

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Days alive and out of hospital –
Ein patientenzentrierter Outcome-Parameter zur
Ermittlung der Lebensqualität nach einer
Herztransplantation**

Dissertation

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

vorgelegt von
Tilman Reier

2026

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. Ragnar Huhn-Wientgen

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Udo Boeken

Meiner Frau und meinem Sohn gewidmet

Ergebnisse und Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

M'Pembele, R., Roth, S., Stroda, A., Reier, T., Lurati Buse, G., Sixt, S., Westenfeld, R., Rellecke, S., Tudorache, I., Hollmann, M., Aubin, H., Akhyari, P., Lichtenberg, A., Huhn, R., Boeken, U., (2022), Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation, *Scientific Reports*, 12(1):18352 (1)

Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund einer steigenden Anzahl an Patienten, die eine Herztransplantation (HTX) benötigen, ist eine Identifizierung *Outcome*-relevanter Faktoren für eine erfolgreiche HTX essentiell. Im Gegensatz zur alleinigen Erfassung der Mortalität nach HTX stellt die Erfassung der Anzahl an Tagen, die ein Patient lebend zu Hause verbringt (*days alive and out of hospital*, DAOH) als Surrogatparameter für die Lebensqualität eine Möglichkeit dar, die umfassenden Auswirkungen einer medizinischen Maßnahme auf das Leben von Patienten zu beschreiben. Ziel dieser Arbeit ist die Identifizierung von perioperativen Risikofaktoren, die mit einer Reduktion der DAOH nach HTX einhergehen. Dies ermöglicht eine Optimierung der perioperativen Versorgung und Ressourcenverteilung bei Herztransplantationen.

Für diese retrospektive monozentrische Kohortenstudie wurden 187 Patienten untersucht, die zwischen 2010 und 2020 eine HTX am Universitätsklinikum Düsseldorf erhielten. Primärer Endpunkt war die Anzahl an DAOH ein Jahr nach HTX. In einer univariaten Regressionsanalyse wurde die Assoziation von DAOH mit aus der Literatur bekannten Risikofaktoren für erhöhte Mortalität untersucht. In einer anschließenden multivariaten Regressionsanalyse wurde für alle Faktoren adjustiert, die eine Assoziation mit DAOH nach einem Jahr zeigten. Insgesamt wurden 175 Patienten (Alter 54 ± 11 Jahre, 76,6 % männlich) in die Analyse eingeschlossen. Die mediane Anzahl der DAOH nach einem Jahr betrug 295 Tage (223 bis 322). Folgende Variablen waren nach univariater linearer Regressionsanalyse mit einer Reduktion der DAOH assoziiert: Vorbestehender Diabetes Mellitus (DM) bei Organempfänger oder -spender, postoperatives Nierenersatzverfahren (*renal replacement therapy*, RRT) beim Empfänger, postoperative Therapie mittels veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung (VA-ECMO) beim Empfänger, *body-mass-index* (BMI) des Empfängers, eine eingeschränkte Nierenfunktion gemessen an der geschätzten Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) des Empfängers und die Dauer einer postoperativen maschinellen Beatmung des Empfängers. Nach multivariater Analyse konnten die Dauer der postoperativen maschinellen Beatmung, ein Nierenersatzverfahren, reduzierte Nierenfunktion und Diabetes Mellitus des Organempfängers als unabhängige Risikofaktoren für eine Reduktion der DAOH innerhalb eines Jahres nach HTX identifiziert werden.

Summary

Given the increasing number of patients requiring heart transplantation, identifying outcome-relevant factors for successful heart transplantation (HTX) is essential.

Days alive and out of hospital (DAOH) is a parameter to quantify comprehensive life impact of a medical intervention, making it a more patient-centered outcome-parameter compared to mortality as a traditional outcome parameter. The aim of this study is to identify perioperative risk factors associated with a reduction in DAOH after HTX. This allows for further optimization of perioperative care and resource allocation in heart transplants.

For this retrospective single-center cohort study 187 patients who received HTX at University Hospital Duesseldorf between 2010 and 2020 were investigated. The primary endpoint was DAOH one year after HTX. Risk factors for mortality after HTX known from meta-analyses were tested with DAOH in univariate linear regression. Risk factors showing significant association with DAOH in univariate analysis were then further assessed in a multivariate quantile regression model. A total of 175 patients (Age 54 ± 11 years, 76,6 % male) were included in this analysis. Median DAOH one year after HTX was 295 days (interquartile range 223-322 days). The following variables were associated with a reduction in DAOH according to univariate analysis: recipient or donor diabetes mellitus pre-HTX, renal replacement therapy (RRT), VA-ECMO therapy, recipient body mass index (BMI), recipient estimated glomerular filtration rate (eGFR) and duration of postoperative mechanical ventilation.

After multivariate analysis duration of postoperative mechanical ventilation, RRT, reduced eGFR and recipient DM were identified as independent risk factors associated with a decrease in DAOH within 12 months after HTX.

Abkürzungsverzeichnis

ARVC	<i>arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy</i>
BMI	<i>body mass index</i>
CMV	Zytomegalievirus
CPR	Cardiopulmonale Reanimation
CRT	<i>cardiac resynchronization therapy</i>
DAH	<i>days at home</i>
DAOH	<i>days alive and out of hospital</i>
DCM	<i>dilated cardiomyopathy</i>
DM	Diabetes Mellitus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
eGFR	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Level</i>
GCP	<i>Good-Clinical-Practice</i>
HCM	<i>hypertrophic cardiomyopathy</i>
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HOCM	<i>hypertrophic obstructive cardiomyopathy</i>
HFmrEF	<i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
HLA	<i>human leucocyte antigen</i>
HRQoL	<i>healthcare related quality of life</i>
HTX	Herztransplantation
HU	<i>high urgency</i> - Dringlichkeitsstufe i.R. einer Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	<i>implantable cardioverter defibrillator</i>
ICH-GCP	Leitlinie "Good-Clinical-Practise" des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICM	<i>ischemic cardiomyopathy</i>
ISHLT	<i>International society for Heart and Lung Transplantation</i>
LV	Linker Ventrikel
LVAD	<i>left ventricular assist device</i>

LVEF	<i>left ventricular ejection fraction</i>
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
NTproBNP	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New-York-Heart-Association</i>
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RRT	<i>renal replacement therapy</i>
RVAD	<i>right ventricular assist device</i>
STROBE	Leitlinie <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TPG	Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz) der Bundesrepublik Deutschland
TVP	Transplantatvaskulopathie
VA-ECMO	Veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
V(O₂)_{max}	Maximale Sauerstoffaufnahme (ml O ₂ /min)
WHODAS	<i>WHO Disability Assessment Schedule version 2.0</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund der Arbeit	1
1.2	Herztransplantation.....	1
1.2.1	Grundlagen	1
1.2.2	Gründe für eine Herztransplantation.....	2
1.2.3	Herzinsuffizienz.....	2
1.2.4	Indikationen für eine Herztransplantation	4
1.2.5	Kontraindikationen für eine Herztransplantation	5
1.2.6	Komplikationen nach Herztransplantation	5
1.3	Outcome nach Herztransplantation	6
1.3.1	Mortalität nach Herztransplantation	6
1.3.2	Patientenzentrierte Endpunkte.....	7
1.4	Days alive and out of hospital.....	9
1.4.1	Erhebung der Days alive and out of hospital	10
1.5	Zielsetzung der Arbeit.....	11
2	Studiendesign, Patienten und Methoden	12
2.1	Studiendesign und Ethikvotum	12
2.2	Einschlusskriterien der Patienten	12
2.3	Methoden.....	12
2.3.1	Beurteilung der Ergebnisse.....	12
2.3.2	Datenerhebung	13
2.3.3	Auswahl der zu untersuchenden Variablen	13
2.3.4	Statistische Auswertung.....	14
3	Ergebnisse	16
3.1	Patientencharakteristika	16
3.2	Univariate Assoziation kategorischer Variablen mit DAOH	20
3.3	Univariate Assoziation kontinuierlicher Variablen mit DAOH.....	23
3.4	Unabhängige Assoziation von Variablen mit DAOH in der multivariablen Analyse.....	25
3.5	Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität.....	27
3.6	Unabhängige Assoziation präoperativer Variablen mit DAOH	29
4	Diskussion	30
4.1	Variablen, die mit einer Abnahme der DAOH innerhalb des ersten Jahres nach HTX assoziiert waren.....	31

4.2	Variablen, die mit einer Abnahme der DAOH assoziiert sind ohne die Mortalität zu beeinflussen	32
4.3	Stärken und Limitationen der Arbeit	35
5	Zusammenfassung	36
6	Literaturverzeichnis	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patienteneinschluss und Studienverlauf.....	16
Abbildung 2: Einfluss kategorischer Variablen auf DAOH nach HTX.....	22
Abbildung 3: Einfluss kontinuierlicher Variablen auf DAOH nach HTX	24
Abbildung 4: Einfluss zusätzlicher vorliegender Variablen auf DAOH nach HTX	25
Abbildung 5: Assoziation der untersuchten Variablen mit DAOH im multivariablen Quantilregressionsmodell	26
Abbildung 6: Einfluss kategorischer Variablen auf DAOH nach HTX.....	27
Abbildung 7: Einfluss kontinuierlicher Variablen auf DAOH nach HTX	28
Abbildung 8: Assoziation der untersuchten präoperativen Variablen mit DAOH im multivariablen Quantilregressionsmodell.....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Herzinsuffizienz nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion gemäß ESC-Guideline.....	3
Tabelle 2: Charakteristika der HTX-Empfänger und -Spender.....	17
Tabelle 3: Gründe für die Krankenhausaufnahme und entsprechende Dauer des Krankenhausaufenthalts.....	20
Tabelle 4: Kategorische Variablen, die hinsichtlich ihres Einflusses auf die DAOH in der univariaten Analyse untersucht wurden.....	21
Tabelle 5: Kontinuierliche Variablen, die hinsichtlich ihres Einflusses auf die DAOH in der univariaten Analyse untersucht wurden	23

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der DAOH	13
-------------------------------------	----

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Arbeit

Bei einer Herztransplantation (HTX) handelt es sich um eine komplexe Maßnahme, die ausschließlich in spezialisierten Zentren durchgeführt wird. Wie bei jeder Organ-, Gewebe- oder Zelltransplantation müssen hierzu neben einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Zentren eine Vielzahl an juristischen, medizinischen und ethischen Voraussetzungen erfüllt sein. Da die Zahl der Patienten, die auf eine HTX warten, kontinuierlich steigt, ist die sorgfältige Auswahl von Spendern und Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, essentiell (2). Darüber hinaus kommt auch der Optimierung der perioperativen Versorgung und Abläufe eine bedeutende Rolle zu. Diesbezüglich spielt die Identifizierung *Outcome*-relevanter perioperativer Faktoren im Rahmen einer HTX eine entscheidende Rolle. Hier stand bisher die Mortalität als primärer Endpunkt im Vordergrund. So wurden in vorausgehenden Arbeiten Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf die Mortalität innerhalb eines Jahres nach HTX haben (3,4). In den letzten Jahren rückten jedoch zunehmend patientenzentrierte *Outcome*-Parameter in den Vordergrund, die über die reine Erfassung mortalitätsbegünstigender Faktoren hinausgehen. Hierbei sind die *days alive and out of hospital* (DAOH) nach HTX als gut zu erfassender Endpunkt von Interesse. Die DAOH umfassen die Summe der Tage über einen definierten Zeitraum nach einer medizinischen Maßnahme, in diesem Fall einer HTX, die der Patient am Leben und nicht im Krankenhaus war.

1.2 Herztransplantation

1.2.1 Grundlagen

Rechtliche Grundlage für jegliche Zell-, Gewebe- oder Organspende und Transplantation in der Bundesrepublik Deutschland ist das Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz, TPG) (5). Das TPG gibt zudem organisatorische Grundvoraussetzungen vor, beispielsweise die strikte Trennung der

Institutionen, in denen jeweils die Organspende, Organvermittlung und Organübertragung erfolgen. Die konkreten Grundlagen zur Wartelistenführung auf Grundlage des aktuellen Standes der medizinischen Wissenschaft bilden die gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 des TPG (5) von der Bundesärztekammer festgelegten organspezifischen „Richtlinien gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung“ (6).

Bei der im folgenden behandelten HTX handelt es sich um eine allogene Transplantation, das heißt um eine Organübertragung zwischen genetisch verschiedenen Individuen der gleichen Spezies. Die Verpflanzung des Herzens eines Organspenders in einen geeigneten Organempfänger erfolgt nach Feststellung des unumkehrbaren Ausfalls der gesamten Hirnfunktionen auf Grundlage der erwähnten juristischen, ethischen und medizinischen Voraussetzungen (5–7). Wesentlicher limitierender Faktor ist die Knappheit an Spenderorganen (8).

1.2.2 Gründe für eine Herztransplantation

Die Grunderkrankungen, die eine HTX notwendig machen können, sind vielfältig. Die Endstrecke der unterschiedlichen zugrundeliegenden Ätiologien ist in den meisten Fällen eine terminale Herzinsuffizienz. Diese geht regelhaft mit einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion einher, die trotz Ausreizen aller konservativen Maßnahmen irreversibel ist. In diesen Fällen stellt eine HTX die einzige hinreichende Aussicht auf eine erfolgreiche Therapie dar (6).

1.2.3 Herzinsuffizienz

Als Herzinsuffizienz wird ein klinisches Syndrom bezeichnet, dem eine Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV) zugrunde liegt. Diese ist bedingt durch Struktur- oder Funktionsveränderungen des Herzens mit konsekutiver Abnahme der kardialen Auswurfleistung, mit einer Erhöhung der kardialen Füllungsdrücke oder einer Kombination beider Prozesse (8,9). Diese Pathomechanismen bedingen die klinischen Symptome, die die betroffenen Patienten im Alltag beeinträchtigen (8,9). Hierzu zählen als Kardinalsymptome eine Leistungsminderung, Wassereinlagerungen und Dyspnoe bei Belastung oder in Ruhe (8,9).

In der aktuellsten Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (8) erfolgt die Klassifikation primär nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF), *heart failure with mildly reduced ejection fraction* (HFmrEF) und *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) (8) (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Definition der Herzinsuffizienz nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion gemäß ESC-Guideline

		Art der Herzinsuffizienz		
		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	1	Symptome ± Zeichen	Symptome ± Zeichen	Symptome ± Zeichen
	2	LVEF < 40 %	LVEF 41–49 %	LVEF ≥ 50 %
	3		echokardiografisch objektivierte strukturelle oder funktionelle Störungen des LV (linksventrikuläre diastolische Dysfunktion/ erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke) mit Erhöhung der natriuretischen Peptide	

Tabelle 1 modifiziert nach McDonagh et al (8) zeigt die Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) gemäß ESC-Guideline. HFpEF = *heart failure with preserved ejection fraction*; HFmrEF = *heart failure with mildly reduced ejection fraction*; HFrEF = *heart failure with reduced ejection fraction*; LV = linker Ventrikel

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz ist vielfältig. Die häufigsten Ursachen in der westlichen Welt sind ischämische Kardiomyopathien infolge koronarer Herzerkrankungen und eine arterielle Hypertonie bzw. hypertensive Herzerkrankung (8). Weitere, seltenere Ursachen sind Herzrhythmusstörungen, Perikarderkrankungen oder nicht-ischämische Kardiomyopathien, wie beispielweise dilatative Kardiomyopathie (DCM), hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), hypertrophe-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) oder arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC). Ebenso kommen Herztumoren, erworbene oder angeborene valvuläre Herzerkrankungen, sowie systemische Erkrankungen mit kardialer Beteiligung als Ursachen in Frage (8,9). Neben einer medikamentösen Stufentherapie bestehen in fortgeschrittenen Stadien auch interventionelle oder operative Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise

Herz-Schrittmachersysteme oder Links- bzw. Rechtsventrikuläre Unterstützungssysteme (*left bzw. right- ventricular assist device*, LVAD/ RVAD). Als Ultima Ratio kommt unter definierten Voraussetzungen bei einer terminalen Herzinsuffizienz eine HTX in Frage (8–10). Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten und Unterschieden je nach Ätiologie ist die Prognose einer Herzinsuffizienz insgesamt deutlich eingeschränkt. Bei Diagnosestellung beträgt die Ein-Jahres-Mortalität bis zu 20 %, die 5-Jahres-Mortalität 53–67 % (8,11). Mit Fortschreiten der Herzinsuffizienz treten zunehmende alltägliche Beeinträchtigungen der Patienten und vermehrte Krankenhauseinweisungen auf, die in der Folge zu einer Abnahme der Lebensqualität führen. Insbesondere höheres Alter, ein längerer Krankheitsverlauf, Komorbiditäten und eine höhergradige funktionale Einschränkung sind signifikant mit einer hohen Einschränkung der Lebensqualität assoziiert (8,12–15).

1.2.4 Indikationen für eine Herztransplantation

Die Kriterien für eine Aufnahme auf die Warteliste für eine HTX sowie unterschiedliche Klassifikationen der Dringlichkeit sind in der „Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungentransplantation der Bundesärztekammer“ (6) festgelegt. Die Mehrzahl der Patienten, die für eine HTX in Frage kommen, weist eine hochgradige, irreversible Reduktion der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion mit den entsprechenden klinischen Symptomen auf (s. Abschnitt 1.2.3). Dies lässt sich echokardiografisch durch hämodynamische Messungen (Bestimmung des HZV oder der maximalen Sauerstoffaufnahme ($V(O_2)_{max}$)) und laborchemische Marker (NTproBNP) objektivieren (6). Auch bei selteneren Grunderkrankungen ohne primäre Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion, die jedoch ebenso in eine terminale Herzinsuffizienz münden können, kann eine HTX indiziert sein (6). Zudem ist bei Patienten mit Indikation zur Re-Transplantation oder mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen eine HTX indiziert (6). Vor Aufnahme auf die Warteliste erfolgt eine detaillierte Evaluation und Festlegung einer Dringlichkeitsstufe nach definierten Kriterien (6). Durchschnittlich kommt es zu Wartezeiten auf eine HTX zwischen 6 und 24 Monaten, mitunter auch länger (10). Die Subgruppe der Herzinsuffizienz-Patienten, die auf der

Warteliste für eine HTX stehen, ist somit häufig über einen langen Zeitraum in besonderem Ausmaß von Faktoren betroffen, die mit einer massiven Abnahme der Lebensqualität einhergehen (s. Abschnitt 1.2.3). Eine HTX stellt für diese Patienten die einzige kurative Therapieoption und somit eine Chance auf eine Verbesserung der Lebensqualität dar.

1.2.5 Kontraindikationen für eine Herztransplantation

Kontraindikationen für eine HTX stellen primär Erkrankungen und Umstände dar, die das operative Risiko erheblich erhöhen und absehbar den langfristigen Erfolg der Transplantation gefährden (6). Hierzu zählen unter anderem nicht kurativ behandelte Malignomerkrankungen, bestimmte Infektionserkrankungen (z.B. Toxoplasmose, Humanes Immundefizienz Virus (HIV), Zytomegalievirus (CMV), Hepatitis u.a.) oder schwerwiegenden Organerkrankungen (fortgeschrittene chronische Nierenerkrankungen oder Leberzirrhose), unbehandelte psychiatrische Erkrankungen oder aktiver Substanzabusus (6).

1.2.6 Komplikationen nach Herztransplantation

Komplikationen, die im Rahmen einer HTX auftreten können, umfassen operative sowie nicht-operative Komplikationen. Sie beeinflussen Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten und üben noch Jahre nach HTX einen deutlichen Einfluss auf die Lebensumstände der Patienten aus.

Zu operativen Komplikationen zählen Blutungskomplikationen, Infektionen oder postoperative Störungen von Organfunktionen, die intensivmedizinische Maßnahmen wie eine maschinelle Beatmung, Nierenersatztherapien oder extrakorporale, maschinelle Kreislaufunterstützungsverfahren bedingen können (16).

Nichtoperative Komplikationen umfassen vor allem Abstoßungsreaktionen und Folgen der Immunsuppression. Abstoßungsreaktionen werden allgemein nach dem zugrundeliegenden Pathomechanismus und dem zeitlichen Verlauf (hyperakut, akut, chronisch) voneinander abgegrenzt. Im Rahmen einer HTX spielen insbesondere durch das Immunsystem des Empfängers induzierte Entzündungsreaktionen im Transplantat eine wesentliche Rolle, sogenannte *host-versus-graft*-Reaktionen. Chronische Abstoßungsreaktionen

beispielsweise treten innerhalb von 10 Jahren nach Transplantation bei bis zu 50% der Patienten auf. Komplikationen einer Immunsuppression sind vor allem Infektionen, Medikamentennebenwirkungen und Spätfolgen. Opportunistische Infektionen mit Viren, Pilzen oder Bakterien können schwerste Verläufe bis hin zur Sepsis zeigen (16). Relevanz haben auch CMV-Infektionen im Rahmen der HTX (17). Bei jeder Transplantation wird der CMV-Status von Spender und Empfänger überprüft. Die Prävalenz beträgt etwa 50-90 %. Es gibt eine große Bandbreite an teils schweren Nebenwirkungen der langjährigen Einnahme immunsuppressiver Medikamente, beispielsweise Osteoporose oder arterielle Hypertonien (16). Als Spätfolge im Rahmen der langfristigen Immunsuppression können Malignome in bis zu 6 % der Fälle auftreten (16). Effektivität und Nebenwirkungen speziell der immunsuppressiven Therapie stellen folglich neben einem primären Transplantatversagen und chronischen Abstoßungsreaktionen eine wesentliche Herausforderung nach HTX dar (8).

1.3 Outcome nach Herztransplantation

1.3.1 Mortalität nach Herztransplantation

Die Ein-Jahres-Mortalität nach HTX bei Erwachsenen Patienten in Europa beträgt etwa 11 bis 20 % (3,18). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt je nach Alter der Patienten 85-88,5 % (18). Die mediane Überlebenszeit nach HTX liegt bei etwa 12,5 Jahren (3) und geht mit einer Zunahme der Lebensqualität und des funktionellen Status einher (8,10). Hinsichtlich der Identifizierung mortalitätsbegünstigender Faktoren nach HTX ist eine umfangreiche Metaanalyse von Foroutan et al. aus dem Jahr 2018 hervorzuheben, die Risikofaktoren hinsichtlich der Ein-Jahres-Mortalität nach HTX untersucht hat (19). Diese Metaanalyse wurde vor dem Hintergrund durchgeführt, dass sich die Empfehlungen und Leitlinien zur Spender- und Empfängerauswahl bei Herztransplantationen auf eine Vielzahl von Beobachtungsstudien gründeten, während größere Übersichtsarbeiten fehlten (19). Foroutan et al analysierten insgesamt 62 Veröffentlichungen zwischen 2005 und 2015 hinsichtlich der Assoziation von bekannten empfänger- und spenderseitigen Risikofaktoren mit der Ein-Jahres-Mortalität nach HTX. Folgende Variablen hatten einen

signifikanten Einfluss auf die Mortalität innerhalb eines Jahres nach HTX: Alter des Organempfängers, angeborene Herzerkrankung als Grunderkrankung, Kreatininspiegel, pulsatile mechanische Kreislaufunterstützung, Alter des Organspenders sowie die Transplantation eines weiblichen Spenderherzens auf einen männlichen Organempfänger (19).

1.3.2 Patientenzentrierte Endpunkte

Vor dem Hintergrund der fortlaufenden Entwicklung, global zunehmender Verfügbarkeit und damit einhergehender Anwendung medizinischer Maßnahmen gewinnt die Frage, wer von konkreten Maßnahmen in welchem Maße profitieren kann, zunehmend an Bedeutung. Die reine Betrachtung der Mortalität innerhalb eines definierten Zeitraums nach einer medizinischen Maßnahme bildet jedoch nur ungenügend die Auswirkungen einer medizinischen Maßnahme auf das Leben eines Patienten ab. Neben der Mortalität als klassischem Endpunkt gewinnen daher patientenzentrierte *Outcome*-Parameter an Bedeutung. Die Definition solcher Endpunkte und Identifikation der beeinflussenden Faktoren hat zum Ziel, Komplikationen und deren Folgen für das weitere Leben des Patienten zu erfassen und in der Folge Indikationsstellungen und Nutzen medizinischer Maßnahmen für den Patienten zu verbessern (20,21).

Weitere Relevanz gewinnt die Erfassung patientenzentrierter Endpunkte im Bereich chirurgischer Prozeduren, da sich große Diskrepanzen zwischen der Mortalität und postoperativen, die Lebensqualität beeinflussenden Komplikationen nach Operationen gezeigt haben. So beträgt die 30-Tages-Mortalität elektiver nicht-kardiochirurgischer Operationen in Industrieländern etwa 0,5-1,6 % (20,22–24), die Rate postoperativer Komplikationen liegt jedoch bei 16-44 % (21,23). Diese Komplikationen können massive Auswirkungen auf das Leben des Patienten haben. Sie beeinflussen neben der Mortalität die Dauer des Krankenhausaufenthalts signifikant und können mit Folgen wie dauerhaften funktionellen Beeinträchtigungen einhergehen, die eine Rückkehr in das gewohnte Umfeld eines Patienten unmöglich machen (25).

Moonesinghe et al. analysierten in einer Übersichtsarbeit eine größere Anzahl an perioperativen patientenzentrierten Endpunkten in den Unterbereichen Patientenzufriedenheit, Patienten-Wohlbefinden, gesundheitsbezogene Lebensqualität (*healthcare related quality of life*, HRQoL), funktionales

Outcome und „*life-impact*“. Dies erfolgte mit dem Ziel, durch breite Anwendung dieser Endpunkte im Rahmen zukünftiger Studien eine bessere Vergleichbarkeit der perioperativen klinischen *Outcomes* von Operationen und ihres Nutzens für den Patienten zu ermöglichen (24). Hierzu gehörten im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der *European Quality Of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Level* Fragebogen (EQ-5D-5L), im Bereich funktionales *Outcome* der *WHO Disability Assessment Schedule version 2.0* (WHODAS), im Bereich Patientenzufriedenheit der Bauer Patientenzufriedenheits-Fragebogen und im Bereich „*life impact*“ die Erfassung der *days alive and out of hospital* (DAOH) (24). Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach HTX konnten verschiedene Arbeiten übereinstimmend eine Verbesserung der HRQoL im Vergleich zum Status vor Transplantation bei HTX-Patienten nachweisen (26–29). Zudem zeigte sich eine erniedrigte bis annähernd vergleichbare HRQoL im Vergleich zu einer „gesunden“ Kohorte hinsichtlich physischer, sozialer und emotionaler Aspekte bei erwachsenen HTX-Patienten (26–29). Teilweise wurden Prädiktoren identifiziert, die mit einer Abnahme der HRQoL nach HTX einhergingen, wie beispielsweise höheres Alter, Auftreten von Komplikationen, eine Einschränkung der Nierenfunktion (29) oder milde bis schwere depressive Symptome bei 25 bis 32% der HTX-Patienten (28,30).

Tackmann et al. untersuchten in einer Metaanalyse verschiedene Studien zur Lebensqualität nach HTX aus dem Zeitraum 2007 bis 2017 und konnten diese Ergebnisse im Wesentlichen stützen. Die Studienpopulationen variierten zwischen 12 und 555 HTX-Patienten. Es zeigte sich studienübergreifend eine relativ stabile, im Vergleich zur gesunden Kohorten jedoch leicht verminderte, gesundheitsbezogene Lebensqualität bis zu 10 Jahre nach HTX (14). Depressive Symptome gingen mit einer Abnahme der HRQoL einher, während Zufriedenheit mit sozialer, emotionaler, materieller und familiärer Unterstützung einen deutlich positiven Einfluss auf die HRQoL hatte. Negativen Einfluss auf die HRQoL hatten zudem Schmerz, sexuelle Dysfunktionen und gastrointestinale Symptome. Soziale und ökonomische Zufriedenheit waren wiederum signifikante Prädiktoren für das Überleben 5–10 Jahre nach HTX (14). Jedoch war die Vergleichbarkeit der Studien durch große Heterogenität und häufige Verwendung krankheitsunspezifischer Erhebungsinstrumente eingeschränkt (14).

Moonesinghe et al. wiesen auf Nachteile von Messinstrumenten für Lebensqualität wie beispielsweise EQ-5D oder WHODAS hin, die auf langfristigen vom Patienten berichteten Ergebnissen basieren. Sie beanspruchen untersucher-, aber auch patientenseitig höhere zeitliche und finanzielle Ressourcen. Dies kann vor allem für kleinere und hinsichtlich ihrer finanziellen Möglichkeiten begrenzte Studien eine große Hürde darstellen (24).

Die Evidenz zu weiteren patientenzentrierten Endpunkten nach HTX ist limitiert. Insbesondere zu den DAOH, die als zusammenfassender Parameter einen „life-impact“ einer Maßnahme abbilden, liegen bisher wenige Daten vor.

Einen Teilaspekt erfasst eine Analyse der Daten von 16723 HTX-Patienten aus den Jahren 2003 bis 2012 von Crawford et al., in der eine Reihe von Faktoren identifiziert werden konnten, die mit einer Verlängerung der initialen Krankenhausverweildauer nach HTX über 30 Tage hinaus assoziiert waren (31). Hierzu zählten das Alter des Organempfängers, weibliches Geschlecht, Diabetes Mellitus (DM), eingeschränkte Nierenfunktion oder Nierenersatzverfahren (*renal, replacement therapy*, RRT), maschinelle Beatmung, präoperative Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Steroidtherapie, vorhergehende kardiochirurgische Eingriffe, mechanische Herzkreislaufunterstützungssysteme, pulmonalarterielle Hypertonie, Dringlichkeit der Transplantation, Spenderalter, unterschiedliches Geschlecht von Spender und Empfänger (*sex-mismatch*) und Ischämiezeit (31). Diese Daten erfassen jedoch nur ein sehr kleines Zeitfenster nach HTX und können somit keine Aussage über längerfristige Auswirkungen treffen.

1.4 Days alive and out of hospital

Die Erfassung der Tage, die innerhalb eines definierten Zeitraums lebendig außerhalb des Krankenhauses verbracht werden (*days alive and out of hospital*, DAOH), stellt eine vergleichsweise einfache Möglichkeit dar, die mehr auf den Patienten und seine Lebensgestaltung fokussierten Aspekte des postoperativen Verlaufes und der postoperativen Versorgungsqualität abzubilden (25). Die Erfassung der DAOH war bisher im Bereich der Kardiologie und Neurologie gebräuchlicher (32,33). Über diesen Bereich hinaus gab es zunächst nur wenige Daten zur Validierung für ein postoperatives Setting. Eine wegweisende

Veröffentlichung von Jerath et al. konnte anhand der Auswertung der Daten von 540.072 Patienten, die sich zwischen 2006 und 2014 einer nicht-kardiochirurgischen Operation unterzogen, eine gute Durchführbarkeit und Aussagekraft der DAOH hinsichtlich Patientencharakteristika wie Vorerkrankungen, Umfang des operativen Eingriffs, postoperativen Komplikationen und Langzeit-*Outcome* auch im perioperativen *Setting* zeigen (25).

Nach Jerath et al. bietet die Erfassung der DAOH zwei Vorteile: Zum einen die Möglichkeit, die Länge der eventuell auch wiederholten Krankenhausaufenthalte sowie den Todeszeitpunkt innerhalb eines definierten Zeitraums in einem Parameter zu vereinen. Zum anderen die relativ einfache Erhebung der DAOH zu unterschiedlichen Zeitpunkten des *follow-ups* innerhalb von Kohorten (25).

Eine vorgehende Studie unserer Forschungsgruppe konnte zeigen, dass eine VA-ECMO-Therapie aufgrund einer primären Funktionsstörung des Transplantats mit einer signifikanten Abnahme der DAOH innerhalb eines Jahres nach HTX einhergeht (34). Hier zeigte sich bei Patienten, die schließlich erfolgreich von der VA-ECMO-Therapie entwöhnt werden konnten und keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne primäre Transplantatdysfunktion und notwendige VA-ECMO-Therapie aufwiesen, eine signifikant niedrigere Anzahl an DAOH (34). Auch dies verdeutlicht die Relevanz dieses Outcome-Parameters im Vergleich zu traditionellen Endpunkten. Weitere Daten, welche Faktoren Einfluss auf die DAOH nach HTX haben, sind bisher jedoch kaum vorhanden.

1.4.1 Erhebung der Days alive and out of hospital

Für die Kalkulation der DAOH eines Patienten wurden im Wesentlichen zwei unterschiedliche Wege definiert (34). Eine Möglichkeit der Erhebung der DAOH für das erste Jahr nach einer Intervention basiert auf einer großen Validierungsstudie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (32) und geht wie folgt vor: Es zählen alle Tage zu den DAOH, die ein Patient lebendig außerhalb eines Krankenhauses verbringt, unabhängig davon, ob er innerhalb des ersten Jahres nach Intervention verstorben ist oder nicht. Zunächst werden die Tage, die ein Patient hospitalisiert war, addiert und anschließend von 365 Tagen subtrahiert.

Für Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Intervention verstorben sind, wird die Zahl der überlebten Tage von 365 Tagen subtrahiert. Diese Differenz wird zu den Tagen, die der Patient hospitalisiert war, addiert und schließlich von 365 Tagen subtrahiert (32,34). Eine weitere Möglichkeit zur Berechnung der DAOH bzw. der *days at home* (DAH) im perioperativen Setting nach großen chirurgischen Eingriffen wurde von Myles et al. beschrieben (35). Im Vergleich zu der ersten Vorgehensweise unterscheidet sich diese Berechnung vor allem durch den Umgang mit Patienten, die innerhalb des untersuchten Zeitraums verstorben sind. Nach Myles et al. erhielten diese Patienten 0 DAOH (35). M'Pembele et al. führten eine Sensitivitätsanalyse beider Kalkulationswege durch, die eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Methoden ergab (34). Die grundsätzlichen Vorteile dieses Endpunktes liegen in der Zusammenfassung von Morbidität und Mortalität in einem relativ einfach zu erfassenden patientenzentrierten Parameter, der zudem auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts, eventuelle Wiederaufnahmen und somit auch indirekt Kosten für das Gesundheitssystem abbilden kann (25).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund der Tatsache, dass die DAOH als patientenzentrierter Endpunkt erst seit einigen Jahren zunehmend in den Fokus der medizinischen Forschung rücken, sind Validierungen für unterschiedliche Patientenkohorten nur sehr begrenzt vorhanden. Bisher besteht wenig Klarheit, welche Risikofaktoren und Parameter im Rahmen einer HTX, neben einer VA-ECMO-Therapie, einen Einfluss auf die DAOH haben. Ziel dieser Arbeit ist die Identifizierung von empfänger-, spenderseitigen und prozeduralen perioperativen Faktoren, die mit einer Abnahme der DAOH nach HTX einhergehen und somit eine prognostisch relevante, sinnvolle Ergänzung zu den reinen Mortalitätsdaten darstellen.

2 Studiendesign, Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Ethikvotum

Diese retrospektive, monozentrische Kohortenstudie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (36), den Richtlinien für gute wissenschaftliche Praxis des *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH-GCP) (37) sowie den Vorgaben der *International society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) (38) durchgeführt. Das entsprechende Ethikvotum wurde am 25. Januar 2021 durch die Ethikkommission des Universitätsklinikum Düsseldorf erteilt (Referenznummer 4567). Alle Patienten hatten bereits im Vorfeld einer Registrierung und Erfassung Ihrer Daten in einer klinikeigenen prospektiven Herztransplantationsdatenbank schriftlich zugestimmt. Vor diesem Hintergrund wurde seitens der Ethikkommission keine Notwendigkeit einer erneuten schriftlichen Einwilligung zur retrospektiven Auswertung der Daten im Rahmen dieser Arbeit gesehen. Die Auswertung der Daten erfolgte gemäß *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) Kriterien (39).

2.2 Einschlusskriterien der Patienten

Primär wurden alle Patienten älter als 18 Jahre eingeschlossen, die von September 2010 bis Dezember 2020 eine HTX am Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben. Patienten mit unvollständigen Daten oder lückenhaften Aufzeichnungen hinsichtlich des primären Endpunktes der Untersuchung (DAOH) wurden von der Analyse ausgeschlossen.

2.3 Methoden

2.3.1 Beurteilung der Ergebnisse

Primärer Endpunkt dieser Arbeit waren die DAOH ein Jahr nach HTX. Die Berechnung der DAOH erfolgte wie in verschiedenen Arbeiten beschrieben (25,32,34): Alle Tage mit Krankenhausaufenthalten länger als 24 Stunden innerhalb des ersten Jahres nach HTX wurden addiert und von 365 Tagen subtrahiert. Hiervon waren ambulante Behandlungen oder Besuche der

Notaufnahme mit einer Dauer unter 24 Stunden ausgeschlossen. Im Falle eines Versterbens des Patienten innerhalb des ersten Jahres nach HTX wurden die Tage, die der Patient nach HTX nicht überlebt hat, zur Summe der Krankenhaustage addiert und die Gesamtsumme der Tage von 365 Tagen subtrahiert. Tage, die innerhalb des ersten Jahres nach HTX in Rehabilitationszentren oder vergleichbaren Einrichtungen verbracht wurden, wurden auf diese Weise den DAOH zugerechnet.

Formel 1: Berechnung der DAOH

$$DAOH = 365 - (K + T)$$

Formel 1 zeigt die Berechnung der *days alive and out of hospital*

DAOH= *days alive and out of hospital*

K= Summe der Krankenhausaufenthalte > 24 Stunden (in Tagen), ausgenommen Rehabilitationszentren und ähnliche Einrichtungen

T= Zeitraum innerhalb eines Jahres, der nicht überlebt wurde (in Tagen)

Da bei allen Patienten vor und nach erfolgter HTX eine enge Anbindung an das Transplantationszentrum des Universitätsklinikum Düsseldorf besteht, erschien eine externe Krankenhausaufnahme ohne Rücksprache oder Information unseres Zentrums unwahrscheinlich.

2.3.2 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden der laufend aktualisierten Herztransplantationsdatenbank am Universitätsklinikum Düsseldorf sowie der elektronischen Patientenakte entnommen. Diese Daten umfassen wesentliche Patientencharakteristika, Begleiterkrankungen, Informationen zu Behandlungen, Maßnahmen und Komplikationen während der Krankenhausaufenthalte. Zudem umfassen sie die Anzahl der Hospitalisierungstage sowie gegebenenfalls das Sterbedatum der Patienten.

2.3.3 Auswahl der zu untersuchenden Variablen

Die Auswahl der zu untersuchenden Variablen erfolgte auf Basis der Metaanalyse von Foroutan et al. (19), die Risikofaktoren hinsichtlich der Ein-Jahres-Mortalität nach Herztransplantationen untersucht hat. Ihre Metaanalyse

schloss 62 Studien mit insgesamt 282.367 Patienten ein und untersuchte die erfassten spender-, empfänger- und transplantatbezogenen Charakteristika hinsichtlich ihres Einflusses auf die Ein-Jahres-Mortalität nach HTX. Insgesamt wurden studienübergreifend 29 Variablen identifiziert und hinsichtlich ihres Einflusses auf die Ein-Jahres-Mortalität untersucht (19). Für die vorliegende Arbeit wurden all diejenigen Variablen der finalen Analyse von Foroutan et al. ausgewählt, für die in der prospektiven Herztransplantationsdatenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf die entsprechenden Daten vorhanden waren. Zusätzliche Variablen, die nicht in der Metaanalyse von Foroutan untersucht wurden, jedoch in der Herztransplantationsdatenbank vorlagen, wurden ebenfalls eingeschlossen. Insgesamt wurden auf diese Weise folgende spender-, empfänger- und transplantat-bezogene 19 Variablen definiert und analysiert:

Alter, Geschlecht und DM als spenderbezogene Variablen; Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, DM, Nierenfunktion anhand der berechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), arterielle Hypertension, BMI, pulmonalarterielle Hypertonie, CMV-Status, vorherige kardiochirurgische Eingriffe, LVAD-Versorgung vor HTX, RRT nach HTX, Dauer der maschinellen Beatmung, Therapie mittels veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung (VA-ECMO) als empfängerbezogene Variablen; *sex mismatch* und Gesamt-Ischämiezeit als transplantatbezogene Variablen.

Zusätzliche in der Herztransplantationsdatenbank vorliegende Variablen waren die Anzahl der Krankenhaustage vor HTX, der präoperative Bilirubinwert, etwaige Aufnahmen im Krankenhaus vor Transplantation und eine gegebenenfalls durchgeführte ECMO-Therapie vor Transplantation.

2.3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels IBM SPSS© Software Version 25.0 (Armonk, NY, USA), die grafische Darstellung mit Hilfe von GraphPad Prism© Version 8.02 (La Jolla, California, USA). Die Patientenmerkmale wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder als Median und Interquartilbereiche (IQR, 25 %–75 %) für kontinuierliche Variablen

sowie als Zahlen (n) mit entsprechenden Prozentsätzen (%) für kategorische Variablen dargestellt.

Die Assoziation der einzelnen Variablen mit DAOH wurde zunächst in einer univariaten linearen Regression analysiert. Für kategorische Variablen wurden zur Visualisierung der DAOH *Boxplots* erstellt. Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test.

Kontinuierliche Variablen wurden anhand von Median und Interquartilsabstand in Quartile unterteilt oder entsprechend internationaler Klassifikationen gruppiert und ebenfalls als *Boxplots* dargestellt.

Der Zusammenhang der jeweiligen kontinuierlichen Variablen mit den DAOH wurde mittels Kruskal-Wallis Test untersucht.

Um auch nicht-lineare Assoziationen der unabhängigen Variablen mit DAOH als abhängige Variable nachweisen zu können, wurden alle Variablen, die in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit DAOH zeigten, in eine weiterführende multivariable Quantilsregressionsanalyse eingeschlossen.

Hierbei wurde die Assoziation der einzelnen Einflussfaktoren als unabhängige Variablen mit den DAOH-Perzentilen als jeweils abhängige Variable untersucht. Es wurden jene Einflussfaktoren als relevant definiert, die mit einer signifikant niedrigen Zahl an DAOH auf der 10. und 20. Perzentile einhergingen (25).

Diese Quantile entsprechen den Patienten mit der niedrigsten Anzahl an DAOH aus der Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten.

Gemäß dem so definierten statistischen Model wurden folgende Variablen in der multivariablen Quantilsregression untersucht:

DM beim Organempfänger, RRT beim Empfänger, VA-ECMO-Therapie beim Empfänger, BMI des Empfängers, eGFR des Empfängers, Dauer der maschinellen Beatmung des Empfängers und DM beim Organspender.

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse für die univariate Testung unter Ausschluss aller Patienten durchgeführt, die innerhalb des ersten Jahres nach HTX verstorben waren.

Für alle Ergebnisse wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Von September 2010 bis Dezember 2020 erhielten 187 Patienten eine HTX am Universitätsklinikum Düsseldorf.

Aufgrund unvollständiger Daten konnten bei insgesamt 12 Patienten die DAOH nicht berechnet werden, weshalb sie von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen wurden. Insgesamt konnten 175 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden (s. Abbildung 1).

Abbildung 1: Patienteneinschluss und Studienverlauf

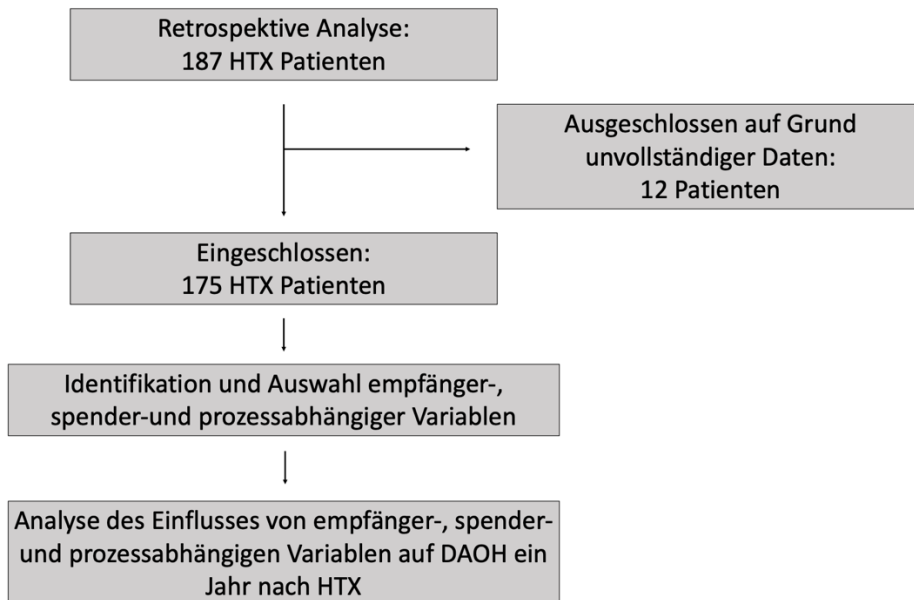


Abb. 1: Patienteneinschluss und Studienverlauf zeigt das Vorgehen bei der Auswahl der eingeschlossenen Patienten; DAOH = *days alive and out of hospital*; HTX = Herztransplantation

Das mittlere Alter der Organempfänger betrug 54 ± 11 Jahre, 134 von 175 Patienten (76,6 %) waren männlich.

Die führenden Grunderkrankungen, die zu einer terminalen Herzinsuffizienz mit notwendiger Transplantation führten, waren dilatative (DCM) (93/175 (53,1 %)) und ischämische Kardiomyopathien (ICM) (69/175 (39,4 %)). Ein Großteil der Patienten wies an Vorerkrankungen eine arterielle Hypertonie (105/175 (60 %)) und einen positiven CMV-IgG-Status (101/175 (57,7 %)) auf. Ein DM lag bei

21,1 % der Empfänger vor (37/175), das präoperativ gemessene Kreatinin betrug $1,4 \pm 1,0$ mg/dl vor Transplantation. 65,1 % der Patienten (114/175) waren kardiochirurgisch voroperiert und bei 52,6 % (92/175) erfolgte eine Therapie mittels LVAD als *bridge-to-transplant*.

Die Dauer des postoperativen intensivstationären Aufenthalts betrug 25 ± 28 Tage, davon betrug die Dauer der maschinellen Beatmung postoperativ 151 ± 13 Stunden. Die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts lag bei 46 ± 35 Tagen. 58,3 % (102/175) der Patienten erhielten postoperativ ein Nierenersatzverfahren (RRT), eine Kreislaufunterstützung mittels VA-ECMO erfolgte bei 29,7 % der Patienten (52/175).

Das Alter der Organspender betrug 43 ± 13 Jahre. 57,7 % der Organspender waren männlichen Geschlechts (101/175). Ein *sex-mismatch* lag bei 29,1 % der Transplantationen vor (51/175). 12 von 175 Spendern wiesen einen DM als Vorerkrankung auf (6,9 %). Bei 24,6 % (42/175) war eine kardiopulmonale Reanimation über eine Dauer von im Median 15 (IQR 9–21) Minuten erfolgt.

Während einer HTX betrug die totale Ischämiezeit 218 ± 51 Minuten, die mittlere Dauer der Operation 445 ± 116 Minuten. Weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Charakteristika der HTX-Empfänger und -Spender

HTX-Patienten (N = 175)		Organspender (N=175)	
Grundcharakteristika der Organempfänger; Mittelwert \pm S.D. oder Anzahl (%)		Grundcharakteristika der Organspender; Mittelwert \pm S.D. oder Anzahl (%)	
Alter (Jahre)	54 \pm 11	Alter (Jahre)	43 \pm 13
BMI (kg/m ²)	25,6 \pm 4,6	BMI (kg/m ²)	25,9 \pm 3,9
Kreatinin (mg/dl)	1,4 \pm 1,0		
		LVEF (%)	59 \pm 12
Männliches Geschlecht	134 (76,6)	Männliches Geschlecht	101 (57,7)
		"sex mismatch"	51 (29,1)
Grunderkrankung:		Grunderkrankung:	
ICM	69 (39,4)		
DCM	93 (53,1)		
ARVC	6 (3,4)		

HCM	3 (1,7)		
Andere Erkrankungen	4 (2,3)	Z.n. CPR	42 (24.6%)
		Dauer der CPR (min)	15 (9–21)
Vorerkrankungen:		Vorerkrankungen:	
Arterielle Hypertension	105 (60,0)		
Pulmonalarterielle Hypertension	18 (10,3)		
Diabetes mellitus	37 (21,1)	Diabetes Mellitus	12 (6,9)
Cytomegalovirus IgG Status	101 (57,7)		
LVAD	92 (52,6)		
Kardiologische Voroperationen	114 (65,1)		
Postoperative Versorgung:			
Maschinelle Beatmung (h)	151 ± 13		
RRT	102 (58,3)		
VA-ECMO	52 (29,7)		
Dauer des Krankenhausaufenthalts (d)	46 ± 35		
Dauer des Intensivstationsaufenthalts (d)	25 ± 28		
Intraoperative Versorgung			
Totale Ischämiezeit (min)	218 ± 51		
Dauer der OP (min)	445 ± 116		
Outcome			
DAOH	295 (223–322)		
1-Jahres Mortalität	32 (18,3)		
Mittlere Überlebenszeit (d)	313 ± 116		
Anzahl der Krankenhauswiederaufnahmen	3 (1–4)		
Zeit zwischen HTX und Tod (d)	36 (17–115)		

Tabelle 2 modifiziert nach M'Pembele et al. - *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt detailliert die erfassten Charakteristika der Herztransplantations-Organempfänger und -Spender; ARVC = *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*; BMI = *body mass index*; CPR = *Cardiopulmonale Reanimation*; DAOH = *days alive and out of hospital*; DCM = *dilated cardiomyopathy*; HCM = *hypertrophic cardiomyopathy*; HTX = *Herztransplantation*; ICM = *ischemic cardiomyopathy*; LVAD = *left ventricular assist device*, LVEF = *left ventricular*

ejection fraction; RRT = renal replacement therapy, VA-ECMO = veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation

Die DAOH betrug 12 Monate nach Herztransplantation im Median 295 Tage (IQR 223–322). Insgesamt sind 32 Patienten innerhalb eines Jahres nach Herztransplantation verstorben (18,3 %). Die Zeit zwischen Durchführung der Herztransplantation und Versterben des Patienten betrug hierbei im Mittel 36 Tage (IQR 17–115).

Bei 11 außerklinisch verstorbenen Patienten liegen keine Daten zur genauen Todesursache vor. Innerklinische Todesursachen waren eine Sepsis (8/175 Patienten), intrakranielle Blutungen (3/175 Patienten), mesenteriale Ischämien (3/175 Patienten), ein Transplantatversagen (2/175 Patienten) oder eine zerebrale Hypoxämie (3/175 Patienten); Blutungen und ein Multiorganversagen traten jeweils bei einem Patienten (0,6 %) auf.

Die mittlere Überlebenszeit nach Herztransplantation betrug 313 ± 116 Tage. Im Mittel erfolgten 3 Krankenhauswiederaufnahmen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation (IQR 1–4) (s.a. Tabelle 3). Primärer Grund für eine Krankenhausaufnahme war die initiale Herztransplantation mit einer Dauer von 48 ± 39 Tagen. Die häufigsten, darüberhinausgehenden Gründe für eine Re-Hospitalisierung waren Wundinfektionen oder Wundheilungsstörungen mit 25 ± 30 Tagen, Atemwegsinfekte (20 ± 14 Tage) oder andere Infektionen (23 ± 20 Tage), Blutungskomplikationen und Transplantatabstoßungsreaktionen sowie Aufnahmen (ggf. mehrfach) zur Endomyokardbiopsie und nicht näher spezifizierte andere Gründe (25 ± 34 Tage) (s.a. Tabelle 3).

Tabelle 3: Gründe für die Krankenhausaufnahme und entsprechende Dauer des Krankenhausaufenthalts

Gründe für Krankenhausaufnahme	Anzahl Patienten, n (%)	Dauer Krankenhausaufenthalt in Tagen (Mittelwert ± S.D.)
HTX	175 (100)	48 ± 39
Endomyokardbiopsie	126 (72,0)	7 ± 4
Gastrointestinale Erkrankung	15 (8,6)	14 ± 12
Atemwegsinfekte	18 (10,3)	20 ± 14
Wundinfektionen/ Wundheilungsstörungen	14 (8,0)	25 ± 30
Harnwegsinfektionen	5 (2,9)	16 ± 18
Andere Infektionen	22 (12,6)	23 ± 20
Akute Nierenschädigung	13 (7,4)	10 ± 5
Transplantatabstoßungsreaktion	24 (13,7)	16 ± 18
Blutungskomplikationen	6 (3,4)	21 ± 12
Hämatologische Störungen	3 (1,7)	16 ± 13
Epileptischer Anfall	3 (1,7)	14 ± 10
Nicht-kardiale Operationen	14 (8,0)	13 ± 12
Andere Gründe	10 (5,7)	25 ± 34

Tabelle 3 modifiziert nach M'Pembele et al. – *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt die jeweiligen Gründe für eine Krankenhausaufnahme und die entsprechende Dauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen, HTX = Herztransplantation

3.2 Univariate Assoziation kategorischer Variablen mit DAOH

Nach univariater Analyse der insgesamt 13 kategorischen Variablen zeigte sich für 4 Variablen eine signifikante Assoziation mit einer Abnahme der DAOH. Von den empfängerbezogenen Variablen wiesen eine VA-ECMO-Therapie und die Durchführung von Nierenersatzverfahren (RRT) die größte Assoziation mit einer Reduktion an DAOH auf [VA-ECMO: 309 (273–327) Tage vs. 243 (0–290) Tage $p < 0.0001$; RRT: 316 (295–329) Tage vs. 267 (75–305) Tage $p < 0.0001$].

Auch ein beim Empfänger vorliegender DM ging mit einer signifikanten Abnahme der DAOH einher [DM bei Empfänger: 303 (247–323) Tage vs. 272 (97–293) Tage $p = 0.0314$].

Bei den spenderbezogenen Faktoren war ein vorliegender DM signifikant mit einer Abnahme der DAOH assoziiert [DM bei Spender: 308 (229–323) Tage vs. 211 (65–303) Tage $p=0.0329$] (s. Tabelle 4 und Abbildung 2).

Von den zusätzlichen kontinuierlichen Variablen aus der Herztransplantationsdatenbank zeigte keine Variable eine signifikante Assoziation mit einer Abnahme der DAOH (s. Abbildung 4).

Tabelle 4: Kategorische Variablen, die hinsichtlich ihres Einflusses auf die DAOH in der univariaten Analyse untersucht wurden

Kategorische Variablen	Patienten insgesamt	Anzahl Patienten pro Subgruppe	Univariate Assoziation mit DAOH
Empfänger-Geschlecht	175	Männlich: 134 Weiblich: 41	Nein
Empfänger-DM	175	Ja: 35 Nein: 140	Ja
Empfänger-arterieller Hypertonus	175	Ja: 105 Nein: 70	Nein
Empfänger-pulmonararterieller Hypertonus	175	Ja: 18 Nein: 157	Nein
Empfänger-RRT	175	Ja: 102 Nein: 73	Ja
Empfänger ECMO	175	Ja: 50 Nein: 125	Ja
Empfänger LVAD	175	Ja: 92 Nein: 83	Nein
Empfänger vorheriger kardiochirurgischer Eingriff	175	Ja: 114 Nein: 61	Nein
Empfänger CMV-Status	175	positiv: 110 negativ: 65	Nein
Spender Geschlecht	175	Männlich: 101 Weiblich: 74	Nein
Spender DM	66*	Ja: 12 Nein: 54	Ja
Spender-Empfänger- "sex mismatch"	175	Ja: 51 Nein: 124	Nein
Grunderkrankung	171**	ICM: 69 DCM: 93 ARVC: 6 HCM: 3	Nein

Tabelle 4 modifiziert nach M'Pembele et al. - *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt eine Übersicht

über die kategorischen Variablen, die hinsichtlich ihres Einflusses auf die *days alive and out of hospital* in der univariaten Analyse untersucht wurden. CMV = Cytomegalovirus; DAOH = *days alive and out of hospital*; DM = Diabetes Mellitus, ECMO = *extracorporeal membrane oxygenation*; eGFR = *estimated glomerular filtration rate*; LVAD = *left ventricular assist device*; RRT = *renal replacement therapy*.

*Fehlende Daten vom Krankenhaus des Spenders

**Ausgenommen 4 Patienten mit anderer zugrundeliegender Erkrankung

Abbildung 2: Einfluss kategorischer Variablen auf DAOH nach HTX

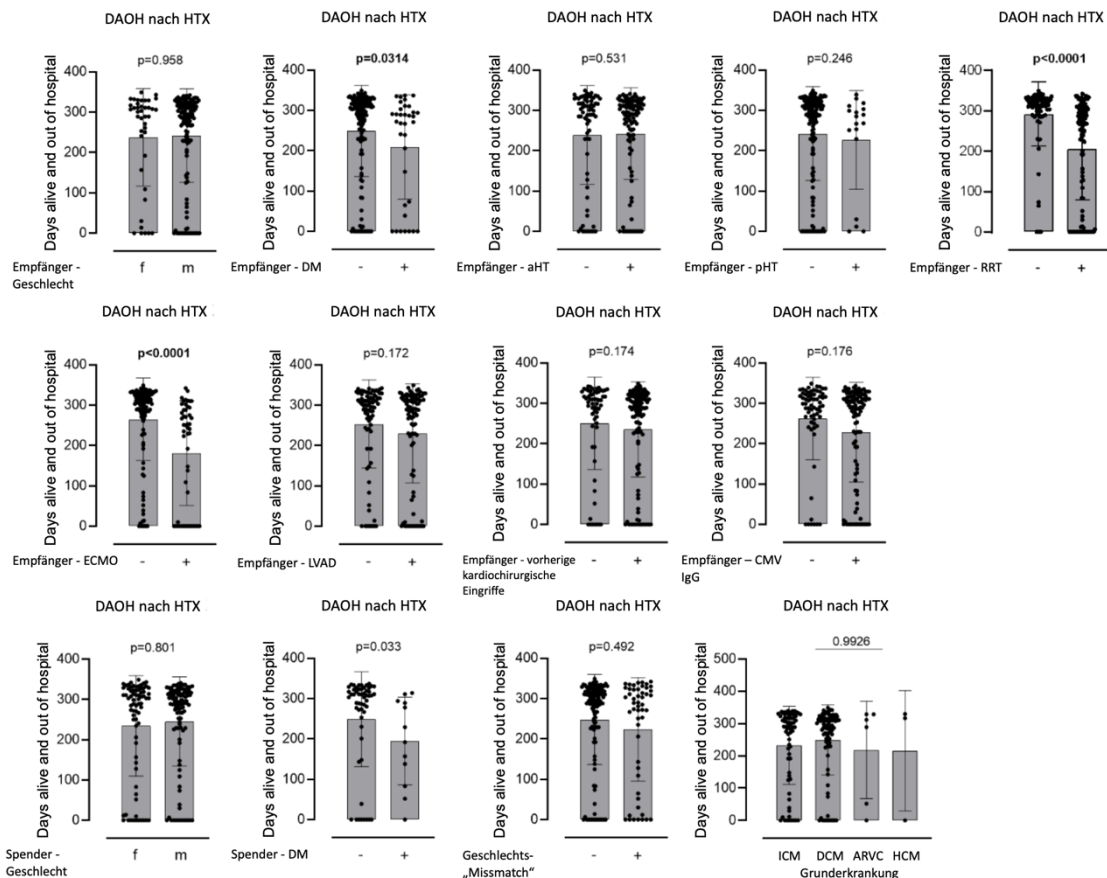


Abb. 2: Einfluss kategorischer Variablen auf DAOH nach HTX modifiziert nach M'Pembele et al. - *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse der Assoziation von 13 kategorischen Variablen mit *days alive and out of hospital* ein Jahr nach Herztransplantation. aHT = arterielle Hypertonie; ARVC = *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*; CMV = Cytomegalievirus; DAOH= *days alive and out of hospital*; DCM = *dilated cardiomyopathy*; DM = Diabetes Mellitus, ECMO = *extracorporeal membrane oxygenation*; HCM = *hypertrophic cardiomyopathy*; ICM = *ischemic cardiomyopathy*; LVAD = *left ventricular assist device*; pHT = pulmonaler arterieller Hypertonus; RRT = *renal replacement therapy*

3.3 Univariate Assoziation kontinuierlicher Variablen mit DAOH

Unter den empfängerbezogenen Variablen zeigte die Dauer der postoperativen maschinellen Beatmung die stärkste Reduktion an DAOH [maschinelle Beatmung: <28 h = 318 (299–334) Tage vs. 28-78 h = 311 (285–326) Tage vs. 78–182 h = 289 (229–311) Tage vs. >182 h = 199 (0–277) Tage; $p < 0.0001$].

Eine erniedrigte eGFR und der BMI gingen ebenfalls mit einer signifikanten Abnahme der DAOH einher [Empfänger eGFR: <45 ml/min = 260 (90–303) Tage vs. 45-62 ml/min = 289 (226–317) Tage vs. 63-80 ml/min = 310 (255–329) Tage vs. >80 ml/min = 311 (210–329) Tage; $p = 0.01$; BMI: <19 kg/m² = 282 (159–332) Tage vs. 19-25 kg/m² = 308 (253–327) Tage vs. 25-29 kg/m² = 290 (228–317) Tage vs. >30 kg/m² = 250 (23–295) Tage; $p = 0.01$]

Für die Variablen Alter des Empfängers und Alter des Spenders zeigte sich keine signifikante Assoziation (s. Abbildung 3, sowie Tabelle 5).

Von den kontinuierlichen Variablen aus der Herztransplantationsdatenbank zeigte keine Variable eine signifikante Assoziation mit einer Abnahme der DAOH (s. Abbildung 4).

Tabelle 5: Kontinuierliche Variablen, die hinsichtlich ihres Einflusses auf die DAOH in der univariaten Analyse untersucht wurden

Kontinuierliche Variablen	Patienten insgesamt	Anzahl Patienten pro Subgruppe	Univariate Assoziation mit DAOH
Empfänger Alter (Jahre)	175	1 (<50 Jahre): 44 2 (50-57 Jahre): 43 3 (58-62 Jahre): 51 4 (>62 Jahre): 37	Nein
Empfänger BMI (kg/m ²)	175	1 (<19 kg/m ²): 8 2 (19-24 kg/m ²): 79 3 (25-29 kg/m ²): 62 4 (>30 kg/m ²): 26	Ja
Empfänger eGFR (ml/min)	175	1 (<45 ml/min): 40 2 (45-62 ml/min): 53 3 (63-80 ml/min): 40 4 (>80 ml/min): 42	Ja
Dauer maschineller Beatmung (Stunden)	175	1 (<28 Stunden): 41 2 (28-78 Stunden): 43 3 (79-182 Stunden): 43 4 (>182 Stunden): 48	Ja
Totale Ischämiezeit (Minuten)	175	1 (<189 Minuten): 43 2 (189-215 Minuten): 44 3 (216-243 Minuten): 45 4 (>243 Minuten): 43	Nein
Spender Alter (Jahre)	175	1 (<33 Jahre): 43 2 (33-44 Jahre): 39 3 (45-54 Jahre): 49 4 (>55 Jahre): 44	Nein

Tabelle 5 modifiziert nach M'Pembele et al. - *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt eine Übersicht über die kontinuierlichen Variablen, die hinsichtlich ihres Einflusses auf die *days alive and out of hospital* in der univariaten Analyse untersucht wurden. Anzahl Patienten insgesamt: 175; BMI = *body mass index* (kg/m²); DAOH = *days alive and out of hospital*; eGFR = *estimated glomerular filtration rate* (ml/min);

Abbildung 3: Einfluss kontinuierlicher Variablen auf DAOH nach HTX

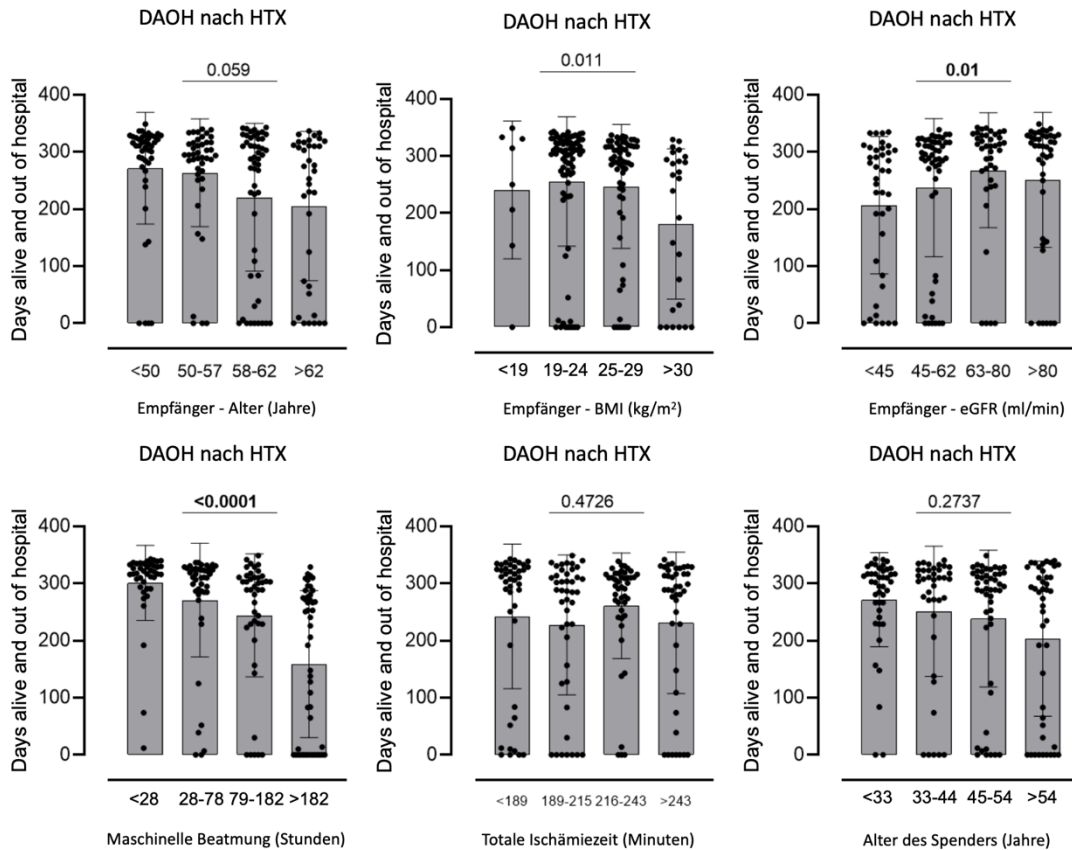


Abb. 3: Einfluss kontinuierlicher Variablen auf DAOH nach HTX modifiziert nach M'Pembele et al. - *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse der Assoziation von 6 kontinuierlichen Variablen mit *days alive and out of hospital* ein Jahr nach Herztransplantation. Es erfolgte eine Einteilung der kontinuierlichen Variablen in Quartile oder entsprechend internationaler Leitlinien. BMI = *body mass index* (kg/m²); DAOH = *days alive and out of hospital*; eGFR = *estimated glomerular filtration rate* (ml/min); HTX = Herztransplantation

Abbildung 4: Einfluss zusätzlicher vorliegender Variablen auf DAOH nach HTX

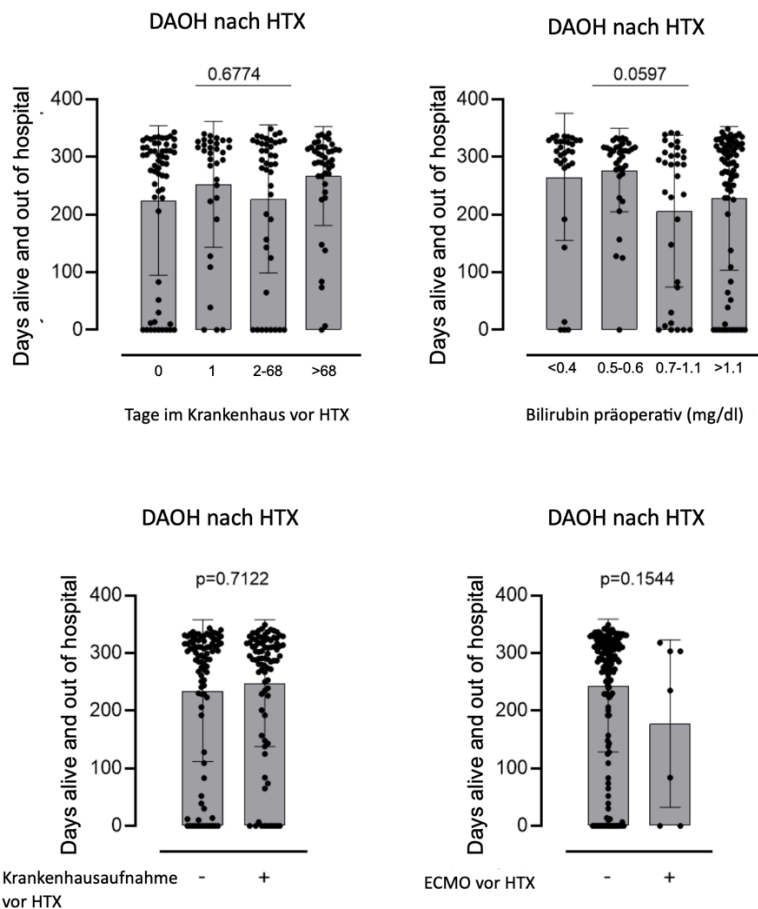


Abb. 4: Einfluss zusätzlich vorliegender Variablen auf DAOH nach HTX modifiziert nach M'Pembale et al. - *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse von 4 zusätzlichen in der Herztransplantationsdatenbank vorliegenden kontinuierlichen und kategorischen Variablen. Es erfolgte eine Einteilung der kontinuierlichen Variablen in Quartile oder entsprechend internationaler Leitlinien. DAOH = *days alive and out of hospital*; ECMO = *extracorporeal membrane oxygenation*; HTX = Herztransplantation;

3.4 Unabhängige Assoziation von Variablen mit DAOH in der multivariablen Analyse

Alle Variablen, die in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit DAOH zeigten, wurden anschließend in eine multivariable Quantilsregression einbezogen.

Das Pseudo-R² des so erhaltenen Regressionsmodells betrug für die ausgewählten Quantile 0,39 bis 0,41.

Gemäß der multivariaten Analyse konnte für folgende Faktoren eine unabhängige, signifikante Assoziation mit einer reduzierten Zahl an DAOH nachgewiesen werden: DM des Organempfängers, erniedrigte eGFR des Empfängers, Dauer der maschinellen Beatmung und postoperatives Nierenersatzverfahren (s. Abbildung 5).

Abbildung 5: Assoziation der untersuchten Variablen mit DAOH im multivariablen Quantilregressionsmodell

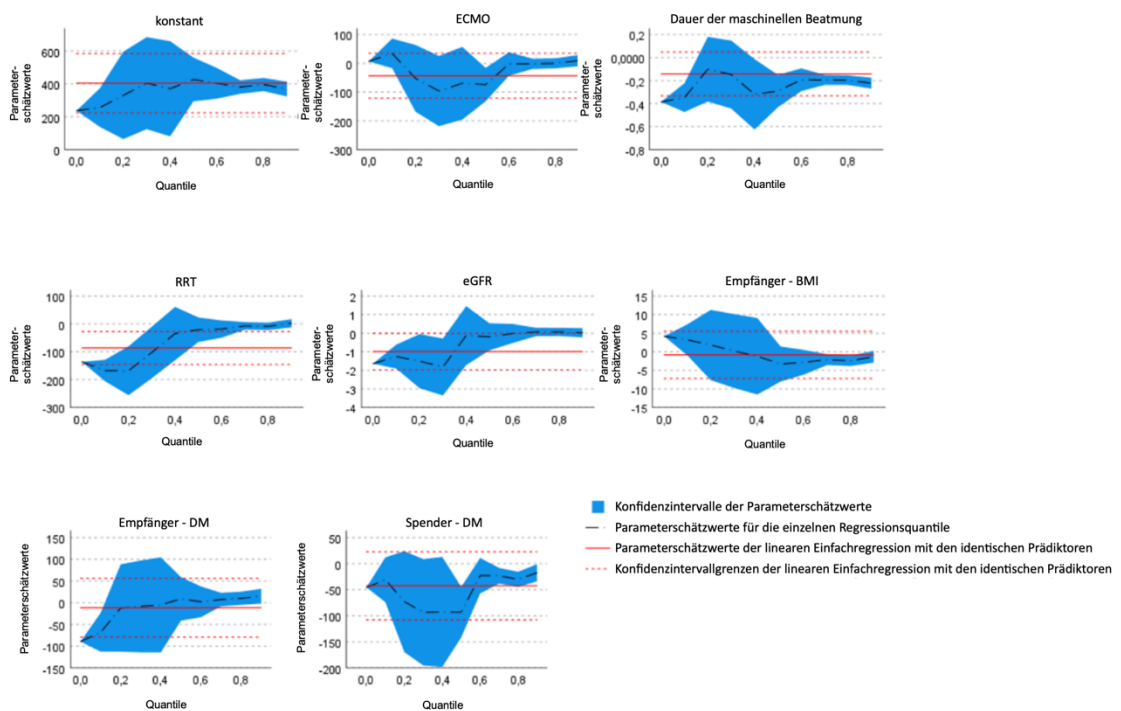


Abb. 5: Assoziation der untersuchten Variablen mit DAOH im multivariablen Quantilregressionsmodell modifiziert nach M'Pembele et al. - *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt den Einfluss ausgewählter Variablen in einem multivariaten Quantilregressionsmodell auf die *days alive and out of hospital* (DAOH). Die Y-Achse zeigt die Schätzungen der DAOH, während auf der X-Achse die jeweiligen Quantile aufgeführt sind. Die schwarze Linie repräsentiert die Parameterschätzwerte bei verschiedenen Regressionsquantilen. Die Konfidenzintervalle der Quantilregression sind in Blau dargestellt. Rote Linien repräsentieren die Parameterschätzungen und das Konfidenzintervall einer gewöhnlichen linearen Regression mit denselben Variablen. In diesem Quantilregressionsmodell waren die Dauer der maschinellen Beatmung, eine Nierenersatztherapie, die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, ein Diabetes Mellitus beim Organempfänger signifikant assoziiert mit einer erniedrigten Anzahl an DAOH auf der 10. und 20. Perzentile. BMI = *body mass index* (kg/m^2); DAOH = *days alive and out of hospital*; DM = Diabetes Mellitus; ECMO = *extracorporeal membrane oxygenation*; eGFR = *estimated glomerular filtration rate* (ml/min); RRT= *renal replacement therapy*

3.5 Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität

Für die Sensitivitätsanalyse wurden alle Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von 12 Monaten nach HTX verstorben waren.

Die Mehrzahl der in der Hauptanalyse signifikant mit einer Reduktion der DAOH assoziierten Risikofaktoren zeigte in der Sensitivitätsanalyse weiterhin eine signifikante Assoziation mit einer Reduktion der DAOH. Lediglich ein DM des Empfängers ($p = 0,274$) wies in der Sensitivitätsanalyse keine signifikante Assoziation mehr mit einer Reduktion an DAOH auf (s. Abbildung 6 und 7).

Abbildung 6: Einfluss kategorischer Variablen auf DAOH nach HTX

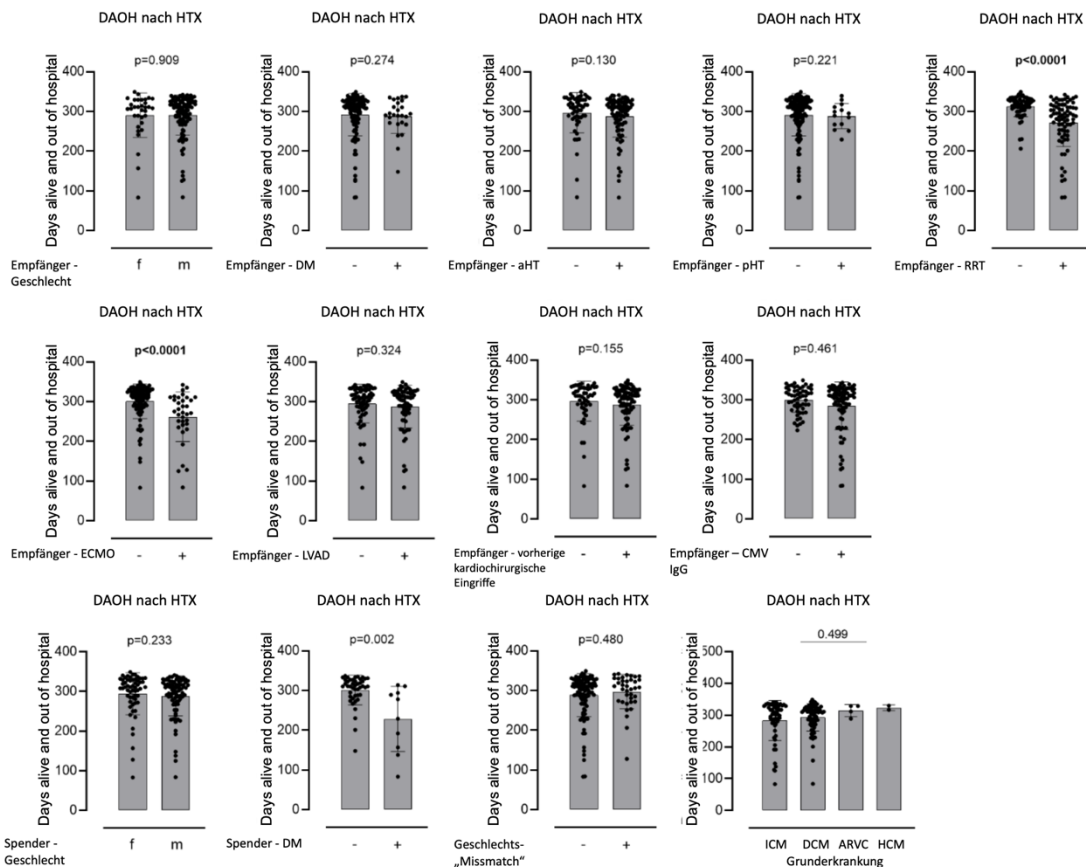


Abb. 6: Einfluss kategorischer Variablen auf DAOH nach HTX modifiziert nach M'Pembele et al. - *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt die Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalyse der Assoziation von 13 kategorischen Variablen mit *days alive and out of hospital* ein Jahr nach Herztransplantation nach Ausschluss aller Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach Herztransplantation verstorben waren. aHT = arterielle Hypertonie; ARVC = *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*; CMV = Cytomegalovirus; DAOH = *days alive and out of hospital*; DCM = *dilated cardiomyopathy*; DM = Diabetes Mellitus; ECMO = *extracorporeal membrane oxygenation*; HCM = *hypertrophic cardiomyopathy*; HTX= Herztransplantation; ICM = *ischemic*

cardiomyopathy; LVAD = left ventricular assist device; pHT = pulmonalerarterieller Hypertonus; RRT = renal replacement therapy;

Abbildung 7: Einfluss kontinuierlicher Variablen auf DAOH nach HTX

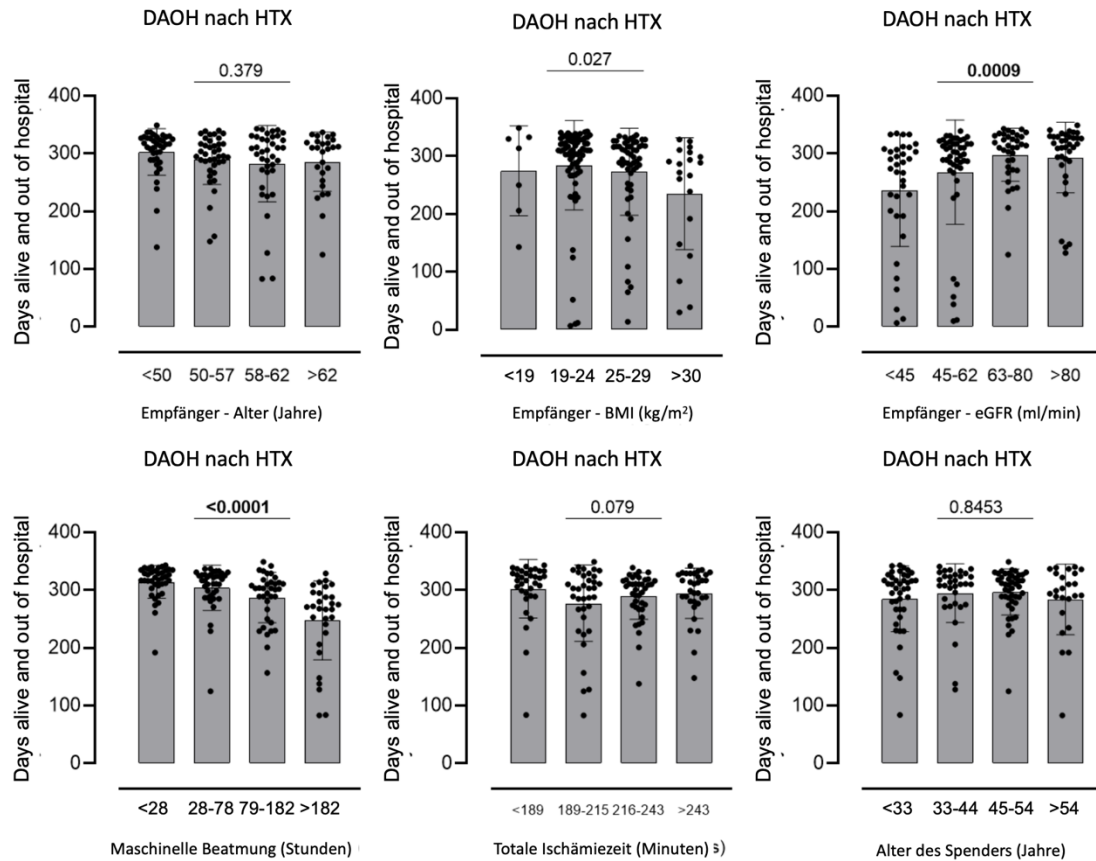


Abb. 7: Einfluss kontinuierlicher Variablen auf DAOH nach HTX modifiziert nach M'Pembele et al. - *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt die Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalyse der Assoziation von 6 kontinuierlichen Variablen mit *days alive and out of hospital* ein Jahr nach Herztransplantation nach Ausschluss derjenigen Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach Herztransplantation verstorben waren. Es erfolgte eine Einteilung der kontinuierlichen Variablen in Quartile oder entsprechend internationaler Leitlinien. BMI = *body mass index (kg/m²)*; DAOH = *days alive and out of hospital*; eGFR = *estimated glomerular filtration rate (ml/min)*; HTX = Herztransplantation

3.6 Unabhängige Assoziation präoperativer Variablen mit DAOH

In einer zusätzlichen Analyse ausschließlich präoperativer Parameter (BMI des Empfängers, eGFR des Empfängers, DM des Empfängers und des Spenders) zeigten lediglich DM bei Empfänger und Spender einen signifikanten Einfluss auf die DAOH in der 10. und 20. Perzentile (s. Abbildung 8).

Hier zeigte das statistische Modell eine schwache Anpassungsgüte (maximales pseudo-R² = 0.21 auf der 20. Perzentile).

Abbildung 8: Assoziation der untersuchten präoperativen Variablen mit DAOH im multivariablen Quantilregressionsmodell

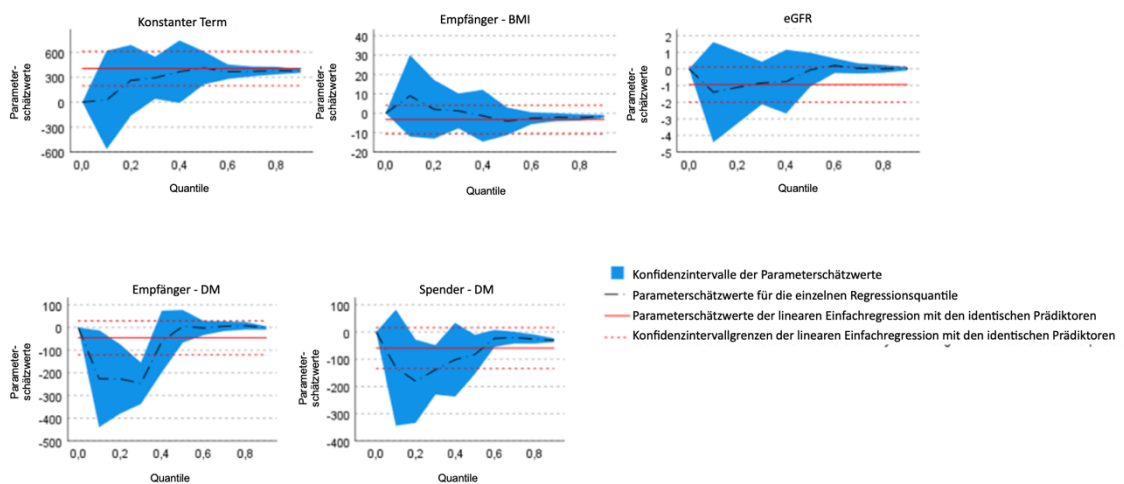


Abb. 8: Assoziation der untersuchten präoperativen Variablen mit DAOH im multivariablen Quantilregressionsmodell modifiziert nach M'Pembele et al. - *Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation* (1) zeigt den Einfluss präoperativer Variablen auf die *days alive and out of hospital* (DAOH) in einem multivariaten Quantilsregressionsmodell. Die Y-Achse zeigt die Schätzungen der DAOH, während auf der X-Achse die jeweiligen Quantile aufgeführt sind. Die schwarze Linie repräsentiert die Parameterschätzwerte bei verschiedenen Regressionsquantilen. Die Konfidenzintervalle der Quantilregression sind in Blau dargestellt. Rote Linien repräsentieren die Parameterschätzungen und das Konfidenzintervall einer gewöhnlichen linearen Regression mit denselben Variablen. In diesem Quantilregressionsmodell waren ein Diabetes des Empfängers und des Spenders signifikant assoziiert mit einer erniedrigten Anzahl an DAOH auf der 10. und 20. Perzentile bei jedoch schwacher Anpassungsgüte (maximales pseudo-R² = 0.21 auf der 20. Perzentile). BMI = *body mass index* (kg/m²); DAOH = *days alive and out of hospital*; DM = Diabetes Mellitus; eGFR = *estimated glomerular filtration rate* (ml/min); HTX = Herztransplantation

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Identifizierung spender-, empfängerseitiger und verfahrensbezogener Risikofaktoren, die das *Outcome* innerhalb eines Jahres nach HTX, gemessen in DAOH, beeinflussen.

Als wesentliche Grundlage für unsere Untersuchung diente eine 2018 erschienene Metaanalyse von Foroutan et al. (19), die die bisher umfassendste Arbeit zur Frage, welche Variablen einen Einfluss auf die Mortalität innerhalb von 12 Monaten nach HTX ausüben, darstellt. In der Analyse von Foroutan et al. wurden insgesamt 62 Studien mit einer Gesamtzahl von 282.367 HTX-Patienten eingeschlossen, die zwischen 1983 und 2013 transplantiert wurden. Der Zeitraum von 12 Monaten wurde gewählt, da die Mortalität innerhalb des ersten Jahres nach HTX am höchsten ist (3,18). Als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität nach HTX konnten das Alter des Empfängers, eine angeborene Genese der zugrundeliegenden Erkrankung, ein DM des Empfängers, eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierenersatzverfahren, maschinelle Beatmung, mechanische Kreislaufunterstützung, Alter des Spenders und ein *sex-mismatch* - speziell die Transplantation eines weiblichen Spenderherzens auf einen männlichen Empfänger - identifiziert werden (19).

In unserer Arbeit konnte für einen DM des Empfängers und des Spenders, eine Nierenersatztherapie, eine VA-ECMO-Therapie, den BMI des Empfängers, die eGRF des Empfängers und die Dauer der postoperativen maschinellen Beatmung in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit einer Abnahme der DAOH nachgewiesen werden. Die multivariate Analyse konnte im zweiten Schritt eine unabhängige Assoziation mit einer reduzierten Zahl an DAOH für DM des Empfängers, die eGFR des Empfängers, maschinelle Beatmung und postoperative Nierenersatzverfahren aufzeigen. Das für die multivariable Analyse verwendete Quantilregressionsmodell wies hierbei eine moderate Anpassungsgüte auf.

4.1 Variablen, die mit einer Abnahme der DAOH innerhalb des ersten Jahres nach HTX assoziiert waren

Diese Arbeit konnte somit nachweisen, dass ein DM des Empfängers, erniedrigte eGFR des Empfängers, Nierenersatzverfahren und maschinelle Beatmung einen signifikanten, unabhängigen Einfluss auf die DAOH und damit das Leben eines Patienten nach HTX haben. Diese Faktoren zeigten in vorhergehenden Arbeiten bereits einen signifikanten Einfluss auf die Ein-Jahres-Mortalität nach HTX (19) oder waren mit einer längeren Krankenhausverweildauer im kurzfristigen Verlauf nach HTX assoziiert (31).

Für andere Variablen, wie beispielweise angeborene Herzerkrankungen, konnte, trotz der Assoziation mit einer erhöhten Mortalität in vorherigen Analysen (19), kein Einfluss auf die DAOH innerhalb eines Jahres nach HTX gezeigt werden.

Ursächlich hierfür ist am ehesten die niedrige Anzahl der Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen an der Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten. So lag lediglich bei 6 Patienten eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) und bei 3 Patienten eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) vor.

Damit ist davon auszugehen, dass auf Grund der zu geringen Patientenzahl mit kongenitalen Herzerkrankungen keine validen Aussagen hinsichtlich des Einflusses dieser Grunderkrankungen auf die DAOH nach HTX möglich sind. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit konnten Foroutan et al. eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität nach HTX bei Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen feststellen (19).

Ein Unterschied der DAOH nach HTX bei Patienten mit ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie zeigte sich nicht (19,40–42).

Es fand sich nach multivariabler Analyse keine signifikante Assoziation einer VA-ECMO-Therapie postoperativ mit einer verminderten Zahl der DAOH. In einer vorhergehenden retrospektiven Analyse der Daten von 154 HTX-Patienten von M'Pembele et al.(34) wiesen Patienten, die eine VA-ECMO-Therapie bei primärem Transplantatversagen erhielten, eine signifikant geringere Anzahl an DAOH auf als Patienten, die keine VA-ECMO-Therapie benötigten (34).

Eine Erklärung hierfür ist die unterschiedliche Stichprobengröße sowie die unterschiedliche Auswahl der Kovariablen in beiden Untersuchungen.

Trotz der Assoziation mit einer Erhöhung der Ein-Jahres-Mortalität nach HTX (19) und einer Verlängerung der initialen Hospitalisierung nach HTX (31) in vorherigen Arbeiten konnte in dieser Arbeit keine signifikante Assoziation eines *sex-mismatch* mit einer Reduktion der DAOH gezeigt werden, obwohl im entsprechenden *Boxplot* ein visueller Trend erkennbar ist. Am ehesten ist auch hier davon auszugehen, dass in der vorliegenden Kohorte zu wenig Fälle mit einem *sex-mismatch* vorlagen.

Andererseits konnte für die Variablen eGFR, VA-ECMO-Therapie, RRT, maschinelle Beatmung und DM des Spenders ein signifikanter Einfluss auf die DAOH unabhängig von der Ein-Jahres-Mortalität nach HTX gezeigt werden, während der Einfluss weiterer Variablen auf die DAOH größtenteils durch ihren Einfluss auf die Ein-Jahres-Mortalität nach HTX bedingt war (s. Abschnitt 3.5).

Dies wiederum unterstreicht die Aussagekraft der DAOH als alternativen primären Endpunkt nach HTX im Vergleich zur Ein-Jahres-Mortalität. Durch die kombinierte Erfassung der Mortalität und der Tage, die außerhalb des Krankenhauses verbracht werden, ist eine umfassendere Darstellung der Auswirkungen einer medizinischen Maßnahme auf das Leben des Patienten möglich (25,43).

Dies deckt sich auch teilweise mit Ergebnissen der Arbeit von Politi et al zur HRQoL nach HTX (s. Abschnitt 1.3.2), in denen sich beispielsweise noch 10 Jahre nach HTX der negative Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion und allgemein des Auftretens von Komplikationen nach HTX auf die HRQoL nach HTX zeigte (29).

4.2 Variablen, die mit einer Abnahme der DAOH assoziiert sind ohne die Mortalität zu beeinflussen

In dieser Arbeit konnte neben dem Vorliegen eines DM beim Empfänger auch eine signifikante univariate Assoziation zwischen einem beim Spender vorliegenden DM und einer Abnahme der DAOH innerhalb eines Jahres nach HTX nachgewiesen werden (s. Abschnitte 3.2 und 3.5). Die bisherige Datenlage hierzu ist widersprüchlich. Während in der genannten Metaanalyse von Foroutan et al. diesbezüglich kein signifikanter Einfluss gezeigt werden konnte (19), fand

sich in zwei anderen Publikationen ein signifikanter Einfluss eines DM beim Organspender auf das *Outcome* nach HTX (44,45).

Ganesh et al. (44) untersuchten in einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie, ob die Todesursache des Organspenders einen Einfluss auf das Überleben des Empfängers in einem Zeitraum von 3 Jahren nach einer orthotopen HTX hat (44). Grundlage der Arbeit bildete die nationale, prospektive Datenbank für intrathorakale Transplantationen in Großbritannien. Eingeschlossen wurden 1.254 Patienten älter als 16 Jahre, die im Zeitraum zwischen Juli 1995 und Juni 2002 eine orthotope Herztransplantation erhielten. Während hinsichtlich des primären Endpunktes kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte, zeigten folgende Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf Früh-, Spät- oder Gesamtmortalität ($p < 0.1$): das Alter des Organspenders, die totale Ischämiezeit, eGFR des Organempfängers (< 50 ml/min), zugrundeliegende Erkrankung des Empfängers, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) beim Empfänger, eine maschinelle Beatmung vor oder nach HTX oder ein DM von Spender oder Empfänger, Drogen-Abusus des Spenders, ein Größen-Missverhältnis zwischen Spender und Empfänger (Verhältnis der Spender- zur Empfänger-Körperoberfläche > 0.80) (44).

Laur et al. (45) untersuchten in einer multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie basierend auf der amerikanischen *United Network for Organ Sharing* (UNOS) Datenbank 28.513 Patienten, die zwischen Januar 2000 und März 2013 eine Herztransplantation erhalten hatten, hinsichtlich der Assoziation einer vorbestehenden Nierenschädigung bei Organspender oder Empfänger mit einem Transplantatversagen. Ein Transplantatversagen wurde dabei definiert als notwendige Re-Transplantation oder Versterben des Patienten innerhalb von 6 Monaten nach HTX. Es zeigte sich keine signifikante Assoziation hinsichtlich des primären Endpunktes, jedoch zeigten die erhobenen Daten, dass unter anderem ein DM des Organspenders mit einem erhöhten Mortalitäts- und Retransplantationsrisiko einherging (45).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Arbeit könnte die Erfassung der DAOH ein sensitiverer Parameter sein, um den Einfluss spezifischer Risikofaktoren auf das Leben eines Patienten nach HTX unabhängig von der Mortalität darzustellen. Entsprechend zeigte bereits eine vorhergehende Studie

von M'Pembele et al., dass Mortalitätsanalysen und Analysen der DAOH sich signifikant unterscheiden können (34). So könnten beispielsweise Patienten, die das Herz eines Spenders mit DM erhielten, häufigere und längere Krankenhausaufenthalte aufweisen, ohne dass es zu einem Anstieg der Mortalität käme.

Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass eine zusätzliche multivariable Analyse ausschließlich präoperativer Risikofaktoren zwar ebenfalls neben einem DM des Empfängers auch eine signifikante Assoziation eines DM beim Spender mit einer verminderten Zahl an DAOH aufwies (s. Abschnitt 3.6). Das statistische Modell in dieser Analyse jedoch nur eine schwache Anpassungsgüte aufwies.

Des Weiteren zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit, dass nach univariater Analyse Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² eine niedrigere Anzahl an DAOH aufwiesen als Patienten mit einem BMI < 30 kg/m².

In einer vorhergehenden Studie von Martinez-Selles et al. (46) konnte eine Assoziation zwischen BMI und erhöhter Mortalität ausschließlich bei weiblichen Patientinnen festgestellt werden. Eine Analyse der Daten von 38.498 Patienten von Doumouras et al. (47) konnte ebenfalls zeigen, dass insbesondere untergewichtige und stark adipöse Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen. Dies wurde kürzlich für adipöse Patienten durch eine weitere Registerstudie untermauert (48). Auf Basis der *United Network for Organ Sharing* (UNOS)-Datenbank analysierten Chouairi et al. (48) die Daten von 46.645 Patienten, die zwischen Januar 2006 und Juni 2020 für eine HTX in den USA gelistet waren. Chouairi et al. konnten nachweisen, dass ein erhöhter BMI mit einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit einer HTX sowie mit einer erhöhten Mortalität nach Transplantation einhergeht (48).

Doch auch hier zeigt sich insgesamt ein widersprüchliches Bild der Studienlage, da weitere Studien keinen Unterschied zwischen adipösen und normalgewichtigen Patienten hinsichtlich der Ein-Jahres-Mortalität aufwiesen (42,49,50).

Auffällig war zudem, dass bei dieser Arbeit im Falle einiger analysierter Risikofaktoren ein klarer visueller Trend in den jeweiligen *Boxplots* erkennbar war, sich statistisch jedoch keine signifikante Assoziation mit DAOH nachweisen ließ. Beispielsweise erscheinen die DAOH bei Empfängern, die Herzen von

Spendern jünger als 33 Jahre erhielten, höher als die DAOH bei Empfängern von Herzen, die von Spender älter als 54 Jahre stammten.

Aus klinischer Sicht könnte dies von Relevanz sein, da Patienten, die Herzen von älteren Spendern erhielten, eine ähnliche oder möglicherweise niedrigere Anzahl an DAOH aufweisen könnten als beispielsweise LVAD-Patienten.

So zeigen die Daten einer Studie von Ammirati et al. (51), dass ältere Patienten eventuell mehr von einer LVAD-Versorgung als von älteren Spenderherzen profitieren.

Es bleibt jedoch anzumerken, dass die Stichprobe dieser Arbeit relativ klein ist und somit zukünftig größere Kohortenstudien zur Validierung dieser Forschungsergebnisse benötigt werden. Somit sind die Ergebnisse dieser Arbeit zunächst als Grundlage für weitere Untersuchungen zu sehen.

4.3 Stärken und Limitationen der Arbeit

Die externe Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit ist begrenzt auf Grund der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie mit relativ kleiner Stichprobe handelt.

Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die meisten Patientencharakteristika und ihr Einfluss auf die Anzahl an DAOH der aktuellen Literatur entsprechen und damit als repräsentativ betrachtet werden können.

Vor dem Hintergrund der limitierten Anzahl an vorhergehenden Studien zu patientenzentrierten Endpunkten nach HTX allgemein (14,26,29) und DAOH nach HTX im Speziellen weichen die dort erhobenen durchschnittlichen Stichprobengrößen nicht wesentlich von dieser Arbeit ab.

Wie unter Abschnitt 2.3.3 dargelegt, wurde eine vordefinierte Auswahl an Variablen in die Untersuchung eingeschlossen. Hierdurch besteht die Möglichkeit, dass weitere Risikofaktoren einen Einfluss auf die DAOH ausüben, jedoch nicht in dieser Analyse erfasst wurden.

Um eine möglichst große Auswahl an Variablen zu erhalten, wurden weitere Variablen, die nicht in der Metaanalyse von Foroutan et al.(19) enthalten waren, eingeschlossen.

Die Auswahl der DAOH als primärer Endpunkt ist eine Stärke dieser Arbeit, da die DAOH eine Möglichkeit darstellen, die Auswirkungen der verschiedenen Risikofaktoren auf Seiten der Organempfänger, -spender und der Transplantation selbst auf das Leben eines Patienten besser abzubilden als die alleinige Analyse der Mortalität.

Zudem konnte die durchgeführte univariate Sensitivitätsanalyse zeigen, dass ein Großteil der Variablen nicht nur einen Einfluss auf die Ein-Jahres-Mortalität nach HTX, sondern auch auf die Länge des Krankenhausaufenthalts und die Krankenhauswiederaufnahmen haben.

Für diese Arbeit wurde ein Zeitraum von einem Jahr nach HTX betrachtet. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass möglicherweise vereinzelte, externe Krankenhausaufenthalte nicht erfasst wurden. Auf Grund dessen, dass HTX-Patienten eng an das Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf angebunden sind, erscheint es aber sehr unwahrscheinlich, dass ein externer Krankenhausaufenthalt innerhalb des ersten Jahres nach HTX ohne Kenntnis oder Bericht an das Transplantationszentrum erfolgt ist.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit identifizierte einen DM des Empfängers, die eGFR des Empfängers, maschinelle Beatmung und postoperative Nierenersatzverfahren als unabhängige perioperative Risikofaktoren, die mit einer Abnahme der DAOH innerhalb von 12 Monaten nach erfolgter HTX im Zusammenhang stehen. Die DAOH stellen einen patientenzentrierten *Outcome*-Parameter dar, um die Auswirkungen einer medizinischen Maßnahme auf das Leben des Patienten abzubilden. Die Erfassung der DAOH bietet somit eine prognostisch relevante, sinnvolle Ergänzung zu den reinen Mortalitätsdaten.

Folglich unterstützen und ergänzen die Ergebnisse dieser Arbeit vorhandene Daten aus Mortalitätsanalysen nach HTX und bieten somit die Möglichkeit perioperative Abläufe, Risikofaktoren und die sorgfältige Organspender- und Empfängerauswahl im Rahmen einer HTX zu optimieren.

Zur Validierung der aktuellen Ergebnisse sind jedoch weitere Studien mit prospektivem Design und größeren Kohorten notwendig.

6 Literaturverzeichnis

1. M'Pembele R, Roth S, Stroda A, Reier T, Lurati Buse G, Sixt SU, u. a. Validation of days alive and out of hospital as a new patient-centered outcome to quantify life impact after heart transplantation. *Sci Rep.* 1. November 2022;12(1):18352.
2. Vieira JL, Mehra MR. Heart transplantation candidacy. *Current Opinion in Organ Transplantation.* Februar 2021;26(1):69–76.
3. Hsich EM, Blackstone EH, Thuita LW, McNamara DM, Rogers JG, Yancy CW, u. a. Heart Transplantation. *JACC: Heart Failure.* Juli 2020;8(7):557–68.
4. Bonet LA. Predictors of mortality following heart transplantation: Spanish Registry of Heart Transplantation 1984–2001. *Transplantation Proceedings.* August 2003;35(5):1946–50.
5. Bundesrepublik Deutschland. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206), das zuletzt durch Artikel 8b des Gesetzes vom 22. März 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 101) geändert worden ist.
6. Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation. *Deutsches Ärzteblatt Online [Internet].* 6. September 2021 [zitiert 24. Oktober 2024]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/down.ap?id=28943>
7. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG, Fünfte Fortschreibung. *Deutsches Ärzteblatt Online [Internet].* 24. Juni 2022. [zitiert 24. Oktober 2024]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/down.asp?id=32621>
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, u. a. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 21. September 2021;42(36):3599–726.
9. Herzinsuffizienz (HI). In: *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung: 2024: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln: Dr. med. Gerd Herold, Arzt für Innere Medizin/Arbeitsmedizin; 2024. S. 209–22.

10. Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK), Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Für Geriatrie (DGG), u. a. NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung [Application/pdf]. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023 [zitiert 11. November 2024]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-vers4-0.pdf>
11. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, u. a. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 1. Juni 2015;175(6):996.
12. Chandra A, Vaduganathan M, Lewis EF, Claggett BL, Rizkala AR, Wang W, u. a. Health-Related Quality of Life in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure.* Oktober 2019;7(10):862–74.
13. Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. *European J of Heart Fail.* September 2010;12(9):1002–8.
14. Tackmann E, Dettmer S. Health-related quality of life in adult heart-transplant recipients—a systematic review. *Herz.* August 2020;45(5):475–82.
15. Hoekstra T, Jaarsma T, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *European J of Heart Fail.* Januar 2013;15(1):94–102.
16. Herztransplantation (HTX). In: *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung: 2024: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln: Dr. med. Gerd Herold, Arzt für Innere Medizin/Arbeitsmedizin; 2024. S. 223–4.
17. AMBOSS. Transplantation [Online-Wissens- und Lernprogramm]. AMBOSS [Internet]. 7. Mai 2025 [zitiert 16. Mai 2025]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/gn0Fsg?q=transplantation>
18. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, u. a. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* Oktober 2021;40(10):1060–72.

19. Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Duero Posada J, Ng Fat Hing N, Arseneau E, u. a. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. Januar 2018;104(2):151–60.
20. Myles PS. More than just morbidity and mortality – quality of recovery and long-term functional recovery after surgery. *Anaesthesia*. Januar 2020;75(S1).
21. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *British Journal of Anaesthesia*. November 2016;117(5):601–9.
22. Abbott TEF, Fowler AJ, Dobbs TD, Harrison EM, Gillies MA, Pearse RM. Frequency of surgical treatment and related hospital procedures in the UK: a national ecological study using hospital episode statistics. *British Journal of Anaesthesia*. August 2017;119(2):249–57.
23. Findlay GP, Goodwin APL, Protopapa K, Smith NCE, Mason M. Knowing the Risk. A review of peri-operative care of surgical patients. NCEPOD 2011.
24. Moonasinghe SR, Jackson AIR, Boney O, Stevenson N, Chan MTV, Cook TM, u. a. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine initiative: patient-centred outcomes. *British Journal of Anaesthesia*. November 2019;123(5):664–70.
25. Jerath A, Austin PC, Wijeyesundera DN. Days Alive and Out of Hospital. *Anesthesiology*. 1. Juli 2019;131(1):84–93.
26. Schmithausen A, Tengler A, Birnbaum J, Haas NA, Rosenthal LL, Orban M, u. a. Quality of life and patient satisfaction with outpatient care after heart transplantation in adult and pediatric patients – room for improvement? *Transplant International*. Dezember 2021;34(12):2578–88.
27. Kugler C, Tegtbur U, Gottlieb J, Bara C, Malehsa D, Dierich M, u.a. Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors After Heart and Lung Transplantation: A Prospective Cohort Study. *Transplantation*. 27. August 2010;90(4):451–7.
28. Saeed I, Rogers C, Murday A. Health-related Quality of Life After Cardiac Transplantation: Results of a UK National Survey With Norm-based Comparisons. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Juni 2008;27(6):675–81.
29. Politi P, Piccinelli M, Poli PF, Klersy C, Campana C, Goggi C, u.a. Ten Years of “Extended” Life: Quality of Life Among Heart Transplantation Survivors. *Transplantation*. 27. Juli 2004;78(2):257–63.
30. Fusar-Poli P, Martinelli V, Klersy C, Campana C, Callegari A, Barale F, u. a. Depression and Quality of Life in Patients Living 10 to 18 Years Beyond Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Dezember 2005;24(12):2269–78.

31. Crawford TC, Magruder JT, Grimm JC, Suarez-Pierre A, Patel N, Sciortino CM, u. a. A Comprehensive Risk Score to Predict Prolonged Hospital Length of Stay After Heart Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. Januar 2018;105(1):83–90.
32. Ariti CA, Cleland JGF, Pocock SJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, u. a. 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*. November 2011;162(5):900–6.
33. Xian Y, O'Brien EC, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, Hannah D, u. a. Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research: Implementing the patient-driven research paradigm to aid decision making in stroke care. *American Heart Journal*. Juli 2015;170(1):36-45.e11.
34. M'Pembale R, Roth S, Stroda A, Buse GL, Sixt SU, Westenfeld R, u. a. Life impact of VA-ECMO due to primary graft dysfunction in patients after orthotopic heart transplantation. *ESC Heart Failure*. Februar 2022;9(1):695–703.
35. Myles PS, Shulman MA, Heritier S, Wallace S, McIlroy DR, McCluskey S, u. a. Validation of days at home as an outcome measure after surgery: a prospective cohort study in Australia. *BMJ Open*. August 2017;7(8):e015828.
36. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27. November 2013;310(20):2191.
37. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline: Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) [Internet]. 9. November 2016 [zitiert 15. August 2024]. Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
38. Holm AM, Fedson S, Courtwright A, Olland A, Bryce K, Kanwar M, u. a. International society for heart and lung transplantation statement on transplant ethics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Oktober 2022;41(10):1307–8.
39. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*. Dezember 2014;12(12):1495–9.
40. Custódio IL, Lima FET, Lopes MVDO, Silva VMD, Santos Neto JD, Martins MDPS, u. a. Results of medium-term survival in patients undergoing cardiac transplantation: institutional experience. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2013;28(4).

41. Guisado Rasco A, Sobrino Márquez JM, Nevado Portero J, Romero Rodríguez N, Ballesteros Prada S, Lage Gallé E, u. a., Impact of Overweight on Survival and Primary Graft Failure After Heart Transplantation. *Transplantation Proceedings*. Oktober 2010;42(8):3178–80.
42. Weber DJ, Hashmi ZA, Gracon ASA, Hellman YM, Patel AJ, Wozniak TC, u. a. Recipient body mass index and age interact to impact survival after heart transplantation. *Clinical Transplantation*. November 2014;28(11):1279–86.
43. Fanaroff AC, Cyr D, Neely ML, Bakal J, White HD, Fox KAA, u. a. Days Alive and Out of Hospital: Exploring a Patient-Centered, Pragmatic Outcome in a Clinical Trial of Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circ Cardiovascular Quality and Outcomes*. Dezember 2018;11(12):e004755.
44. Ganesh JS, Rogers CA, Banner NR, Bonser RS. Donor cause of death and medium-term survival after heart transplantation: A United Kingdom national study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Mai 2005;129(5):1153–9.
45. Laur O, Brisco MA, Kula AJ, Cheng SJ, Mangi AA, Bellumkonda L, u. a. The Impact of Donor and Recipient Renal Dysfunction on Cardiac Allograft Survival: Insights Into Reno-Cardiac Interactions. *Journal of Cardiac Failure*. Mai 2016;22(5):368–75.
46. Martinez-Selles M, Almenar L, Paniagua-Martin MJ, Segovia J, Delgado JF, Arizón JM, u. a. Donor/recipient sex mismatch and survival after heart transplantation: only an issue in male recipients? An analysis of the Spanish Heart Transplantation Registry. *Transpl Int*. März 2015;28(3):305–13.
47. Doumouras BS, Fan CS, Mueller B, Dipchand AI, Manlhiot C, Stehlik J, u. a. The effect of pre-heart transplant body mass index on posttransplant outcomes: An analysis of the ISHLT Registry Data. *Clinical Transplantation*. Juli 2019;33(7):e13621.
48. Chouairi F, Milner A, Sen S, Guha A, Stewart J, Jastreboff AM, u. a. Impact of Obesity on Heart Transplantation Outcomes. *JAHA*. 7. Dezember 2021;10(23):e021346.
49. Weiss ES, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Impact of Recipient Body Mass Index on Organ Allocation and Mortality in Orthotopic Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. November 2009;28(11):1150–7.
50. Nagendran J, Moore MD, Norris CM, Khani-Hanjani A, Graham MM, Freed DH, u. a. The varying effects of obesity and morbid obesity on outcomes following cardiac transplantation. *Int J Obes*. April 2016;40(4):721–4.

51. Ammirati E, Cipriani MG, Varrenti M, Colombo T, Garascia A, Cannata A, u. a. A prospective comparison of mid-term outcomes in patients treated with heart transplantation with advanced age donors versus left ventricular assist device implantation. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. Oktober 2016;23(4):584–92.

DANKSAGUNG

Nachfolgenden Personen, ohne deren Unterstützung ich diese Promotionsschrift nicht hätte anfertigen können, möchte ich von ganzem Herzen danken.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. med. Ragnar Huhn-Wientgen für die Bereitstellung des Themas, die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Betreuung zu erstellen, die wertvolle Hilfe bei Fragen und Problemen sowie seine Geduld.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Sebastian Roth, Herrn Dr. med. René M'Pembele und Frau Dr. med. Anna Kirkopoulos für die herausragende Betreuung und ihre große Hilfsbereitschaft, Geduld und ständige Erreichbarkeit für Rückfragen und Probleme.

Meiner Frau und meinem Sohn möchte ich für ihre liebevolle Unterstützung und Motivation in allen Lebenssituationen danken, ohne die diese Arbeit niemals hätte vollendet werden können.