Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Einfluss perioperativer Faktoren auf das Patienten-Outcome nach Implantation eines Linksherzunterstützungssystems

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Josephine Amelie Louisa Voit
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in:	Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter/in:	Univ.-Prof. Dr. med. H. Aubin
Zweitgutachter/in:	Prof. Dr. Dr. R. Huhn-Wientgen

Auflistung der Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht

Roth S, M'Pembele R, Stroda A, Voit J, Lurati Buse G, Sixt SU, Westenfeld R, Polzin A, Rellecke P, Tudorache I, Hollmann MW, Boeken U, Akhyari P, Lichtenberg A, Huhn R, Aubin H. Days alive and out of hospital after left ventricular assist device implantation. ESC Heart Fail. 2022 Aug;9(4):2455-2463. doi: 10.1002/ehf2.13942. Epub 2022 May 5 [1].

Zusammenfassung

Der Einsatz linksventrikulärer Unterstützungssysteme (LVAD), als finale Therapiemaßnahme, sowie auch als überbrückende Option bis zu einer Herztransplantation, gewinnt immer mehr an Relevanz. Vorausgegangene Arbeiten legten den Schwerpunkt der LVAD Untersuchungen auf die Analyse mortalitätsbegünstigender Faktoren. Zuletzt rückten patientenzentrierte Endpunkte jedoch mehr in den Fokus und stellten eine gute Ergänzung zu harten Endpunkten dar. Aktuell ist die Datenlage für patientenzentrierte Endpunkte bei LVAD unzureichend. Diese retrospektive, monozentrische Kohorten Studie identifizierte perioperative Variablen, welche die Therapiebedürftigkeit innerhalb des ersten Jahres nach LVAD Implantation beeinflussten. Dies erfolgte anhand des patientenzentrierten Endpunktes *Days Alive and Out of Hospital* (DAOH). Zunächst wurde mittels einer univariaten Analyse der Einfluss zehn vorab definierter Variablen auf die DAOH untersucht. Anschließend erfolgte eine multivariate Analyse aller im univariaten Modell signifikanten Variablen. Ergänzend analysierte die Arbeit den Einfluss aller zehn Variablen auf die Ein-Jahres-Mortalität. Die Kohorte umfasste 227 LVAD Patienten. Sechs Variablen, darunter die chronische Nierenerkrankung, die präoperative mechanische Kreislaufunterstützung, ein *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) Stadium < 3, die intraoperative Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems, die postoperative Nierenersatztherapie und die Tracheotomie, zeigten in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die DAOH. Die multivariate Analyse zeigte eine unabhängig voneinander existierende Assoziation von fünf der sechs Variablen mit einer reduzierten Anzahl an DAOH. Die Untersuchung der Ein-Jahres-Mortalität zeigte lediglich für die postoperative Nierenersatztherapie eine Signifikanz. Diese Studie identifiziert Faktoren, welche die Therapiebedürftigkeit nach LVAD Implantation beeinflussen. Ebenfalls zeigte sie eine Diskrepanz zwischen Mortalität und Lebensqualität nach LVAD Implantation. DAOH stellt einen validen, patientenzentrierten Endpunkt dar, welcher zukünftiger Forschung zu einem besseren Vergleich des *Outcomes* in Bezug auf die Therapiebedürftigkeit als Surrogat-Parameter für die Lebensqualität der Patienten dienen kann.

Summary

There is a tremendous increase in implantation of LVAD as bridge to transplant or destination therapy. The focus in preceding studies was the investigation of perioperative variables influencing mortality after left ventricular assisted device implantation. During the last years, patient centered endpoints became increasingly important complementing hard endpoints such as mortality analysis. Data concerning patient centered endpoints after LVAD implantation is insufficient. For this reason, it is necessary to identify and analyze perioperative factors influencing patients' life after surgery. This retrospective single-center cohort study aimed to identify perioperative variables which had an impact on the patients' quality of life. Therefore, quality of life was measured as DAOH within the first year after LVAD implantation. Initially we conducted an univariate analysis investigating the influence of 10 prespecified variables on DAOH. According to that a multivariate analysis conducting influence on DAOH involving previously significant variables was performed. Additionally, this study examined the impact of all variables on 1-year mortality. The cohort of this study included 227 patients. Regarding univariate analysis, six out of ten variables, including *Chronic Kidney Disease* (CKD), *preoperative Mechanical Circulatory Support* (pMCS), INTERMACS < 3, *Right Ventricular Assist Device* (RVAD) implantation, postoperative dialysis and tracheotomy, showed a significant influence on DAOH. Multivariate analysis showed an independent association with reduced DAOH for five out of six variables. The investigation of 1-year mortality revealed a significance only for postoperative dialysis demonstrating an increased mortality. This study identified numerous factors influencing quality of life after LVAD implantation. Furthermore, it showed discrepancy between mortality and quality of life after LVAD implantation. DAOH illustrates a patient centered endpoint which may contribute to a more comprehensive assessment of outcome concerning the patients' life impact.

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	*Acute Respiratory Distress Syndrome*
BMI	*Body Mass Index*
CKD	*Chronic Kidney Disease*
CI	*Confidence Interval*
DAOH	*Days Alive and Out of Hospital*
DCM	*Dilated Cardiomyopathy*
EQ-5D-5L	*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Level*
ESC	*European Society of Cardiology*
FC	*Functional Capacity*
HFmrEF	*Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction*
HFpEF	*Heart Failure with preserved Ejection Fraction*
HFrEF	*Heart Failure with reduced Ejection Fraction*
HR	*Hazard Ratio*
(HR)QOL	*Health-Related Quality of Life*
ICM	*Ischemic Cardiomyopathy*
INTERMACS	*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*
I(Q)R	*Interquartile Range*
ISHLT	*International Society for Heart and Lung Transplantation*
KCCQ	*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*
KDIGO	*Kidney Disease Improving Global Outcomes*
LVAD	*Left Ventricular Assist Device*
LVEF	*Left Ventricular Ejection Fraction*
MIC	*Minimally Invasive Surgery*
NYHA	*New York Heart Association*
(p)MCS	*(preoperative) Mechanical Circulatory Support*
RVAD	*Right Ventricular Assist Device*
SAE	*Severe Adverse Events*
SD	*Standard Deviation*
VO_2 Max	maximale Sauerstoffaufnahme
6MWT	*6-Minute Walk Test*

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Hintergrund 1

1.2 Herzinsuffizienz 1

1.3 LVAD 4

1.3.1 Verwendung des LVAD 4

1.3.2 Patientenselektion 6

1.3.3 Risiken und Komplikationen 7

1.3.4 Mortalität 9

1.3.5 Patientenzentrierte Endpunkte nach LVAD 11

1.4 Days Alive and Out of Hospital 12

1.5 Ziele der Arbeit 14

2 Material und Methoden 15

2.1 Studiendesign 15

2.2 Teilnehmer 15

2.3 Endpunkte 15

2.4 Datenerhebung 16

2.5 Auswahl der Variablen 16

2.6 Statistik 17

2.7 Ethikvotum 18

3 Ergebnisse 19

3.1 Allgemeine Ergebnisse 19

3.1.1 Patientencharakteristika 20

3.1.2 Unterschiede innerhalb der Patientencharakteristika 23

3.2 Univariate Analyse der Days Alive and Out of Hospital 24

3.3 Multivariate Analyse der Days Alive and Out of Hospital 26

3.4 Überlebensanalyse 27

4 Diskussion 32

4.1 Mortalität nach LVAD 32

4.2 Days Alive and Out of Hospital und weitere patientenzentrierte Endpunkte nach LVAD....35

4.3 Stärken und Limitationen der Arbeit....43

4.4 Schlussfolgerung....44

5 Literatur- und Quellenverzeichnis....46

6 Anhang 51

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Anzahl herzinsuffizienter Patienten nimmt stetig zu. Zugleich steigt die Anzahl der Patienten, welche auf eine konventionelle medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz nicht mehr ansprechen. Für einige dieser Patienten besteht in der Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems (LVAD) eine geeignete Alternative zur Verbesserung der kardialen Leistung. Auch aufgrund des zuletzt rapiden technologischen Fortschrittes in der LVAD Entwicklung, steigt die Anzahl an LVAD Implantationen bei herzinsuffizienten Patienten, welche zu einem zunehmenden Bedarf an zielgerichteter Forschung führt [2].
Initial befassten sich vorausgegangene wissenschaftliche Arbeiten überwiegend mit der Identifikation mortalitätsbegünstigender Faktoren vor LVAD Implantation [3]. Eine Analyse der Lebensqualität nach LVAD Implantation blieb zunächst aus. Zuletzt erfolgte jedoch ein grundlegendes Umdenken, welches die Untersuchung patientenzentrierter Endpunkte in den Fokus nahm [4]. Angesichts einer weiterhin unzureichenden Datenlage bezüglich der Identifikation Lebensqualität verbessernder Faktoren von LVAD Patienten, analysiert diese Studie ergänzende, prä-, peri-, und postoperative Variablen in Bezug auf *Days Alive and Out of Hospital* (DAOH) als patientenzentrierten Endpunkt. Als DAOH gelten in diesem Fall die Anzahl der Tage innerhalb des ersten Jahres nach LVAD Implantation, in denen der Patient am Leben und nicht hospitalisiert war.

1.2 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung, deren Prävalenz nach aktueller Studienlage ca. 1-2% der erwachsenen Bevölkerung beträgt. Die Prävalenz der über 70-jährigen beträgt bereits über 10% [5-10].
Aufgrund des steigenden kardiovaskulären Risikos gewinnt die Herzinsuffizienz zunehmend an Relevanz. Ihre derzeitige Inzidenz innerhalb der erwachsenen

Bevölkerung Europas liegt bei 5/1000 Personen mit stetig steigender Tendenz [6, 11, 12].

Sie definiert sich durch das Auftreten eines oder mehrerer Symptome, die auf eine strukturelle und/oder funktionelle kardiale Pathologie zurückzuführen sind. Die Kombination mehrerer Symptome lässt die Herzinsuffizienz als klinisches Syndrom erscheinen. Sie resultiert, in Abhängigkeit ihres Schweregrades, in Ruhe oder bei Belastung, in einer Verminderung des kardialen Aufwurfes und/oder erhöhten intrakardialen Drücken [6, 13].

Die Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz erfolgt anhand der verbliebenen Ejektionsfraktion in drei Kategorien [6, 14]:

1. Die *Heart Failure with preserved Ejection Fraction* (HFpEF) ist definiert als Herzinsuffizienz mit dem Erhalt von ≥ 50% der normalen Ejektionsfraktion.
2. Die *Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction* (HFmrEF) umfasst die Herzinsuffizienz mit Erhalt von 41-49% der normalen Ejektionsfraktion.
3. Die *Heart Failure with reduced Ejection Fraction* (HFrEF) bezieht sich auf eine Ejektionsfraktion von < 40% und stellt damit den schwerwiegendsten Teil der Herzinsuffizienzen dar.

Neben der Klassifikation nach Erhalt der Ejektionsfraktion kann eine weitere Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der *New York Heart Association* (NYHA) Klassifikation erfolgen. Die NYHA Klassifikation unterteilt die Herzinsuffizienz in Abhängigkeit ihrer symptomatischen Schwere [6]. Da allerdings auch Patienten mit milden Symptomen ein hohes Hospitalisierungsrisiko, sowie Mortalitätsrisiko haben, gilt die NYHA Klassifikation inzwischen nicht mehr als bester Prädiktor für die Prognose einer Herzinsuffizienz [6, 15, 16].

Unterteilt man die Prävalenz der Herzinsuffizienz anhand ihrer Schweregrade, weisen 60% der Patienten eine HFrEF, 24% der Patienten eine HFmrEF, und 16% der Patienten eine HFpEF auf [17]. Ihre Ätiologie ist weitreichend und variiert anhand geographischer Gegebenheiten [6]. In den entwickelten Industrienationen stellen die arterielle Hypertonie und die koronare Herzkrankheit die Hauptursache der Herzinsuffizienz dar [6, 18]. Ergänzend sind ischämische, toxische und inflammatorische, kardiale Schäden zu nennen [6].

Viele Patienten weisen diverse kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Komorbiditäten auf, die die Entstehung einer Herzinsuffizienz begünstigen können [13].

Die verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz ermöglichen unterschiedliche Therapieoptionen. Insbesondere in der Therapie der HFrEF spielt die pharmakologische Therapie eine große Rolle und sollte der Verwendung implantierbarer Hilfsmittel vorgezogen werden [6, 13]. Jedoch entwickeln einige herzinsuffiziente Patienten im Laufe des Progresses ihrer Erkrankung eine terminale Herzinsuffizienz, die trotz optimaler medikamentöser Therapie schwere, persistierende Symptome einer Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) hervorruft und mit einer schweren kardialen Dysfunktion einhergeht [6]. Die Ein-Jahres Mortalität der terminalen Herzinsuffizienz beträgt aktuell 25-75% [6, 19-21].

Den Goldstandard in der Therapie der fortgeschrittenen, terminalen Herzinsuffizienz stellt die Herztransplantation dar [6, 13]. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen, sowie diverser Kontraindikationen für eine Herztransplantation, können nicht alle terminal herzinsuffizienten Patienten eine Herztransplantation erhalten [6]. Als Kontraindikationen für eine Herztransplantation gelten beispielsweise eine aktive Infektion, ein pharmakologisch irreversibler pulmonaler Hypertonus, eine maligne Erkrankung mit schlechter Prognose oder eine irreversible Leberdysfunktion in Form einer Zirrhose [6, 22]. Auch ein aktuell bestehender Drogen-oder Alkoholkonsum stellt eine Kontraindikation dar. Ein fortgeschrittenes Alter hingegen stellt keine absolute Kontraindikation zur Herztransplantation dar. Obwohl Patienten < 65 Jahren aufgrund ihrer verbleibenden Lebenserwartung geeigneter erscheinen als Patienten ≥ 65 Jahren, kommen nach Abwägung des biologischen Alters gegen das chronologische Alter auch Patienten bis zu 70 Jahren für eine Herztransplantation infrage [6].

Für nicht transplantierbare Patienten besteht die Möglichkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung oder auch *Mechanical Circulatory Support* (MCS) genannt. Diese kann die Symptome und das Überleben Betroffener verbessern. Ob ein kurz- oder langfristiger MCS erforderlich ist, kann mit Hilfe des *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) Stadium eines Patienten abgeschätzt werden [6].

Die INTERMACS ist eine Registerdatenbank, welche jährlich Daten zur weltweiten Anzahl implantierter LVAD, mortalitätsbegünstigenden Risikofaktoren und therapeutischen Ausgängen in Abhängigkeit der verwendeten Endgeräte erfasst und bereitstellt [23, 24]. Um die verschiedenen Schweregrade einer MCS bedürftigen terminalen Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) voneinander abzugrenzen, wurde die INTERMACS Klassifikation entwickelt, innerhalb derer eine Kategorisierung in sieben INTERMACS Stadien erfolgt. Dabei werden beispielsweise Patienten im kardiogenen Schock dem INTERMACS I Stadium zugeteilt, während NYHA III Patienten dem INTERMACS Stadium VII zugeteilt werden [23].
Während ein kurzfristiger MCS eher dem Überbrücken einer kritischen Phase im Rahmen eines kardiogenen Schocks dient, besteht die Intention des langfristigen MCS in der dauerhaften Verbesserung des klinischen Zustandes und der kardialen Funktion des Patienten [6]. Das LVAD stellt einen langfristigen MCS dar [6].

1.3 LVAD

1.3.1 Verwendung des LVAD

Die steigende Anzahl terminal herzinsuffizienter Patienten ermöglicht nur einem geringen Anteil geeigneter Patienten eine Herztransplantation [6, 13]. Das verminderte Angebot an Spenderherzen führt aktuell innerhalb der Eurotransplant Region zu einer medianen Wartezeit von 16 Monaten. Die prolongierte Wartezeit geht mit einer Mortalitätsrate von 21,7% der bei Eurotransplant gelisteten Patienten einher [13].
Das LVAD stellt eine alternative Therapieoption für herzinsuffiziente, nicht transplantierbare Patienten dar [2, 13, 23, 25, 26].
Patienten, die ein hohes Risiko haben, vor Erlangen eines Spenderorgans zu versterben, dient das LVAD zur zeitlichen Überbrückung bis zu einer Herztransplantation *(bridge to transplant*) [6, 13, 26]. Dabei zeigen Daten der *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), dass 33% aller Herztransplantierten vor der Transplantation bereits ein LVAD erhielten [2]. Vergleicht man das *Outcome* der unmittelbar transplantierten Patienten mit dem

Outcome der Patienten, die zunächst temporär ein LVAD erhielten, zeigt sich kein Nachteil für eine der beiden Kohorten [2].

Eine kürzlich von Tenge et al. veröffentlichte Studie untersuchte den Einfluss einer der Herztransplantation vorausgehenden LVAD Implantation bei hämodynamisch stabilen Patienten, in Bezug auf die Endpunkte DAOH und die Ein-Jahres-Mortalität. Die Analyse zeigte, dass Patienten mit vorausgegangener LVAD Implantation, im Vergleich zu unmittelbar transplantierten Patienten, keinen signifikanten Zugewinn an DAOH innerhalb des ersten Jahres aufwiesen. Auch zeigte sich in Bezug auf das Ein-Jahres-Überleben kein signifikanter Vorteil für eine der beiden Kohorten [27].

Daten von Miller et al. zeigen, dass auch die Dauer der vorausgegangenen mechanischen Unterstützung durch ein LVAD keinen Einfluss auf die Mortalität nach einer Herztransplantation hat [2].

Die Verwendung eines LVAD kann sowohl temporär als auch dauerhaft erfolgen. So können Patienten bis zu einer Entscheidung für oder gegen eine Herztransplantation *(bridge to decision*) von einem LVAD profitieren [6, 13]. Ebenfalls kann das LVAD einer Verbesserung der Endorganfunktion dienen, um noch ungeeignete Patienten im Verlauf transplantationsfähig zu machen *(bridge to candidacy)* [6, 13]. Auch die Implantation im Rahmen einer suffizienten kardialen Erholung *(bridge to recovery*), sowie die dauerhafte Implantation bei nicht transplantationsfähigen Patienten *(destination therapy)* finden Anwendung in der LVAD Therapie [6, 13, 26].

Insbesondere die Patientengruppe, welche das LVAD als *destination therapy* erhält, verzeichnet den größten Zuwachs innerhalb der letzten Jahre [23]. Dies resultiert aus der steigenden Anzahl an Patienten mit medikamentös therapierefraktärer, chronischer Herzinsuffizienz [2, 6]. Vorausgegangene Studien konnten für diese Patientengruppe, unter Berücksichtigung mortalitätsbegünstigender Risikofaktoren ein Ein-Jahres-Überleben von 69% zeigen [28].

Wird der Fortschritt und der Erfolg der LVAD Therapie der letzten zehn Jahre berücksichtigt, zeigt sich, dass eine prä-LVAD Transplantationsevaluation der Patienten nicht zielführend erscheint, da unter LVAD Therapie zunächst ungeeignete Patienten durchaus transplantationsfähig werden können [2].

1.3.2 Patientenselektion

Obwohl, nach derzeitiger Evidenz, die Auswahl geeigneter Patienten für eine LVAD Implantation maßgeblich für ein verbessertes *Outcome* ist, existiert aktuell keine allgemein gültige Leitlinie zur Selektion von LVAD Patienten [2, 13, 28-30].

Die *European Society of Cardiology* (ESC) führt einige aktuell gängige Indikatoren zur Auswahl geeigneter Patienten auf [2, 6, 13].

Patienten, die trotz optimaler medikamentöser und instrumenteller Therapie an schweren Symptomen einer Herzinsuffizienz leiden, keine schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion oder Trikuspidalklappeninsuffizienz aufweisen, einen psychosozial stabilen Hintergrund haben (LVAD Patienten müssen mit einer Hilfsperson in einem Haushalt leben), keine Kontraindikationen zur LVAD Therapie (ventrikuläre Arrhythmien, schwere renale Dysfunktion, Infektion und Unmöglichkeit der langfristig oralen Koagulation) aufweisen und mindestens eines der folgenden aufgeführten Kriterien erfüllen, gelten als potenziell geeignet für eine LVAD Implantation [6, 13, 26]:

- linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 25% und Unfähigkeit, kardiopulmonale Belastungstests durchzuführen oder, falls kardiopulmonale Belastungstests möglich, maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 Max) < 12ml/kg/min und/oder < 50% des prognostizierten Wertes.
- ≥ 3 Herzinsuffizienz Hospitalisierungen innerhalb den letzten 12 Monate ohne offensichtlich auslösende Ursache.
- Abhängigkeit von intravenöser inotroper Therapie oder temporärem MCS.
- progressive Endorgan Dysfunktion (der Leber und/oder der Nieren, Typ II pulmonale Hypertension oder kardiale Kachexie) ausgelöst durch reduzierte Perfusion und nicht inadäquat niedrige Fülldrücke des Ventrikels (Lungenkapillaren-Verschlussdruck ≥ 20mmHg, systolischer Blutdruck ≤ 90mmHg oder Herzindex ≤ 2L/min/m^2).

Die frühzeitige Evaluation potenzieller LVAD Patienten ist essenziell, gestaltet sich allerdings häufig erschwert, da die klinische Identifikation von Patienten mit früher terminaler Herzinsuffizienz oftmals herausfordernd ist [26].

Viele Kriterien, die auf den Empfänger eines Spenderherzens zutreffen müssen, fallen bei der Auswahl eines potenziellen LVAD Patienten weg. Dies begründet sich in der ubiquitären Verfügbarkeit des LVAD, verglichen mit Spenderherzen. So stellen zum Beispiel eine HIV-Infektion oder ein maligner Prozess Kontraindikationen für eine Herztransplantation dar, erlauben aber durchaus eine LVAD Implantation [2].
Betrachtet man die letzte Dekade, zeigt sich bei zielgerichteter Patientenauswahl eine signifikante Verbesserung des Ein-Jahres-Überlebens nach LVAD Implantation auf aktuell ca. 80% [23]. Ebenfalls zeigt sich eine Verbesserung der funktionellen Kapazität der Patienten nach LVAD Implantation. Über 80% der Patienten erlangen drei Monate nach LVAD Implantation eine Verbesserung der NYHA Klassifikation auf NYHA I-II, sowie eine Reduktion der Herzinsuffizienz Symptome [26]. Neben der stetigen Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten, werden diese positiven Entwicklungen maßgeblich von der Identifikation etlicher prä-, intra- und postoperativer Variablen geprägt, die sowohl die Mortalität als auch die Lebensqualität nach LVAD Implantation beeinflussen und eine zielgerichtete Auswahl geeigneter Patienten zulassen [26].

1.3.3 Risiken und Komplikationen

Wenngleich die Entwicklung des LVAD für terminal herzinsuffiziente Patienten eine Alternative zur Herztransplantation darstellt, birgt es auch Risiken und Komplikationen. Ein Risikofaktor für eine höhere Morbidität und Mortalität nach LVAD Implantation stellt die Infektion dar. Eine Metaanalyse von O'Horo et al. untersuchte 90 Studien hinsichtlich der Inzidenz, der Risikofaktoren und der Mikroorganismen einer Infektion nach LVAD Implantation. Dabei zeigte sich, dass ein junges Alter und ein hoher BMI mit einer höheren Rate an LVAD Infektionen assoziiert war [31]. Während die *Driveline* Infektion mit 80% die häufigste Infektion darstellte, war die systemische Infektion der Blutbahn die seltenste Infektion [31, 32]. Sofern eine Blutstrominfektion vorlag, war die assoziiert mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko und einer erhöhten Mortalität [31]. Einhergehend mit der Infektion kann es zu prothrombotischen Geschehen kommen. Ob es ein Zusammenhang zwischen einer Infektion und einem

thrombotischen Geschehen gibt, ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion [32-34]. Gemäß vorausgegangener Studien ist eine Infektion mit einem erhöhten inflammatorischen Status assoziiert, welcher einen ischämischen Schlaganfall oder weitere prothrombotische Komplikationen begünstigen kann [35].

Demnach führt die inflammatorische Antwort nach LVAD Implantation zu einer Aktivierung der Thrombozyten und somit zu einer prokoagulatorischen Reaktion [32, 36].

Obwohl die Prävalenz von Pumpenthrombosen mit der Entwicklung des zentrifugal arbeitenden LVAD abnahm, spielt die Pumpenthrombose eine entscheidende Rolle als LVAD Komplikation. Sie kann in der Einflusskanüle, der Pumpe oder der Ausflusskanüle entstehen und präsentiert sich variabel bis zum kardiogenen Schock [32].

Eine weitere, frühe und gefürchtete Komplikation der LVAD Therapie ist das rechtsventrikuläre Versagen. Es tritt in der Regel innerhalb der ersten zwei Wochen nach LVAD Implantation auf und begründet sich in der verminderten Kontraktilität des rechten Ventrikels. Diese entsteht, da die Dekompression des linken Ventrikels durch das LVAD zu einer Verschiebung des intraventrikulären Septums führt [32, 37]. Die Prävalenz liegt bei 15-50%, sie kann vermindert werden durch präoperative hämodynamische Optimierung und eine bedachte Patientenselektion [32, 38, 39]. Sofern das Auftreten eines rechtsventrikulären Versagens ein rechtsventrikuläres Unterstützungssystem (RVAD) erforderlich macht, erhöht sich die Mortalitätsrate auf 40% [32, 40].

Eine langfristige Komplikation der LVAD Implantation stellt die Aortenklappeninsuffizienz dar. Die Hauptursache des Entstehens einer Aortenklappeninsuffizienz liegt in der erhöhten Nachlast, bedingt durch den Fluss des LVAD in der Aorta [32]. 30% der LVAD Patienten entwickeln innerhalb des ersten Jahres eine Aortenklappeninsuffizienz [41].

Des Weiteren können ventrikuläre Arrhythmien nach LVAD Implantation auftreten. In der Regel liegt ihr Ursprung in der Umgebung der Einflusskanüle. Therapiert werden können sie mittels Antiarrhythmika oder mittels einer Ablation [32].

Aufgrund der Notwendigkeit einer Antikoagulation nach LVAD Implantation, besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen [32]. In diesem Kontext sind

gastrointestinale Blutungen eine gefürchtete Komplikation, welche gehäuft durch ein erworbenes von Willebrand Syndrom im Rahmen der LVAD Therapie entstehen [32, 42]. Die Reduktion gastrointestinaler Blutungen lässt sich mittels Minimierung der antithrombotischen Therapie, sowie mittels Verwendung von von Willebrand Faktor Konzentrat erreichen [32, 43].

1.3.4 Mortalität

Der Fokus vorausgegangener wissenschaftlicher Arbeiten lag viele Jahre primär auf der Untersuchung der Mortalität und mortalitätsbegünstigender Faktoren.
Eine 2018 von Kanwar et al. veröffentlichte Studie versuchte, die Evidenz für mortalitätsbegünstigende Faktoren nach LVAD Implantation zusammenzufassen. Dafür untersuchte sie die mortalitätsbegünstigende Auswirkung multipler präoperative Variablen anhand von 10277 LVAD Patienten zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten. Die größten Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität innerhalb des ersten Monats nach LVAD Implantation stellen eine begleitende RVAD Implantation, eine erniedrigte Thrombozytenzahl, die Anzahl kardialer Ereignisse während der Hospitalisierung im Rahmen der LVAD Implantation, ein erhöhtes Bilirubin, eine erhöhte Aspartat-Aminotransferase und ein niedriges INTERMACS Stadium dar. Drei Monate nach Operation zeigen sich neben einer begleitenden RVAD Implantation und einem niedrigen INTERMACS Stadium zusätzlich ein höheres Alter, ein erhöhter Harnstoff und ein erniedrigtes Hämoglobin als mortalitätsbegünstigende Risikofaktoren. Ein Jahr nach LVAD Implantation imponieren ebenfalls ein erhöhtes Alter, ein erhöhter Harnstoff, ein erniedrigtes Hämoglobin und eine begleitende RVAD Implantation als Hauptrisikofaktoren einer erhöhten Mortalität [44]. Auch eine INTERMACS Analyse von 2019 zeigte, dass das Alter der Patienten zum Zeitpunkt einer LVAD Implantation einen signifikanten Prädiktor für die Mortalität darstellt [45].
Blutungen, thromboembolische Ereignisse, Pumpenthrombosen, *Driveline* Infektionen und Geräteversagen sind intra- und postoperative Komplikationen, welche das langfristige therapeutische Resultat und die Mortalität nach LVAD Implantation ebenfalls beeinflussen [13].

Zielgerichtete Analysen zur Mortalität von *destination therapy* Patienten nach LVAD Implantation zeigen, dass ein niedriger Serum-Albumin Spiegel, eine beeinträchtigte Nierenfunktion, ein niedriger pulmonal arterieller Druck und stauungsbedingt erhöhte Leberenzyme, bedingt durch rechtsventrikuläres Versagen, das höchste Risiko für die Krankenhausmortalität dieser Patienten bergen [28].

Der Schlaganfall stellt mit 8,7% pro Jahr die häufigste Todesursache zwischen 6 und 24 Monaten nach LVAD Implantation dar [23, 32, 46]. Weitere häufige Todesursachen innerhalb der ersten sechs Monate nach LVAD Implantation sind das Multiorganversagen und das rechtsventrikuläre Versagen [23].

Der Versuch der Erstellung von Risiko-Scores anhand perioperativer Variablen und deren Implementierung in den klinischen Alltag soll der besseren Abschätzung der Mortalität nach LVAD Implantation dienen [3, 28, 47].

Das *Cardiac Outcome Risk Assessment* Model, entstanden durch eine Studie von Loghmanpour et al., basiert auf der Analyse von 8050 LVAD Patienten und 226 präimplantativen Variablen. Es befasst sich mit der Mortalitätswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der untersuchten Variablen zu fünf verschiedenen, kurzfristigen und langfristigen Zeitpunkten nach LVAD Implantation: Nach 30 Tagen, 60 Tagen, 90 Tagen, einem Jahr und zwei Jahren. Die Daten der retrospektiven Studie entstammen der INTERMCAS Datenbank, welche Daten von über 150 Krankenhäusern beinhaltet. Ziel des *Cardiac Outcome Risk Assessment* Model ist die Erstellung einer online Applikation, welche durch das Einpflegen von patientenindividuellen Variablen eine Risikobewertung der Mortalität erlaubt und somit zu einer klinischen Entscheidung verhilft [3]. Die klinische Implementierung der bisher veröffentlichten Risiko-Scores gestaltet sich jedoch schwierig, da eine Generalisierung der Kohorte terminal herzinsuffizienter Patienten aufgrund ihrer Heterogenität kaum möglich ist [3]. Betrachtet man beispielsweise den *Destination Therapy Risk Score*, welcher anhand der ersten Generation *pulsatile flow* LVAD entworfen wurde, zeigt sich, dass dessen Anwendbarkeit auf nachfolgende *continuous flow* LVAD nicht gelang [3, 28, 48].

Auch eine retrospektive Analyse von Thomas et al. zeigt anhand einer Kohorte von 201 Patienten, dass eine Differenzierung der Patienten in eine niedrige,

eine mittlere und eine hohe 90 Tage Mortalitätswahrscheinlichkeit anhand des *HeartMate II Risk Scores* nicht gegeben ist [3, 49].
Zudem stellt die Mortalität einen Endpunkt dar, der aufgrund seiner fehlenden Patientenzentriertheit keine Aussage über die Lebensqualität der Patienten nach LVAD Implantation zulässt.

1.3.5 Patientenzentrierte Endpunkte nach LVAD

Die stetige Weiterentwicklung und die weltweite steigende Verfügbarkeit neuer Therapiemöglichkeiten führen zu deren zunehmendem Einsatz. Im Zuge dessen gewinnen patientenzentrierte Endpunkte zunehmend an Bedeutung, da sie aus Patientensicht wichtige Parameter widerspiegeln. So kann durch die Identifikation und Analyse patientenzentrierter Endpunkte der Nutzen klinischer Interventionen für die Patienten verbessert werden [4].
Moonsinghe et al. untersuchten 2019 in einer systematischen Übersichtsarbeit patientenzentrierte Endpunkte mit dem Ziel, standardisierte Endpunkte zu definieren, welche in zukünftigen Studien eine gute Vergleichbarkeit bieten. Die Studie zeigte, dass Analysen patientenzentrierter Endpunkte der besseren Vergleichbarkeit des klinischen Nutzens von Interventionen dienen und somit zu geringeren Abweichungen innerhalb der Abschätzung des *Outcomes* für die Patienten führen [4].
Cowger et al. untersuchten im Jahr 2018 mit der *MOMENTUM 3* Studie die Endpunkte *Health-Related Quality of Life* (HRQOL) und *Functional Capacity* (FC) bei LVAD Patienten, sowie den Einfluss von *Severe Adverse Events* (SAE) auf die beiden Endpunkte [50]. Die Messung der HRQOL erfolgte, indem eine Befragung mittels *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Level* (EQ-5D-5L) und *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) erfolgte.
Der EQ-5D-5L Fragebogen ermittelt Informationen zu Mobilität, Selbstständigkeit, Aktivitäten, Angst, Depression, Schmerzen und Beschwerden. Der KCCQ Fragebogen adressiert die physische Kapazität, Symptome, die soziale Funktion, das Wissen und die Lebensqualität der Patienten [50, 51].

Die Ermittlung der FC erfolgte anhand des *6-Minute Walk Test* (6MWT) und der NYHA Klassifikation [50]. SAE definierten sich als das Auftreten einer Blutung, eines Schlaganfalls, einer Pumpenthrombose, eines rechtsventrikulären Versagens in Verbindung mit der Notwendigkeit eines RVAD, einer manifesten Infektion und/oder kardialer Arrhythmien [50, 52]. Die Studienkohorte bestand aus 138 Patienten mit HeartMate II LVAD und 151 Patienten mit HeartMate III LVAD. In der ersten Analyse untersuchte man die HRQOL und die FC unmittelbar nach LVAD Implantation, drei Monate nach LVAD Implantation und sechs Monate nach LVAD Implantation. In einer zweiten Analyse verglich man die HRQOL und FC der Patienten ohne SAE mit denen der Patienten mit SAE innerhalb der ersten drei Monate nach LVAD Implantation. Die Studie zeigte, dass der Zuwachs an HRQOL und FC sechs Monate nach LVAD Implantation, unabhängig der Gerätewahl, in beiden Kohorten gleich war. Obwohl sich kein Einfluss der SAE auf die HRQOL zeigte, waren die 6MWT Leistungen der Patienten mit SAE vermindert. Aus der Studie resultierte die Empfehlung der Entwicklung eines LVAD spezifischen Instruments zur Abschätzung des Einflusses von SAE auf die patientenindividuelle Lebensqualität nach LVAD Implantation [50].

Vor dem Hintergrund, dass die Lebensqualität der Patienten nach LVAD Implantation einen wichtigen Parameter für die Entscheidung darstellt, ob ein Patient von der Intervention wirklich profitiert, empfiehlt sich die weitergehende Untersuchung patientenzentrierter Endpunkte zur Quantifizierung des Einflusses auf die Lebensqualität [4, 53, 54].

1.4 Days Alive and Out of Hospital

Eine Analyse im perioperativen Setting von Jerath et al. identifizierte im Jahr 2019 DAOH als patientenzentrierten Endpunkt, welcher Patientencharakteristika, die chirurgische Komplexität, klinische Komplikationen und das langfristige *Outcome* miteinander vereint [54]. Bereits zuvor erfolgte die Verwendung von DAOH im Rahmen der Untersuchung des *Outcomes* in mehreren Studien [54-59]. Besonders die Integrierbarkeit der Dauer eines Krankenhausaufenthaltes, einer möglichen Wiederaufnahme, sowie eines eventuellen Todeszeitpunktes innerhalb der definierten Zeit, zeichnen nach

Jerath et al. DAOH als geeigneten Endpunkt aus. Auch die Bestimmbarkeit der DAOH zu unterschiedlichen postinterventionellen Zeitpunkten erwies sich gemäß der Studie als weiterer Vorteil. Sie ermöglichte so kurz- und langfristige *Follow-ups* der Kohorten [54].

Auch Moonesinghe et al. definierten 2019 in einer Übersichtsarbeit mehrere, patientenzentrierte Endpunkte zur Evaluation des *Outcomes.* DAOH stellte auch nach dieser Analyse einen geeigneten Endpunkt zur Abschätzung des Einflusses auf das Leben der Patienten nach LVAD Implantation dar [4].

Die Berechnung der DAOH kann auf zwei Wegen erfolgen [60]. Erfolgt die Berechnung gemäß der Validierungsstudie der DAOH bei Patienten mit Herzinsuffizienz, von Ariti et al., kalkuliert man die DAOH für ein Jahr nach Intervention, indem man die Anzahl hospitalisierter Tage innerhalb des Jahres addiert und diese von 365 Tagen subtrahiert [55, 60]. Sofern der Patient keine 365 Tage überlebt haben sollte, addiert man die Differenz zwischen den überlebten Tagen und 365 Tagen zu den DAOH, bevor diese Summe von 365 Tagen subtrahiert wird [60]. Demnach zählen zu den DAOH laut Ariti et al. alle Tage, in denen der Patient am Leben und nicht hospitalisiert war, unabhängig davon, ob er innerhalb der Observationsperiode verstorben ist [60].

Die zweite Art der Berechnung der DAOH basiert auf der Validierungsstudie der DAOH bei Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen, von Myles et al.. Demnach erhielten Patienten, welche innerhalb der Studiendauer verstarben, 0 DAOH [60, 61].

M'Pembele et al. führten eine Sensitivitätsanalyse zu beiden Arten der Berechnung der DAOH durch. Hierbei zeigte sich eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Berechnungsarten [60].

Verglichen mit anderen Endpunkten vereinen die DAOH den Faktor Morbidität mit dem Faktor Mortalität und bergen so den Vorteil der Patientenzentriertheit, der statistischen Effizienz und der einfachen Bestimmbarkeit [54, 62].

Zum aktuellen Zeitpunkt liegt jedoch noch eine begrenzte Validierung des Endpunktes DAOH für bestimmte Patientenkohorten innerhalb der medizinischen Forschung vor, sodass es weiterer Analysen bedarf [54].

1.5 Ziele der Arbeit

Bereits bestehende Literatur über LVAD Implantationen fokussiert sich primär auf die Untersuchung mortalitätsbegünstigender Variablen. Das reine Überleben nach einer LVAD Implantation lässt jedoch keine ausreichenden Rückschlüsse auf die zukünftige Lebensqualität und Therapiebedürftigkeit der Patienten zu.

Obwohl die letzten Jahre patientenzentrierte Endpunkte zunehmend in den Fokus gerückt sind, liegen wissenschaftliche Erkenntnisse über diese Endpunkte nach LVAD Implantation derzeit noch in geringem Umfang vor.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation und Untersuchung perioperativer Variablen mit Einfluss auf das Leben der Patienten nach LVAD Implantation.

Die Therapiebedürftigkeit und der Einfluss auf das Leben der Patienten wird anhand des Endpunktes DAOH innerhalb des ersten Jahres nach LVAD Implantation gemessen.

DAOH innerhalb eines Jahres nach LVAD Implantation liefert indirekt Informationen über die Dauer der Krankenhausaufenthalte, erfolgte Wiederaufnahmen oder das Versterben des Patienten.

Ergänzend zu dem Vergleich des Einflusses der Variablen auf den Endpunkt DAOH, analysiert diese Studie ebenfalls den Einfluss der ausgewählten perioperativen Variablen auf die Ein-Jahres-Mortalität.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Studie wurde als retrospektive Kohorten Studie durchgeführt, welche Daten aus der LVAD Datenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf analysierte.
Die Untersuchungen standen im Einklang mit den in der Deklaration von Helsinki festgehaltenen Grundsätze für Forschungsprojekte.
Eine Genehmigung der Studie seitens der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, (Referenznummer 2020-1058) lag vor.
Alle eingeschlossenen Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Speicherung ihrer Daten in der lokalen, prospektiven Datenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf.

2.2 Teilnehmer

Patienten, die zum Zeitpunkt des Eingriffs älter als 18 Jahre alt waren, sowie an einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie litten und im Rahmen ihrer Grunderkrankung zwischen 2010 und 2020 am Universitätsklinikum Düsseldorf eine LVAD Implantation erhielten, wurden eingeschlossen.
Patienten mit fehlenden oder unvollständig dokumentierten Daten bezüglich des primären Endpunktes (DAOH) wurden ausgeschlossen.
Zur Gewährleistung der Homogenität innerhalb der Kohorte wurden Patienten mit anderen Grunderkrankungen abgesehen von einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie aus der Studie ausgeschlossen.

2.3 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als DAOH ein Jahr nach LVAD Implantation. Die DAOH errechneten sich durch die Addition aller Krankenhaustage innerhalb des ersten Jahres nach LVAD Implantation und anschließender Subtraktion des Ergebnisses von 365 Tagen. Bei Versterben

des Patienten innerhalb des ersten Jahres wurde die Differenz zwischen den überlebten Tagen und 365 Tagen zu den Krankenhaustagen addiert, bevor sie von 365 Tagen subtrahiert wurde.
Die Methode der Berechnung basierte auf der Validierungsstudie von DAOH bei Patienten mit Herzinsuffizienz. [53]
Da LVAD Patienten nur in spezialisierten Zentren behandelt werden und daher eng an die Klinik angebunden sind, war eine Hospitalisierung in einem anderen (externen) Krankenhaus eher unwahrscheinlich. Aus diesem Grund konnte die retrospektive Berechnung der DAOH als verlässlich angesehen werden. Zusätzlich wurde die Mortalität ein Jahr nach LVAD Implantation als sekundärer Endpunkt dieser Studie untersucht.

2.4 Datenerhebung

Patientendaten wie z.B. Patientencharakteristika, Komorbiditäten, Komedikation und überlebte Tage stammten aus den elektronischen Aufzeichnungen der lokalen LVAD Datenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf.
Die LVAD Datenbank wurde kontinuierlich aktualisiert und beinhaltet perioperative Variablen, welche aus der elektronischen Patientenakte, sowie den Patientenkurven der Intensivstation gewonnen wurden.

2.5 Auswahl der Variablen

Die Auswahl der in die Studie eingeschlossenen Variablen basierte auf zwei großen Netzwerkstudien, welche unter Anwendung einer Bayesschen Statistik das Überleben nach LVAD Implantation in Abhängigkeit diverser Variablen untersuchten [3, 44].
Ergänzend wurden mittels Literatur Recherche weitere perioperative Variablen ausgewählt, die in vorausgegangenen Studien mit einer erhöhten Mortalität nach LVAD Implantation assoziiert waren.
Basierend darauf wurden die folgenden zehn Variablen bestimmt: das Alter (≥ 65 versus < 65 Jahre), die Art der Grunderkrankung (ischämische versus dilatative Kardiomyopathie), das INTERMACS Stadium, die Implantation eines

rechtsventrikulären Unterstützungssystems, das chirurgische Vorgehen (minimalinvasive Chirurgie versus Sternotomie), die chronische Nierenerkrankung klassifiziert nach *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) Kriterien, die Notwendigkeit einer präoperativen mechanischen Kreislaufunterstützung, die präoperative Levosimendan Therapie, die Anwendung der postoperativen Nierenersatztherapie und die postoperative Tracheotomie.
Aufgrund des explorativen Charakters der Studie erhebt die Auswahl der Variablen keinen Anspruch auf Vollständigkeit.
Es ist davon auszugehen, dass zahlreiche weitere Variablen sowohl die DAOH als auch die Mortalität nach LVAD Implantation beeinflussen.

2.6 Statistik

Es wurde eine vollständige Fallanalyse durchgeführt.
Zunächst erfolgte für jede der zehn Variablen eine univariate Analyse. Anschließend bezogen wir alle Variablen, welche in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit dem Endpunkt DAOH hatten, schrittweise in die multivariante Analyse mit ein.
Zusätzlich wurde der Einfluss jeder Variable auf die Ein-Jahres-Mortalität untersucht.
Für die statistische Analyse nutzten wir GraphPad Prism© Version 8.02 (La Jolla, California, USA) und IBM SPSS© Software Version 25.0 (Armonk, NY, USA). Metrisch skalierte Daten wurden, abhängig davon, ob sie normalverteilt waren, als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder als Median und Interquartilsabstand (IR) (25-75%) angegeben.
Dichotome Variablen wurden als Anzahl (n) mit korrespondierender Prozentzahl (%) angegeben.
Die DAOH wurden mittels *Mann-Whitney-U-test* verglichen.
Im Rahmen der univariaten Analyse wurde für den Vergleich der INTERMACS Stadien eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.
Die multivariate Analyse wurde mittels einer quantilen Regression durchgeführt. In dieser Analyse stellten die DAOH die abhängige Variable dar.

Die Überlebensanalyse wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven, sowie mittels univariater und multivariater Cox-Regression dargestellt.
Für die INTERMACS Stadien erfolgte ein *Kruskal-Wallis Test* und ein *Jonckheere-Terpstra Test*.
Um die Überlebensraten vergleichen zu können, erfolgte ein Log-Rank (Mantel-Cox) Test, dessen Ergebnisse als prozentuales Überleben (%) mit *Hazard Ratio* (HR) und 95% Konfidenzintervall dargestellt werden.
Da diese Analyse eine retrospektive und explorative Datenanalyse darstellt, wurde keine formale Berechnung der Stichprobengröße durchgeführt.

2.7 Ethikvotum

Die beschriebene Studie wurde mit der Studiennummer 2020-1058 am 20.08.2020 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf positiv votiert.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Insgesamt beinhaltete die LVAD Datenbank Daten von 227 Patienten. Sechs Patienten (2,6%) mussten aufgrund von unvollständigen medizinischen Daten oder abweichenden Grunderkrankungen von der Analyse ausgeschlossen werden. Demnach verblieben 221 Patienten für die statistische Analyse (siehe Abb. 1) [1].

Abbildung 1- **Studienverlauf**

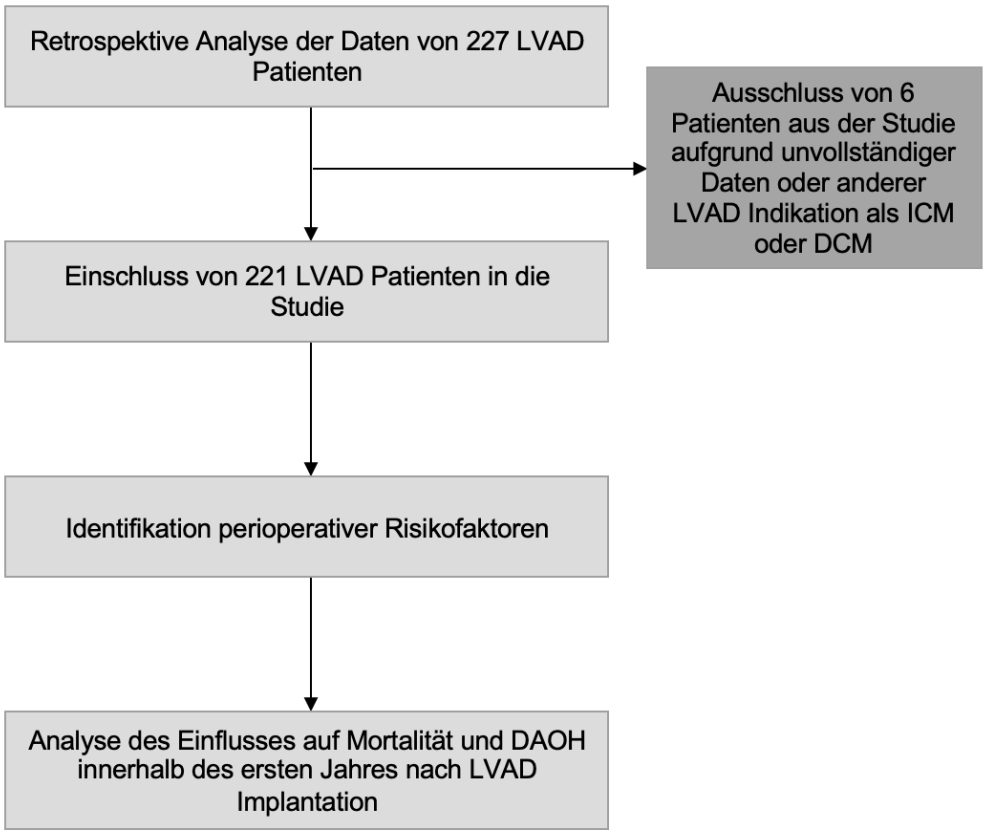

Abb.1 Studienverlauf modifiziert nach Roth et al. – *Days alive and out of hospital after left ventricular assist device implantation* [1].
DAOH = Days Alive and Out of Hospital; DCM = Dilated Cardiomyopathy; ICM = Ischemic Cardiomyopathy; LVAD = Left Ventricular Assist Device.

Der Median der DAOH lag innerhalb der Kohorte bei 273 Tagen (IR 67-321). Die Ein-Jahres-Mortalität betrug 24,9% [1].

3.1.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika unterteilten sich in prä-, intra-, und postoperative Variablen, sowie *Outcome* Variablen.

Von 221 Studienteilnehmer waren 191 (86,4%) männlich. Das durchschnittliche Alter der Patienten in dieser Studie lag bei 58 Jahren (SD ± 11), der durchschnittlichen BMI lag bei 25 kg/m² (SD ± 5). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Patienten betrug im Durchschnitt 18% (SD ± 7). Während 84 (38%) Patienten zum Zeitpunkt der LVAD Implantation dem INTERMACS I Stadium zugeordnet werden konnten, erhielten 40 (18,1%) der Patienten das INTERMACS II Stadium. 41 (18,6%) Studienteilnehmer wurden dem INTERMACS III Stadium zugeordnet und 56 (25,3%) erlangten das INTERMACS IV Stadium. Präoperativ erhielten 89 (40,3%) der Studienteilnehmer eine mechanische Kreislaufunterstützung. Während bei 137 (62%) Patienten eine ischämische Kardiomyopathie als Grunderkrankung vorlag, hatten 84 (38%) Patienten eine dilatative Kardiomyopathie. Bei 80 (36,2%) Patienten wurde präoperativ eine chronische Nierenerkrankung diagnostiziert, 44 (19,9%) erhielten im Rahmen ihrer chronischen Nierenerkrankung bereits eine Dialyse. 134 (60,6%) der 211 Studienteilnehmer erhielten präoperativ Levosimendan. Das präoperative Kreatinin betrug im Durchschnitt 1,4 mg/dl (SD ± 0,7). Das präoperative Bilirubin betrug durchschnittlich 1,8 mg/dl (SD ± 2) [1].

Während 70 (31,7%) Patienten einen minimalinvasiven chirurgischen Zugang erhielten, erfolgte bei 151 (68,3%) Patienten eine klassische Sternotomie. 51 (23,1%) der Studienteilnehmer erhielten intraoperativ ein zusätzliches RVAD [1].

Postoperativ erhielten 117 (52,9%) Patienten eine Dialyse und 37 (16,7%) Patienten erlitten eine Sepsis. 25 (11,3%) Patienten erlitten einen postoperativen Schlaganfall, 24 (10,9%) Patienten erlitten ein akutes Lungenversagen (ARDS) und 48 (21,7%) Patienten mussten postoperativ tracheotomiert werden [1].

Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 18 Tage (IR 8-35). Der Median der DAOH innerhalb der Gesamtkohorte betrug 273 (IR 67-321). Die Ein-Jahres-Mortalität betrug insgesamt 24,9% [1].
Weitere detaillierte Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 **- Patientencharakteristika**

	LVAD Patienten (N=221)	**Überlebende (N=166)**	**Nicht-Überlebende (N=55)**	**DAOH ≥273 Tage (N=111)**	**DAOH <273 Tage (N=110)**
Baseline Charakteristika Mittelwert ±Standardabweichung oder Anzahl (Anteil in %)					
Männliches Geschlecht	191 (86.4)	144 (86.7)	47 (85.5)	100 (90.1)	91 (82.7)
Alter (Jahren)	58 ± 11	57 ± 11	59 ± 12	57 ± 12	58 ± 11
BMI (kg/m²)	27 ± 5	27 ± 5	27 ± 6	27 ± 5	28 ± 6
LVEF (%)	18 ± 7	18 ± 7	18 ± 8	18 ± 7	17 ± 7
INTERMACS 1	84 (38)	60 (36.1)	24 (43.6)	28 (25.2)	56 (50.9)
INTERMACS 2	40 (18.1)	30 (18.1)	10 (18.2)	19 (17.1)	21 (19.1)
INTERMACS 3	41 (18.6)	32 (19.3)	9 (16.4)	29 (26.1)	12 (10.9)
INTERMACS 4	56 (25.3)	44 (26.5)	12 (21.8)	35 (31.5)	21 (19.1)
Präoperative Konditionen Anzahl (Anteil in %)					
Präoperativer MCS	89 (40.3)	65 (39.2)	24 (43.6)	34 (30.6)	55 (50.0)
Ischämische Herzerkrankung	137 (62)	101 (60.8)	36 (65.5)	66 (59.5)	71 (64.5)
Dilatative Kardiomyopathie	84 (38)	65 (39.2)	19 (34.5)	45 (40.5)	39 (35.5)
Chronische Nierenerkrankung	80 (36.2)	59 (35.5)	21 (38.2)	33 (29.7)	47 (42.7)
Dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung	44 (19.9)	30 (18.1)	14 (25.5)	11 (9.9)	33 (30)

Levosimendan	134 (60.6)	103 (62.0)	31 (56.4)	67 (60.4)	67 (60.9)
Präoperative Laborparameter Mittelwert ±Standardabweichung					
Kreatinin (mg/dl)	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.6	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.7
Bilirubin (mg/dl)	1.8 ± 2	1.7 ± 2	3.7 ± 13	1.3 ± 1	3.3 ± 9
Intraoperative Konditionen Anzahl (Anteil in %)					
Minimal invasiver Zugang	70 (31.7)	53 (31.9)	17 (30.9)	37 (33.3)	33 (30.0)
Sternotomie	151 (68.3)	113 (68.1)	38 (69.1)	74 (66.7)	77 (70.0)
Zusätzliche RVAD Implantation	51 (23.1)	39 (23.5)	12 (21.8)	13 (11.7)	38 (34.5)
Postoperative Konditionen Anzahl (Anteil in %)					
Dialyse	117 (52.9)	82 (49.4)	35 (63.6)	39 (35.1)	78 (70.9)
Sepsis	37 (16.7)	28 (16.9)	9 (16.4)	10 (9.0)	27 (24.5)
Schlaganfall	25 (11.3)	16 (9.6)	9 (16.4)	3 (2.7)	22 (20.0)
ARDS	24 (10.9)	17 (10.2)	7 (12.7)	5 (4.5)	19 (17.3)
Tracheotomie	48 (21.7)	34 (20.5)	14 (25.5)	11 (9.9)	37 (33.6)
Mediane Anzahl an Tagen (IQR) oder Anzahl (Anteil in %)					
Tage auf der Intensivstation	18 (8-35)	17 (7-32)	25 (9-48)	12 (6-24)	29 (13-56)
DAOH	273 (67-321)	284 (172-321)	158 (1-293)	321 (298-333)	67 (0-232)
Ein-Jahres Mortalität Anzahl (Anteil in %)	55 (24.9)	0 (0)	55 (100)	18 (16.2)	37 (33.6)

Tabelle 1 Patientencharakteristika modifiziert nach Roth et al. – *Days alive and out of hospital after left ventricular assist device implantation* [1].
Die Daten sind, je nach Erforderlichkeit, repräsentiert als Mittelwert ± Standardabweichung oder als absolute Werte mit folgender Prozentangabe.

N= Stichprobengröße; kg= Kilogramm; mg= Milligramm; dl= Deziliter; m²= Quadratmeter; %= Prozent
ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome; BMI = Body Mass Index; DAOH = Days Alive and Out of Hospital; INTERMACS = Interagency Registry For Mechanically Assisted Circulatory Support; IQR = Interquartile Range; LVAD = Left Ventricular Assist Device; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction; MCS= Mechanical Circulatory Support; RVAD = Right Ventricular Assist Device

3.1.2 Unterschiede innerhalb der Patientencharakteristika

Während von 221 Studienteilnehmern 191 (86,4%) männlich waren, betrug die Anzahl der männlichen Studienteilnehmer, deren DAOH ≥ 273 lag (insgesamt 111) 100 (90,1%). 84 (38%) der 221 Studienteilnehmer konnten zum Zeitpunkt der LVAD Implantation dem INTERMACS I Stadium zugeordnet werden. Jedoch bereits 56 (50,9%) der 110 Patienten, deren DAOH < 273 Tagen betrugen, waren dem INTERMACS I Stadium, also der schlechtesten Klassifikation, zuzuordnen. Während nur 13 (11,7%) der 111 Patienten, deren DAOH ≥ 273 Tage betrug, ein RVAD erhielten, waren es innerhalb der DAOH < 273 Tage Kohorte bereits 38 (34,5%) Patienten. In der DAOH ≥ 273 Tage Kohorte erhielten lediglich 11 (9,9%) Patienten eine Tracheotomie. In der DAOH < 273 Tage Kohorte waren es 37 (33,6%) Patienten. Der Median der DAOH innerhalb der Gesamtkohorte betrug 273 (IR 67-321), während er in der DAOH < 273 Tage Kohorte 67 (IR 0-232) betrug. Die Ein-Jahres-Mortalität, insgesamt 24,9%, betrug in der DAOH ≥ 273 Tage Kohorte 16,2% und in der DAOH < 273 Tage Kohorte 33,6%. Das präoperative Bilirubin betrug durchschnittlich 1,8 mg/dl (SD ± 2). Innerhalb der Kohorte der 55 verstorbenen Studienteilnehmer betrug das präoperative Bilirubin 3,7 mg/dl (SD ± 13) [1].
Weitere Unterschiede der Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt.

3.2 Univariate Analyse der Days Alive and Out of Hospital

Die univariate Analyse der zehn vorab definierten Variablen zeigte für sechs dieser Variablen eine signifikante Assoziation mit den DAOH [1].

Präoperativ erscheinen die chronische Nierenerkrankung, die präoperative mechanische Kreislaufunterstützung und ein INTERMACS Stadium < 3 als Variablen, welche mit einer verminderten Anzahl an DAOH assoziiert waren [chronische Nierenerkrankung: 280 (155-322) vs. 230 (0-219) p=0.0286; präoperative mechanische Kreislaufunterstützung: 294 (155-325) vs. 243 (0-293) p=0.0004; INTERMACS: 218 (0-293) vs. 264 (6-320) vs. 299 (228-325) vs. 313 (247-332) p=<0.0001] [1].

Eine intraoperative Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems war ebenfalls mit einer verminderten Anzahl an DAOH assoziiert [Rechtsventrikuläres Unterstützungssystem: 290 (160-325) p=<0.0001] [1].

Postoperative Variablen, welche mit einer verminderten Anzahl an DAOH in Verbindung gebracht werden konnten, waren die postoperative Nierenersatztherapie und die Tracheotomie [postoperative Nierenersatztherapie: 300 (252-326) vs. 186 (0-300) p=<0.0001; Tracheotomie: 292 (139-325) vs. 168 (0-269) p=<0.0001] [1].

Keine signifikante Assoziation mit den DAOH zeigte sich für das Alter [Alter ≥ 65 Jahre 276 (73-319) vs. Alter < 65 Jahre 272 (54-321) p=0.8902], die Grunderkrankung [ischämische Kardiomyopathie 268 (33-317) vs. dilatative Kardiomyopathie 280 (155-325) p=0.1429], den minimalinvasiven chirurgischen Zugangsweg [Minimal invasiv 283 (127-325) vs. Sternotomie 280 (155-322) p=0.9604] und die vorausgegangene Levosimendantherapie [Levosimendan 274 (71-318) versus Kontrolle 273 (56-323) p=0.688] (siehe Abb. 2) [1].

Abbildung 2 – **Univariate Analyse der Days Alive and Out of Hospital**

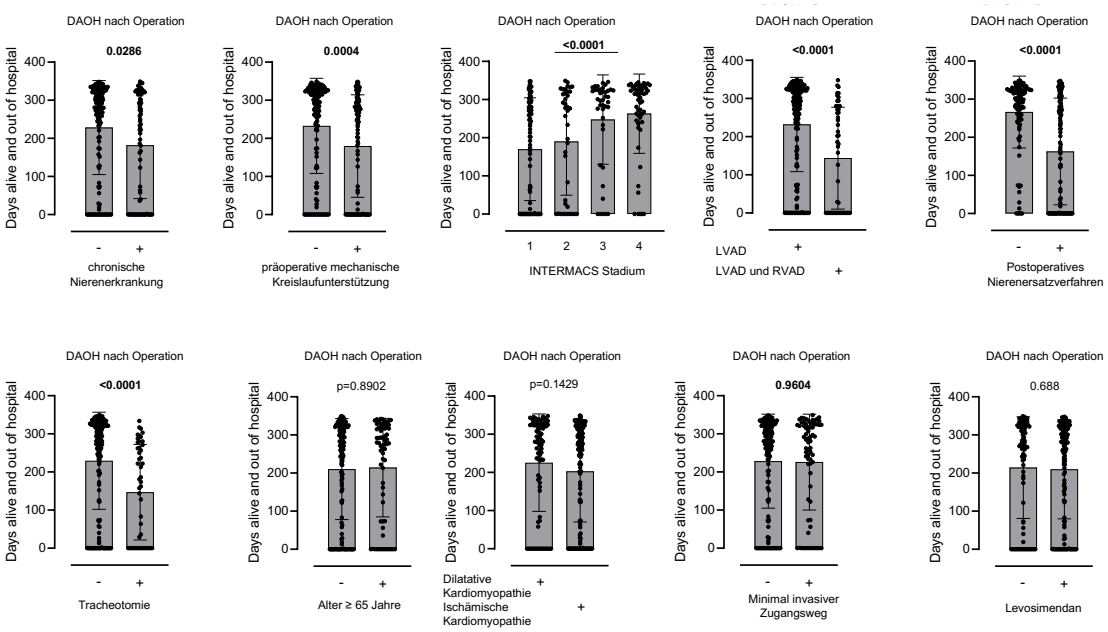

Abb. 2 Univariate Analyse der *Days Alive and Out of Hospital* modifiziert nach Roth et al. – *Days alive and out of hospital after left ventricular assist device implantation* [1].
Die Abbildung zeigt jeweils den Einfluss einer vorab definierten Variable auf die DAOH nach LVAD Implantation. Für sechs der zehn Variablen zeigt sich eine signifikante Assoziation mit den DAOH.
DAOH = Days Alive and Out of Hospital; INTERMACS = Interagency Registry For Mechanically Assisted Circulatory Support; LVAD = Left Ventricular Assist Device; RVAD = Right Ventricular Assist Device

3.3 Multivariate Analyse der Days Alive and Out of Hospital

Die multivariate Analyse, welche das quantile Regressionsmodel nutzt, wurde für 19 Quantilen von 0.05 bis 0.95 durchgeführt. Dabei galten die DAOH als abhängige Variable und die chronische Nierenerkrankung, die präoperative mechanische Kreislaufunterstützung, das INTERMACS Stadium, die Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems, die postoperative Nierenersatztherapie und die postoperative Tracheotomie als unabhängige Variablen. Hier zeigte sich für alle Variablen, außer für die präoperative mechanische Kreislaufunterstützung, eine unabhängige Assoziation mit den DAOH über verschiedenen Quantilen (siehe Abb. 3) [1].

Abbildung 3 – **Multivariate Analyse der Days Alive and Out of Hospital**

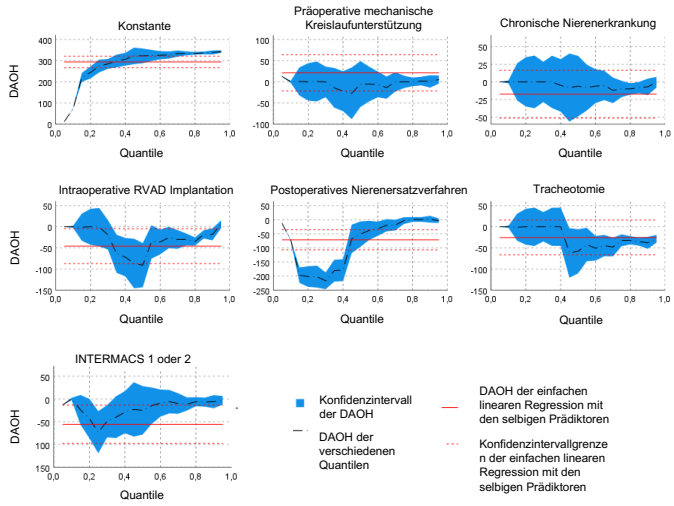

Abb. 3 Multivariate Analyse der *Days Alive and Out of Hospital* modifiziert nach Roth et al. – *Days alive and out of hospital after left ventricular assist device implantation* [1].
Die Abbildung zeigt jeweils den Einfluss einer vorab definierten Variable auf die DAOH nach LVAD Implantation, verteilt über 19 Quantile. Für fünf der sechs Variablen zeigt sich eine unabhängige Assoziation mit den DAOH über verschiedene Quantilen.
DAOH = Days Alive and Out of Hospital; INTERMACS = Interagency Registry For Mechanically Assisted Circulatory Support; RVAD = Right Ventricular Assist Device

3.4 Überlebensanalyse

Betrachtet man die Kaplan-Meier Analyse, zeigt sich, dass lediglich die postoperative Nierenersatztherapie mit einer signifikant niedrigeren Überlebensrate innerhalb des ersten Jahres nach LVAD Implantation assoziiert war [Überleben: keine Nierenersatztherapie 89.4% vs. Nierenersatztherapie 70.1%, HR: 0.56 95% Konfidenzintervall: 0.33-0.94; p=0.031]. Detaillierte Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse finden sich in Tabelle 2 [1].

Tabelle 2 – **Überlebensanalyse**

Variable	Klassifikation	Ein-Jahres Überleben (%)	HR	95% CI	p-Wert
Alter	≥ 65 Jahre	74.7	1.02	0.57-1.80	0.936
	< 65 Jahre	75.3			
Grunderkrankung	ICM	73.7	0.93	0.54-1.61	0.813
	DCM	76.2			
INTERMACS	1	71.4	n/a	n/a	0.647
	2	75.0			
	3	78.6			
	4	78.0			
RVAD	Ja	76.5	1.05	0.59-1.97	0.886
	Nein	74.7			
Chirurgischer Zugangsweg	MIC	75.7	1.16	0.66-2.02	0.609
	Sternotomie	74.8			
Chronische Nierenerkrankung	Ja	73.8	0.95	0.55-1.63	0.886
	Nein	75.8			
Präoperativer MCS	Ja	73.0	0.79	0.46-1.35	0.374
	Nein	76.5			
Präoperative Levosimendan Therapie	Ja	76.9	1.29	0.75-2.23	0.341
	Nein	72.4			
Postoperative Dialyse	Ja	70.1	0.56	0.33-0.94	**0.031**
	Nein	89.4			
Postoperative Tracheotomie	Ja	70.8	0.77	0.40-1.46	0.385
	Nein	76.3			

Tabelle 2 Überlebensanalyse modifiziert nach Roth et al. – *Days alive and out of hospital after left ventricular assist device implantation* [1].
%= Prozent; *CI = Confidence Interval; DCM = Dilated Cardiomyopathy; HR = Hazard Ratio; ICM = Ischemic Cardiomyopathy; INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; MCS = Mechanical Circulatory Support; MIC = Minimally Invasive Surgery; RVAD = Right Ventricular Assist Device*

Die univariate Cox-Regression bestätigte dieses Ergebnis (siehe Tabelle 3) [1].

Tabelle 3 - **Univariate Cox-Regression**

Variable	Klassifikation	HR	95% CI	p-Wert
Alter	≥ 65 Jahre	0.98	0.54-1.75	0.936
	< 65 Jahre			
Grunderkrankung	ICM	0.89	0.51-1.56	0.682
	DCM			
INTERMACS	1	0.88	0.70-1.10	0.263
	2			
	3			
	4			
RVAD	Ja	0.95	0.50-1.81	0.886
	Nein			
Chirurgischer Zugangsweg	MIC	0.86	0.48-1.54	0.609
	Sternotomie			
Chronische Nierenerkrankung	Ja	1.06	0.61-1.84	0.844
	Nein			
Präoperativer MCS	Ja	1.28	0.75-2.18	0.375
	Nein			
Präoperative Levosimendan Therapie	Ja	0.77	0.45-1.32	0.342
	Nein			
Postoperative Dialyse	Ja	1.83	1.05-3.20	**0.034**
	Nein			
Postoperative Tracheotomie	Ja	1.31	0.71-2.40	0.387
	Nein			

Tabelle 3 Univariate Cox-Regression modifiziert nach Roth et al. – *Days alive and out of hospital after left ventricular assist device implantation* [1].
%= Prozent; *CI = Confidence Interval; DCM = Dilated Cardiomyopathy; HR = Hazard Ratio; ICM = Ischemic Cardiomyopathy; INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; MCS = Mechanical Circulatory Support; MIC = Minimally Invasive Surgery; RVAD = Right Ventricular Assist Device*

Die multivariate Cox-Regression zeigte jedoch, dass keine der vorab definierten Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Ein-Jahres Mortalität innerhalb der Patientenkohorte hatte (siehe Tabelle 4) [1].

Tabelle 4 - **Multivariate Cox-Regression**

Variable	Klassifikation	HR	95% CI	p-Wert
Alter	≥ 65 Jahre	1.05	0.56-1.96	0.890
	< 65 Jahre			
Grunderkrankung	ICM	0.92	0.52-1.64	0.775
	DCM			
INTERMACS	1	0.85	0.59-1.25	0.413
	2			
	3			
	4			
RVAD	Ja	0.66	0.31-1.41	0.282
	Nein			
Chirurgischer Zugangsweg	MIC	1.16	0.58-1.25	0.679
	Sternotomie			
Chronische Nierenerkrankung	Ja	0.90	0.50-1.64	0.733
	Nein			
Präoperativer MCS	Ja	1.01	0.41-2.52	0.976
	Nein			
Präoperative Levosimendan Therapie	Ja	0.66	0.37-1.19	0.167
	Nein			
Postoperative Dialyse	Ja	1.87	0.98-3.56	0.056
	Nein			
Postoperative Tracheotomie	Ja	1.17	0.58-2.35	0.670
	Nein			

Tabelle 4 Multivariate Cox-Regression modifiziert nach Roth et al. – *Days alive and out of hospital after left ventricular assist device implantation* [1].
%= Prozent; *CI = Confidence Interval; DCM = Dilated Cardiomyopathy; HR = Hazard Ratio; ICM = Ischemic Cardiomyopathy; INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; MCS = Mechanical Circulatory Support; MIC = Minimally Invasive Surgery; RVAD = Right Ventricular Assist Device*

Ergänzend zeigt Abb. 4 für alle 10 Variablen Kaplan-Meier Kurven als Illustration des Ein-Jahres-Überlebens [1].

Abbildung 4 – **Kaplan-Meier-Kurven**

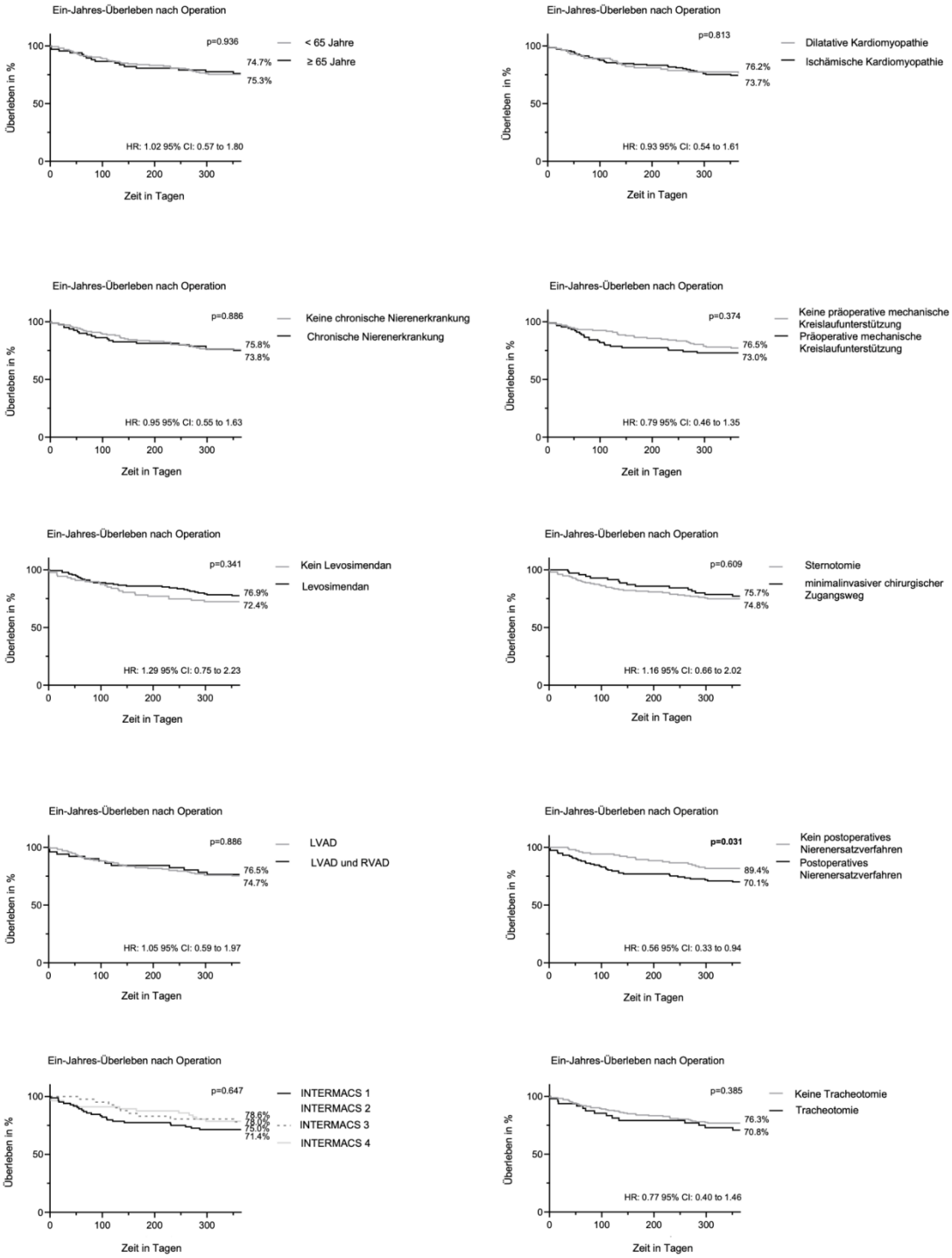

Abb. 4 Kaplan-Meier-Kurven der zehn Variablen modifiziert nach Roth et al. – *Days alive and out of hospital after left ventricular assist device implantation. [1]*
Die Abbildung zeigt jeweils für eine vorab definierte Variable das prozentuale Überleben in Abhängigkeit von der Zeit in Tagen nach LVAD Implantation. Es zeigt sich für die postoperative Nierenersatztherapie ein signifikant vermindertes Überleben innerhalb des ersten Jahres.
%= Prozent; *CI = Confidence Interval; HR = Hazard Ratio; INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; LVAD = Left Ventricular Assist Device; RVAD = Right Ventricular Assist Device*

4 Diskussion

Diese Studie untersuchte den Einfluss perioperativer Faktoren auf die DAOH nach einer LVAD Implantation. Ergänzend dazu analysierte diese Studie den Einfluss ausgewählter perioperativer Variablen auf die Ein-Jahres-Mortalität.
Es konnten sechs verschiedene Variablen identifiziert werden, wovon fünf unabhängig mit einer reduzierten Anzahl an DAOH innerhalb des ersten Jahres nach Intervention assoziiert waren. Diese sind die chronische Nierenerkrankung, ein INTERMACS Stadium < 3, eine Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems, die postoperative Nierenersatztherapie und die Tracheotomie. Für das präoperative mechanische Unterstützungssystem konnte lediglich in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation zu einer verminderten Anzahl an DAOH nachgewiesen werden.
In der Kaplan-Meier Analyse, sowie der univariaten Cox-Regression zur Ein-Jahres-Mortalität, war von allen untersuchten Variablen nur die postoperative Nierenersatztherapie mit einer signifikant niedrigeren Überlebensrate innerhalb des ersten Jahres nach LVAD Implantation assoziiert.

4.1 Mortalität nach LVAD

Es existiert bereits umfassende Literatur zu prozedurabhängigen Variablen die das Überleben nach einer LVAD Implantation beeinflussen. Der Großteil vorausgegangener Studien fokussierte sich allerdings auf das Überleben, sodass eine große Anzahl an patienten- und prozedurbezogener Variablen bereits mit einem verringerten Überleben in Verbindung gebracht werden konnte.
Eine 2018 von Kanwar et al. publizierte Studie identifizierte anhand einer Kohorte von 10277 Patienten mortalitätsbegünstigende Variablen einen Monat, drei Monate und ein Jahr nach LVAD Implantation. Teil der identifizierten mortalitätsbegünstigenden Variablen dieser Studie waren unter anderem eine RVAD Implantation, ein niedriges INTERMACS Stadium und ein erhöhtes Alter. [44] Obwohl diese drei Parameter ebenfalls in unserer Studie hinsichtlich der

Mortalität untersucht worden, zeigte sich jedoch für keinen der drei Variablen eine signifikant erhöhte Ein-Jahres-Mortalität. Diese Divergenz lässt sich zunächst auf die unterschiedlich große Stichprobengröße der untersuchten Kohorten zurückführen. Während Kanwar et al. eine retrospektive Analyse anhand von Daten von 10277 LVAD Patienten durchführte, welche im Rahmen des INTERMACS Registers multizentrisch generiert wurde, bezieht sich diese Studie auf unizentrische Daten von 227 LVAD Patienten. Da das primäre Ziel der Studie von Kanwar et al. die Optimierung der Patientenselektion im Hinblick auf eine verminderte Mortalität nach LVAD Implantation war, untersuchten sie überwiegend präoperative Variablen in ihrer Studie [44]. Unsere Studie hingegen untersuchte im Rahmen der Überlebensanalyse sowohl prä-, als auch intra- und postoperative Variablen. Betrachtet man die Ergebnisse von Kanwar et al., sieht man, dass einige Variablen in Abhängigkeit von ihrem Erhebungszeitraum unterschiedliche Relevanz besitzen. So zeigte sich, dass eine präoperative hepatische oder renale Dysfunktion, sowie ein niedriges INTERMCAS Stadium insbesondere im Hinblick auf die kurzfristige Mortalität ein Monat nach LVAD Implantation einen signifikanten Einfluss haben, während eine chronische Nierenerkrankung, sowie eine ischämische Ätiologie der Herzinsuffizienz eher Einfluss auf die langfristige Mortalität ein Jahr nach LVAD Implantation nehmen [44]. Unsere Studie untersucht mit dem Ein-Jahres-Überleben der zehn vorab definierten Variablen lediglich einen Zeitpunkt, sodass ein Vergleich der beiden Analysen nur im Hinblick auf die von Kanwar et al. nach einem Jahr erhobenen Variablen möglich ist. Hier zeigte sich in unserer Analyse sowohl für die ischämische Kardiomyopathie im Vergleich zur dilatativen Kardiomyopathie, als auch für die chronische Nierenerkrankung im Vergleich zu keiner chronischen Nierenerkrankung keine Signifikanz für ein vermindertes Ein-Jahres-Überleben. Eine 2019 von Caraballo et al. veröffentlichte INTERMACS Analyse konnte anhand einer Kohorte von 20939 LVAD Patienten ein Alter ≥ 75 Jahren als mortalitätsbegünstigenden Risikofaktor identifizieren. Dabei untersuchte die Studie die Mortalität nach LVAD Implantation anhand von vier unterschiedlichen Altersgruppen. Sie unterteilte die Kohorte in Patienten < 55 Jahre, 55-64 Jahre, 65-74 Jahre und > 75 Jahre. Ebenfalls zeigte die Studie für die ältere Kohorte ein vermehrtes Auftreten von gastrointestinalen Blutungen, allerdings auch ein vermindertes

Auftreten von Pumpenthrombosen im Vergleich zur Kohorte < 55 Jahren [45]. In unserer Studie zeigte das Alter keine Signifikanz als mortalitätsbegünstigender Risikofaktor. Neben dem maßgeblichen Größenunterschied der beiden Studienpopulationen kann man diese Differenz auf eine detailliertere Unterteilung der Kohorte durch Carballo et al. zurückführen. Während Carballo et al. ihre Studienpopulation in vier Altersgruppen unterteilten, erfolgte in unserer Studie eine Kategorisierung des Alters als dichotomisierte Variable in < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre. Auch der unterschiedliche Beobachtungszeitraum beider Studien kann ursächlich für die unterschiedlichen Ergebnisse sein. Während Carballo et al. das Überleben nach LVAD Implantation über 10 Jahre analysierten, bezog sich unsere Überlebensanalyse lediglich auf ein Jahr.

Muslem et al. konnten 2017 anhand einer retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie mit 241 LVAD Patienten zeigen, dass ein erhöhtes Alter, eine präimplantativ reduzierte Nierenfunktion und ein INTERMACS Stadium I unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität nach LVAD Implantation darstellen [63]. Auch in dieser Studie erfolgte die Aufgliederung der Altersgruppen kleinschrittiger als in unserer Studie. Muslem et al. unterteilten ihre Studienpopulation in Kohorten < 45 Jahre, 45-54 Jahre, 55-64 Jahre und ≥ 65 Jahre [63]. Sowohl die RVAD Implantation, als auch das INTERMACS Stadium, das Alter und die chronische Nierenerkrankung waren Variablen unserer Ein-Jahres-Mortalitätsanalyse, jedoch zeigte keine der Variablen einen Einfluss auf die Mortalität. Während unsere Studie das singuläre Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung als mortalitätsbegünstigenden Risikofaktor untersuchte, unterteilten Muslem et al. die präimplantativ reduzierte Nierenfunktion in vier Kategorien anhand der glomerulären Filtrationsrate. Auch diese detailliertere Untersuchung des Parameters könnte zu einem signifikanten Unterschied geführt haben. Der Beobachtungszeitraum von Muslem et al. betrug ebenfalls ein Jahr, die Studienpopulation war mit 241 Patienten ähnlich unserer Kohorte. In unserer Studie konnte für die postoperative Nierenersatztherapie interessanterweise allerdings eine signifikant erniedrigte Überlebensrate nach LVAD Implantation gezeigt werden. Diesen Parameter untersuchte die Arbeit von Muslem et al. leider nicht.

Betrachtet man die vorausgegangenen Studien zur Untersuchung des Einflusses mortalitätsbegünstigender Variablen, umfassten diese zum Teil

deutlich größere Stichprobengrößen, sodass die Identifikation einer singulären, mortalitätsbegünstigenden Variable, wie in unserer Studie, am ehesten darauf zurückzuführen ist. Die individuellen Kurvenverläufe des Ein-Jahres Überlebens in Abhängigkeit der Variablen in Abb. 4 zeigen, dass insbesondere für das INTERMACS Stadium, die präoperative mechanische Kreislaufunterstützung, die Levosimendan Therapie und die postoperative Nierenersatztherapie ein Abweichen der Kurven voneinander besteht. Es ist zu vermuten, dass eine größere Stichprobe und ein längerer Beobachtungszeitraum neben der postoperativen Nierenersatztherapie zu einer Signifikanz weiterer Variablen hätte führen können. Diese Erkenntnis soll zukünftigen Studien als Ansatzpunkt dienen, sodass ergänzend zu unseren unizentrischen Daten mittels weiterer multizentrischer Daten zusätzliche mortalitätsbegünstigende Variablen untersucht werden können. So kann mittels längerer Beobachtungszeiträume an größeren LVAD Kohorten die Validität der Daten verbessert werden.
Auch wenn die Variablen Alter und das INTERMACS Stadium in unserer Arbeit aufgrund vermeintlich zu geringer Stichprobengröße nicht als mortalitätsbegünstigende Risikofaktoren ermittelt werden konnten, so zeigten sie sich doch in den vorausgegangenen Studien von Kanwar et al. und Muslem et al. signifikant. Insbesondere das INTERMACS Stadium als modifizierbare Variable sollte im Hinblick darauf präoperativ bestmöglich optimiert werden.

4.2 Days Alive and Out of Hospital und weitere patientenzentrierte Endpunkte nach LVAD

Die Implantation eines LVAD kann die Lebensqualität von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz signifikant verbessern [64]. Jedoch existieren weiterhin keine festen Selektionskriterien für potenzielle LVAD Kandidaten und es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten nicht von einer LVAD Implantation profitiert [6]. Welche Selektionskriterien ergänzen also die bestehende Datenlage in Bezug auf die DAOH als Surrogat-Parameter für den Einfluss der LVAD Implantation auf das Leben der Patienten?

Da die Datenlage zu DAOH nach LVAD Implantation rar ist, werden ebenfalls Daten anderer Lebensqualität messender Instrumente, wie beispielsweise Fragebögen zur funktionellen Kapazität, diskutiert.

In einer 2021 veröffentlichten, 59 Patienten umfassenden, retrospektiven Kohortenstudie fanden Pavol et al. heraus, dass der präoperative kognitive Status eine Variable darstellt, mittels derer eine Abschätzung der DAOH nach LVAD Implantation erfolgen kann. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Informationen über den präoperativen kognitiven Zustand nützlich seien, um eine Selektion potenzieller LVAD Patienten durchzuführen. Der Beobachtungszeitraum der Studie betrug die Zeitspanne bis zu einer anschließenden Herztransplantation oder maximal 900 Tage nach LVAD Implantation. Ebenfalls untersuchte die Studie ergänzend zur Kognition den Einfluss der Verwendung eines *continuous flow* LVAD im Vergleich zu einem *pulsatile flow* LVAD auf die DAOH. Hier zeigte sich keine signifikanter Einfluss für eines der beiden LVAD Modelle [65]. In unserer Studie erfolgte leider keine Analyse des präoperativen kognitiven Zustandes, sodass ein Vergleich diesbezüglich nicht möglich ist, jedoch stellt die Studie von Pavol et al. eine der wenigen Arbeiten dar, welche ebenfalls den Endpunkt DAOH anhand einer LVAD Kohorte untersuchte. Trotz kleinerer Studienpopulation und unterschiedlicher Variablen bietet die Arbeit aufgrund dessen eine wertvolle Ergänzung zur existierenden Datenlage der DAOH nach LVAD Implantation.

Eine multizentrische Analyse von Cowger et al. zeigte in einer multivariaten Analyse, dass ein jüngeres Alter, ein präoperativ höheres Hämoglobin, ein initial höherer KCCQ Wert und das Vermögen, präoperativ den 6MWT zu absolvieren, unabhängige präimplantative Prädiktoren für *living well on an LVAD* sechs Monate nach Implantation darstellen. Der Endpunkt *living well on an LVAD* definierte sich laut dieser Studie als Zustand, in dem Patienten nach LVAD Implantation eine zufriedenstellende HRQOL (KCCQ > 50) und FC (NYHA I/II oder 6MWT > 300m) innehatten [50]. Damit wählten Cowger et al. ein ergänzendes Lebensqualität messendes Instrument, welches zusätzlich zu den in unserer Studie verwendeten DAOH einen patientenzentrierten Endpunkt darstellt. Die Studienpopulation betrug bei Cowger et al. in dieser Analyse 265 Patienten und ähnelte damit der Größe unserer Studienpopulation. Da sich hingegen sowohl Endpunkt als auch Beobachtungszeitraum der beiden Studien

unterscheiden, fällt ein Vergleich der Parameter schwer. Jedoch schlossen Cowger et al. die FC als definierenden Parameter für *living well on LVAD* mit ein. Die FC wiederum definierte sich anhand des NYHA Stadiums und des 6MWT. Das NYHA Stadium findet sich in unserer Studie innerhalb der INTERMACS Klassifikation wieder. Während in der Studie von Cowger et al. also eine verminderte FC (6MWT < 300m oder NYHA III/IV) mit einem verminderten *living well on LVAD* assoziiert waren, zeigte unsere Studie eine Assoziation zwischen einem verminderten INTERMACS Profil (< 3) und einer reduzierten Anzahl an DAOH. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass, obwohl Endpunkt und Variablen der Studien sich unterscheiden, beide Studien zur Identifikation geeigneter Variablen zur Auswahl potenzieller LVAD Patienten beitragen konnten. Während der Endpunkt *living well on LVAD* also sowohl die physische Leistungsfähigkeit anhand der NYHA Klassifikation und des 6MWT, als auch das subjektive Empfinden des Patienten anhand des KCCQ mit einbezieht, konzentriert sich der von uns gewählte Endpunkt DAOH auf objektivierbare, außerhalb des Krankenhauses verbrachte Tage und bietet damit einen neutraleren Ansatz, welcher sich schneller und unkomplizierter erheben lässt.

In einer 2016 veröffentlichten prospektiven Vergleichsstudie untersuchten Kiernan et al. Variablen, die mit einer Zunahme der Lebensqualität und der funktionellen Kapazität nach LVAD Implantation assoziiert sind. Dabei untersuchte die Studie den Einfluss der Variablen sowohl auf die QOL, gemessen anhand des *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* und des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, als auch auf die FC, gemessen anhand des 6MWT und der NYHA Klassifikation. Eingeschlossen in die Studie wurden 1126 *bridge to transplant* oder *destination therapy* LVAD Patienten aus 38 amerikanischen LVAD Zentren, welche sechs Monate nach LVAD Transplantation lebten. Aus der Studie ging hervor, dass präoperative Komorbiditäten, wie beispielsweise ein Diabetes mellitus, eine COPD, ein Rechtsherzversagen und ein erhöhter pulmonal arterieller Druck, postoperativ sowohl die QOL als auch die FC mindern können. Ergänzend zeigte die Studie, dass Patienten mit einer niedrigen QOL und einer geringen FC ein verkürztes Langzeitüberleben aufwiesen, während LVAD Patienten mit einer hohen QOL und einer guten FC von einem verlängerten Langzeitüberleben profitieren.

Infolgedessen sollten diese Parameter in die Entscheidungsfindung bezüglich einer LVAD Implantation präoperativ miteinbezogen werden [64].

In unserer Studie konnten wir in der univariaten Analyse für drei präoperative Variablen, die chronische Nierenerkrankung, das präoperative mechanische Unterstützungssystem und ein INTERMACS Stadium < 3, einen Einfluss auf die DAOH identifizieren. In der multivariaten Analyse unserer Studie zeigte sich ebenfalls präoperativ für die chronische Nierenerkrankung und das INTERMACS Stadium eine unabhängige Assoziation mit den DAOH. Auch wenn sich die primären Endpunkte der Studie von Kiernan et al. von den unseren unterscheiden, ähneln sich die Erkenntnisse hinsichtlich der Identifikation präoperativer Variablen, welche einen Einfluss auf das Leben der Patienten nach LVAD Implantation haben und bieten so eine Grundlage für weitere Lebensqualität messende Analysen nach LVAD Implantation.

Der bereits von Cowger et al., aber auch von Kiernan et al. gewählte Endpunkt QOL wird anhand des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) ermittelt, welcher mit mehreren Fragen zur physischen und psychischen Verfassung des Patienten ein Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität darstellt. Die von beiden genannten Autoren als Endpunkt verwendete FC misst die Lebensqualität der Patienten anhand ihrer NYHA Klassifikation und anhand ihrer physischen Fähigkeit, den 6MWT zu absolvieren [50, 64]. DAOH hingegen bietet einen von der Physis und Psyche unabhängigen Endpunkt, der sich rein anhand der außerhalb des Krankenhauses verbrachten Zeit bemisst. Eine Berücksichtigung beider Endpunktvarianten kann in Zusammenschau für den Patienten eine gute Entscheidungsgrundlage bieten.

Auch Noly et al. untersuchten 2023 anhand einer retrospektiven Kohortenstudie den Einfluss von demographischen Faktoren, klinischen Charakteristika, Lebensqualität und SAE auf die DAOH. Bei der 3387 Patienten umfassenden Studie analysierten Noly et al. den Endpunkt DAOH ein halbes Jahr vor und ein Jahr nach LVAD Implantation. Zusätzlich untersuchte die Studie, ob der Patient sich zuhause, in einem Krankenhaus oder in einer anderen gesundheitsbezogenen Einrichtung befand. Die Angabe der DAOH erfolgte als Prozentangabe für die postimplantative Beobachtung bezogen auf 365 Tage. Die medianen DAOH Prozent nach LVAD Implantation betrugen in dieser Studie 84,6% (KI 62,1%-91,5%). Zusätzlich fanden Noly et al. heraus, dass

Patienten, welche sich in dem unteren Drittel der DAOH befinden, einen längeren Krankenhausaufenthalt hatten, aber auch seltener unmittelbar nach Hause entlassen wurden, sondern mehr Zeit in Pflegeeinrichtungen, Hospizen und Rehabilitationskliniken verbrachten. Patienten, welche innerhalb des einen Jahres nach LVAD Implantation ein nicht LVAD bezogenes unerwünschtes Ereignis erlitten, hatten gemäß Noly et al. die geringste Anzahl an DAOH. Die Autoren der Studie kamen zu der Schlussfolgerung, dass DAOH als patientenzentriertes Messinstrument Klinikern dabei helfen kann, Patienten über ihre Erwartungen nach einer LVAD Implantation zu informieren [66].

Der Beobachtungszeitraum von Noly et al. entsprach mit 365 Tagen dem Beobachtungszeitraum unserer Studie. Die beiden Studien unterscheiden sich allerdings sowohl in der Stichprobengröße als auch in der durch Noly et al. zusätzlich vorgenommenen weiteren Differenzierung des Aufenthaltsortes der Patienten nach LVAD Implantation. Insbesondere die Analyse und Untergliederung des Aufenthaltsortes nach LVAD Implantation stellt eine ergänzende, wertvolle Information in Bezug auf die Lebensqualität dar, da davon auszugehen ist, dass Patienten, welche nach Hause entlassen werden, sich in einer besseren Verfassung befinden als solche, die in ein Hospiz verlegt werden. Eine weitere Studie, welche DAOH nach LVAD Implantation als Endpunkt nutzte, wurde 2014 von Dunlay et al. veröffentlicht. Die Studie verfolgte die Fragestellung, ob eine präoperative Gebrechlichkeit mit einem schlechteren *Outcome* nach LVAD Implantation als *destination therapy* assoziiert ist. Resultat der unizentrischen, 99 Patienten umfassenden Studie war eine Abstufung der DAOH innerhalb des ersten Jahres nach LVAD Implantation in Abhängigkeit von der Gebrechlichkeit. Dabei wurde die Gebrechlichkeit anhand des *Deficit Index* kategorisiert, welcher 31 Beeinträchtigungen, Behinderungen und Komorbiditäten implementiert. Während die nicht gebrechlichen Patienten im Durchschnitt 293 DAOH verzeichneten, betrugen die DAOH für die teilweise gebrechlichen Patienten 266. Die Kohorte mit den gebrechlichen Patienten verzeichnete mit 250 DAOH die niedrigste Anzahl an zuhause verbrachten Tagen. Zusätzlich zeigte die Studie, dass die Kohorten der teilweise gebrechlichen, sowie der gebrechlichen Patienten, ein erhöhtes Risiko für ein Versterben innerhalb des ersten Jahres hatten. Somit kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass eine

präoperativ bestehende Gebrechlichkeit ein erhöhtes Risiko für ein postoperativ verfrühtes Versterben nach LVAD Implantation darstellt und im Rahmen des Auswahlprozesses geeigneter Patienten berücksichtigt werden sollte [67]. Die von Dunlay et al. erhobenen DAOH ähneln den Ergebnissen unserer Studie und unterstreichen damit die Repräsentanz unserer Daten. Auch das durchschnittliche Alter der Kohorten, welches in unserer Studie 58 Jahre betrug und in der Arbeit von Dunlay et al. 65 Jahre betrug, ist vergleichbar. Im Gegensatz zu den von uns erhobenen Variablen, zeigt die präoperative Gebrechlichkeit sowohl ein Risiko für eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität als auch für eine reduzierte Anzahl an DAOH [67]. *Destination therapy* LVAD Patienten leiden oftmals unter Komorbiditäten, welche sie transplantationsunfähig machen, allerdings auch das Outcome nach einer LVAD Implantation maßgeblich beeinflussen können. Speziell für diese von Dunlay et al. untersuchte Kohorte, welche aufgrund von Kontraindikationen für keine Herztransplantation infrage kamen, stellt die Identifikation von präimplantativen Prädiktoren für eine verminderte Lebensqualität nach Intervention eine wichtige Erkenntnis dar.

Forest et al. analysierten in einer 2013 veröffentlichten monozentrischen Studie anhand von 71 Patienten die Ursachen für Rehospitalisierungen, sowie die *days out of hospital* nach LVAD Implantation. Ziel der Studie war die Identifikation der häufigsten Ursachen für Wiederaufnahmen, sowie deren durchschnittliche Anzahl und Dauer. Der Beobachtungszeitraum betrug die Dauer bis zu einer Herztransplantation, einer Explantation des LVAD aufgrund von kardialer Erholung oder dem Versterben des Patienten, im Durchschnitt waren dies 359 Tage. Während die gastrointestinale Blutung den häufigsten Wiederaufnahmegrund darstellte, betrug die mediane Dauer bis zu einer ersten Rehospitalisierung 48 Tage. Diese dauerte dann im Durchschnitt fünf Tage. Bei 56 der 71 Studienteilnehmer kam es zu mindestens einer Rehospitalisierung, jedoch verbrachten 51 Patienten mindestens 90% ihres Beobachtungszeitraums außerhalb des Krankenhauses. Nach Intervention und anschließender Entlassung betrug die mediane Dauer bis zur erstmaligen Wiederaufnahme 67 ± 105 Tage. Ergänzend zeigte die Studie, dass Patienten mit mindestens einer Wiederaufnahme im Durchschnitt älter waren als Patienten ohne Wiederaufnahme. Pro Patientenjahr mit implantiertem LVAD

kam es in der Studie von Forest et al. zu durchschnittlich 2,46 Wiederaufnahmen [68]. Trotz der limitierten Studienpopulationsgröße liefert die Arbeit von Forest et al. wichtige Erkenntnisse über Ätiologie und Dauer der Rehospitalisierungen nach LVAD Implantation und damit indirekt auch Informationen über die Lebensqualität. Insbesondere der pro Patient individuelle Beobachtungszeitraum unterscheidet sich von unserer Studie. Jedoch fällt auf, dass obwohl in unserer Arbeit das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die DAOH hatte, in der Studie von Forest et al. die Patienten mit Wiederaufnahmen älter waren, als die Patienten ohne Rehospitalisierungen [68]. Ähnlich unserem Studiendesign führten auch Forest et al. univariate, sowie multivariate Analysen verschiedener Variablen für Rehospitalisierung nach 30 Tagen, sowie Rehospitalisierungen ohne zeitliches Limit durch. In der univariaten Analyse zeigte sich eine hohe Anzahl an Tagen mit implantiertem LVAD signifikant für vermehrte Rehospitalisierungen. In den multivariaten Analysen zeigte sich jedoch keine Signifikanz der Variablen für vermehrte Hospitalisierungen [68].

In unserer Arbeit erfolgte die multivariate Analyse der Variablen mittels quantiler Regression. Bei Betrachtung von Abb. 3 zeigt sich, dass bei den meisten Variablen kein linearer Einfluss auf die DAOH besteht. Als entscheidenden Vorteil, verglichen mit dem linearen Regressionsmodel, erlaubt die quantile Regression die Betrachtung der gesamten Verteilung oder eines einzelnen Quantils. [69] In dieser Studie ermöglichte dies das Erkennen von Variablen, die in niedrigen Quantilen die DAOH negativ beeinflussen (siehe Abb. 3 postoperatives Nierenersatzverfahren). Die Identifikation der postoperativen Nierenersatztherapie als Variable, welche in niedrigen Quantilen einen signifikanten Einfluss auf die DAOH hat, stellt eine wichtige Erkenntnis dar. Sie ist von klinischer Bedeutung, da ein Ziel dieser Studie die Identifikation von Einflussfaktoren bei Patienten mit niedrigen DAOH ist, um diese bei der Patientenselektion zu berücksichtigen und nach Möglichkeit zu optimieren. Sie liefert also zusätzliche Informationen über relevante Parameter, welche eine Entlassung des Patienten verhindern und so zu einer niedrigen Anzahl an DAOH führen. Für die Variablen Tracheotomie und RVAD zeigt sich in der quantilen Regression ebenfalls eine signifikante Assoziation mit den DAOH, allerdings mit einem Effekt in den oberen Quantilen. Da dieser Effekt also bei

Patienten besteht, die bereits eine hohe Anzahl an DAOH innehaben, ist er klinisch weniger gewichtig als die Signifikanz der postoperativen Nierenersatztherapie, welche bereits in niedrigen Quantilen, also bei geringen DAOH, einen Einfluss hat. Betrachtet man die existierende Literatur zu patientenzentrierten Endpunkten nach LVAD Implantation, stellt man fest, dass sich die Wissenschaft in diesem Bereich noch am Anfang befindet. Diese Studie ergänzt wesentliche Aspekte in Bezug auf eine geeignete Patientenselektion zu bereits vorhandener Literatur. Es konnten mehrere, neue, perioperative Variablen identifiziert werden, welche einen Einfluss auf das Leben der Patienten nach LVAD Implantation haben. Während die intra- und postoperativen Faktoren, wie das RVAD, die Nierenersatztherapie und die Tracheotomie, nicht modifizierbare Variablen darstellen, können präoperative Faktoren, wie das INTERMACS Stadium und das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung, durchaus zur Optimierung des Selektionsprozesses potenzieller LVAD Patienten dienen. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Selektion von LVAD Kandidaten insbesondere über präoperative Variablen sinnvoll erscheint.

Die Daten der Studie veranschaulichen, dass niedrige INTERMACS Stadien und eine bereits existierende chronische Nierenerkrankung, trotz identischer Überlebensraten, unabhängig voneinander mit einer verminderten Anzahl an DAOH innerhalb des ersten Jahres assoziiert sind. Hinzu kommt die gleichwertige Erkenntnis über perioperative Variablen ohne signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten. Ein Alter ≥ 65 Jahren ist in dieser Studie nicht mit einer reduzierten Anzahl an DAOH assoziiert, sodass man aus der Studie schlussfolgern kann, dass ein höheres Alter keine Kontraindikation für eine LVAD Implantation darstellt.

Die Studie zeigt ebenfalls, dass, aus der Sicht des Patienten, Überlebensraten nicht immer einen adäquaten Endpunkt darstellen. So ist es möglich, dass Variablen keinen Einfluss auf die Mortalität haben, wohl aber zu einer reduzierten Anzahl an DAOH führen. In diesem Kontext zeigen die Daten unserer Studie einige interessante Erkenntnisse: Zum Beispiel ist die temporäre Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems nicht assoziiert mit einer erhöhten Mortalität, allerdings führt sie zu einer relevanten Reduktion der DAOH. Dasselbe Phänomen konnte für das INTERMACS Stadium < 3, die

chronische Nierenerkrankung und die postoperative Tracheotomie identifiziert werden. Aus epidemiologischer Sicht, aber auch um eine Entscheidungsfindung hinsichtlich einer LVAD Implantation optimieren zu können, sind dies wichtige Erkenntnisse. Insbesondere die Identifikation präoperativer, modifizierbarer Variablen, bietet für die zukünftige Patientenselektion in Hinblick auf die postoperative Hospitalisierungsdauer, einen wichtigen Zugewinn. Im Zuge dessen sollte in zukünftigen Studien eine ergänzende Analyse weiterer modifizierbarer Variablen erfolgen.

Auch aus Patientensicht stellen die DAOH einen einfach verständlichen Parameter dar, welcher die Diskrepanz zwischen reinem Überleben und postoperativer Therapiebedürftigkeit nach LVAD Implantation veranschaulicht. Diese Anschaulichkeit des Endpunktes kann den Prozess der gemeinsamen Entscheidungsfindung für oder gegen eine LVAD Implantation verbessern. Die Studie bietet epidemiologische Daten zu DAOH nach LVAD Implantation in einer mittelgroßen Kohorte. Die Stichprobengrößen bereits existierender Literatur zu patientenzentrierten Endpunkten liegen mit in der Regel 200-300 Patienten deutlich unter denen der Mortalitätsanalysen, sodass unsere Studie in diesem Teil der Analyse mit 221 Patienten eine durchaus repräsentative Kohorte darstellt. Die Daten können in nachfolgenden Studien, mit DAOH als primären Endpunkt, für die Berechnung des Stichprobenumfangs genutzt werden.

4.3 Stärken und Limitationen der Arbeit

Eine Stärke dieser Studie stellt die Nachverfolgbarkeit der 365-tägigen Periode zur Berechnung der DAOH dar, welche ein patientenzentriertes Ergebnis im Vergleich zur Mortalität bietet. Leider konnten über die einjährige Periode hinaus keine Daten breitgestellt werden.

Erwähnenswerte Limitationen der Studie beinhalten ihre Beschränkung auf ein Zentrum, das retrospektive Studiendesign und die limitierte Stichprobengröße. Betrachtet man jedoch die geringe Anzahl vorausgegangener Studien zu patientenzentrierten Endpunkten, ähneln die dort erhobenen Stichprobengrößen der unseren. Die Studie bietet eine gute Grundlage um ihre

Erkenntnisse in zukünftigen, größer angelegten Studien zu replizieren und zu bestätigen.

Eine weitere, relevante Einschränkung umfasst die limitierte Anzahl perioperativer Variablen mit Einfluss auf die DAOH nach LVAD Implantation. Dies resultierte aus dem Mangel zusätzlicher Variablen in unserer Datenbank.

Um dennoch eine adäquate Auswahl an Variablen sicherzustellen, trafen wir unsere Auswahl auf Grundlage von Registerdaten aus vorausgegangenen Studien und führten ergänzend eine weitere, separate Literaturrecherche durch.

Gleichwohl konnte aufgrund der eingeschränkten Stichprobengröße nur eine limitierte Anzahl an Variablen in die multivariate Analyse implementiert werden. Nichtsdestotrotz besteht die Möglichkeit, dass ergänzende, relevante Störfaktoren nicht in die Studie miteingeschlossen werden konnten, welche in zukünftigen Studien untersucht werden sollten.

Abschließend bietet die Nachverfolgbarkeit externer Hospitalisierungen eine weitere Einschränkung. Da man nicht garantieren kann, dass jede Hospitalisierung innerhalb des ersten Jahres nach LVAD Implantation von den Patienten berichtet wurde, sind anderweitige Hospitalisierungen in externen Krankenhäusern möglich. In diesem Fall wäre die Berechnung der DAOH inkorrekt. Allerdings stellen Patienten, welche eine LVAD Implantation erhalten haben, eine Kohorte dar, welche sehr eng an das Universitätsklinikum Düsseldorf angebunden ist, sodass es sehr unwahrscheinlich ist, dass diese Patienten ohne unsere Kenntnis in einem anderen Krankenhaus hospitalisiert waren.

4.4 Schlussfolgerung

Schlussfolgernd kann man sagen, dass das INTERMACS Stadium, eine bereits bestehende chronische Nierenerkrankung, die intraoperative RVAD Implantation, die postoperative Nierenersatztherapie und die postoperative Tracheotomie als unabhängige Variablen, welche die DAOH innerhalb des ersten Jahres nach LVAD Implantation beeinflussen, identifiziert werden konnten. Ein Alter ≥ 65 Jahren, die Grunderkrankung, das präoperative mechanische Unterstützungssystem, der chirurgische Zugangsweg und die

präoperative Levosimendan Therapie scheinen, gemäß den Daten dieser Studie, keinen Einfluss auf die DAOH zu haben.

Lediglich die postoperative Nierenersatztherapie konnte als signifikante Variable mit einer erhöhten Mortalität assoziiert werden, was die Diskrepanz zwischen den beiden Endpunkten DAOH und Mortalität verdeutlicht.

Diese Erkenntnisse zeigen, dass das reine Überleben einer LVAD Implantation keinen ausreichenden Indikator für die Patienten darstellt und der Analyse patientenzentrierter Endpunkte wie zum Beispiel DAOH, welche den tatsächlichen Einfluss auf das Leben der Patienten widerspiegeln, eine zunehmende Relevanz zukommt.

Als patientenzentrierter Endpunkt, welcher den Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten nach LVAD Implantation widerspiegelt, tragen die DAOH somit zu einer umfassenderen Einschätzung des *Outcomes* bei.

Die in dieser Studie identifizierten DAOH beeinflussenden Variablen können helfen, zukünftig die selektivere Patientenauswahl für LVAD Implantationen zu verbessern.

Aufgrund der Limitationen der Studie bedarf es jedoch zur Bestätigung unserer Ergebnisse sowie zur Identifikation weiterer Variablen ergänzende umfassendere Analysen in der Zukunft.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Roth, S., et al., *Days alive and out of hospital after left ventricular assist device implantation.* ESC Heart Fail, 2022. **9**(4): p. 2455-2463.
2. Miller, L.W. and M. Guglin, *Patient selection for ventricular assist devices: a moving target.* Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(12): p. 1209-1221.
3. Loghmanpour, N.A., et al., *A new Bayesian network-based risk stratification model for prediction of short-term and long-term LVAD mortality.* Asaio Journal, 2015. **61**(3): p. 313-323.
4. Moonesinghe, S.R., et al., *Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine initiative: patient-centred outcomes.* British Journal of Anaesthesia, 2019. **123**(5): p. 664-670.
5. Conrad, N., et al., *Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals.* Lancet, 2018. **391**(10120): p. 572-580.
6. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* European Heart Journal, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
7. Mosterd, A. and A.W. Hoes, *Clinical epidemiology of heart failure.* Heart, 2007. **93**(9): p. 1137-46.
8. Roger, V.L., *Epidemiology of heart failure.* Circ Res, 2013. **113**(6): p. 646-59.
9. Smeets, M., et al., *Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database.* BMJ Open, 2019. **9**(1): p. e022972.
10. Virani, S.S., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association.* Circulation, 2020. **141**(9): p. e139-e596.
11. Brouwers, F.P., et al., *Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND.* Eur Heart J, 2013. **34**(19): p. 1424-31.
12. Meyer, S., et al., *Sex differences in new-onset heart failure.* Clin Res Cardiol, 2015. **104**(4): p. 342-50.
13. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* European Journal of Heart Failure, 2016. **18**(8): p. 891-975.
14. Bozkurt, B., et al., *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: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail, 2021. **23**(3): p. 352-380.
15. Caraballo, C., et al., *Clinical Implications of the New York Heart Association Classification.* J Am Heart Assoc, 2019. **8**(23): p. e014240.
16. Solomon, S.D., et al., *Efficacy of Sacubitril/Valsartan Relative to a Prior Decompensation: The PARADIGM-HF Trial.* JACC Heart Fail, 2016. **4**(10): p. 816-822.
17. Chioncel, O., et al., *Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry.* Eur J Heart Fail, 2017. **19**(12): p. 1574-1585.
18. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1789-1858.
19. Ammar, K.A., et al., *Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community.* Circulation, 2007. **115**(12): p. 1563-70.
20. Rose, E.A., et al., *Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure.* N Engl J Med, 2001. **345**(20): p. 1435-43.
21. Xanthakis, V., et al., *Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community.* JACC Heart Fail, 2016. **4**(10): p. 808-815.
22. Crespo-Leiro, M.G., et al., *Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.* Eur J Heart Fail, 2018. **20**(11): p. 1505-1535.
23. Miller, L., et al., *Use of Ventricular Assist Devices and Heart Transplantation for Advanced Heart Failure.* Circulation Research, 2019. **124**(11): p. 1658-1678.
24. Molina, E.J., et al., *The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report.* Ann Thorac Surg, 2021. **111**(3): p. 778-792.
25. Briasoulis, A., et al., *Trends in Utilization, Mortality, Major Complications, and Cost After Left Ventricular Assist Device Implantation in the United States (2009 to 2014).* The American Journal of Cardiology, 2018. **121**(10): p. 1214-1218.
26. Gustafsson, F. and J.G. Rogers, *Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes.* European Journal of Heart Failure, 2017. **19**(5): p. 595-602.
27. Tenge, T., et al., *Impact of Left Ventricular Assist Devices on Days Alive and Out of Hospital in Hemodynamically Stable Patients with End-Stage Heart Failure: A Propensity Score Matched Study.* Life (Basel), 2022. **12**(12).
28. Lietz, K., et al., *Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection.* Circulation, 2007. **116**(5): p. 497-505.

29. Atluri, P., et al., *Ventricular assist device implant in the elderly is associated with increased, but respectable risk: a multi-institutional study.* The Annals of Thoracic Surgery, 2013. **96**(1): p. 141-147.
30. Aubin, H., et al., *A Suprainstitutional Network for Remote Extracorporeal Life Support: A Retrospective Cohort Study.* JACC: Heart Failure, 2016. **4**(9): p. 698-708.
31. O'Horo, J.C., et al., *Left Ventricular Assist Device Infections: A Systematic Review.* Asaio j, 2018. **64**(3): p. 287-294.
32. Castrodeza, J., C. Ortiz-Bautista, and F. Fernández-Avilés, *Continuous-flow left ventricular assist device: Current knowledge, complications, and future directions.* Cardiol J, 2022. **29**(2): p. 293-304.
33. Shah, P., et al., *Diagnosis of hemolysis and device thrombosis with lactate dehydrogenase during left ventricular assist device support.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(1): p. 102-4.
34. Uriel, N., et al., *Device thrombosis in HeartMate II continuous-flow left ventricular assist devices: a multifactorial phenomenon.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(1): p. 51-9.
35. Park, S.J., et al., *Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy.* Circ Heart Fail, 2012. **5**(2): p. 241-8.
36. Schrottmaier, W.C., et al., *Platelet activation at the onset of human endotoxemia is undetectable in vivo.* Platelets, 2016. **27**(5): p. 479-83.
37. Cogswell, R., R. John, and A. Shaffer, *Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device.* Cardiol Clin, 2020. **38**(2): p. 219-225.
38. Bellavia, D., et al., *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): p. 926-946.
39. Benjamin, M.M., et al., *Association of preoperative duration of inotropy on prevalence of right ventricular failure following LVAD implantation.* ESC Heart Fail, 2020. **7**(4): p. 1949-1955.
40. Lampert, B.C. and J.J. Teuteberg, *Right ventricular failure after left ventricular assist devices.* J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(9): p. 1123-30.
41. Truby, L.K., et al., *Aortic Insufficiency During Contemporary Left Ventricular Assist Device Support: Analysis of the INTERMACS Registry.* JACC Heart Fail, 2018. **6**(11): p. 951-960.
42. Sakatsume, K., et al., *Association between the severity of acquired von Willebrand syndrome and gastrointestinal bleeding after continuous-flow left ventricular assist device implantation.* Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **54**(5): p. 841-846.
43. Kataria, R. and U.P. Jorde, *Gastrointestinal Bleeding During Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Support: State of the Field.* Cardiol Rev, 2019. **27**(1): p. 8-13.
44. Kanwar, M.K., et al., *A Bayesian Model to Predict Survival After Left Ventricular Assist Device Implantation.* JACC: Heart Failure, 2018. **6**(9): p. 771-779.
45. Caraballo, C., et al., *Clinical Outcomes After Left Ventricular Assist Device Implantation in Older Adults: An INTERMACS Analysis.* JACC: Heart Failure, 2019. **7**(12): p. 1069-1078.

46. Giede-Jeppe, A., et al., *Management of Stroke in Patients with Left Ventricular Assist Devices.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020. **29**(11): p. 105166.
47. Cowger, J., et al., *Predicting survival in patients receiving continuous flow left ventricular assist devices: the HeartMate II risk score.* J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(3): p. 313-21.
48. Teuteberg, J.J., et al., *Risk assessment for continuous flow left ventricular assist devices: does the destination therapy risk score work? An analysis of over 1,000 patients.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(1): p. 44-51.
49. Thomas, S.S., et al., *Pre-operative mortality risk assessment in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: application of the HeartMate II risk score.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(7): p. 675-81.
50. Cowger, J.A., et al., *Quality of life and functional capacity outcomes in the MOMENTUM 3 trial at 6 months: A call for new metrics for left ventricular assist device patients.* The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2018. **37**(1): p. 15-24.
51. Green, C.P., et al., *Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(5): p. 1245-55.
52. Mehra, M.R., et al., *A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report.* The New England Journal of Medicine, 2019. **380**(17): p. 1618-1627.
53. Ariti, C.A., et al., *Days alive and out of hospital and the patient journey in patients with heart failure: Insights from the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program.* American Heart Journal, 2011. **162**(5): p. 900-906.
54. Jerath, A., P.C. Austin, and D.N. Wijeysundera, *Days Alive and Out of Hospital: Validation of a Patient-centered Outcome for Perioperative Medicine.* Anesthesiology, 2019. **131**(1): p. 84-93.
55. Ariti, C.A., et al., *Days alive and out of hospital and the patient journey in patients with heart failure: Insights from the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program.* Am Heart J, 2011. **162**(5): p. 900-6.
56. Binanay, C., et al., *Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial.* Jama, 2005. **294**(13): p. 1625-33.
57. Wasywich, C.A., et al., *Understanding changing patterns of survival and hospitalization for heart failure over two decades in New Zealand: utility of 'days alive and out of hospital' from epidemiological data.* Eur J Heart Fail, 2010. **12**(5): p. 462-8.
58. Xian, Y., et al., *Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research: Implementing the patient-driven research paradigm to aid decision making in stroke care.* Am Heart J, 2015. **170**(1): p. 36-45, 45.e1-11.
59. Yu, A.Y.X., et al., *Population-based study of home-time by stroke type and correlation with modified Rankin score.* Neurology, 2017. **89**(19): p. 1970-1976.

60. M'Pembele, R., et al., *Life impact of VA-ECMO due to primary graft dysfunction in patients after orthotopic heart transplantation.* ESC Heart Fail, 2022. **9**(1): p. 695-703.
61. Myles, P.S., et al., *Validation of days at home as an outcome measure after surgery: a prospective cohort study in Australia.* BMJ Open, 2017. **7**(8): p. e015828.
62. Chen, Y., J. Lawrence, and N. Stockbridge, *Days alive out of hospital in heart failure: Insights from the PARADIGM-HF and CHARM trials.* Am Heart J, 2021. **241**: p. 108-119.
63. Muslem, R., et al., *Effect of Age and Renal Function on Survival After Left Ventricular Assist Device Implantation.* The American Journal of Cardiology, 2017. **120**(12): p. 2221-2225.
64. Kiernan, M.S., et al., *Preoperative Determinants of Quality of Life and Functional Capacity Response to Left Ventricular Assist Device Therapy.* Journal of Cardiac Failure, 2016. **22**(10): p. 797-805.
65. Pavol, M.A., et al., *Cognition predicts days-alive-out-of-hospital after LVAD implantation.* The International Journal of Artificial Organs, 2021. **44**(12): p. 952-955.
66. Noly, P.-E., et al., *Association of Days Alive and Out of the Hospital After Ventricular Assist Device Implantation With Adverse Events and Quality of Life.* JAMA Surgery, 2023. **158**(4): p. e228127-e228127.
67. Dunlay, S.M., et al., *Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(4): p. 359-65.
68. Forest, S.J., et al., *Readmissions after ventricular assist device: etiologies, patterns, and days out of hospital.* Ann Thorac Surg, 2013. **95**(4): p. 1276-81.
69. Staffa, S.J., D.S. Kohane, and D. Zurakowski, *Quantile Regression and Its Applications: A Primer for Anesthesiologists.* Anesth Analg, 2019. **128**(4): p. 820-830.

6 Anhang

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hug Aubin, Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf, für die Bereitstellung des Themas sowie die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen, bedanken.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. Ragnar Huhn-Wientgen, ehemals Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf, für die Co-Betreuung dieser Arbeit sowie die Unterstützung auf dem Weg dorthin.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Sebastian Roth und Herrn Dr. med. René M'Pembele für die hervorragende Betreuung, die stetige Hilfsbereitschaft und die mühevolle Arbeit des Korrekturlesens. Insbesondere die Begeisterung für das Thema sowie die ständige Erreichbarkeit bei Fragen und Problemen haben mich motiviert, diese Arbeit zu erstellen.

Meinen beiden Kommilitoninnen, Linda Wittig und Lisa Heinrichs, bin ich sehr dankbar für die stetige gegenseitige Motivation in der Bestreitung unseres gemeinsamen Weges.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Mutter, Gabriele Brölz-Klug, und meinem Bruder, Philipp Voit, die mich während meines gesamten Studiums, aber auch in allen anderen Lebenssituationen, uneingeschränkt liebevoll unterstütz haben und ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.