Patienten und Patientinnen lassen sich von uns jedoch keine kausalen Zusammenhänge herstellen.

4.2.3.2 Herzinsuffizienzmedikation und die Rolle des Weaningpotentials

Kommt es unter der LVAD-Therapie zu einer stabilen Erholung der eigenen Herzfunktion, kann das LVAD explantiert werden, was durch das Wegfallen von LVAD- und transplantationsassoziierten Komplikationen ein wichtiges Behandlungsziel darstellen kann.⁽⁵⁹⁾ Ob eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie bei Patienten und Patientinnen mit LVAD zu einer Steigerung des Weaningpotentials führen kann, ist unklar. In Studien von Birks et al. kam es bei 60 – 73% der Patienten und Patientinnen zu einer Erholung der eigenen Herzfunktion unter intensiver Herzinsuffizienzmedikation (ohne ARNI).^(51, 52) Diese Ergebnisse konnten von anderen Forschungsgruppen nicht reproduziert werden. Eine Metaanalyse ergab, dass die Weaningraten in den meisten Behandlungszentren bei nur ca. 1% liegen, was an fehlenden Screening-Untersuchungen zur Erholung der Herzfunktion liegen kann.⁽⁷⁸⁾ Unter regelmäßig durchgeführten Screeninguntersuchungen kommt es bei über 3% der Patienten und Patientinnen (14 von 424) unter der LVAD-Therapie zu einer Erholung des Herzens mit der Folge einer Explantation des LVADs.⁽⁵⁹⁾ Beim Vergleich von Behandlungszentren mit und ohne standardisierte Herzinsuffizienzmedikation (ohne ARNI) fiel auf, dass diejenigen mit standardisierter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie eine höhere Weaningrate aufwiesen als Behandlungszentren ohne standardisierte Herzinsuffizienzmedikation.^(60, 78) Ein diesbezüglich zusätzlicher Nutzen durch ARNI ist ein wichtiger zukünftiger Forschungsansatz, auf den (aufgrund der seltenen Möglichkeit der Entwöhnung) in der vorliegenden Arbeit keine Rückschlüsse gezogen werden können.

4.2.3.3 Mortalität

Die Anwendung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie (ohne ARNI) zeigte bei Patienten und Patientinnen mit LVAD eine signifikante Verbesserung der Mortalität nach 1,2 und 4 Jahren.^(49, 50, 56, 57) Ein Prädiktor für eine geringere Mortalität bei Patienten und Patientinnen mit LVAD ist die Einnahme von ACEI, ARNI oder ARB bei Entlassung (Hazard ratio 0.09, p: 0.001).⁽⁷⁹⁾ In der PARADIGM-HF Studie zeigte sich bei Patienten und Patientinnen mit HfrEF ebenfalls eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität sowie der Gesamtmortalität.⁽¹⁸⁾ Im Zusammenschluss dieser Beobachtungen liegt die Hypothese nahe, dass die Anwendung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie mit ARNI bei Patienten und Patientinnen mit LVAD zu einem längeren Überleben führen könnte. Studien, die diesen Sachverhalt mit ARNI bei Patienten und Patientinnen mit LVAD mit einer Kontrollgruppe untersuchten, gibt es zum jetzigen Zeitpunkt unserem Kenntnisstand nach nicht. Patienten und Patientinnen in der ARNI-

Gruppe verstarben im betrachteten Beobachtungszeitraum numerisch seltener als in der Kein-ARNI-Gruppe, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,06$).

4.3 Stärken der Studie

Die vorgestellte Studie ist die erste, bei der eine Gruppe von Patienten und Patientinnen mit LVAD unter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie nach Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2016, welche die Wirkstoffkombination des ARNIs enthält, mit einer Gruppe hinsichtlich einer konventionellen Therapie mit ACEI/ARB untersucht wurde. Ein Vorteil besteht darin, dass die Kontrollgruppe kein Placebo erhielt, sondern die etablierte Herzinsuffizienzmedikation, sodass nicht die Wirksamkeit als solche überprüft wurde, sondern die Überlegenheit von ARNI im Vergleich zur etablierten medikamentösen Therapie.

Im Vergleich zu anderen Studien⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾, die ARNI bei LVAD-Patienten und -Patientinnen untersuchten, handelt sich bei den 166 Patienten und Patientinnen um eine große Probandenzahl, insbesondere nach Matching mit einem langen FU-Intervall.

4.3.1 Interne Validität und Propensity Score Matching

Für die statistische Auswertung von nichtrandomisierten Studien können multiple Regressionsmodelle oder eine Propensity-Score-Methoden herangezogen werden.⁽⁶²⁾ Der Nachteil von Regressionsmodellen ist jedoch, dass Therapieeffekte immer geschätzt werden, auch wenn dies durch extreme Merkmalsunterschiede zwischen den Gruppen nicht mehr sinnvoll ist.⁽⁶²⁾ Im Falle der zugrundeliegenden Studie dieser Promotionsarbeit würde der Einfluss einer ARNI-Therapie gleichzeitig mit dem Einfluss der Patientenmerkmale geschätzt werden, da es sich um ein Ein-Schritt-Verfahren handelt.⁽⁶²⁾ PS-Methoden hingegen stellen Zwei-Schritt-Methoden dar und ähneln durch Trennung von Studiendesign und Analyse im Vorgehen damit einer randomisierten kontrollierten Studie.^(62, 64) Zudem ist besonders bei selten eintretenden interessierenden Ereignissen, wie der Mortalität in dieser Studie, eine PS-Methode einem Regressionsmodell überlegen.⁽⁶²⁾ Es standen die PS-Methoden des Matchings, der Inverse probability of treatment weighting-Schätzung, der Stratifizierung und der Regressionsadjustierung zur Analyse von Therapieeffekten zur Auswahl.⁽⁶²⁾

Vorteile des Propensity-Score-Matchings ist, dass diese Methode robust gegenüber deutlich abweichenden PSs ist, da diese der Auswertung entzogen werden, im Unterschied zu den anderen PS-Methoden.⁽⁶²⁾ Die Methode zeigt eine überlegene Reduzierung von Verzerrungen im

Vergleich zu Stratifizierung und Regressionsadjustierung.⁽⁶⁴⁾ Es werden vergleichbare Gruppen ohne Zielgrößen einzubeziehen erzeugt und die Balanciertheit der Patientenmerkmale in den Patientengruppen ist direkt zu überprüfen, im Gegensatz zu Regressionsmodellen.⁽⁶²⁾

Durch die Auswahl der Methodik des PSMs mit zwei balancierten Patientengruppen und der daraus resultierenden Reduzierung von Verzerrung durch bekannte Störgrößen⁽⁶²⁾ gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse als valide zu bewerten sind.

4.3.2 Externe Validität

Die externe Validität betreffend, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse in großem Maße auf die Grundgesamtheit übertragen werden können, da von einer hohen internen Validität als Grundvoraussetzung ausgegangen werden kann und die Studie unter klinischen Alltagsbedingungen durchgeführt wurde, was vermuten lässt, dass unsere Ergebnisse für andere LVAD-Patienten und -Patientinnen verallgemeinert werden können. Da in die Studie über einen langen Zeitraum (2015-2019) LVAD-Patienten und -Patientinnen eingeschlossen wurden, das Implantationszentrum über ein großes Einzugsgebiet verfügt (Nordosten Deutschlands), es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt und im Unterschied zu vergleichbaren Studien⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾ eine große Anzahl an LVAD-Patienten und -Patientinnen einbezogen wurden, gehen wir von einer hohen Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere LVAD-Patienten und -Patientinnen aus. Zudem wurde in der Studie nicht nur die isolierte klinische Anwendung von ARNI und ACEI/ARB, sondern die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie nach Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2016 mit BB und MRA untersucht.

4.3.3 Heart Mate III

Unserem Wissen nach gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichbare Studie zu diesem Thema, in der Patienten und Patientinnen mit Heart Mate III (HM III) (39%) untersucht wurden. Seit 6/2021 ist die Implantation des zweiten gängigen VAD Modells (HVAD HeartWare) nicht mehr empfohlen, da es gegenüber dem HM III eine erhöhte Anzahl an neurologischen Komplikationen und Pumpenfehlern im Langzeitverlauf aufwies.⁽⁸⁰⁾ Daher betrachten wir die Übertragbarkeit unserer Studienergebnisse als überlegen gegenüber anderer Studien, die überwiegend Patienten und Patientinnen nach Implantation eines Heart Ware oder dem Vorgängermodell Heart Mate II untersuchten.

4.4 Limitationen der Studie

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine reine Beobachtungsstudie, bei der die Population aus einem Behandlungszentrum stammt. Durch das durchgeführte PSM wurden die zwei Gruppen in den gewählten Matching-Parametern angeglichen, jedoch konnten unbekannte Confounder nicht einbezogen werden. Bei der Durchführung des PSMs gingen die Daten der Patienten und Patientinnen, die aus der Analyse ausgeschlossen wurden, verloren, was zu einem Verlust der statistischen Power führte.⁽⁶²⁾ Patienten und Patientinnen, die eine intensiviertere Herzinsuffizienzmedikation nicht tolerierten, könnten einen morbideren Gesundheitszustand aufgewiesen haben. Es kann nicht sichergestellt werden, dass die Patienten und Patientinnen die Herzinsuffizienzmedikation wie verordnet eingenommen haben und dass jede Hospitalisierung, die extern erfolgte, weitergeleitet wurde. Es ist möglich, dass beobachtete Nebenwirkungen nicht durch die Herzinsuffizienzmedikation verursacht, jedoch als solche interpretiert wurden. Limitierend in der Anwendung des Behandlungsalgorithmus bei Patienten und Patientinnen mit LVAD und damit des zu erwartenden Effekts der Behandlung waren eintretende Nebenwirkungen, die eine maximale Aufdosierung bei einem Teil der Patienten und Patientinnen nicht möglich machten.

4.5 Implikationen für die Praxis

Die klinische Anwendung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2016 scheint bei Patienten und Patientinnen mit LVAD sicher zu sein. Der interne Behandlungsalgorithmus war bei einem großen Prozentsatz der Patienten und Patientinnen klinisch anwendbar. Limitierend in der klinischen Anwendung war am häufigsten die a-/symptomatische Hypotonie, weshalb nach LVAD-Implantation bei Initiierung der medikamentösen Therapie eine engmaschige Blutdruckkontrolle mit speziellen Messgeräten mit langsamer Manschettenentleerung, die nachweislich valide Messungen bei LVAD-Patienten und -Patientinnen ermöglichen⁽⁶¹⁾ oder Blutdruckmessungen unter Anwendung von Doppler-Ultraschallgeräten zu empfehlen ist. Unsere Beobachtung, dass sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen unter ARNI, BB und MRA zeigten, kann zu einer einheitlicheren medikamentösen Herzinsuffizienzbehandlung von LVAD-Patienten und -Patientinnen führen. Um eine direkte Therapieempfehlung für ARNI bei LVAD-Patienten und -Patientinnen oder die Aussage einer fehlenden Überlegenheit tätigen zu können, sollten randomisierte Studien mit stärkerer statistischer Power, einer Erweiterung der Zielgrößen zu

Lebensqualität und körperlicher Belastbarkeit und längeren FU-Zeiträumen durchgeführt werden.

4.6 Ausblick und zukünftige Forschungsfragen

Eine interessante Betrachtung für die Fortführung der Studie wäre, die vorliegende Fragestellung mit einer höheren Anzahl an Probanden und einem längeren FU durchzuführen. Möglicherweise ergeben sich bei höherer statistischer Power andere Ergebnisse. Geplant ist die zusätzliche Auswertung von Daten der kardialen Echokardiographie, um die Links- und Rechtsherzfunktion unter optimierter medikamentöser Herzinsuffizienzmedikation zu vergleichen. Ebenso ist die Analyse eines Sechsminutengehtests und ein erhobener Fragebogen zur Lebensqualität von Interesse, um eine mögliche Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität zu eruieren.

Nach Aufnahme von SGLT-2-Inhibitoren in die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz nach Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2021 wäre eine zukünftige Forschungsfrage, ob Patienten und Patientinnen mit LVAD von dem Wirkstoff profitieren können, von wissenschaftlichem Interesse, obgleich eine sichere Anwendung von SGLT-2-Inhibitoren theoretisch bei LVAD-Patienten und -Patientinnen auf Grund der Interaktion zwischen pathologischen Veränderungen des Immunsystems bei schwerer Herzinsuffizienz⁽⁸¹⁾ und der dauerhaften blutverdünnenden Therapie limitiert sein könnte. Ebenso wäre der Einsatz von Vericiguat für LVAD-Patienten und -Patientinnen ein Aspekt, der in zukünftigen klinischen Studien betrachtet werden könnte.

4.7 Schlussfolgerung

Das interne medikamentöse Therapieschema angelehnt an die europäische und amerikanische Leitlinie der Herzinsuffizienz 2016/ 2017 bei Patienten und Patientinnen mit LVAD konnte sicher im klinischen Alltag angewendet werden. Nach 12 Monaten Beobachtungszeitraum konnte ein sehr hoher Anteil der Patienten und Patientinnen mit LVAD mit einer intensiven medikamentösen Herzinsuffizienztherapie behandelt werden. 85% der Gesamtkohorte erhielten einen BB, 90% einen ACEI, ARB oder ARNI und 80% einen MRA. Eine allmähliche Steigerung der Herzinsuffizienzmedikation, wie im Schema beschrieben, ist zu empfehlen, um Nebenwirkungen wie eine Hypotonie engmaschig kontrollieren zu können. Die häufigste Nebenwirkung des BB, des ACEI, des ARB und des ARNIs war die Hypotonie. Bei den MRAs sah man diesbezüglich einen erhöhten Serumkreatininwert als häufigste Assoziation. Eine

signifikante Senkung der Rehospitalisierungsrate aufgrund von Rechtsherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder Schlaganfällen unter ARNI konnte nicht gesehen werden. Die Anzahl der Überlebenden in der ARNI-Gruppe war im Vergleich zur Kein-ARNI-Gruppe höher, insbesondere bei der Betrachtung der Patienten und Patientinnen mit dilatativer Kardiomyopathie, jedoch ohne Signifikanz.

Literaturverzeichnis

1. Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov FE, Schoenrath F. Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Card Fail.* 2021;27(12):1328-36.doi 10.1016/j.cardfail.2021.06.007
2. Rauchhaus M. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz – traditionelle Paradigmen und innovative Konzepte. 2008: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2008.<http://dx.doi.org/10.17169/refubium-10367>, letzter Zugriff 18.05.2022
3. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Felker GM, Filippatos G, Fonarow GC, Fiuzat M, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Januzzi J, Jankowska EA, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovi CP, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021.doi 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
4. 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. 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.doi 10.1093/eurheartj/ehw128ehw128 [pii]
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.doi 10.1093/eurheartj/ehab368
6. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56.doi 10.1002/ejhf.1858

7. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(11):913-22.doi 10.1007/s00392-017-1137-7
8. Holstiege Jakob AMK, Steffen Annika, Bätzing Jörg Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten 2018 [DOI: 10.20364/VA-18.09 letzter zugriff 18.05.2022
9. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(16):269-75.doi 10.3238/arztebl.2009.0269
10. Wallukat G. The beta-adrenergic receptors. *Herz.* 2002;27(7):683-90.doi 10.1007/s00059-002-2434-z
11. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-62.doi 10.1016/j.jacc.2009.05.015
12. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(8 Suppl B):9-20.doi 10.18553/jmcp.2007.13.s8-b.9
13. Orsborne C, Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future. *Postgrad Med J.* 2017;93(1095):29-37.doi 10.1136/postgradmedj-2016-134045
14. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, Patel CB, Echols M, Khouri MG, Tauras JM, Gupta D, Monds P, Roberts R, O'Connor CM. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1399-406.doi 10.1016/j.jacc.2016.09.004
15. Hellawell JL, Margulies KB. Myocardial reverse remodeling. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(3):172-81.doi 10.1111/j.1755-5922.2010.00247.x
16. Martens P, Belien H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(4):e12435.doi 10.1111/1755-5922.12435
17. Langenickel Thomas H. DWP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *ScienceDirect.* 2012;9(4):e131-e9.doi <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2013.11.002>
18. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.doi 10.1056/NEJMoa1409077
19. European-Medicines-Agency. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit 2015 2015 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/entresto-epar-summary-public_de.pdf.2015], letzter Zugriff 10.10.2021
20. Misono KS, Philo JS, Arakawa T, Ogata CM, Qiu Y, Ogawa H, Young HS. Structure, signaling mechanism and regulation of the natriuretic peptide receptor guanylate cyclase. *FEBS J.* 2011;278(11):1818-29.doi 10.1111/j.1742-4658.2011.08083.x
21. Poulos TL. Soluble guanylate cyclase. *Curr Opin Struct Biol.* 2006;16(6):736-43.doi 10.1016/j.sbi.2006.09.006
22. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, Group VS. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-93.doi 10.1056/NEJMoa1915928

23. Stasch Johannes-Peter PP, Evgenov Oleg V. . Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263–73.doi
24. Blasini R LG, Schömig A. NO-Donoren in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Der Internist*. 1997(38):448-52.doi <https://doi.org/10.1007/s001080050056>
25. Anker SD, Ponikowski P, Mitrovic V, Peacock WF, Filippatos G. Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: from preclinical to clinical studies. *Eur Heart J*. 2015;36(12):715-23.doi 10.1093/eurheartj/ehu484
26. Forssmann WG, Richter R, Meyer M. The endocrine heart and natriuretic peptides: histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system. *Histochem Cell Biol*. 1998;110(4):335-57.doi 10.1007/s004180050295
27. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Pang PS, Ponikowski P, Voors AA, Adams KF, Anker SD, Arias-Mendoza A, Avendano P, Bacal F, Bohm M, Bortman G, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Crespo-Leiro MG, Dorobantu M, Echeverria LE, Ferrari R, Golland S, Goncalvesova E, Goudev A, Kober L, Lema-Osores J, Levy PD, McDonald K, Manga P, Merkely B, Mueller C, Pieske B, Silva-Cardoso J, Spinar J, Squire I, Stepinska J, Van Mieghem W, von Lewinski D, Wikstrom G, Yilmaz MB, Hagner N, Holbro T, Hua TA, Sabarwal SV, Severin T, Szecsody P, Gimpelewicz C, Investigators R-A-C. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(8):716-26.doi 10.1056/NEJMoa1801291
28. Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, Pang PS, Greenberg BH, Filippatos G, Felker GM, Davison BA, Cotter G, Gimpelewicz C, Boer-Martins L, Wernsing M, Hua TA, Severin T, Metra M. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(6):800-9.doi 10.1002/ejhf.830
29. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, Dickstein K, Filippatos G, Holcomb R, Krum H, Maggioni AP, Mebazaa A, Peacock WF, Petrie MC, Ponikowski P, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Kowarski LS, Schactman M, Holzmeister J, Investigators T-A. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1956-64.doi 10.1056/NEJMoa1601895
30. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Committees D-H, Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665-75.doi 10.1002/ejhf.1432
31. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Johanson P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS, McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353-68.doi 10.1001/jama.2020.1906
32. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-44.doi 10.1016/j.jacbts.2020.02.004
33. Speranza L, Franceschelli S, Riccioni G. The biological effects of ivabradine in cardiovascular disease. *Molecules*. 2012;17(5):4924-35.doi 10.3390/molecules17054924
34. Planelles-Herrero VJ, Hartman JJ, Robert-Paganin J, Malik FI, Houdusse A. Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil. *Nat Commun*. 2017;8(1):190.doi 10.1038/s41467-017-00176-5

35. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE, Investigators G-H. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-16.doi 10.1056/NEJMoa2025797
36. Shen YT, Malik FI, Zhao X, Depre C, Dhar SK, Abarzua P, Morgans DJ, Vatner SF. Improvement of cardiac function by a cardiac Myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(4):522-7.doi 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930321
37. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.doi 10.1161/CIR.0000000000000509
38. Yancy CW, Januzzi JL, Jr., Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Jessup M, Lindenfeld J, Maddox TM, Masoudi FA, Motiwala SR, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):201-30.doi 10.1016/j.jacc.2017.11.025
39. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, J ALB, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noe A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D, Investigators T. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):998-1007.doi 10.1002/ejhf.1498
40. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E, Investigators P-H. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48.doi 10.1056/NEJMoa1812851
41. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Dungen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, Linszen G, Lund LH, Maggioni AP, Pfeffer MA, Rouleau JL, Saraiva JFK, Senni M, Vardeny O, Wijkman MO, Yilmaz MB, Saito Y, Zile MR, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3741-52.doi 10.1093/eurheartj/ehab499
42. Volpe M, Gallo G. Sacubitril/valsartan for heart failure with preserved ejection fraction and resistant hypertension: one shot for a double strike? *Eur Heart J*. 2021;42(36):3753-5.doi 10.1093/eurheartj/ehab489
43. Eurotransplant-International-Foundation. Annual Report 2019 Eurotransplant Cooperating saves lives 2019 2020 [<https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/06/Annual-Report-2019.pdf>], letzter Zugriff 19.05.2022
44. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, Higgins RS, Stevenson LW, Stehlik J, Atluri P, Grady KL, Kirklin JK. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):114-26.doi 10.1016/j.healun.2018.11.013

45. Deutsche-Herzstiftung. Deutscher Herzbericht 2020 2021 [<https://www.herzstiftung.de/e-paper/#2>], letzter Zugriff 19.05.2022
46. 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.doi 10.1016/j.healun.2017.07.005
47. 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. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(2):157-87.doi 10.1016/j.healun.2012.09.013S1053-2498(12)01294-6 [pii]
48. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Farber G, Hannan MM, Kukucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacsi P, Morshuis M, Netuka I, Ozbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(2):230-70.doi 10.1093/ejcts/ezz0985491260 [pii]
49. Catino AB, Ferrin P, Wever-Pinzon J, Horne BD, Wever-Pinzon O, Kfoury AG, McCreath L, Diakos NA, McKellar S, Koliopoulou A, Bonios MJ, Al-Sarie M, Taleb I, Dranow E, Fang JC, Drakos SG. Clinical and histopathological effects of heart failure drug therapy in advanced heart failure patients on chronic mechanical circulatory support. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):164-74.doi 10.1002/ejhf.1018
50. Grupper A, Zhao YM, Sajgalik P, Joyce LD, Park SJ, Pereira NL, Stulak JM, Burnett JC, Jr., Edwards BS, Daly RC, Kushwaha SS, Schirger JA. Effect of Neurohormonal Blockade Drug Therapy on Outcomes and Left Ventricular Function and Structure After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Am J Cardiol*. 2016;117(11):1765-70.doi 10.1016/j.amjcard.2016.03.011S0002-9149(16)30357-5 [pii]
51. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1873-84.doi 10.1056/NEJMoa053063
52. Birks EJ, George RS, Hedger M, Bahrami T, Wilton P, Bowles CT, Webb C, Bougard R, Amrani M, Yacoub MH, Dreyfus G, Khaghani A. Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: a prospective study. *Circulation*. 2011;123(4):381-90.doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933960
53. Lampert BC, Eckert C, Weaver S, Scanlon A, Lockard K, Allen C, Kunz N, Bermudez C, Bhamra JK, Shullo MA, Kormos RL, Dew MA, Teuteberg JJ. Blood pressure control in continuous flow left ventricular assist devices: efficacy and impact on adverse events. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(1):139-46.doi 10.1016/j.athoracsur.2013.07.069
54. Saeed O, Jermyn R, Kargoli F, Madan S, Mannem S, Gunda S, Nucci C, Farooqui S, Hassan S, McLarty A, Bloom M, Zolty R, Shin J, D'Alessandro D, Goldstein DJ, Patel SR. Blood pressure and adverse events during continuous flow left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3):551-6.doi 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002000
55. Patil NP, Mohite PN, Sabashnikov A, Dhar D, Weymann A, Zerriouh M, Koch A, Garcia-Saez D, Zych B, Hards R, Hedger M, De Robertis F, Moza A, Bahrami T, Amrani M, Rahman-Haley S, Popov AF, Banner N, Simon AR. Does postoperative blood pressure influence development of aortic regurgitation following continuous-flow left ventricular assist device implantation? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(3):788-94.doi 10.1093/ejcts/ezv221

56. Yousefzai R, Brambatti M, Tran HA, Pedersen R, Braun OO, Baykaner T, Ghashghaei R, Sulemanjee NZ, Cheema OM, Rappelt M, Baeza C, Alkhayyat A, Shi Y, Pretorius V, Greenberg B, Adler E, Thohan V. Benefits of Neurohormonal Therapy in Patients With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *ASAIO J.* 2019.doi 10.1097/MAT.0000000000001022
57. McCullough M, Caraballo C, Ravindra NG, Miller PE, Mezzacappa C, Levin A, Gruen J, Rodwin B, Reinhardt S, van Dijk D, Ali A, Ahmad T, Desai NR. Neurohormonal Blockade and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Supported by Left Ventricular Assist Devices. *JAMA Cardiol.* 2019.doi 10.1001/jamacardio.2019.49652755873 [pii]
58. Murphy M. FM, Wald J., Marble J., Rao S.D., Atluri P., Bermudez C., Domenico C., Rame J. . Partial Recovery of Ejection Fraction with Neurohormonal Blockade Improves Long-Term Event Free Survival for Patients with Continuous Flow LVAD. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2020;39(4):S 132-S3.doi <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.01.1036>
59. Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreyse S, Stein J, Muller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E. Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(4):440-8.doi S1053-2498(18)31735-2 [pii]10.1016/j.healun.2018.11.001
60. Marinescu KK, Uriel N, Mann DL, Burkhoff D. Left ventricular assist device-induced reverse remodeling: it's not just about myocardial recovery. *Expert Rev Med Devices.* 2017;14(1):15-26.doi 10.1080/17434440.2017.1262762
61. Lanier GM, Orlanes K, Hayashi Y, Murphy J, Flannery M, Te-Frey R, Uriel N, Yuzefpolskaya M, Mancini DM, Naka Y, Takayama H, Jorde UP, Demmer RT, Colombo PC. Validity and reliability of a novel slow cuff-deflation system for noninvasive blood pressure monitoring in patients with continuous-flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail.* 2013;6(5):1005-12.doi 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000186
62. Kuss O, Blettner M, Borgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(35-36):597-603.doi 10.3238/arztebl.2016.0597
63. Guido K. Grundlagen der Metaanalyse und deren Bewertung. ScienceDirect [Internet]. 2015:[253-62 pp.].<https://doi.org/10.1016/B978-3-437-24255-7.00010-4>, letzter zugriff 19.05.2022
64. Deb S, Austin PC, Tu JV, Ko DT, Mazer CD, Kiss A, Fremes SE. A Review of Propensity-Score Methods and Their Use in Cardiovascular Research. *Can J Cardiol.* 2016;32(2):259-65.doi 10.1016/j.cjca.2015.05.015
65. Khazanie P, Hammill BG, Patel CB, Kiernan MS, Cooper LB, Arnold SV, Fendler TJ, Spertus JA, Curtis LH, Hernandez AF. Use of Heart Failure Medical Therapies Among Patients With Left Ventricular Assist Devices: Insights From INTERMACS. *J Card Fail.* 2016;22(9):672-9.doi 10.1016/j.cardfail.2016.02.004
66. Randhawa VK, West L, Luthman J, Estep J, Soltesz EG, Starling RC. Sacubitril-Valsartan Initiation Post-Left Ventricular Assist Device is Safe and Effective. *Journal of Cardiac Failure.* 2019;25(8):62.doi <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.07.176>
67. Freed K. FR, Klemans N., Marino B., Choi C., Kilic A., Florido R., Sharma K., Gilotra N., Hsu S. Sacubitril-Valsartan Improves Blood Pressure and Heart Failure in Left Ventricular Assist Device (LVAD) Patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2020;39(4):S449.doi <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.01.273>
68. Nicolsen E, Curran L, Dixon S, Reece M, Herbert S, Clegg A, Tillery M, Bensimhon D, McLean D. Sacubitril-Valsartan versus Standard Anti-Hypertensives in Left Ventricular Assist Device Patients. *Journal of Cardiac Failure* 2018;24(8):30.doi <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.07.086>

69. Goldberg RL, Freed KE, Klemans N, Fioretti R, Choi CW, Kilic A, Adamo L, Florido R, Sharma K, Gilotra NA, Hsu S. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition Improves Blood Pressure and Heart Failure Control in Left Ventricular Assist Device Patients. *ASAIO J.* 2021;67(12):e207-e10.doi 10.1097/MAT.0000000000001435
70. Roehrich L, Sundermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Stein J, Solowjowa N, Mulzer J, Mueller M, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Falk V, Schoenrath F. Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):1038-49.doi 10.1002/ehf2.13764
71. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure--mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2011;9(3):147-57.doi 10.1038/nrcardio.2011.172
72. Drakos SG, Kfoury AG, Selzman CH, Verma DR, Nanas JN, Li DY, Stehlik J. Left ventricular assist device unloading effects on myocardial structure and function: current status of the field and call for action. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(3):245-55.doi 10.1097/HCO.0b013e328345af13
73. Takeda K, Takayama H, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, Fukuhara S, Han J, Kurlansky P, Mancini DM, Naka Y. Incidence and clinical significance of late right heart failure during continuous-flow left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(8):1024-32.doi 10.1016/j.healun.2015.03.011
74. Bellavia D, Iacovoni A, Scardulla C, Moja L, Pilato M, Kushwaha SS, Senni M, Clemenza F, Agnese V, Falletta C, Romano G, Maalouf J, Dandel M. Prediction of right ventricular failure after ventricular assist device implant: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):926-46.doi 10.1002/ehf.733
75. Clements RT, Vang A, Fernandez-Nicolas A, Kue NR, Mancini TJ, Morrison AR, Mallem K, McCullough DJ, Choudhary G. Treatment of Pulmonary Hypertension With Angiotensin II Receptor Blocker and Nepriylsin Inhibitor Sacubitril/Valsartan. *Circ Heart Fail.* 2019;12(11):e005819.doi 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005819
76. Correale M, Mallardi A, Mazzeo P, Tricarico L, Diella C, Romano V, Ferraretti A, Leopizzi A, Merolla G, Di Biase M, Brunetti ND. Sacubitril/valsartan improves right ventricular function in a real-life population of patients with chronic heart failure: The Daunia Heart Failure Registry. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;27:100486.doi 10.1016/j.ijcha.2020.100486
77. Imamura T. Impact of Sacubitril/valsartan on Clinical Outcomes During Left Ventricular Assist Device Support. *ASAIO J.* 2022;68(2):e37.doi 10.1097/MAT.0000000000001590
78. Drakos SG, Mehra MR. Clinical myocardial recovery during long-term mechanical support in advanced heart failure: Insights into moving the field forward. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(4):413-20.doi 10.1016/j.healun.2016.01.001S1053-2498(16)00048-6 [pii]
79. Fanelli S.J. EM, Mahmoud A., JengE.I., Arnaoutakis G., Parker A., Al-Ani M., Vilaro J., Aranda J., .Ahmed M.M. RAAS Inhibition Provides Improvement in 1 Year Mortality Post LVAD Implantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2021;40(4):S446-S7.doi <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.01.1244>
80. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatoes AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ, Investigators M. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med.* 2019;380(17):1618-27.doi 10.1056/NEJMoa1900486
81. De Angelis E, Pecoraro M, Rusciano MR, Ciccarelli M, Popolo A. Cross-Talk between Neurohormonal Pathways and the Immune System in Heart Failure: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7).doi 10.3390/ijms20071698

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jessica Kristin Schnettler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen einer standardisierten Herzinsuffizienztherapie nach Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2016 bei Patienten und Patientinnen mit LVAD“ / „Effects of standardized heart failure therapy according to the 2016 European Society of Cardiology guidelines for patients with LVAD“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. 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 Erstbetreuer, 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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis 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 31.05.2022

Unterschrift

Anteilerklärung

Publikation:

Jessica Kristin Schnettler, Luise Roehrich, Isabell Anna Just, MD, Panagiotis Pergantis, Julia Stein, Marcus Mueller, Johanna Mulzer, MD, Jan Knierim, MD, Volkmar Falk, MD, Evgenij Potapov, MD, Felix Schoenrath, MD,

Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices

Journal: Journal of Cardiac Failure, 2021

Mitwirkung bei der Erstellung des Konzepts und der Fragestellung zur Studie der optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten und Patientinnen mit LVAD, Vorstellung der Studie beim Ethikrat in Form des Ethikantrags, Registrierung der Studie im „Deutsches Register klinischer Studien“, Datenerhebung zu Parametern der 257 Patienten und Patientinnen, statistische Auswertung der Daten mit Erstellung der Tabellen 3 und 4, statistische Auswertung des 1:1 Matchings mit Propensity-Score mit Tabelle 2 und Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 3) mit Hilfe der Statistikerin am Behandlungszentrum, Literaturrecherche, Erstellung der Tabelle 1, Abbildung 1 und 2, Verfassen der Publikation „Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices“ als Erstautorin mit Überarbeitung durch den wissenschaftlichen Betreuer und die Ko-Autoren und Ko-Autorinnen, Bearbeitung des Review-Prozesses beim JOURNAL OF CARDIAC FAILURE, Erlangen von European Credit Transfer System (ECTS)-Punkten (inklusive der Vorlesung „Gute wissenschaftliche Praxis“ der Charité), Teilnahme am Kongress „European Mechanical Circulatory Support Summit“, Verfassen des Manteltextes zur Dissertation „Auswirkungen einer standardisierten Herzinsuffizienztherapie nach Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2016 bei Patienten und Patientinnen mit LVAD“

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: "**CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS**" Selected
 Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 138 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CIRCULATION	158,218	23.603	0.205020
2	EUROPEAN HEART JOURNAL	59,968	22.673	0.140620
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	101,927	20.589	0.190280
4	Nature Reviews Cardiology	7,100	20.260	0.021130
5	CIRCULATION RESEARCH	51,539	14.467	0.071470
6	JAMA Cardiology	4,740	12.794	0.030110
7	JACC-Cardiovascular Imaging	10,110	12.740	0.027550
8	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,704	11.981	0.006380
9	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	12,784	11.627	0.028700
10	JACC-Heart Failure	4,117	8.750	0.019180
11	JACC-Cardiovascular Interventions	11,371	8.432	0.037330
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,526	8.168	0.019950
13	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
14	Cardiovascular Diabetology	6,179	7.332	0.011390
15	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,193	6.763	0.008340
16	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	521	6.696	0.001640
17	Circulation-Heart Failure	6,773	6.033	0.018490
18	European Journal of Preventive Cardiology	5,589	5.864	0.015370
19	HEART RHYTHM	12,246	5.731	0.028620
20	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,574	5.691	0.016320

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	11,347	5.508	0.018230
22	Circulation-Cardiovascular Interventions	5,012	5.493	0.018140
23	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,205	5.361	0.011120
24	Clinical Research in Cardiology	3,321	5.268	0.007280
25	HEART	18,108	5.213	0.030140
26	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,728	5.071	0.014350
27	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,980	5.000	0.017630
28	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	6,359	4.841	0.023110
29	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,695	4.755	0.003920
30	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,672	4.642	0.004610
31	Journal of the American Heart Association	17,149	4.605	0.070620
32	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,090	4.534	0.008600
33	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	28,491	4.451	0.034300
34	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,344	4.393	0.016630
35	AMERICAN HEART JOURNAL	19,814	4.153	0.026810
36	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,031	4.133	0.017960
37	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,114	4.069	0.003340
38	Circulation-Genomic and Precision Medicine	375	4.063	0.002220
39	Hellenic Journal of Cardiology	987	4.047	0.001000
40	EUROPACE	9,973	4.045	0.024750

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
41	EuroIntervention	5,542	3.993	0.016590
42	ATHEROSCLEROSIS	24,587	3.919	0.036590
43	Frontiers in Cardiovascular Medicine	1,303	3.915	0.004020
44	ESC Heart Failure	1,276	3.902	0.004120
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	26,114	3.864	0.020400
46	Global Heart	1,074	3.862	0.003180
47	European Heart Journal- Acute Cardiovascular Care	1,555	3.813	0.005430
48	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	6,026	3.700	0.008820
49	ANNALS OF THORACIC SURGERY	35,221	3.639	0.040380
50	HEART FAILURE REVIEWS	2,697	3.538	0.005130
51	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	16,682	3.486	0.025820
52	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	4,983	3.435	0.008730
53	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,600	3.366	0.004570
54	Journal of Cardiovascular Translational Research	1,656	3.312	0.003140
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	31,193	3.229	0.068160
56	RESPIRATORY MEDICINE	11,934	3.095	0.013490
57	Annals of Cardiothoracic Surgery	1,828	3.058	0.005060
58	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	567	2.966	0.000740
59	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,809	2.892	0.004850
60	American Journal of Cardiovascular Drugs	1,063	2.674	0.001580

Publikation

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov FE, Schoenrath F. Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. J Card Fail. 2021;27(12):1328-36.doi 10.1016/j.cardfail.2021.06.007

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Publikation Erstautorin:

Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices,

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov FE, Schoenrath F. Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices.

Journal of Cardiac Failure Impact Factor: 2019: 3,435

Volume 27, Issue 12, December 2021, Pages 1328-1336

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Danksagung

Mein außerordentlicher Dank geht an Herrn Dr. Schönrrath für die sehr verlässliche wissenschaftliche Betreuung und die intensive Unterstützung beim Promotionsvorhaben. Frau Dr. Just danke ich sehr herzlich für die Überarbeitung der Publikation. Luise Röhrich und Herrn Dr. Panagiotis Pergantis möchte ich für die Einarbeitung und Frau Stein für die statistische Betreuung danken. Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und Freunde, die mich in den vergangenen drei Jahren sehr unterstützt haben.