

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR HERZ-, THORAX UND HERZNAHE GEFÄßCHIRURGIE  
DIREKTOR: PROF. DR. CHRISTOF SCHMID  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DER EINFLUSS DES ALLOKATIONSSYSTEMS AUF DIE POSTOPERATIVEN  
ERGEBNISSE NACH HERZTRANSPLANTATION**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
ILYA SHEVTSOV

2018



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR HERZ-, THORAX UND HERZNAHE GEFÄßCHIRURGIE  
DIREKTOR: PROF. DR. CHRISTOF SCHMID  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DER EINFLUSS DES ALLOKATIONSSYSTEMS AUF DIE POSTOPERATIVEN  
ERGEBNISSE NACH HERZTRANSPLANTATION**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
ILYA SHEVTSOV

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stephan Hirt  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Wagner  
Tag der mündlichen Prüfung: 13.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>1.0 Einleitung</b>   | 6  |
| <b>2.0 Material und Methoden.</b>   | 12 |
| 2.1 Patientengruppen  | 12 |
| 2.1.1 Gruppe 1  | 15 |
| 2.1.2 Gruppe 2A und Gruppe 2B   | 15 |
| 2.2 Untersuchte postoperative Parameter   | 18 |
| 2.3 Datenerhebung und statistische Verfahren  | 19 |
| <b>3.0 Ergebnisse</b>   | 20 |
| 3.1 Präoperativer Status  | 20 |
| 3.1.1 Gesamtwartezeit   | 20 |
| 3.1.2 Thorakale Voroperationen vor Herztransplantation  | 21 |
| 3.1.3 Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme vor Herztransplantation  | 22 |
| 3.1.4 Aufenthalt auf einer Intensivstation, Notwendigkeit einer medikamentösen Kreislaufunterstützung und reanimationspflichtige Zustände vor Herztransplantation | 25 |
| 3.1.5 Nierenersatzverfahren vor Herztransplantation   | 30 |
| 3.2 Postoperativer Status   | 33 |
| 3.2.1 Nierenersatzverfahren vor dem 6. postoperativen Tag und nach dem 7. postoperativen Tag nach Herztransplantation   | 33 |
| 3.2.2 EuroSCORE   | 36 |
| 3.2.3 Ischämiezeit des Spenderorgans  | 37 |
| 3.2.4 Notwendigkeit einer Rethorakotomie  | 38 |
| 3.2.5 Krankenhausaufenthalt   | 40 |
| 3.2.6 Entlassungsweg  | 45 |
| 3.2.7 Überleben   | 49 |
| <b>4.0 Diskussion</b>   | 51 |
| <b>5.0 Literaturverzeichnis</b>   | 63 |
| <b>6.0 Anhang</b>   | 68 |
| 6.1 Verwendete Abkürzungen  | 68 |
| 6.2 Danksagung  | 70 |
| 6.3 Lebenslauf  | 71 |

## 1.0 Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der Erkrankungen der westlichen Welt, die über die letzten Jahre eine deutliche Zunahme der Inzidenz und Prävalenz zeigte. Nach Daten des National Institute of Health sind hiervon 5% der 60 – 69 jährigen und 10% der über 70 jährigen in der Bevölkerung der USA betroffen (23). Epidemiologisch betrachtet ist mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung und Erfolgen in der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz sowie der ischämischen Herzerkrankung mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz in den nächsten Jahren zu rechnen. Damit einher geht auch ein deutlicher Anstieg der Behandlungskosten, die z.Z. ca. 2% der Gesamtausgaben im Gesundheitswesen der Industrienationen, in USA 17 – 18 Milliarden USD / Jahr, verursachen.

Ursächlich für die chronische Herzinsuffizienz ist ein Verlust an kontraktilen Gewebe aufgrund vor allem einer langjährig bestehenden hypertensiven Herzerkrankung sowie kardiomyopathischer Veränderungen bei progredienter Koronarsklerose, viralen Infektionen, genetischer Disposition wie auch als Folge länger andauernder hämodynamischer oder rhythmologischer Kompromittierungen.

Trotz Rückgang der Todesrate der meisten kardiovaskulären Erkrankungen hatte sich bis Ende der 80er Jahre die Prognose der Herzinsuffizienz über Jahrzehnte nur wenig verändert. Die 5-Jahres-Überlebensrate von männlichen Patienten mit manifester Herzinsuffizienz war bei Diagnosestellung zwischen 1975 – 1988 ist nur gering besser als bei Diagnosestellung zwischen 1948 – 1974 (33). Die Framingham-Studie ergab eine mediane Lebenserwartung nach Diagnosestellung von 3,2 Jahren bei Männern und von 5,4 Jahren bei Frauen (16). Ein Drittel der Patienten verstarb weniger als 1 Jahr nach Auftreten der Herzinsuffizienzsymptome und 5 Jahre nach Diagnosestellung lebten noch 40% der Patienten. Die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist vergleichbar mit der einer Großzahl maligner Tumorerkrankungen.

Die Therapie war über lange Jahre auf Diuretika und Digitalis und ggf. Nitrate sowie Hydralazin beschränkt, die im Wesentlichen auf eine Verbesserung der Symptomatik und

nicht auf eine Reduktion der Letalität ausgelegt waren. Erst mit Einführung der Herztransplantation als klinisches Routineverfahren Anfang der 80ziger Jahre stand ein kausales Therapiekonzept mit Prognoseverbesserung zur Verfügung.

Den entscheidenden Durchbruch in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz erbrachte jedoch ein Neuverständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge bei chronischer Herzinsuffizienz. Während in den 60er und 70er Jahren das Adaptationskonzept verfolgt wurde, d.h., dass die Hochregulierung der neurohormonellen Achsen als positiver Kompensationsmechanismus gedeutet wurde, um das Herzzeitvolumen trotz der eingeschränkten Pumpfunktion zu erhalten, erkannte man in den 80er Jahren, dass diese Kompensationsmechanismen wohl eher Teil des Problems als Teil der Lösung sind, so dass man vom Mal-Adaptionskonzept spricht. Die aus der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz bekannte Verstärkung der positiven Inotropie durch Einsatz von Katecholaminen oder Phosphodiesterase-Hemmern war bei Übertragung auf die chronische Herzinsuffizienz mit einer deutlich erhöhten Letalität verbunden. Die Sympatikusaktivierung und endogene Katecholaminausschüttung führen anfangs zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens über eine Steigerung der Herzfrequenz und Kontraktionskraft. Mit zunehmender Herzinsuffizienz jedoch steigt der Plasma-Noradrenalin Spiegel und dies korreliert mit einer Prognoseverschlechterung. Gleichzeitig vermindert sich durch Downregulation die Zahl der kardialen  $\beta$ -Rezeptoren. Die Katecholamine wirken am Herzen immer weniger inotrop, erhöhen aber über eine Steigerung des Arteriolentonus den peripheren Widerstand und damit die Nachlast („afterload“). So kommt es zu einer fortschreitenden Verstärkung der Herzinsuffizienz. Darüber hinaus überwiegt die arrhythmogene Wirkung der Katecholamine und die Rate an „sudden death“ steigt an.

Die Indikation zur Herztransplantation ist gegeben bei einer signifikanten kardialen Verschlechterung in Kombination mit erheblicher Verschlechterung der Leistungsfähigkeit wie auch der Lebensqualität trotz ausgeschöpfter konventioneller medikamentöser wie auch interventioneller Therapie. Als messbare Parameter dient eine echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von  $< 20\%$  und eine maximale Sauerstoffausschöpfung (PeakVO<sub>2</sub>) von  $< 12$  ml/min/kg Körpergewicht (37).

Durch Einsatz von Phosphodiesterase-Hemmern und AT-1-Antagonisten zur Vor- und Nachlastsenkung sowie von kardiospezifischen  $\beta$ -Blockern zur Ökonomisierung der Herzfrequenz konnte ein verbessertes Überleben mit chronischer Herzinsuffizienz erzielt werden. Hierdurch sank Mitte der 90er Jahre die Anzahl der jährlich erforderlichen Herztransplantationen international um ca. 1000 Eingriffe pro Jahr (40). Derzeitig werden weltweit jährlich ca. 4500 Herztransplantationen mit wieder ansteigender Tendenz durchgeführt. Die Überlebensraten betragen ca. 70% nach 5 Jahren, ca. 50% nach 10 Jahren und ca. 20% nach 20 Jahren (40). Inzwischen gibt es ca. 30 – 40 Patienten, die länger als 30 Jahre mit einem Spenderherzen leben. Darüber hinaus sind sowohl der Wiedergewinn an körperlicher Leistungsfähigkeit wie auch die zurückgewonnene Lebensqualität sehr beeindruckend.

Parallel mit dem Anstieg der jährlich durchgeführten Transplantationen seit 2005 stieg auch die Anzahl der für eine Herztransplantation aufgebotenen Patienten auf der Warteliste zur Transplantation an. In Deutschland insbesondere kam es durch den im Jahr 2012 publik gewordenen „Transplantationsskandal“ zu einem drastischen Rückgang der aufgebotenen Spenderorgane um ca. 30% über die vergangenen 3 Jahre (41). Die Knappheit an geeigneten Spenderorganen führt, das Herz betreffend, zu einer Zunahme der Sterblichkeit auf der Warteliste zur Transplantation sowie auch zur Zunahme der Anzahl der jährlich durchgeführten Implantationen an ventrikulären Herzunterstützungssystemen (VAD).

Die Zuteilung von vermittlungspflichtigen Spenderorganen (Herz, Lunge, Leber, Niere, Pankreas, Intestinum) ist durch das Transplantationsgesetz (TPG) vom 01. Dezember 1997 und den nachfolgenden Ausführungsbestimmungen geregelt (39). In §12(3) TPG heißt es, dass „die vermittlungspflichtigen Organe von einer Vermittlungsstelle nach Regeln, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen, insbesondere nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit für geeignete Patienten zu vermitteln sind. Die Wartelisten der Transplantationszentren sind dabei als einheitliche Warteliste zu behandeln.“ Während sich die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) sich als Koordinierungsstelle um die Aufbietung von potentiellen Organspendern wie auch um die Organisation der Organentnahmen kümmert, ist die niederländische Stiftung Eurotransplant (ET) mit Sitz in

Leiden als Vermittlungsstelle für die Allokation der Organe, d.h. für die Zuteilung zu dem entsprechenden Empfänger entsprechend den gesetzlichen Grundlagen wie auch den vereinbarten Ausführungsbestimmungen zuständig. Grundsätzlich können Patienten, die die Leistungskriterien zur Herztransplantation erfüllen (37), im Status T („transplantable“) oder bei entsprechender Dringlichkeit der Organtransplantation im Status HU („high urgent“) gelistet sein. Ist ein Patient vorübergehend nicht transplantabel, z.B. bei einer interkurierenden passageren Erkrankung wie beispielsweise einer Infektion, so wird er auf den Status NT („not transplantable“) und bei einer Abmeldung von der Transplantationsliste auf den Status R („removed“) oder bei Versterben auf der Warteliste auf den Status D („deceased“) gesetzt.

Die HU-Listung ist möglich, bei terminal herzinsuffizienten Patienten, die zwingend auf einer Intensivstation behandelt werden und in der Rechtsherzkatheteruntersuchung einen „cardiac index“ (CI) von  $< 2,2 \text{ l/min/m}^2$ , einen pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) von  $> 10 \text{ mmHg}$  und eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>) von  $< 55\%$  unter der Behandlung mit inotropen Medikamenten (z.B. Dobutamin  $> 7,5 \text{ µg/kg/min}$ ) oder einem Phosphodiesterase-Hemmer (z.B. Milrinon  $> 0,5 \text{ µg/kg/min}$ ), aufweisen. Des Weiteren sollten Zeichen eines beginnenden Sekundärorganversagens (Serumnatrium  $< 136 \text{ mmol/l}$  oder ein Anstieg des Serumkreatinins während des Verlaufs trotz Herzinsuffizienzbehandlung, ein Anstieg der Transaminasen im Serum oder ein symptomatisches zerebrales Perfusionsdefizit) bestehen. Patienten an einem VAD können bei Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen am implantiertem Herzunterstützungssystem, wie z.B. einer Infektion des Systems (Nachweis z.B. durch positive Blutkulturen), einem technischen Defekt des Systems oder wiederholten neurologischen, durch das Unterstützungssystem bedingten Komplikationen, ohne Kontraindikationen für eine Transplantation per se, eine Indikation zur HU-Listung haben. Weitere Indikationen zur HU-Listung zur Herztransplantation sind die akute Re-Transplantation bei einem primären Transplantatversagen innerhalb von 7 Tagen bei Fehlen von Kontraindikationen sowie generell Kinder im Alter von unter 16 Jahren resp. unter 45 kg Körpergewicht. Relative Kontraindikationen zur HU-Listung sind ein Multiorganversagen, ein Myokardversagen nach unmittelbar vorausgegangenem herzchirurgischem Eingriff, nach akutem ausgedehntem Myokardinfarkt sowie bei einer fulminanten Myokarditis. Ausgeschlossen sind Patienten zur

akuten Re-Transplantation mehr als 7 Tage nach dem Primäreingriff, Komplikationen innerhalb der ersten 1 - 2 Wochen nach Implantation eines VAD ohne vorherige klinische Stabilisierung des Patienten sowie ein Empfängeralter von über 65 Jahren (37).

Der Antrag auf Anerkennung des HU-Status auf der Warteliste zur Herztransplantation wird vom anfragenden Zentrum an ET geschickt und von dort an 3 Auditoren (Kardiologen und Kardiochirurgen aus dem gesamten ET-Bereich) weitergeleitet. Das Verfahren ist für das anfragende Zentrum anonym. Bei 2 positiven Voten wird der HU-Status gewährt. Alle 8 Wochen erfolgt eine erneute Re-Evaluation des HU-Status in gleicher Weise wie beim Primärantrag. Bei Ablehnung eines HU-Antrages ist ein Widerspruch des anfragenden Zentrums mit der Bitte um erneute Bearbeitung bei Vorliegen weiterer Informationen möglich. HU-Patienten werden bei der Organzuteilung regional wie auch im ET-Verbund überregional gegenüber auf Status-T gelisteten Patienten bevorzugt. Diese Organangebote erfolgen aus dem gesamten ET-Bereich und sind ad personam gebunden für den jeweiligen benannten Empfänger. Der transplantierende Arzt ist hieran strikt gebunden.

Neben Zuteilung von Spenderorganen an geeignete Empfänger im Status HU oder T gibt es auch Zentrumsangebote sowie „2nd oder 3rd-line rescue-offers“. Über diese, zumeist schon von anderen Zentren abgelehnten Organangebote, kann das Zentrum mit freier Empfängerauswahl eigenständig entscheiden.

Derzeitig werden in Deutschland ca. 80% der Transplantationen bei HU-Empfängern durchgeführt, während in anderen Mitgliedsländern im ET-Verbund nur etwa 15% der Patienten als hochdringlich gelistet sind (38).

Vor Einführung des HU-Systems gab es ein regionales Allokationssystem in sogenannten Transplantationsverbänden. Die Organzuteilung erfolgte in einem unter den im Verbund zusammengeschlossenen Zentren abgesprochenen Modus. Konnte das Organ nicht regional allokiert werden, wurde es aus dem Verbund heraus überregional angeboten. So erhielten die Zentren im Verbund auch überregionale (gesamte ET-Region) Angebote. Es gab

Zentrumswartelisten aus welchen der dringlichste und geeignetste Empfänger jeweils gewählt wurde. Diese Einschätzung oblag den behandelnden Ärzten. Es waren hierfür keine medizinische Kriterien zur Abstufung definiert. Die Patienten mussten nicht im Krankenhaus warten. Je nach Größe des Transplantationsprogramms (Anzahl der Herztransplantationen im Vorjahr) konnte das Zentrum für wenige Empfänger pro Jahr (zumeist 2) als SUR (special urgency request)-Kandidaten bevorzugt bundesweit Organzuteilungen bekommen und es musste dann im Sinne eines „pay back“-Verfahrens, das nächste Herzangebot aus Region zur bundesweiten Allokation herausgegeben werden (15). In einer retrospektiven Analyse wurden beide Allokationsverfahren zur Herztransplantation im Hinblick auf Wartezeit auf das Transplantat, Erkrankungsschwere zum Zeitpunkt der Transplantation sowie Parameter des postoperativen Verlaufes und das Überlebens an 2 Kohorten des eigenen Patientenkollektives untersucht. Sie soll Rückschlüsse erlauben, ob sich das Profil der Erkrankungsschwere zum Zeitpunkt der Transplantation durch die Möglichkeiten der extendierten medikamentös-interventionellen Therapie verschoben hat und in Kombination mit dem Mangel an geeigneten Spenderorganen die Patienten beispielsweise nunmehr zu einem Zeitpunkt transplantiert werden, zu welchem auch der Verlauf nach Herztransplantation im Hinblick auf Morbidität und Mortalität beeinträchtigt ist.

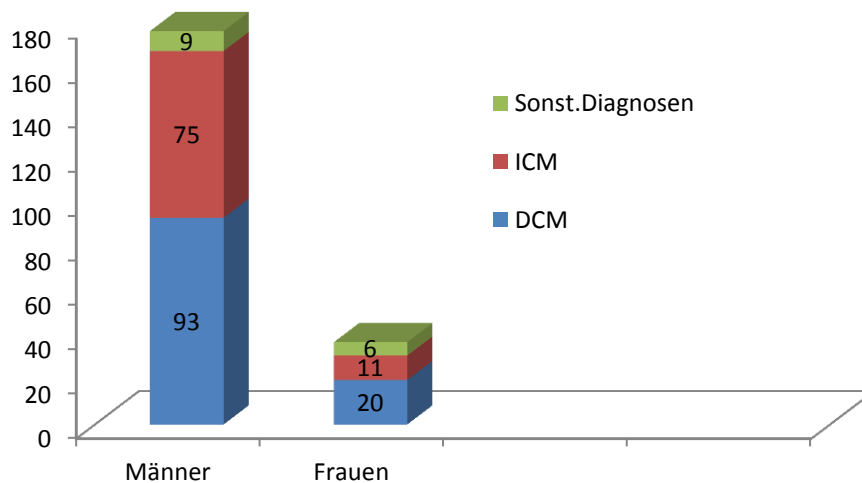
## 2.0 Material und Methoden

### 2.1 Patientengruppen

Im Zeitraum von 28. Juli 1994 bis zum 25. Dezember 2014 wurden an der Klinik für Herz-, Thorax und herznahe Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Regensburg 218 Patienten herztransplantiert. Insgesamt 214 Patienten (98,2%) konnten in die vorliegende retrospektive Analyse eingeschlossen werden (Tab 1).

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 177 Männern (82,7%) und 37 Frauen (17,3%). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Listung im Alter von über 18 Jahren. Das mittlere Alter der untersuchten Patienten lag zum Zeitpunkt der Herztransplantation im Median bei 53 [20,71] Jahren. Der jüngste Patient war 20 Jahre und der älteste 71 Jahre alt. Die herztransplantierten Männer waren zum Zeitpunkt des Eingriffes im Median 53 [20,71] Jahre alt, hier war der jüngste herztransplantierte Mann 20 Jahre und der älteste 71 Jahre alt. Der Altersmedian bei den eingeschlossenen Frauen lag bei 54 [21,67] Jahren. Die jüngste herztransplantierte Frau war 21 Jahre, die älteste 67 Jahre alt.

Die zugrunde liegende Diagnose war bei 86 Patienten (40,2%) eine terminale Herzinsuffizienz auf dem Boden einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM), bei 113 Patienten (52,8%) eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) (Abb. 1). Bei 15 Patienten (7%) waren seltene kardiale Erkrankungen, die als „sonstige Diagnosen“ im Weiteren geführt werden (detaillierte Diagnosenaufschlüsselung nachstehend), für die Entwicklung einer terminalen Herzinsuffizienz ursächlich (Tab. 1). Geschlechterspezifisch bestand bei den herztransplantierten Männern eine ursächliche DCM bei 93 Patienten (52,5%), eine ICM bei 75 Patienten (42,4%) und eine sonstige Herzerkrankung bei 9 Patienten (5,1%). Bei den eingeschlossenen Frauen bestand bei 20 Patientinnen (54,5%) eine DCM, bei 11 Patientinnen (29,3%) eine ICM und bei 6 Patientinnen eine sonstige Herzerkrankung (16,2%) als Ursache der terminalen Herzinsuffizienz (Abb. 1).



**Abb. 1: Aufteilung der eingeschlossenen Patienten nach Geschlecht und zugrunde liegenden Diagnosen (ICM ischämische Kardiomyopathie, DCM dilatative Kardiomyopathie)**

Zum Zeitpunkt der Herztransplantation waren 5 Patienten des gesamten untersuchten Kollektives nicht nur zur Herztransplantation sondern bei terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zusätzlich auch zur Nierentransplantation als Kombinationseingriff gelistet. Somit erfolgte bei 5 Patienten eine kombinierte Herz-Nierentransplantation.

Unter den Begleiterkrankungen im präoperativen Status wurden nachfolgende Diagnosen bzw. Behandlungsumstände als für die Betrachtung des Untersuchungskollektivs klinisch relevant eingestuft und erfasst:

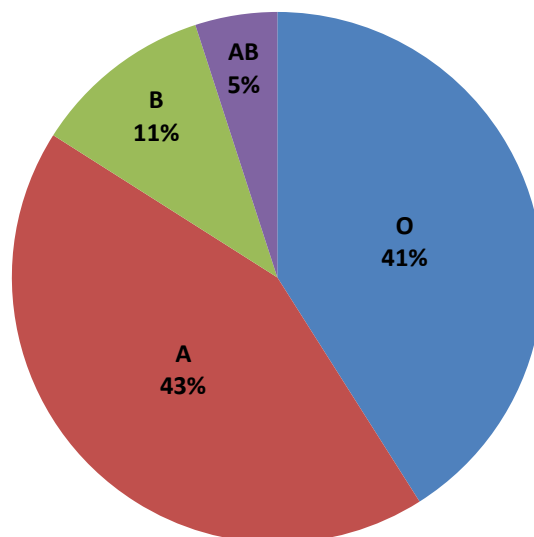
- Z.n. thorakaler Voroperation (via Sternotomie oder laterale Thorakotomie)
- Z.n. Implantation eines links- (LVAD), rechts- (RVAD) oder biventrikulären (BVAD) Unterstützungssystems
- Z.n. Implantation einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)
- Z.n. Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP)
- präoperativer Aufenthalt auf einer Intensivstation

- Notwendigkeit einer präoperativen Katecholaminunterstützung
- Z.n. Reanimation im präoperativen Verlauf
- Notwendigkeit einer Dialysebehandlung

Die Einschätzung des perioperativen Risikos erfolgte mittels der EuroSCORE Skala (<http://www.euroscore.org>). Es wurde sowohl die Berechnung für den additiven wie auch den logistischen Euroscore durchgeführt. Die oben beschriebenen Parameter wurden tabellarisch erfasst und statistisch ausgewertet. Eine ausführliche Beschreibung und Analyse der Parameter des präoperativen Status folgt im Abschnitt Ergebnisse.

Die Blutgruppe 0 hatten 76 Patienten (35,5%), die Blutgruppe A 109 Patienten (50,5%), die Blutgruppe B insgesamt 23 Patienten (10,7%) und lediglich 6 Patienten (2,8%) hatten Blutgruppe AB. Dies entspricht in etwa der Normalverteilung der Blutgruppen in Deutschland sowie in der europäischen Bevölkerung. ([www.blutgruppe.info](http://www.blutgruppe.info)) (Abb. 2).

## Häufigkeit der Blutgruppen in Deutschland



**Abb. 2: Verteilung der Blutgruppen in der Bevölkerung in Deutschland**  
([www.blutgruppe.info](http://www.blutgruppe.info))

### **2.1.1 Gruppe 1**

Vom 28. Juli 1994 bis zum 31. August 2000 wurden insgesamt 61 Patienten an der Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Regensburg herztransplantiert. Hiervon konnten 57 Patienten in die **Gruppe 1** inkludiert werden (Tab. 1). Sie wurden alle auf dem Status „T“ gelistet in diesem Zeitraum herztransplantiert. Dieses entspricht 26,6% des analysierten Gesamtkollektives von 214 Patienten. In diesem Zeitraum waren noch 4 Patienten bei erhöhter Dringlichkeit im Meldestatus „SUR“ (*Special Urgency Request*) herztransplantiert worden. Aufgrund der kleinen Gruppengröße und der fehlenden statistischen Aussagekraft, wurden sie nicht als separate Gruppe analysiert und aus der Untersuchung herausgenommen.

### **2.1.2 Gruppe 2A und Gruppe 2B**

Von 01. September 2000 bis 25 Dezember 2014 unterzogen sich insgesamt 157 weitere Patienten an der Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Regensburg einer Herztransplantation (Gruppe 2) (Tab. 1). Hiervon waren 117 Patienten (74,5% in dieser Gruppe bzw. 54,7% des Gesamtkollektives) bei erhöhter Dringlichkeit auf Status „HU“ gelistet (**Gruppe 2A**). Weitere 40 Patienten der Gruppe 2 (25,5% in dieser Gruppe bzw. 18,7% des Gesamtkollektives) waren in diesem Zeitraum im Meldestatus T-gelistet herztransplantiert worden (**Gruppe 2B**).

|                          | Gesamtkollektiv<br><i>n=214</i> | Gruppe 1<br><i>n=57</i><br>(Transplantations-<br>zeitraum:<br>28.07.1994-<br>31.08.2000) | Gruppe 2A<br><i>n=117</i><br>(Transplantations-<br>zeitraum:<br>01.09.2000-<br>25.12.2014) | Gruppe 2B<br><i>n=40</i><br>(Transplantations-<br>zeitraum:<br>01.09.2000-<br>25.12.2014) | H-test<br><i>p-</i><br>value |
|--------------------------|---------------------------------|--|--|---|------------------------------|
| Alter bei HTX *          | 53[20,71]                       | 54[30,67]  | 52[20,66]  | 54[36,71]   | 0,101                        |
| Männer                   | 177(82,7%)                      | 45 (79,1%)   | 101 (86,3%)  | 31(77,5%)   | 0,304                        |
| Frauen                   | 37(17,3%)                       | 12(21,1%)  | 16(13,7%)  | 9(22,5%)  |                              |
| ICM                      | 86(40,1%)                       | 25(43,9%)  | 39(33,3%)  | 22(55%)   | 0,085                        |
| DCM                      | 113(52,8%)                      | 31(54,4%)  | 66(56,4%)  | 16(40%)   |                              |
| ICM Männer               | 75(35%)                         | 23(10,7%)  | 34(15,9%)  | 18(8,4%)  | 0,345                        |
| ICM Frauen               | 11(5,1%)                        | 2(0,9%)  | 5(2,3%)  | 4(1,9%)   |                              |
| DCM Männer               | 93(43,5%)                       | 21(9,8%)   | 60(28%)  | 12(5,6%)  | 0,296                        |
| DCM Frauen               | 20(9,3%)                        | 10(4,7%)   | 6(2,8%)  | 4(1,9%)   |                              |
| Sonstige<br>Diagnose     | 15(7%)                          | 1(1,8%)  | 12(10,3%)  | 2(5%)   | 0,623                        |
| Sonst.Diagnose<br>Männer | 9(4,2%)                         | 1(1,8%)  | 7(3,3%)  | 1(1,8%)   |                              |
| Sonst.Diagnose<br>Frauen | 6(2,8%)                         | 0(0%)  | 5(2,3%)  | 1(0,5%)   |                              |
| Blutgruppe O             | 76(35,5%)                       | 17(29,8%)  | 48(41%)  | 11(10%)   | 0,177                        |
| Blutgruppe A             | 109(50,5%)                      | 33(57,9%)  | 54(46,2%)  | 22(55%)   | 0,297                        |
| Blutgruppe B             | 23(10,7%)                       | 6(10,5%)   | 14(11,9%)  | 3(7,5%)   | 0,735                        |
| Blutgruppe AB            | 6(2,8%)                         | 1(1,8%)  | 1(0,9%)  | 4(10%)  | 0,009                        |

**Tab 1: Patientencharakteristik (Statistische Auswertung mittels H-test nach Kruskal-Wallis, Signifikanz bei  $p \leq 0,05$ ), \*Angabe als Medianwert [kleinster Beobachtungswert, größter Beobachtungswert].**

In die **Gruppe 1** wurden 45 Männer (79,1%) und 12 Frauen (21,1%) eingeschlossen. Das mittlere Alter aller Patienten betrug im Median war 54 [30,67] Jahre. Der jüngste Patient war

30 Jahre und der älteste 67 Jahre alt. Als zugrunde liegende Erkrankung hatten 25 Patienten (43,9%) der Gruppe 1 eine ICM, 31 Patienten (54,4%) eine DCM und 1 Patient (1,7%) eine hypertrophische Kardiomyopathie. In Gruppe 1 hatte 17 Patienten (29,8%) die Blutgruppe 0, 33 Patienten (57,9%) die Blutgruppe A, 6 Patienten (10,5%) die Blutgruppe B und 1 Patient (1,8%) die Blutgruppe AB (Tab. 1).

In der **Gruppe 2A** wurden 101 Männer (86,3%) und 16 Frauen (13,7%) analysiert. In dieser Patientengruppe betrug das mittlere Alter im Median 52 [20,66] Jahre. Der jüngste Patient war 20 Jahre und der älteste 66 Jahre alt. Die zur Transplantation führende kardiale Diagnose war bei 39 Patienten (33,3%) eine ICM und bei 66 Patienten (56,4%) eine DCM. Sonstige Diagnosen hatten 12 Patienten (10,3%). Hierbei bestand bei 3 Patienten eine restriktive Kardiomyopathie bei Perikarditis calcarea, bei 1 Patientin eine Kardiomyopathie auf dem Boden einer ausschließlich kardial manifestierten Amyloidose, bei 1 Patientin ein non-Hodgkin T-Zelllymphom der Herzwand, bei 1 Patientin eine postpartale Kardiomyopathie, 1 Patientin entwickelte ein myokardiales Pumpversagen nach Virusmyokarditis, sowie 1 weiterer Patient nach Riesenzellmyokarditis. Bei 1 Patienten entwickelte sich eine terminale Herzinsuffizienz auf dem Boden eines kongenitalen Vitiums (DORV = double outlet right ventricle) mit Zustand nach chirurgischer Korrektur im Kindesalter, 1 weiterer Patient erlitt eine akzidentelle Hauptstammdissektion bei einer diagnostischen Koronarangiographie, 1 Patient hatte ein pleomorphes Sarkom des linken Vorhofs und 1 Patientin wurde bei Myokardversagen nach akutem Myokardinfarkt und konsekutivem kardiogenem Schock zunächst an einem LVAD stabilisiert und dann herztransplantiert. In dieser Patientengruppe hatten 48 Patienten (41%) die Blutgruppe O, 54 Patienten (46,2%) die Blutgruppe A, 14 Patienten (11,9%) die Blutgruppe B und 1 Patient (0,9%) die Blutgruppe AB (Tab. 1).

Die 40 Patienten der **Gruppe 2B** waren im Median 54 [36,71] Jahre alt. Der jüngste Patient war 36 Jahre und der älteste 71 Jahre alt. Es waren in dieser Gruppe 31 Männer (77,5%) sowie 9 Frauen (22,5%) eingeschlossen. Eine ICM als zur Transplantation führende Grunderkrankung hatten 22 Patienten (55%), während 16 Patienten (40%) an einer DCM litten. Sonstige Diagnosen als Ursache der terminalen Herzinsuffizienz hatten 2 Patienten (5%). Hierbei bestand bei einem 1 Patienten eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie

(ARVD) und bei einem weiteren 1 Patienten eine restriktive Kardiomyopathie. In dieser Patientengruppe hatten 11 Patienten (27,5%) die Blutgruppe O, 22 Patienten (55%) die Blutgruppe A, 3 Patienten (7,5%) die Blutgruppe B und 4 Patienten (10%) die Blutgruppe AB (Tab. 1).

Nach statistischer Auswertung der Gruppen zeigte sich anhand der oben beschriebenen Parameter zwischen den drei untersuchten Gruppen nur ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Blutgruppe AB. Aufgrund sehr geringen Zahl von insgesamt nur 6 Patienten mit Blutgruppe AB im gesamten Kollektiv wurde die Gruppen im Hinblick auf die betreffs der übrigen demographischen Untersuchungsparameter gegebenen signifikanten Identität zum statistischen Vergleich akzeptiert (Tab. 1).

## **2.2 Untersuchte postoperative Parameter**

Im postoperativen Verlauf erfassten wir bei den untersuchten Patienten:

- die Ischämiezeit,
- die Behandlungsdauer auf der Intensiv-, der Intermediate-care-Station sowie der Normalstation,
- die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens früh-postoperativ (Tag 0-6) sowie im Verlauf ( $\geq$  Tag 7 und  $\geq$  6 Monate postoperativ),
- den Bedarf an inotroper Kreislaufunterstützung,
- das Auftreten von Komplikationen, die zu einer Revisions-Operation führten.

Des Weiteren wurden der Entlassungsweg der Patienten (Entlassung nach Hause, Entlassung in eine Anschlußheilbehandlung, bzw. Verlegung in ein externes Krankenhaus) erfasst.

Das Überleben wurde innerhalb jeder Gruppe nach 30 Tage, 1 Jahr, 3 Jahren, 5 Jahren, und 10 Jahren analysiert und die Überlebenskurven wurden mittels Log-Rank(Mantel-Cox)-Test verglichen.

## 2.3 Datenerhebung und statistische Verfahren

Für die vorgelegte Studie erfolgte die Datenerhebung an Hand der Papierakten der Patienten des präoperativen und postoperativen Verlaufes sowie aus dem elektronischen "SAP"- Archiv und aus einer EXCEL-Patientendatenbank der Herztransplantationsambulanz der Klinik für Herz-Thorax und herznahe Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Regensburg. Patientendaten wurden alle in einer EXCEL-Tabelle mit Hilfe der Software Microsoft®-EXCEL 2010 erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Programms SPSS® Version 24. Es wurde zunächst die Verteilung der Werte mit Hilfe des Kolmogorov – Smirnov -Tests bestimmt. Bei Vorliegen einer nicht normaler Verteilung bei allen Werten in allen oben aufgeführten Gruppen wurde der Median für numerische Werte bestimmt und für nicht numerische Werte der prozentuelle Anteil des Ereignisses berechnet. Statistisch relevante Unterschiede zwischen den drei definierten Patientengruppen wurden mittels eines nicht parametrischen Test (Kruskall-Wallis-H-Test) sowie eines weiteren nicht parametrischen U-Test (Mann-Whitney-U-Test) für den Vergleich von jeweils zwei von drei Gruppen miteinander analysiert. Eine statistisch relevante Signifikanz war bei p-Wert  $\leq 0,05$  gegeben. Die Überlebensanalyse erfolgte nach der Methode von Kaplan-Meier. Der Vergleich der Überlebenskurven erfolgte mittels Log-Rank(Mantel-Cox)-Test.

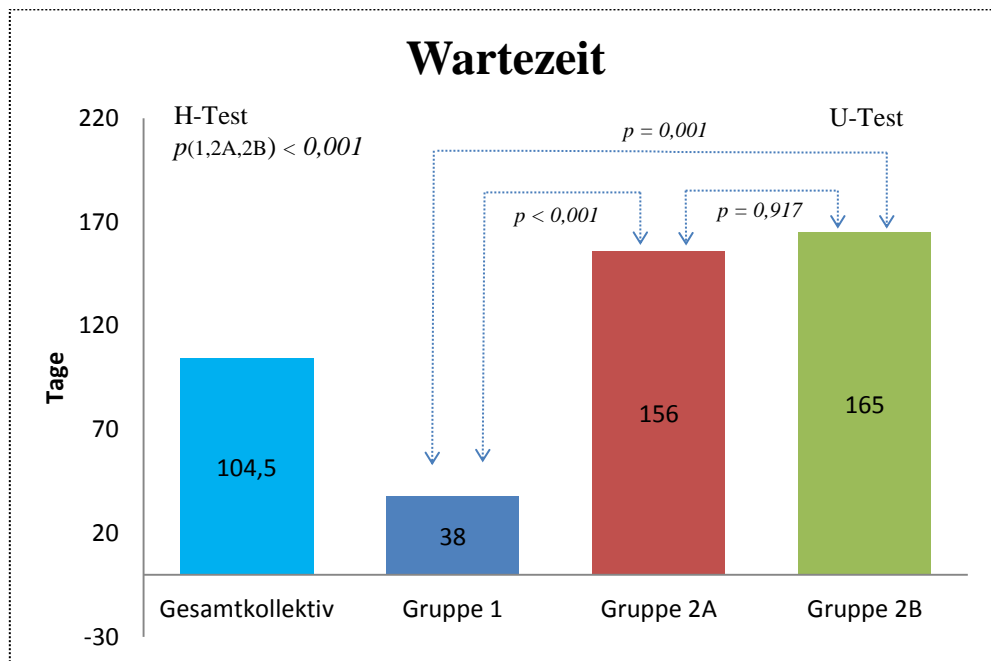
## 3.0 Ergebnisse

### 3.1 Präoperativer Status:

#### 3.1.1 Gesamtwartezeit

Im gesamten Patientenkollektiv haben die Patienten 104,5 Tagen im Median bis zur Herztransplantation gewartet.

In der Gruppe 1 haben die Patienten mit 38 Tagen im Median am kürzesten bis zur Transplantation gewartet und in den Gruppen 2A und 2B zeigte sich Wartezeit mit entsprechend 156 und 165 Tagen im Median als deutlich länger (Abb. 3). Der Unterschied der Wartezeit im Median zwischen den Gruppen 1 und 2A sowie 1 und 2B zeigte sich bei statistischer Auswertung mit  $p < 0,001$  als hochsignifikant. Der Vergleich der Wartezeit zwischen den Gruppen 2A und 2B erbrachte keinen signifikanten Unterschied (Tab. 2).



**Abb. 3:** Die Wartezeit im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) nach Meldung bis zur erfolgten Herztransplantation in Tagen (Medianwerte)

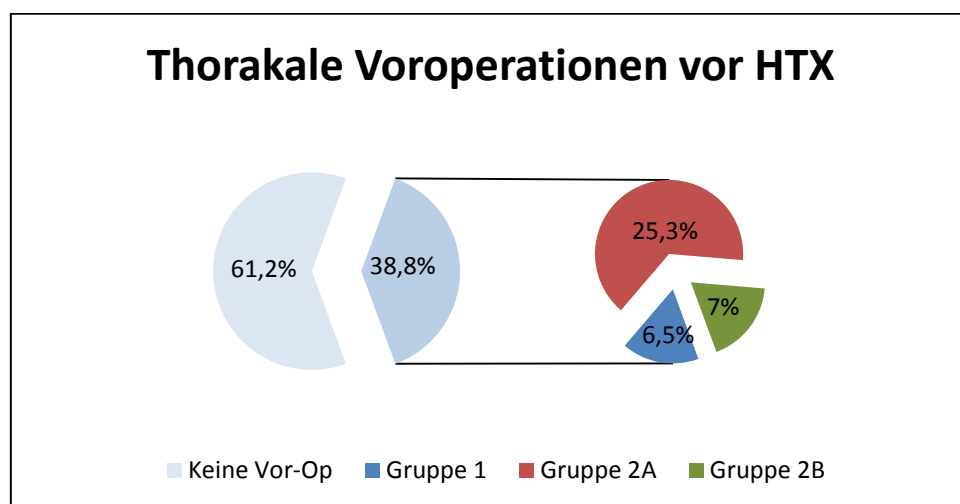
|                                  | Gesamt<br>n-214 | Gruppe1<br>n-57 | Gruppe 2A<br>n-117 | Gruppe 2B<br>n-40 | H-test<br>p-value | U1-2A –<br>test p-<br>value | U2A-2B –<br>test p-<br>value | U1-2B-test<br>p-value |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Gesamtwartezeit<br>(Medianwerte) | 104,5[1;1852]   | 15[1;620]       | 156[1;1762]        | 165[2;1852]       | 0,000             | 0,000                       | 0,917                        | 0,001                 |

**Tab. 2: Statistische Auswertung: Wartezeit im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) nach Meldung bis zur erfolgten Herztransplantation in Tagen (Medianwerte)**

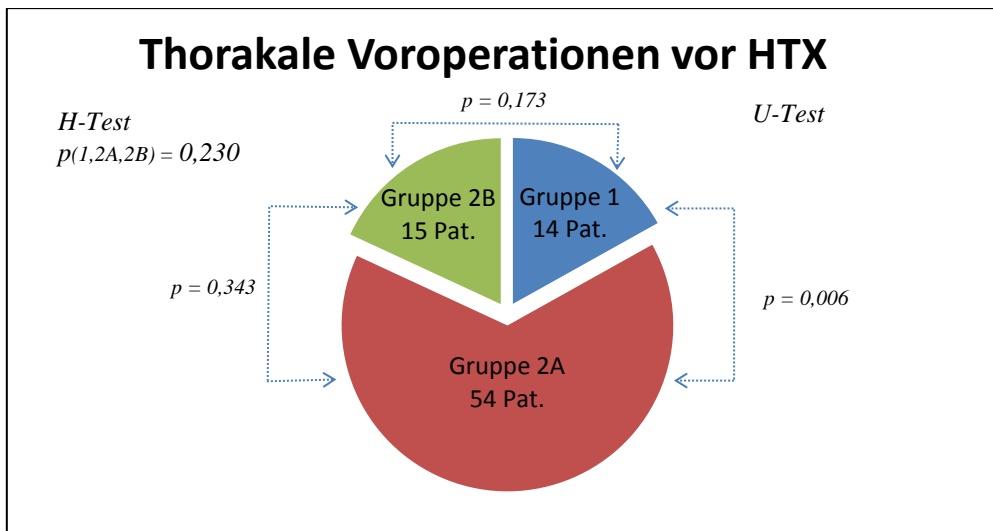
### 3.1.2 Thorakale Voroperationen

Vor der Herztransplantation hatten 83 Patienten (38,8% des Gesamtkollektives) (Abb.4a) mindestens eine thorakale Voroperation bzw. Sternotomie. In der Gruppe 1 waren 14 (24,5% der Gruppe 1) der thorakal voroperierten Patienten, während in Gruppe 2A 54 (46,2% Patienten der Gruppe 2A) und in Gruppe 2B 15 (37,5% Patienten der Gruppe 2B) der thorakal voroperierte Patienten waren (Abb. 4b).

Der Anteil den Patienten mit Zustand nach Sternotomie zeigte sich hochsignifikant höher in der Gruppe 2A (Abb. 3b) im Vergleich zu der Gruppe 1. Zwischen den Gruppen 1 und 2B und zwischen den Gruppen 2A und 2B selbst wurde kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf stattgehabte thorakale Voroperationen ausgewertet (Tab 3.)



**Abb. 4a: Prozentualer Anteils der thorakal voroperierten Patienten im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)**



**Abb. 4b: Statistische Auswertung der thorakal voroperierten Patienten differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)**

|                          | Gesamt<br>n-214 | Gruppe 1<br>n-57 | Gruppe 2A<br>n-117 | Gruppe 2B<br>n-40 | H-test<br>p-value | U1-2A –test<br>p-value | U2A-2B-<br>test p-value | U1-2B-test<br>p-value |
|--------------------------|-----------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Thorakale Vor-Op.</b> | 83(38,8%)       | 14(6,5 %)        | 54(25,3%)          | 15(7,0%)          | 0,230             | 0,006                  | 0,343                   | 0,173                 |

**Tab 3: Statistische Auswertung: Anteil der thorakal voroperierten Patienten im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) in Prozenten**

### 3.1.3 Mechanische Kreislaufunterstützung vor Herztransplantation

Insgesamt kamen im untersuchten Kollektiv 48 Patienten (22,4% des Gesamtkollektives) mit einem implantierten ventrikulärem Herzunterstützungssystem (VAD) zur Herztransplantation (Abb. 5a). Insgesamt 40 der mit einem implantierten VAD transplantierten Patienten (18,6% des Gesamtkollektives) befanden sich in der Gruppe 2A, entsprechend 34,2% der Patienten dieser Gruppe, 7 der VAD-Patienten (3,3% des Gesamtkollektives) befanden sich in der Gruppe 2B, entsprechend 17,5% der Patienten dieser Gruppe und in der Gruppe 1 war nur 1 Patient (0,46% des Gesamtkollektives) mit VAD, entsprechend 1,8% der Patienten dieser Gruppe. (Abb. 5a).

Bei 27 (12,6%) Patienten im gesamten Untersuchungskollektiv wurde eine VA-ECMO zur hämodynamischen Stabilisation im Rahmen der Wartezeit notwendig (Abb. 5b). Überwiegend befanden sich diese Patienten in der Gruppe 2A; hier waren es 22 Patienten (10,3% des Gesamtkollektives), entsprechend 18,8% der Patienten der Gruppe 2A. In der Gruppe 1 wurden 2 Patienten mit einer VA-ECMO, (0,9% des Gesamtkollektives), entsprechend 3,5% der Patienten der Gruppe 1, bis zur Herztransplantation stabilisiert und in der Gruppe 2B waren vor der Herztransplantation 3 Patienten (1,4% des Gesamtkollektives) an der ECMO, entsprechend 7,5% der Patienten dieser Gruppe (Abb. 5b).

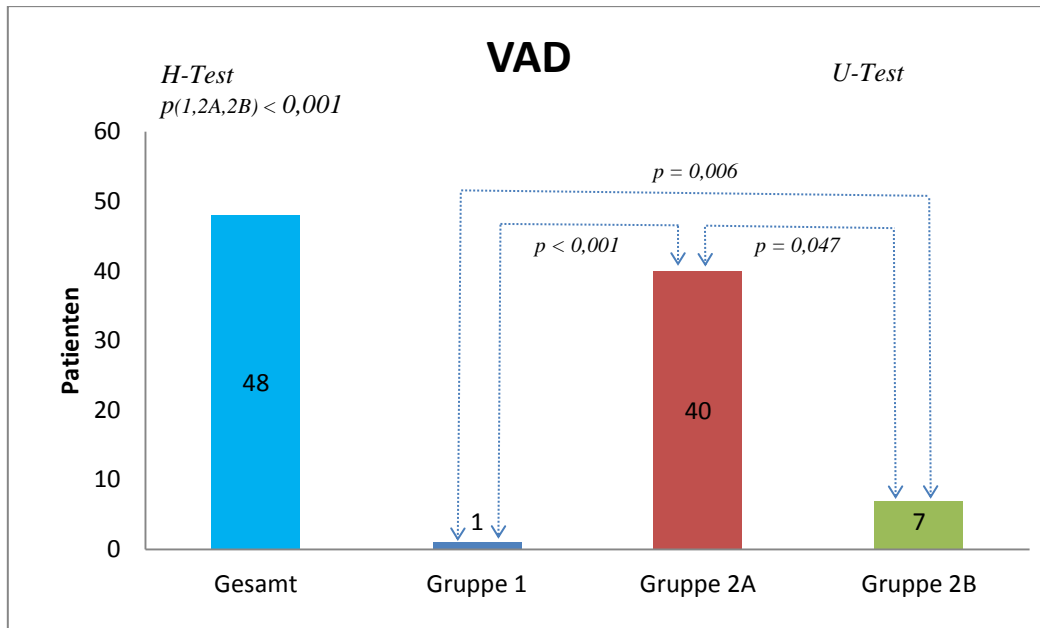
Zu den Linksherzunterstützungssystemen haben wir die Unterstützung mittels IABP mit eingeschlossen (Abb. 5c). Von allen 214 nachuntersuchten Patienten hatten 7 Patienten (3,3% des Gesamtkollektives) eine IABP-Unterstützung vor der Herztransplantation gebraucht. 6 dieser Patienten (2,8% des Gesamtkollektives) waren in der Gruppe 2A, entsprechend 5,1% der Patienten dieser Gruppe und 1 Patient war in der Gruppe 1 (0,5% des Gesamtkollektives), entsprechend 1,8% der Patienten dieser Gruppe. In der Gruppe 2B war bei keinen Patienten (0%) die Implantation einer IABP während der Wartezeit zur Herztransplantation erforderlich (Abb. 5c).

Zusammengefasst fanden sich nach der statistischen Auswertung signifikant mehr Patienten mit implantierten Linksherzunterstützungssystemen sowie mit der Notwendigkeit einer passageren Kreislaufunterstützung mittels ECMO / IABP in der Gruppe 2A (Tab. 4).

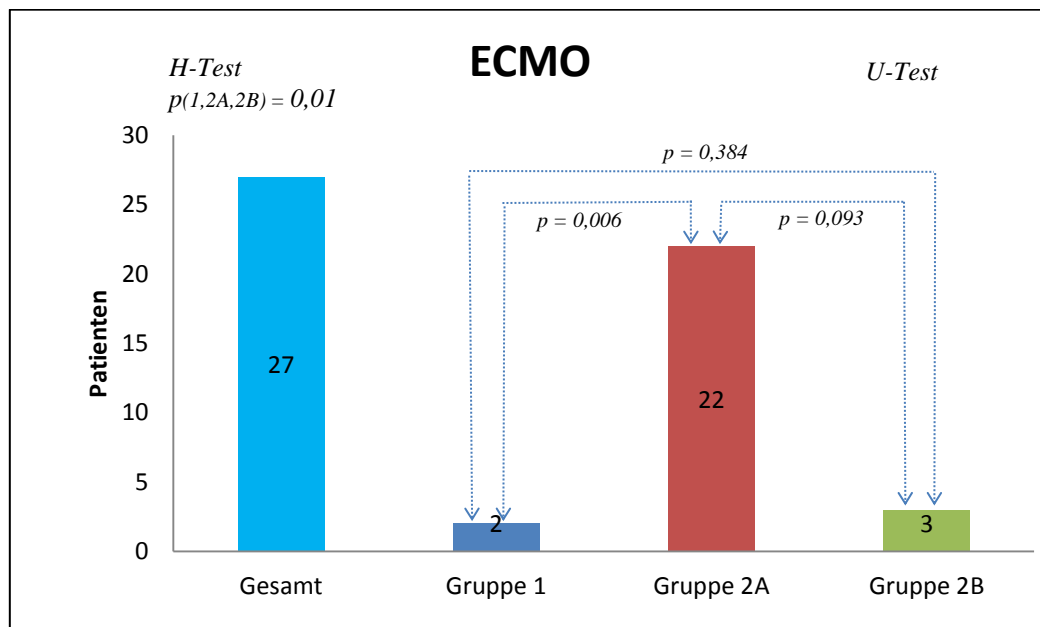
Bei Vergleich aller drei Gruppen zeigte sich ein hochsignifikant höherer Anteil von Patienten mit VAD in der Gruppe 2A als in der Gruppe 1 und der Gruppe 2B. Beim Vergleich zwischen den Gruppen 1 und 2 B zeigte sich ein auch hochsignifikant größerer Anteil an Patienten mit VAD in der Gruppe 1 als in der Gruppe 2B.

Der Anteil der Patienten mit ECMO war signifikant größer in der Gruppe 2A als in der Gruppe 1. Zwischen den Gruppen 2A und 2B sowie zwischen Gruppen 1 und 2B wurde im Hinblick auf die Notwendigkeit einer ECMO-Unterstützung vor Herztransplantation kein signifikanter Unterschied gefunden.

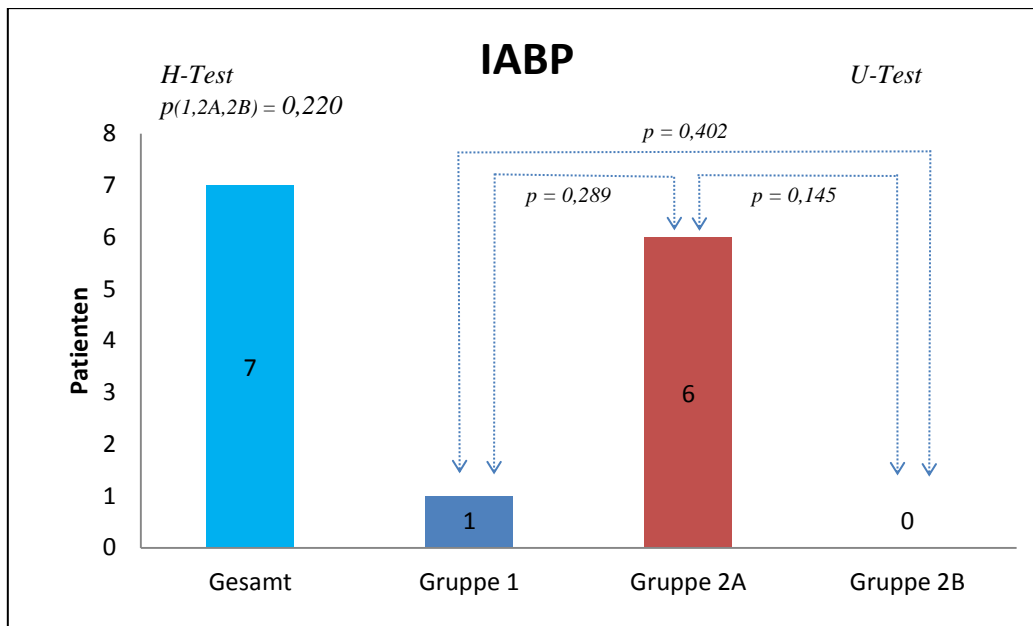
Bei den Patienten, die eine IABP im Rahmen der Wartezeit erhalten hatten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen.



**Abb. 5a:** Die Patienten mit ventrikulärem Herzunterstützungssystem (VAD) im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)



**Abb. 5b:** Die Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)



**Abb. 5c:** Die Patienten mit intraaortaler Ballonpumpe (IABP) im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

|      | Gesamt<br>n-214 | Gruppe1<br>n-57 | Gruppe 2A<br>n-117 | Gruppe 2B<br>n-40 | H-test<br>p-value | U1-2A –test<br>p-value | U2A-2B –<br>test p-value | U1-2B-test<br>p-value |
|------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|
| VAD  | 48(22,4%)       | 1(1,8%)         | 40(34,2%)          | 7(17,5%)          | 0,000             | 0,000                  | 0,047                    | 0,006                 |
| ECMO | 27(12,6%)       | 2(3,5%)         | 22(18,8%)          | 3(7,5%)           | 0,010             | 0,006                  | 0,093                    | 0,384                 |
| IABP | 7(3,3%)         | 1(1,8%)         | 6(5,1%)            | 0(0%)             | 0,220             | 0,289                  | 0,145                    | 0,402                 |

**Tab. 4:** Statistische Auswertung: Verteilung der Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung vor Herztransplantation (IABP, ECMO, VAD) im gesamten Kollektiv sowie in den Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

### 3.1.4 Aufenthalt auf einer Intensivstation, Notwendigkeit einer medikamentösen Kreislaufunterstützung und reanimationspflichtige Zustände vor Herztransplantation

Bis zum Zeitpunkt der Herztransplantation warteten insgesamt 141 Patienten (65,9% des gesamten Patientenkollektivs) auf einer Intensivstation (Abb. 6a, 6b). Hiervon erhielten 128 Patienten (59,9%) eine medikamentöse Kreislaufunterstützung mit vasoaktiven Substanzen wie Katecholaminen (Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin) und/oder Phosphodiesterase-3-

Inhibitoren (Milrinon, Enoximon) (Abb. 7a, 7b). Insgesamt 41 der Patienten (19,2%) wurden während der Wartezeit auf das Transplantat mindestens einmalig reanimationspflichtig (Abb. 8a, 8b).

In der Gruppe 1 wurden 11 Patienten (5,1% des Gesamtkollektives bzw. 19,3% der Patienten der Gruppe 1) auf der Intensivstation behandelt (Abb.6b) und davon erhielt 6 Patienten (2,8% des Gesamtkollektives bzw. 10,5% der Patienten der Gruppe 1) eine Unterstützung mittels Katecholaminen und/oder Phosphodiesterasehemmern (Abb.7b). Reanimationspflichtig wurden 9 Patienten (4,2% des Gesamtkollektives bzw. 15,8% der Patienten der Gruppe 1) (Abb. 8b).

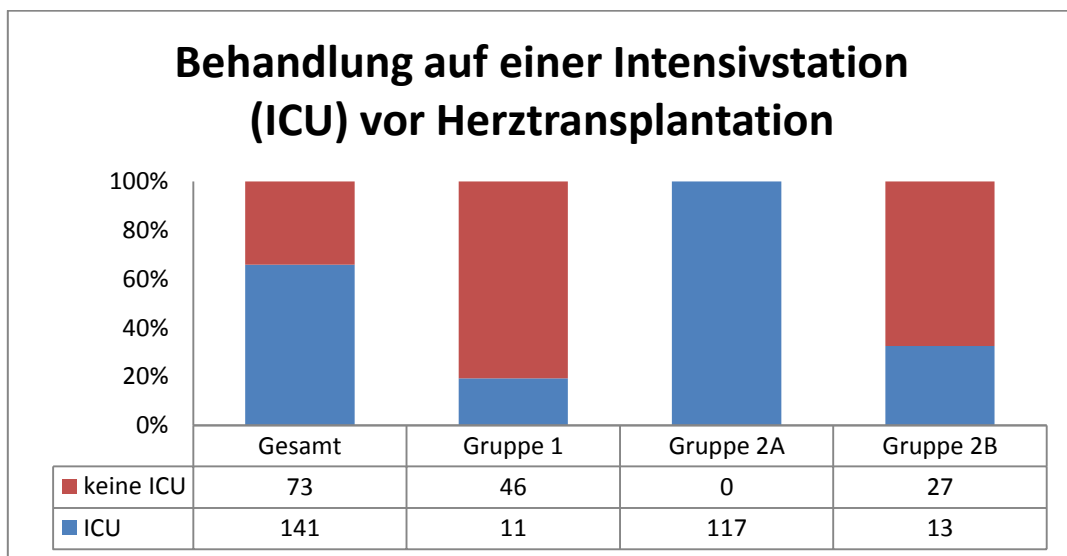
In der Gruppe 2A haben 117 Patienten (54,7% des gesamten Patientenkollektivs, bzw. 100% der Patienten der Gruppe 2A) die Wartezeit bis zur Herztransplantation auf der Intensivstation verbracht (Abb.6b). Insgesamt 109 Patienten (51,0% des gesamten Patientenkollektivs bzw. 93,2% der Patienten der Gruppe 2A) erhielten eine Kreislaufunterstützung mittels Katecholaminen und/oder Phosphodiesterasehemmern (Abb.7b). Reanimationspflichtig während der Wartezeit auf das Spenderorgan wurden 26 Patienten (12,5% des Gesamtkollektivs bzw. 22,2% der Patienten der Gruppe 2A) (Abb. 8b).

In der Gruppe 2B befanden sich 13 Patienten (6,1% des gesamten Patientenkollektivs, bzw. 32,5% der Patienten der Gruppe 2B) während ihrer Wartezeit zur Herztransplantation auf der Intensivstation (Abb.6b). Alle 13 Patienten bekamen Katecholamine oder Phosphodiesterasehemmer (Abb.7b) und 6 Patienten (2,8% des Gesamtkollektivs bzw. 15% der Patienten der Gruppe 2B) wurden während der Wartezeit zumindest einmalig reanimationspflichtig (Abb. 8b).

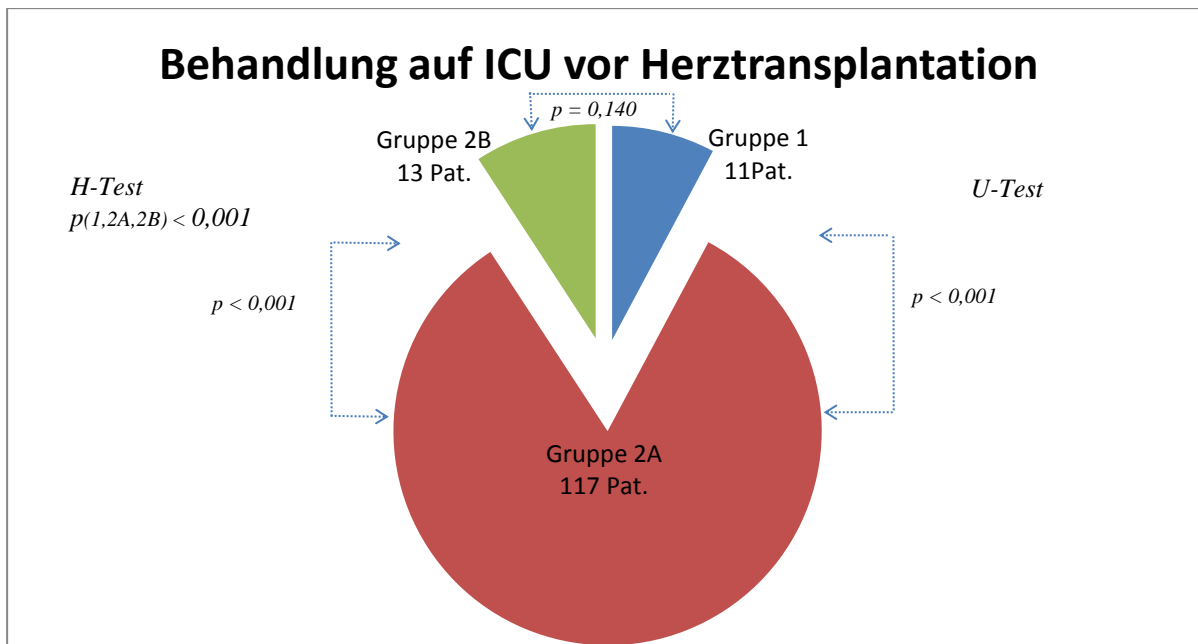
Nach der statistischen Auswertung (Tab.5.0) zeigten sich in der Gruppe 2A ein hoch signifikant größerer Anteil an Patienten, die sich im Rahmen der Wartezeit auf einer Intensivstation befanden sowie die eine Kreislaufunterstützung durch Katecholamine bzw. Phosphodiesterasehemmer erhalten hatten. Bei Vergleich zwischen den Gruppen 1 und 2A

sowie den Gruppen 2A und 2B im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Behandlung auf einer Intensivstation respektive der Applikation kreislaufunterstützender Medikamente während der Wartezeit auf die Herztransplantation zeigte sich ein hoch signifikant größerer Anteil an Patienten in der Gruppe 2A. Bei Vergleich zwischen Gruppen 1 und 2B zeigte sich in der Gruppe 2B nur ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die eine medikamentöse Kreislaufunterstützung erhielten. Der Anteil der Patienten, die während der Wartezeit kontinuierlich auf einer Intensivstation behandelt wurden, unterschied sich zwischen den Gruppen 1 und 2B statistisch nicht signifikant.

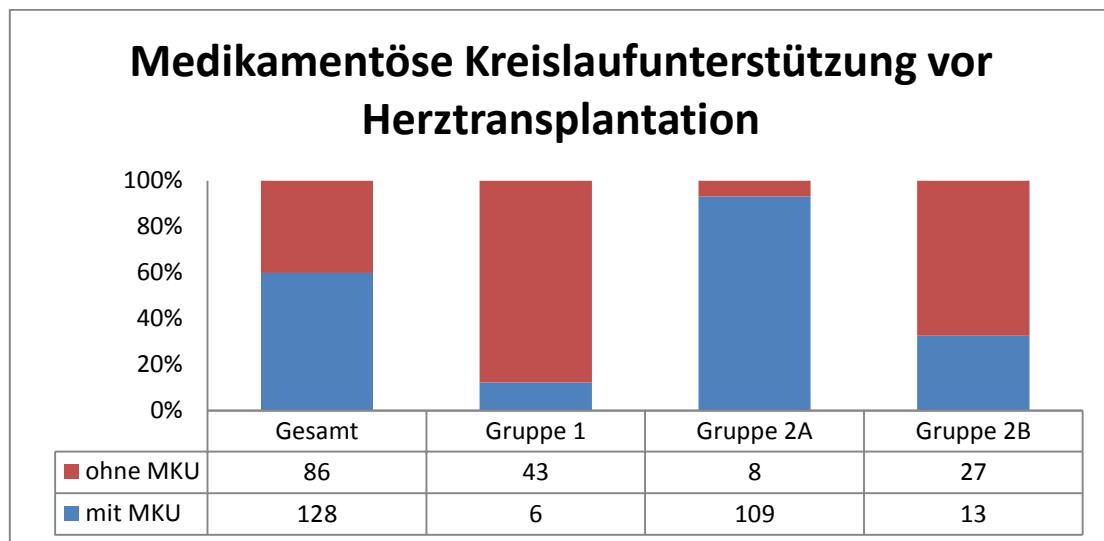
Bei Auswertung im Hinblick auf eine Reanimationspflichtigkeit während der Wartezeit zur Herztransplantation zeigte sich kein statistischer signifikanter Unterschied zwischen allen drei Gruppen.



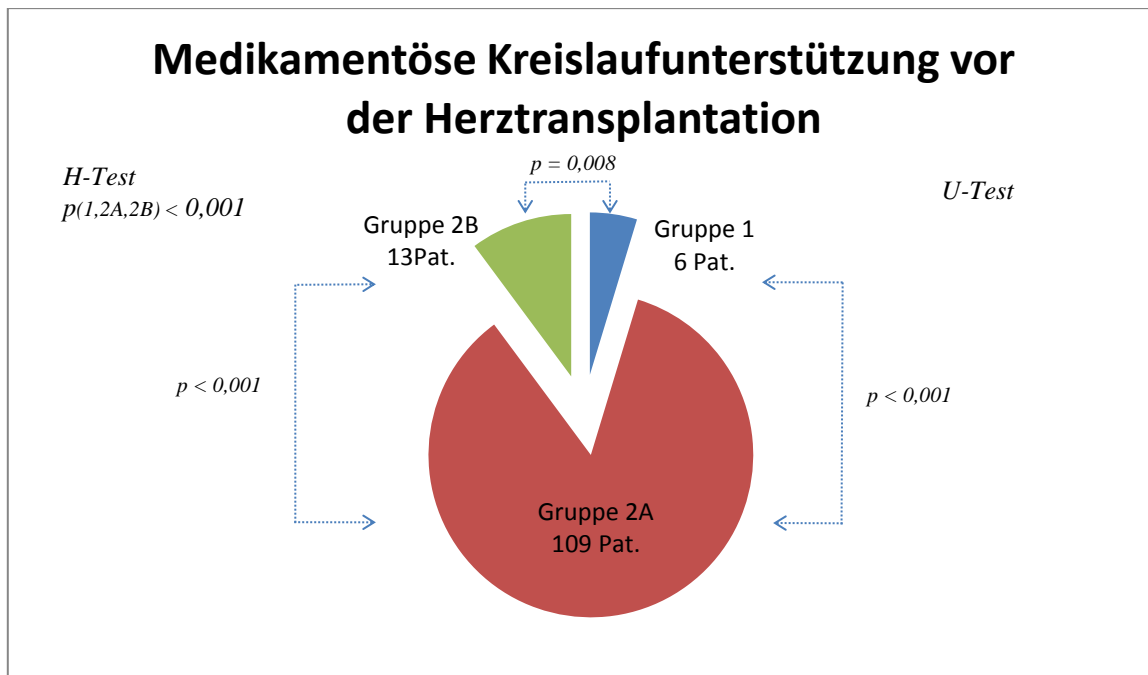
**Abb. 6a: Aufenthalt auf einer Intensivstation (ICU) im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) nach Meldung bis zur erfolgten Herztransplantation.**



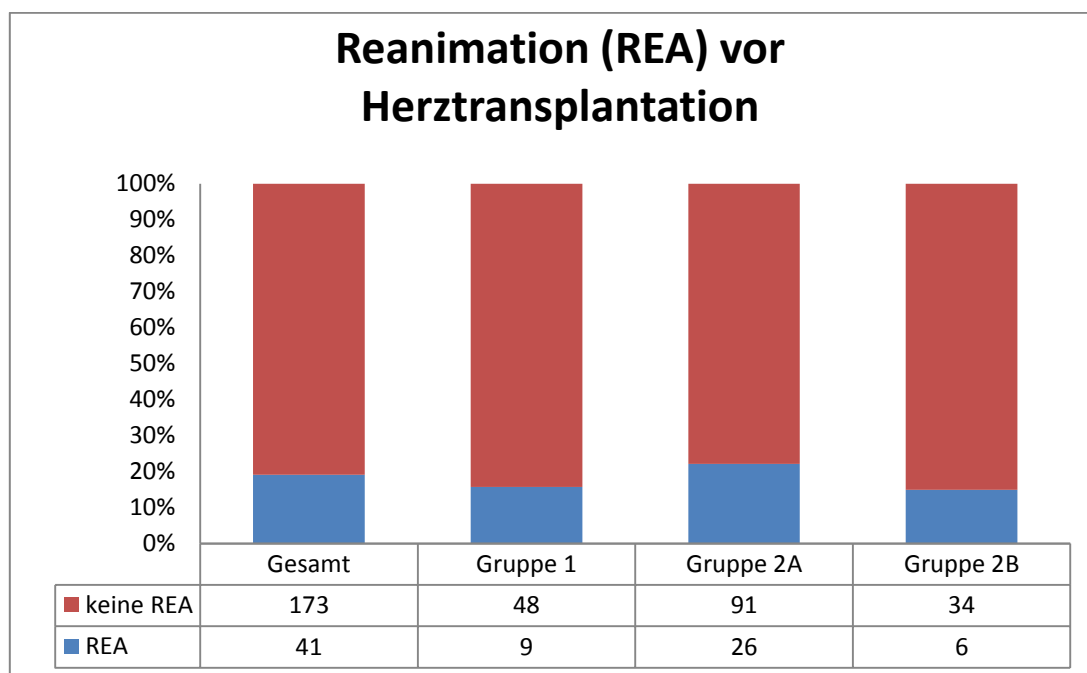
**Abb. 6b:** Statistische Auswertung des Aufenthaltes auf einer Intensivstation (ICU) vor Herztransplantation differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)



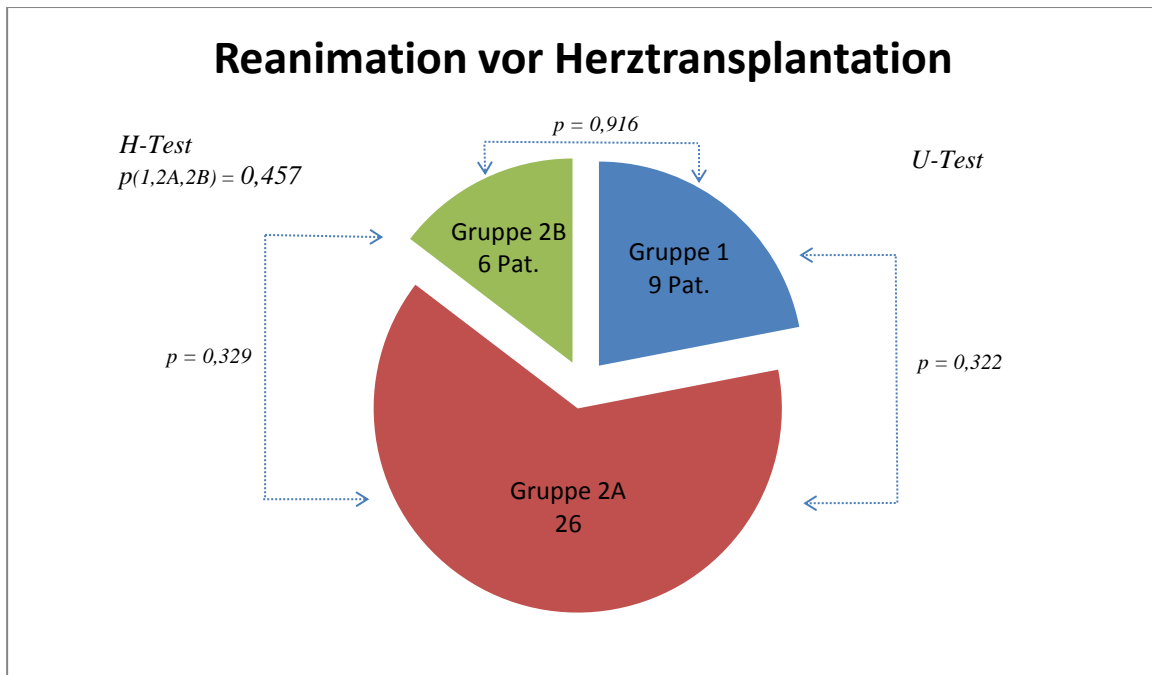
**Abb. 7a:** Verteilung der Patienten mit medikamentöser Kreislaufunterstützung (MKU) mittels Katecholaminen (Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin) und / oder Phosphodiesterase-3-Inhibitoren (Milrinon, Enoximon) im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) nach Meldung bis zur erfolgten Herztransplantation



**Abb.7b:** Statistische Auswertung der Patienten mit medikamentöser Kreislaufunterstützung vor Herztransplantation differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)



**Abb.8a:** Verteilung der Patienten im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B), die während der Wartezeit auf die Herztransplantation reanimationspflichtig wurden



**Abb. 8b:** Statistische Auswertung der Patienten mit Reanimation vor Herztransplantation differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

|   | Gesamt<br>n-214 | Gruppe1<br>n-57 | Gruppe 2A<br>n-117 | Gruppe<br>2B<br>n-40 | H-test<br>p-value | U1-2A –<br>test p-<br>value | U2A-2B<br>–test p-<br>value | U1-2B-<br>test p-<br>value |
|---|-----------------|-----------------|--------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Intensivstation</b>                          | 141(65,9%)      | 11(19,3%)       | 117(100%)          | 13(32,5%)            | 0,000             | 0,000                       | 0,000                       | 0,140                      |
| <b>Medikamentöse<br/>Kreislaufunterstützung</b> | 128(59,8%)      | 6(10,5%)        | 109(93,2%)         | 13(32,5%)            | 0,000             | 0,000                       | 0,000                       | 0,008                      |
| <b>Reanimation</b>                              | 41(19,2%)       | 9(15,79%)       | 26(22,2%)          | 6(15%)               | 0,457             | 0,322                       | 0,329                       | 0,916                      |

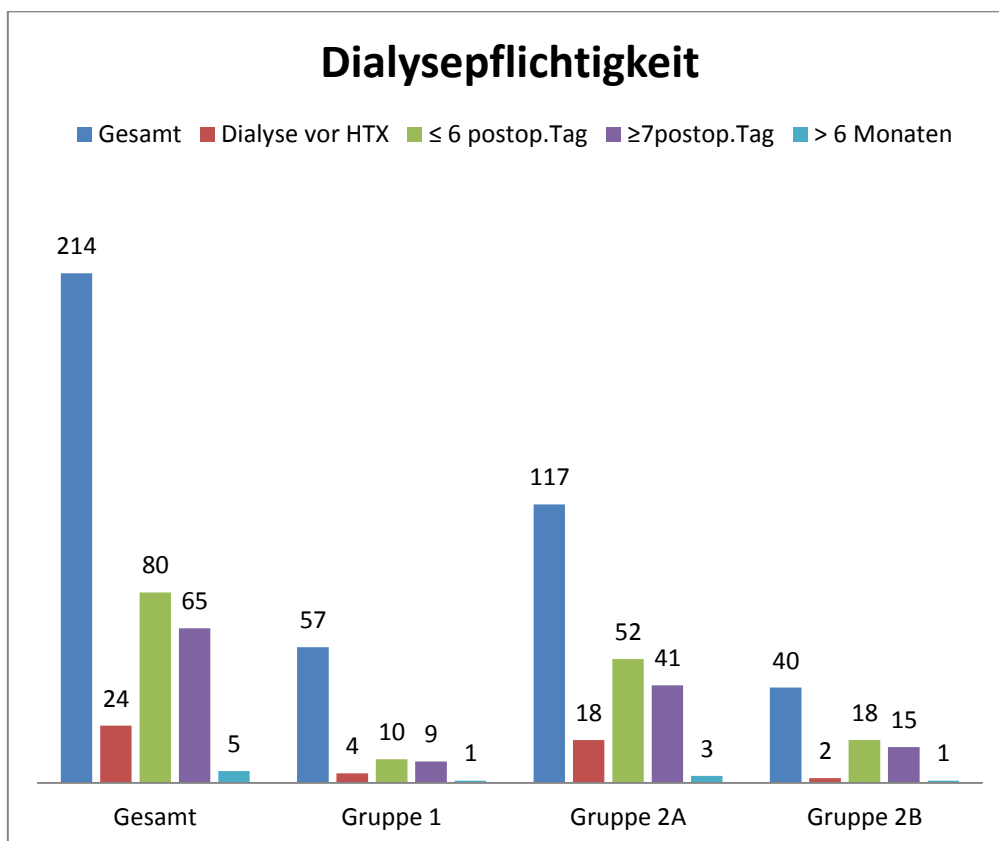
**Tab. 5:** Statistische Auswertung: Aufenthalt auf einer Intensivstation, Notwendigkeit einer medikamentösen Kreislaufunterstützung und Reanimation vor Herztransplantation im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

### 3.1.5 Nierenersatzverfahren vor Herztransplantation

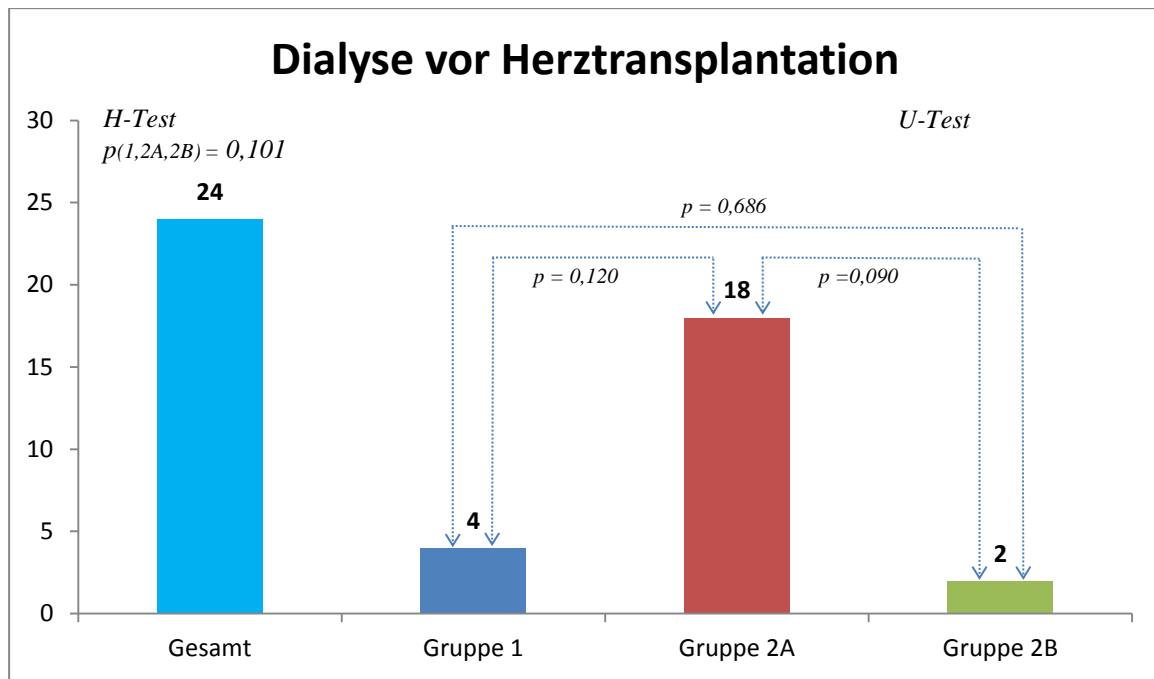
24 Patienten (11,2% des gesamten Patientenkollektives) waren zum Zeitpunkt der Herztransplantation dialysepflichtig. (Abb. 9a, 9b.) Davon befanden sich 4 Patienten (1,9%

des Gesamtkollektives) in der Gruppe 1. Dies entspricht 7,0% der Patienten in der Gruppe 1. In der Gruppe 2A waren 18 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz vor Herztransplantation, entsprechend 8,4% des Gesamtkollektives resp. 15,4% der Patienten dieser Gruppe. In der Gruppe 2B bestand nur bei 2 Patienten mit der Notwendigkeit einer Dialysebehandlung während der Wartezeit zur Herztransplantation, entsprechend 0,9% des Gesamtkollektives bzw. 5,0% der Patienten dieser Gruppe.

Die statistische Auswertung der Anteile an Patienten mit der Notwendigkeit einer Hämodialyse vor Herztransplantation ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen (Tab.6).



**Abb. 9a: Verteilung der Patienten mit Dialysepflichtigkeit (vor Herztransplantation, bis 6 Tage nach Herztransplantation, mehr als 7 Tage nach Herztransplantation, mehr als 6 Monate nach Herztransplantation) im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)**



**Abb. 9b:** Verteilung der Patienten mit Dialysepflichtigkeit vor Herztransplantation im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

|                              | Gesamt<br>n-214 | Gruppe1<br>n-57 | Gruppe 2A<br>n-117 | Gruppe 2B<br>n-40 | H-test<br>p-value | U1-2A –test<br>p-value | U2A-2B –<br>test p-value | U1-2B-test<br>p-value |
|------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Dialyse prä-OP               | 24(11,2%)       | 4(7%)           | 18(15,4%)          | 2(5%)             | 0,101             | 0,120                  | 0,090                    | 0,686                 |
| Dialyse ≤6<br>post-OP<br>Tag | 80(37,4%)       | 10(17,5%)       | 52(44,4%)          | 18(45%)           | 0,001             | 0,001                  | 0,951                    | 0,003                 |
| Dialyse ≥7<br>post-OP<br>Tag | 65(30,4%)       | 9(15,8%)        | 41(35%)            | 15(37,5%)         | 0,020             | 0,009                  | 0,780                    | 0,015                 |

**Tab. 6:** Statistische Auswertung: Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens prä- und postoperativ im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

## **3.2 Postoperativer Status**

### **3.2.1 Nierenersatzverfahren vor dem 6. postoperativen Tag und nach dem 7. postoperativen Tag nach Herztransplantation**

Es wurde innerhalb der 3 Untersuchungsgruppen die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens im Verlauf nach erfolgter Herztransplantation innerhalb der ersten 6 Tage postoperativ sowie ggf. das Fortdauern einer Nierenersatztherapie über den 7. postoperativen Tag hinaus analysiert (Abb. 9a).

Bei 80 Patienten, entsprechend 37,4% des gesamten Untersuchungskollektives, war nach erfolgter Herztransplantation eine Hämodialyse innerhalb der ersten 6 postoperativen Tage erforderlich. (Abb. 9c) Über mehr als 7 Tage postoperativ wurden 65 Patienten, entsprechend 30,4% des gesamten Untersuchungskollektivs, dialysiert. (Abb. 9d) Von diesen länger als 7 Tage postoperativ dialysierten 65 Patienten waren 24 Patienten (36,9%) bereits während der Wartezeit zur Herztransplantation dialysepflichtig gewesen (Abb. 9b).

In der Gruppe 1 waren 10 Patienten (4,7% des Gesamtkollektives resp. oder 17,5% der Patienten dieser Gruppe) innerhalb der ersten 6 postoperativen Tage dialysepflichtig. (Abb. 9c). Nach dem 7. postoperativen Tag wurden 9 Patienten (4,2% des Gesamtkollektives resp. 15,8% der Patienten der Gruppe 1 noch dialysiert. (Abb.9d). 4 von diesen 9 Patienten (44,4%) waren bereits während der Wartezeit zur Herztransplantation dialysepflichtig. Dies entspricht 7,0% der Patienten der Gruppe 1 (Abb. 9b).

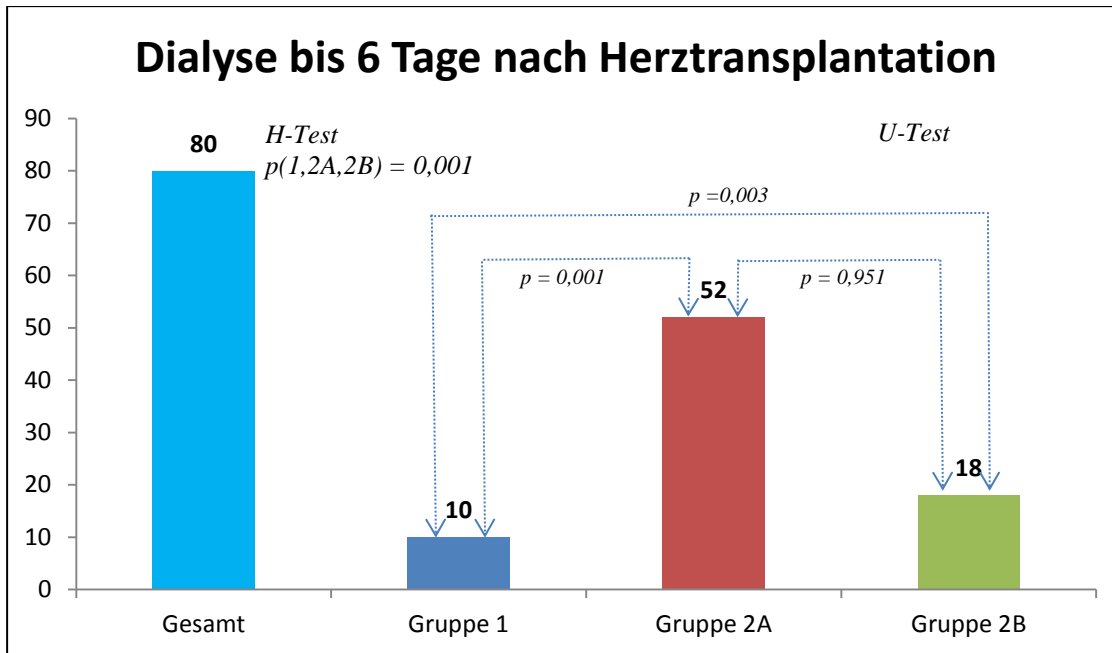
In der Gruppe 2A war eine Dialyse nach der Herztransplantation bis zum 6. postoperativen Tag bei 52 Patienten (24,3% des gesamten Kollektivs resp. 44,4% der Patienten der Gruppe 2A) notwendig. (Abb. 9c). Mehr als 7. Tage postoperativ wurden 41 Patienten (19,2% des Gesamtkollektivs bzw. 35,0% Patienten der Gruppe 2A) dialysiert. (Abb.9d). Hiervon waren bereits 18 von 41 Patienten (43,9%), entsprechend 15,4% von der Gruppe 2A bereits präoperativ während der Wartezeit auf das Transplantat dialysepflichtig (Abb. 9b).

In der Gruppe 2B waren 18 Patienten (8,4% des gesamten Kollektivs resp. 45,0% der Patienten der Gruppe 2B) nach erfolgter Herztransplantation innerhalb der ersten 6 postoperativen Tage dialysepflichtig. (Abb. 9c). Nach dem 7. Tag postoperativ hatten 15 Patienten (7% des Gesamtkollektivs, resp. oder 37,5% der Patienten der Gruppe 2B) noch eine Dialysenotwendigkeit. (Abb.9d). Hiervon waren 2 von 15 Patienten (13,3%)

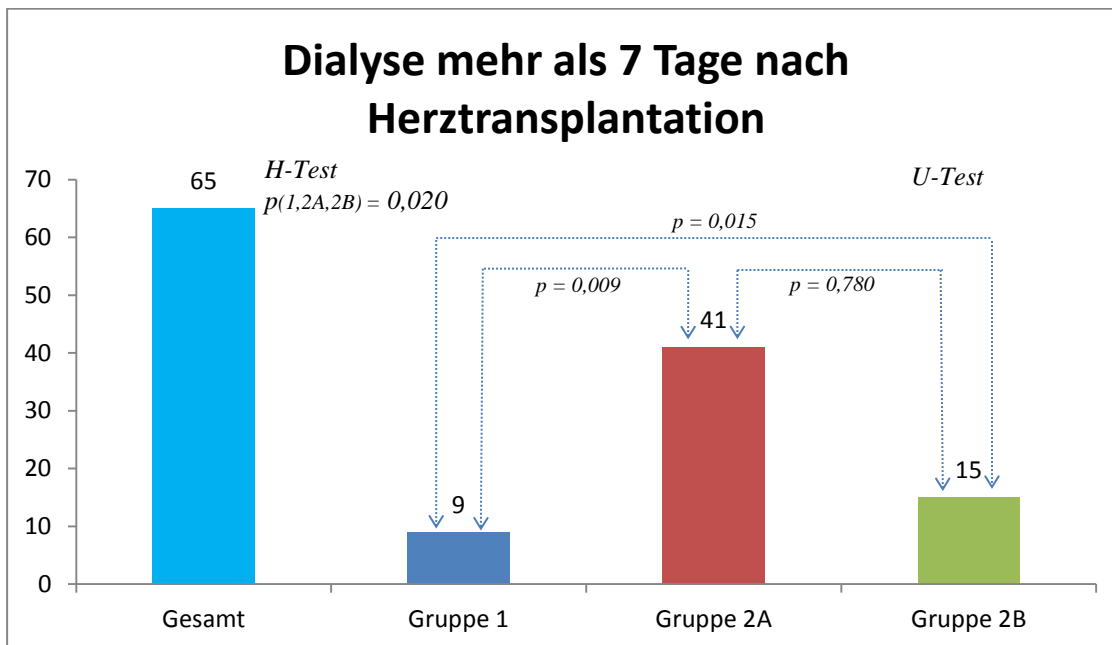
entsprechend 5,0% der Patienten der Gruppe 2B bereits während der Wartezeit zur Herztransplantation dialysiert worden. (Abb. 9b).

Die statistische Auswertung der Verwendung von Nierenersatzverfahren nach Herztransplantation zwischen den untersuchten Patientengruppen ergab hochsignifikante Unterschiede bei den bis zum 6. postoperativen Tag hämofiltrierten Patienten und auch signifikante Unterschiede bei den noch über den 7. postoperativen Tag weiter dialysepflichtigen Patienten. Es wurden hochsignifikant mehr Patienten der Gruppe 2A als der Gruppe 1 innerhalb der ersten 6 postoperativen Tage wie auch über den seit 7. postoperativen Tag hinaus dialysiert ( $p = 0,003$ ). Auch wurden in der Gruppe 2B im Vergleich zur Gruppe 1 hochsignifikant mehr Patienten innerhalb der ersten 6 postoperativen Tage wie auch über den 7. postoperativen Tag hinaus dialysiert. Zwischen den Gruppen 2A und 2B wurden keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der dialysepflichtigen Patienten weder innerhalb der ersten 6 postoperativen Tage noch für die Notwendigkeit einer Hämodialyse über den 7. postoperativen Tag hinaus festgestellt (Tab. 6).

In ein halben Jahr nach der Herztransplantation waren noch 5 Patienten (2,3% des Gesamtkollektivs) dialysepflichtig. Diese verteilten sich mit 1 Patient (0,47% des Gesamtkollektivs) auf die Gruppe 1, entsprechend 1,8% der Patienten der Gruppe 1, mit 3 Patienten (1,4% des Gesamtkollektivs) auf die Gruppe 2A, entsprechend 2,6% der Patienten der Gruppe 2A und mit wiederum 1 Patient (0,5% des Gesamtkollektivs) auf die Gruppe 2B, entsprechend 2,5% der Patienten der Gruppe 2B. Die statistische Auswertung zeigte sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen im Hinblick auf eine 6 Monate nach Herztransplantation noch bestehende Dialysepflichtigkeit (Abb. 9a).



**Abb.9c:** Verteilung der Patienten mit Dialysepflichtigkeit bis 6 Tage nach Herztransplantation im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

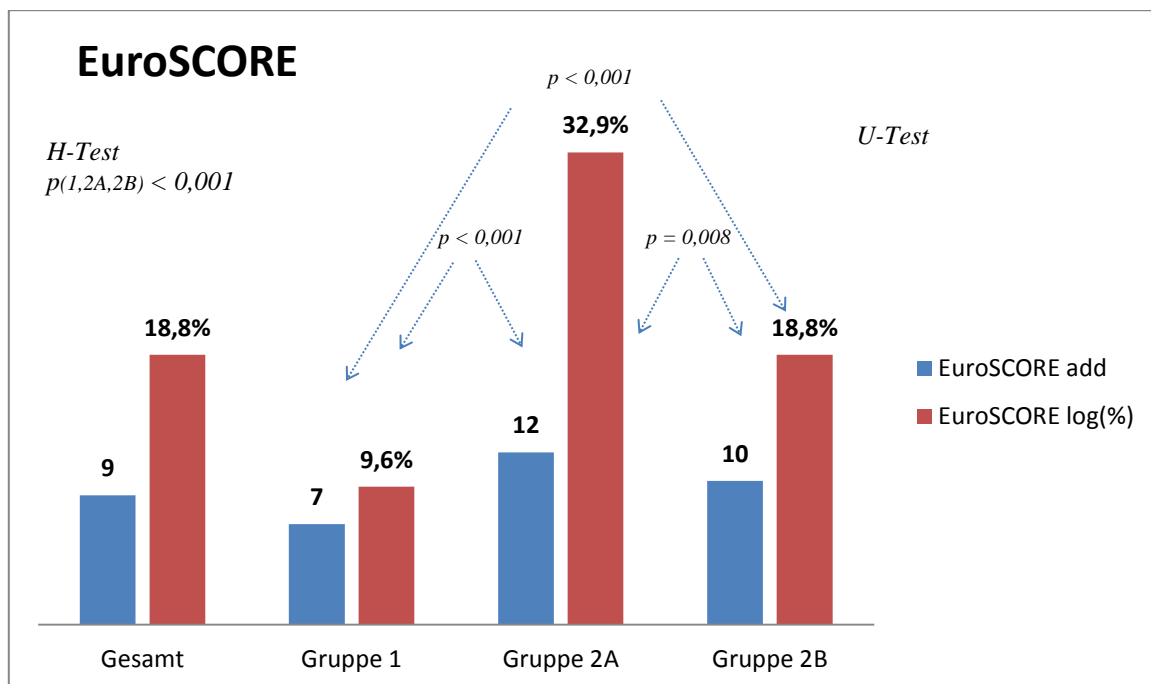


**Abb. 9d:** Verteilung der Patienten mit Dialysepflichtigkeit mehr als 7 Tage nach Herztransplantation im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

### 3.2.2 EuroSCORE

Für alle Patienten wurde an Hand des EuroSCORE die Wahrscheinlichkeit des Versterbens im postoperativen Verlauf bestimmt (Abb. 10). Hier zeigte sich im gesamten Patientenkollektiv ein Euro-Score im Median additiv/logistisch mit 9[6;16] / 18,8% [2,8%; 65%]. Der kleinste Wert war 6/2,8% und der größte 16/65%. In der Gruppe 1 wurde der EuroSCORE im Median mit 7[3;14] / 9,6% [2,8%;46%] bestimmt. Der kleinste Wert war 3/2,8% und der größte Wert 14/46%. In der Gruppe 2A wurde der EuroSCORE im Median mit 12[6;16] / 32,9% [7,8%;65%] berechnet. Der kleinste Wert betrug 6/7,8% und der größte 16/65%. In der Gruppe 2B berechnete sich der Euroscore im Median auf 10[6;15] / 18,8% [7,8%;58,9%]. Der kleinste Wert betrug 6/7,8% und der größte 15/58,9%.

Nach der statistischer Auswertung zeigte sich ein im Median hochsignifikant höherer EuroSCORE in der Gruppe 2A gegenüber den Gruppen 2B und 1. Im Vergleich zwischen den Gruppen 1 und 2B war der EuroSCORE hochsignifikant größer in der Gruppe 2B (Tab. 7).



**Abb. 10: EuroSCORE im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) (Medianwerte)**

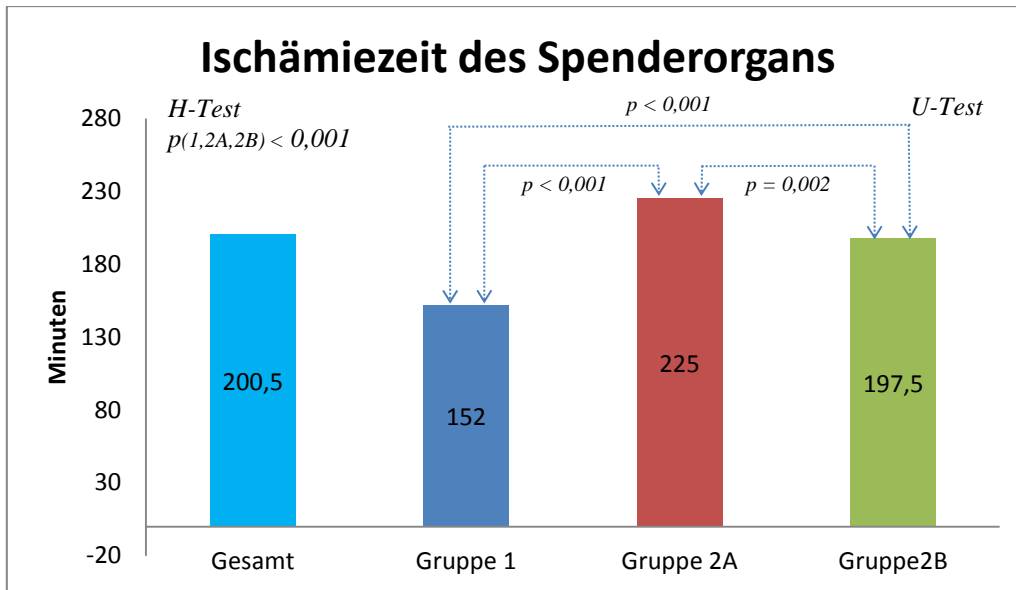
|                               | Gesamt<br>n-214 | Gruppe1<br>n-57 | Gruppe 2A<br>n-117 | Gruppe 2B<br>n-40 | H-test<br>p-value | U1-2A<br>-test p-<br>value | U2A-<br>2B -test<br>p-value | U1-2B-<br>test p-<br>value |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <b>EuroSCORE<br/>additiv</b>  | 9[6;16]         | 7[3;14]         | 12[6;16]           | 10[6;15]          | 0,000             | 0,000                      | 0,006                       | 0,000                      |
| <b>EuroSCORE<br/>logist %</b> | 18,8[2,8;65]    | 9,6[2,8;46]     | 32,9[7,8;65]       | 18,8[7,8;58,9]    | 0,000             | 0,000                      | 0,008                       | 0,000                      |

**Tab 7: Statistische Auswertung: EuroSCORE im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) (Medianwerte)**

### 3.2.3 Ischämiezeit des Spenderorgans

Es wurde die Ischämiezeit des Spenderorgans (Abb.11) für alle 214 Patienten erhoben und analysiert. Hierbei zeigte sich, dass die Ischämiezeit im gesamten Patientenkollektiv im Median bei 200,5 [71;325] Minuten lag. Der kleinste Wert lag bei 71 Minuten und der größte Wert bei 325 Minuten. Es ergab sich in der Gruppe 1 eine Ischämiezeit von 152 [71;258] Minuten im Median. In der Gruppe 2A betrug die Ischämiezeit im Median mit 225 [101;325] Minuten. In der Gruppe 2B ergab sich ein Medianwert der Ischämiezeit von 197,5 [82;316] Minuten.

Nach statistischer Auswertung im Vergleich zwischen allen drei Gruppen zeigte sich bei den Patienten in der Gruppe 2A eine hochsignifikant längere Ischämiezeit. Beim paarweisen Vergleich zwischen den Gruppen zeigte sich, dass die Ischämiezeit im Median in der Gruppe 2A signifikant länger als in der Gruppe 1 und 2B ist. Beim Vergleich der Ischämiezeit im Median zwischen der Gruppe 2B und Gruppe 1 zeigte sich die Ischämiezeit signifikant länger in der Gruppe 2B. (Tab. 8).



**Abb. 11:** Ischämiezeit des Spenderorgans im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) in Minuten (Medianwerte)

|              | Gesamt<br>n-214 | Gruppe1<br>n-57 | Gruppe 2A<br>n-117 | Gruppe 2B<br>n-40 | H-test<br>p-value | U1-2A –<br>test p-<br>value | U2A-2B –<br>test p-<br>value | U1-2B-test<br>p-value |
|--------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Ischämiezeit | 200,5[71;325]   | 152[71;258]     | 225[101;325]       | 197,5[82;316]     | 0,000             | 0,000                       | 0,002                        | 0,000                 |

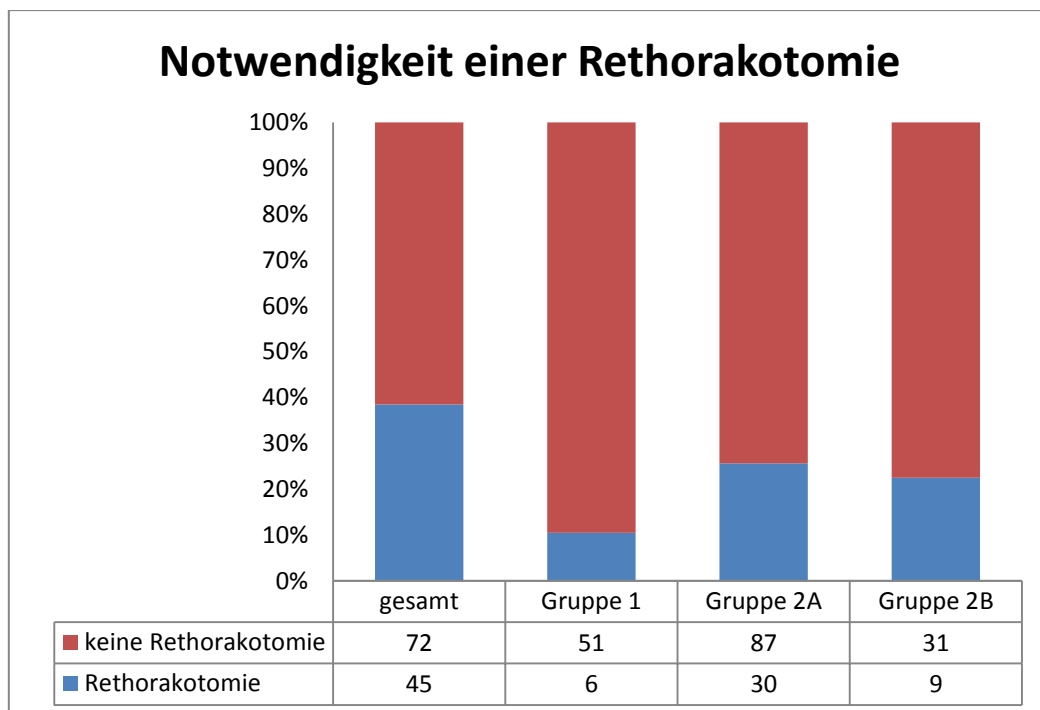
**Tab. 8:** Statistische Auswertung: Ischämiezeit des Spenderorgans im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) in Minuten (Medianwerte)

### 3.2.4 Notwendigkeit einer Rethorakotomie

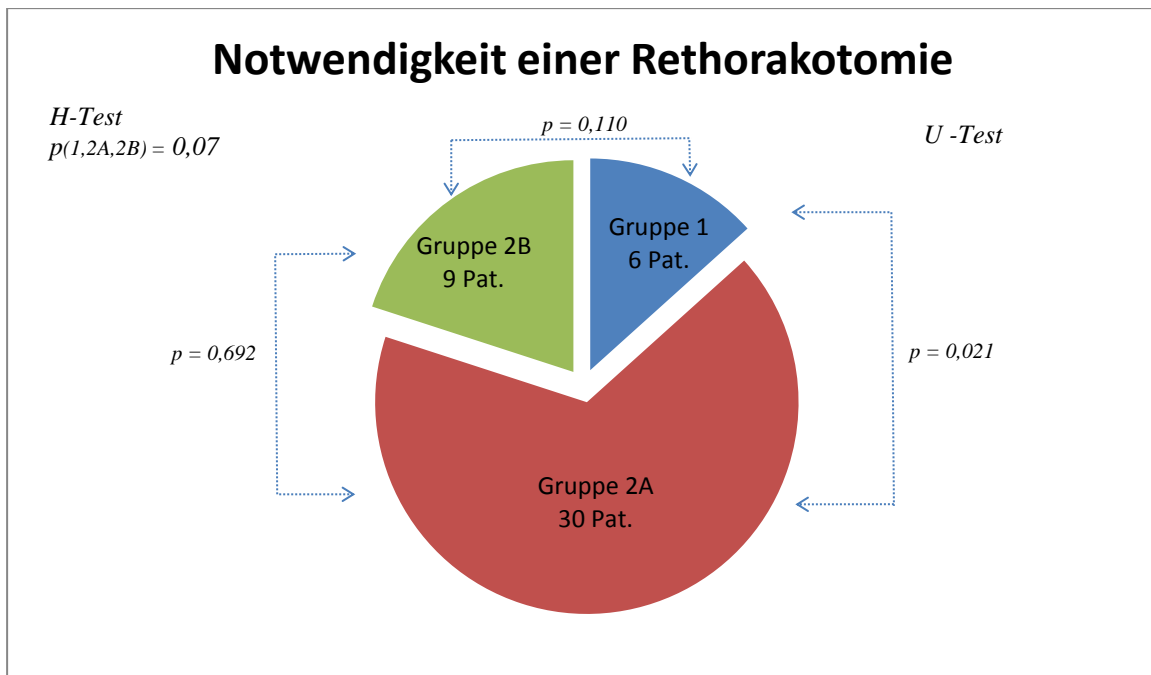
Als postoperative Komplikationen evaluierten wir die Zustände, die bis zur operativen Revision / Rethorakotomie führten (Abb. 12a). Hierbei waren vom gesamten Patientenkollektiv 45 (21%) Patienten mit re-operationsbedürftigen Komplikationen betroffen. In der Gruppe 1 waren 6 Patienten (2,8% des Gesamtkollektives bzw. 10,5% der Patienten der Gruppe 1), in der Gruppe 2A waren 30 Patienten (14% des Gesamtkollektives

resp. oder 25,6% der Patienten der Gruppe 2A) und in der Gruppe 2B war 9 Patienten (4,2% des Gesamtkollektives resp. oder 22,5% der Patienten der Gruppe 2B betroffen. (Abb. 12b).

Statistisch relevante Unterschiede wurden beim Vergleich der einzelnen untersuchten Patientengruppen im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit der Notwendigkeit einer Rethorakotomie trotz Tendenzen zu einem signifikanten Niveau mit einem p-Wert von = 0,07, nicht bestimmt. Beim paarweisen Vergleich mittels U-Test wurden nur in der Gruppe 2A signifikant mehr Patienten mit der Notwendigkeit einer Rethorakotomie als in der Gruppe 1 detektiert (Tab .9).



**Abb. 12a: Anteile an Patienten mit Notwendigkeit einer Rethorakotomie nach Herztransplantation im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)**



**Abb. 12b:** Statistische Auswertung der Patienten mit der Notwendigkeit einer Rethorakotomie nach Herztransplantation differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

|                     | Gesamt<br>n-214 | Gruppe1<br>n-57 | Gruppe 2A<br>n-117 | Gruppe 2B<br>n-40 | H-test<br>p-value | U1-2A –<br>test p-value | U2A-2B –<br>test p-value | U1-2B-test<br>p-value |
|---------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Re-<br>Thorakotomie | 45(21%)         | 6(10,5%)        | 30(25,6%)          | 9(22,5%)          | 0,070             | 0,021                   | 0,692                    | 0,110                 |

**Tab 9:** Statistische Auswertung: Anteile an Patienten mit der Notwendigkeit einer Rethorakotomie nach Herztransplantation im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

### 3.2.5 Krankenhausaufenthalt

Das untersuchte Gesamtpatientenkollektiv verbrachte im Median 28 [1;178] Tage im Krankenhaus. (Abb. 13a). Der Medianwert für den Aufenthalt auf der Intensivstation lag bei 7 [1;105] Tagen. (Abb. 13b). Der Median des Aufenthaltes auf der Intermediate-Care (Überwachungsstation) lag bei 8[0;112] Tagen. (Abb. 13c). Auf der Normalstation waren

nicht alle Patienten. Der Medianwert des Behandlungsdauer auf der Normalstation lag bei 5 [0;95] Tagen (Abb. 13d).

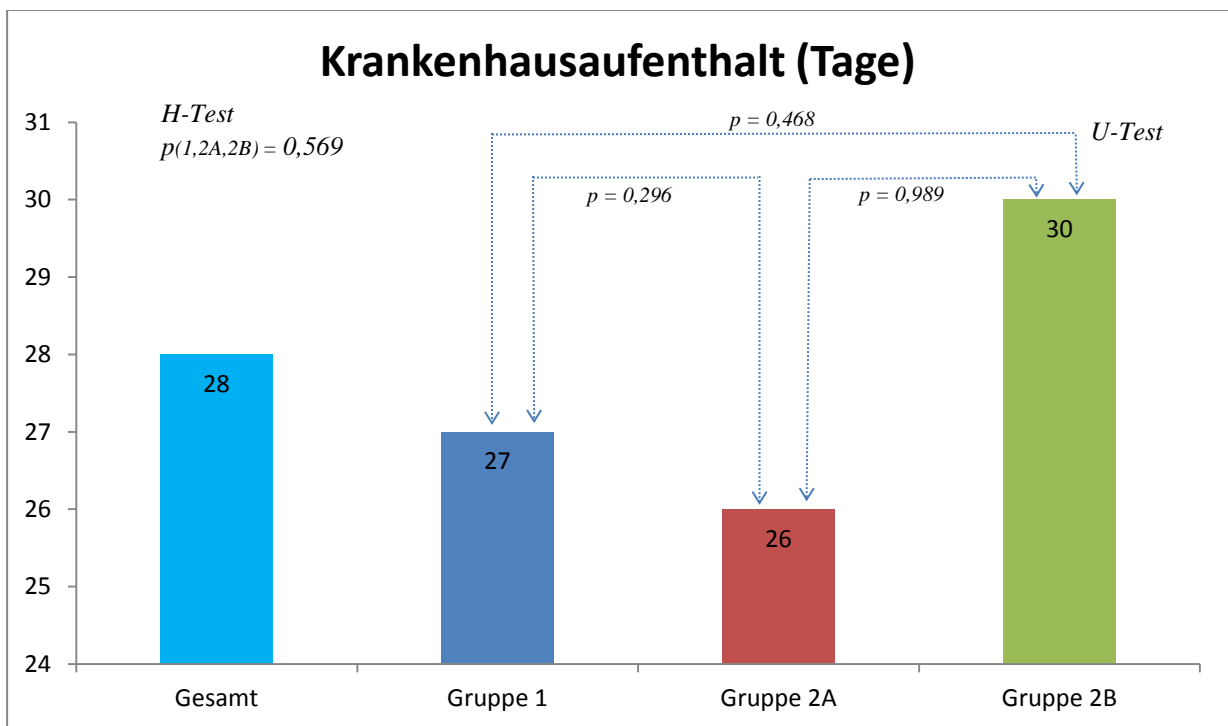
In der Gruppe 1 betrug der Medianwert des Krankenhausaufenthalts 27 [1;142] Tage. (Abb. 13a). Auf der Intensivstation verbrachten die Patienten der Gruppe 1 im Median 6 [1;60] Tage (Abb. 13b). Der Medianwert des Aufenthalts auf Intermediate-Care-Station lag in der Gruppe 1 bei 0 [0;44] Tagen (Abb. 13c), bedingt dadurch, dass 72,5% (29/40) der Patienten der Gruppe 1 nicht auf einer IMC-Station behandelt wurden und von den auf einer IMC behandelten Patienten betrug der längste Aufenthalt 44 Tage. In Gruppe 1 lag der Medianwert des Aufenthalts auf der Normalstation bei 17 [0;83] Tagen (Abb. 13d).

In der Gruppe 2A verbrachten die Patienten im Median 26 [2;176] Tagen im Krankenhaus. (Abb. 13a). Der Medianwert des Aufenthalts auf der Intensivstation lag in der Gruppe 2A bei 7 [1;105] Tagen (Abb. 13b). Auf der Intermediate-Care Station waren die Patienten der Gruppe 2A im Median 9 [0;112] Tage (Abb. 13c). Der Medianwert des Aufenthaltes auf der Normalstation lag bei 0 [0;92] Tagen (Abb. 13d). Dies ist bedingt durch den Umstand, dass 50,4% (59/117) der Patienten der Gruppe 2A bei direkter Verlegung von der Intensivstation / IMC-Station nach extern nicht postoperativ auf einer Normalstation waren. Bei den postoperativ auf einer Normalstation behandelten Patienten der Gruppe 2A betrug der längste Aufenthalt auf der Normalstation 92 Tage.

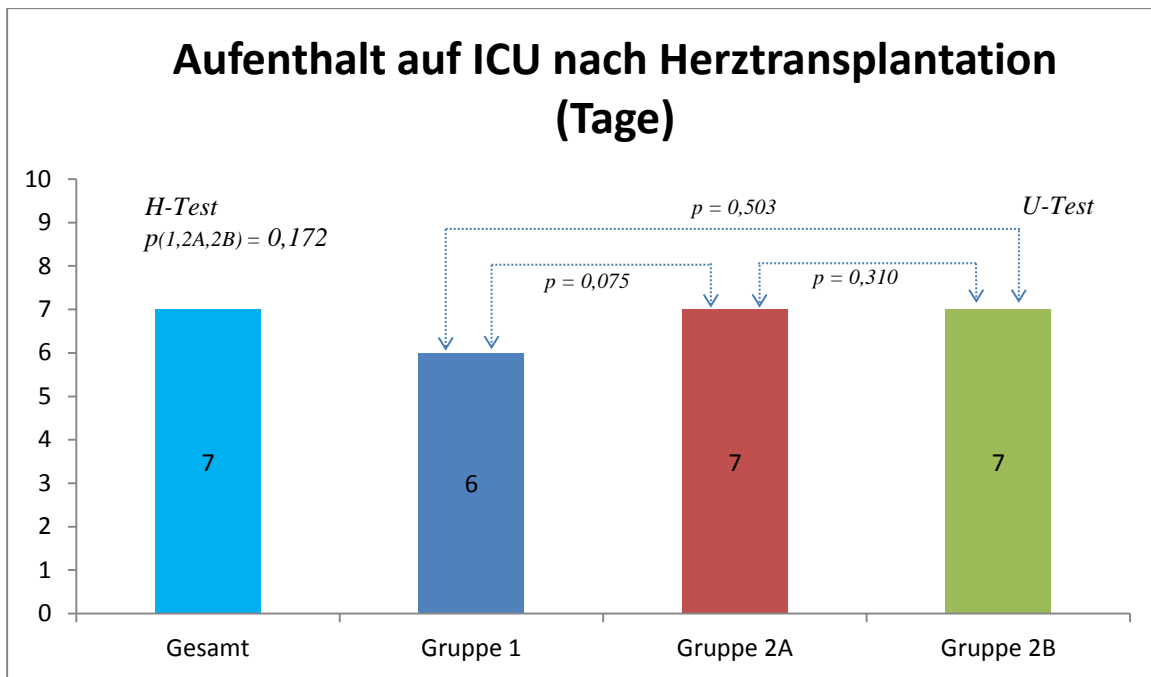
In der Gruppe 2B lag der Medianwert des gesamten postoperativen Krankenhausaufenthalts bei 30 [3;117] Tagen.(Abb. 13a). Die Patienten der Gruppe 2B verbrachten im Median 7 [2;65] Tage auf der Intensivstation. (Abb. 13b). Der Medianwert des Aufenthalts auf der IMC-Station lag in der Gruppe 2B bei 9,5 [0;47] Tagen (Abb. 13c). Auf der Normalstation waren nur 40,4% (23/ 57) den Patienten von der Gruppe 2B postoperativ. Der Medianwert der postoperativen Behandlungsdauer auf der Normalstation lag dementsprechend bei 0 [0;95] Tagen mit einem längsten Aufenthalt mit 95 Tagen (Abb. 13d).

Die statistische Auswertung des gesamten postoperativen Krankenhausaufenthalts sowie des Aufenthalts auf der Intensivstation zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Aufenthalte auf der IMC und auf der Normalstation unterschieden sich jedoch zwischen den Gruppen hochsignifikant. Hier zeigte sich ein hochsignifikant längerer Aufenthalt auf IMC bei den Patienten in der Gruppe 2A als bei den Patienten in der Gruppe 1 sowie auch ein hochsignifikant längerer Aufenthalt der Patienten der Gruppe 2B auf der IMC

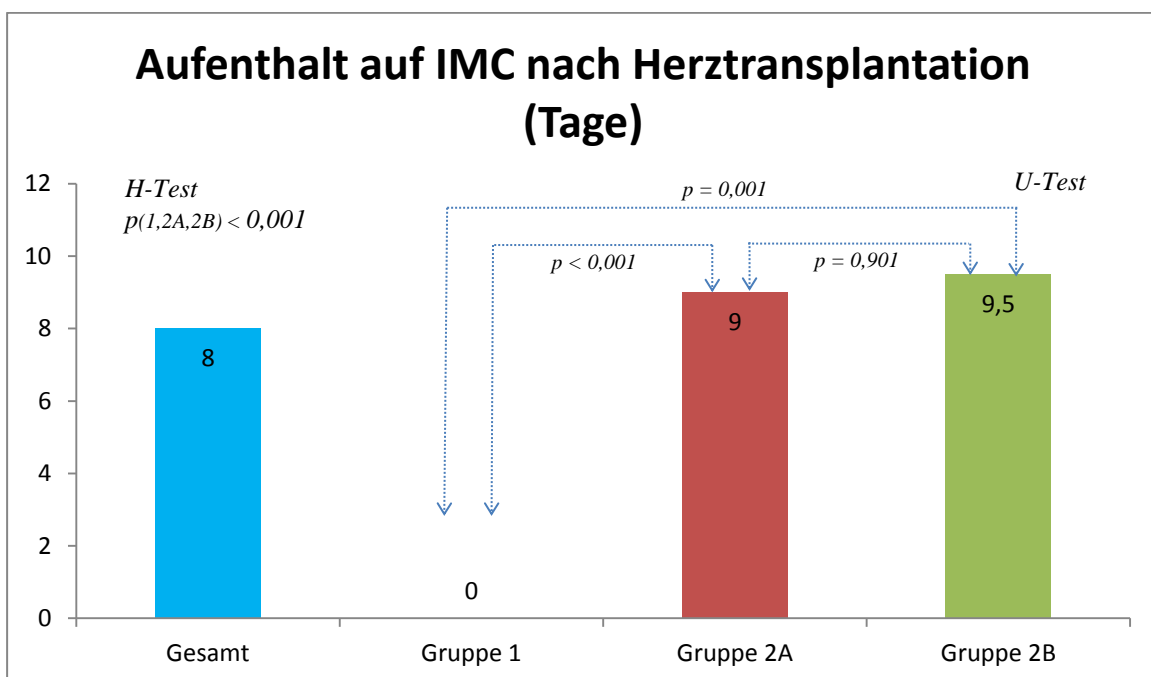
im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 1. Zwischen den Gruppen 2A und 2B zeigte sich beim Vergleich des Aufenthalts auf IMC kein signifikanter Unterschied. Der Aufenthalt auf der Normalstation war hochsignifikant länger bei den Patienten von der Gruppe 1 als bei den Patienten der Gruppe 2A sowie bei den Patienten der Gruppe 2B. Zwischen den Gruppen 2A und 2B zeigte sich beim Vergleich des Aufenthalts auf Normalstation kein signifikanter Unterschied (Tab. 10).



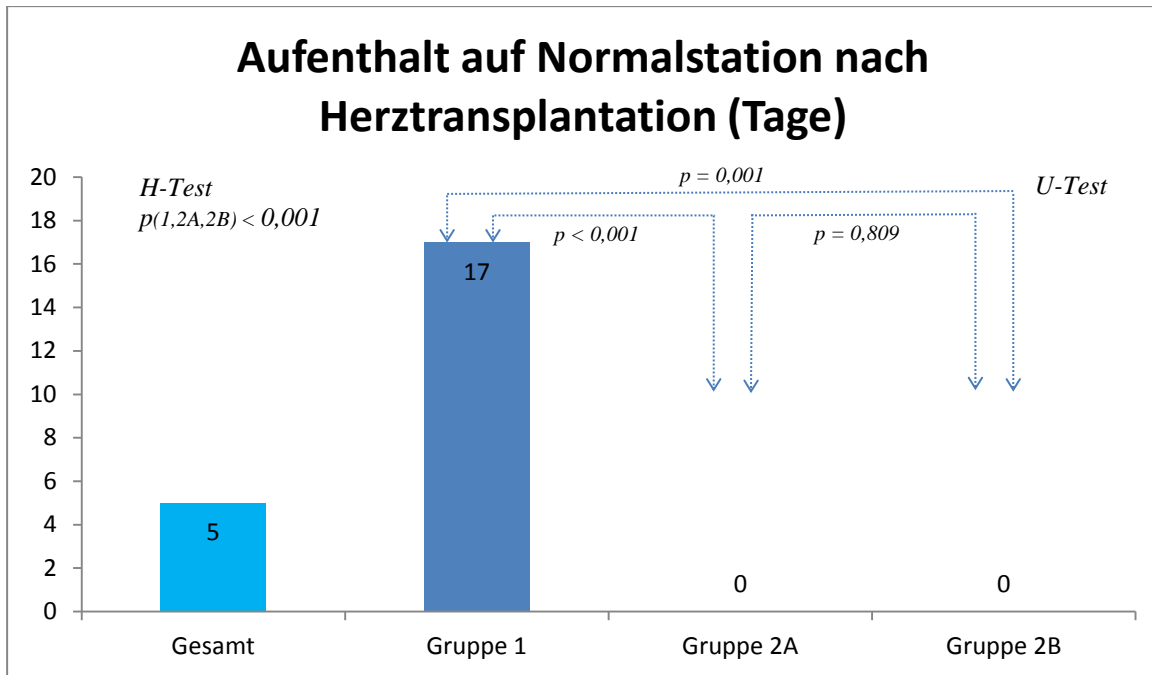
**Abb. 13a:** Krankenhausaufenthalt im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) in Tagen (Medianwerte)



**Abb. 13b:** Aufenthalt auf Intensivstation (ICU) nach Herztransplantation im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) in Tagen (Medianwerte)



**Abb. 13c:** Aufenthalt auf Intermediate-Care-Station (IMC) nach Herztransplantation im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) in Tagen (Medianwerte)



**Abb. 13d:** Aufenthalt auf Normalstation nach Herztransplantation im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) in Tagen (Medianwerte)

|                              | Gesamt<br>n-214 | Gruppe1<br>n-57 | Gruppe 2A<br>n-117 | Gruppe 2B<br>n-40 | H-test<br>p-value | U1-2A<br>-test p-<br>value | U2A-2B<br>-test p-<br>value | U1-2B-<br>test p-<br>value |
|------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Krankenhausaufenthalt</b> | 28[1;178]       | 27[1;142]       | 26[2;178]          | 30[3;117]         | 0,569             | 0,296                      | 0,989                       | 0,468                      |
| <b>Tage intensiv</b>         | 7[1;105]        | 6[1;60]         | 7[1;105]           | 7[2;65]           | 0,172             | 0,075                      | 0,310                       | 0,503                      |
| <b>Tage IMC</b>              | 8[0;112]        | 0[0;44]         | 9[0;112]           | 9,5[0;47]         | 0,000             | 0,000                      | 0,901                       | 0,001                      |
| <b>Tage Normalstation</b>    | 5[0;95]         | 17[0;83]        | 0[0;92]            | 0[0;95]           | 0,000             | 0,000                      | 0,809                       | 0,001                      |

**Tab. 10:** Statistische Auswertung: Krankenhausaufenthalt im Gesamtkollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B) in Tagen (Medianwerte)

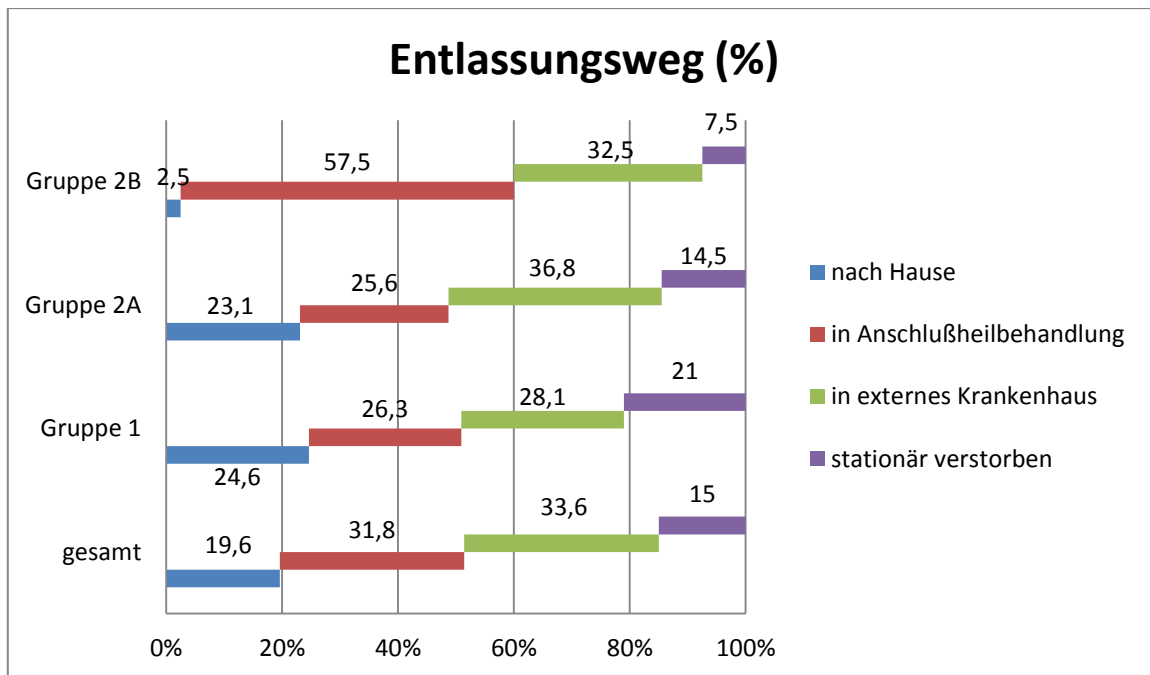
### **3.2.6 Entlassungsweg**

Vom gesamten Patientenkollektiv wurden 42 Patienten (19,6%) direkt nach Hause entlassen, 68 Patienten (31,8%) in eine Rehabilitationsklinik zur Anschlussheilbehandlung (AHB) und 72 Patienten (33,6%) in ein externes Krankenhaus zur Weiterbehandlung verlegt. Insgesamt 32 Patienten (15,0% des Gesamtkollektives) sind während des stationären Aufenthaltes nach Herztransplantation verstorben (Abb. 14).

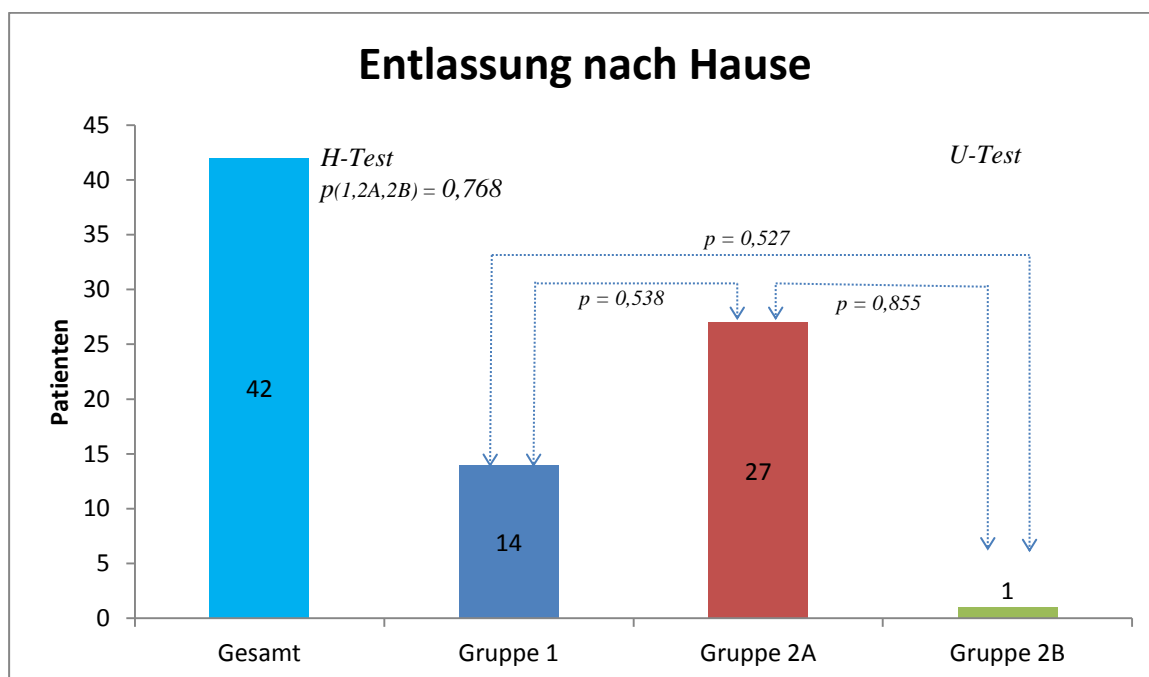
In der Gruppe 1 erfolgte die unmittelbare Entlassung nach Hause bei 14 Patienten (6,5% des Gesamtkollektives bzw. 24,6% der Patienten der Gruppe 1) (Abb. 14a), in eine AHB wurden 15 Patienten (7 % des Gesamtkollektives bzw. 26,3% der Patienten der Gruppe 1) verlegt. (Abb. 14b).Insgesamt 16 Patienten (7,5% des Gesamtkollektives bzw. 28,1% der Patienten der Gruppe 1) wurden in ein externes Krankenhaus zur Weiterbehandlung verlegt (Abb. 14c). 12 Patienten (5,6% des Gesamtkollektives bzw. 21% der Patienten der Gruppe 1) verstarben während des stationären Aufenthaltes nach Herztransplantation (Abb. 14d).

In der Gruppe 2A konnten 27 Patienten (12,6% des Gesamtkollektivs bzw. 23% der Patienten der Gruppe 2A) direkt nach Hause entlassen werden (Abb. 14a), während 30 Patienten (14% des Gesamtkollektivs bzw. 25,6% der Patienten der Gruppe 2A) in eine AHB verlegt wurden (Abb. 14b). Insgesamt 43 Patienten (20,1% des Gesamtkollektivs bzw. 36,8% der Patienten der Gruppe 2A) wurden in ein externes Krankenhaus verlegt (Abb. 14c) und 17 Patienten (7,9% des Gesamtkollektivs bzw. 14,5% der Patienten der Gruppe 2A) verstarben während des stationären Aufenthaltes nach Herztransplantation (Abb. 14d).

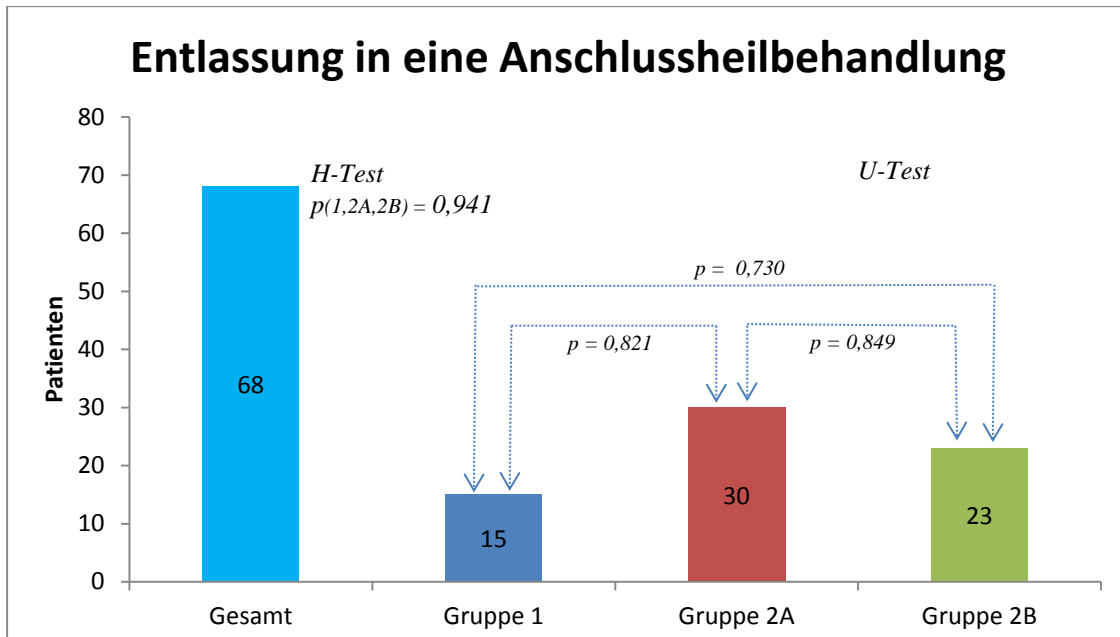
In der Gruppe 2B wurde 1 Patienten (0,5% des Gesamtkollektivs bzw. 2,5% der Patienten der Gruppe 2B) direkt nach Hause entlassen (Abb. 14a). Bei 23 Patienten (10,7% des Gesamtkollektivs bzw. 57,5% der Patienten der Gruppe 2B) erfolgte die Entlassung in eine AHB (Abb. 14b). Insgesamt 13 Patienten (6,1% des Gesamtkollektivs bzw. 32,5% der Patienten der Gruppe 2B) wurden in ein externes Krankenhaus zur Weiterbehandlung verlegt (Abb. 14c). 3 Patienten (1,4% des Gesamtkollektivs bzw. 7,5% der Patienten der Gruppe 2B) verstarben während des stationären Aufenthaltes nach Herztransplantation. (Abb. 14d).



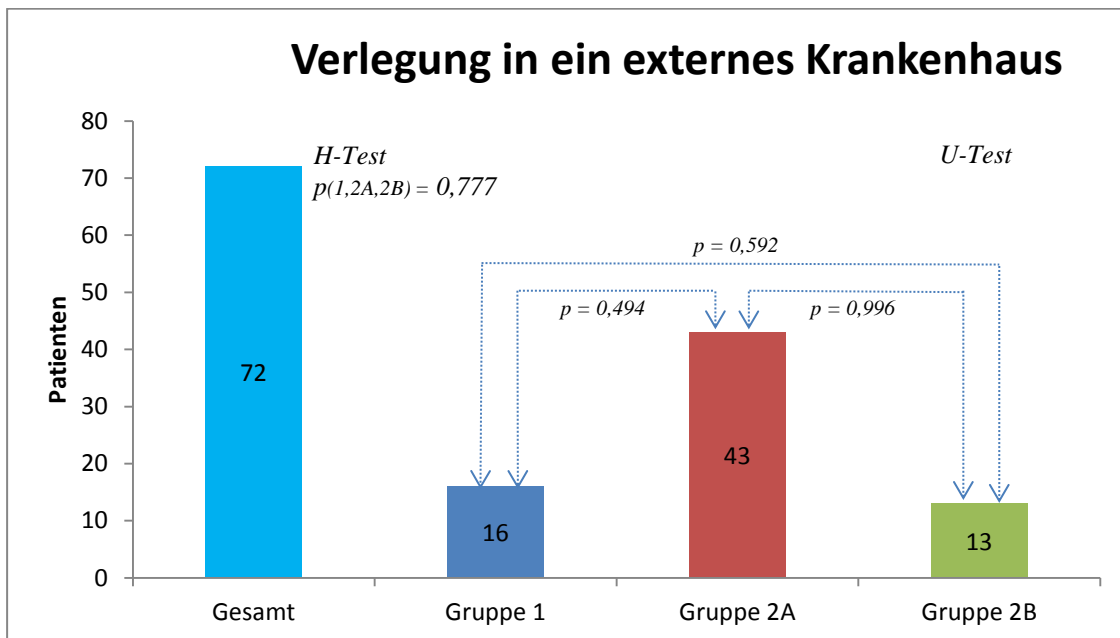
**Abb. 14:** Verteilung des Entlassungsweges der Patienten nach Herztransplantation im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)



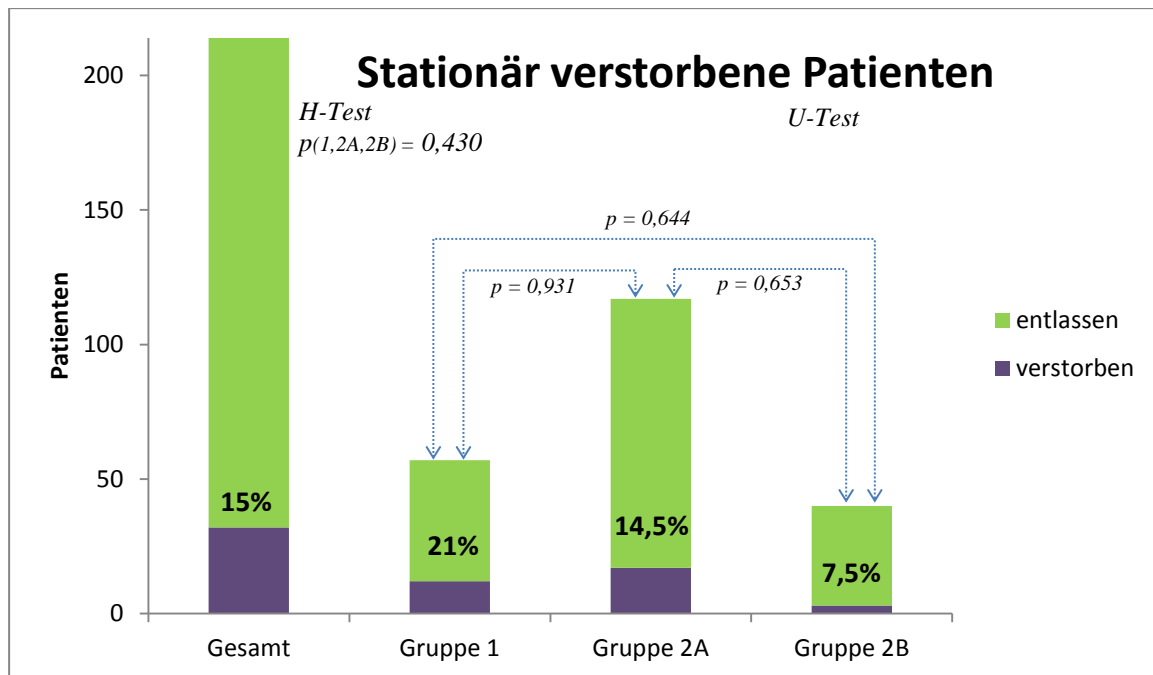
**Abb.14a:** Verteilung der Patienten mit Entlassung nach Hause nach Herztransplantation im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)



**Abb.14b:** Verteilung der Patienten mit Entlassung in eine Anschlussheilbehandlung nach Herztransplantation im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)



**Abb.14c:** Verteilung der Patienten mit Verlegung in ein externes Krankenhaus nach Herztransplantation im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)



**Abb. 14d: Stationär verstorbene Patienten nach Herztransplantation im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)**

Bei der statistischen Auswertung wurden keine signifikanten Unterschiede betreffs des Entlassungsweges zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt (Tab. 11).

|                          | Gesamt<br>n-214 | Gruppe1<br>n-57 | Gruppe 2A<br>n-117 | Gruppe 2B<br>n-40 | H-test<br>p-value | U1-2A –test<br>p-value | U2A-2B –<br>test p-value | U1-2B-test<br>p-value |
|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Entlassung<br>nach Hause | 42(19,6%)       | 14(24,6%)       | 27(23,1%)          | 1(2,5%)           | 0,768             | 0,538                  | 0,855                    | 0,527                 |
| Entlassung<br>nach AHB   | 68(31,8%)       | 15(26,3%)       | 30(25,6%)          | 23(57,5%)         | 0,941             | 0,821                  | 0,849                    | 0,730                 |
| Entlassung<br>nach KH    | 72(33,6%)       | 16(28,1%)       | 43(36,8%)          | 13(32,5%)         | 0,777             | 0,494                  | 0,996                    | 0,592                 |
| Keine<br>Entlassung      | 32(15%)         | 12(21%)         | 17(14,5%)          | 3(7,5%)           | 0,430             | 0,931                  | 0,653                    | 0,644                 |

**Tab. 11: Statistische Auswertung: Verteilung des Entlassungsweges der Patienten nach Herztransplantation im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)**

### 3.2.7 Überleben

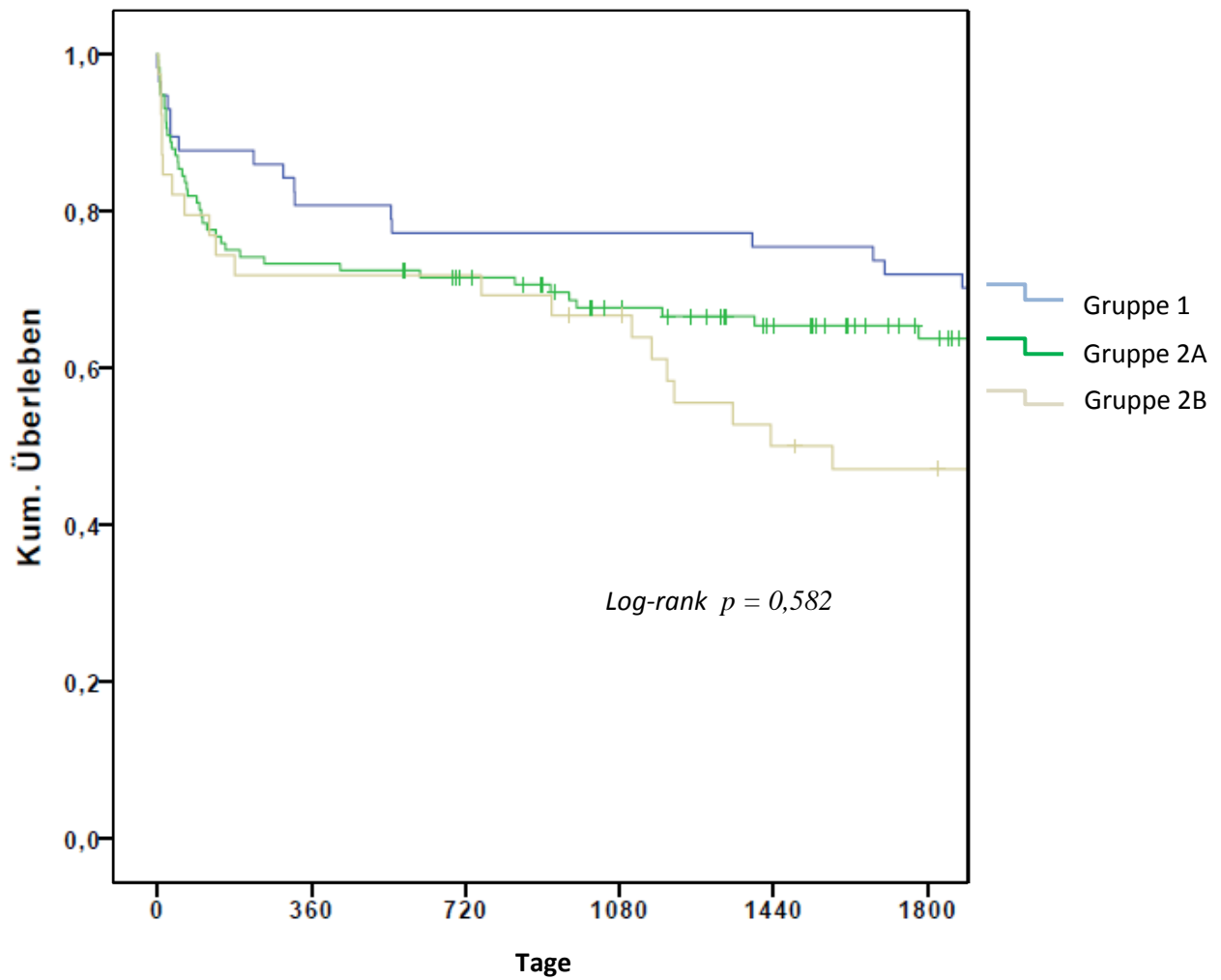
30 Tage nach der Herztransplantation betrug das kumulative Überleben des gesamten Untersuchungskollektivs 87,9%; 77,2% in der Gruppe 1, 90,6% in der Gruppe 2A und 95% in der Gruppe 2B (Tab. 12).

Das 1-Jahresüberleben betrug im gesamten Kollektiv 76,2%; 68,4% in der Gruppe 1, 76,9% in der Gruppe 2A und 85% in der Gruppe 2B (Tab. 14). Das 3-Jahresüberleben nach der Herztransplantation betrug in der Gesamtgruppe 64,0%; 61,4% in der Gruppe 1, 59,0% in der Gruppe 2A und 82,5% in der Gruppe 2B (Tab. 12).

|                            | <b>30 Tage</b> | <b>1 Jahr</b> | <b>3 Jahre</b> | <b><i>Log-Rank<br/>(Mantel-Cox)<br/>Test<br/>p-Value</i></b> |
|----------------------------|----------------|---------------|----------------|--|
| Gesamt<br><i>n = 214</i>   | 188(87,9%)     | 163(76,2%)    | 137(64%)       | -----  |
| Gruppe1<br><i>n = 57</i>   | 44(77,2%)      | 39(68,4%)     | 35(61,4%)      | 0,582  |
| Gruppe2A<br><i>n = 117</i> | 106(90,6%)     | 90(76,9%)     | 69(59,0%)      |  |
| Gruppe2B<br><i>n = 40</i>  | 38(95%)        | 34(85%)       | 33(82,5%)      |  |

**Tab. 12: Kumulative Überlebensraten nach der Herztransplantation im gesamten Kollektiv sowie differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)**

Die statistische Auswertung des Überlebens nach der Herztransplantation nach Kaplan-Meier zeigte mittels Log-Rank (Mantel-Cox)-Test keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ( $p = 0,582$ ) (Abb. 15)



**Abb. 15:** Überlebenskurven nach Kaplan-Meier differenziert nach Gruppen (Gruppe 1, Gruppe 2A, Gruppe 2B)

## 4.0 Diskussion

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weiterhin eine große Herausforderung der modernen Medizin weltweit. Trotz der schnellen Entwicklung und der hohen Effizienz von pharmakologischen und interventionellen Verfahren für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, ist die Progression der Erkrankung bis zur terminalen Herzinsuffizienz sehr oft nicht zu vermeiden. In der Phase der konventionell austherapierten, terminalen Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation die einzige Behandlungsmethode, die sowohl in den allgemeinen Zustand des Patienten und auch die Lebensqualität in dieser Endsituation wieder signifikant verbessert. Nach der ersten erfolgreichen Herztransplantation durch Christian Barnard 1967, etablierte sich der Eingriff in der Behandlung von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz an spezialisierten Zentren als Routineverfahren. Die Herztransplantation kann technisch hoch standardisiert sowie sicher durchgeführt werden und erbringt Dank etablierter Abstoßungsdiagnostik und moderner immunsuppressiver Therapiestrategien exzellente Überlebensraten wie auch sehr gute Langzeitergebnisse (7).

Nach Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) ist die Zahl der transplantierten Herzen in Deutschland in den letzten 5 Jahren von 366 im Jahr 2011 auf 248 im Jahr 2017 gesunken, so dass in Deutschland die Zahl der Patienten auf der Warteliste die Anzahl der jährlich durchgeführten Herztransplantationen um fast das Doppelte übersteigt (41).

Organmangel beobachten wir nicht nur in Europa sondern auch weltweit und ist sehr abhängig von der zugrunde liegenden gesetzlichen Regelung des jeweiligen Landes (Widerspruchslösung, erweiterte / enge Zustimmungslösung). Im Jahr 1997 wurde in Deutschland das Transplantationsgesetz (TPG) ratifiziert, welches die Organspende wie auch zum Teil die Organallokation (Warteliste) regelt. In den nachfolgend festgelegten und seit August 2000 implementierten Ausführungsbestimmungen wurden Regularien zu Identifizierung erhöht gefährdeter und somit dringlicher zu transplantierenden Patienten festgelegt. Für diese Patienten wurden zunächst der SUR-Status und später der HU-Status auf der Warteliste zur Herztransplantation definiert.

Das System der bevorzugten Organvermittlung an hochdringliche Patienten gegenüber elektiv wartenden Patienten führte in Deutschland zu einer prekären Situation in der Herztransplantation, so dass Spenderorgane fast ausschließlich nur noch an Kranke mit der höchsten Dringlichkeitsstufe vermittelt werden. Die Anzahl der verfügbaren Spenderherzen insgesamt reicht jedoch nicht aus, um alle Kranken auf der Warteliste zu versorgen. Bereits 2009 zeigte sich hierdurch bedingt ein statistisch hochsignifikant schlechteres Überleben deutscher Herztransplantierte im internationalen Vergleich (14).

Patienten mit dem Listungs-Status „T“ haben deutlich geringere Chancen ein Spenderorgan zeitgerecht zu bekommen und dementsprechend steigt bei diesen Patienten die Wartezeit an, ohne dass eine Transplantation erfolgt. Dies bestätigte sich auch in vorliegender Analyse. Die Patienten, die bis zur Einführung des HU-Systems transplantiert wurden (Gruppe 1), haben hochsignifikant kürzer auf eine Herztransplantation gewartet. In der Gruppe 2A und 2B beobachten wir eine mehr als dreimal so lange Wartezeit trotz sogar des HU-Status bei den Patienten in der Gruppe 2A und die Patienten in der Gruppe 2B (Patienten mit T-Status) haben noch länger bzw. am längsten mit Medianwert der Wartezeit von 165 Tagen gewartet.

Bei diesen Patienten hat sich konsequenterweise der klinische Zustand während der Wartezeit weiter verschlechtert bis es letztendlich die Einstufung auf dem HU-Status folgte. In der Tat erhalten die Patienten seit der Einführung des HU-Systems ein Spenderorgan erst in den terminalen Stadien der Herzinsuffizienz. Trotz moderner Herzinsuffizienztherapie konnte eine stabile Rekompensation sehr oft nicht mehr erreicht werden. Zum Zeitpunkt der HU-Listung zur Herztransplantation sind die Patienten dann bereits katecholaminpflichtig und über 24 Stunden auf einer Intermediate Care- oder sogar Intensivstation überwacht. Das sehen wir in der retrospektiven Analyse der Gruppe 2A.

Cantrelle et al. berichtete 2017, dass Herzzuteilungssysteme, die auf Dringlichkeitsbasis basieren, mit einem hohen Risiko einer erhöhten Wartelistensterblichkeit verbunden sind. In dieser Studie wurden 2053 Patienten, die zwischen 2010 und 2013 auf der Warteliste zur Herztransplantation von France-Transplant registriert wurden, eingeschlossen. Cox-unspezifische Risiken und Fine und Gray Subdistributionsrisiken wurden verwendet, um die

mit der Wartelistenmortalität und dem Zugang zur Transplantation verbundenen Kandidatenmerkmale zu bestimmen. Die Ergebnisse zeigten, dass das Herzzuordnungssystem einen starken Einfluss auf das Risiko einer Mortalität vor der Transplantation wie auch auf die Schwere des Herzversagens bis zur Transplantation hat (4).

Bei fehlendem Spenderorgan können bei sich verschlechternder Hämodynamik die Patienten durch implantierbare Kreislaufunterstützungssysteme zur Herztransplantation überbrückt (*bridge to transplant*, BTT) werden. Dieses kann bei klinischer Verschlechterung durchaus ein lebensrettendes Verfahren sein, aber die Implantation eines VADs führt bei auf dem Leistungsstatus HU geführten Patienten unmittelbar zur Herabsetzung der Leistungsdringlichkeit auf Status T und bei komplikationslosem Verlauf am VAD derzeit zu einer noch längeren Wartezeit auf ein Transplantat. Auch dies konnten wir in unserer Analyse der Gruppen 2A und 2B beobachten. Des Weiteren führt die VAD-Implantation zum erhöhten Risiko einer Blutung (gastrointestinal, cerebral) unter der erforderlichen gerinnungshemmenden Medikation (Marcumarisierung mit INR 2,5 – 3,5 und (duale) Thrombozytenaggregationshemmung). Patel und Oh et. al berichteten 2017 über gastrointestinale Blutungen als eine Hauptkomplikation der Therapie mit linksventrikulären Unterstützungssystemen. Die genaue Pathophysiologie der LVAD-assoziierten Blutungen ist bisher kaum verstanden und der Effekt der Entfernung der Pumpe zum Zeitpunkt der Transplantation auf die tatsächliche Blutungsinzidenz wurde bisher nicht untersucht. Eine retrospektive Analyse wurde bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen an einem LAVD mit kontinuierlichem Fluss durchgeführt. Bei den Patienten, die gastrointestinale Blutungen hatten und zur Herztransplantation mit einem LVAD überbrückt waren, wurde die Häufigkeit und Ätiologie der rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen nach der Transplantation untersucht. Bei 54 von 214 Patienten mit LVAD-Implantation (25%, 0,36 Ereignisse pro Patientenjahr) traten insgesamt 88 gastrointestinale Blutungen auf. Es gab 28 Patienten, die während der LVAD-Unterstützung mindestens ein gastrointestinales Blutungsereignis hatten und transplantiert worden sind. Keiner dieser Patienten hatte nach der Herztransplantation wiederkehrende gastrointestinale Blutungen. Dies ist die erste Dokumentation, bei der nachgewiesen wurde, dass mit der Transplantation LVAD-bezogene gastrointestinale Blutungen effektiv eliminiert sind. Aktuelle Richtlinien, die eine Priorisierung der

Transplantation für Patienten empfehlen, die nach LVAD-Implantation wiederkehrende gastrointestinale Blutungen entwickeln, sind somit gerechtfertigt (27).

Des Weiteren haben Patienten am VAD ein erhöhtes Infektionsrisiko; oft in Folge von aufsteigenden drive-line-Infektionen (DLI). Koval und Thuita et al analysierten 2014 Daten für Patienten am HeartMate II-VADs (HMII), die von Oktober 2004 bis September 2011 in der Cleveland Clinic implantiert wurden und verfolgten diese Patienten bis Dezember 2011 nach. DLIs entwickelten sich in 45 von 194 HMII-VADs über eine mittlere Periode von 232 Tagen (Bereich 22 bis 883 Tage). Die Gefahr für DLI lag bei 2,0% / Monat, erreichte jedoch nach 7,5 Monaten nach Implantation 11% / Monat. Die meisten DLIs beginnen 7,5 Monate nach der Implantation oberflächlich. Die Tiefe der Infektion und der infizierende Organismus können sich über Monate hinweg entwickeln, wobei Pseudomonaden stärker vertreten sind. Obwohl DLIs für längere Zeit effektiv behandelt werden können, sind sie mit einem geringeren Überleben bei VAD-Unterstützung verbunden. Eine frühere Transplantation ist der erfolgreichste Behandlungsansatz (21).

Eine VAD-Implantation führt zu höheren Behandlungskosten. Seco et al. berichteten, dass LVADs, die als Überbrückung zur Herztransplantation verwendet wurden, das Langzeitüberleben nach Herztransplantation negativ beeinflussen, jedoch ihr Einfluss auf die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen und auf die gesamte postoperative Morbidität nach Transplantation nicht signifikant ist. LVAD-BTT kann insbesondere bei Mittel- und Hochrisikopatienten mit zu erwartenden verlängerten Wartezeiten auf die Herztransplantation, mit Nierenfunktionsstörungen und bei jungen Patienten kosteneffektiv sein. Die Gesamtkosten für ein VAD als Überbrückungsmaßnahme zur Herztransplantation lagen zwischen 316.078 USD und 1.025.500 USD. Die Kosten für eine Herztransplantation zwischen 179.051 USD und 802.200 USD (32).

In unserer Analyse zeigte sich nach HTX auch eine hochsignifikant größere Zahl an Patienten mit operationsbedürftigen Blutungskomplikationen in der Gruppe 2A im Vergleich zur Gruppe 1. Man muss sagen auch, dass die Patienten von der Gruppe 2A im Vergleich zur Gruppe 1 signifikant mehr thorakal, mittels überwiegend VAD, voroperiert waren. Dies

erschwert operationstechnisch den Ablauf der HTX erheblich, verlängert die Ischämiezeit des Spenderorgans und erschwert das Erreichen einer effektiven Hämostase unmittelbar nach der Transplantation. Auch dieser Aspekt zeigt nochmals, dass das aktuelle Allokationssystem im Rahmen des Organmangels bei nicht zeitgerechter Zuteilung eines Spenderherzens und konsekutiver Notwendigkeit einer VAD-Implantation mit erhöhten Komplikationen eine Behandlungsweg für terminal herzinsuffiziente Patienten darstellt.

In unserer retrospektiven Analyse zeigte sich bei den Patienten, die bis zur Einführung des HU-Allokationssystems herztransplantiert wurden (Gruppe 1) ein EuroSCORE im Median von 9,64% und bei den Patienten die später als im August 2000 transplantiert wurden in den Gruppen 2A bzw. 2B entsprechend ein Euroscore von 32,95% bzw. von 18,75% im Median. Auch dies zeigt einen negativer Einfluss auf den postoperativen Verlauf nach der Herztransplantation mit Zusammenhang von Allokationssystem in den Gruppen 2A und 2B. Eine erhöhte Komplikationsrate konnte bei Einschätzung präoperativ mittels EuroSCORE ermittelt werden. Urbanowicz berichtet über die Assoziation des präoperativen EuroSCORES mit einer erhöhten Komplikationsrate nach HTX und konnte beispielsweise zeigen, dass ein EuroSCORE über 16% ein präoperativer Risikofaktor für die Entwicklung von Perikardergüssen nach der Herztransplantation ist (35).

Die mit Einführung des HU-Allokationssystems eingestellte regionale Priorisierung der Organzuteilung, die bis zum 2000 Jahr auf den Zentrumswartelisten und Entscheidungskompetenzen der direkt behandelnden Ärzten basierte, führte auch wegen deutlich verlängerter Transportzeit bei zumeist überregional allokierten Spenderherzens und damit erhöhter Ischämiezeit des transplantierten Herzen zu einer Verschlechterung der Empfängersituation. Unsere Analyse zeigt, dass nach der Änderung des Transplantationsgesetzes und Einführung des HU-Allokationssystems die Ischämiezeit sich im Median um mehr als 1 Stunde verlängerte. Der Medianwert der Ischämiezeit des transplantierten Herzen lag bei den hochdringlich gelisteten Patienten der Gruppe 2A knapp unter den maximal akzeptablen 4 Stunden Ischämiezeit zur Herztransplantation (im Median : 225 Minuten in Gruppe 2A vs. 157 Minuten bei Patienten in der Gruppe 1). Bei T-gelisteten

Patienten von Gruppe 2B zeige sich aus gleichen logistischen Gründen auch eine im Median um 40 Minuten längere Ischämiezeit als in der Gruppe 1 (im Median : 197,5 Minuten).

Francisco und Luis präsentieren 2012 eine prospektive Studie mit aufeinanderfolgenden 55 Transplantatempfängern in einem Zweijahreszeitraum, deren Überleben mehr als zwei Monate betrug. Perioperative Spender- und Empfängerprobleme wurden systematisch analysiert. Die physikalische Belastbarkeit wurde zwei Monate nach der Transplantation durch symptomlimitierte Laufbandübungen getestet. Diese wurde als zufriedenstellend oder schlecht eingestuft, je nachdem, ob sie 4,5 MET (metabolic equivalents) erreichten oder nicht. Dreiunddreißig Patienten (60%) zeigten eine gute Belastbarkeit ( $> 4,5$  MET), während die restlichen 22 Patienten (40%) diese Schwelle nicht überschreiten konnten. Die Variablen, die mit der Belastungskapazität nach Herztransplantation in der univariaten Analyse korrelierten, waren das Empfängeralter, die inotrope Behandlung, die Ischämiezeit, die Implantation eines VADs, die Ätiologie der zugrundeliegenden Herzerkrankung, die dringliche Transplantation sowie der INTERMACS-Score. Unter allen klinischen Variablen von Empfänger und Spender sowie der chirurgischen und wie auch perioperativen Behandlungscharakteristika korrelierten nur das jüngere Empfängeralter und die kürzere Ischämiezeit mit einer besseren Belastbarkeit zwei Monate nach der Transplantation. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen weiter die Bedeutung der Minimierung der Ischämiezeit und damit eines entsprechenden Allokationsmodells (3).

Alba hat 2016 berichtet, dass Patienten mit einer präoperativ beeinträchtigten Nierenfunktion am anfälligsten für eine fortbestehende postoperative Niereninsuffizienz sind. Das Risiko der postoperativen Niereninsuffizienz ist bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von  $<60$  ml / min / 1,73 m vor der Transplantation um das 3-fache erhöht. Andere wichtige Risikofaktoren für eine postoperative Niereninsuffizienz sind eine aktive Hepatitis-C, fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht und Diabetes. Die Entwicklung eines akuten Nierenversagens geht einher mit einem frühzeitigen Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 0,3$  mg / dl oder  $\geq 50\%$  Erhöhung des Serumkreatinins vor der Transplantation oder der Notwendigkeit einer frühpostoperativen Dialyse. Dies ist eine häufige Komplikation in der unmittelbar postoperativen Periode, die 25% der Empfänger von Herztransplantaten betrifft.

Akutes Nierenversagen ist auch mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz und deutlich erhöhter Mortalität und Mortalität verbunden. Patienten mit einem Serum-Kreatininspiegel, größer als die kritische Schwelle von 2,5mg/dl haben eine um 6% erhöhte Mortalität 3 Monate nach der Transplantation. Diese Studie ergab, dass Patienten, die eine chronische Dialyse nach einer Herztransplantation benötigen, fünf Jahre nach der Transplantation eine Überlebensrate von nur noch 40% aufweisen, verglichen mit denen, die eine vorübergehende oder keine Dialyse benötigten und eine Überlebensrate von 78% bzw. 82% zum Zeitpunkt 5 Jahre nach der Herztransplantation aufweisen. Bei den Herztransplantatempfängern mit simultaner Nierentransplantation beträgt das Überleben nach fünf Jahren nur 61%. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass Herztransplantationsempfänger, die eine Nierentransplantation erhalten, im Vergleich zu Dialysepatienten eine um 43% höhere Überlebenschance über 5 Jahre haben (1).

Die retrospektive Analyse der eigenen Daten zeigt einen hochsignifikant größeren Anteil von Patienten, die im Rahmen HU-Allokationssystem transplantiert waren (Gruppe 2A), mit Dialyse im früheren postoperativen Verlauf zu Vergleich mit den Patienten der Gruppe 1, die sich zum Zeitpunkt der Herztransplantation im besseren Allgemeinzustand im Sinne einer fehlenden Dialysenotwendigkeit bei kardial stabilerer Situation und nicht notwendiger inotroper Kreislaufstabilisierung befanden.

Bedingt durch postoperative Komplikationen kann es zu einer Prolongation der Behandlungsdauer kommen. Unsere Studie ergab aber in diesem Sinne keinen signifikant unterschiedlichen Gesamtkrankenhausaufenthalt und wie auch Aufenthalt auf der Intensivstation in allen drei Gruppen. Aber die vor der Transplantation deutlich kritischeren Patienten der Gruppen 2A und 2B verbrachten signifikant mehr Zeit auf der Intermediate-Care-Station, die außer Beatmung fast gleiche Versorgung von Patienten im Vergleich mit den Versorgungs- und Überwachungsmöglichkeiten auf der Intensivstation, anbietet, versus den Patienten der Gruppe 1, die zu dieser Zeit im postoperativen Verlauf zumeist schon auf der Normalstation behandelt werden konnten. Patienten der Gruppe 2A und 2B hatten einen größeren Anteil von Patienten mit postoperativen Komplikationen sowie der Notwendigkeit einer Dialyse im frühen postoperativen Verlauf.

Schmidhauser untersuchte in einer retrospektiven Studie den Einfluss der multidisziplinären Versorgung auf den primären Endpunkt 1-Jahres-Mortalität (all-cause mortality (ACM)) nach Herztransplantation und den sekundären Endpunkt Mittelwert der akuten zellulären Abstoßungsreaktionen (acute cellular rejection (ACR)). im ersten postoperativen Jahr. Diese Studie umfasst insgesamt 140 HTX-Empfänger. Die multidisziplinäre Betreuung wurde seit 2008 eingeführt, 66 HTX-Empfänger waren im Zeitraum 2000-2007 operiert und bei 74 Patienten erfolgte die HTX danach, d.h. im Zeitraum 2008-2014. Eine mechanische Kreislaufunterstützung vor Herztransplantation war häufiger bei den 2008-14 transplantierten Patienten (24,3%, vs. 9,1%,  $p=0,030$ ). Die Gruppen unterschieden sich nicht vor der Transplantation bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren oder anderen Komorbiditäten sowie Parametern der invasivem Hämodynamik und der Echokardiographie. Die stationäre und 1-jährige ACM waren 2008-14 numerisch niedriger. Im Zeitraum 2000-2007 war der mittlere Grad der ACR innerhalb des ersten postoperativen Jahres höher und eine akute Abstoßung von mehr als moderater Schwere war mit einer erhöhten Mortalität im Krankenhaus verbunden. Die Studie ergab dass, die multidisziplinäre Versorgung bei HTX-Patienten das Risiko quoad vitam im postoperativen Verlauf nach HTX reduziert und sich positiv auf die Inzidenz des früheren Todes durch akuten zellulären Abstoßung und Abstoßung assoziierter früherer Sterblichkeit auswirkt (30).

Roussel analysierte 2013 die multidisziplinäre Versorgung von Herztransplantationspatienten in Heart and Vascular Center (Yale-New Haven Hospital, USA). Angesichts der chronischen und komplexen Natur dieser Patienten sind mehrere Disziplinen in ihre Versorgung involviert. Tägliche multidisziplinäre Runden wurden eingerichtet und einmal wöchentlich multidisziplinäre Sitzungen durch des Multidisciplinary Review Committee (MDRC). Die Autoren berichten, dass durch das optimierte Format der wöchentlichen Treffen und die Erweiterung der Listen der Teilnehmer um ein größeres interdisziplinäres Team, ein sehr positives Ergebnis erreicht wurde. Die Effekte der Umsetzung dieses Modells sind messbar. Es wurde gezeigt, dass die Qualitätsverbesserungen die Kommunikation und die Effektivität verbessern, was in einer 85%-tigen Verkürzung der Zeit zur vollständigen Bewertung der aktuellen Situation der Transplantationspatienten, einer 37%-tigen Verringerung der medianen Aufenthaltsdauer nach Transplantation und einer Reduktion der Rate der 30-Tage-Wiederaufnahme um 33% quantifiziert wird. Die Verfeinerung des multidisziplinären

Ansatzes für das Management der Herztransplantationspatienten hatte eine signifikante Auswirkung auf die Qualität der erbrachten Leistungen. Zusätzlich hatte dieses Modell Auswirkungen auf das langfristige Überleben von Herztransplantationspatienten sowie von Patienten an der mechanischen Kreislaufunterstützung (28).

Aufgrund derzeit besseren Versorgung des Patienten im prä- und postoperativen Verlauf in der eigenen Klinikstruktur in den letzten 15 Jahren konnte für den Zeitraum 2000-2014 im Vergleich zu dem Zeitraum 1994-2000 trotz erhöhter präoperativer Erkrankungsschwere durch moderne Behandlungsverfahren und eine intensive multidisziplinäre Zusammenarbeit ein gutes Behandlungsergebnis bei den Patienten von der Gruppen 2A und 2B erreicht werden. Patienten konnten prozentual gleich wie Patienten von der Gruppe 1 nach Hause oder in eine Anschlussheilbehandlung oder in Rehabilitationskliniken entlassen werden. Aber der gesamte Verlauf bleibt bei den im Rahmen HU-Allokationssystems transplantierten Patienten insgesamt kompromittiert und strikt mit erhöhten postoperativen Risiken verbunden.

In der Analyse des Überlebens sahen wir in unserer retrospektiven Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Dies kann nicht nur durch die Verbesserung der präoperativen wie auch postoperativen Behandlungsmöglichkeiten der herztransplantierten Patienten erklärt werden, sondern auch durch die Optimierung der Herzinsuffizienztherapie, durch die Einführung des herzunterstützender VAD-Systeme und insgesamt durch hohe Effektivität des Herztransplantation als Behandlungsverfahren bei ausbehandelter terminaler Herzinsuffizienz.

Lund berichtet 2017, dass die Entwicklung sehr guter Ergebnisse nach Herztransplantation auch auf dem bemerkenswerten Erfolg von randomisierten klinischen Studien in der Behandlung der Herzinsuffizienz (HF, heart failure) mit reduzierter Ejektionsfraktion über die letzten 30 Jahre basiert und in der Tat etablierten sich in den letzten Jahren viele multidisziplinäre klinische Forschungsprogramme. Trotz der Fortschritte in der pharmakologischen Behandlung wie auch bei der Implantation von VADs als Überbrückungsoption zur Herztransplantation bleibt die Herzinsuffizienz als ein progressives Syndrom und betrifft die fortgeschrittene chronische Herzinsuffizienz bis zu 10% der HF-

Population und ist mit einer schwer eingeschränkten Lebensqualität, wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten und Sterblichkeitsraten von bis zu 50% in 1 Jahr nach Diagnosestellung verbunden. Dauerhafte mechanische Kreislaufunterstützung vor allem in Form von Angeboten der linksventrikulären Assistenzsysteme ist eine Hoffnung für herzinsuffiziente Patienten in fortgeschrittenen Stadium, bleibt aber mit häufigen und schweren Komplikationen verbunden. Der Autor meint, dass es daher zu berücksichtigen ist, dass die Herztransplantation die einzige wirkliche definitive Behandlung für HF und die einzige Intervention in HF ist, für die ohne Beweise aus randomisierten Studien nach Konsens als Verbesserung des Überlebens, körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Option zur Rückkehr zur Arbeit akzeptiert werden. Verbesserungen bei der Selektion der HTX-Kandidaten und in der perioperativen Betreuung haben zu stetigen Verbesserungen der post-HTX-Ergebnisse über die letzten Jahrzehnten geführt. Die Einführung einer Immunsuppression auf Cyclosporin-Basis in den 80 er Jahren und weitere Verfeinerung der Protokolle zur Immunsuppression haben dazu beigetragen, ein verbessertes kurz- und mittel- wie auch langfristiges abstoßungsarmes Überleben zu erzielen. Die 1-Jahres-Überlebensrate nach HTX nähert sich jetzt an 90%, was bemerkenswert hoch ist, wenn man bedenkt, dass zum Zeitpunkt der HTX fast alle Patienten auf einer Überwachungsstation hospitalisiert waren, 40% auf inotrope Kreislaufunterstützung und fast 50% auf mechanische Kreislaufunterstützung angewiesen sind. Lund folgert aus den Registerdaten der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) zeigen, dass sich das langfristige Überleben nach HTX im Erwachsenenalter sich seit dem Beginn der Datenerfassung im Registry nicht wesentlich verbessert hat. Der Autor meint, dass hier eindeutig ein großer Bedarf für zusätzliche Studien zur Abschätzung der relativen Risiken für verschiedene post-HTX Ergebnisse für die Zeit nach der Transplantation und die individuellen Patientencharakteristika bestehen. Daher besteht die Herausforderung in der Herztransplantation darin, die Organverfügbarkeit, die Auswahl der HTX-Empfänger und die langfristigen Ergebnisse nach HTX zu verbessern. Bemühungen den Spenderpool zu erhöhen und die Zuweisungssysteme zu verbessern, werden je nach geographischer und kultureller Region umfassend geprüft. Die meisten medizinischen und auch gerätebasierte HF-Therapien gelten als kostengünstige und therapeutische Entscheidungen und müssen grundsätzlich nur den Nettonutzen berücksichtigen. Im Gegensatz, Spenderherzen sind selten und die fortgeschrittene Therapie wie HTX und langlaufende VADs als Überbrückung zur Transplantation oder als definitive Endtherapie sind teuer und mit potenziell hohen Risiken

quoad vitam verbunden. Daher muss die Auswahl des Therapieverfahrens (HTX oder VAD) Auswahl nicht nur die Vorteile sondern auch den maximalen Nutzen und Aufwand berücksichtigen (22).

Jasseron publizierte im September 2017 die Ergebnisse von 2333 Patienten aus Frankreich, die im nationalen Register CRISTAL für die erste Einzelorgan-Herztransplantation zwischen Januar 2010 und Dezember 2014 registriert waren. Das kardiale Allokationssystem in Frankreich basiert derzeit auf Dringlichkeit und Geografie. Medizinische Dringlichkeit wird durch Therapien definiert, ohne objektive Risikofaktoren für die Mortalität der Patienten zu berücksichtigen. Diese Studie zielte darauf ab, eine Wartelisten-Mortalitätsrisikokennzahl aus allgemein verfügbaren Kandidatenvariablen zu entwickeln. Die Studie umfasste alle Patienten ab 16 Jahren. Die Prädiktoren wurden verwendet, um einen Kandidatenrisiko-Score (CRS) zu generieren. Die Validierung des CRS wurde in der Validierungskohorte durchgeführt. Die Konkordanzwahrscheinlichkeitsschätzung (CPE) wurde verwendet, um die Unterscheidungskapazität der Modelle zu bewerten. Ergebnisse zeigen, dass die Korrelation zwischen der beobachteten und der erwarteten 1-Jahres-Wartelisten-Mortalität in der Validierungskohorte 0,87 betrug. Der Kandidaten-Risiko-Score liefert eine genaue objektive Vorhersage der Wartelisten-Mortalität. Die Validierungskohorte in dieser Studie war eine zufällige Untergruppe der Gesamtkohorte. Eine externe Validierung in einer anderen Kandidatenpopulation wäre nützlich. Die Haupteinschränkung ist, dass die Sterblichkeit der Warteliste von Land zu Land unterschiedlich ist. Es gab 10,7 Todesfälle auf der Warteliste pro 100 Patienten auf der Warteliste in den USA in den Jahren 2012-2013, gegenüber 23,8 in Frankreich im Jahr 2013. Dieser Unterschied kann durch die Unterschiede in der Transplantationsverfügbarkeit und den Zuweisungsalgorithmen sowie Kandidatenmerkmalen und -management bedingt sein. Das CRS kann daher nicht auf andere Länder verallgemeinert werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das CRS ein neuartiges Werkzeug ist, das, hauptsächlich auf Kandidatenlaborparametern basierend, ein schlechtes Ergebnis auf der Warteliste quoad vitam vorhersagen kann. Es berücksichtigte nicht die am häufigsten verwendeten medizinischen und mechanischen Kreislaufunterstützungsverfahren, die zur Bestimmung des Prioritätsstatus von Kandidaten verwendet werden. Diese Punktzahl kann dazu dienen, einen objektiven und robusten Dringlichkeits-basierten kardialen

Allokationsalgorithmus zu entwickeln. Es wird derzeit zur Entwicklung eines modifizierten kardialen Allokationssystems in Frankreich eingesetzt (17).

Unsere retrospektive Studie und weltweite Literaturdaten zeigen, dass die bis jetzt noch akzeptablen Herztransplantationsergebnisse trotz der modernen Therapieoptionen bei weiter progredientem Organmangel und Beibehalten des aktuellen, nicht optimalen Organallokationssystems sich weiter verschlechtern können. In unserer eigenen Studie fanden wir einen negativen Einfluss des derzeitigen Allokationssystems auf die postoperativen Ergebnisse nach der Herztransplantation. Es konnte gezeigt werden, dass eine Organallokation, die auf regionaler Priorität und ärztlichen Entscheidungsoptionen basiert, den Patienten die Möglichkeit gibt früher und mit kleinerem postoperativem Risiko der Entwicklung von relevanten Komplikationen im Verlauf nach Herztransplantation transplantiert zu werden und eine bessere Lebensqualität während der kürzeren Wartezeit wie auch im anschließenden postoperativen Verlauf bietet.

## 5.0 Literaturverzeichnis

1. Alba C, Bain E, Ng N, et al. (2016) Complications after Heart Transplantation: Hope for the Best, but Prepare for the Worst. *Int J Transplant Res Med* 2:022.
2. Allen JG, Weiss ES, Arnaoutakis GJ, et al. The impact of race on survival after heart transplantation—an analysis of over 20,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1956-63
3. Buendía-Fuentes F, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, et al. Ischemic Time as a Predictor of Physical Recovery in the First Months after Heart Transplantation, *ISRN Cardiol.* 2012; 2012: 907102. Published online 2012 Jun 18
4. Cantrelle C, Legeai C, Latouche A, et al. Access to Heart Transplantation: A Proper Analysis of the Competing Risks of Death and Transplantation Is Required to Optimize Graft Allocation. *Transplantation Direct.* 3(8):e198, August 2017
5. Colvin-Adams M, Valapour M, Hertz M, et al. Lung and heart allocation in the United States. *Am J Transplant.* 2012; 12: 3213-34
6. Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century.* Institute of Medicine; Washington, DC: National Academy Press. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309072808>
7. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 914-56
8. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Jahresbericht 2016
9. Dorent R, Epailly E, Sebbag L. The effect of graft allocation system on outcomes in heart transplantation in France: Has the time come to take calculated survival benefit into account? *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30:1299-1300

10. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, et al. Frailty and outcomes following implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 359-65
11. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2016 ([www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org))
12. Goda A, Williams P, Mancini D, et al. Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle Heart Failure Model (SHFM). *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 1236-43
13. Goldberg SW, Fisher SA, Wehman B, et al. Adults with congenital heart disease and heart transplantation: optimizing outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 873-77
14. Haverich A, Haller H. Organ transplantation in Germany: Critical examination in times of scarce resources, *J Internist* 2016; 57, 7-14
15. Hirt SW, Nitschke FP, Möller F, et al. Multizentrische Analyse der Effizienz eines regionalen Allokationsverbundes in der Herztransplantation. *Transplantationsmedizin* 2000; 12: 31-36
16. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A–13A
17. Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, et al. Prediction of Waitinglist Mortality in Adult Heart Transplant Candidates: The Candidate Risk Score. *Transplantation*. 2017 ; 101: 2175-82
18. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ et al: Early postoperative complications after heart transplantation in adult recipients: asan medical center experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 46: 426-32
19. Kim MM, Barnato AE, Angus DC, Fleisher LF, Kahn JM. The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 369–76

20. Kirklin JK, Cantor R, Mohacsi P, et al. J. First Annual IMACS Report: A global International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 407-12
21. Koval CE, Thuita L, Moazami N. Evolution and impact of drive-line infection in a large cohort of continuous-flow ventricular assist device recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33:1164–72
22. Lund LH. Optimizing outcomes after heart transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2018 Feb;20(2):395-397
23. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602
24. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1-23
25. Meyer DM, Rogers JG, Edwards LB, et al. The future direction of the adult heart allocation system in the United States. *Am J Transplant* 2015; 15: 44–54
26. Moazami N, Milano CA, John R, et al. Pump replacement for left ventricular assist device failure can be done safely and is associated with low mortality. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 500-5
27. Patel SR, Oh KT, Ogriki T, et al. Cessation of Continuous Flow Left Ventricular Assist Device-Related Gastrointestinal Bleeding After Heart Transplantation. *ASAIO Journal*. 64(2):191-195, March/April 2018
28. Roussel MG, Gorham N, Wilson L, et al. Improving recovery time following heart transplantation: the role of the multidisciplinary health care team. *J Multidiscip Healthc* 2013; 6: 293-302
29. Russo MJ, Davies RR, Hong KN, et al. Matching high-risk recipients with marginal donor hearts is a clinically effective strategy. *Ann Thorac. Surg* 2009; 87: 1066-70

30. Schmidhauser M, Regamey J, Pilon N, et al. The impact of multidisciplinary care on early morbidity and mortality after heart transplantation. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2017; 25: 384–90
31. Schulman AR, Martens TP, Russo MJ, et al. Effect of left ventricular assist device infection on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 237-42
32. Seco M, Dong F Z, Michael J. et al. Long-term prognosis and cost-effectiveness of left ventricular assist device as bridge to transplantation: A systematic review. *International J of Cardiology* 2017; 15: 22-32
33. Stevenson LW, Hamilton MA, Tillisch JH, et al. Decreasing survival benefit from cardiac transplantation for outpatients as the waiting list lengthens. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 919-25
34. UNOS: Guidance Regarding Adult Heart Status 1A(b) Device-Related Complications. <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/guidance/guidance-regarding-adult-heart-status-1a-b-device-related-complications>
35. Urbanowicz T, Staburzyńska-Migaj E, Pawłowska M, et al. EuroSCORE is a predictor of postoperative pericardial effusion following heart transplantation. *J Annals of Transplantation* 2015; 20:193-197
36. Weiss ES, Allen JG, Russell SD, et al. Impact of recipient body mass index on organ allocation and mortality in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1150-7
37. [www.bundesaerztekammer.de](http://www.bundesaerztekammer.de)
38. [www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org)
39. [www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf)
40. [www.ISHLT.org](http://www.ISHLT.org)
41. [www.statista.com](http://www.statista.com)

42. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128: 1810–52

## 6.0 Anhang

### 6.1 Verwendete Abkürzungen

|       |  |
|-------|--|
| ACM   | all-cause mortality (globale Sterblichkeit)                                |
| ACR   | acute cellular rejection (akute zelluläre Abstoßung)                       |
| ARVD  | arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie                                 |
| BTT   | brigde to transplantation (Überbrückungsmaßnahme zur Herztransplantation)  |
| BVAD  | biventricular assist device (biventrikuläres Unterstützungssystem )        |
| CI    | Cardiac-Index (auf Körperoberfläche indiziertes Herzzeitvolumen)           |
| CPE   | Concordance probability estimation (Konkordanzwahrscheinlichkeitschätzung) |
| CRS   | Kandidaten-Risiko-Score  |
| DCM   | dilatative Kardiomyopathie   |
| DSO   | Deutsche Stiftung Organtransplantation                                     |
| ECMO  | Extrakorporale Membranoxygenierung   |
| ET    | Stiftung Eurotransplant / Eurotransplant International Foundation          |
| HTX   | Herztransplantation  |
| HU    | high urgent, (höchste Dringlichkeit)                                       |
| IABP  | intraaortale Ballonpumpe   |
| ICM   | ischämische Kardiomyopathie  |
| IMC   | Intermediate Care Station (Überwachungsstation)                            |
| ISHLT | The International Society for Heart and Lung Transplantation               |
| ITS   | Intensivstation  |
| LVAD  | left ventricular assist device (linkssventrikuläres Unterstützungssystem ) |
| LVEF  | linksventrikuläre Ejektionsfraktion  |
| NT    | not transplantable   |
| NYHA  | New York Heart Association   |
| PAPm  | pulmonary artery pressure (mean) mittlerer Pulmonalarteriendruck           |

|         |   |
|---------|---|
| PCWP    | pulmonary capillary wedge pressure (pulmonalkapillärer Verschlussdruck )    |
| PVR     | pulmonary vascular resistance ( pulmonalvaskulärer Widerstand )             |
| R       | removed, (Abmeldung von der Transplantationsliste)                          |
| RVAD    | right ventricular assist device (rechtsventrikuläres Unterstützungssystem ) |
| SUR     | special urgency request   |
| SVR     | systemic vascular resistance (systemischer vaskulärer Widerstand )          |
| T       | transplantable (transplantierbar)   |
| TPG     | Transplantationsgesetz  |
| VAD     | ventricular assist device (ventrikuläres Herzunterstützungssystem)          |
| VA-ECMO | veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung                          |

## 6.2 Danksagung

An erster Stelle, und mögen mir andere verzeihen, muss mein Doktorvater Prof. Dr. med. S.W. Hirt genannt werden. Zu jeder Uhrzeit war er für mich da, hat mich aufgebaut und mir immer geholfen, auch wenn es mal eine schwerere Phase gegeben hat. Das habe ich nie als selbstverständlich angesehen. Herzlichen Dank!

Ein besonders herzlicher Dank geht an Herrn Dr. med. Matthäus Zerditzki für die Beratung und Hilfe bezüglich der Erstellung der Statistik.

Das gilt natürlich auch für meine Familie, insbesondere für meine liebe Frau. Wenn ich mit dem Kopf nicht zuhause, sondern bei der Arbeit war, ist sie es gewesen, die mich wachgerüttelt hat – und mich dabei immer unterstützt und motiviert hat. Dieser Beistand ist für mich nicht gottgegeben, sondern den habe ich nur Euch und Eurer unendlichen Geduld zu verdanken. Eure Hilfe bedeutet mir mehr, als sich irgendjemand überhaupt vorstellen kann. Das war schon immer so und beschränkt sich nicht nur auf die Dissertation. Dafür bin ich Euch auf ewig dankbar.

Außerdem bedanken möchte ich mich den zahlreichen Personen der Herztransplantationsambulanz des Universitätsklinikums Regensburg, die auf unterschiedliche Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## 6.3 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

**Name:** Ilya Shevtsov  
**Geburtsdatum:** 28.02.1984  
**Geburtsort:** in Moskauer Gebiet, Russland  
**Staatsbürgerschaft:** Russische Föderation

### Schulbildung

**09/1998 – 06/2000** Gymnasium №4, Stadt Woskresensk, Moskau Gebiet, Russland.  
**09/1990 – 06/1998** Realschule №29, Dorf Baranovskoe, Moskau Gebiet, Russland.

### Studium

**09/2000 – 06/2006** Russische Staatliche Medizinische Universität, Moskau, Russland. Pädiatrische Fakultät. Staatliche Prüfung 06/2006.  
**09/2006 – 08/2008** Ordinatur (Facharztweiterbildung). Wissenschaftliches Zentrum für Herz- und Gefäßchirurgie, Moskau, Russland. Qualifikationsprüfung in der Fachrichtung Herz- und Gefäßchirurgie 08/2008.  
**08/2008 – 08/2011** Wissenschaftliche Arbeit in Rahmen Aspirantur. Wissenschaftliches Zentrum für Herz- und Gefäßchirurgie, Moskau, Russland.

### Berufliche Laufbahn

**01/2013 – bisher** Assistenzarzt, Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie, Deutschland.  
**08/2012 – 12/2012** Hospitant, Sana Klinikum Hof, Deutschland.  
**10/2008 – 05/2012** Facharzt für Herz- und Gefäßchirurgie, Wissenschaftliches Zentrum für Herz- und Gefäßchirurgie, Moskau, Russland.  
**06/2006 – 09/2008** Assistenzarzt in Rahmen Ordinatur, Wissenschaftliches Zentrum für Herz- und Gefäßchirurgie, Moskau, Russland.  
**09/2003 – 08/2006** Krankenpfleger, Intensivstation, Wissenschaftliches Zentrum für Herz- und Gefäßchirurgie, Moskau, Russland.