

Aus der Universitätsklinik  
für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen

Evaluation von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz in  
spezialisierten kardiologischen und herzchirurgischen  
Ambulanzen

Inaugural- Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Renner, geb. Kreinberger, Katja

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. C. Schlensak

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Müller

Tag der Disputation: 24.06.2019

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>7</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>9</b>
1.1 FRAGESTELLUNG.....	9
1.2 ZIEL DIESER ARBEIT.....	9
1.3 HERZINSUFFIZIENZ- DEFINITION.....	9
1.4 HERZINSUFFIZIENZ- FAKTEN.....	10
1.5 HERZINSUFFIZIENZ- RISIKOFAKTOREN .....	10
1.6 HERZINSUFFIZIENZ- DIAGNOSTIK .....	11
1.6.1 DIAGNOSTIK DER AKUTEN HERZINSUFFIZIENZ.....	12
1.6.2 DIAGNOSTIK DER CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ.....	12
1.7 HERZINSUFFIZIENZ- THERAPIE.....	13
1.7.1 ICD .....	14
1.7.2 CRT .....	14
1.7.3 HERZTRANSPLANTATION .....	15
1.7.3.1 Indikationen .....	15
1.7.3.2 Kontraindikationen.....	16
1.7.4 VENTRIKULÄRE HERZUNTERSTÜTZUNGSSYSTEME .....	16
1.8 LEBENSQUALITÄT .....	18
1.9 KÖRPERLICHE AKTIVITÄT.....	20
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>22</b>
2.1 STUDIENDESIGN.....	22
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV.....	22
2.3 SEE- HF STUDIE (SCREENING FOR ADVANCED HEART FAILURE TREATMENT) .....	22
2.3.1 EINSCHLUSSKRITERIEN .....	23
2.3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	23
2.3.3 STUDIENVERLAUF .....	24
2.3.3.1 Basisuntersuchung von eingeschlossenen Patienten.....	24
2.3.3.2 Körperliche Belastbarkeit im Alltag.....	26
2.4 VAD-AMBULANZ .....	26
2.5 FRAGEBÖGEN.....	27

<b>2.6</b>	<b>NYHA-KLASSIFIKATION</b> .....	<b>28</b>
<b>2.7</b>	<b>INTERMACS-SKALA</b> .....	<b>29</b>
<b>2.8</b>	<b>6-MINUTEN-GEHTEST</b> .....	<b>30</b>
<b>2.9</b>	<b>TEST ZUR MAXIMALEN SAUERSTOFFAUFNAHME (VO<sub>2</sub> MAX TEST)</b> .....	<b>31</b>
<b>2.10</b>	<b>NACHVERFOLGUNG</b> .....	<b>31</b>
2.10.1	SEE- HF STUDIE .....	31
2.10.2	VAD-AMBULANZ .....	31
<b>2.11</b>	<b>DATENSCHUTZ UND ETHIKVOTUM</b> .....	<b>32</b>
2.11.1	SEE- HF STUDIE .....	32
2.11.2	VAD-AMBULANZ .....	32
<b>2.12</b>	<b>STATISTIK</b> .....	<b>32</b>
2.12.1	DESKRIPTIVE STATISTIK .....	32
2.12.2	ÜBERLEBENSZEITANALYSE .....	33
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV</b> .....	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>ICD</b> .....	<b>35</b>
<b>3.3</b>	<b>CRT</b> .....	<b>36</b>
<b>3.4</b>	<b>DIABETES MELLITUS</b> .....	<b>38</b>
<b>3.5</b>	<b>ARTERIELLE HYPERTONIE</b> .....	<b>39</b>
<b>3.6</b>	<b>LVEF</b> .....	<b>41</b>
<b>3.7</b>	<b>NYHA III/IV</b> .....	<b>42</b>
<b>3.8</b>	<b>SAUERSTOFFABHÄNGIGE LUNGENERKRANKUNG</b> .....	<b>43</b>
<b>3.9</b>	<b>NIKOTIN</b> .....	<b>44</b>
<b>3.10</b>	<b>NACHVERFOLGUNG</b> .....	<b>46</b>
<b>3.11</b>	<b>ÜBERLEBEN</b> .....	<b>47</b>
<b>3.12</b>	<b>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT</b> .....	<b>49</b>
3.12.1	EVALUATION .....	49
3.12.2	NACHVERFOLGUNG.....	50
<b>3.13</b>	<b>DEPRESSION DER PATIENTEN</b> .....	<b>51</b>
3.13.1	EVALUATION .....	51
3.13.2	NACHVERFOLGUNG.....	52
<b>3.14</b>	<b>KÖRPERLICHE AKTIVITÄT</b> .....	<b>53</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>56</b>

<b>4.1</b>	<b>DISKUSSION DER METHODIK UND STICHPROBE</b> .....	<b>57</b>
<b>4.2</b>	<b>DISKUSSION DER ERGEBNISSE</b> .....	<b>58</b>
4.2.1	DEMOGRAPHISCHE DATEN .....	59
4.2.2	BEGLEITERKRANKUNGEN.....	63
4.2.3	LEBENSQUALITÄT, DEPRESSION UND FUNKTIONALITÄT IM ALLTAG .....	67
4.2.4	KÖRPERLICHE AKTIVITÄT.....	70
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>74</b>
6.1	NYHA KLASSIFIKATION .....	74
6.2	THORATEC-STUDIEN DOKUMENT .....	75
6.3	INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN HERZTRANSPLANTATION/LVAD .....	78
6.4	FRAGEBOGEN EQ-5D-5L.....	81
6.5	FRAGEBOGEN PHQ9 .....	83
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</b> .....	<b>92</b>

## I. Abkürzungsverzeichnis

BIVAD	biventricular assist device
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
CARE HF	Cardiac Resynchronization in Heart Failure
CRT	cardiac resynchronization therapy
CRT-D	CRT mit integriertem Defibrillator
CRT-P	CRT ohne defibrillierbare Einheit, Pacemaker
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
ECLS	extracorporeal life support
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D-5L	EuroQoL 5D-5L
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HFmrEF	Heart failure with mid-range ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
ICD	implantierbarer Kardioverter- Defibrillator
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
LVAD	left ventricular assist device
LVEF	left ventricular ejection fraction
MCS	mechanical circulatory support
NYHA	New York Heart Association
OMM	optimal medical management
PHQ	Patient Health Questionnaire
ROADMAP	Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention
SEE- HF	Screening for Advanced Heart Failure Treatment
VAD	ventricular assist device

VAS	visuelle Analogskala
VE LVAD	vented electric left ventricular assist device
VO <sub>2</sub> max	Volumen der maximalen Sauerstoffaufnahme
6MWT	six- minute walking test



# 1 Einleitung

## 1.1 Fragestellung

Inwieweit unterscheiden sich Patienten<sup>1</sup> mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz in Bezug auf ihren Krankheitsverlauf und ihre Lebensqualität, wenn Sie entweder einen implantierbaren Kardioverter- Defibrillator (ICD), eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) oder ein Linksherzunterstützungssystem (LVAD) implantiert haben oder für ein solches System evaluiert werden?

## 1.2 Ziel dieser Arbeit

Ziel der Arbeit war es, Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zu evaluieren und den Verlauf ihres Gesundheitszustandes über den Zeitraum eines Jahres nachzuverfolgen. Dabei umfasste diese Arbeit Patienten, die einen ICD, ein CRT oder ein LVAD implantiert hatten oder für ein solches System evaluiert wurden. Patienten mit einem ICD oder CRT wurden über den Zeitraum von einem Jahr beobachtet. Bei den Patienten mit einem LVAD wurden retrospektiv Daten erfasst.

## 1.3 Herzinsuffizienz- Definition

Der Begriff der Herzinsuffizienz beschreibt die Unfähigkeit des Herzens, den Körper über das Blut mit ausreichend Sauerstoff und anderen Substraten zu versorgen [1]. Im klinischen Alltag wird häufig von einem Syndrom gesprochen, welches sich aus Symptomen, wie zum Beispiel Müdigkeit oder Kurzatmigkeit und körperlichen Erscheinungen, wie zum Beispiel erhöhter jugularer Venendruck oder periphere Ödeme, zusammensetzen kann [2].

Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt anhand der New York Heart Assoziation Klassifikation (NYHA) oder anhand der linksventrikulären

---

<sup>1</sup> Die Bezeichnungen Patient und Arzt beziehen sich hier ebenfalls auf das weibliche Geschlecht. Aus Gründen der Übersichtlichkeit soll auf eine Doppelschreibweise verzichtet werden.

Auswurfraction (LVEF). Die NYHA-Klassifikation umfasst 4 Stufen (NYHA Klasse I bis NYHA Klasse IV). Je nach Auftreten von Symptomen im Rahmen von körperlicher Belastung erfolgt die Einteilung in die jeweilige NYHA Klasse (siehe Anhang 1).

Bei der LVEF werden 3 Stufen unterschieden. Die normale LVEF eines Menschen liegt bei  $\geq 50\%$  (HFpEF = Heart Failure with preserved EF). Beträgt die LVEF  $\leq 40\%$ , so wird die Auswurfleistung des Herzens als reduziert definiert (HFrEF = Heart Failure with reduced EF). Liegt die Auswurfleistung des Herzens zwischen den beiden genannten (LVEF 40-49%), so wird dies als HFmrEF definiert (Heart Failure with mid-range EF) [2]. Eine Herzinsuffizienz kann auch bei normaler Auswurfleistung des Herzens vorliegen.

#### **1.4 Herzinsuffizienz- Fakten**

1-2 % der Erwachsenen in den westlichen Industrieländern weisen eine Herzinsuffizienz auf. Unter den Erwachsenen über 70 Jahren steigt der Anteil der Menschen mit Herzinsuffizienz sogar bis zu 10%. Das Lebenszeitrisiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, liegt bei Männern bei 33%, bei Frauen bei 28% [3]. Eine Herzinsuffizienz führt in Deutschland am häufigsten zur stationären Behandlung in einem Krankenhaus [4]. Unter den allgemeinen Todesursachen rangiert die Herzinsuffizienz im Jahre 2014 auf Platz 4. Werden die Geschlechter betrachtet, so nimmt die Herzinsuffizienz als Todesursache 2014 bei den Männern Platz 4 ein, bei den Frauen sogar den 2. Platz [5].

#### **1.5 Herzinsuffizienz- Risikofaktoren**

Bestimmte Risikofaktoren können dazu beitragen eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Fettleibigkeit des Patienten, arterielle Hypertonie, Rauchen und andere zählen zu diesen Risikofaktoren [2].

Arterielle Hypertonie mit Werten über 140 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch kann langfristig zur Entstehung einer Herzinsuffizienz beitragen [6].

Im Gegensatz dazu kann eine optimale antihypertensive Therapie dazu beitragen, ein Neuauftreten einer Herzinsuffizienz zu verringern [7]. Besteht neben der Herzinsuffizienz ein erhöhter Blutdruck, so kann es zu Schlaganfällen und Blutungen kommen [8]. Eine regelmäßige Blutdruckkontrolle ist daher von besonderer Bedeutung. Die Blutdruckzielwerte, die durch eine antihypertensive Therapie erreicht werden wollen, sind in der Richtlinie für Hypertension [9] festgeschrieben und gelten auch für Patienten mit begleitender Herzinsuffizienz [2].

Weiterhin kann Fettleibigkeit als Risikofaktor dazu beitragen, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln [10]. Es kann unter anderem zu Atemnot oder geschwollenen Knöcheln führen und körperliche Aktivitäten erschweren. Der Einfluss auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch gezielte Behandlung der Adipositas ist unklar. Trotzdem wird bei einem BMI von 35-45 kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtsabnahme empfohlen [2].

Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz stellt das Rauchen dar [11]. Obwohl ein Nikotinverzicht keine Senkung des Risikos aufzeigt, so wird doch ein Einstellung des Rauchens empfohlen, um das Risiko für kardiovaskuläre Begleiterkrankungen zu minimieren [11].

## **1.6 Herzinsuffizienz- Diagnostik**

Bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz wird zunächst zwischen der Diagnostik einer akuten Herzinsuffizienz und der Diagnostik einer chronischen Herzinsuffizienz unterschieden. In diesem Zusammenhang treten bei einer akuten Herzinsuffizienz erstmals Zeichen einer Herzinsuffizienz auf oder es kommt zu einer rapiden Verschlechterung der Symptome. Dies führt oftmals zu einer zeitnahen Krankenhauseinweisung [2]. Allem voran geht bei der Diagnostik die ausführliche und gründliche Anamnese des Patienten.

### 1.6.1 Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz

Bei der Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz steht zunächst die Abklärung lebensbedrohlicher körperlicher Zustände im Vordergrund. Hierbei sollte der kardiogene Schock sowie ein respiratorisches Versagen ausgeschlossen werden, welches gegebenenfalls unverzüglich auf einer Intensivstation versorgt werden müsste. Ist dies nicht der Fall, so müssen andere akute Ursachen in Betracht gezogen werden. Hier wären folgende Krankheitsbilder zu nennen: das akute Koronarsyndrom mit eventuell folgender Myokardruptur, der hypertensive Notfall, Arrhythmien und die Lungenembolie [2]. Sollte eine dieser Überlegungen zutreffen, so bedarf es der sofortigen krankheitsspezifischen Intervention. Bei Ausschluss eben genannter Differentialdiagnosen werden weitere gründliche klinische Beurteilungen, ähnlich der Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz, vorgenommen. Für die erste Einschätzung des Patienten wird der Blutdruck, die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter und die Atemfrequenz ermittelt, sowie ein kontinuierliches EKG angelegt. Eine Bilanzierung wird angeraten. Weiterhin kann ein Röntgen des Thorax, eine Laboruntersuchung oder ein Echokardiogramm zur Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz beitragen [2].

### 1.6.2 Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz

Bei der Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz geht es vor allem um die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz bei erstmals aufgetretenen Symptomen eines Patienten in der ambulanten Versorgung. Zur primären Einschätzung wird die Krankengeschichte des Patienten erhoben. Hierbei stehen kardiale Vorerkrankungen, Bluthochdruck, die Einnahme kardiotoxischer Medikamente oder Diuretika und das Auftreten von Atemnot im Vordergrund. Die körperliche Untersuchung kann Hinweise auf eine Herzinsuffizienz nahelegen. Hierzu zählen unter anderem Rasselgeräusche der Lunge, beidseitige Unterschenkelödeme, rauschende oder murmelnde Herztöne, erhöhter Jugularvenendruck und ein seitlich platzierter oder verbreiteter Herzspitzenstoß [2].

## 1.7 Herzinsuffizienz- Therapie

Die Therapie der Herzinsuffizienz erfolgt je nach Schwere der Herzinsuffizienz medikamentös oder operativ. Ziel dabei ist es, vor allem die funktionale Kapazität und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Weiterhin soll durch eine optimale Therapie die Hospitalisierungsrate minimiert und die Sterblichkeitsrate gesenkt werden.

Medikamentös wird bei jeder symptomatischen Form der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion der Gebrauch von ACE-Hemmern und/ oder Beta-Blockern und/ oder Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten empfohlen, solange keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten seitens des Patienten vorliegen. Ferner kommen bei symptomatischen Patienten Diuretika, wie Schleifendiuretika oder Thiazide, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und If-Kanalblocker zum Einsatz [2].

Die medikamentöse Therapie der Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion schließt einige Medikamente aus, da sie keinen Effekt in Bezug auf eine Verbesserung der Prognose einer Herzinsuffizienz aufzeigen konnten. Hierbei sind Statine zu nennen [2]. Durch Statine kann die Mortalität und Morbidität bei Patienten mit atherosklerotischen Krankheiten verringert werden. Bei der Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zeigte sich jedoch bei der Anwendung von Statinen keine Verbesserung der Prognose. Eine Fortführung der Therapie mit Statinen bei zugrundeliegender Hyperlipidämie oder koronarer Herzkrankheit wird trotzdem angeraten [2].

Des Weiteren gibt es auch für die Anwendung von oraler Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmer keine klare Evidenz. Renin-Inhibitoren tragen ihrerseits ebenso zu keiner Verbesserung der Hospitalisierungsrate der Patienten bei. Kalziumkanalblocker, wie Diltiazem oder Verapamil, erwiesen sich sogar als schädigend in der Anwendung bei symptomatischer Herzinsuffizienz [2].

### 1.7.1 ICD

In der Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion des Herzens kann ein ICD-System prophylaktische Anwendung finden. Die Systeme überwachen den Herzrhythmus des Patienten und können bei pathologischen Rhythmen Impulse oder Elektroschocks an das Herz abgeben. Die Mehrheit der ICD-Systeme wird unterhalb des linken Schlüsselbeines platziert und transvenös eingesetzt. Dabei werden die Sonden unter Durchleuchtung bis in das rechte Herz vorgeschoben. Transkutane ICD-Systeme dagegen werden meist nur temporär eingesetzt. Die Elektroden werden hierbei nichtinvasiv auf der Haut des Patienten platziert [12]. Die Einschätzung, ob ein solches System für den Patienten geeignet ist, wird anhand der LVEF des Patienten und der NYHA-Klassifikation getroffen [13]. Die Implantation eines ICD-Systems wird empfohlen, wenn nach mindestens drei Monaten optimaler Medikamenteneinstellung keine ausreichende Steigerung der LVEF  $>35\%$  erzielt werden konnte. Als Kontraindikation für ein ICD-System gilt unter anderem die Implantation binnen 40 Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt oder eine terminale Herzinsuffizienz. Ebenso zeigt sich kein Vorteil für Patienten mit ernsthaften Begleiterkrankungen und einer Lebenserwartung von unter einem Jahr [13].

### 1.7.2 CRT

CRT-Systeme stellen eine weitere Therapieform der Herzinsuffizienz dar. Sie werden empfohlen, wenn der Patient der NYHA Klasse III oder IV zuzuordnen ist und eine reduzierte LVEF aufweist. Ein weiteres Kriterium besagt, dass eine QRS- Dauer über 120 Millisekunden als Indikator gilt. Ein CRT wird ebenfalls empfohlen, wenn der Patient eine interventrikuläre Leitungsverzögerung aufweist [14]. CRT-Systeme helfen bei diesen Patientengruppen, die Mortalität und Morbidität zu reduzieren.

In Bezug auf die CRT-Systeme unterscheidet man zwischen CRT mit integriertem Defibrillator (CRT-D) und CRT ohne defibrillierbare Einheit (CRT-P, Pacemaker) [15]. Das CRT-System besteht aus einem Impulsgenerator und verschiedenen Elektroden. Diese werden nach ausführlicher Aufklärung und

Einwilligung des Patienten in lokaler Anästhesie unter Röntgenkontrolle über einen venösen Zugang, zumeist die Vena subclavia, über die obere Hohlvene zum Herzen vorgeschoben. Anschließend erfolgt die Platzierung der Sonde im rechten Ventrikel des Herzens. Es besteht die Möglichkeit eine weitere Sonde im rechten Vorhof zu platzieren, um die Resynchronisation des Herzens zu gewährleisten [16]. Die Platzierung der Sonde im linken Ventrikel erfolgt über die Lokalisierung des Koronarsinus mit Hilfe eines Führungskatheters oder eines sogenannten „inneren Katheter“ [16]. Der Koronarsinus wird anschließend kanüliert und die Sonde im linken Ventrikel platziert. Mit Hilfe einer Kontrastmittelinjektion wird die Lage des Katheters kontrolliert. Ein Führungsstab hilft in der Folge bei der finalen Platzierung der linksventrikulären Sonde im venösen System des Herzens [16].

### 1.7.3 Herztransplantation

„Die Goldstandard- Therapie der terminalen Herzinsuffizienz ist nach wie vor die Herztransplantation.“ [17]

Die erste Herztransplantation wurde im Dezember 1967 in Südafrika durchgeführt [18].

Durch eine Herztransplantation kann das Überleben, die Lebensqualität und die Rückkehr in den Beruf signifikant gesteigert werden [2].

#### 1.7.3.1 Indikationen

Die Herztransplantation kommt vor allem bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz in Betracht. Eine Indikation ergibt sich, wenn keine alternativen Therapieoptionen mehr möglich sind und der Patient unter einer schweren Symptomatik mit infauster Prognose leidet.

Eine erfolgreiche Transplantation kann durch Eigenschaften des Patienten, wie zum Beispiel emotionale Stabilität, Motivation und Aufgeklärtheit begünstigt werden. Nicht zu vergessen ist in diesem Zusammenhang, dass der Patient auch postoperativ in der Lage sein sollte, die intensive Behandlung körperlich und geistig zu bewältigen [2].

Eine Auflistung der Indikationen befindet sich im Anhang 3.

#### 1.7.3.2 Kontraindikationen

Folgende Kontraindikationen sprechen gegen eine Herztransplantation [2]:  
(Einige der hier dargestellten Faktoren sind als behandelbare und vorübergehende Kontraindikationen anzusehen.)

- Aktive Infektion
- Schwere zerebrovaskuläre oder periphere arterielle Erkrankungen
- Pharmakologisch nicht behandelbare pulmonale Hypertension
- Krebserkrankung
- Systemische Erkrankungen mit Multiorganversagen
- Begleiterkrankungen mit ungünstiger Prognose
- BMI >35 kg/m<sup>2</sup> (als Ausgangsgewicht)
- Alkohol- und Drogensucht zum Zeitpunkt der Listung/ Transplantation
- Mangelnde Therapietreue seitens des Organempfängers

Ein limitierender Faktor nach erfolgreicher Herztransplantation stellt die immunsuppressive Therapie dar, die postoperativ zu schweren Komplikationen beitragen kann [19]. Daher ist eine lebenslange enge Anbindung dieser Patienten an eine spezialisierte Herztransplantationsambulanz besonders wichtig.

Eine Auflistung weiterer Kontraindikationen befindet sich im Anhang 3.

#### 1.7.4 Ventrikuläre Herzunterstützungssysteme

In den letzten Jahren hat eine weitere Therapieform der terminalen Herzinsuffizienz mehr und mehr an Bedeutung gewonnen, die mechanische Kreislaufunterstützung (MCS; mechanical circulatory support). Hierbei unterscheidet man zwischen kurzzeitigen MCS zur Überbrückung bis zu einer weiterführenden Therapieentscheidung, wie zum Beispiel „extracorporeal membrane oxygenation“ (ECMO) oder „extracorporeal life support“ (ECLS),



oder Langzeit- MCS, wie zum Beispiel LVAD oder „biventricular assist device“ (BiVAD) [2].

In der heutigen Gesellschaft zeigt sich eine zunehmende Diskrepanz zwischen einem wachsenden Bedarf bei gleichzeitig sinkendem Angebot an Spenderherzen. Eine älter werdende Gesellschaft und eine in den letzten Jahren durch Skandale im Vergabeverfahren von Spenderorganen sinkende Bereitschaft zur Spende verschärfen die Diskrepanz [20].

Noch vor vielen Jahren galten eine optimale pharmakologische Therapie oder eine Herztransplantation als die einzigen Therapieoptionen bei terminaler Herzinsuffizienz. Schließlich begann in den 60er Jahren die Entwicklung von Kreislaufunterstützungssystemen [21].

Im September 1994 hatte die in den USA ansässige „Food and Drug Administration“ (FDA) erstmals ein pneumatisch betriebenes LVAD-System zur Überbrückung bis zur Herztransplantation („bridge to transplantation“) genehmigt [21]. In den darauffolgenden Jahren wurden nicht nur die Geräte weiterentwickelt, vielmehr kam es auch durch zunehmende klinische Erfahrungen zu einer Verbesserung der Ergebnisse. Heute werden LVAD neben der zeitlichen Überbrückung bis zu einer Herztransplantation auch als terminale, dauerhafte Therapieoption eingesetzt oder zur Überbrückung bis zur Heilung einer Krankheit [22]. In manchen Fällen kann sich durch den Einsatz eines LVAD die kardiale Myokardfunktion erholen, sodass ein LVAD anschließend wieder explantiert werden kann [23].

Der Einsatz von linksventrikulären Herzunterstützungssystemen (MCS, z.B. LVAD- „left ventricular assist device“) haben bei den Patienten unter anderem zu einer Verbesserung der Lebensqualität beigetragen und zu einem Anstieg des Überlebens geführt [24].

Patienten im kardiogenen Schock oder mit akuter Herzinsuffizienz können zunächst mit einem kurzzeitigen MCS (Tage bis Wochen) versorgt werden, wobei ECMO oder ECLS zum Einsatz kommen. Dies dient der Stabilisierung des Kreislaufes und der Endorganperfusion und kann zur Planung der weiteren Therapie beitragen.

Eine chronisch progrediente Herzinsuffizienz kann neben optimaler medikamentöser Therapie mit implantierbaren LVAD versorgt werden. Dabei ist der Einsatz der LVAD-Therapie in den europäischen Richtlinien folgendermaßen definiert: es sollten über zwei Monate trotz optimaler Therapie schwere Symptome der Herzinsuffizienz bestehen und mehr als ein Punkt der folgenden erfüllt sein [2]:

- LVEF <25%
- $\geq 3$  Krankenhausaufenthalte aufgrund der Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten ohne offensichtliche niederschlagende Ursache
- Abhängigkeit von intravenösen Inotropika
- Progressive Endorganperfusion
- Fehlen einer schweren Rechtsherzinsuffizienz zusammen mit einer schweren Trikuspidalinsuffizienz

Zu den gefürchtetsten Komplikationen bei der Implantation eines LVAD zählen der Schlaganfall, die Blutung und die Infektion des Systems [25], [26].

In der ROADMAP-Studie aus dem Jahre 2015 wurden die meisten LVAD-Patienten implantiert, die der NYHA Klasse IV zuzuordnen waren [27].

## **1.8 Lebensqualität**

Lebensqualität ist die „charakterisierte Qualität des Lebens, die zu individuellem Wohlbefinden führt“ [28]. Weiterhin wird unter dem Begriff der Lebensqualität die subjektive, multidimensionale Einschätzung des Lebens einer Person verstanden. Hierbei spielen Zufriedenheit und das Glücklichein eine große Rolle [22].

In der Medizin bringt man diesen Begriff oft in Zusammenhang mit Morbidität, Mortalität und anderem. Die Einschätzung des Gesundheitszustandes des Patienten basiert hierbei oftmals auf wissenschaftlich berechenbaren Fakten. Doch kommt der Lebensqualität neben den medizinischen Fakten eine besondere Bedeutung zu. Sie steht als Überbegriff für Wohlbefinden, Komfort oder körperliche und funktionale Fähigkeiten [29]. Weiterhin ist „Eine

ausreichende körperliche Belastung [...] dennoch auf lange Sicht wichtig für den Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit und für die Lebensqualität“ [30].

Es gibt einige Studien, die sich mit der Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten, die über eine Herzunterstützung in Form von CRT/ ICD oder VAD (ventricular assist device) verfügen, auseinandersetzen.

Die Studie von Rose et al. bezieht bei ihrem Vergleich zwischen LVAD und OMM (optimal medical management) zur Messung der Lebensqualität den EuroQoL Fragebogen mit ein, eine frühere Version des in dieser Arbeit verwendeten EQ-5D-5L [31] Fragebogens [21]. Dieser Fragebogen wurde ebenfalls in der ROADMAP-Studie zum Vergleich von LVAD und OMM im ambulanten Bereich eingesetzt [32]. Weiterhin findet der EQ-5D-3L Fragebogen Anwendung bei Grady et al. beim Vergleich der Lebensqualität vor und nach Implantation eines MCS [33].

In dieser Arbeit wurden zur Detektion der Lebensqualität vor allem die Fragebögen EQ-5D-5L und PHQ-9 verwendet.

Der Fragebogen EQ-5D-5L beschreibt den Begriff Gesundheit mit Hilfe von fünf Bereichen. Die Bereiche Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen/ Beschwerden und Angst/ Depression sind hierbei bei der Untersuchung der Patienten von entscheidender Bedeutung. Zusätzlich schätzt der Patient seine subjektive Gesundheit auf einer Skala von 0 bis 100 als Zahlenwert ein, wobei 0 die schlechteste vorstellbare Gesundheit und 100 die beste vorstellbare Gesundheit widerspiegelt [31].

Weitere Fragebögen, welche die Lebensqualität eines Patienten detektieren können, sind zum Beispiel SF- 36 Fragebogen [34], „The Chronic Heart Failure Questionnaire“ [35] und „The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“ [36].

Als Beispiel hierfür wurde in der CARE- HF (CARDiac RESynchronization-Heart Failure) Studie, die Patienten mit einem CRT untersuchte, neben dem EQ-5D-5L Fragebogen auch der „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“ Fragebogen angewandt [37]. Ein Vergleich der Lebensqualität zwischen primärem und sekundärem Einsatz eines ICD bei Patienten mit ventrikulären

Arrhythmien wurde bei Sweeney et al. durch den SF-36 Fragebogen detektiert [38].

In der MIRACLE ICD Studie kam es zu einem Vergleich von ICD- und CRT-Systemen zu angemessener medizinischer Versorgung. Hierbei wurde die Lebensqualität durch den „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“ Fragebogen eruiert [39].

Ein weiterer Fragebogen, der vor allem auf die Detektion psychischer Störungen abzielt, ist der PHQ-9 Fragebogen. Dieser kommt bei der Diagnostik von depressiven Störungen zum Einsatz. Hierbei werden durch neun Fragen die DSM-IV Kriterien für die Diagnose der Depression erörtert [40].

Zusammengefasst gibt es zur Detektion der Lebensqualität von herzinsuffizienten Patienten eine Reihe von Fragebögen. Jeder Fragebogen weist für sich Stärken und Schwächen auf, sodass die Auswahl letztendlich beim Versuchsleiter liegt.

## **1.9 Körperliche Aktivität**

Ein weiteres Kriterium, um die Lebensqualität der Patienten einschätzen zu können, ist ihre tägliche körperliche Aktivität. Als körperliche Aktivität wird jede von einem Skelettmuskel induzierte Bewegung verstanden, die zu einem substantziellen Anstieg des Energieverbrauches führt [41].

Eine Steigerung der körperlichen Aktivität kann zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz führen [42].

Um die körperliche Aktivität zu quantifizieren, werden bestimmte Untersuchungen in Betracht gezogen.

In diesem Zusammenhang können Patienten einen 6-Minuten-Gehtest (6MWT) bewältigen, der Aufschluss über die kardiovaskuläre und pulmonale Leistungsfähigkeit gibt. Bei diesem wird die Gehstrecke ermittelt, die ein Patient unter seinen physischen Bedingungen in der Ebene zurücklegen kann. Der 6MWT wird auch als submaximaler Test angesehen, da es zu einem geringeren

Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdruckes und der Plasmakatecholamine kommt als bei anderen kardiopulmonalen Übungen [43].

Eine weitere Möglichkeit der Leistungserfassung eines Patienten bietet die Bestimmung seiner maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2 \text{ max}$ ). Unter  $VO_2 \text{ max}$  wird die größte mögliche Menge an Sauerstoff verstanden, die während einer körperlichen Belastung unter Einbeziehung eines großen Teils der gesamten Muskelmasse aufgenommen werden kann [44]. Die Einheit der maximalen Sauerstoffaufnahme ist  $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Weiterhin ist  $VO_2 \text{ max}$  abhängig vom Alter, dem Geschlecht, den genetischen Voraussetzungen, dem körperlichen Trainingszustand und dem gegenwärtigen kardiovaskulären Status des Patienten [44]. Die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme erfolgt im klinischen Alltag mit Hilfe der Spiroergometrie. Hierbei wird die Belastung des Patienten mit Hilfe eines Laufbandes oder Fahrradergometers kontinuierlich gesteigert bis es zu einer Ausbelastung beziehungsweise Erschöpfung (normalerweise nach 10- 12 Minuten) des Patienten kommt [45]. Währenddessen wird die Herzfrequenz gemessen. Weiterhin werden die Atemgaskonzentrationen von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid sowie die Atemzugvolumina mit Hilfe einer Atemmaske gemessen und aus den erhobenen Daten die maximale Sauerstoffaufnahme kalkuliert [46].

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich unter anderem um eine prospektive Beobachtungsstudie. Zwei verschiedene Patientenkollektive wurden über den Zeitraum von einem Jahr beobachtet. Eine Gruppe wurde im Rahmen der „Screening for Advanced Heart Failure Treatment“ Studie (SEE-HF Studie) durch Thoratec Europe Limited rekrutiert. Diese Studie war multizentrisch und multinational und wurde in Europa durch 10 Zentren unterstützt, unter anderem durch das Universitätsklinikum Tübingen. Zum Vergleich dieser Patienten mit einem Kollektiv von Patienten, die bereits mit mechanischer Herzunterstützung behandelt oder spezifisch dazu involviert wurden, ist eine retrospektive Datenanalyse von Patienten aus der VAD-Ambulanz am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt worden.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv setzte sich aus allen Patienten zusammen, die im Zeitraum von August 2014 bis Januar 2015 in der Schrittmacherambulanz des Uniklinikums Tübingen mit einem ICD- oder- CRT System vorstellig wurden, ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie signalisierten und die Studieneinwilligung unterschrieben haben.

Die Vergleichsgruppe bezog Patienten mit ein, welche sich im Zeitraum von Mai 2015 bis Februar 2016 in der VAD-Ambulanz des Uniklinikums Tübingen vorstellten.

### **2.3 SEE- HF Studie (Screening for Advanced Heart Failure Treatment)**

Die SEE- HF Studie war eine multizentrische, multinationale prospektive Beobachtungsstudie, die durch Thoratec Europe Limited unterstützt wurde.

In den letzten 20 Jahren hat der Fortschritt in der Behandlung der Herzinsuffizienz zu einem Anstieg des Überlebens und der Lebensqualität der Patienten geführt, aber auch teilweise zu einem Anstieg der Anzahl von Menschen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz [3], [47]. Trotz neuer Behandlungsoptionen ist die Idee der Versorgung der Patienten mit einem LVAD noch nicht vollständig etabliert. Während der Zugang zu einer Herztransplantation weiterhin beschränkt ist, bieten sich beim Thema mechanische Herzunterstützung zahlreiche neue Möglichkeiten, von zeitlicher Überbrückung bis hin zu finaler Therapieoption. LVAD sind mittlerweile ein Bestandteil vieler Leitlinien [2], [48].

Jedoch zeigt sich in der aktuellen Entwicklung, dass oftmals die Therapieoption eines LVAD zu spät in Betracht gezogen wird, was eine zusätzliche Gefährdung des Patienten darstellen kann. Im Fokus stehen hierbei vor allem die ambulant geführten herzinsuffizienten Patienten.

Daher war es das Ziel dieser Studie, einen Einblick in die Therapieentscheidung von ambulanten herzinsuffizienten Patienten zu erhalten, die ein CRT oder CRT- D besitzen.

### 2.3.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden ambulante Patienten, die ein CRT- oder ICD-System besaßen und der NYHA Klasse III- IV zuzuordnen waren beziehungsweise sind. Weiterhin sollten die Patienten eine LVEF <40% aufweisen, welche in einem Echokardiogramm maximal drei Monate vor dem Einschlussdatum nachgewiesen werden sollte. Ebenso sollte der Patient, gemäß seines oder ihres Hausarztes, in optimaler und verträglicher medizinischer Versorgung sein. Als Letztes sollte der Patient eine Einverständniserklärung unterschrieben haben, die der Datensammlung zustimmte.

### 2.3.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden für die Studienteilnahme definiert:

1. Alter unter 18 Jahren oder über 80 Jahren

2. CRT-Implantation innerhalb der letzten drei Monate vor dem Einschlussdatum
3. Koronare Revaskularisierung innerhalb der letzten drei Monate vor dem Einschlussdatum
4. Patient verfügte über ein ICD-System, ein CRT-System war aber bereits in Planung
5. Nichtkardiale Krankheiten, die eine Lebenserwartung von unter zwei Jahren ergaben
6. Patienten, die sich zum Zeitpunkt des Einschlusses in stationärer Behandlung befanden
7. Bekannte Demenz
8. Aktuelle Dialysepflicht des Patienten (Hämodialyse oder Peritonealdialyse),
9. Sauerstoffabhängige Lungenerkrankung
10. Vorherige oder aktuelle Behandlung des Patienten mit LVAD oder Herztransplantation

### 2.3.3 Studienverlauf

Eingeschlossen wurde jeder Patient im Zeitraum von August 2014 bis Januar 2015, der die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte. Jeder eingeschlossene Patient wurde über 12 Monate ab Einschluss betreut. Nach 6 und 12 Monaten wurde der Gesundheitszustand des Patienten mittels Fragebögen, die unten näher erläutert werden, eingeschätzt. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden auch die gescreenten (nicht eingeschlossenen) Patienten über den Zeitraum von einem Jahr beobachtet. Auch diese Patienten unterschrieben die Einwilligung zur Studienteilnahme.

#### 2.3.3.1 Basisuntersuchung von eingeschlossenen Patienten

Von jedem Patienten, der die Einschlusskriterien erfüllte und die Einverständniserklärung unterschrieben hatte, wurden weitere Daten eingeholt, die im Ganzen in Anhang 2 eingesehen werden können.



Dabei wurden zunächst demographische Daten, wie das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Ätiologie der Herzerkrankung mit dazugehöriger Erstmanifestation und die Frage nach vorherigem Verweis auf eine Herztransplantation oder LVAD-System, erhoben.

Weiterhin wurden Vorerkrankungen des Patienten mit dazugehöriger Nikotin- und Substanzanamnese erfasst. Für die körperliche und kardiovaskuläre Beurteilung des Patienten kamen folgende Werte in Betracht: Vitalzeichen (Herzfrequenz und Blutdruck), Größe und Gewicht (hieraus wurde der BMI generiert).

Ebenso sollte bei jedem Patienten ein Echokardiogramm vorliegen, welches, bezogen auf das Einschlussdatum, nicht älter als drei Monate sein durfte. Bezüglich der CRT-/ ICD- Beurteilung war der zugrundeliegende Rhythmus (Sinusrhythmus, Flattern oder anderer), die Angemessenheit der Schockabgabe und die subjektive Beurteilung der CRT- Antwort von Bedeutung.

Des Weiteren wurde die aktuelle Medikation erfasst. Hierbei war wichtig, ob die jeweiligen Zieldosen erreicht wurden und wenn dies nicht der Fall war, welche Gründe es dafür gab.

Von jedem eingeschlossenen Patienten wurden einige Laborwerte erfasst, die jedoch nicht älter als 45 Tage sein durften, bezogen auf das Einschlussdatum. Die erfassten Laborwerte sind dem Anhang 2 zu entnehmen. Sie wurden im Universitätsklinikum Tübingen nach der Referenzanalytik der Deutschen Akkreditierungsstelle bestimmt.

Um den Patienten klinisch und funktional einschätzen zu können, wurde unter anderem die NYHA-Klassifikation und das Intermacs-Profil zu Rate gezogen. Des Weiteren wurde jeder Patient dazu angehalten, einen 6-Minuten-Gehtest zu absolvieren und einen Test zur Einschätzung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$  max Test) durchzuführen. Bei gleichzeitigem Absolvieren des 6-Minuten-Gehtestes und des  $VO_2$  max Test sollte der Gehtest zuerst erfolgen.

Weiterhin wurden dem Patienten zwei Fragebögen vorgelegt. Zum Einem handelte es sich um den EQ-5D-5L Fragebogen und zum Anderen handelte es sich um den PHQ-9 Fragebogen.

Ebenso wurden dem Patienten Fragen zur klinischen Risikobewertung gestellt. Hierbei war von Interesse, ob der Patient in den letzten sechs Monaten vor Einschlussdatum stationär im Krankenhaus aufgenommen wurde oder ob der Patient weiterhin ohne Hilfe laufen konnte. Wichtig war außerdem die Frage, ob der Patient einen Block weit beziehungsweise einen Treppenabsatz bewältigen konnte ohne anhalten zu müssen und ob er seine Einkäufe selbstständig tragen konnte.

Als Letztes wurden von den Patienten Daten bezüglich einer LVAD- oder Herztransplantationskandidatur eingeholt. Hierbei war vor allem von Bedeutung, ob es absolute oder relative Indikationen für oder gegen eine Herztransplantation beziehungsweise ein LVAD gab. Die detaillierten Indikationen und Kontraindikationen befinden sich im Anhang 3.

#### *2.3.3.2 Körperliche Belastbarkeit im Alltag*

Die Einteilung der körperlichen Belastbarkeit im Alltag erfolgte in 3 Kategorien. Der Kategorie 1 wurden Patienten zugeordnet, die im Alltag leichte körperliche Betätigung ausführen konnten, wie zum Beispiel spazieren gehen. Kategorie 2 entsprach einer körperlichen Belastung, die dem „walken“ gleichzusetzen war. Wenn ein Patient schwerste Gartenarbeit oder starke körperliche Belastung mit Schwitzen durchführen konnte, so wurde er in Kategorie 3 eingeordnet.

## **2.4 VAD-Ambulanz**

Eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum Mai 2015 bis Februar 2016 die VAD-Ambulanz besuchten und im Rahmen der Untersuchung den EQ-5D-5L Fragebogen und der PHQ-9 Fragebogen ausfüllten. Zusätzlich wurde analysiert, inwieweit die Patienten in ihrem Alltag körperlich belastbar waren.

Die Patienten wurden entsprechend in verschiedene Gruppen unterteilt. In der Gruppe der LVAD wurden Patienten zusammengefasst, die zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung ein LVAD-System besaßen. Demgegenüber wurden Teilnehmer, die sich in der Phase der Evaluation für ein LVAD befanden, in die Gruppe LVAD Evaluation eingegliedert. Kriterien hierfür waren eine schwere Herzinsuffizienz mit zunehmender progredienter Belastungsdyspnoe bei nur leichter Belastung beziehungsweise in Ruhe und daraus resultierender eingeschränkter Lebensqualität. Weiterhin wurden bei den Teilnehmern dieser Gruppe alle konservativen Therapien der Herzinsuffizienz ausgenutzt und/oder es bestanden Kontraindikationen für eine Herztransplantation.

Die Evaluation für ein mögliches LVAD erfolgte in der Regel stationär, jedoch wurden auch teilweise Patienten ambulant evaluiert. Hierbei handelte es sich zumeist um Patienten, die als noch nicht krank genug eingestuft wurden oder bei denen Kontraindikationen beziehungsweise der Patientenwunsch überprüft werden sollte.

Speziell bei der Patientengruppe LVAD Evaluation interessierte die Frage beim 1 Jahres Follow Up, ob die Patienten innerhalb dieser Zeit nach ausführlicher Evaluation ein LVAD implantiert bekamen oder nicht.

In einer weiteren Gruppe mit dem Namen „Zustand nach kurzfristiger MCS“ wurden Patienten zusammengefasst, die eine kurzfristige mechanische Kreislaufunterstützung besessen haben und sich zum Zeitpunkt der Kontrolle in der VAD-Ambulanz vorstellten.

## **2.5 Fragebögen**

Zur Einschätzung der Patienten wurden der EQ-5D-5L Fragebogen und der PHQ-9 Fragebogen herangezogen.

Der EQ-5D-5L Fragebogen beinhaltet die Themen „Mobilität“, „für sich selbst sorgen“, „alltägliche Tätigkeiten“, „Schmerzen/ körperliche Beschwerden“ und „Angst/ Niedergeschlagenheit“. Zu diesen Themen kann der Patient Angaben machen, inwieweit er Probleme mit diesen Tätigkeiten hat (keine, leichte, moderate oder starke Probleme) oder inwieweit er Schmerzen oder Ängstlichkeit verspürt [31].

Zusätzlich beinhaltet der EQ-5D-5L Fragebogen eine Skala von 0 bis 100, auf dieser der Patient seine Gesundheit einschätzen soll, wie er sie zum Zeitpunkt der Vorstellung befand. Die Zahl 0 ist dabei die schlechteste und die Zahl 100 die beste Gesundheit, die er sich vorstellen kann. Eine vollständige Abbildung des Fragebogens befindet sich im Anhang 4.

Der PHQ-9 Fragebogen stellt eine 9- teilige Depressionsskala dar. Er beinhaltet dabei die aktuellen neun Kriterien, die laut DSM-IV eine Depression (Major Depression) diagnostizieren kann [40]. Hierdurch können Symptome und funktionelle Beeinträchtigungen der Patienten analysiert werden, um den Schweregrad einer möglichen Depression aufzuzeigen. Jede Frage bezieht sich auf die letzten zwei Wochen vor dem Vorstellungszeitpunkt. Hierbei kann der Patient für jede Frage bis zu 3 Punkte vergeben, insgesamt demnach 27 Punkte erreichen. 0 Punkte werden vergeben, wenn ein Symptom nahezu gar nicht in den letzten zwei Wochen aufgetreten ist, wohingegen 3 Punkte vergeben werden können, wenn das gefragte Symptom nahezu jeden Tag in den letzten zwei Wochen aufgetreten ist. Wenn eines oder mehrere dieser angefragten Probleme auftreten, so wird der Patient dazu aufgefordert zu beschreiben, wie sehr diese Probleme seinen Alltag erschweren. Hierbei wird die Einteilung gewählt von „überhaupt nicht erschwert“ über „etwas erschwert“ oder „stark erschwert“ bis hin zu „extrem erschwert“ [40]. Auch hier befindet sich eine vollständige Abbildung im Anhang 5.

## **2.6 NYHA-Klassifikation**

Die Einschätzung der Patienten erfolgte unter anderem mit Hilfe der NYHA Klassifikation (New York Heart Association) [3], einem Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz. Hierbei werden die Schweregrade der Herzinsuffizienz anhand von Symptomen und der körperlichen Belastbarkeit eingeschätzt.

Bei Grad I erfährt der Patient keinerlei Einschränkung der körperlichen Aktivität, trotz der diagnostizierten Herzerkrankung.

Grad II hingegen weist eine leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität, vor allem bei alltäglichen Tätigkeiten, auf. In Ruhe hat der Patient keine

Beschwerden. Bei leichter körperlicher Anstrengung kann es zu Atemnot, Müdigkeit oder Herzrhythmusstörungen kommen.

Grad III ist gekennzeichnet durch eine höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Hier werden jedoch noch zwei Unterstufen (A und B) unterschieden. Bei Stufe A kann es schon bei leichter körperlicher Aktivität zu Symptomen wie Atemnot, Müdigkeit oder Herzrhythmusstörungen kommen, währenddessen die gleichen Symptome bei Stufe B erst bei milder körperlicher Aktivität auftreten. In Ruhe jedoch hat der Patient bei beiden Unterstufen keinerlei Beschwerden.

Grad IV ist gekennzeichnet durch Symptome wie Atemnot, Müdigkeit oder Rhythmusstörungen, die sowohl bei leichter körperlicher Anstrengung, als auch in Ruhe auftreten können. Oft geht dieser Grad auch mit der Immobilität des Patienten einher.

## **2.7 Intermacs-Skala**

Die Intermacs- Skala (INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) [49] wird verwendet, um aufzuzeigen, wann bei einem Patienten die Notwendigkeit eines Herzunterstützungssystems besteht und in welchem zeitlichen Rahmen dieses implantiert werden sollte. Sie wird in sieben verschiedene Level aufgeteilt, wobei zusammenfassend gesagt werden kann, dass je niedriger das Level, desto kritischer der Zustand des Patienten und desto dringlicher eine Implantation eines Herzunterstützungssystems ist [50].

- Level 1: Der Patient ist in einem kritischen kardiogenen Schock. Selbst hohe Inotropikadosen führen zu keinem suffizienten Kreislauf. Hierbei kann es häufiger zu Nieren- und Leberversagen kommen. Die Implantation eines Herzunterstützungssystems sollte schnellstmöglich erfolgen.
- Level 2 wird als „allmählicher Rückgang“ bezeichnet. Die Patienten sind unter einer Katecholamintherapie hämodynamisch relativ stabil. Jedoch verschlechtern sich der Ernährungszustand, die Nierenfunktion und die

Flüssigkeitsretention zunehmend. Eine Implantation ist innerhalb von Tagen anzustreben.

- Level 3 beschreibt kreislaufstabile, aber Inotropika abhängige Patienten. Sobald diese abgesetzt werden, verschlechtern sich die Symptome des Patienten (Nierenfunktion, etc.). Eine Implantation ist innerhalb von Wochen/ Monaten anzustreben.
- Level 4 bezeichnet einen Patienten mit wiederkehrender fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Dieser befindet sich meist im NYHA Stadium III und eine Implantation ist ebenso innerhalb von Wochen/ Monaten anzustreben.
- Ein Patient in Level 5 weist Symptome bei jeglicher Art von Anstrengung auf. In Ruhe hat der Patient keine Beschwerden. Hier gibt es einen variablen Zeitrahmen für eine Implantation.
- Level 6 beschreibt Patienten, die in Ruhe und bei milder Anstrengung keine Beschwerden haben. Auch hier gibt es einen variablen Zeitrahmen für eine Implantation.
- Level 7 beschreibt einen klinisch stabilen Patienten. Eine Implantation ist nicht indiziert.

## **2.8 6-Minuten-Gehtest**

Der 6-Minuten-Gehtest (Six-Minute Walk Test (6MWT)) ist ein objektiver Test, um die alltägliche funktionelle Leistungsfähigkeit eines Patienten einzuschätzen [51]. Hierbei wird die Strecke gemessen, die der Patient innerhalb von 6 Minuten zurücklegt. Diese kann wahlweise auf einer abgesteckten Strecke oder einem Laufband abgemessen werden. Während des Tests ist es dem Patienten ebenso möglich jederzeit eine kurze Pause einzulegen, wenn dies notwendig ist. Jedoch wird dem Patienten vorgegeben, die Strecke und Zeit nach bestmöglichem Können zu absolvieren.

## **2.9 Test zur maximalen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub> max Test)**

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist ein nützlicher Indikator für die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten [3]. Zur Testung kann ein Spiroergometriesystem während der Belastungsuntersuchung am Laufband zum Einsatz kommen oder die Belastungsuntersuchung erfolgt mit Hilfe eines Fahrrades. Der Test zur maximalen Sauerstoffaufnahme sollte maximal 45 Tage vor dem Einschlussdatum durchgeführt werden.

## **2.10 Nachverfolgung**

### **2.10.1 SEE- HF Studie**

Die eingeschlossenen Patienten wurden nach sechs und zwölf Monaten nach Einschlussdatum erneut beurteilt. Dabei waren die folgenden Informationen über die Patienten von Bedeutung.

- aktueller Status bezüglich einer VAD-/ Transplantationskandidatur
- Häufigkeit ungeplanter Herzinsuffizienz bezogener Krankenhausaufenthalte
- Fragen zu klinischen Risikofaktoren
- Fragen zur Lebensqualität
- Aktuelle kardiale Medikation

Des Weiteren wurden auch von den nicht eingeschlossenen Patienten ein 12-Monats- Follow Up erhoben. Hierbei interessierte vor allem ihre aktuelle tägliche Belastbarkeit und der EQ-5D-5L Fragebogen.

### **2.10.2 VAD-Ambulanz**

Auch bei den Patienten der VAD-Ambulanz wurde der Status ein Jahr nach der Vorstellung nachvollzogen. Die Auswertung der Daten aus regelmäßigen Ambulanzbesuchen der Patienten erfolgte etwa ein Jahr nach Erstkontakt. Hierbei wurde der Schwerpunkt auf das allgemeine Überleben, die körperliche Belastbarkeit und die Gesamtauswertung der Fragebögen EQ-5D-5L und PHQ-

9 gelegt. Weiterhin interessierte bei der Gruppe der LVAD-Evaluation, ob es innerhalb des Jahres zur Implantation eines LVAD Systems kam oder nicht.

## **2.11 Datenschutz und Ethikvotum**

### **2.11.1 SEE- HF Studie**

Während des Erstkontaktes wurden den Teilnehmern Nummern zugeordnet. Diese wurden im fortwährenden Studienverlauf und bei den Fragebögen verwendet. Die Anonymisierung der Patienten wurde somit gewährleistet. Ein entsprechender Antrag für die Studie wurde bei der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen eingereicht. Ein positives Votum wurde von der Kommission am 04.11.2013 erteilt.

### **2.11.2 VAD-Ambulanz**

Jedem Teilnehmer wurde eine Nummer zugeordnet, welche die Anonymisierung des Patienten gewährleistete. Diese fand Anwendung in der Auswertung der Fragebögen. Ein Antrag für die Einholung der Daten wurde bei der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen eingereicht. Das positive Votum wurde von der Kommission am 14.08.2017 erteilt.

## **2.12 Statistik**

In der vorliegenden Dissertation wurden die Ergebnisse mit Hilfe einer Datenbank (Microsoft Excel) zusammengetragen und mit Graph Pad Prism 7 (Version 7.0a für Mac) analysiert.

### **2.12.1 Deskriptive Statistik**

Alle Werte wurden entweder als prozentualer Anteil (%) oder als Median mit dazugehörigen Perzentilen, Maximum und Minimum angegeben.

Die Prüfung der Testgrößen auf Normalverteilung erfolgte zunächst mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Normality-Test. Bei dem Vergleich von nicht normalverteilten Testgrößen kam der Mann-Whitney-Test zum Einsatz. Bei mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet.



Um die Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen eruieren zu können, wurde der Exakte Test nach Fischer eingesetzt. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5% ( $p = 0,05$ ). Im Falle eines  $p$ - Wertes  $<0,05$  wurde die statistische Signifikanz angenommen, die Nullhypothese verworfen.

#### 2.12.2 Überlebenszeitanalyse

Das Überleben der verschiedenen Gruppen wurde mit Hilfe der Kaplan-Meyer Analyse berechnet. Um einen Vergleich der Gruppen darzustellen wurde auf den Log-Rank-Test zurückgegriffen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Datenerhebung wurden insgesamt 94 Patienten befragt.

Diese wurden in 5 verschiedenen Gruppen zusammengefasst:

- LVAD-Patienten (LVAD)
- LVAD-Evaluation (LVAD evaluation)
- SEE- HF Evaluation (SEE- HF screening)
- SEE- HF Einschluss (SEE- HF patients)
- Zustand nach kurzfristiger MCS (post short- term MCS).

Alter

Die Gruppen wurden bezüglich ihres Alters miteinander verglichen.

In der Gruppe der LVAD-Patienten lag der Altersmedian bei 60,5 Jahren (25% Perzentile: 52 Jahre, 75% Perzentile: 66 Jahre). Demgegenüber wies die Gruppe der LVAD-Evaluation einen Altersmedian von 51 Jahren auf (25% Perzentile: 45 Jahre, 75% Perzentile: 59 Jahre).

Bei der Gegenüberstellung der fünf Gruppen wies die Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ den niedrigsten Altersmedian auf (40,5 Jahre, 25% Perzentile: 28,5 Jahre; 75% Perzentile: 49 Jahre), die Gruppe der SEE- HF Evaluation den größten Altersmedian (74,7 Jahre, 25% Perzentile: 62,75 Jahre, 75% Perzentile: 79 Jahre).

Die Gruppe der SEE- HF Einschluss zeigte mit 61 Jahren einen deutlich niedrigeren Altersmedian auf als die Gruppe SEE- HF Evaluation, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Die 25% Perzentile der SEE- HF Einschluss lag hier bei 47,75 Jahre, die 75% Perzentile bei 74,25 Jahre.

Beim Vergleich der Gruppen bezüglich ihres Alters zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) im Kruskal-Wallis Test.

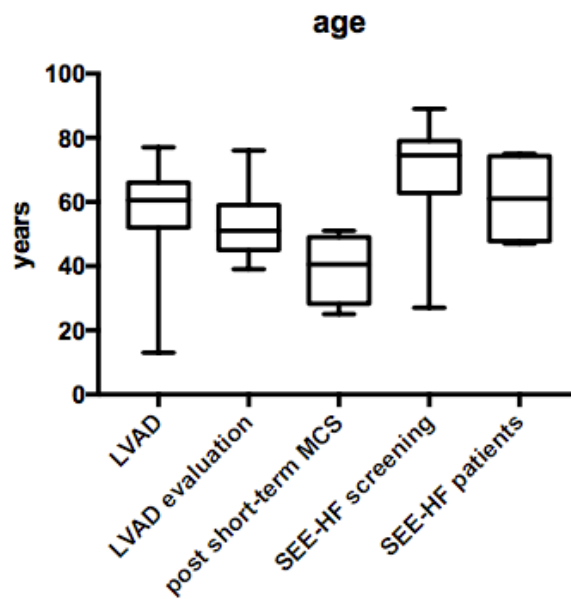


Abbildung 1: Alter der Gruppen im Vergleich

### 3.2 ICD

Im Rahmen der Datenerhebung wurde ebenfalls erfasst, ob die Teilnehmer ein ICD-System besaßen.

In der Gruppe der LVAD-Patienten war dies bei 24 von 44 Patienten (54,55%) der Fall. 6 Teilnehmer (40%) der Gruppe LVAD-Patienten gaben an, über ein solches System zu verfügen. Zwei Teilnehmer (50%) der Gruppe SEE- HF Einschluss wiesen ein ICD-System auf. In der SEE- HF Evaluation Gruppe besaßen 60% (18 Teilnehmer) kein ICD-System. Die Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ wies keinen Patienten mit ICD-System auf.

Beim Exakten Test nach Fischer zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

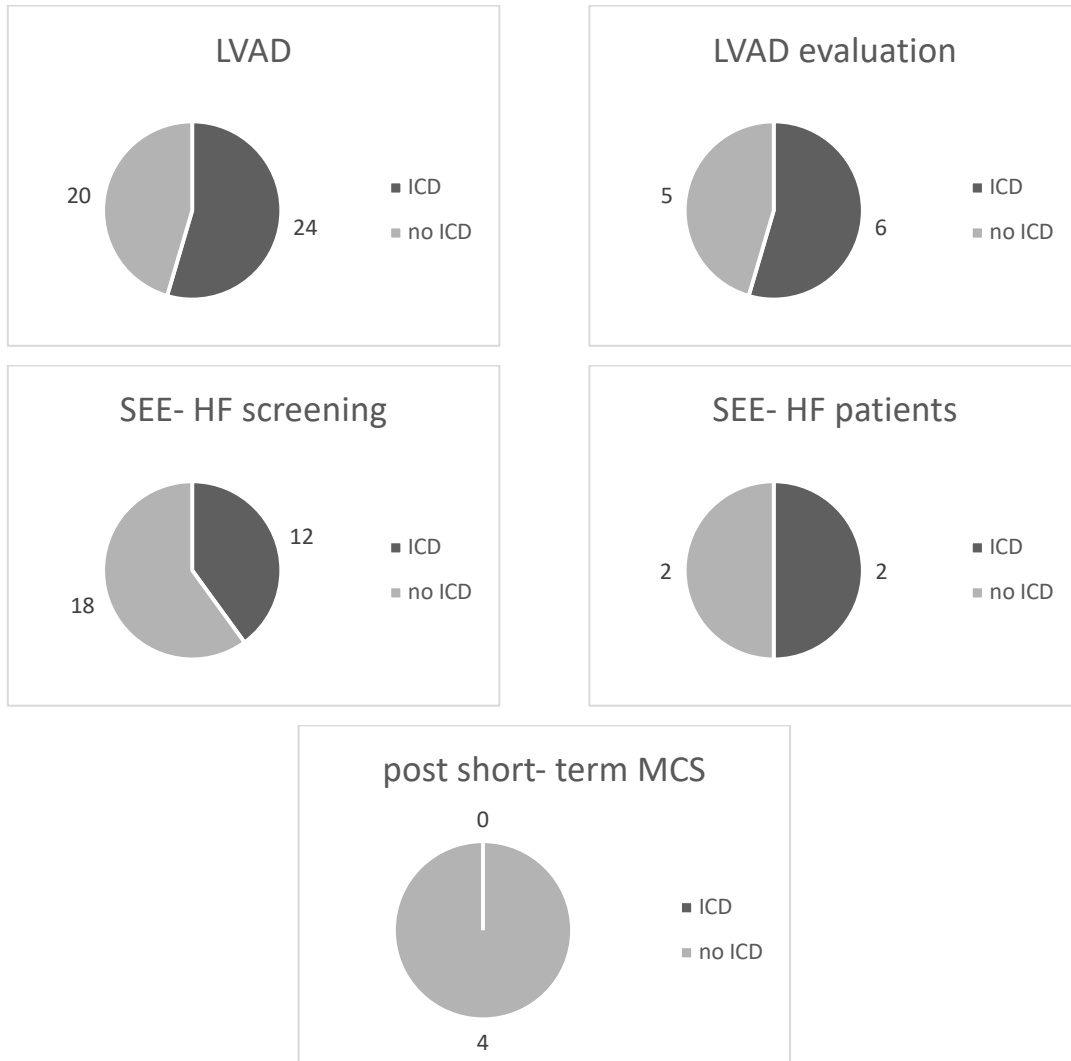


Abbildung 2: ICD- Häufigkeit in den Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation, SEE- HF Einschluss, SEE- HF Evaluation, „Zustand nach kurzfristiger MCS“

### 3.3 CRT

Ein weiterer Punkt der Evaluation war die Versorgung der Patienten mit einem CRT-System.

Hierbei zeigte sich, dass von 44 LVAD Patienten 13 (29,55%) ein CRT-System und in der Gruppe LVAD-Evaluation 2 von 11 Teilnehmern (18,18%) ein solches System besaßen. Ein signifikanter Unterschied ( $p=0,0158$ ) im Exakten Fischer Test konnte beim Vergleich der Gruppen LVAD-Patienten und LVAD-Evaluation gegenüber SEE- HF Evaluation gezeigt werden. Patienten der

Gruppe SEE- HF Evaluation verfügten zu 60% (18 Teilnehmer) über ein CRT-System. SEE- HF Evaluation wiesen somit deutlich häufiger ein CRT auf als LVAD-Patienten und LVAD-Evaluation.

In der Gruppe SEE- HF Einschluss hatten zwei Teilnehmer (50%) ein CRT-System.

Die Gruppe, in der Patienten eine kurzfristige mechanische Kreislaufunterstützung besaßen (post short-term MCS), wies keinen Teilnehmer mit einem CRT-System auf.

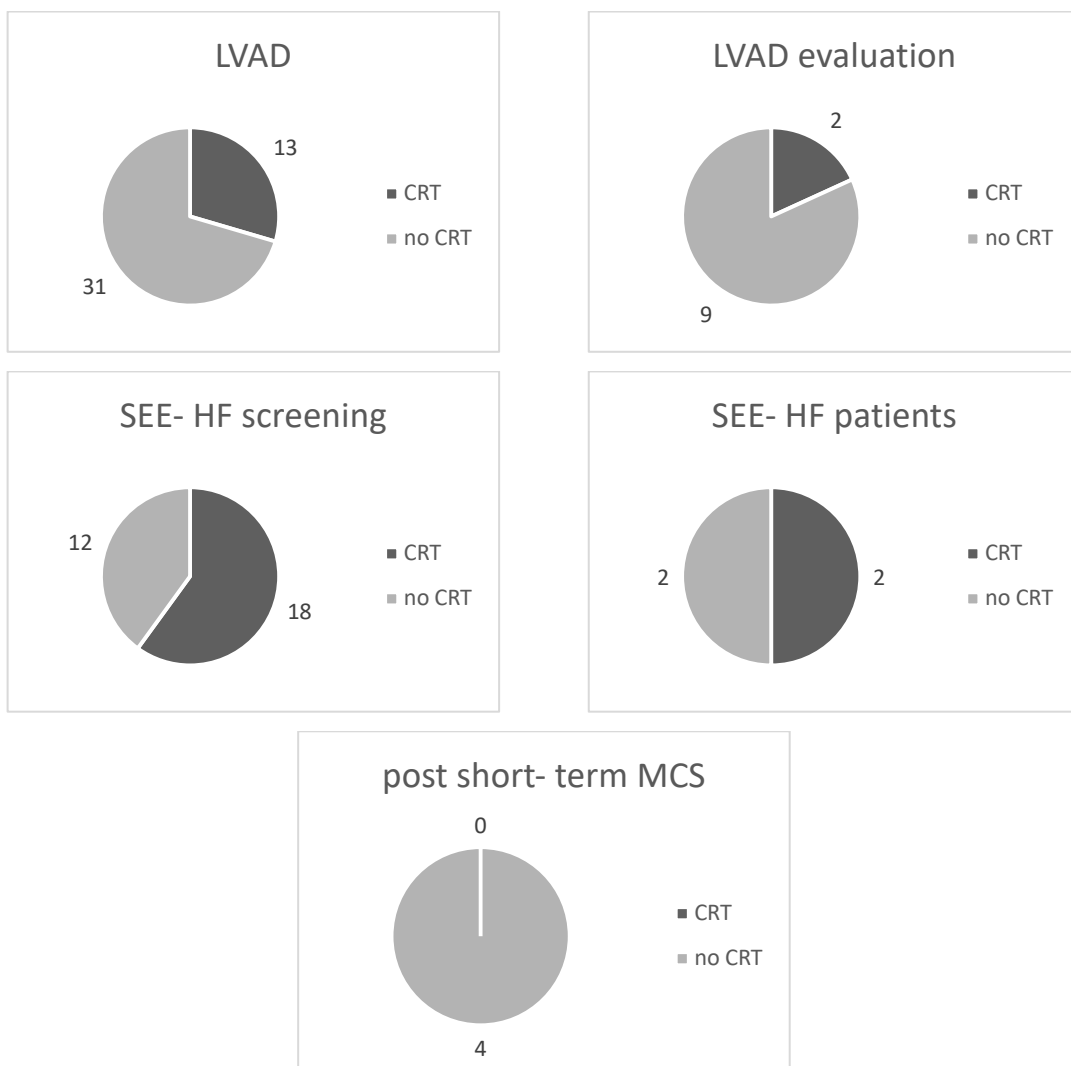


Abbildung 3: CRT- Häufigkeit in den Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation, SEE- HF Einschluss, SEE- HF Evaluation und „Zustand nach kurzfristiger MCS“

### **3.4 Diabetes Mellitus**

In der Gruppe der LVAD-Patienten waren nach Angaben der Patienten 31,82% (14 Teilnehmer) an Diabetes Mellitus erkrankt. Bei den Patienten der Gruppe LVAD-Evaluation gaben zwei Teilnehmer (18,18%) als Nebendiagnose einen Diabetes Mellitus an.

Kein Diabetes Mellitus trat in der Gruppe der SEE- HF Einschluss und „Zustand nach kurzfristiger MCS“ auf. Demgegenüber wies die Gruppe SEE- HF Evaluation einen Anteil an Diabetes Mellitus Patienten von neun Teilnehmern (30%) auf.

Der Vergleich der Gruppen mit Hilfe des Exakten Fischer Test ergab keine statistische Signifikanz.



Abbildung 4: Diabetes- Häufigkeit in den Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation, SEE- HF Einschluss, SEE- HF Evaluation und „Zustand nach kurzfristiger MCS“

### 3.5 Arterielle Hypertonie

In der Gruppe der LVAD-Patienten leiden 34,09% (15 Teilnehmer) an einer arteriellen Hypertonie. Demgegenüber zeigte sich arterielle Hypertonie in der Gruppe der LVAD-Evaluation bei drei Teilnehmern (27,27%).

Zwei Teilnehmer der Gruppe SEE- HF Einschluss Gruppe litten an arterieller Hypertonie, wohingegen 83,33% (25 Teilnehmer) der Gruppe der SEE- HF Evaluation angaben, an arterieller Hypertonie zu leiden.

Die Gruppe SEE- HF Evaluation wies einen signifikant größeren Anteil an arterieller Hypertonie auf, als die Gruppen LVAD-Patienten ( $p < 0,0001$ ) und LVAD-Evaluation ( $p = 0,0014$ ).

Die Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ wies keine arterielle Hypertonie auf.



Abbildung 5: Häufigkeit der arteriellen Hypertonie in den Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation, SEE- HF Einschluss, SEE- HF Evaluation und „Zustand nach kurzfristiger MCS“



### 3.6 LVEF

Im Rahmen der Datenerfassung wurde auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Teilnehmer der verschiedenen Gruppen erhoben.

In der Gruppe der SEE- HF Evaluation zeigte sich der Ejektionsfraktionsmedian bei 36% (25% Perzentile: 25%, 75% Perzentile: 45%). Dieser war signifikant größer als der Median der Gruppen LVAD-Patienten ( $p=0,0003$ ; Median: 20%, 25% Perzentile: 15,5%, 75% Perzentile: 33,5%) und LVAD-Evaluation ( $p= 0,02$ ; Median: 25%, 25% Perzentile: 15%, 75% Perzentile: 31,75%). Zusätzlich wies die Gruppe LVAD-Patienten den kleinsten Median im Vergleich zu den anderen Gruppen auf.

Der größte Median der linksventrikulären Auswurffraktion wurde mit 48% in der Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ verzeichnet (25% Perzentile/ Minimum: 43%, 75% Perzentile/ Maximum: 50%).

Die letzte Gruppe SEE- HF Einschluss wies einen Median von 31,5% auf (25% Perzentile: 25,75%, 75% Perzentile: 37,25%).

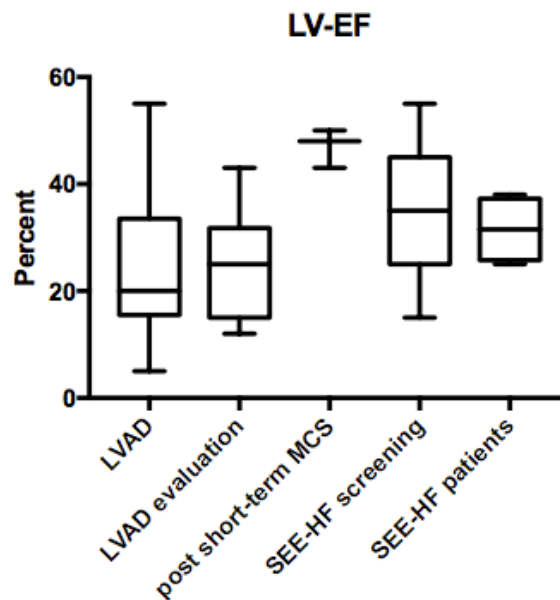


Abbildung 6: Linksventrikuläre Auswurffraktion der Gruppen im Vergleich

### **3.7 NYHA III/IV**

Ein weiteres Kriterium der Datenerhebung war die Einordnung der Patienten bezüglich ihrer Herzinsuffizienz in NYHA-Klassen. Hierbei wurde hauptsächlich unterschieden, ob sie der NYHA-Klasse 0, I, II angehörten oder der NYHA-Klasse III, IV.

In der Gruppe der LVAD-Patienten konnten zwei Teilnehmer (4,55%) den NYHA-Klassen III/IV zugeordnet werden. Hierzu konnte im Vergleich ein signifikant größerer Anteil in den Gruppen SEE- HF Evaluation ( $p= 0.0263$ ) mit sieben Teilnehmern (23,33%) und SEE- HF Einschluss ( $p <0.0001$ ) mit vier Teilnehmern (100%) verzeichnet werden.

Bei den Patienten der Gruppe LVAD-Evaluation hingegen gaben sechs Patienten (54,55%) an, der NYHA-Klasse III/IV anzugehören.

Die Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ wies keinen Teilnehmer der NYHA-Klasse III/IV auf.

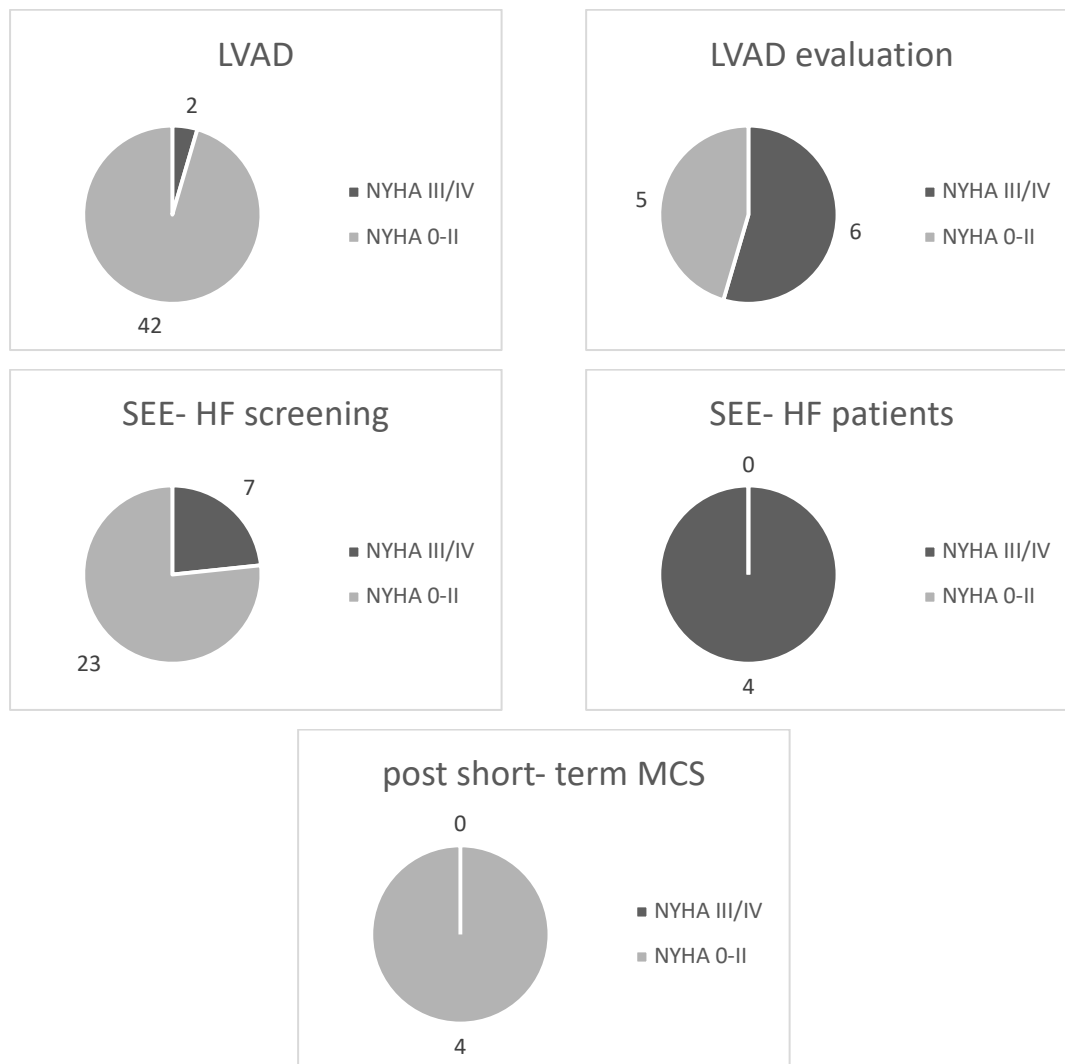


Abbildung 7: Zugehörigkeit zur NYHA Klassifikation in den Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation, SEE- HF Einschluss, SEE- HF Evaluation und „Zustand nach kurzfristiger MCS“

### 3.8 Sauerstoffabhängige Lungenerkrankung

Hierbei zeigte sich, dass in den Gruppen der LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation, SEE- HF Einschluss und „Zustand nach kurzfristiger MCS“ keine sauerstoffabhängigen Lungenerkrankungen zu verzeichnen waren. Lediglich in der Gruppe der SEE- HF Evaluation verzeichnete ein Teilnehmer (3,33%) eine sauerstoffabhängige Lungenerkrankung.

Zwischen den Gruppen gab es beim Vergleich derselbigen keine signifikanten Unterschiede.

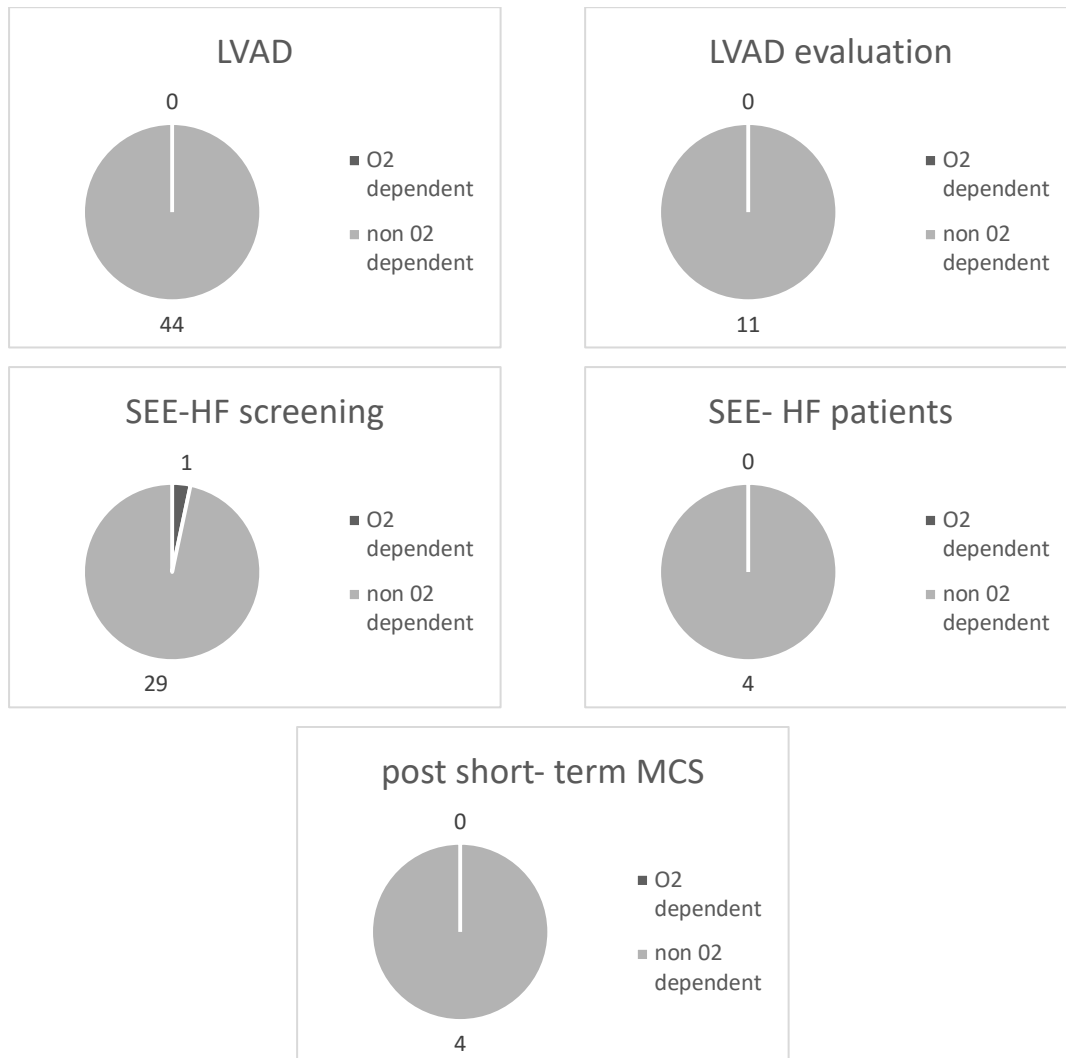


Abbildung 8: Anteil der sauerstoffabhängigen Lungenerkrankungen in den Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation, SEE- HF Einschluss, SEE- HF Evaluation und „Zustand nach kurzfristiger MCS“

### 3.9 Nikotin

Der Raucherstatus eines Patienten war ein weiteres Kriterium der Datenerhebung. Hierbei wurde zwischen Rauchern (aktueller bzw. Ex-Nikotinabusus) und Nichtrauchern unterschieden.

In der Gruppe der LVAD-Patienten gaben 65,91% (29 Teilnehmer) an, zu rauchen beziehungsweise geraucht zu haben. Die Gruppe der LVAD-Evaluation

zeigte acht Teilnehmer (72,73%) mit einem Nikotinabusus beziehungsweise Ex-Nikotinabusus. Weiterhin gaben in der Gruppe der SEE- HF Evaluation 50% (15 Teilnehmer) und in der Gruppe SEE- HF Einschluss 75% (3 Teilnehmer) an, zu rauchen beziehungsweise geraucht zu haben.

Demgegenüber erwies sich kein Teilnehmer der Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ als Raucher beziehungsweise Ex- Raucher.

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen zueinander konnte im Fischers Exakt Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen aufgezeigt werden.



Abbildung 9: Patientenanteil mit Nikotinabusus beziehungsweise Ex-Nikotinabusus in den Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation, SEE- HF Einschluss, SEE- HF Evaluation und „Zustand nach kurzfristiger MCS“ Nachverfolgung

### 3.10 Nachverfolgung

In der Gruppe der LVAD-Evaluation kam es innerhalb eines Jahres nach Auswertung der anfänglichen Daten zu keiner Implantation eines LVAD-Systems. Die Gründe hierzu waren vielfältig, von Kontraindikationen über gebesserte Gesundheit, Ablehnung, bis hin zum Versterben des Patienten. Unter den Kontraindikationen wurden bestehender Nikotinabusus beziehungsweise Alkoholabusus (drei Teilnehmer) und Begleiterkrankungen, die zur Inoperabilität beitrugen (ein Teilnehmer), zusammengefasst. Einer gebesserten Gesundheit entsprach die Erholung der Herzfunktion nach Myokarditis (ein Teilnehmer), einer allgemeinen Erholung der Herzfunktion (zwei Teilnehmer) oder ein stabiler kardialer Zustand (ein Teilnehmer). Zwei Teilnehmer lehnten die Therapieoption eines LVAD strikt ab. Ein Teilnehmer verstarb, da die Therapieoption LVAD aufgrund von Begleiterkrankungen nicht eingesetzt werden konnte.

*Tabelle 1: Hintergründe für den Nicht-Einsatz eines LVAD der Gruppe LVAD-Evaluation*

<b>Gründe</b>	<b>Teilnehmeranzahl</b>
Gebesserte/ stabile Gesundheit	4
Kontraindikationen Nikotin/Alkohol/Begleiterkrankungen	4
ablehnende Haltung	2
verstorben	1

In der Gruppe der SEE- HF Einschluss kam es innerhalb eines Jahres zu keiner Implantation eines LVAD. Die Gründe in dieser Gruppe waren: Tod des Patienten, Kontraindikationen, gebesserte Gesundheit und Ablehnung von Seiten des Patienten. Hierbei zeigte ein Teilnehmer einen andauernden kardial stabilen Zustand. Ein weiterer Teilnehmer verstarb im Beobachtungszeitraum, nachdem er zuvor eine ablehnende Haltung gegenüber einer LVAD-Therapie gezeigt hatte. Zwei Teilnehmer wiesen als potentiell reversible beziehungsweise relative Kontraindikation für ein LVAD Nikotinabusus und eine chronische Hepatitisinfektion auf. Zum Ende der Studie waren sowohl der

Nikotinabusus noch vorhanden, als auch die Hepatitisinfektion nicht ausreichend kontrolliert beziehungsweise therapiert.

*Tabelle 2: Hintergründe für den Nicht-Einsatz eines LVAD der Gruppe SEE-HF Einschluss*

<b>Gründe</b>	<b>Teilnehmeranzahl</b>
Gebesserte/ stabile Gesundheit	1
Kontraindikationen Nikotin/Alkohol/Begleiterkrankungen	2
ablehnende Haltung	0
verstorben	1

### **3.11 Überleben**

Für die Analyse des Langzeitüberlebens bedient sich diese Studie der Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve. Der hierbei entscheidende Endpunkt war das allgemeine Überleben nach einem Jahr. Das Ende der Beobachtung wurde in diesem Diagramm durch eine vertikale Markierung dargestellt.

Nach einem Jahr (365 Tage) zeigte die LVAD-Patienten Gruppe ein Überleben von 83,75%. Demgegenüber wies die Gruppe der SEE- HF Einschluss ein Überleben von 75% auf, die Teilnehmer der Gruppe SEE- HF Evaluation von 96,77%. Demnach zeigte die LVAD-Patienten Gruppe in der Tendenz ein besseres Überleben im Vergleich zur SEE- HF Evaluation und SEE- HF Einschluss.

Der Log- rank Test zeigte beim Vergleich der Gruppen (LVAD-Patienten, SEE- HF Einschluss, SEE-HF Evaluation) keine signifikanten Unterschiede im Überleben ( $p > 0,05$ ).

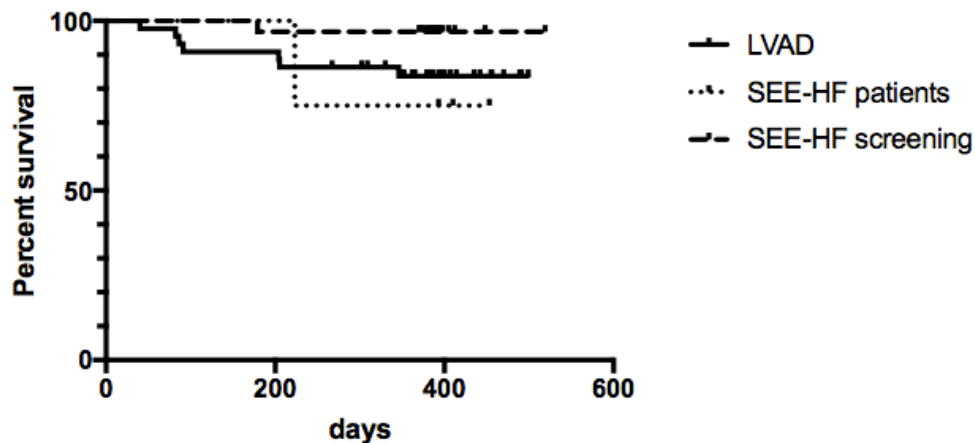


Abbildung 10: Langzeitüberleben der Gruppen LVAD-Patienten, SEE-HF Einschluss und SEE-HF Evaluation

Bei der Analyse des Überlebens der Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation und „Zustand nach kurzfristiger MCS“ zeigte sich ein 1-Jahres-Überleben (365 Tage) in der Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ von 100%. Die Gruppe LVAD-Evaluation verzeichnete ein Überleben von 90%. Weiterhin gab es in der Gruppe der LVAD-Evaluation innerhalb des Follow Up Jahres keinen Teilnehmer, der ein LVAD implantiert bekam.

Im Vergleich mit der LVAD-Patienten Gruppe (83,75%) zeigten die Gruppen LVAD-Evaluation und „Zustand nach kurzfristiger MCS“ in der Tendenz ein besseres Überleben auf ein Jahr betrachtet.

Auch beim Vergleich der Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation, „Zustand nach kurzfristiger MCS“ konnte der Log-rank Test keine signifikanten Unterschiede im Überleben aufzeigen ( $p > 0,05$ ).



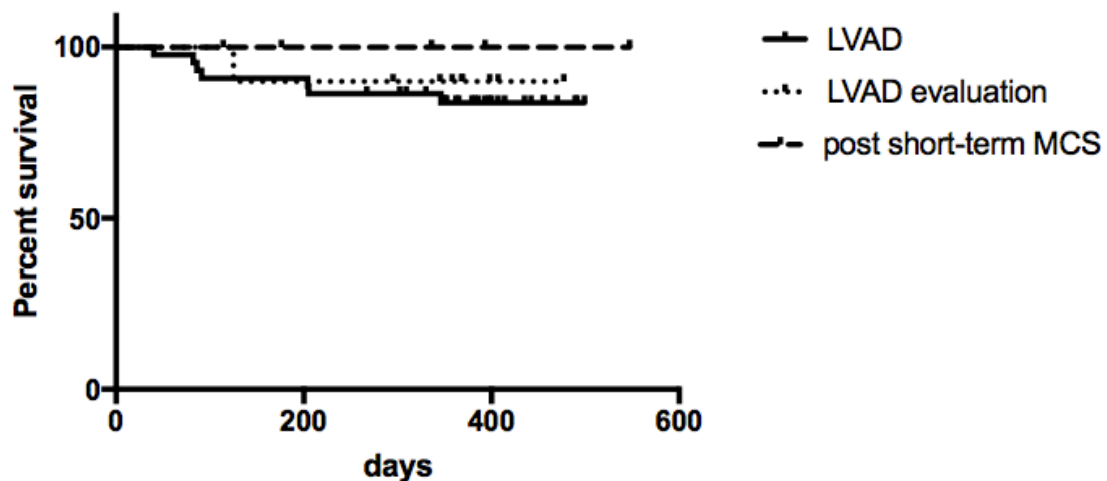


Abbildung 11: Langzeitüberleben der Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation, „Zustand nach kurzfristiger MCS“

### 3.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### 3.12.1 Evaluation

Um die Patienten nach ihrer subjektiven Gesundheit zu befragen, wurde der EQ-5D-5L Fragebogen angewandt, der unter anderem eine numerische Skala von 0 bis 100 enthielt.

In der Gruppe der LVAD-Patienten lag der Median dieses numerischen Wertes bei 70 (25% Perzentile: 50, 75% Perzentile: 80).

Die Patienten der Gruppe LVAD-Evaluation verzeichneten einen Median von 60 Punkten (25% Perzentile: 30, 75% Perzentile: 75). Einen höheren Median von 87,5 verzeichnete die Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ (25% Perzentile: 58,75, 75% Perzentile: 97,5).

Bei den Patienten der SEE- HF Evaluation konnte ein medianer Wert von 62,5 detektiert werden (25% Perzentile: 48,75, 75% Perzentile: 75) und in der Gruppe SEE- HF Einschluss lag der Median bei 60 (25% Perzentile: 60, 75% Perzentile: 75).

Beim Vergleich aller fünf Gruppen konnte im Kruskal-Wallis-Test kein signifikanter Unterschied der Mediane festgestellt werden.

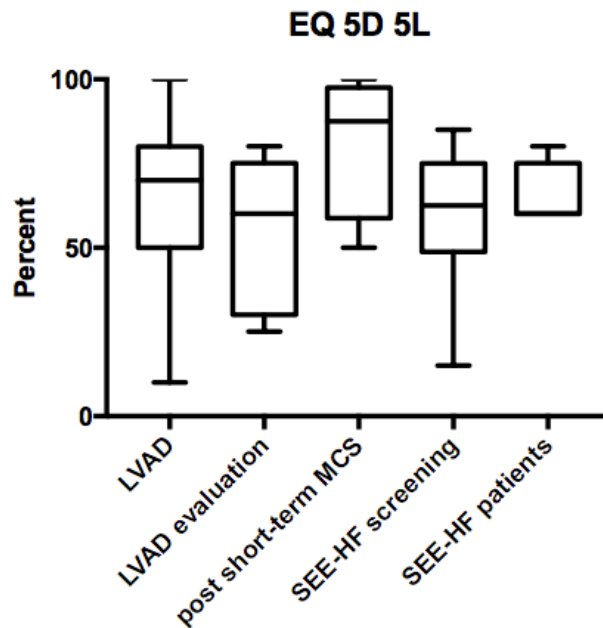


Abbildung 12: Subjektive Einschätzung der Gesundheit der Teilnehmer der Gruppen im Fragebogen EQ-5D-5L

### 3.12.2 Nachverfolgung

In der Gruppe der LVAD-Patienten wurde der Fragebogen im Rahmen der regulären Ambulanztermine nach etwa einem Jahr retrospektiv ausgewertet. Bei den Gruppen SEE- HF Einschluss und SEE- HF Evaluation erfolgte die Erhebung des Fragebogens nach etwa einem Jahr.

Der Fragebogen EQ-5D-5L wurde den Patienten nach etwa 365 Tagen erneut vorgelegt. Hierbei interessierten vor allem die Gruppen LVAD-Patienten, SEE- HF Evaluation und SEE- HF Einschluss.

Die Gruppe der LVAD-Patienten wies auf der numerischen Skala einen Median von 67,5 auf (25% Perzentile: 50, 75% Perzentile: 83,75).

Im Vergleich mit dem Evaluationszeitpunkt der Gruppe LVAD-Patienten zeigte sich beim Follow Up ein nicht signifikant ( $p=0,861$ ) niedrigerer Median (70/ 67,5). In der Gruppe der SEE- HF Evaluation wurde zum Zeitpunkt des Follow Up ein Median von 60 eruiert (25% Perzentile: 48,75, 75%: 70).

Auch in dieser Gruppe zeigte sich beim Vergleich zum Evaluationszeitpunkt ein nicht signifikant ( $p=0,133$ ) niedrigerer Median (62,5/ 60). In der dritten Gruppe, der SEE- HF Einschluss, konnte nach etwa einem Jahr ein Median von 45

detektiert werden (25% Perzentile: 45, 75% Perzentile: 45). Der Vergleich der Gruppe SEE- HF Einschluss zu den verschiedenen Zeitpunkten zeigte einen deutlich niedrigeren Median beim Follow Up (60/ 45), welcher jedoch nicht statistisch signifikant war.

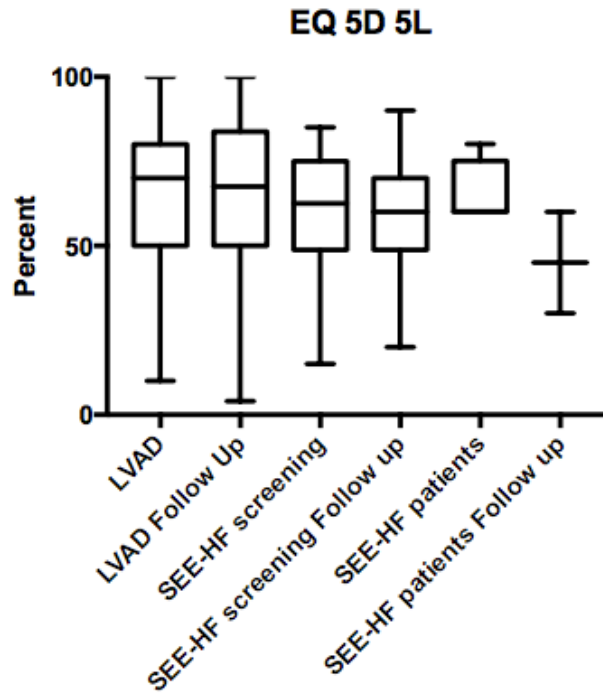


Abbildung 13: Subjektive Einschätzung der Gesundheit im Fragebogen EQ-5D-5L der Gruppen LVAD-Patienten, SEE-HF Evaluation und SEE-HF Einschluss zum Untersuchungszeitpunkt und zur Nachverfolgung

### 3.13 Depression der Patienten

#### 3.13.1 Evaluation

Ein weiterer Fragebogen, der zur Einschätzung der Patienten in Bezug auf ihre alltägliche Einschränkungen und das Depressionsrisiko angewandt wurde, war der PHQ-9 Fragebogen. Hierbei ergab ein Punktesystem der einzelnen Fragen eine Gesamtsumme (0 bis 27 Punkte), die in diesem Diagramm verglichen wurde.

Bei den LVAD-Patienten lag der Median der Summe bei 6 Punkten (25% Perzentile: 3 Punkte, 75% Perzentile: 9 Punkte). In der Gruppe der LVAD-Evaluation lag der Median bei 8 Punkten (25% Perzentile: 7 Punkte, 75%

Perzentile: 13 Punkte). Die Gruppe SEE- HF Evaluation konnte gegenüber den Gruppen LVAD-Patienten ( $p=0,01$ ) und LVAD-Evaluation ( $p=0,0014$ ) einen signifikant niedrigeren Median erzielen. Der Median von SEE- HF Evaluation verzeichnete 3 Punkte (25% Perzentile: 1 Punkt, 75% Perzentile: 5 Punkte). Die Patienten der Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ erreichten den kleinsten medianen Wert von 1,5 Punkten (25% Perzentile: 0,25, 75% Perzentile: 2,75 Punkte). 5,5 Punkte verzeichnete der Median der Gruppe der SEE- HF Einschluss (25% Perzentile: 1,75 Punkte, 75% Perzentile bei 12,25 Punkte).

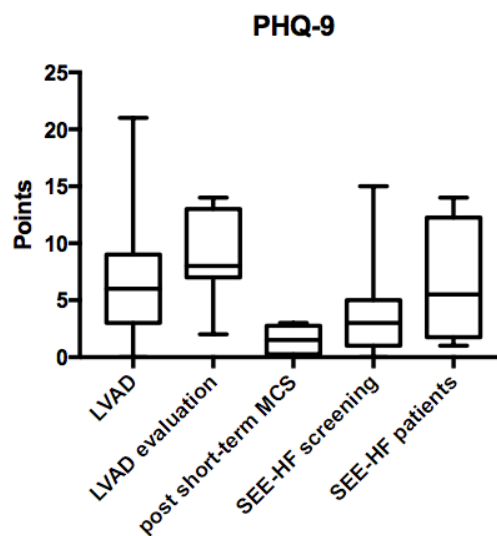


Abbildung 14: Gesamtsumme im PHQ-9 Fragebogen in den einzelnen Gruppen

### 3.13.2 Nachverfolgung

In der Gruppe der LVAD-Patienten wurden beim Follow Up reguläre Ambulanztermine nach etwa einem Jahr ausgewertet. Der Fragebogen wurde den Patienten standardmäßig zum Ambulanztermin vorgelegt. In der Gruppe der SEE- HF wurde der PHQ-9 Fragebogen nach etwa einem Jahr erhoben. Die Gruppe der LVAD-Patienten konnte beim Follow Up in der Gesamtsumme einen Median von 6 Punkten verzeichnen (25% Perzentile: 1,25 Punkte, 75% Perzentile: 8,75 Punkte). Im Vergleich zum Evaluationszeitpunkt wiesen die Teilnehmer den gleichen Median auf (6 Punkte/ 6 Punkte), es zeigte sich kein

statistisch signifikanter Unterschied. In der Gruppe der SEE- HF Evaluation lag der Median bei 4 Punkten (25%Perzentile: 2 Punkte, 75% Perzentile: 7 Punkte). Wenn man die Gruppe SEE- HF Evaluation zum Zeitpunkt der Evaluation betrachtete, so zeigte sich ein kleinerer Median als zum Zeitpunkt des Follow Up (3 Punkte/ 4 Punkte), jedoch zeigten die Unterschiede keine statistische Signifikanz ( $p=0,376$ ).

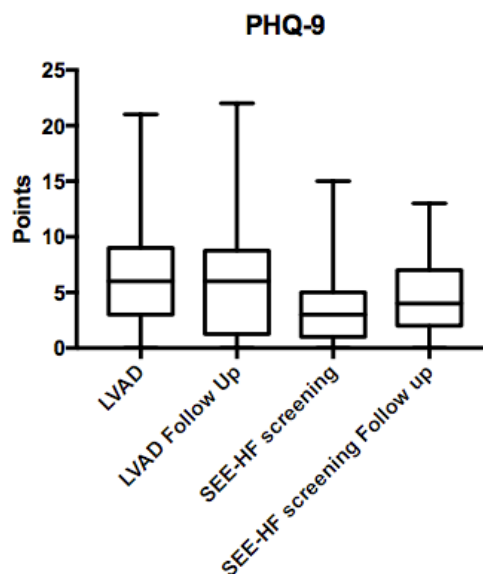


Abbildung 15: Gesamtsumme im PHQ-9 Fragebogen der Gruppen LVAD-Patienten und SEE-HF Evaluation zum Untersuchungszeitpunkt und zur Nachverfolgung

### 3.14 Körperliche Aktivität

Ein weiterer Faktor, der neben den Fragebögen zur Lebensqualität und Depressivität zur Evaluation der Patienten beigetragen hat, war die subjektive körperliche Aktivität. Die Unterteilung erfolgte in drei Kategorien.

Hierbei wurden alle Gruppen betrachtet, vor allem aber die Gruppen LVAD-Patienten, SEE- HF Evaluation und SEE- HF Einschluss zum Zeitpunkt des Follow Up im Anschließendenden dargestellt.

Die Gruppe der LVAD-Patienten konnte hierbei einen Median von 2 erzielen (25% Perzentile:1, 75% Perzentile: 2,75). Ebenfalls zeigte sich in der Gruppe der SEE- HF Evaluation ein Median von 2 (25% Perzentile: 1, 75% Perzentile:

3). In der Gruppe der SEE- HF Einschluss lag sowohl der Median, als auch die 25% und die 75% Perzentile bei 1.

Bei der Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen zeigte sich bei den Gruppen LVAD-Patienten und SEE- HF Evaluation ein ähnliches Aktivitätsniveau, der Median lag bei beiden Gruppen bei 2. Lediglich die Gruppe der SEE- HF Einschluss konnte einen niedrigeren Median bei 1 verzeichnen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

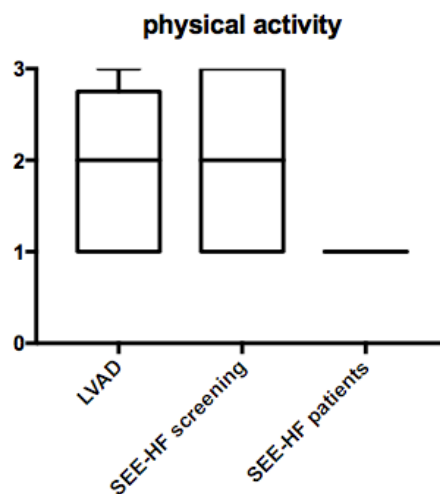


Abbildung 16: Einschätzung der körperlichen Aktivität der Gruppen LVAD-Patienten, SEE-HF Evaluation, SEE-HF Einschluss

In der Gruppe der LVAD-Patienten wurde zusätzlich die körperliche Aktivität zum Zeitpunkt der Evaluation erhoben. Hierbei zeigte sich der Median und die 75% Perzentile bei 2 (25% Perzentile: 1).

Bei der Gegenüberstellung der beiden Zeitpunkte der LVAD-Patienten Gruppe wurde der Median zu beiden Untersuchungszeitpunkten bei 2 verzeichnet. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,393$ ).

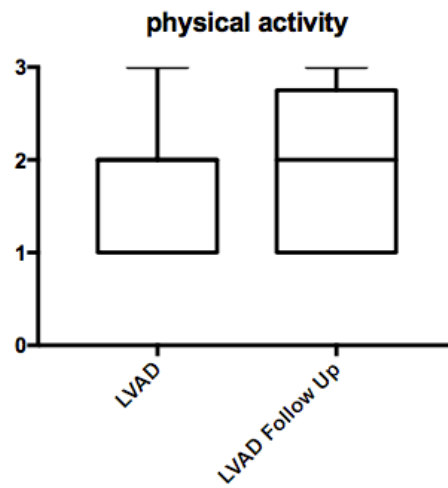


Abbildung 17: Einschätzung der körperlichen Aktivität der Gruppe LVAD-Patienten zum Untersuchungszeitpunkt und zur Nachverfolgung

## 4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Lebensqualität von herzinsuffizienten Patienten, die sich in einer ICD-/CRT- oder VAD-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen vorstellten, zu evaluieren. Hierzu wurden die Fragebögen EQ-5D-5L und PHQ-9 verwendet. Zu diesem Zwecke wurden in der ICD/CRT Ambulanz Patienten gescreent und gegebenenfalls in die SEE- HF Studie eingeschlossen und über ein Jahr beobachtet. Um einen Vergleich zu dieser Gruppe darstellen zu können, wurden retrospektiv Daten von Patienten aus der VAD-Ambulanz ausgewertet.

Zur Detektion der Lebensqualität werden in der Medizin verschiedene Fragebögen angewandt.

In der REMATCH Studie von Rose et al. [21] zum Vergleich von LVAD Implantation zu optimaler medikamentöser Therapie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz wurden der „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“ [36], der „Short Form 36 Health Survey“ [34] und der „EuroQol“ [31] Fragebogen zur Detektion der Lebensqualität eingesetzt.

In der Care HF Studie [37] zum Thema kardiale Resynchronisation bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz kam ebenfalls der „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“ [36] zur Anwendung. In der ROADMAP Studie [32] wurden LVAD mit optimaler medikamentöser Therapie bei ambulanten Patienten der NYHA-Klassen IIIB/IV verglichen. Hierbei kamen die Fragebögen EQ-5D [31] und PHQ-9 [40] zum Einsatz. Diese beiden Fragebögen wurden auch in der vorliegenden Arbeit angewandt. Der EQ-5D-5L eignete sich in diesem Fall sehr gut um die subjektive Lebensqualität durch die Patienten einzuschätzen. Weiterhin stellte auch der PHQ-9 Fragebogen ein gutes Detektionsinstrument für ein mögliches Depressionsrisiko dar. Ob man in diesem Falle eine nicht vorhandene Depression mit guter Lebensqualität in Verbindung bringen kann, sollte jedoch bei nachfolgenden Untersuchungen in Betracht gezogen werden. So gibt es viele Einflüsse, die die Lebensqualität



eines Menschen beeinflussen. Im Bezug auf die Herzinsuffizienz der Patienten kann bei weiterer Betrachtung der Ergebnisse der „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“ zum Einsatz kommen, da dieser, im Gegensatz zum EQ-5D-5L krankheitsspezifisch detektiert.

#### **4.1 Diskussion der Methodik und Stichprobe**

Die vorliegende Studie war zum Einen eine prospektive Beobachtungsstudie, zum Anderen erfolgte eine retrospektive Auswertung von Daten.

In dieser Dissertation wurden herzinsuffiziente Patienten aus einer ICD-/CRT-Ambulanz mit gleichnamiger Device- Therapie mit Patienten einer VAD-Ambulanz, die ein LVAD besaßen beziehungsweise für ein solches System evaluiert wurden, bezüglich ihrer Lebensqualität miteinander verglichen. Hierzu wurden die Fragebögen EQ-5D-5L und PHQ-9 benutzt.

Von den 108 Teilnehmern wurden 14 aus der Datenanalyse ausgeschlossen. Die Gründe hierfür lagen unter anderem im fehlenden Einverständnis des Patienten eine Nachverfolgung über ein Jahr durchzuführen oder eine unzureichende Datenlage der retrospektiv auszuwertenden Teilnehmer. Ein weiterer Grund war die Versorgung von Patienten mit einem langfristigen MCS, welches nicht ein LVAD war.

Aus den verbleibenden Teilnehmern wurden fünf Gruppen generiert, die eine unterschiedliche Anzahl an Probanden beinhalteten. Die Gruppen SEE- HF Einschluss und „Zustand nach kurzfristiger MCS“ konnten lediglich eine Teilnehmerzahl von jeweils vier Personen aufweisen. Diese geringe Anzahl machte es oftmals schwierig einen signifikanten Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen abzubilden.

Die Lebensqualität der Patienten wurde durch die Fragebögen und eine Einschätzung der körperlichen Aktivität eruiert. Dabei ist nicht zu unterschätzen, dass sehr viele Faktoren Einfluss auf die Lebensqualität einer Person haben. Darunter zählen zum Beispiel aktuelle Gemütslage, familiäre und soziale Situation, Umgang mit der Krankheit, eigene Bewältigungsstrategien, nur um

einige zu nennen. Diese Aspekte wurden bei der vorliegenden Arbeit nicht speziell evaluiert.

Die Einschätzung der körperlichen Aktivität erfolgte durch Erfragen der täglichen Belastbarkeit des Patienten. Dies stellte eine subjektive Einschätzung des Patienten selbst dar, eine objektive Betrachtung der körperlichen Aktivität wurde nicht erhoben.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz stellen nicht nur für Ärzte eine Herausforderung dar. Die Patienten selbst erfahren viele Änderungen in ihrem Alltag und ihrer Lebensqualität. Um einen besseren Einblick in diese Situation gewinnen zu können, wurden Patienten in unterschiedlichen Formen der Herzinsuffizienztherapie miteinander verglichen. Hierbei wurde neben Fragebögen zur Lebensqualität, Depression und Funktionalität im Alltag auch auf demographische Daten und Begleiterkrankungen Wert gelegt.

LVAD-Patienten repräsentieren in der derzeitigen Medizin ein Patientenkollektiv mit weit fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Patienten mit einem LVAD eine ähnliche Lebensqualität aufwiesen, wie Patienten mit einem ICD oder CRT. Weiterhin waren das Depressionsrisiko der Patienten, aber auch die körperliche Aktivität in den verschiedenen Gruppen vergleichbar.

Des Weiteren konnten auch beim Überleben der verschiedenen Gruppen kein Unterschied festgestellt werden.

Dies zeigt, dass LVAD Patienten, die eine weit fortgeschrittene Herzinsuffizienz aufweisen, vergleichbar waren mit ICD- beziehungsweise CRT-Patienten, welche ein weniger fortgeschrittenes Stadium der Herzinsuffizienz repräsentierten.

Diese Arbeit demonstriert, dass LVAD-Patienten eine ähnliche Lebensqualität und funktionelle Belastbarkeit aufweisen können wie ICD- beziehungsweise

CRT-Patienten. Des Weiteren konnte ein vergleichbares 1-Jahres-Überleben zwischen LVAD- und ICD-/ CRT- Patienten detektiert werden.

#### 4.2.1 Demographische Daten

Einen wichtigen Punkt stellte die Altersverteilung zwischen den einzelnen Gruppen dar. In unserer Arbeit erreichte die Gruppe LVAD-Patienten einen Altersmedian von 60,5 Jahren. Demgegenüber zeigte sich der Altersdurchschnitt der Gruppe LVAD-Evaluation bei 51 Jahren. Eine Studie, die Patienten einbezog, die in den Jahren 2005- 2014 ein Heart Mate II (HM II) Gerät implantiert bekamen, zeigte einen Altersdurchschnitt von 57 Jahren [52]. Bei einem Altersdurchschnitt von 64 Jahren lag eine weitere Studie, die LVAD Patienten betrachtete [24]. Diese Altersangaben bilden in etwa unser Patientenkollektiv der Gruppe LVAD-Patienten ab.

Wenn es um das Implantationsalter eines ICD oder CRT-D geht, so konnte eine Untersuchung von über 194000 Patienten in den USA ein Durchschnittsalter von 67 Jahren detektieren. Hierbei wurden in dem Zeitraum mehr ICD als CRT-D implantiert [53]. Der europäische Raum hat im Vergleich dazu über einen Zeitraum von acht Monaten (2008- 2009) rund 2400 CRT und ICD implantiert mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren [54]. Die Patienten, die für die vorliegenden Ergebnisse im Rahmen der SEE- HF Studie betrachtet wurden waren im Altersmedian 74,7 Jahre (SEE- HF Evaluation) und 61 Jahre (SEE-HF Einschluss) alt und entsprachen somit in etwa dem Patientenkollektiv in anderen Studien.

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit war das Vorhandenseins eines ICD. Gemäß den ESC-Leitlinien von 2016 werden ICD unter anderem primär prophylaktisch eingesetzt, um die Gefahr des plötzlichen Herztodes zu minimieren, indem sie versuchen, Bradykardien zu verhindern und potenziell gefährliche ventrikuläre Arrhythmien zu korrigieren. Weiterhin kann herzinsuffizienten Patienten, die bereits die maximal tolerierbare Dosis der pharmakologischen Therapiemöglichkeiten erhalten, als weitere Therapieoption eine Schrittmacherimplantation angedacht werden [2]. Die Patienten, die sich in

der ICD-Ambulanz an der Datenerfassung beteiligt haben, verfügten in der Gruppe SEE- HF Einschluss zu 50% über ein ICD-Gerät und in der Gruppe SEE- HF Evaluation zu 40%. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass ein Patient ohne ICD- alternativ ein CRT-System aufgewiesen haben kann. In der VAD-Ambulanz konnten demgegenüber 55% der LVAD-Patienten ein ICD aufweisen und 40% der LVAD-Evaluationspatienten. Weder in den Gruppen der ICD-/ CRT-Ambulanz, noch in den Gruppen der VAD-Ambulanz konnten signifikante Unterschiede aufgezeigt werden.

Patienten mit LVAD und gleichzeitiger Versorgung mit ICD können eine Reduktion der Sterblichkeit erfahren. Jedoch zeigte sich dieser Effekt nicht bei LVAD mit kontinuierlichem Fluss, welche ausnahmslos bei den hier untersuchten Patienten angewandt wurden [55]. Zusammenfassend ist die Datenlage zu LVAD und ICD noch nicht abschließend geklärt, sodass weitere Untersuchungen angestrebt werden sollten.

Als weitere Form der Herzunterstützung bei Herzinsuffizienz kommen neben einer optimalen medikamentösen Therapie auch CRT-Systeme als Therapieoption in Betracht [2].

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass Kandidaten der Gruppen LVAD-Patienten und LVAD-Evaluation seltener ein CRT aufwiesen als Patienten der Gruppe SEE- HF Evaluation.

Das erste CRT-System wurde in den USA 2001 von der FDA genehmigt [56]. 2007 wurden in einer großen Studie Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz bezüglich der Therapieoptionen CRT und optimale medikamentöse Therapie miteinander verglichen [57]. CRT-Systeme werden schon relativ früh bei symptomatischer Herzinsuffizienz im NYHA Stadium II-IV eingesetzt, wenn zusätzlich eine QRS- Dauer  $> 150\text{ms}$  besteht [58]. Des Weiteren kommen CRT-Systeme bei Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel dem Linksschenkelblock (zusätzlich zu einer erniedrigten LVEF  $< 35\%$ ) oder einem höhergradigen AV-Block, bei optimaler medikamentöser Versorgung des Patienten, zum Einsatz [2]. Je nach Ursache der Herzinsuffizienz gibt es auch einen Anteil von Patienten, der von einem CRT nicht profitiert.

In der Studie dieser Arbeit zeigte sich der CRT-Anteil in der Gruppe SEE- HF Evaluation signifikant niedriger als in der Gruppe LVAD-Patienten. Ein Grund kann darin gesehen werden, dass die Patienten der SEE- HF Evaluation nur zu 23,33% der NYHA-Klasse III/IV zuzuordnen waren. Frühe Formen der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse 0, I, II) können gut durch Medikamente therapiert werden, sodass kein CRT notwendig war. Hierdurch wurden in der kardiologischen Ambulanz mehr ICD Patienten evaluiert.

In der REMATCH Studie von 1999 wurden bei Patienten mit Herzinsuffizienz als Therapieoption LVAD mit einer optimalen medikamentösen Therapie verglichen [21]. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und Kontraindikationen für eine Herztransplantation durch die Implantation eines LVAD eine neue finale Therapieoption erhalten können. LVAD-Systeme kommen bei Patienten zum Einsatz, bei denen die maximal mögliche medizinische nichtinvasive Therapie versagt [59]. Hierunter zählt unter anderem eine terminale Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfleistung trotz optimaler medikamentöser Therapie und mechanischer Herzunterstützung [2]. Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz steht somit nur eine begrenzte Auswahl an Möglichkeiten zur Verfügung um die Voraussage dieser infausten Prognose zu verbessern, Herztransplantation oder LVAD [56]. Dies spiegelt sich auch in der Häufigkeit von CRT-Systemen in den Gruppen LVAD-Patienten und LVAD-Evaluation wieder. Die Gruppe LVAD-Patienten wies zu 29,55% ein CRT auf, die Gruppe LVAD-Evaluation zu 18,18%. Ein Grund hierfür könnte darin liegen, dass sich in der Gruppe LVAD-Patienten Teilnehmer sammelten, für die ein CRT keine Therapieoption darstellte, wie zum Beispiel bei Patienten mit normaler QRS- Breite.

Die Herzinsuffizienz wird unter anderem nach der LVEF des Patienten eingeteilt, die wiederum durch Echokardiographie bestimmt wird [2]. Die Auswertung der Daten bezüglich der LVEF ergab in der Gruppe LVAD-Patienten einen Median von 20%. Der höchste Wert in der LVAD-Patienten Gruppe lag dabei bei 55%. Dies kann dadurch begründet sein, dass vereinzelte

Patienten unter LVAD eine Erholung ihrer Herzfunktion zeigen. Studien konnten zeigen, dass es unter der mechanischen Entlastung durch das LVAD zu einer Verbesserung der LVEF kommen kann [60].

Die Patienten der Gruppe LVAD-Evaluation wiesen einen Median von 25% auf. Eine Studie, die Patienten vor ihrer Implantation eines LVAD als „Überbrückung zur Heilung“ betreute, hatten eine durchschnittliche LVEF von  $19\pm 5\%$  [61], was in etwa das Patientenkollektiv dieser Arbeit widerspiegelt. Bei den Untersuchungen dieser Arbeit zeigte die Gruppe LVAD-Evaluation einen signifikant kleineren Median als die Gruppe SEE- HF Evaluation (Median: 35%). Teilnehmer der Gruppe SEE- HF Evaluation befanden sich in einem früheren Stadium der Herzinsuffizienz, weshalb diese Patienten oftmals eine bessere LVEF aufwiesen.

Auch die Gruppe LVAD-Patienten wies eine signifikant kleinere LVEF auf, als die Gruppe SEE- HF Evaluation. Patienten mit einem LVAD zeigen oftmals zu Beginn der Therapie eine schlechte LVEF, welche das fortgeschrittene Stadium der Herzinsuffizienz widerspiegelt. Auch wenn Patienten durch ein LVAD eine gewisse Erholung ihrer Herzfunktion erfahren können [60], so reicht es meist nicht an die Auswurfleistung des Herzens mit CRT Unterstützung heran. Auch diese kann durch die CRT Therapie positiv beeinflusst werden [62].

Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Schwere einer Herzinsuffizienz stellt die NYHA-Klassifikation dar.

In der Gruppe der LVAD gaben nur 4,55% an, der NYHA-Klasse III/IV anzugehören. Dies spiegelt sich in verschiedenen Studien wider. Der Einsatz eines LVAD führt meist zu einer besseren Leistungsfähigkeit des Patienten und somit zu einer Verbesserung in der NYHA-Klassifikation [59], [63]. Auch in der REMATCH Studie konnte ein Jahr nach Implantation eines LVAD eine verbesserte NYHA-Klassifikation verzeichnet werden [64]. Jedoch muss hier festgehalten werden, dass die retrospektiv erhobenen Daten der Patienten mit LVAD nicht direkt nach Implantation erhoben wurden, sondern zu einem Kontrolltermin weit nach Implantation. Die meisten Studien beobachteten ihre Patienten ab dem Datum der Implantation bis zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Die Patienten dieser Arbeit können somit eine bessere NYHA-Klassifikation aufweisen.

Bei den Patienten der Gruppe LVAD-Evaluation hingegen lag der Anteil der NYHA-Klasse III/IV bei 54,55%. Die Patienten dieser Gruppe wurden bereits einer Abklärungsdiagnostik zur Evaluation eines VAD-Implantates zugeführt oder sollten dieses in naher Zukunft erhalten. Die Patienten zeigten dementsprechend zu einem höheren Anteil eine terminale Herzinsuffizienz auf. Auch in einer Studie von Rogers et al. wiesen vor Implantation eines LVAD die meisten Patienten die NYHA-Klasse IV auf [59].

Bei den hier durchgeführten Untersuchungen zeigte sich, dass Patienten der LVAD Gruppen seltener der NYHA-Klasse III/IV zugehörig waren als die Patienten der SEE- HF Gruppen. Die Gruppe SEE-HF Einschluss wies einen hohen Prozentsatz an NYHA-Klasse III/IV auf. In der Gruppe der SEE-HF Evaluation waren Patienten mit ICD oder CRT eingeschlossen. CRT ihrerseits können zu einer Verbesserung der NYHA-Klassifikation führen [39]. Für die Implantation eines ICD in Patienten mit NYHA-Klasse IV liegt keine Empfehlung vor [2].

Dies zeigt vor allem bei Patienten mit ICD eine Zugehörigkeit in eine niedrigere Klasse der NYHA-Klassifikation.

#### 4.2.2 Begleiterkrankungen

Viele Patienten leiden neben der Herzinsuffizienz an weiteren Erkrankungen, die sie in ihrer körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Hierzu zählt zum Beispiel die Erkrankung Diabetes Mellitus.

Diabetes Mellitus trat in einem Großteil unseren Gruppen als mögliche Begleiterkrankung in Erscheinung, vor allem in den Gruppen LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation und SEE- HF Evaluation (31,82%/ 18,18%/ 30%).

Diabetes ist weit verbreitet unter herzinsuffizienten Patienten. Oftmals ist es in diesem Zusammenhang verbunden mit einer schlechteren Funktion des Herzens und einer schlechteren Prognose [2], [65]. Weiterhin trägt ein nicht ausreichend behandelter Diabetes Mellitus mit erhöhten HbA1c Werten zu einer

Steigerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei [66]. Zur Behandlung wird Metformin als Therapie der Wahl favorisiert. Bestehen als weitere Diagnose eine Leber- und/oder Nierenschädigung, so ist Metformin auf Grund der Gefahr einer Laktatazidose kontraindiziert. Andere Anti-Diabetika können die bestehende Herzinsuffizienz verschlechtern und sollten somit nur unter Vorbehalt zur Behandlung eingesetzt werden [2].

Eine weitere oft auftretende Nebendiagnose der Herzinsuffizienz stellt die arterielle Hypertonie dar, welche auch als Risikofaktor für Herzinsuffizienz zu werten ist [6].

Arterielle Hypertonie trat in nahezu all unseren Gruppen als Nebendiagnose auf. Vor allem die Gruppe SEE- HF Evaluation verfügte über signifikant mehr Patienten mit arterieller Hypertonie als die Gruppen LVAD-Patienten und LVAD-Evaluation. Arterielle Hypertonie gilt als Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz, weshalb es in früheren Stadien der Erkrankung stark vertreten ist. In dieser Arbeit repräsentiert durch die Gruppe SEE- HF Evaluation. Im Verlauf der Erkrankung kommt es jedoch durch eine zunehmende Schwächung des Herzens zu einer Hypotonie. Daraus resultiert ein geringerer Anteil an arterieller Hypertonie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien der Herzinsuffizienz, hier vertreten durch die LVAD-Gruppen.

Verschiedene Begleiterkrankungen der Herzinsuffizienz stellen eine Herausforderung für den Patienten dar, so auch sauerstoffabhängige Lungenerkrankungen. Diese erfordern eine vielmals permanente Anbindung an ein Sauerstoffgerät und schränken somit die Bewegungsfreiheit und körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten ein. Oftmals sind Patienten aufgrund einer progredienten COPD sauerstoffpflichtig.

In der Datenerhebung gab es unter den Teilnehmern kaum sauerstoffabhängige Lungenerkrankungen als Nebenerkrankung zur Herzinsuffizienz.

Die Sauerstoffabhängigkeit stellt eine Kontraindikation für fortgeschrittene Therapien der Herzinsuffizienz dar. Daher ist sie lediglich in der Gruppe SEE- HF Evaluation mit 3,33% zu verzeichnen und nicht bei VAD-Patienten oder bei

64



spezifisch für fortgeschrittene Therapie zugewiesenen Patienten (LVAD-Evaluation).

Zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz können viele Risikofaktoren beitragen. Fettleibigkeit des Patienten, arterielle Hypertonie, Rauchen und andere zählen hierbei zu den Risikofaktoren [2].

Ausser in der Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ verzeichneten LVAD-Patienten, LVAD-Evaluation und die SEE-HF Gruppen Teilnehmer mit Nikotinbezihwungsweise Ex- Nikotinabusus. Ein Vergleich der Gruppen ergab im Exakten Fischers Test keine Signifikanz.

Bereits 1993 wurde festgestellt, dass vor allem bei jungen Männern Rauchen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu einer Herzinsuffizienz führen kann [67]. Mittlerweile gilt Rauchen als Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung in beiden Geschlechtern [11].

Auch wenn der Verzicht des Rauchens zu keiner Verminderung des Risikos führt eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, so ist es doch ratsam, das Rauchen einzustellen, um das Risiko zu senken, andere kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln [2], [11].

Neben den demographischen Daten, Nebenerkrankungen, Risikofaktoren und der Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz interessierte in dieser Arbeit auch das 1-Jahres-Überleben der beobachteten Patienten.

Estep et al. [27] präsentierte in seiner Studie ein signifikant besseres 1-Jahres-Überleben für LVAD Patienten im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie (OMM). Bei uns zeigte sich für die Gruppe LVAD-Patienten ein 1-Jahres-Überleben von 83,75%. Hierbei muss jedoch erwähnt werden, dass die Patienten nicht zum Zeitpunkt der Implantation eingeschlossen wurden, sondern an einem Kontrolltermin nach Implantation in der VAD-Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen, was einen Vergleich erschwert. In der REMATCH Studie wurde ein 2-Jahres-Überleben von 23% angegeben [64]. Hierbei zeigte sich für die LVAD-Patienten in dieser Studie ein höheres Überleben. Ein Grund hierfür kann in der Weiterentwicklung der VAD-

Systeme zu finden sein. Die LVAD-Patienten dieser Studie wurden mit HeartMate® II LVAD-Systemen versorgt, während in der REMATCH Studie noch das HeartMate I (XVE) zum Einsatz kam.

Die Patienten der LVAD-Evaluation verzeichneten ein 90 prozentiges 1-Jahres-Überleben. Grund hierfür war der hohe Anteil an Patienten, die eine stabile Gesundheit aufwiesen und somit keine LVAD-Therapie in Anspruch nehmen mussten. Die hohe Überlebensrate zeigt auch, dass durch eine recht frühe Vorstellung der Patienten im Rahmen einer langfristigen Mitbetreuung ein optimaler Zeitpunkt für eine LVAD-Implantation eruiert werden kann. Gegen eine Implantation eines LVAD sprachen bei den Teilnehmern weiterhin Kontraindikationen, wie Nikotin- oder Alkoholabusus, der Tod eines Teilnehmers oder eine ablehnende Haltung des Patienten bezüglich eines LVAD.

Die SEE- HF Gruppen dagegen konnten ein 1-Jahres-Überleben von 75% (Einschluss) und 96,77% (Evaluation) aufweisen. Demgegenüber konnte in der ALTITUDE Überlebensstudie bei knapp 194000 eingeschlossenen Patienten ein 1-Jahres-Überleben von 92% bei ICD-Patienten verzeichnet werden und bei CRT-D-Patienten ein 1-Jahres-Überleben von 88% [53].

Innerhalb der SEE- HF Gruppen wurden bei den Patienten beim 1-Jahres-Überleben nicht zwischen ICD und CRT unterschieden. Dies kann zu einer mangelnden Vergleichbarkeit der Werte beigetragen haben.

Auch in der Gruppe SEE- HF Einschluss wurde innerhalb eines Jahres kein LVAD implantiert. Der Hauptgrund hierfür lag in der kardial stabilen Gesundheit der Patienten. Weitere Gründe waren Kontraindikationen (Nikotinabusus), Tod des Patienten, gebesserte Gesundheit und ablehnende Haltung seitens des Patienten.

Zwischen den LVAD Gruppen und den SEE-HF Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Somit zeigten sich für LVAD- und CRT- beziehungsweise ICD-Patienten ein ähnliches Überleben trotz unterschiedlicher Herzinsuffizienzstadien.

#### 4.2.3 Lebensqualität, Depression und Funktionalität im Alltag

Zur Beschreibung des subjektiven Gesundheitsbefindens kam der EQ-5D-5L Fragebogen zum Einsatz, der eine visuelle Analogskala von 0 bis 100 enthielt. Hierbei gaben die Teilnehmer der Gruppe LVAD-Patienten einen Median von 70 an, bei Werten zwischen 10 und 100. In der ROADMAP Studie wurden LVAD-Patienten mit einer OMM verglichen. Hierbei gaben die LVAD-Patienten zum Untersuchungszeitpunkt einen Median von 50 an, bei Werten zwischen 30 und 60 [27]. Bei den Patienten in dieser Arbeit lag eine deutlich höhere subjektive Einschätzung der eigenen Gesundheit vor im Vergleich zur ROADMAP Studie.

Teilnehmer der LVAD-Evaluation detektierten einen Median von 60. In der Universitätsklinik Tübingen werden Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, wenn immer möglich, frühzeitig zur Evaluation für eine LVAD-Therapie gesehen. Dies ermöglicht unter anderem eine langfristige Betreuung der Patienten und die Findung des individuell besten Zeitpunktes zur Initiierung der LVAD-Therapie oder Listung zur Herztransplantation. Dementsprechend können Patienten, die für ein LVAD evaluiert werden, eine subjektiv hohe Gesundheit aufweisen.

Die Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ konnte einen Median von 87,5 in der subjektiven Gesundheitseinschätzung verzeichnen. Eine mögliche Erklärung für diese Zahl liegt darin, dass Patienten nach einer kurzfristigen mechanischen Herzunterstützung wieder eine Erholung ihrer Herzfunktion erfahren haben und aufgrunddessen eine Leistungssteigerung und bessere Lebensqualität zu verzeichnen hatten. Weiterhin kann die kleine Anzahl der Teilnehmer dieser Gruppe (4 Teilnehmer) auch zu einer Verzerrung des Ergebnisses beigetragen haben.

Die Gruppe SEE- HF Evaluation verzeichnete einen medianen Wert von 62,5, während die Gruppe SEE- HF Einschluss einen Wert von 60 aufwies. In der CARE-HF Studie von Calvert et. al wurden bei 703 Teilnehmern die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Hierbei wurde fünf Altersgruppen unterschieden, die alle einen höheren VAS Wert verzeichneten als die SEE- HF Gruppen [37]. Bei der Gruppe SEE- HF Einschluss kann es durch eine geringe

Teilnehmerzahl (4) zur Verzerrung des Ergebnisses gekommen sein. Weiterhin wurde bei der Auswertung des Fragebogens nicht zwischen ICD und CRT unterschieden, was einen Vergleich mit der CARE-HF Studie erschwert. Für die Erfassung der Lebensqualität mit dem EQ-5D-5L bei ICD Patienten gibt es kaum Vergleichsstudien.

Nach etwa 365 Tagen erfolgte eine erneute Befragung der Patienten. Hierbei wurden die Gruppen LVAD-Evaluation und „Zustand nach kurzfristiger MCS“ aufgrund im Verlauf zu geringer Patientenzahl außer Acht gelassen.

Nach einem Jahr zeigte sich bei den Gruppen LVAD-Patienten und SEE- HF Evaluation ein ähnliches Ergebnis im Vergleich zum Zeitpunkt der Untersuchung. In der ROADMAP Studie hingegen zeigten LVAD-Patienten im Verlauf der Beobachtung einen deutlichen Anstieg in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [27]. Dabei konnten die LVAD-Patienten eine Steigerung des Medianes im EQ-5D-5L auf  $71 \pm 21$  erreichen [68]. Ein Grund hierfür könnte in einer größeren Teilnehmerzahl zu suchen sein (ROADMAP: 97; LVAD: 32). Weiterhin wurden in der Gruppe LVAD-Patienten Teilnehmer zusammengefasst, die im Gegensatz zur ROADMAP Studie auch über 12 Monaten nach Implantation betreut und befragt wurden. Die Lebensqualität der LVAD-Patienten verbessert sich vor allem in den ersten paar Monaten, bevor es in den darauffolgenden Monaten zu einer Stagnation kommt [69].

Bei den Teilnehmern der Gruppe SEE- HF Einschluss kam es nach einem Jahr zu einem deutlich niedrigeren Median bei der VAS Skala. Dieses Ergebnis ist aufgrund der Teilnehmerzahl (2) nicht aussagekräftig.

Ein weiterer Fragebogen, der zur Detektion einer möglichen Depression und ihrer Schwere eingesetzt wurde, war der PHQ-9 Fragebogen.

LVAD Patienten dieser Arbeit gaben im PHQ-9 Fragebogen einen Median von 6 Punkten an, bei einer Streuung der Werte von 0 bis 21 Punkten. Im Vergleich hierzu wurde in der ROADMAP Studie (Vergleich zwischen LVAD und OMM) ein Median von 10 Punkten erzielt, bei minimal 6 Punkten und maximal 15 Punkten [27]. Hier zeigte sich, dass die Teilnehmer der Gruppe LVAD-Patienten

in dieser Arbeit im Vergleich zum Beginn der Erhebung durch Estep et al. eine niedrigere Depressionsschwere angaben.

In der Gruppe der LVAD-Evaluation lag der Median bei 8 Punkten. Die Teilnehmer befanden sich zum Zeitpunkt der Evaluation im Stadium der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Dies kann durchaus zu einer Depression beitragen.

Die Patienten der Gruppe „Zustand nach kurzfristiger MCS“ detektierten einen Median von 1,5 Punkten. Auch hier kommt eine mögliche Erholung der Herzfunktion und darauffolgender Explantation der mechanischen Kreislaufunterstützung als Erklärung in Betracht. Die Erholung der Patienten trägt nicht nur zur Steigerung der Lebensqualität, sondern auch zur psychischen Erholung bei.

In den Gruppen der SEE- HF Studie konnte ein Median von 5,5 Punkten (SEE- HF Evaluation) und von 3 Punkten (SEE- HF Einschluss) erzielt werden.

Die Gruppe SEE- HF Evaluation konnte in der vorliegenden Arbeit einen signifikant kleineren Median als die Gruppen LVAD-Patienten und LVAD-Evaluation aufweisen. Patienten der Gruppe SEE- HF Evaluation verzeichneten dementsprechend eine niedrigere Depressionsschwere als die Teilnehmer von LVAD-Patienten und LVAD-Evaluation. Vor allem ICD-, aber auch CRT-Patienten haben oftmals noch keine terminale Herzinsuffizienz, wodurch sie leistungsfähiger und dadurch auch mental ausgeglichener sind als Patienten der Gruppen LVAD-Evaluation oder LVAD-Patienten. Jedoch liegen zum Vergleich körperlicher und psychischer Belastbarkeit zwischen LVAD und CRT/ICD kaum Daten vor.

Nach etwa einem Jahr wurde der Fragebogen PHQ-9 von den Teilnehmern der Gruppe SEE- HF Evaluation erneut eruiert. Die Daten der Gruppe LVAD-Patienten wurden retrospektiv ausgewertet. Der Median der Gruppe LVAD-Patienten entsprach in etwa dem Median zum Zeitpunkt der Evaluation. Allerdings zeigte sich im Trend ein deutlich niedrigeres Minimum, was auf eine Verbesserung der Depressivität der Patienten hinweist.

Nach zwei Jahren nach Ersterhebung der Daten wiesen die Patienten der ROADMAP Studie im Follow Up einen Median von  $5,4 \pm 5,6$  Punkte auf, was eine zurückgehende Depressivität aufweist [27], [68].

Nach dem 2-Jahres-Follow Up durch Starling et al. [68] sinkt der mediane Wert und entspricht in etwa dem Wert der Gruppe LVAD-Patienten. Erklärbar ist dies durch eine verbesserte Funktionalität, die sich, trotz Einschränkungen durch das System, positiv auf die Lebensqualität auswirkt.

In der Gruppe der SEE- HF Evaluation hingegen war ein leichter Anstieg des Medians und der Perzentilen zu verzeichnen. Mit fortschreitender Herzinsuffizienz kann es zu einer größeren psychischen Belastung kommen, die sich auch in Form einer Depression ausdrücken kann und somit zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei ICD- oder CRT-Patienten beitragen kann [70], [71].

#### 4.2.4 Körperliche Aktivität

Neben all den theoretischen Fragebögen war zum Follow Up weiterhin die körperliche Aktivität der Patienten von Bedeutung. Die Gruppen LVAD-Patienten, SEE- HF Evaluation und SEE- HF Einschluss wurden hierbei einander gegenübergestellt. Während die Gruppen LVAD-Patienten und SEE- HF Evaluation ihren Median in der Kategorie 2 aufwiesen, lag der Median der Gruppe SEE- HF Einschluss durchweg in der Kategorie 1.

Patienten, die ein LVAD besitzen, können durch die mechanische Kreislaufunterstützung ihre funktionelle Leistungsfähigkeit erhöhen. Dies zeigte sich bei Rogers et al. nicht nur als Verbesserung der NYHA-Klassifikation, sondern auch in der Verbesserung der zurückgelegten Strecke beim 6MWT [59].

Ebenso können Patienten mit einem CRT die NYHA-Klasse und die Strecke beim 6MWT verbessern [72]. Dies zeigte sich auch in den untersuchten Gruppen.

Dass die Teilnehmer der Gruppe SEE- HF Einschluss lediglich der Kategorie 1 angehörten, lässt sich durch die Einschlusskriterien erklären. Eine

Voraussetzung war die Zugehörigkeit zur NYHA-Klasse IV. Diese beschreibt eine sehr eingeschränkte Leistungsfähigkeit, welche die Patienten aufwiesen.

Im Besonderen wurde die Gruppe LVAD-Patienten nicht nur zum Follow Up bezüglich ihrer körperlichen Aktivität betrachtet, es wurde auch schon zum Evaluationszeitpunkt eine Eingliederung in die verschiedenen Aktivitätskategorien vorgenommen. Hierbei zeigte sich der Median in der Kategorie 2, wie auch beim Follow Up. Jedoch lag die 75% Perzentile zum Evaluationszeitpunkt deutlich niedriger als ein Jahr später. Es zeigte sich demnach ein Trend zur Besserung der körperlichen Aktivität nach Implantation eines LVAD. Rogers et al. konnte dies in seiner Studie belegen [59]. Weitere Studien belegen ebenfalls einen Anstieg der körperlichen Aktivität nach LVAD-Implantation [73], [74]. Dies alles spricht dafür, dass LVAD-Patienten trotz fortgeschrittener Herzinsuffizienz und Einschränkung durch das LVAD-System eine gute Belastungsfähigkeit zeigen.

In der Gesamtheit dieser Ergebnisse kann man sagen, dass die LVAD Patienten dieser Studie in ihrem subjektiven Gesundheitsbefinden, ihrem Depressionsrisiko und ihrer körperlichen Aktivität vergleichbar waren mit herzinsuffizienten Patienten, die ein ICD oder CRT besaßen. Des Weiteren konnte bezüglich des 1-Jahres-Überleben zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied detektiert werden.

Im Vergleich mit anderen LVAD Gruppen, zum Beispiel den LVAD-Patienten der ROADMAP Studie [27], konnten die LVAD-Patienten dieser Arbeit ein besseres Überleben und eine bessere subjektive Gesundheitseinschätzung aufzeigen. Ein besseres Überleben zeigte sich auch im Vergleich zur LVAD-Kohorte der REMATCH Studie [32].

Die LVAD-Patienten dieser Arbeit konnten gegenüber anderen LVAD-Gruppen [27] ein niedrigeres Depressionsrisiko, sowie einen besseren und stabileren Gesundheitszustand aufweisen.

## 5 Zusammenfassung

Das Krankheitsbild der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz ist aus der heutigen Medizin nicht mehr wegzudenken. Eine zunehmende Anzahl an Patienten und verschiedene weiterführende Therapiemöglichkeiten stellen den Arzt vor neue Herausforderungen.

In dieser Arbeit wurden Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz aus spezialisierten kardiologischen und herzchirurgischen Ambulanzen des Universitätsklinikums Tübingen bezüglich ihrer Lebensqualität, der körperlichen Aktivität und ihrem Krankheitsverlauf miteinander verglichen.

In der spezialisierten kardiologischen Ambulanz kamen zur Untersuchung der Patienten die Fragebögen EQ-5D-5L (EuroQoL) und PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) zum Einsatz. Eine erneute Befragung erfolgte nach einem Jahr, wobei auch das Überleben erfasst wurde. Die Daten aus der herzchirurgischen Ambulanz wurden retrospektiv erhoben.

Der Vergleich von Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) oder einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) und Patienten mit einem linksventrikulären Herzunterstützungssystem (LVAD) ergab in dieser Studie keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezugnehmend auf die subjektive Gesundheitseinschätzung oder das Depressionsrisiko. Beide Gruppen gaben unabhängig von der jeweiligen Therapie eine ähnliche Lebensqualität an. Des Weiteren gab es keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die körperliche Aktivität zwischen den ICD- beziehungsweise CRT-Patienten und den Teilnehmern, die mit einem LVAD versorgt wurden. Darüber hinaus wurde beim Überleben kein Unterschied zwischen den Gruppen sichtbar.

In dieser Arbeit konnten LVAD-Patienten trotz der sehr eingeschränkten Prognose der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz eine gute Lebensqualität und ein vorteilhaftes Überleben erreichen. Dies spiegelt die aktuelle Datenlage zu Herzunterstützungssystemen in wesentlichen Teilen wider. Im Allgemeinen haben Herzunterstützungssysteme in der Therapie der fortgeschrittenen



Herzinsuffizienz neue Möglichkeiten geschaffen. Sie können eine zeitliche Überbrückung bis zu einer Herztransplantation gewährleisten oder werden als finale Therapieoption [22] eingesetzt, nur um einige Indikationen zu nennen. Da diese Therapiemöglichkeit erst in den letzten Jahren zahlenmäßig relevant angewandt wurde, werden in der nahen Zukunft sicher weitere technische Fortschritte und eine verbesserte Versorgungsqualität zu beobachten sein.

Um eine noch genauere Aussage bezüglich der Lebensqualität von Patienten mit ICD, CRT oder LVAD treffen zu können, sollte eine größere Kohorte über einen längeren Zeitraum analysiert werden. Auch in Bezug auf die Langzeitbeobachtung von LVAD-Patienten und der Erforschung dieser Methode sollten weitere Studien angeregt werden.

## 6 Anhang

### 6.1 NYHA Klassifikation

<b>Classification</b>	<b>Definition</b>
I	Cardiac disease without resulting limitations of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitations, dyspnea or anginal pain.
II	Cardiac disease resulting in slight limitation of physical activity. Patients are comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea or anginal pain.
IIIA	Cardiac disease resulting in marked limitations of physical activity. Patients are comfortable at rest. Less than ordinary physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
IIIB	Cardiac disease resulting in marked limitations of physical activity. Patients are comfortable at rest. Mild physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
IV	Cardiac disease resulting in inability to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of cardiac insufficiency or of the anginal syndrome may be present even at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

Quelle: Screening for Advanced Heart Failure Treatment (SEE- HF) Dokument, 27.06.2012

## 6.2 Thoratec-Studien Dokument

Übersicht der zu ermittelnden Daten für Baseline und Follow Up

	Screening	Baseline / Enrollment	Mo 6 & 12
<b>Screening Log</b>	x		
Date of screening	x		
Did pt meet study criteria?	x		
<b>Demographics:</b>			
Study number		x	
Date of Birth		x	
Gender		x	
Etiology		x	
Intermacs profile		x	
HF duration		x	
Has the pt previously been referred for LVAD/Tx?		x	
<b>Enrollment form</b>			
List of all study criteria Y/N (all incl must be Yes, all excl No)		x	
Date of informed consent		x	
Date of enrollment		x	
<b>Medical &amp; Cardiovascular History</b>			
Arrhythmias		x	
Previous cardiac surgery		x	
Coronary artery disease		x	
Bleeding		x	
Respiratory		x	
Renal		x	
Psychiatric/Substance abuse		x	
Neurologic disorder		x	
Cancer		x	
Previous transplantation		x	
Previous mechanical support		x	
CRT/ICD device & information		x	
<b>Physical Exam/Cardiovascular Assessment</b>			
Heart rate		x	
Height (cm) - BMI & BSA auto-calculated		x	
Weight (kg) - BMI & BSA auto-calculated		x	
BP systolic & diastolic		x	
ECHO within 45 days		x	
ECG within 45 days		x	
<b>Functional Assessment</b>			
NYHA class		x	
VO2 max results		x	
6 minute walk test		x	
	<b>Screening</b>	<b>Baseline /</b>	<b>Mo 6 &amp; 12</b>

	<b>Enrollment</b>	
<b>Laboratory Assessments</b>		
BUN (blood urea)	x	
Creatinine	x	
eGFR	x	
Sodium	x	
Potassium	x	
Hematocrit	x	
Hemoglobin	x	
Total bilirubin	x	
NTproBNP if not available, BNP	x	
Platelets	x	
INR	x	
AST	x	
ALT	x	
Lymphocyte %	x	
Total cholesterol	x	
Uric acid	x	
<b>Cardiovascular Medications</b>		
Beta blocker	x	x
ACE-Inhibitor	x	x
Angiotensin II Antagonist (ARB)	x	x
Aldosterone Antagonists	x	x
Diuretics	x	x
Anti-coagulants / Antiplatelets	x	x
Inotropes	x	x
Anti-arrhythmics	x	x
<b>Clinical Risk Predictor Questions:</b>		
Have you been hospitalized for HF in last 6 months?	x	x
Can you walk without walking aid?	x	x
Can you walk 1 block without stopping?	x	x
Can you walk 1 staircase without stopping?	x	x
Can you carry your groceries?	x	x
<b>Questionnaires:</b>		
EuroQoL (EQ-5D-5L)	x	x
PHQ-9 Depression Questionnaire	x	
<b>Heart Transplant/LVAD Candidacy</b>		
Heart Transplantation: absolute indication, relative indication or contraindicated based on ISHLT criteria	x	
LVAD: BTT indication, DT indication, or DT contraindicated based on HMII DT study criteria	x	
Patient Decision/Preference	x	
Physician judgment/decision	x	

	Screening	Baseline / Enrollment	Mo 6 & 12
Primary physician contact (reasons for non-referral)		x	
<b>Patient Follow-up Assessment:</b>			
Any change to VAD/transplant candidacy?			x
VAD implanted?			x
Transplanted?			x
Withdrawn from study?			x
Expired? If yes, cause of death			x
Any unplanned HF hospitalizations? Date admitted, reason for admission, date discharged			x
Unplanned IV inotrope administration? Date, reason for administration			x

### 6.3 Indikationen und Kontraindikationen Herztransplantation/LVAD

*Auszug aus dem SEE- HF(Screening for Advanced Heart Failure Treatment)*

*Studien Dokument*

- a. An **absolute indication for heart transplantation** in ambulatory patients seen in a heart failure referral clinic or CRT/D clinic is defined as a peak  $VO_2$  less than 10 mL/kg/min with achievement of anaerobic metabolism in the present of severe functional impairment and LV dysfunction.
- b. A **relative indication for heart transplantation** is defined as a patient with peak  $VO_2$  11 to 14 mL/kg/min (or 55% of predicted) and a major limitation of daily activities. Patients with recurrent instability of fluid balance/renal function not due to patient non-compliance with medical regimen will be included. Patients with recurrent unstable ischemia not amenable to other intervention will not be included.
- c. For the purposes of this study, **contraindications for heart transplant** will be based on the ISHLT listing criteria guidelines and are defined as:
  - Age  $\geq$  70 years
  - Active cancer < 5 years
  - Fixed PVR > 5 Wood units or PVRI >6 or TPG exceeds 16-20 mm Hg
  - BMI > 30 or percent ideal body weight (PIBW) >140%
  - Diabetes with end-organ damage
  - Renal disease with GFR < 40
  - Clinically severe symptomatic cerebrovascular disease not amenable to revascularization
  - Peripheral vascular disease that limits rehabilitation and revascularization is not an option
  - Active tobacco smoking or within last 6 months
  - Active substance abuse including alcohol
  - Inability to comply with drug therapy
- d. For the **destination therapy LVAD indication** the criteria listed in the 2010 Focused Update of ESC Guidelines on Device Therapy in Heart Failure will be used which indicates the following: NYHA functional class IIIB/IV, patients with LVEF  $\leq$  25%, peak  $VO_2$  < 14 mL/kg/min with the presence of a contraindication for heart transplantation as determined by the physician.

- e. The **bridge to transplant LVAD indication** will be for patients for whom a heart transplant indication has been accepted but will require an LVAD implantation to allow rehabilitation, prevent alteration of the general status until a suitable organ donor can be found or until a transient contraindication can be cured (i.e. pulmonary vascular hypertension, recovering nutritional status, improvement in renal function, morbid obesity) or until recovery of left ventricular function. An LVAD will be implanted in these patients whose condition is worsening on inotropes, based on physician judgment.
- f. For the purposes of this study, **contraindications to LVAD** will be defined by the HeartMate II DT study criteria:
- Age < 18 years
  - $BSA \leq 1.2m^2$
  - Not on optimal medical management for 45 out of 60 days
  - Female patients of childbearing potential must agree to use adequate contraceptive precautions
  - Eligible for cardiac transplant
  - LVEF >25%
  - Etiology of Heart failure is due to or associated with uncorrected thyroid disease, obstructive cardiomyopathy, pericardial disease, amyloidosis, active myocarditis or restrictive cardiomyopathy
  - Technical obstacles, which pose an inordinately high surgical risk, in the judgment of the investigator
  - Existence of any ongoing mechanical circulatory support other than intra-aortic balloon counterpulsation.
  - Body Mass Index (BMI) > 40 kg/m<sup>2</sup>
  - Positive pregnancy test if female of childbearing age
  - Presence of mechanical aortic valve that will not be converted to a bioprosthesis at time of LVAD implant.
  - History of cardiac transplant or cardiomyoplasty
  - Platelet count  $\leq 50.000/ml$
  - Evidence of an untreated aortic aneurysm  $\geq 5$  cm
  - Psychiatric disease, irreversible cognitive dysfunction or psychosocial issues that are likely to impair compliance with the study protocol and LVAD management
  - Presence of active, uncontrolled infection
  - Intolerance to anticoagulant or antiplatelet therapies or any other peri/post operative therapy the investigator will require based upon the patient's health status.
  - $INR \geq 2,5$ , which is not due to anticoagulant therapy, or Plavix (clopidogrel) administration within 5 days

- Evidence of intrinsic hepatic disease as defined by liver enzyme values (AST or ALT or total bilirubin) that are > 5 times the upper limit of normal, or biopsy proven liver cirrhosis.
- History of severe COPD or severe restrictive lung disease
- Fixed pulmonary hypertension with a PVR  $\geq$  8 Wood units that is unresponsive to pharmacological intervention
- History of a stroke within 90 days prior to enrollment, or a history of cerebral vascular disease with significant (>80%) extra cranial stenosis
- Serum creatinine  $\geq$  3,5 mg/dl (309  $\mu$ mol/L) or the need for chronic renal replacement therapy (e.g. chronic dialysis)
- Significant peripheral vascular disease accompanied by rest pain or extremity ulceration
- The patient has moderate to severe aortic insufficiency without plans for correction during pump implantation surgery
- Participation in any other clinical investigation that is likely to confound study results or affect study outcome
- Patient is receiving a calcium channel blocker (except amlodipine or felodipine\*), or a Type I or Type III antiarrhythmic (except amiodarone) within 28 days prior enrollment.
- Any condition, other than heart failure, that could limit survival to less than 3 years

*\*Felodipine has been added to the original HMII DT study criteria*

*Quelle: Screening for Advanced Heart Failure Treatment (SEE- HF) Dokument, 27.06.2012*



## 6.4 Fragebogen EQ-5D-5L

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

### BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

### FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

### ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

### SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

### ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

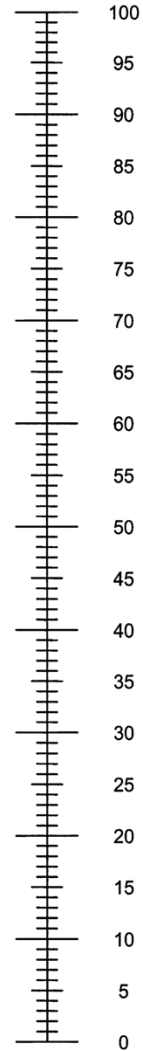
2

Germany (German) v.2 © 2010 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.  
0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können



Schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können

## 6.5 Fragebogen PHQ9

GESUNDHEITSFRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN -9 (PHQ-9)				
Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <b>letzten 2 Wochen</b> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt? <i>(Bitte markieren Sie die zutreffende Antwort mit "✓")</i>	Über- haupt nicht	An einzel- nen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Bei- nahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	0	1	2	3
2. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	0	1	2	3
3. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	0	1	2	3
4. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	0	1	2	3
5. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	0	1	2	3
6. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	0	1	2	3
7. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	0	1	2	3
8. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	0	1	2	3
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING   0   +        +        +         
=Total Score:       

Wenn **eines oder mehrere** der bisher in diesem Fragebogen beschriebenen Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie **sehr** diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu tun, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:

Überhaupt nicht erschwert <input type="checkbox"/>	Etwas erschwert <input type="checkbox"/>	Stark erschwert <input type="checkbox"/>	Extrem erschwert <input type="checkbox"/>
----------------------------------------------------------	------------------------------------------------	------------------------------------------------	-------------------------------------------------

Entwickelt von Dr. Robert L. Spitzer, Dr. Janet B.W. Williams, Dr. Kurt Kroenke und Kollegen, mit Forschungsbeihilfe von Pfizer Inc. Für die Vervielfältigung, Übersetzung, Darstellung oder Verteilung ist keine Genehmigung erforderlich.

Quelle: Screening for Advanced Heart Failure Treatment (SEE- HF) Dokument, 27.06.2012

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] H. Renz-Polster and S. Krautzig, *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier, Urban&FischerVerlag, 2012.
- [2] P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. F. Cleland, A. J. S. Coats, V. Falk, J. R. González-Juanatey, V.-P. Harjola, E. A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J. T. Parissis, B. Pieske, J. P. Riley, G. M. C. Rosano, L. M. Ruilope, F. Ruschitzka, F. H. Rutten, P. van der Meer, Authors/Task Force Members, “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200, Jul. 2016.
- [3] K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos, J. J. V. McMurray, P. Ponikowski, P. A. Poole-Wilson, A. Strömberg, D. J. van Veldhuisen, D. Atar, A. W. Hoes, A. Keren, A. Mebazaa, M. Nieminen, S. G. Priori, K. Swedberg, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), “ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).,” *European heart journal*, vol. 29, no. 19. The Oxford University Press, pp. 2388–2442, Oct-2008.
- [4] “20DiagnosenInsgesamt.html,” *destatis.de*. [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/20DiagnosenInsgesamt.html>. [Accessed: 12-Mar-2017].
- [5] “SterbefaelleInsgesamt.html,” *destatis.de*. [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>. [Accessed: 12-Mar-2017].
- [6] D. Levy, M. G. Larson, R. S. Vasan, W. B. Kannel, and K. K. Ho, “The progression from hypertension to congestive heart failure.,” *JAMA*, vol. 275, no. 20, pp. 1557–1562, May 1996.
- [7] “Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group.,” *JAMA*, vol. 283, no. 15, pp. 1967–1975, Apr. 2000.
- [8] G. Y. H. Lip, F. Skjøth, K. Overvad, L. H. Rasmussen, and T. B. Larsen, “Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study.,” *Clin Res Cardiol*, vol. 104, no. 12, pp. 1088–1096, Dec. 2015.
- [9] G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Böhm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. De Backer, M. Galderisi, D. E. Grobbee, T. Jaarsma,

- P. Kirchhof, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, A. J. Manolis, L. M. Ruilope, P. A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, F. Zannad, A. Dominiczak, P. M. Nilsson, M. Burnier, M. Caufield, R. E. Schmieder, J. L. Zamorano, S. Achenbach, H. Baumgartner, J. J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Ferrari, D. Hasdai, A. W. Hoes, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M. F. Piepoli, P. Ponikowski, J. L. Tamargo, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker, D. L. Clement, A. Coca, T. C. Gillebert, M. Tendera, E. A. Rosei, E. Ambrosioni, S. D. Anker, J. Bauersachs, J. B. Hitij, M. Caulfield, M. De Buyzere, S. De Geest, G. A. Derumeaux, S. Erdine, C. Farsang, C. Funck-Brentano, V. Gerc, G. Germano, S. Gielen, H. Haller, J. Jordan, T. Kahan, M. Komajda, D. Lovic, H. Mahrholdt, M. H. Olsen, J. Ostergren, G. Parati, J. Perk, J. Polonia, B. A. Popescu, Z. Reiner, L. Rydén, Y. Sirenko, A. Stanton, H. Struijker-Boudier, C. Tsioufis, P. van de Borne, C. Vlachopoulos, M. Volpe, and D. A. Wood, "2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).," *European heart journal*, vol. 34, no. 28. pp. 2159–2219, Jul-2013.
- [10] E. R. Jenny-Avital, "Obesity and the risk of heart failure.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, no. 23, pp. 1887–9– author reply 1887–9, Dec. 2002.
- [11] N. Suskin, T. Sheth, A. Negassa, and S. Yusuf, "Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 37, no. 6, pp. 1677–1682, May 2001.
- [12] H. K. Van Aken, K. Reinhart, T. Welte, and M. Weigand, *Intensivmedizin*, 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2014.
- [13] S. G. Priori, C. Blomström-Lundqvist, A. Mazzanti, N. Blom, M. Borggrefe, J. Camm, P. M. Elliott, D. Fitzsimons, R. Hatala, G. Hindricks, P. Kirchhof, K. Kjeldsen, K.-H. Kuck, A. Hernandez-Madrid, N. Nikolaou, T. M. Norekvål, C. Spaulding, and D. J. van Veldhuisen, "2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death.," *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, vol. 69, no. 2, p. 176, Feb. 2016.
- [14] W. T. Abraham, W. G. Fisher, A. L. Smith, D. B. Delurgio, A. R. Leon, E. Loh, D. Z. Kocovic, M. Packer, A. L. Clavell, D. L. Hayes, M. Ellestad, R. J. Trupp, J. Underwood, F. Pickering, C. Truex, P. McAtee, J. Messenger, MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation, "Cardiac resynchronization in chronic heart failure.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 24, pp. 1845–1853, Jun. 2002.
- [15] A. Schuchert, C. Muto, T. Maounis, R. Frank, E. Boulogne, A. Polauck, L. Padeletti, Mascot Study Group, "Lead complications, device infections, and clinical outcomes in the first year after implantation of cardiac resynchronization therapy-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-pacemaker.," *Europace*, vol. 15, no. 1, pp. 71–76, Jan. 2013.
- [16] C. Butter and H.-H. Minden, *Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)*. Springer Science & Business Media, 2008.
- [17] *Rehabilitationsstandards für die Anschlussheilbehandlung und allgemeine*

*Rehabilitation von Patienten mit einem Herzunterstützungssystem (VAD - ventricular assist device).* 2016.

- [18] S. A. Hunt, "Taking heart--cardiac transplantation past, present, and future.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 3, pp. 231–235, Jul. 2006.
- [19] A. Aliabadi, A. B. Cochrane, and A. O. Zuckermann, "Current strategies and future trends in immunosuppression after heart transplantation.," *Curr Opin Organ Transplant*, vol. 17, no. 5, pp. 540–545, Oct. 2012.
- [20] S. A. Hunt and F. Haddad, "The changing face of heart transplantation.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 52, no. 8, pp. 587–598, Aug. 2008.
- [21] E. A. Rose, A. J. Moskowitz, M. Packer, J. A. Sollano, D. L. Williams, A. R. Tierney, D. F. Heitjan, P. Meier, D. D. Ascheim, R. G. Levitan, A. D. Weinberg, L. W. Stevenson, P. A. Shapiro, R. M. Lazar, J. T. Watson, D. J. Goldstein, and A. C. Gelijns, "The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure.," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 67, no. 3, pp. 723–730, Mar. 1999.
- [22] J. Maciver and H. J. Ross, "Quality of life and left ventricular assist device support.," *Circulation*, vol. 126, no. 7, pp. 866–874, Aug. 2012.
- [23] Y. Lamarche, M. Kearns, K. Josan, J. Bashir, A. Ignaszewski, A. Kaan, J. Kealy, R. Moss, and A. Cheung, "Successful weaning and explantation of the Heartmate II left ventricular assist device.," *Can J Cardiol*, vol. 27, no. 3, pp. 358–362, May 2011.
- [24] M. S. Slaughter, J. G. Rogers, C. A. Milano, S. D. Russell, J. V. Conte, D. Feldman, B. Sun, A. J. Tatroles, R. M. Delgado, J. W. Long, T. C. Wozniak, W. Ghumman, D. J. Farrar, O. H. Frazier, HeartMate II Investigators, "Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 23, pp. 2241–2251, Dec. 2009.
- [25] W. T. Abraham and S. A. Smith, "Devices in the management of advanced, chronic heart failure.," *Nat Rev Cardiol*, vol. 10, no. 2, pp. 98–110, Feb. 2013.
- [26] K. D. Aaronson, M. S. Slaughter, L. W. Miller, E. C. McGee, W. G. Cotts, M. A. Acker, M. L. Jessup, I. D. Gregoric, P. Loyalka, O. H. Frazier, V. Jeevanandam, A. S. Anderson, R. L. Kormos, J. J. Teuteberg, W. C. Levy, D. C. Naftel, R. M. Bittman, F. D. Pagani, D. R. Hathaway, S. W. Boyce, HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators, "Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation.," *Circulation*, vol. 125, no. 25, pp. 3191–3200, Jun. 2012.
- [27] J. D. Estep, R. C. Starling, D. A. Horstmanshof, C. A. Milano, C. H. Selzman, K. B. Shah, M. Loebe, N. Moazami, J. W. Long, J. Stehlik, V. Kasirajan, D. C. Haas, J. B. O'Connell, A. J. Boyle, D. J. Farrar, J. G. Rogers, ROADMAP Study Investigators, "Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 66, no. 16, pp. 1747–1761, Oct. 2015.
- [28] "Lebensqualitaet," *duden.de*. [Online]. Available: <http://www.duden.de/rechtschreibung/Lebensqualitaet>. [Accessed: 28-

- Jul-2017].
- [29] N. K. Wenger, "Quality of life: can it and should it be assessed in patients with heart failure?," *Cardiology*, vol. 76, no. 5, pp. 391–398, 1989.
- [30] "koerperliche\_aktivitaet.pdf," *gbe-bund.de*. [Online]. Available: [http://www.gbe-bund.de/pdf/koerperliche\\_aktivitaet.pdf](http://www.gbe-bund.de/pdf/koerperliche_aktivitaet.pdf). [Accessed: 28-Jul-2017].
- [31] M. Herdman, C. Gudex, A. Lloyd, M. Janssen, P. Kind, D. Parkin, G. Bonsel, and X. Badia, "Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L).," *Qual Life Res*, vol. 20, no. 10, pp. 1727–1736, Dec. 2011.
- [32] J. G. Rogers, A. J. Boyle, J. B. O'Connell, D. A. Horstmanshof, D. C. Haas, M. S. Slaughter, S. J. Park, D. J. Farrar, and R. C. Starling, "Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: design and rationale of the ROADMAP clinical trial.," *Am. Heart J.*, vol. 169, no. 2, pp. 205–210.e20, Feb. 2015.
- [33] K. L. Grady, D. Naftel, L. Stevenson, M. A. Dew, G. Weidner, F. D. Pagani, J. K. Kirklin, S. Myers, T. Baldwin, and J. Young, "Overall quality of life improves to similar levels after mechanical circulatory support regardless of severity of heart failure before implantation.," *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 33, no. 4, pp. 412–421, Apr. 2014.
- [34] J. E. Ware and C. D. Sherbourne, "The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.," *Med Care*, vol. 30, no. 6, pp. 473–483, Jun. 1992.
- [35] G. H. Guyatt, "Measurement of health-related quality of life in heart failure.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 22, no. 4, pp. 185A–191A, Oct. 1993.
- [36] T. S. Rector, S. H. Kubo, and J. H. Cohn, *Patients' Self-Assessment of Thier Congestive Heart Failure: Content, Reliability and Validity of a New Measure, the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*. 1987, pp. 198–209.
- [37] M. J. Calvert, N. Freemantle, and J. G. F. Cleland, "The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study.," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 7, no. 2, pp. 243–251, Mar. 2005.
- [38] M. O. Sweeney, M. S. Wathen, K. Volosin, I. Abdalla, P. J. DeGroot, M. F. Otterness, and A. J. Stark, "Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life, and mortality among primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients: results from the Pacing Fast VT REduces Shock ThErapies (PainFREE Rx II) trial.," *Circulation*, vol. 111, no. 22, pp. 2898–2905, Jun. 2005.
- [39] J. B. Young, W. T. Abraham, A. L. Smith, A. R. Leon, R. Lieberman, B. Wilkoff, R. C. Canby, J. S. Schroeder, L. B. Liem, S. Hall, K. Wheelan, Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators, "Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial.," *JAMA*, vol. 289, no. 20, pp. 2685–2694, May 2003.
- [40] K. Kroenke, R. L. Spitzer, and J. B. Williams, "The PHQ-9: validity of a brief

- depression severity measure.," *J Gen Intern Med*, vol. 16, no. 9, pp. 606–613, Sep. 2001.
- [41] P. H. Dunselman, C. E. Kuntze, A. van Bruggen, H. Beekhuis, B. Piers, A. H. Scaf, H. Wesseling, and K. I. Lie, "Value of New York Heart Association classification, radionuclide ventriculography, and cardiopulmonary exercise tests for selection of patients for congestive heart failure studies.," *Am. Heart J.*, vol. 116, no. 6, pp. 1475–1482, Dec. 1988.
- [42] R. L. Bona, A. Bonezi, P. F. da Silva, C. M. Biancardi, F. A. de Souza Castro, and N. O. Clausel, "Effect of walking speed in heart failure patients and heart transplant patients.," *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, vol. 42, pp. 85–91, Jan. 2017.
- [43] M. Haass, C. Zugck, and W. Kübler, "[The 6 minute walking test: a cost-effective alternative to spiro-ergometry in patients with chronic heart failure?].," *Z Kardiol*, vol. 89, no. 2, pp. 72–80, Feb. 2000.
- [44] G. F. Fletcher, V. F. Froelicher, L. H. Hartley, W. L. Haskell, and M. L. Pollock, "Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association.," *Circulation*, vol. 82, no. 6. pp. 2286–2322, Dec-1990.
- [45] M. N. Hawkins, P. B. Raven, P. G. Snell, J. Stray-Gundersen, and B. D. Levine, "Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity.," *Med Sci Sports Exerc*, vol. 39, no. 1, pp. 103–107, Jan. 2007.
- [46] "?id=kli\_fd\_ld\_se," *medizin.uni-tuebingen.de*. [Online]. Available: [https://www.medicin.uni-tuebingen.de/sportmedizin/?id=kli\\_fd\\_ld\\_se](https://www.medicin.uni-tuebingen.de/sportmedizin/?id=kli_fd_ld_se). [Accessed: 28-Jul-2017].
- [47] R. Roccaforte, C. Demers, F. Baldassarre, K. K. Teo, and S. Yusuf, "Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis.," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 7, no. 7, pp. 1133–1144, Dec. 2005.
- [48] M. Jessup, W. T. Abraham, D. E. Casey, A. M. Feldman, G. S. Francis, T. G. Ganiats, M. A. Konstam, D. M. Mancini, P. S. Rahko, M. A. Silver, L. W. Stevenson, and C. W. Yancy, "2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation.," *Circulation*, vol. 119, no. 14. American Heart Association, Inc., pp. 1977–2016, 14-Apr-2009.
- [49] J. K. Kirklin, D. C. Naftel, L. W. Stevenson, R. L. Kormos, F. D. Pagani, M. A. Miller, K. Ulsney, and J. B. Young, "INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report.," *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 27, no. 10, pp. 1065–1072, Oct. 2008.
- [50] U. Boeken, A. Assmann, F. Born, and C. Schmid, *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2013.
- [51] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, "ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 166, no. 1.



- American Thoracic Society, pp. 111–117, 01-Jul-2002.
- [52] R. John, C. T. Holley, P. Eckman, S. S. Roy, R. Cogswell, L. Harvey, S. Shumway, and K. Liao, “A Decade of Experience With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices,” *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 28, no. 2, pp. 363–375, 2016.
- [53] L. A. Saxon, D. L. Hayes, F. R. Gilliam, P. A. Heidenreich, J. Day, M. Seth, T. E. Meyer, P. W. Jones, and J. P. Boehmer, “Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study,” *Circulation*, vol. 122, no. 23, pp. 2359–2367, Dec. 2010.
- [54] K. Dickstein, N. Bogale, S. Priori, A. Auricchio, J. G. Cleland, A. Gitt, T. Limbourg, C. Linde, D. J. van Veldhuisen, J. Brugada, Scientific Committee, National Coordinators, “The European cardiac resynchronization therapy survey,” *Eur. Heart J.*, vol. 30, no. 20, pp. 2450–2460, Oct. 2009.
- [55] K. Vakil, F. Kazmirczak, N. Sathnur, S. Adabag, D. J. Cantillon, E. L. Kiehl, R. Koene, R. Cogswell, I. Anand, and H. Roukoz, “Implantable Cardioverter-Defibrillator Use in Patients With Left Ventricular Assist Devices: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *JACC Heart Fail*, vol. 4, no. 10, pp. 772–779, Oct. 2016.
- [56] K. Kinugawa, “How to treat stage D heart failure? - When to implant left ventricular assist devices in the era of continuous flow pumps?-.,” *Circ. J.*, vol. 75, no. 9, pp. 2038–2045, 2011.
- [57] P. Carson, I. Anand, C. O'Connor, B. Jaski, J. Steinberg, A. Lwin, J. Lindenfeld, J. Ghali, J. Ghali, J. H. Barnet, A. M. Feldman, and M. R. Bristow, “Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 46, no. 12, pp. 2329–2334, Dec. 2005.
- [58] “2016\_K\_Herzinsuffizienz.pdf,” *leitlinien.dgk.org*. [Online]. Available: [http://leitlinien.dgk.org/files/2016\\_K\\_Herzinsuffizienz.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/2016_K_Herzinsuffizienz.pdf). [Accessed: 27-Jun-2017].
- [59] J. G. Rogers, K. D. Aaronson, A. J. Boyle, S. D. Russell, C. A. Milano, F. D. Pagani, B. S. Edwards, S. Park, R. John, J. V. Conte, D. J. Farrar, M. S. Slaughter, HeartMate II Investigators, “Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, no. 17, pp. 1826–1834, Apr. 2010.
- [60] S. Maybaum, D. Mancini, S. Xydas, R. C. Starling, K. Aaronson, F. D. Pagani, L. W. Miller, K. Margulies, S. McRee, O. H. Frazier, G. Torre-Amione, LVAD Working Group, “Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group,” *Circulation*, vol. 115, no. 19, pp. 2497–2505, May 2007.
- [61] D. M. Mancini, A. Beniaminovitz, H. Levin, K. Catanese, M. Flannery, M. DiTullio, S. Savin, M. E. Cordisco, E. Rose, and M. Oz, “Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure,” *Circulation*, vol. 98, no. 22, pp. 2383–2389, Dec. 1998.
- [62] J. C. Hsu, S. D. Solomon, M. Bourgoun, S. McNitt, I. Goldenberg, H. Klein, A. J.

- Moss, E. Foster, MADIT-CRT Executive Committee, "Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 59, no. 25, pp. 2366–2373, Jun. 2012.
- [63] S. J. Park, A. Tector, W. Piccioni, E. Raines, A. Gelijns, A. Moskowitz, E. Rose, W. Holman, S. Furukawa, O. H. Frazier, and W. Dembitsky, "Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 129, no. 1, pp. 9–17, Jan. 2005.
- [64] S. A. Hunt, "Comment--the REMATCH trial: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure.," *J. Card. Fail.*, vol. 8, no. 2, pp. 59–60, Apr. 2002.
- [65] W. B. Kannel, M. Hjortland, and W. P. Castelli, "Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 34, no. 1, pp. 29–34, Jul. 1974.
- [66] K. M. Goode, J. John, A. S. Rigby, E. S. Kilpatrick, S. L. Atkin, T. Bragadeesh, A. L. Clark, and J. G. F. Cleland, "Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus.," *Heart*, vol. 95, no. 11, pp. 917–923, Jun. 2009.
- [67] K. K. Ho, J. L. Pinsky, W. B. Kannel, and D. Levy, "The epidemiology of heart failure: the Framingham Study.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 22, no. 4, pp. 6A–13A, Oct. 1993.
- [68] R. C. Starling, J. D. Estep, D. A. Horstmanshof, C. A. Milano, J. Stehlik, K. B. Shah, B. A. Bruckner, S. Lee, J. W. Long, C. H. Selzman, V. Kasirajan, D. C. Haas, A. J. Boyle, J. Chuang, D. J. Farrar, J. G. Rogers, ROADMAP Study Investigators, "Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results.," *JACC Heart Fail*, vol. 5, no. 7, pp. 518–527, Jul. 2017.
- [69] J. G. Rogers, J. Butler, S. L. Lansman, A. Gass, P. M. Portner, M. K. Pasque, R. N. Pierson, INTrEPID Investigators, "Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 50, no. 8, pp. 741–747, Aug. 2007.
- [70] V. Vaccarino, S. V. Kasl, J. Abramson, and H. M. Krumholz, "Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 38, no. 1, pp. 199–205, Jul. 2001.
- [71] C. Norra, E. C. Skobel, M. Arndt, and P. Schauerte, "High impact of depression in heart failure: early diagnosis and treatment options.," *Int. J. Cardiol.*, vol. 125, no. 2, pp. 220–231, Apr. 2008.
- [72] A. Auricchio, C. Stellbrink, S. Sack, M. Block, J. Vogt, P. Bakker, C. Huth, F. Schöndube, U. Wolfhard, D. Böcker, O. Krahnfeld, H. Kirkels, Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group, "Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular

- conduction delay,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 39, no. 12, pp. 2026–2033, Jun. 2002.
- [73] N. de Jonge, H. Kirkels, J. R. Lahpor, C. Klöpping, E. J. Hulzebos, A. B. de la Rivière, and E. O. Robles de Medina, “Exercise performance in patients with end-stage heart failure after implantation of a left ventricular assist device and after heart transplantation: an outlook for permanent assisting?,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 37, no. 7, pp. 1794–1799, Jun. 2001.
- [74] D. Mancini, R. Goldsmith, H. Levin, A. Beniaminovitz, E. Rose, K. Catanese, M. Flannery, and M. Oz, “Comparison of exercise performance in patients with chronic severe heart failure versus left ventricular assist devices,” *Circulation*, vol. 98, no. 12, pp. 1178–1183, Sep. 1998.

## 8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Dr. h.c. C. Schlensak durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Thoratec Europe Limited und Dr. David Schibilsky.

Die Erhebung der Daten mit Hilfe von Fragebögen wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich mit Unterstützung von Dr. David Schibilsky.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 14.06.18

-----

Katja Kreinberger