

# Künstliche Ventrikel bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz

Lucia Angermayr, Marcial Velasco Garrido, Reinhard Busse



**Schriftenreihe**  
**Health Technology Assessment (HTA)**  
**in der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Künstliche Ventrikel bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz**

---

**Lucia Angermayr, Marcial Velasco Garrido, Reinhard Busse**

**Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.**

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift *GMS Health Technology Assessment* ([www.egms.de](http://www.egms.de)). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 33 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2003 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

**Herausgeber:**

**Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information  
(DAHTA@DIMDI)**

**Dr. Alric Rüter**

**Dr. Britta Göhlen**

DAHTA@DIMDI

Waisenhausgasse 36 - 38a

50676 Köln

Telefon: 0221 / 4724 - 525

Telefax: 0221 / 4724 - 340

E-Mail: [dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

Internet: [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 59

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2007

© DAHTA@DIMDI. Köln, 2007. Alle Rechte vorbehalten.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Verzeichnisse</b> .....	<b>1</b>
1.1 Tabellenverzeichnis.....	1
1.2 Abbildungsverzeichnis.....	1
1.3 Abkürzungsverzeichnis.....	1
<b>2 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Kurzfassung</b> .....	<b>5</b>
4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	5
4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	5
4.3 Forschungsfragen.....	6
4.4 Methodik.....	6
4.5 Ergebnisse und Diskussion der Forschungsfragen.....	6
4.6 Schlussfolgerung.....	7
<b>5 Summary</b> .....	<b>8</b>
5.1 Health political background.....	8
5.2 Scientific background.....	8
5.3 Research Questions.....	8
5.4 Methods.....	9
5.5 Results and discussion of the scientific questions.....	9
5.6 Conclusions / recommendation.....	10
<b>6 Hauptdokument</b> .....	<b>11</b>
6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	11
6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	11
6.2.1 Zielkondition: Herzinsuffizienz.....	11
6.2.1.1 Definition.....	11
6.2.1.2 Epidemiologie.....	12
6.2.1.3 Behandlung der Herzinsuffizienz.....	14
6.2.2 Technologie: Künstliche Ventrikel.....	16
6.2.2.1 Geschichtlicher Rückblick.....	16
6.2.2.2 Systeme und Klassifizierung.....	16
6.2.2.3 CE-Kennzeichnung, Nomenklatur und Hilfmitteleigenschaft.....	18
6.2.2.4 Indikationen.....	18
6.2.2.5 Potentielle Komplikationen.....	19
6.2.2.6 Kosten.....	19
6.2.2.7 Vergütung durch die gesetzlichen Krankenkassen.....	20
6.2.2.8 Verbreitung der Technologie in Deutschland.....	20
6.3 Forschungsfragen.....	22
6.4 Methodik.....	23
6.4.1 Methodik der Informationsgewinnung.....	23
6.4.1.1 Literaturrecherche in Datenbanken.....	23
6.4.1.2 Fragebogen.....	23
6.4.1.3 Andere Quellen.....	23
6.4.2 Methodik der Selektion.....	24
6.4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Primärstudien.....	24
6.4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für Übersichtsarbeiten.....	25
6.4.3 Methodik der Bewertung.....	25
6.4.4 Methodik der Extraktion.....	25
6.4.5 Methodik der Synthese.....	25
6.5. Ergebnisse.....	26
6.5.1 Quantitative Ergebnisse.....	26
6.5.1.1 Ergebnis der Recherche in Datenbanken.....	26

6.5.2	Qualitative Ergebnisse .....	27
6.5.2.1	Beschreibung der HTA-Berichte .....	27
6.5.2.2	Medizinische Aspekte .....	29
6.5.2.2.1	Bridge To Transplant (BTT).....	31
6.5.2.2.1.1	Überleben vor der Transplantation .....	31
6.5.2.2.1.2	Erfolgreiche Transplantation.....	32
6.5.2.2.1.3	Überleben nach der Transplantation .....	33
6.5.2.2.1.4	Wartezeit .....	34
6.5.2.2.1.5	Dauer der Herzunterstützung .....	34
6.5.2.2.1.6	Hospitalisierungen .....	34
6.5.2.2.1.7	Krankenhausaufenthalt.....	34
6.5.2.2.1.8	Entlassung nach Hause.....	34
6.5.2.2.1.9	Funktioneller Status und körperliche Leistungsfähigkeit .....	35
6.5.2.2.1.10	Komplikationen .....	35
6.5.2.2.1.10.1	Infektionen .....	35
6.5.2.2.1.10.2	Blutungen .....	36
6.5.2.2.1.10.3	Thromboembolien .....	37
6.5.2.2.1.10.4	Neurologische Komplikationen.....	37
6.5.2.2.1.10.5	Fehlfunktion des Geräts .....	38
6.5.2.2.1.10.6	Rechtsherzversagen .....	38
6.5.2.2.1.10.7	Weitere Komplikationen .....	38
6.5.2.2.1.11	Einfluss eines Koordinators .....	39
6.5.2.2.1.12	Todesursachen und Risikofaktoren .....	40
6.5.2.2.2	Bridge To Recovery (BTR).....	41
6.5.2.2.2.1	Überleben .....	41
6.5.2.2.2.2	Entwöhnung.....	41
6.5.2.2.2.3	Dauer der Herzunterstützung .....	42
6.5.2.2.2.4	Komplikationen .....	42
6.5.2.2.3	Destination Therapy (DT).....	42
6.5.2.2.3.1	Überleben.....	43
6.5.2.2.3.2	Dauer der Herzunterstützung .....	43
6.5.2.2.3.3	Krankenhausaufenthalt, Entlassung und Wiederaufnahme.....	44
6.5.2.2.3.4	NYHA-Klassifikation .....	44
6.5.2.2.3.5	Komplikationen .....	44
6.5.2.2.3.5.1	Infektionen .....	44
6.5.2.2.3.5.2	Blutungen .....	45
6.5.2.2.3.5.3	Thromboembolien und Thrombosen .....	45
6.5.2.2.3.5.4	Neurologische Komplikationen.....	45
6.5.2.2.3.5.5	Fehlfunktionen des Geräts .....	45
6.5.2.2.3.5.6	Andere Komplikationen .....	45
6.5.2.2.3.5.7	Todesursachen .....	45
6.5.2.2.4	Evidenz bei Kindern .....	46
6.5.2.3	Psychosoziale Aspekte.....	46
6.5.2.3.1	Bridge To Transplant (BTT).....	46
6.5.2.3.1.1	Psychologischer Status und körperliche Funktion .....	47
6.5.2.3.1.2	Lebensqualität und Patientenzufriedenheit.....	47
6.5.2.3.1.3	Belastungssymptome .....	47
6.5.2.3.1.4	Funktionelle Einschränkung.....	48
6.5.2.3.1.5	Psychische Störungen.....	49
6.5.2.3.1.6	Krankheitsverarbeitung.....	49
6.5.2.3.2	Destination Therapy (DT).....	49
6.5.2.4	Ökonomische Aspekte.....	50
6.5.2.4.1	Bridge To Transplant (BTT).....	50
6.5.2.4.2	Bridge To Recovery (BTR).....	51

6.5.2.4.3 Destination Therapy (DT) .....	51
6.6 Diskussion .....	51
6.6.1 Diskussion der Methoden .....	51
6.6.2 Diskussion der Ergebnisse und Bewertung der Literatur.....	53
6.6.3 Diskussion der Forschungsfragen .....	54
6.7 Schlussfolgerung .....	60
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
7.1 Verzeichnis der eingeschlossenen Literatur .....	61
7.2 Verzeichnis der ausgeschlossenen Literatur .....	63
7.3 Verzeichnis der sonstigen Literatur .....	72
<b>8 Anhang .....</b>	<b>75</b>
8.1 Danksagung .....	75
8.2 Datenbanken .....	75
8.3 Suchstrategie .....	76
8.4 Befragung .....	83
8.4.1 Fragebogen .....	83
8.4.2 Befragte Kliniken .....	86
8.5 Checklisten zur Bewertung der Qualität .....	87
8.5.1 Primärstudien .....	87
8.5.2 HTA-Berichte und systematische Übersichten .....	88
8.6 Ausgeschlossene Studien: Begründung .....	89
8.7 Extraktion der eingeschlossenen HTA-Berichte .....	92
8.8 Extraktion der eingeschlossenen Primärstudien.....	99
8.8.1 Studiencharakteristika .....	99
8.8.2 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien .....	115
8.8.2.1 Medizinische Outcomes.....	115
8.8.2.2 Psychologische und soziale Outcomes .....	139

# 1 Verzeichnisse

## 1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Medikamentöse Stufentherapie der Herzinsuffizienz .....	14
Tabelle 2:	Indikationskriterien und Kontraindikationen für eine Herztransplantation .....	15
Tabelle 3:	Übersicht und Einteilung der Herzunterstützungssysteme .....	17
Tabelle 4:	Indikationen zur mechanischen Kreislaufunterstützung .....	18
Tabelle 5:	Approximative Preise von Herzunterstützungssystemen .....	19
Tabelle 6:	Übersicht der eingeschlossenen HTA-Berichte .....	28
Tabelle 7:	Qualität der eingeschlossenen HTA-Berichte .....	28
Tabelle 8:	Qualität der eingeschlossenen Primärstudien (medizinische und psychosoziale Aspekte) .....	30

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Herzinsuffizienz in Deutschland (eigene Darstellung nach Angaben des statistischen Bundesamts) .....	13
Abbildung 2:	Verteilung der Kosten der Herzinsuffizienz (eigene Darstellung nach Angaben des statistischen Bundesamts) .....	14
Abbildung 3:	Standorte für die Implantation von Herzunterstützungssystemen (eigene Darstellung) ..	21
Abbildung 4:	Zahl der Herzunterstützungssysteme (Kliniken: n = 11) (eigene Darstellung) .....	21
Abbildung 5:	Art und Intention der Herzunterstützung (Jahr 2005, n = 92) (eigene Darstellung) .....	22
Abbildung 6:	Flussdiagramm der Literaturselektion (eigene Darstellung) .....	26

## 1.3 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANAES	Agence Nationale d' Accréditation et d' Evaluation en Santé, heutige Haute Autorité de Santé, Frankreich
ANP	Atriale Natriuretische Peptid
AT1	Angiotensin 1
BiVAD	Biventrikuläres Herzunterstützungssystem
BTB	Bridge To Bridge
BTR	Bridge To Recovery
BTT	Bridge To Transplant
BVMed	Bundesverband Medizintechnologie e. V.
CA	Kanada
CAD	Kanadischer Dollar
CCT	Controlled Clinical Trial, kontrollierte klinische Studie
CEA	Kosteneffektivitätsanalyse
CEDIT	Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
CETS	Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé
CE	Zertifizierung Kennzeichnung der Produkte in der europäischen Gemeinschaft
CI	Confidence Intervall, Konfidenzintervall
CUA	Cost Utility Analysis, Kostennutzwertanalyse
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DEC	Development and Evaluation Committee, Großbritannien
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DKR	Danische Krone
DLVE	Dual-Lead Vented Electric
DT	Destination Therapy
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Embedded Systems Knowledge Base, Datenbank
FDA	Food and Drug Administration, US-amerikanische Zulassungsbehörde

**Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis**

GBP	Britisches Pfund
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMDN	Global Medical Device Nomenclature
HAS	Haute Autorité de Santé, Frankreich
HTA	Health Technology Assessment
HTX	Herz-Transplantation
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Internationale Klassifikation der Krankheiten
ICER	Incremental Cost-effectiveness Ratio, inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis
IDCM	Idiopathic Dilated Cardiomyopathy
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
ITT	Intention-to-treat
K. A.	Keine Angabe
KHG	Krankenhausfinanzierungsgesetz
LVAD	Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
LVEF	Linksventrikuläres Ejektionsfraktion
LYG	Life Year Gained, gewonnenes Lebensjahr
MAS	Medical Advisory Secretariat, Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario
MCSD	Database for Mechanical Circulatory Support Devices
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Datenbank
MDS	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V.
MLHF	Minnesota Living with Heart Failure (Fragebogen)
MW ± SE	Mittelwert ± Standardfehler (standard error of the mean)
MW ± SD	Mittelwert ± Standardabweichung
N	Anzahl
NO	Stickoxid
n. s.	Nicht-signifikant
NHS	National Health Service, nationales Gesundheitssystem in Großbritannien
NRW	Nordrhein-Westfalen
NYHA	Klassifikation der New York Heart Association
OMM	Optimal Medical Management, medikamentöse Behandlung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PNEUM	Pneumatische Geräte
QALY	Quality adjusted life year, qualitätsadjustierte Lebensjahre
QoL	Quality of Life, Lebensqualität
RCT	Randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Disease, Studie
RR	Relatives Risiko
RVAD	Rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SLVE	Single-Lead Vented Electric
TAH	Total Artificial Heart, Kunstherz
TEC	Technology Evaluation Center, USA
TETS	Transcutaneous energy transmission system, Aufladen der Batterie über Induktion von außen
UMDNS	Universal Medical Device Nomenclature System
USA	United States of America
USD	US-Dollar
VAD	Ventrikuläres Herzunterstützungssystem, künstlicher Ventrikel
VdAK	Verband der Angestelltenkrankenkassen



## **2 Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um ein Krankheitsbild von großer epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. In Deutschland und anderen Industriestaaten gilt sie als eine der führenden Ursachen für Mortalität, Morbidität sowie Erwerbsunfähigkeit. Herzunterstützungssysteme werden bei therapierefraktären Herzinsuffizienz Patienten als Überbrückung zur Herztransplantation (Bridge To Transplant), zur Erholung des Herzens (Bridge To Recovery) oder als langfristige Alternative zur Herztransplantation (Destination Therapy) eingesetzt.

### **Fragestellung**

Ziel des HTA-Berichts ist die Darstellung der medizinischen Wirksamkeit, der psychosozialen und der ökonomischen Aspekte linksventrikulärer Unterstützungssysteme.

### **Methodik**

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in verschiedenen relevanten Datenbanken, unter anderem in EMBASE, in MEDLINE und in der Cochrane Library. Die eingeschlossenen Studien wurden von zwei Autoren bewertet, in Übersichtstabellen dargestellt und narrativ zusammengefasst. Darüber hinaus wurde eine Befragung an Kliniken durchgeführt.

### **Ergebnisse und Diskussion**

Es wurden 40 Publikationen eingeschlossen, davon waren sechs HTA-Berichte.

LVAD-Patienten hatten bessere Überlebensraten und eine bessere Lebensqualität als medikamentös behandelte Patienten. Die Herzunterstützung war assoziiert mit häufigen und oft schwerwiegenden Komplikationen, die auch häufig die Todesursachen darstellten. Es traten zahlreiche psychologische und psychiatrische Probleme auf.

Es handelt sich um eine kostenintensive Technologie.

### **Schlussfolgerungen**

Es besteht Evidenz für die medizinische Effektivität von Herzunterstützungssystemen, wobei die Komplikationsraten und der Schweregrad der Komplikationen noch sehr hoch sind. Kosteneffektivitätsanalysen für Deutschland sind notwendig.

Eine Weiterentwicklung der Technologie ist notwendig, bevor diese zur Minderung des Bedarfs an Spenderherzen wirklich beitragen kann.

## 3 Abstract

### Background

Heart failure is a clinical syndrome of major epidemiological and economical importance. In Germany as in other industrialised countries it is one of the leading causes of mortality, morbidity and disability. For patients not responding to medical therapies ventricular assist devices are used as bridge to transplant, bridge to recovery or as destination therapy alternative to transplantation.

### Research questions

This report aims to present the actual evidence on clinical effectiveness, psychological and social aspects and economical aspects of left ventricular assist devices.

### Methods

We conducted a systematic research of the literature in different databases (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library). The included studies were assessed by two reviewers and were presented in tables and in a narrative form. We also conducted a survey among hospitals using the technology.

### Results and discussion

We included 40 references, six of them were HTA-reports.

LVAD patients as bridge to transplant had better survival rates and a better quality of life as compared to medical therapy. Mechanical assistance was associated with frequent and often serious adverse events which were often the cause of death. There were numerous psychological and psychiatric problems.

### Conclusions / Recommendations

LVAD showed to be clinically effective, however with high complications rate and seriousness of them. The use of technology is very costly. Cost-effective should be analysed for Germany.

There is a need to further develop the technology before it can contribute seriously to a reduction of the need for heart transplantation.

## 4 Kurzfassung

### 4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um ein Krankheitsbild von großer epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. In Deutschland und anderen Industriestaaten gilt sie als führende Ursache für Mortalität, Morbidität und Erwerbsunfähigkeit.

Die von der Diagnose Herzinsuffizienz verursachten direkten Kosten wurden in Deutschland für 2004 auf 2548 Mio. Euro beziffert. Dies entspricht ca. 1 % der Gesamtkrankheitskosten für dieses Jahr. Vor allem die mit dem Fortschreiten der Erkrankung verbundene Hospitalisierung stellt ein Problem dar.

Die Herzinsuffizienz ist das Endstadium vieler verschiedener Krankheitsprozesse, die die Herzfunktion beeinträchtigen. Für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, bei denen medikamentöse Therapien ausgeschöpft sind, ist die letzte therapeutische Möglichkeit die Herztransplantation. In Deutschland werden jährlich ca. 400 Herztransplantationen durchgeführt. Die Zahl verfügbarer Spenderherzen ist rückläufig und deckt nicht den Bedarf. Entsprechend sind die Wartelisten lang, so dass Kandidaten mit langen Wartezeiten rechnen müssen und ein Teil während der Wartezeit verstirbt.

Künstliche Ventrikel (Herzunterstützungssysteme, ventricular assist devices, VAD) wurden entwickelt, um die eingeschränkte Pumpfunktion des kranken Herzens mechanisch zu unterstützen. Sie werden als Überbrückungsmöglichkeit zur Herztransplantation (Bridge To Transplant, BTT) oder zur Unterstützung während sich das Herz wieder erholen kann (Bridge To Recovery, BTR) angewandt. Auch als gezielte Langzeit- bzw. Dauernutzung werden sie eingesetzt, so dass sie als Alternative zur Herztransplantation (Destination Therapy, DT) dienen können. Meistens werden linksventrikuläre Unterstützungssysteme (left ventricular assist devices, LVAD) verwendet, manchmal auch bi- (biventricular assist devices, BiVAD) oder rechtsventrikuläre (right ventricular assist devices, RVAD) Unterstützungssysteme.

Gegenwärtig werden in Deutschland jährlich schätzungsweise zwischen 300 und 500 Herzunterstützungssysteme, meist als BTT, implantiert.

Ziel des HTA-Berichts ist, im Rahmen einer systematischen Übersicht von anderen Übersichtsarbeiten und aktuellen Studien die medizinische Effektivität und psychosoziale Aspekte der Technologie darzustellen. Ziel des gesundheitsökonomischen Teils ist, eine Übersicht der die Evidenz der VAD-Implantation bezüglich ihrer Kosteneffektivität zu erstellen. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden unter Berücksichtigung des deutschen Gesundheitssystems diskutiert.

### 4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Herzinsuffizienz (ICD-10: I50) ist die Folge einer oder mehrerer Herzerkrankungen. Dabei ist das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Blut – und somit Sauerstoff – zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel unter Belastung oder sogar in Ruhe sicherzustellen.

Die häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sind koronare Herzkrankheiten (einschließlich Herzinfarkt) und arterielle Hypertonie.

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Häufigkeit und Neuerkrankungsrate der Herzinsuffizienz sind altersabhängig.

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland wird auf etwa 2 % der Bevölkerung geschätzt. Somit haben 1,6 Mio. Deutsche eine Herzinsuffizienz. Mit der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung und durch längeres Überleben von Patienten mit Herzerkrankungen wird eine Zunahme der Prävalenz der Herzinsuffizienz erwartet. Die Todesursachenstatistik registriert für 2005 47939 Todesfälle aufgrund von Herzinsuffizienz.

Die Herztransplantation ist die erste Alternative zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz und geht mit einer Verbesserung der Überlebensrate sowie der Lebensqualität einher. Seit 1996 liegen in Deutschland jährlich etwa doppelt so viele Neuanmeldungen zur Herztransplantation vor, als Transplantationen durchgeführt werden können; 2005 wurden bei 793 Neuanmeldungen 396 Transplantationen in 24 Kliniken durchgeführt. Der nicht gedeckte Bedarf an Organspenden führt zu längeren Wartezeiten. Ein Fünftel der Patienten stirbt während der Wartezeit. VAD können bei der Überbrückung der Wartezeit eingesetzt werden.

Der längerfristige Einsatz von VAD ist beeinflusst durch die Inzidenz von Thromboembolien und Blutungen. Auch Infektionen sind eine erhebliche Bedrohung der VAD-Patienten. Die Hautdurch-

trittsstellen für die Antriebsleitungen der VAD stellen eine Pforte für Infektionen dar. Bei einigen Patienten tritt ein Rechtsherzversagen auf. Schließlich kann es in seltenen Fällen zu einem mechanischen Versagen der Systeme führen, die einen Austausch notwendig machen.

Die Preise der verfügbaren linksventrikulären Unterstützungssysteme bewegen sich je nach System zwischen 50000 und 90000 Euro.

### 4.3 Forschungsfragen

Für die medizinischen Aspekte wurde im Einzelnen untersucht:

- Wie sind die Überlebensraten bei Herzunterstützung nach der Implantation und nach der Transplantation?
- Wie viel Prozent der LVAD-Patienten können erfolgreich transplantiert werden?
- Welche Komplikationen treten auf und wie viele Patienten sterben daran?
- Welcher Anteil der Patienten kann durch Einsatz von LVAD nach Hause entlassen werden?
- Wie viel Prozent der Patienten können erfolgreich vom Gerät entwöhnt werden?

Für die ökonomischen Aspekte wird im Einzelnen untersucht:

- Welche Kosten entstehen bei der Herzunterstützung als BTT, BTR und DT?
- Wie ist die Kostennutzenrelation als BTT, BTT und DT?
- Wie hoch ist der aktuelle Bedarf an Herzunterstützungssystemen in Deutschland? Welche Kosten entstehen dem deutschen Gesundheitssystem?

Zur Betrachtung der psychosozialen Aspekte wird im Einzelnen untersucht:

- Wie ist die Lebensqualität der LVAD-Patienten?
- Welche sozialen oder psychologischen Probleme treten bei LVAD-Patienten auf?

Weitere Fragen:

- Können VAD auerhaft Spenderherzen ersetzen?
- Welchen Einfluss hat der Einsatz von VAD auf die Zahl der Herztransplantationen / auf der Warteliste?

### 4.4 Methodik

Der HTA-Bericht zielt darauf ab, bereits vorhandene HTA-Berichte zu aktualisieren und auf die Verhältnisse in Deutschland speziell einzugehen. Da die neueren HTA-Berichte die Literatur für den Zeitraum bis Oktober 2003 abdecken, wurde die Selektion der Literatur auf Studien gerichtet, deren Veröffentlichung nach diesem Zeitpunkt erfolgte und die deshalb noch nicht in die HTA-Berichte eingeschlossen wurden. Eingeschlossen wurden systematische Übersichtsarbeiten und Primärstudien bis hin zu Fallserien mit 15 oder mehr LVAD-Patienten sowie ökonomische Evaluationen.

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche der Datenbanken des DIMDI (unter anderem EMBASE und MEDLINE) sowie der Cochrane Library. Die Suchstrategie beinhaltete über die Verknüpfung einzelner Schlagwortgruppen sowohl einen so genannten medizinischen als auch einen ökonomischen und ethischen Teil und deckt daher alle drei Bereiche ab. Die Recherche wurde am 23. Januar 2006 durchgeführt. Die Publikationen wurden mithilfe vorher festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert und die Qualität mittels Checklisten von zwei Reviewern bewertet sowie narrativ dargestellt.

Zusätzlich wurde eine Suche im Internet durchgeführt, Webseiten der Hersteller wurden angesehen und Kontakt zu einer Herstellergemeinschaft aufgenommen. Mittels eines Fragebogens wurden Experten befragt. Es wurden die Referenzlisten der identifizierten HTA-Berichte durchsucht.

Die extrahierten Daten wurden narrativ zusammengefasst. Die Heterogenität der Primärstudien schloss die Durchführung einer Metaanalyse aus.

Darüber hinaus wurde ein Fragebogen an die deutschen Kliniken, die die Technologie anwenden versendet.

### 4.5 Ergebnisse und Diskussion der Forschungsfragen

Es wurden insgesamt sechs HTA-Dokumente eingeschlossen. Die HTA-Berichte befassen sich mit medizinischen und ökonomischen Aspekten der Technologie.

Insgesamt erfassen 30 Studienparameter, die zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit relevant sind. Zwei Studien berücksichtigten psychosoziale und zwei Studien ökonomische Aspekte.

LVAD-Patienten hatten bessere Überlebensraten als medikamentös behandelte. Die Überlebensraten nach der Transplantation ergaben keine einheitlichen Ergebnisse.

Die Raten der erfolgreichen Herztransplantation bei BTT-Patienten lagen zwischen 33 % und 87 %. Die meisten Werte lagen um etwa 70 %. Bei Kindern lag die Rate zwischen 0 und 58 %. Bei den anderen Behandlungsintentionen lagen die Raten zwischen 11 % und 20 %.

Die mechanische Herzunterstützung war assoziiert mit häufigen und oft schwerwiegenden Komplikationen, darunter Infektionen, Blutungen, thromboembolischen Komplikationen, neurologische Komplikationen, Rechtsherzversagen, Organversagen und Hämolyse. Die Komplikationsrate ging in einer neueren Fortsetzung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) gegenüber Ergebnissen der ursprünglichen Studie signifikant zurück.

Die hauptsächlichen Todesursachen waren Infektionen und Sepsis, Multiorganversagen, neurologische Komplikationen und LVAD-Versagen. Die Komplikationsraten können je nach Gerät variieren.

Die Entlassungsraten waren sehr heterogen und lagen bei 14 % bis 85 %. Vergleiche zu Patienten aus Kontrollgruppen sind nicht vorhanden. Eine Entlassung ist jedoch nicht immer vorgesehen und hängt auch von der Länge der Wartezeit ab. Die Entwöhnungsraten bei Erwachsenen sind sehr heterogen und lagen zwischen 1,2 % bis 45 %. Die Entwöhnungsraten bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen sind generell mit den Raten bei Erwachsenen vergleichbar. Der Erfolg der Entwöhnung hängt von dem Zustand der Patienten vor der Implantation ab.

Verschiedene Publikationen berichteten eine bessere Lebensqualität der LVAD-Patienten gegenüber medikamentös behandelten. Zwei Studien berichteten eine Verbesserung der Lebensqualität im Zeitverlauf nach der Implantation. Es traten zahlreiche psychologische und psychiatrische Probleme im Zusammenhang mit der Implantation von LVAD auf. Es existieren keine kontrollierten Studien mit herzinsuffizienten Patienten, die ohne LVAD behandelt wurden. Viele psychische Probleme nahmen im Zeitverlauf nach der Implantation ab, während andere zunahmen.

Für Patienten mit Kontraindikation zur Herztransplantation sind Unterstützungssysteme effektiver als eine medikamentöse Therapie. Überlebensraten wurden nur für den Zeitraum von zwei Jahren berichtet. Bisher wurden unseres Wissens selten Unterstützungszeiten von mehr als drei Jahren erreicht. Gegenwärtig liegen noch zu wenige langfristige Ergebnisse vor, um Unterstützungssysteme für herzinsuffiziente Patienten als permanente Alternative zur Herztransplantation beurteilen zu können. Keine Studie untersuchte DT bei Patienten, die Kandidaten der Warteliste waren.

Die Unterstützung als Überbrückung zur Transplantation (BTT) kann die Warteliste nur temporär entlasten. Generell könnten eine erfolgreiche DT und erfolgreiches BTR zu einer Entlastung der Warteliste beitragen. Die Einführung von LVAD bei Kindern in Großbritannien hat keinen negativen Effekt auf die Warteliste.

## 4.6 Schlussfolgerung

Die Unterstützung mit LVAD-Geräten ist eine invasive Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz, die vor allem mit der Intention BTT eingesetzt wird. LVAD-Unterstützung als BTT ermöglicht das Überleben bis zur Transplantation mit einer akzeptablen Lebensqualität. Die Komplikationsraten sind jedoch hoch, wobei Infektionen und neurologische Komplikationen (Blutungen, thromboembolische Ereignisse) die relevantesten sind.

Die Behandlung mit Unterstützungssystemen als Alternative zur medikamentösen Behandlung bei Patienten, die nicht Kandidaten für die Transplantation sind, führt zu höheren Überlebensraten und besserer Lebensqualität.

Die Anwendung der Technologie ist kostenintensiv. Für Deutschland fehlen Kosteneffektivitätsanalysen. Die Analysen aus anderen Gesundheitssystemen deuten darauf hin, dass die inkrementellen Kosten pro QALY zwischen 60000 und 100000 Euro für die BTT und zwischen 200000 und 600000 Euro für DT liegen können.

Damit diese Technologie als ernsthafte Alternative zur Herztransplantation zu einer Reduktion des Bedarfs an Spenderherzen beitragen kann, ist es notwendig ihre Komplikationsraten zu vermindern, die auch ein wichtiger Kostenfaktor der Behandlung sind.

## 5 Summary

### 5.1 Health political background

Heart failure is a clinical syndrome of major epidemiological and economical importance. In Germany as in other industrialised countries it is the leading cause of mortality, morbidity and disability to work.

The direct costs of heart failure in 2004 in Germany were 2,548 millions Euro. Especially hospitalisation related to progression of the disease is a problem.

Heart failure is the terminal stage of many different diseases leading to impairment of heart function. For patients with end stage heart failure not responding to medical therapies the last possibility is heart transplantation. The number of available donor hearts is declining and does not fit the needs. Thus waiting lists for heart transplantation are long and candidates have to wait a long time period and a part of them die during this time.

Ventricular assist devices (VAD) were developed to assist the failing heart in pumping blood. They are used as bridge to transplant (BTT), bridge to recovery (BTR) or as destination therapy (DT) alternative to transplantation. Most of the assist devices are used to assist the left ventricle (LVAD), sometimes to assist either both ventricles (biventricular assist device, BiVAD) or the right ventricle (right ventricular assist device, RVAD).

It is estimated that in Germany yearly between 300 and 500 assist devices are implanted, mostly in the intention as BTT.

It is the aim of this report to give a systematic review of other reviews and primary studies to resume the clinical effectivity and psycho-social aspects of this technology. In the economical part we resume the evidence of ventricular assist devices regarding the cost-effectivity. The results of the included studies are discussed considering the German health care system.

### 5.2 Scientific background

Heart failure (ICD-10: I50) is the result of one or more heart diseases. The heart declines to pump enough blood (and oxygen) around the person's body to meet its metabolic needs during exertion or even during no exertion.

The most common causes of heart failure are coronary heart disease (including myocardial infarction) and hypertension.

Heart failure is one of the most common internal diseases. Prevalence and incidence depend on age. The prevalence of heart failure in Germany is about 2 %. This would mean that 16 millions of Germans are having heart failure. Changes in age distribution and longer life of patients with heart diseases are expected to increase the prevalence of heart failure. The statistics of deaths of the year 2005 registered 48.184 deaths for cause of heart failure in Germany. This is about 1 % of the total costs of diseases in the same year.

Heart transplantation is the first alternative to treat end stage heart failure. It is associated with an increase in survival and quality of life. Since 1996 in Germany there are two-fold registrations for heart transplantations than transplantations itself. In the year 2005 there were 396 heart transplantations performed in 24 centres and 793 registrations made. The unfilled need leads to long waiting periods. 20 % of patients die during the waiting time. Ventricular assist devices can be used to bridge the time to transplantation.

The long term chronic support with LVAD is limited by the incidence of thromboembolism and bleeding. Also infections are a major threat of the patients. The percutaneous site with cannulae connecting the external control unit is often susceptible to infections. In some patients right heart failure occurs. Sometimes mechanical failure of the device requires a pump replacement. The costs of left ventricular assist devices are between 50000 and 90000 Euro depending on the system.

### 5.3 Research Questions

For the clinical aspects these questions were investigated:

- How are the survival rates in patients with LVAD after implantation and after transplantation?
- How many percent of the patients could be successfully transplanted?
- Which complication appeared and how many patients died of them?

- Which part of the patients could be discharged home?
- How many percent of the patients could be successfully weaned?

For the economic aspects the following questions were explored:

- What are the costs of LVAD therapy as BTT, BTR and DT?
- What is the cost-effectiveness ratio of LVAD as BTT BTR and DT?
- What is the actual need of LVAD in Germany? What costs will arise for the German health care system?

For the consideration of the psycho-social aspects the following questions were investigated:

- How is the quality of life in the patients? Which psychological and social problems occur?

Further questions:

- Can heart assist devices replace donor hearts in the long term application?
- What is the influence of assist devices on the number of heart transplants?

## 5.4 Methods

This HTA-report aims to actualise the existing HTA-reports and presenting the conditions in Germany. The most actual report included publications up to October 2003 so the selection was focused on primary studies published later. We included systematic reviews and primary studies of all qualities up to case series with 15 or more LVAD patients and economical evaluations.

We conducted a systematic research of the literature in different databases (EMBASE; MEDLINE, Cochrane Library). The search strategy combined groups of keywords and therefore included the search of clinical, economical and ethical questions. The search was done the 23. January 2006. The references were selected according a priori defined inclusion and exclusion criteria. The quality was assessed with checklists by two reviewers and was presented in a narrative form.

Additionally a search in the internet was conducted, websites of producer were scanned and a community of VAD producer was contacted. We sent out a questionnaire to all German hospitals implanting VAD. We scanned reference lists of the identified HTA-reports. The extracted data are presented in a narrative form. A metaanalysis was not possible because of very heterogeneous data.

In addition we conducted a survey among hospitals which use the technology.

## 5.5 Results and discussion of the scientific questions

We included six HTA-reports. They were about medical and economical aspects of the technology. 30 references were included which were relevant for the assessment of clinical effectiveness, two references were about psycho-social aspects, two were economical considerations.

LVAD patients had significant better survival rates than medically treated patients. Survival rates after transplantations did not yield consistent results. The rates of successful heart transplantation in BTT patients were between 33 % and 87 %. Mostly the rates were at about 70 %. In children the rates were between 0 % and 58 %. Mechanical assistance was associated in all three intentions with frequent and often serious adverse events. Infection, bleeding thromboembolism, neurological events, right heart failure, organ failure and haemolysis were the events which occurred often. The frequency of adverse events diminished within time. Causes of death were mostly infection and sepsis, multi organ failure, neurological events and system failure. Between 14 % and 85 % of the patients could be discharged home. The rates of successful weaning from the device were heterogeneous and were between 1 % and 45 %. Weaning rates in babies, children and youth were comparable to those of adults.

Some studies found a better quality of life in LVAD patients than in medically treated patients. Two studies reported an increase in quality of life with time after implantation. There were numerous psychological and psychiatric problems associated with implantation. There were no controlled studies with heart failure patients without VAD. Many psychiatric problems diminished with time after implantation, in others they increased.

For patients with contraindication for heart transplantation ventricular assist devices are more effective than a medical therapy. Survival rates were better for the period over two years but were not assessed for a longer time. No studies investigated DT in patients that were candidates on the waiting list.

Assist devices as bridge to transplantation can only temporarily release the waiting list. Generally only a successful long term support or successful weaning can decrease the waiting list. There was evidence in UK that implantation of LVAD in children did not have a negative effect on the waiting list.

## **5.6 Conclusions / recommendation**

Ventricular support is an invasive therapy for terminal heart failure, which is mainly used in the intention of BTT. LVAD used as BTT allow to survive upon transplantation with an acceptable quality of life. However the technology is associated to high complication rates, specially infection and neurological insults (hemorrhagic and thromboembolic).

The use of assist devices as alternative to the medical treatment of patients for which heart transplantation is contraindicated leads to higher survival and better quality of life.

The technology is very costly. For Germany results of cost-effective analysis are lacking to date. Cost-effectiveness analysis from other countries indicate that the incremental costs pro QALY may be between 60000 and 100000 for BTT and between 200000 and 600000 Euro for DT.

Before the technology can really contribute to a reduction of the need for heart transplantation it will be necessary to reduce the complications rate. Complications reduce not only the effectiveness of the technology they also add an important amount of costs.



## 6 Hauptdokument

### 6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Bei der Herzinsuffizienz (ICD 10: I50) handelt es sich um ein Krankheitsbild von großer epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. In Deutschland und anderen Industriestaaten gilt sie als führende Ursache für Mortalität, Morbidität sowie Erwerbsunfähigkeit.

Die direkten Krankheitskosten der Herzinsuffizienz beliefen sich 2004 in Deutschland auf 2548 Mio. Euro<sup>215</sup>. Durch Herzinsuffizienz wurden 2004 in Deutschland 19000 Erwerbstätigkeits- bzw. Lebensjahre verloren<sup>215</sup>. Vor allem die mit dem Fortschreiten der Erkrankung verbundene Hospitalisierung stellt ein Problem dar.

Die Herzinsuffizienz ist das Endstadium vieler verschiedener Krankheitsprozesse, die die Herzfunktion beeinträchtigen. Für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, bei denen medikamentöse Therapien ausgeschöpft sind, ist die letzte therapeutische Möglichkeit die Herztransplantation. Die Zahl verfügbarer Spenderherzen ist rückläufig und nicht bedarfsdeckend<sup>211</sup>. Entsprechend sind die Wartelisten lang, so dass Kandidaten mit langen Wartezeiten (im Durchschnitt: zwölf bis 18 Monate, teilweise bis zu zwei Jahren) rechnen müssen und ca. 20 % der Kandidaten während der Wartezeit versterben<sup>208</sup>.

Hoffnungen werden in alternative Therapien gesetzt. Künstliche Ventrikel (Herzunterstützungssysteme, ventricular assist devices, VAD), wurden ursprünglich zur Funktionsverstärkung der linken bzw. beider Herzkammern entwickelt. Sie werden als Überbrückungsmöglichkeit zur Herztransplantation (Bridge To Transplant, BTT) oder zur Unterstützung während sich das Herz wieder erholen kann (Bridge To Recovery, BTR) angewandt. Technische Neuerungen sollen eine neue Einsatzmöglichkeit, die gezielte Langzeit- und Dauernutzung bieten, so dass die VAD als Alternative zur Herztransplantation (Destination Therapy, DT) dienen können.

Gegenwärtig werden in Deutschland jährlich zwischen 300 und 500 VAD, meist als BTT implantiert<sup>204</sup>. Komplikationen wie Infekte, Blutungen und Thrombosen treten relativ häufig auf.

Der vorliegende HTA-Bericht soll einen Beitrag zur Erweiterung der Informationsgrundlagen von Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen leisten. Der Bericht gliedert sich in drei Teile: medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Aspekte sowie psychologische, ethische und soziale Aspekte.

Ziel des medizinischen Teils des HTA-Berichts ist, im Rahmen einer systematischen Übersicht von anderen Übersichtsarbeiten und aktuellen Studien die medizinische Effektivität der Technologie darzustellen. Ziel des gesundheitsökonomischen Teils ist, eine Übersicht der Evidenz der VAD-Implantation bezüglich ihrer Kosteneffektivität zu erstellen. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden unter Berücksichtigung des deutschen Gesundheitssystems diskutiert.

### 6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

#### 6.2.1 Zielkondition: Herzinsuffizienz

##### 6.2.1.1 Definition

Die Herzinsuffizienz (ICD-10: I50) ist die Folge einer oder mehrerer Herzerkrankungen. Dabei ist das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Blut – und somit Sauerstoff – zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel unter Belastung oder sogar in Ruhe sicherzustellen. Klinisch bestehen typische Symptome (Luftnot, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention, Herzklopfen), denen ursächlich eine mangelnde Pumpfunktion des Herzens zugrunde liegt. Diese führt einerseits zur o. g. Unterversorgung peripherer Gewebe und andererseits zur Stauung des in das Herz zurückfließenden Blutes.

Die grundlegenden Krankheiten, die zur Herzinsuffizienz führen, können den Herzmuskel (Myokard) direkt betreffen (z. B. Sauerstoffmangel oder Entzündung des Herzmuskels) oder außerhalb dessen liegen und diesen chronisch belasten (z. B. arterieller Hypertonus). Die Herzinsuffizienz kann akut auftreten oder sich über einen längeren Zeitraum entwickeln. Die häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sind koronare Herzkrankheiten (einschließlich Herzinfarkt) und arterielle Hypertonie, die drei Viertel des populationsbezogenen Herzinsuffizienzrisikos ausmachen<sup>226, 237</sup>.

Es wird zwischen Links-, Rechts- oder Globalherzinsuffizienz unterschieden, je nachdem welche Herzkammer hauptsächlich versagt bzw. ob beide versagen.

Der funktionelle Schweregrad der Herzinsuffizienz wird nach der New York Heart Association (NYHA) in vier Klassen eingeteilt:

**NYHA I**

Keine körperliche Einschränkung bei normaler Belastung.

Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Herzklopfen, Luftnot oder Angina pectoris.

**NYHA II**

Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit.

Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Herzklopfen, Luftnot oder Angina pectoris bei alltäglicher körperlicher Belastung.

**NYHA III**

Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Herzklopfen, Luftnot oder Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung.

**NYHA IV**

Beschwerden in Ruhe, geringste körperliche Belastung verschlechtert die Symptomatik, Bettlägerigkeit.

Die NYHA-Stufe-IV entspricht dem Stadium der terminalen Herzinsuffizienz.

Die Herzinsuffizienz hat eine sehr schlechte Prognose. Die Hälfte der Patienten stirbt innerhalb von vier Jahren; bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sterben mehr als die Hälfte innerhalb eines Jahres<sup>226</sup>. Die Fünf-Jahres-Sterblichkeit kann zwischen 26 und 75 % liegen<sup>227</sup>. Das durchschnittliche Alter der gestorbenen an Herzinsuffizienz liegt bei ca. 85 Jahre (80,6 Jahre bei Männern, 87,0 Jahre bei Frauen)<sup>215</sup>.

**6.2.1.2 Epidemiologie****Inzidenz und Prävalenz**

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Häufigkeit und Neuerkrankungsrate der Herzinsuffizienz sind altersabhängig.

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland wird auf etwa 2 % der Bevölkerung geschätzt<sup>215</sup>. Das würde bedeuten, dass 1,6 Mio. Deutsche eine Herzinsuffizienz haben. Nach den Diagnosedaten der Krankenhäuser in Deutschland gab es 2004 260803 Krankenhausfälle mit der Diagnose Herzinsuffizienz (I50), wobei sich die überwiegende Mehrheit ab dem 65. Lebensjahr ereignete<sup>215</sup>. Mit der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung und durch längeres Überleben von Patienten mit Herzerkrankungen wird eine Zunahme der Prävalenz der Herzinsuffizienz erwartet. Die Todesursachenstatik registriert für 2005 48184 Todesfälle aufgrund von Herzinsuffizienz<sup>215</sup> (s. Abbildung 1). In Deutschland weisen etwa 20 % der Bevölkerung aufgrund von Hypertonie, erlittenem Myokardinfarkt oder Übergewicht eine Hochrisikokonstellation<sup>237</sup> für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz auf.

Über der Verteilung der Schweregrade der Herzinsuffizienz ist jedoch in Deutschland wenig bekannt. Daten aus dem Herzinsuffizienzregister Würzburg deuten darauf hin, dass etwa 2 / 3 der Patienten mit Herzinsuffizienz ein fortgeschrittenes Stadium haben (NYHA-Klassen III / IV)<sup>223</sup>.

In der US-amerikanischen Framingham-Studie zeigte sich eine zunehmende Prävalenz der Herzinsuffizienz mit zunehmendem Alter. In der Gruppe der 45- bis 55-Jährigen litten weniger als 1 % an Herzinsuffizienz, jedoch bereits 2% bis 5 % der 65- bis 75-Jährigen und etwa 10 % der über 80-Jährigen<sup>218, 227</sup>.

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen lag bei 0,4 bis 0,6 pro 1000 Personen für Männer zwischen 29 sowie bei 44 und 8,7 pro 1000 Personen bei 70- bis 74-jährigen Männern<sup>217</sup>. Bezogen auf den klinischen Schweregrad zeigen 0,2 % der Bevölkerung mit 40 und mehr Lebensjahren schwerste Herzinsuffizienz bei eingeschränkter Ventrikelleistung<sup>237</sup>.

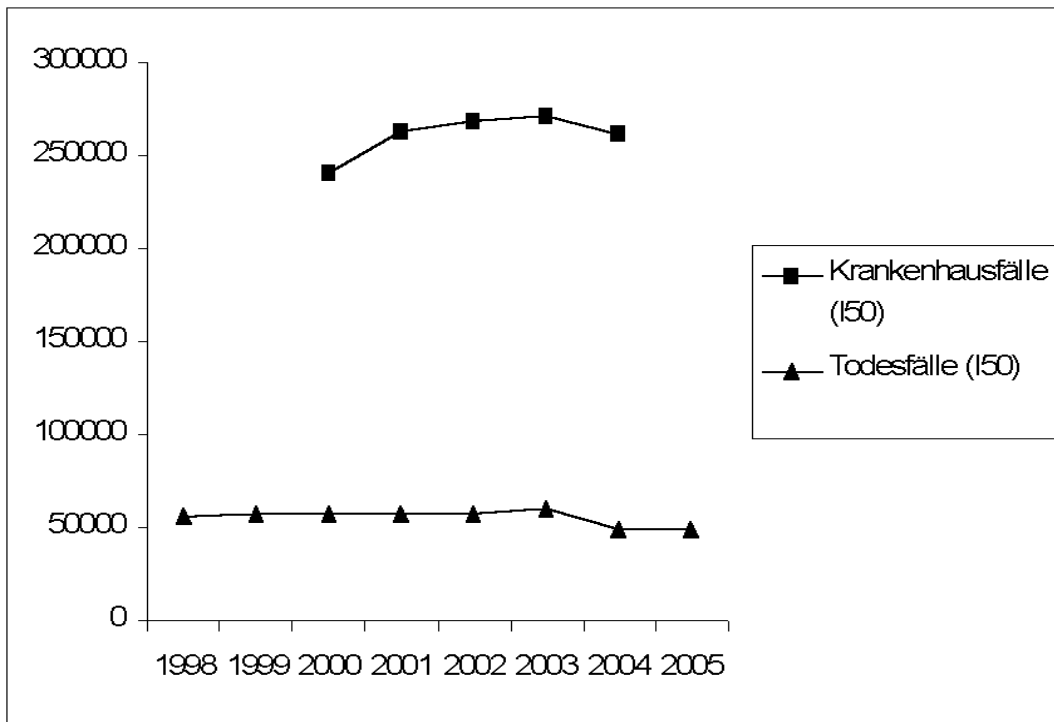


Abbildung 1: Herzinsuffizienz in Deutschland (eigene Darstellung nach Angaben des Statistischen Bundesamts)

### Kosten

Die von der Diagnose Herzinsuffizienz verursachten Kosten wurden für 2004 auf 2548 Mio. Euro beziffert<sup>215</sup>. Dies entspricht ca. 1 % der Gesamtkrankheitskosten für dieses Jahr in Deutschland. Die Hälfte der Kosten entstehen durch stationäre Behandlungen (sowohl akut in Krankenhäusern als auch in Rehabilitationseinrichtungen, s. Abbildung 2). Die Kosten steigen exponentiell mit dem Schweregrad der Insuffizienz, da mit diesem auch die Notwendigkeit von Krankenhausbehandlungen steigt. Die jährlichen Kosten eines Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV sind zwischen acht- bis 30-mal höher als die eines Patienten mit einem NYHA-Klasse-I<sup>225</sup>.

Das Statistische Bundesamt schätzt die durch Herzinsuffizienz verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre auf 19000 für 2004. Verglichen mit anderen Krankheiten des Herzkreislaufsystems ist die volkswirtschaftliche Bedeutung der Herzinsuffizienz gering, da die meisten Patienten ihr erwerbsfähiges Alter überschritten haben.

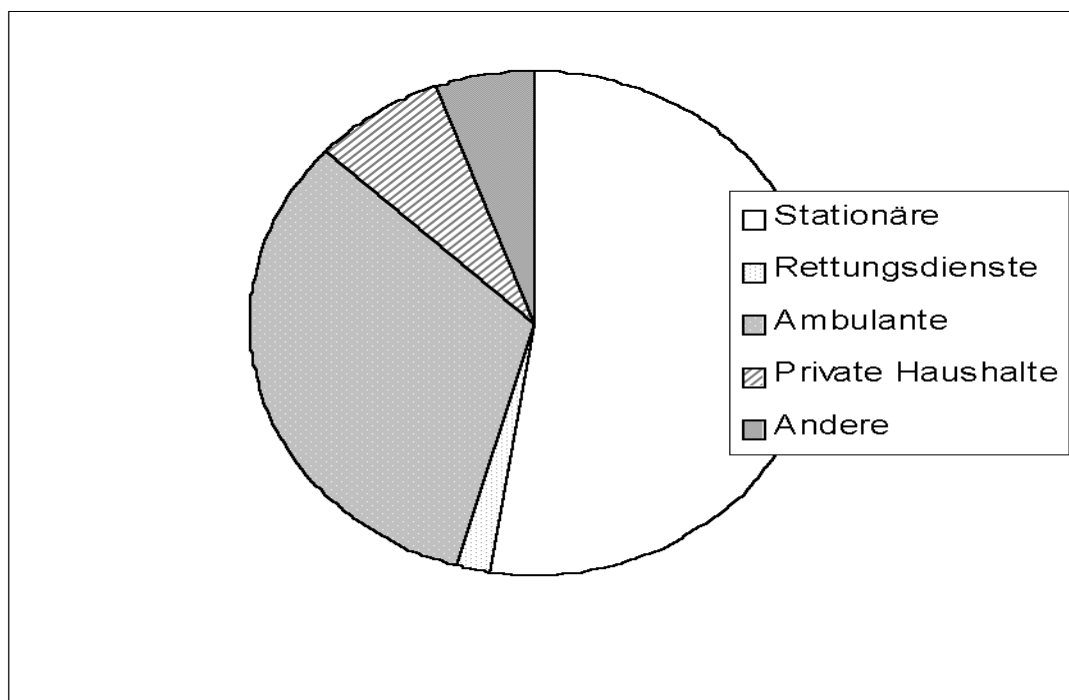


Abbildung 2: Verteilung der Kosten der Herzinsuffizienz (eigene Darstellung nach Angaben des Statistischen Bundesamts)

### 6.2.1.3 Behandlung der Herzinsuffizienz

Die Therapieziele bei der Herzinsuffizienz bestehen in der Verbesserung der Symptomatik, in der Senkung der Hospitalisierungsrate, der Senkung der Letalität und der Progressionshemmung<sup>209</sup>. Zunächst soll eine kausale Therapie angestrebt werden, d. h. die Ursache des Herzversagens sollte Ziel der Behandlung sein. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen – neben Verhaltensänderungen – eine medikamentöse Stufentherapie, die unterschiedliche Wirkungsprinzipien beinhaltet, wenn die Ventrikelfunktion beeinträchtigt ist (Ejektionsfraktion: < 40 %) (s. Tabelle 1). Mit dieser Therapie kann eine Senkung der Mortalität erreicht werden<sup>209</sup>. Die optimale medikamentöse Therapie führt zu einer Verbesserung in der Prognose der Herzinsuffizienz, trotzdem bleibt die Sterblichkeit der Herzinsuffizienz weiterhin hoch<sup>233</sup>.

Tabelle 1: Medikamentöse Stufentherapie der Herzinsuffizienz

Medikament	Grad der Herzinsuffizienz			
	Asymptomatisch / NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
Betablocker	Nach Herzinfarkt Bei Hypertonie	Indiziert*	Indiziert*	Indiziert*
Diuretika				
Thiazide	Bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert (zur Potenzierung der Schleifendiuretika-wirkung)	Indiziert (zur Potenzierung der Schleifendiuretika-wirkung)
Schleifendiuretika	-	Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
Aldosteron-Antagonisten	Nach Herzinfarkt	Nach Herzinfarkt	Indiziert	Indiziert
AT1-Rezeptor-Blocker	Bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit	Bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit	Bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit	Bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit
Herzglykoside	Bei tachysystolischen Vorhofflimmern	Bei tachysystolischen Vorhofflimmern	Indiziert**	Indiziert**

\* Nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichen unter engmaschiger Kontrolle. \*\* Es soll einen niedrigen Serumspiegel angestrebt werden. ACE = Angiotensin Converting Enzyme. AT1 = Angiotensin 1. DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. NYHA = New York Heart Association. Quelle: DGK 2004

Die Herztransplantation geht bei der Behandlung der terminalen, medikamentös therapierefraktären Herzinsuffizienz mit einer Verbesserung der Überlebensrate und der Lebensqualität einher<sup>209</sup>. Die Indikationskriterien und Kontraindikationen für eine Herztransplantation sind in Tabelle 2 dargestellt. Diese Kriterien werden bei der Entscheidung berücksichtigt, müssen jedoch nicht alle erfüllt werden. Seit 1996 liegen in Deutschland jährlich etwa doppelt so viele Neuanmeldungen zur Herztransplantation vor als Transplantationen durchgeführt werden können, 2005 wurden bei 793 Neuanmeldungen 396 Transplantationen in 24 Kliniken durchgeführt<sup>211</sup>. Der nicht gedeckte Bedarf an Organpenden führt zu längeren Wartezeiten. Etwa die Hälfte der Patienten erhält ein neues Herz innerhalb eines Jahres nach der Anmeldung und ca. 20 % warten länger als ein Jahr, ein weiteres Fünftel der Patienten stirbt während der Wartezeit<sup>208</sup>. In den zehn Zentren mit dem größten Transplantationsaufkommen lagen 2005 die mediane Wartezeiten zwischen zwei und 6,7 Monaten und die durchschnittliche Wartezeit zwischen 3,3 und 9,7 Monaten<sup>211</sup>. VAD können bei der Überbrückung der Wartezeit eingesetzt werden.

Tabelle 2: Indikationskriterien und Kontraindikationen für eine Herztransplantation

Voraussetzungen	Kontraindikationen
<p><u>Anamnese</u> Ruhedyspnoe, die bei geringer Anstrengung verstärkt wird (NYHA-Stadium IV)</p> <p><u>Untersuchung</u> Linksherzdekompensation (Kaltschweißigkeit, schneller, flacher Puls, 3. Herzton, feuchte Rasselgeräusche) Rechtsherzdekompensation (Jugularvenenprominenz, Lebervergrößerung, Ikterus, Aszites, Ödeme)</p> <p><u>Labor</u> Serum-Natrium-Erniedrigung &lt; 135 mmol / l Serum-Noradrenalin (&gt; 800 pg / ml) / Renin (&gt; 15 ng / ml / h) / ANP (&gt; 125 pg / ml)</p> <p><u>EKG</u> Komplexe ventrikuläre Arrhythmien</p> <p><u>Echokardiogramm</u> Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser &gt; 75 mm Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser &gt; 65 mm Verkürzungsfraktion &lt; 15 %</p> <p><u>Röntgen-Thorax</u> Herz-Thorax-Quotient &gt; 0,55</p> <p><u>Hämodynamik</u> Linksventrikuläre Ejektionsfraktion &lt; 20 % Herzindex &lt; 2 l / min / m<sup>2</sup> Linksventrikulärer enddiastolischer Druck &gt; 20 mmHg Zentraler Venendruck &gt; 15 mmHg</p> <p><u>Funktionsdiagnostik</u> Maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme &lt; 10 bis 14 ml / kg / min</p>	<p><u>Grunderkrankung</u> Fixierte pulmonale Hypertonie, d. h. pulmonaler Gefäßwiderstand &gt; 240 dyn x s x cm<sup>-5</sup> oder transpulmonaler Gradient &gt; 15 mmHg (heterotopie Herztransplantation möglich)</p> <p><u>Begleiterkrankungen</u> Klinisch manifeste Infektionserkrankungen Akute Lungenembolie Fortgeschrittene irreversible Niereninsuffizienz Fortgeschrittene irreversible hepatische Insuffizienz Nicht kurativ behandelte Tumorerkrankung Bestimmte Systemerkrankungen wie Amyloidose Fortgeschrittene chronische Lungenerkrankung Fortgeschrittene zerebrale / periphere arterielle Gefäßerkrankungen Bestehender schwerer Nikotin-, Alkohol-, sonstiger Drogenabusus</p> <p><u>Mangelnde Compliance</u> Compliance eines potentiellen Organempfängers bedeutet über die Zustimmung zur Transplantation hinaus seine Bereitschaft und Fähigkeit, an dem vor und nach einer Transplantation erforderlichen Behandlungen und Untersuchungen mitzuwirken. Compliance ist kein unveränderliches Persönlichkeitsmerkmal, sie kann aus verschiedenen Gründen im Lauf der Zeit schwanken, gehört aber zu den Grundvoraussetzungen für den Erfolg jeder Transplantation, wie jeder anderen ärztlichen Behandlung. Nach dem Transplantationsgesetz ist die Erfolgsaussicht ein entscheidendes Kriterium der Organzuteilung (§ 12 Abs. 3 TPG). Daher muss die Compliance trotz der Schwierigkeiten ihrer Beurteilung bei der Entscheidung über die Aufnahme in die Warteliste berücksichtigt werden. Sprachliche Verständigungsschwierigkeiten können die Compliance beeinflussen, stehen aber allein einer Organtransplantation nicht entgegen. Anhaltend fehlende Compliance schließt die Transplantation aus. Bevor deswegen die Aufnahme in die Warteliste ärztlich endgültig abgelehnt wird, ist der Rat einer psychologisch erfahrenen Person einzuholen. Die behandelnden Ärzte müssen sowohl bei der Aufnahme auf die Warteliste als auch nach der Transplantation auf die Compliance achten und auf sie hinwirken.</p>

ANP = Atriale natriuretische Peptid. EKG = Elektrokardiogram. NYHA = New York Heart Association. O<sub>2</sub> = Sauerstoff. TPG = Transplantationsgesetz. Quelle: Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 TPG

Alternativen zum Herzunterstützungssystem (left ventricular assist device, LVAD) können Blutpumpen sein, die das Herz nur für kurze Dauer unterstützen, z. B. die intraaortale Ballonpumpe (IABP), Biomedikus Zentrifugalpumpe, die Deltastream Diagonalspumpe, die Axialflusspumpe Impella und das biventrikuläre nicht-pulsatile Unterstützungssystem Abiomed. Diese Systeme stehen nur für den kurzfristigen oder hochakuten Einsatz zur Verfügung und sind von den Kosten her wesentlich günstiger als die VAD-Systeme (z. B. kostet ein univentrikuläres Impellasystem ca. 13400 Euro, eine Biomedikuspumpe ca. 5000 Euro). Diese Systeme sind nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.

Auch das Kunst- oder Ersatzherz (total artificial heart, TAH) muss hier als mögliche zukünftige Alternative zur Transplantation bzw. Herzunterstützung genannt werden. Diese biventrikulären Systeme werden nach Explantation des kranken Herzens in den Perikardialraum platziert (z. B. Cardiowest TAH) und ersetzen das kranke Herz vollständig. Nachteile dieser Systeme sind chirurgisch-technische Probleme und relativ häufige Blutungskomplikationen sowie die Tatsache, dass bei Stillstand der Pumpe der Patient innerhalb weniger Minuten verstirbt, während bei den VAD meistens die eigene Herzleistung für ein kurzfristiges Überleben ausreicht. Ersatzherzen sind nicht Gegenstand dieses Berichts.

## **6.2.2 Technologie: Künstliche Ventrikel**

### **6.2.2.1 Geschichtlicher Rückblick**

Die Erfindung der Herz-Lungenmaschine 1953 war ein entscheidender Schritt auf dem Weg zu den heutigen VAD<sup>204</sup>. Durch die Kombination einer Blutpumpe, die die Funktion des Herzens übernahm und eines Oxygenators, der als künstliche Lunge fungierte, wurden erstmals Operationen am still stehenden Herzen möglich. Es entstand der Bedarf nach Unterstützungssystemen für Patienten, die von der Herz-Lungenmaschine nicht entwöhnt werden konnten. In den späten 60 er Jahren wurde die IABP entwickelt und in den frühen 70 er Jahren zu diesem Zweck eingesetzt. Gleichzeitig wurden die ersten VAD eingeführt, die sich aus einer einfachen pneumatisch angetriebenen Silikon-Kautschuk- zu einer pneumatisch angetriebenen Membranpumpe entwickelten. In der gleichen Zeit wurden die möglichen Vorteile von nicht-pulsatilen Blutpumpen erkannt (kleinere Größe, weniger Energiebedarf, wenige Komplexität) und umgesetzt.

In den 80 er Jahren wurden erstmals Patienten erfolgreich VAD (Novacor®, Thoratec®, Heartmate®) implantiert um die Zeit bis zur Herztransplantation zu überbrücken. Diese ersten Geräte waren auf eine konsolenbasierte Energiezufuhr und Kontrolleinheit angewiesen, die trotz der Genesung der Patienten einen stationären Aufenthalt unumgänglich machten. In den 90 er Jahren wurde erprobt, Patienten am VAD nach Hause zu entlassen, was die Lebensqualität steigerte und die Behandlungskosten verringerte. Diese vergrößerte Mobilität wurde durch Batterien möglich (Heartmate VE® und Novacor LVAS®). Rotationspumpen wurden 1998 erstmalig mit dem System DeBakey VAD® eingeführt, es folgten Jarvik2000®, Heartmate II® und Incor®.

### **6.2.2.2 Systeme und Klassifizierung**

Im Folgenden werden nur Systeme aufgeführt, die eine CE-Zertifizierung haben und die unter die im Kapitel 6.4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Primärstudien genannten Einschlusskriterien erfüllen.

Die erste Generation auf breiterer Basis in die klinische Anwendung eingeführte VAD waren para- oder extrakorporale, pulsatile, pneumatisch angetriebene Blutpumpen. Im Kern bestehen pulsatile Systeme aus einer Blutpumpe, die durch Kompression eines blutgefüllten Sacks einen pulsatilen Blutfluss erzeugt. Verbunden sind die Blutpumpen mit dem Herzen über Kanülen, die in den Herzhöhlen (rechter Herzvorhof, linker Herzvorhof oder linker Ventrikel) eingebracht werden und das Blut dort abdrainieren; die Blutpumpen werfen das Blut dann in die großen zentralen Gefäße (Aorta, Lungenarterie) über entsprechende Verbindungen (Kanülen, Gefäßprothesen) aus. Die Blutflussrichtung wird dabei durch in den Ein- und Auslassstutzen eingearbeitete mechanische Herzklappenprothesen bestimmt. Pneumatisch betriebene Blutpumpen erfordern die perkutane Ausleitung der mit dem Herzen verbundenen Kanülen, an die dann die parakorporal platzierten Blutpumpen verbunden werden. Die Bewegung des künstlichen Ventrikels erfolgt durch Druckluft aus einer externen Steuereinheit (Kompressor, Steuerung). Beispiele hierfür sind das Thoratec-, das BerlinHeart Excor- und das Medos-System. Das Novacor und das Heartmate sind intrakorporale Systeme, bei denen die Blutpumpe in einer unter der Bauchdecke (hinter dem linken Musculus rectus abdominis) zu schaffenden Muskeltasche liegt. Die perkutane Ausleitung einer kombinierten Steuerungs- und Energieversorgungsleitung, die die implantierte Blutpumpe an die vom Patienten am Körper getragenen

externen Controller und Batteriepacks konnektiert, ist bei diesen Systemen jedoch weiter notwendig. Beim Lionheart LVAS®, dem bisher einzigen voll implantierbaren System werden neben der pulsatilen Blutpumpe auch die Steuereinheit und eine Reservebatterie mit implantiert. Die Energiezufuhr erfolgt hier durch ein transkutanes Energietransmissionssystem (TETS), durch das die elektrische Energie ohne Verletzung der Haut von einer extern aufgelegten Spule zu einer darunter subkutan implantierten Spule per Induktion in den Körper geleitet wird.

In der neusten Zeit wurden Blutpumpen in die klinische Anwendung eingeführt, die einen nicht-pulsatilen kontinuierlichen Blutfluss liefern und als Axialflusspumpen charakterisiert werden; Beispiele hierfür sind DeBakey LVAD®, Jarvik 2000 LVAD®, Heartmate II LVAD® und Incor®. Die Blutbewegung bei diesen Systemen erfolgt im Prinzip durch eine mit hoher Umdrehungszahl rotierende Schraube (Impeller); als linksventrikuläres Unterstützungssystem wird das Blut bei diesen Pumpen vom Apex des linken Ventrikels je nach Implantationstechnik in die Aorta ascendens (mediane Sternotomie) oder thorakale Aorta descendens (links laterale Thorakotomie) ausgeworfen. Dieses Konstruktionsprinzip erlaubt eine im Vergleich zu den vorher genannten pulsatilen Pumpen sehr kompakte Bauweise mit deutlich verringerter Größe und Gewicht der Blutpumpen (zwischen 100 g und 400 g), Verzicht auf in die Blutpumpe zu inkorporierende Herzklappen, geringeren Energiebedarf und eine vereinfachte Steuerung der Blutpumpe. Die genannten Systeme bedürfen auch noch der perkutanen Ausleitung einer kombinierten Steuerungs- und Energieversorgungsleitung, die beim DeBakey LVAD® im Oberbauch und beim Jarvik 2000® in der Anwendung als DT hinter dem linken Ohr ausgeführt wird und mit dem von dem Patienten am Körper getragenen Controller und Batteriepack konnektiert wird.

Tabelle 3: Übersicht und Einteilung der Herzunterstützungssysteme

System	Pumpensystem	Typ	Blutfluss	Dauer	Anwendung	Lokalisation	Kinder-version	Hersteller
Incor®	Axialpumpe magnetisch gelagert	LVAD	Nicht-pulsatil	Langfristig	DT	Intrakorporal	Nein	Berlin Heart AG
Excor®	Verdrängerpumpe pneumatischer Antrieb	LVAD RVAD BiVAD	Pulsatil	Kurz- bis mittelfristig	BTT	Extrakorporal	Ja	Berlin Heart AG
Medos HIA VAD®	Verdrängerpumpe, pneumatischer Antrieb	LVAD RVAD BiVAD	Pulsatil	Mittelfristig	BTT	Extrakorporal	Ja	MEDOS Medizintechnik AG
Thoratec IVAD® bzw. PVAD	Verdrängerpumpe, pneumatischer Antrieb	LVAD RVAD BiVAD	Pulsatil	Mittelfristig	BTT BTR	Implantierbar (Gerät in der Bauchhöhle, nur pneumatische Leitungen führen nach außen)	Nein	Thoratec Europe Limited
DeBakey VAD®	Axialpumpe	LVAD	Nicht-pulsatil	Langfristig	DT	Voll implantierbar	Nein*	Micromed-DeBakey
NovacorN100 LVAS®	Verdrängerpumpe, elektromechanisch	LVAD	Pulsatil	Langfristig	BTT BTR DT	Implantierbar	Nein	Worldheart Zurzeit nicht erhältlich
Heartmate IP LVAS®	Verdrängerpumpe, pneumatischer Antrieb	LVAD	Pulsatil	Mittel- bis langfristig	BTT	Pumpe im Bauchraum implantierbar	Nein	Thoratec Europe Limited
Heartmate VE LVAS®, jetzt Heartmate XVE®	Verdrängerpumpe, elektrischer Pumpantrieb	LVAD	Nicht-pulsatil	Mittel- bis langfristig	BTT DT	Pumpe im Bauchraum implantierbar	Nein	Thoratec Europe Limited
Heartmate II®	Axialpumpe	LVAD	Nicht-pulsatil	Mittel- bis langfristig	BTT DT	Implantierbar	Nein	Thoratec Europe Limited

Fortsetzung Tabelle 3: Übersicht und Einteilung der Herzunterstützungssysteme

System	Pumpensystem	Typ	Blutfluss	Dauer	Anwendung	Lokalisation	Kinder-version	Hersteller
Lionheart®	Verdränger-pumpe	LVAD	Pulsatil	Langfristig	DT	Voll implan-tierbar, kein transkutanes Kabel, Auf-laden der Batterie über Induktionsring	Nein	Arrow Deutschland GmbH Zurzeit nicht erhältlich
Jarvik 2000®	Axialpumpe	LVAD	Nicht-pulsatil	Mittel- bis langfristig	BTT DT	Implantier-bare Pumpe (direkt in den linken Ventrikel); externe Energie-versorgung	Nein	Jarvik Heart Inc

\* Kinderversion nicht CE-zertifiziert.

BiVAD = Biventrikuläres Herzunterstützungssystem. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. DT = Destination Therapy. LVAD = Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem. RVAD = Rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem.

Quelle: eigene Darstellung

### 6.2.2.3 CE-Kennzeichnung, Nomenklatur und Hilfmitteleigenschaft

Seit dem 14. Juni 1998 müssen Medizinprodukte CE-gekennzeichnet sein, damit sie für den Warenverkehr in der europäischen Union freigegeben sind. Die Richtlinie 90 / 385 / EWG (aktive implantierbare Medizinprodukte) wurde mit dem am 1. Januar 1995 in Kraft getretenen Medizinprodukterecht in deutsches Recht umgesetzt<sup>203, 228</sup>.

Im Nomenklatursystem Universal Medical Device Nomenclature System (UMDNS) sind VAD der UMDNS-Nummer 10-847 „Kreislaufunterstützungsgerät, ventrikulär“ zugeordnet ([www.umdns.de](http://www.umdns.de)).

Nach der neuen Global Medical Device Nomenclature (GMDN) werden die VAD unter der Nummer 34644 „artificial internal heart apparatus / assist device“ geführt ([www.gmdnagency.com](http://www.gmdnagency.com)).

Im Hilfsmittelverzeichnis sind keine VAD gelistet.

### 6.2.2.4 Indikationen

Mit zunehmender klinischer Erfahrung und technischer Weiterentwicklung haben sich auch die Indikationen zur mechanischen Kreislaufunterstützung in den letzten Jahren deutlich erweitert. Prinzipiell ist zunächst eine Indikation bei allen Formen der akuten und chronischen Herzinsuffizienz gegeben, bei denen entweder eine Erholung des Myokards erwartet werden kann (BTR) oder bei denen Patienten später einer Transplantation zugeführt werden sollen (BTT). Darüber hinaus wird angestrebt, mechanische Unterstützungssysteme auch alternativ zur Transplantation als permanenten Einsatz zu nutzen (DT).

Tabelle 4: Indikationen zur mechanischen Kreislaufunterstützung

Anwendung	Indikationen
BTR	Akuter Myokardinfarkt Postkardiotomieversagen Myokarditis
BTT	Dilative Kardiomyopathie Koronare Herzkrankheit Myokarditis Akuter Myokardinfarkt
DT (permanente Kreislaufunterstützung)	Patienten mit Herzinsuffizienz bei denen eine Herztransplantation contraindiziert ist (z. B. pulmonale Hypertonie, Amyloidose, systemische Erkrankungen)

BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. DT = Destination Therapy.

Quelle: Martin 2003



### 6.2.2.5 Potentielle Komplikationen

Der längerfristige Einsatz mit VAD ist beeinflusst durch die Inzidenz von Thromboembolien und Blutungen aufgrund des Kontakts des Blutes mit ausgedehnten Fremdoberflächen und dem daraus resultierendem Bedarf einer Antikoagulation. Alle Patienten an mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen erhalten gerinnungshemmende Medikamente. Ein gängiges Therapieregime besteht aus einer intravenösen Heparin-gabe, beginnend sechs Stunden nach der Operation<sup>224</sup>. Nachdem alle Drainagen entfernt sind, werden die Patienten auf orale Antikoagulanzen umgestellt. Die Patienten erhalten zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin, Dipyridamol oder Clopidogrel). Nur Patienten an Heartmate TCI-Systemen benötigen keine orale Antikoagulation und werden mit Thrombozytenaggregationshemmern allein behandelt.

Infektionen sind eine erhebliche Bedrohung der VAD-Patienten. Die Hautdurchtrittsstellen für die Antriebsleitungen der VAD-Systeme stellen eine Pforte für Infektionen dar. Eine sorgfältige Wundversorgung und Unterrichtung der Patienten über die Anlage von sterilen Wundverbänden im Bereich der Hautdurchtrittsstellen sind unbedingt erforderlich. Allerdings sind lokale Infektionen kaum zu vermeiden, gerade dann, wenn Patienten ein hohes Maß an Mobilität gewinnen, wodurch erhebliche mechanische Irritationen entstehen. Das Infektionsrisiko kann durch einen geringeren Durchmesser des Steuerkabels (wie bei axialen Systemen) verringert werden.

Bei einigen Patienten tritt ein Rechtsherzversagen auf. Nach einer LVAD-Implantation wird zwar die Nachlast des rechten Ventrikels vermindert, die Vorlast nimmt jedoch massiv zu. Zudem kommt es durch die Volumen- und Druckentlastung des linken Ventrikels zu einer Kontraktionsstörung im Bereich des Septums, was bei der rechtsventrikulären Kontraktion eine Rolle spielt. Mögliche therapeutische Maßnahmen sind die Inhalation von NO und eine kurzfristige Flussreduktion des LVAD-Systems<sup>231</sup>. Falls diese Maßnahmen nicht erfolgreich sind, kann nur noch ein RVAD zusätzlich zum LVAD implantiert werden.

Schließlich kann es in seltenen Fällen zu einem mechanischen Versagen der Systeme führen, die einen Austausch notwendig machen.

### 6.2.2.6 Kosten

Die Preise der verfügbaren linksventrikulären Unterstützungssysteme bewegen sich je nach System zwischen 50000 und 90000 Euro<sup>228</sup>. Genaue Preise sind schwierig anzugeben, da diese zwischen Hersteller und individuellem Leistungserbringer verhandelt werden. Zudem können wieder verwendbare Komponenten (Antriebseinheit, Steuerungssystem, Ladestationen) einmalig von der Klinik gekauft oder gemietet sowie für mehrere Patienten zur Verfügung gestellt werden. Direkte Preisvergleiche zwischen Geräten verschiedener Anbieter sind dadurch erheblich erschwert, dass die Hersteller ihre Geräte mit unterschiedlichen Zusatzkomponenten bzw. -leistungen (z. B. Zubehör wie mobiler Einheit, Wartungsvertrag, Austauschpauschalen, Schulungen) anbieten.

Zusätzlich zu den Gerätekosten müssen die Kosten für die Implantation einbezogen werden. Auch die Kosten, die bei Wartung, Rehospitalisierung und evtl. Austausch des Geräts anfallen, müssen in einer Kostenerhebung berücksichtigt werden.

Nach Schätzungen der in Deutschland implantierenden Kliniken liegen die direkten Kosten pro implantiertes VAD zwischen 100000 und 150000 Euro.

Tabelle 5: Approximative Preise von Herzunterstützungssystemen

System (Hersteller)	Preis für univentrikuläres Gerät	Antriebseinheit
Incor® (Berlin Heart AG)	K. A.	K. A.
Excor® (Berlin Heart AG)	16850 Euro für Blutpumpe, Kanülen, Antriebsschlauch und Zubehör	45000 Euro für ein Jahr
Medos HIA VAD® (MEDOS Medizintechnik AG)	12000 Euro für Blutpumpe, Kanülen, Antriebsschlauch und Zubehör	61355 Euro
Thoratec IVAD® bzw. PVAD (Thoratec Europe Limited)	27760 Euro für Blutpumpe, Kanülen, Antriebsschlauch und Zubehör	K. A.

Fortsetzung Tabelle 5: Approximative Preise von Herzunterstützungssystemen

System (Hersteller)	Preis für univentrikuläres Gerät	Antriebseinheit
DeBakey VAD® (MicromedDeBakey)	46358 Euro für Implantatset	K. A.
NovacorN100 LVAS® (Worldheart)	70000 Euro für Implantatset	28000 bis 30000 Euro pro Jahr Miete inkl. Wartung, Betreuung und Verbrauchsmaterial
Heartmate IP LVAS® (Thoratec Europe Limited)	K. A.	K. A.
Heartmate VE LVAS® jetzt Heartmate XVE® [Thoratec Europe Limited)	75000 Euro für Implantatset	47712 Euro Miete für ein Jahr 58601 Euro bei Kauf, inkl. Betreuung
Heartmate II® (Thoratec Europe Limited)	K. A.	K. A.
Lionheart® (Arrow Deutschland GmbH)	K. A.	K. A.
Jarvik 2000® (Jarvik Heart, Inc.)	K. A.	K. A.

K. A. = Keine Angaben.

Quelle: MDS 2003

### 6.2.2.7 Vergütung durch die gesetzlichen Krankenkassen

Die Vergütung von VAD erfolgt durch Zusatzentgelte. Die Höhe der Entgelte ist zwischen den Vertragsparteien gemäß § 18 Abs. 2 KHG krankenhaushausindividuell zu vereinbaren. In der Anlage 6 der Fallpauschalenvereinbarung für 2005 werden die Leistungen aufgelistet, für die gemäß § 6 Abs. 1 des Krankenhausentgeltgesetzes ein Zusatzentgelt definiert werden soll. Unter der Nummer ZE2006-02 sind hier rechts- und linksventrikuläre Herzassistenzsysteme aufgeführt, die die Prozedurenkodes (OPS) 5-376.20 bis 5-376.80 (Implantation und Entfernung von Herzunterstützungssystemen extra- bzw. intrakorporal, uni- bzw. biventrikulär) einschließt.

### 6.2.2.8 Verbreitung der Technologie in Deutschland

Nach Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK im Krankenhausreport wurde der OPS- 5-376 – das sowohl die Imp- als auch die Explantation eines VAD beinhaltet – in Deutschland 2001 1118-mal und 2004 2031-mal verwendet<sup>220, 221</sup>. Schätzungen zufolge werden in Deutschland zwischen 300 und 500 Systeme im Sinn dieses Berichts jährlich implantiert<sup>228</sup>. Die Diskrepanz zwischen dieser Schätzung und der kodierten Prozeduren erklärt sich dadurch, dass VAD im Sinn dieses Berichts die IABP, die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) oder das TAH ausschließt, jedoch im OPS 5-376 diese Technologien miterfasst werden.

In Deutschland werden VAD an 26 Standorten implantiert (s. Abbildung 3), einiger diesen Zentren führen auch Herztransplantationen durch. Drei Zentren implantieren mehr als 20 Systeme jährlich, alle anderen wesentlich weniger. Wir identifizierten 32 Zentren, die – nach Angaben in ihren Qualitätsberichten – in Deutschland diese Technologie potentiell nutzen und führten eine Befragung durch. Der Rücklauf lag bei 40,6 % (13 / 32), wobei zwei der Kliniken angaben, diese Technologie nicht anzuwenden. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die antwortenden Kliniken. Dabei ist zu beachten, dass Zentren mit hohen Implantationsvolumen Fragebögen teilweise nicht beantwortet haben. Die Repräsentativität ist deshalb eingeschränkt.

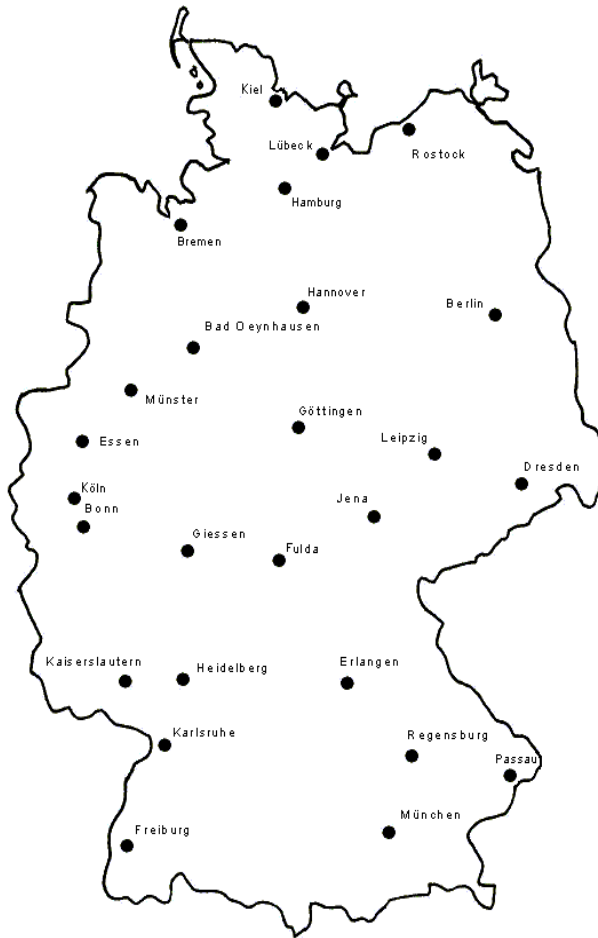


Abbildung 3: Standorte für die Implantation von Herzunterstützungssystemen (eigene Darstellung)

VAD werden in der Mehrheit der Kliniken nur für Erwachsene angewendet, in vier Kliniken werden auch Kinder mit dieser Technologie behandelt. Die Gesamtzahl stieg zwischen 2003 und 2005 leicht an (Abbildung 4). Die meisten (95 %) Implantationen werden an Erwachsenen durchgeführt. Circa 80 % der implantierten Patienten sind Männer.

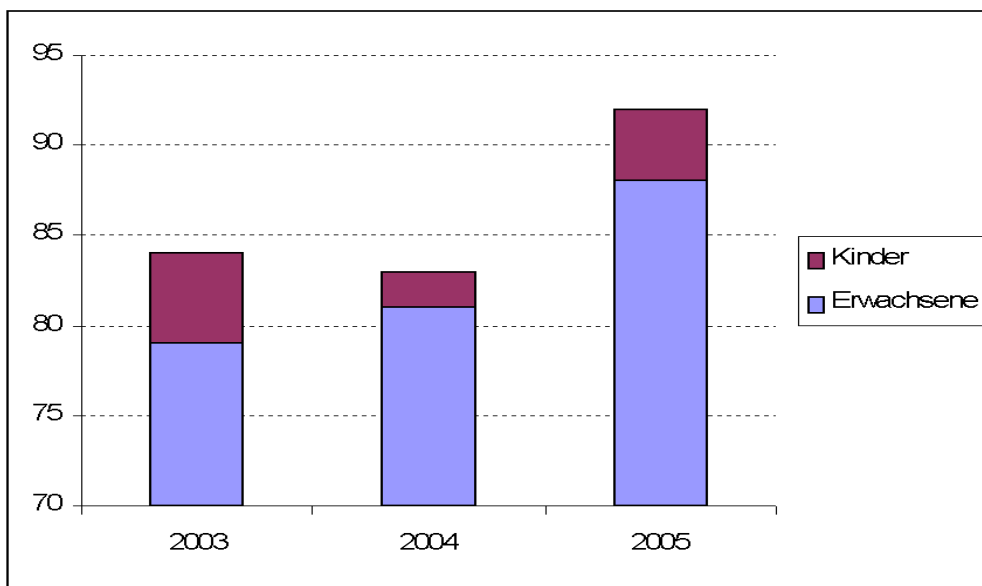
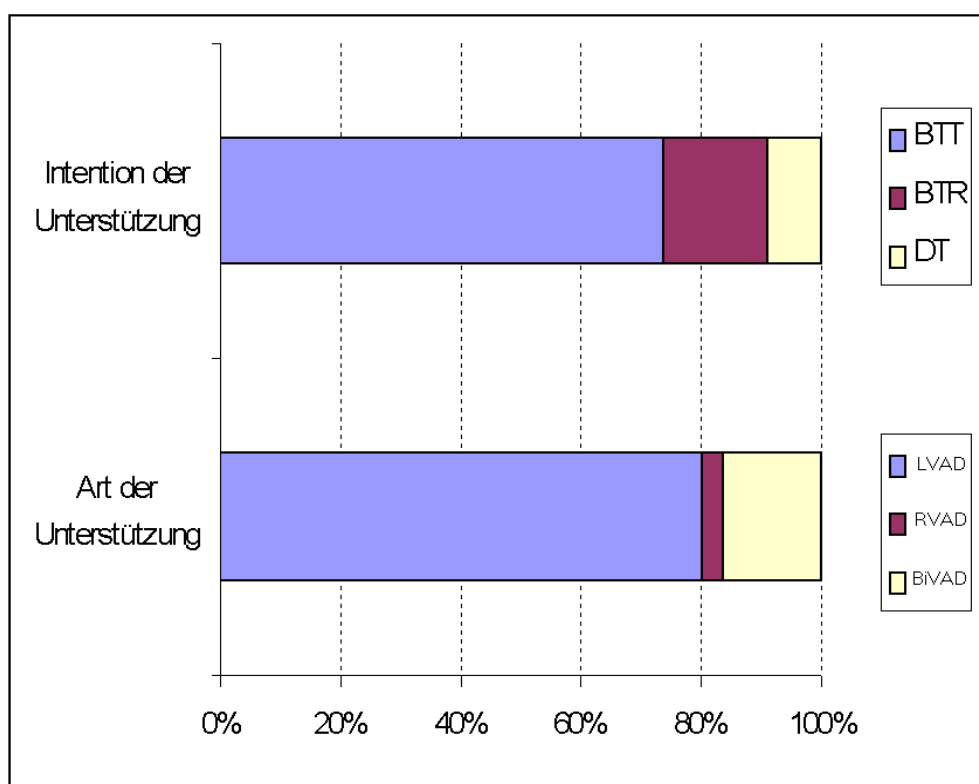


Abbildung 4: Zahl der Herzunterstützungssysteme (Kliniken: n = 11) (eigene Darstellung)

Die häufigste Art der Unterstützung ist die linksventrikuläre (80,2 %), gefolgt von der biventrikulären (16,5 %). In Deutschland wird diese Technologie vor allem mit der Intention der Überbrückung der Zeit bis zur Transplantation (73,9 % der Anwendungen) eingesetzt. Die Implantation erfolgt in 17,3 % der Fälle mit der Intention als BTR und bei 8,8 % der Fälle mit dem Ziel der DT.



BiVAD = Biventrikuläres Herzunterstützungssystem. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. DT = Destination Therapy. LVAD = Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem. RVAD = Rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem.

Abbildung 5: Art und Intention der Herzunterstützung (Jahr 2005, n = 92) (eigene Darstellung)

In den letzten Jahren sind in den antwortenden Kliniken unterschiedliche Modelle von mehreren Herstellern zur Anwendung gekommen, so dass alle in Tabelle 3 und Tabelle 5 gelisteten Geräte repräsentiert werden. Bei Kindern werden v. a. die Systeme Medos®, Berlin Heart Excor® und Impella Recover RV® (dieses System ist im vorliegenden Bericht nicht eingeschlossen) verwendet. Erfahrung bei Kindern besteht v. a. in Berlin, Münster und München.

### 6.3 Forschungsfragen

Ziel des HTA-Berichts ist es, einen aktuellen Überblick der Evidenz zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität der verwendeten Herzunterstützungssysteme zu geben.

Der HTA-Bericht untersucht die klinische Wirksamkeit, ökonomischen und psychologischen Aspekte von Linksherzunterstützungssystemen in den Anwendungen als

- BTT (Überbrückung bis zur Herztransplantation),
- BTR (Überbrückung bis zur Erholung des Herzens),
- DT (Alternative zur Herztransplantation).

Im Einzelnen werden für die klinische Wirksamkeit folgende Fragen untersucht:

- Wie sind die Überlebensraten bei Herzunterstützung (im Vergleich zur medikamentösen Therapie)?
- Wie sind die Überlebensraten bei BTT nach erfolgter Transplantation?
- Wie viel Prozent der LVAD-Patienten können erfolgreich transplantiert werden?
- Welche Komplikationen treten auf und wie viele Patienten sterben daran?

- Welcher Anteil der Patienten kann durch den Einsatz von LVAD nach Hause entlassen werden?
- Wie viel Prozent der Patienten können erfolgreich vom Gerät entwöhnt werden?

Zur Betrachtung der psychosozialen Aspekte wird im Einzelnen untersucht:

- Wie ist die Lebensqualität der LVAD-Patienten?
- Welche psychischen, psychologischen oder sozialen Probleme treten bei LVAD-Patienten auf?

Für die ökonomischen Aspekte wird im Einzelnen untersucht:

- Welche Kosten entstehen bei der Herzunterstützung als BTT, BTR und DT?
- Wie ist die Kostennutzenrelation als BTT, BRR und DT?
- Wie hoch ist der aktuelle Bedarf an VAD in Deutschland? Welche Kosten entstehen dem deutschen Gesundheitssystem?

Weitere Fragen:

- Können VAD dauerhaft Spenderherzen ersetzen?
- Welchen Einfluss hat der Einsatz von VAD auf die Warteliste der Herztransplantationen?

## 6.4 Methodik

Das methodische Vorgehen war für die Literatursuche in den drei Bereichen medizinische Wirksamkeit, ökonomische sowie soziale und ethische Aspekte gleich.

### 6.4.1 Methodik der Informationsgewinnung

#### 6.4.1.1 Literaturrecherche in Datenbanken

Der HTA-Bericht zielt darauf ab, bereits vorhandene HTA-Berichte zu aktualisieren und auf die Verhältnisse in Deutschland speziell einzugehen. Die Suchstrategie war deshalb darauf ausgerichtet, jegliche HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeiten und deutschsprachige Literatur ab 1995 zu finden. Da die neueren HTA-Berichte die Literatur in den Zeitraum bis Oktober 2003 abdecken, wurde die Recherche und Selektion der Literatur auf Studien gerichtet, deren Veröffentlichung nach diesem Zeitpunkt erfolgte und die deshalb noch nicht in die HTA-Berichte eingeschlossen wurden.

Die elektronischen Literaturrecherchen wurden nach den Vorgaben der Autoren des Berichts von der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA@DIMDI) nach einer standardisierten Prozedur durchgeführt. Es wurden die Datenbanken des DIMDI (u. a. EMBASE und MEDLINE) sowie die Cochrane Library durchsucht. Die Suchstrategie beinhaltete über die Verknüpfung einzelner Schlagwortgruppen sowohl einen so genannten medizinischen als auch einen ökonomischen sowie ethischen Teil und deckt daher alle drei Bereiche ab. Die Recherche wurde am 23. Januar 2006 durchgeführt. Im Anhang findet sich die detaillierte Suchstrategie sowie die eingeschlossenen Datenbanken (s. Anhänge 8.2 Datenbanken und 8.3 Suchstrategie).

#### 6.4.1.2 Fragebogen

Die Kliniken, die in Deutschland die Technologie verwenden, wurden mittels eines eigens dafür konzipierten Fragebogens (s. Anhang 8.4.1 Fragebogen) unter anderem zu ihrem Leistungsvolumen, Behandlungszielen (BTR, BTT, DT), verwendeten Modelle, sowie zu ihrer Einschätzung der Kosten befragt.

Die Identifikation der relevanten Kliniken erfolgte durch die Angaben in den strukturierten Qualitätsberichten gemäß §137 SGB V – die mit Hilfe der Suchmaschine der von den Krankenkassen gestalteten Internetpräsenz<sup>236</sup> durchsucht wurden.

Insgesamt wurden 32 Fragebögen gesendet (Liste s. Anhang 8.4.2 Befragte Kliniken).

#### 6.4.1.3 Andere Quellen

Zusätzlich wurde eine Suche im Internet mit den Schlagwörtern „ventricular assist device“ und „Herzunterstützungssystem“ durchgeführt.

Informationen über Zulassungen und technische Details wurden von den Webseiten der Hersteller sowie anderer Internetinformationsquellen beschafft. Die Webseiten folgender Hersteller bzw. Ver-

triebsfirmen wurden gesichtet: Thoratec, Medos, Arrow, JarvikHeart, Micromed, Berlinheart und Worldheart. Darüber hinaus wurde mit dem Hersteller Berlinheart Kontakt aufgenommen. Der Hersteller führte eine Firmenbesichtigung durch und stellte Informationsmaterialien zu seinen Geräten zur Verfügung.

Zusätzlich wurde Kontakt aufgenommen mit der Projektgruppe VAD / Kunstherz des Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed), die die Hersteller für Herzunterstützungssysteme vertritt. Weiterhin wurde der Medizinische Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. (MDS) telefonisch kontaktiert. Dieser war Herausgeber einer 2003 durchgeführten Veröffentlichung zu Herzunterstützungssystemen.

Außer der elektronischen Recherche wurden die Referenzlisten der identifizierten HTA-Berichte und der Übersichtsarbeiten durchsucht.

Publikationen, die vom DIMDI nicht zur Verfügung gestellt werden konnten, wurden wenn möglich über das Internet, über Anfragen bei HTA-Agenturen (CEDIT, Oregon) oder bei örtlichen Bibliotheken besorgt.

## **6.4.2 Methodik der Selektion**

Titel, Zusammenfassung und Schlagwörter jeder Primärstudie wurden von einem Reviewer angesehen. Nach den vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (s. u.) wurde entschieden, ob die jeweilige Studie aus diesem HTA-Bericht sicher ausgeschlossen werden konnte. Potentiell relevante Publikationen wurden für eine weitere Bewertung im Volltext bestellt. Bei Unsicherheiten wurde die Publikation bestellt.

Alle HTA-Berichte, systematische Reviews und gesundheitsökonomische Evaluationen wurden, wenn der Titel auf Relevanz schließen ließ, im Volltext bewertet. Für die Selektion vorhandener Übersichtsarbeiten wurden die im Protokoll beschriebenen Kriterien für Übersichtsarbeiten angewandt.

Alle gelieferten Publikationen wurden von einem Reviewer auf die Ein- und Ausschlusskriterien untersucht und beurteilt, ob sie in den HTA-Bericht aufgenommen werden konnten. Bei Unsicherheiten wurde ein zweiter Reviewer hinzugezogen und eine Entscheidung nach Diskussion gefällt.

### **6.4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Primärstudien**

#### **Interventionen**

In Deutschland zugelassene LVAD, die als BTT, BTR oder als DT dienen. Studien, die von Linksherzunterstützungssystemen, die in der Entwicklung sind oder von Systemen, die nicht mehr auf dem Markt sind oder nicht benutzt werden sowie von TAH (Ersatzherzen, total artificial heart) oder ausschließlich von BiVAD sowie RVAD und Blutpumpen für den kurzfristigen Einsatz (wie z. B. IABP, ECMO) berichteten, wurden ausgeschlossen.

#### **Studienteilnehmer**

Personen aller Altersgruppen mit Herzinsuffizienz, die medizinisch für geeignet erachtet wurden, einen künstlichen Ventrikel zu erhalten.

Ausgeschlossen werden Studien die von Patienten berichten, die nach oder bei einer Herzoperation als Notfalltherapie kurzfristig mit einem künstlichen Ventrikel unterstützt werden.

#### **Studiendesign**

Übersichtsarbeiten, randomisierte kontrollierte Studien, nicht-randomisierte kontrollierte Studien, Kohortenstudien und Fallserien, die mindestens 15 Teilnehmer einschließen.

Als Vergleichsgruppen zum VAD werden medikamentöse Therapie, Patienten auf der Warteliste und herztransplantierte Patienten akzeptiert.

Das „Follow Up“ der Studien soll mindestens ein Jahr betragen.

#### **Outcomes**

Es werden Studien eingeschlossen, die mindestens über eins von folgenden Outcomes berichten: Letalität, funktionelle Kapazität (z. B. NYHA-Klassifizierung), Lebensqualität, Komplikationen (unerwünschte Ereignisse, Geräteversagen) Kosten bzw. Kosteneffektivität, psychologische und soziale Faktoren, Compliance, Patientenzufriedenheit.

### **Änderungen zum Originalprotokoll**

Die Teilnehmerzahl war im Originalprotokoll auf ursprünglich insgesamt 15 Teilnehmer pro Studie minimiert. Sie wurde - nach ursprünglicher Intention - auf mindestens 15 LVAD-Patienten festgesetzt.

Das „Follow Up“ der Studien war im Originalprotokoll auf mindestens ein Jahr festgelegt. Für psychische und soziale Outcomes wurden auch kürzere „Follow Up“-Zeiten akzeptiert.

#### **6.4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für Übersichtsarbeiten**

Als relevante Übersichtsarbeiten gelten in diesem Bericht ausschließlich systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte. Eingeschlossen wurden Übersichtsarbeiten nur dann, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:

- Fragestellungen, Ein- und Ausschlusskriterien der Übersichtsarbeit sind transparent dargestellt und kompatibel mit der Fragestellung dieses Berichts.
- Es wurde ausreichend nach relevanten Forschungsergebnissen gesucht und dies beschrieben (Details der Recherche in elektronischen Datenbanken, andere Suchstrategien, zeitliche und sprachliche Einschränkungen).
- Die Validität eingeschlossener Studien wurde nachvollziehbar bewertet und ausreichend erfasst.
- Es wurden genügend Daten der einzelnen Studien dargestellt.

### **6.4.3 Methodik der Bewertung**

Die Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten und der Primärstudien wurde mit Hilfe von Prüflisten bewertet.

Die Prüflisten zur Beurteilung der Qualität und Validität von Übersichtsarbeiten und Primärstudien wurden nach allgemein akzeptierten Standards erstellt in Anlehnung an die Empfehlungen der Cochrane Collaboration<sup>207</sup>. Es wurden zwei unterschiedliche Prüflisten verwendet: eine für Primärstudien (RCT, nicht-randomisierte Studien und Fallserien) und eine weitere für Übersichtsarbeiten bzw. HTA-Berichte. Die Prüflisten sind im Anhang dargestellt (s. 8.5 Checklisten zur Bewertung der Qualität). Die Bewertung erfolgte durch zwei Reviewer. Unstimmigkeiten wurden durch Diskussion gelöst.

### **6.4.4 Methodik der Extraktion**

Die Extraktion der Daten aus Übersichtsarbeiten und Primärstudien erfolgte mittels eigens dafür konzipierten Bögen.

Bei den Übersichtsarbeiten wurden folgende Merkmale extrahiert:

- Fragestellung
- Angaben zur Literaturrecherche
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Anzahl der eingeschlossenen Studien
- Ergebnisse
- Schlussfolgerungen

Aus den Primärstudien wurden folgende Merkmale extrahiert

- Studiendesign
- Ort der Durchführung und Anzahl der teilnehmenden Zentren
- Charakteristika der Teilnehmer
- Indikation
- Art der Herzunterstützung (BTR, BTT, DT)
- Verwendete Geräte
- Relevante Ergebnisse.

### **6.4.5 Methodik der Synthese**

Die Ergebnisse der Bewertung der Übersichtsarbeiten und Primärstudien sowie die extrahierten Daten werden narrativ zusammengefasst. Die Darstellung der Ergebnisse zu den medizinischen und psychosozialen Aspekten wird für die jeweilige Behandlungsintentionen (BTT, BTR, DT) nach Outcomeparametern gegliedert. Allerdings ist zu beachten, dass in einigen Studien die Behandlungsintentionen

nicht genannt sind, bzw. die Ergebnisse für verschiedene Behandlungsintentionen gemeinsam dargestellt werden. In diesen Fällen werden die Ergebnisse der hauptsächlichen Behandlungsintention bzw. der wahrscheinlichsten Behandlungsintention zugeordnet. Die Darstellung der Ergebnisse zu den ökonomischen Aspekten erfolgt für die jeweiligen Therapieziele getrennt.

In einer anschließenden Diskussion wird auf die im Abschnitt 6.3 Forschungsfragen aufgelisteten einzelnen Fragen eingegangen.

Die Heterogenität der Primärstudien schließt die Durchführung einer Metaanalyse aus.

## 6.5. Ergebnisse

### 6.5.1 Quantitative Ergebnisse

#### 6.5.1.1 Ergebnis der Recherche in Datenbanken

Die elektronische Literaturrecherche lieferte insgesamt 2389 Treffer. Davon waren 226 Duplikate. Zur Übersichtlichkeit wurde die Recherche in verschiedene Module eingeteilt:

- Suche in HTA-Datenbanken Cochrane Library; 33 Treffer
- Suche in DIMDI Superbase Datenbank 2356 Treffer, davon
  - Modul „Reviews“ (ab 1995): 586 Treffer
  - Modul „Primärstudien“: 1615 Treffer
  - Modul „deutschsprachige Studien“: 123 Treffer
  - Modul „Ethik“: 32 Treffer

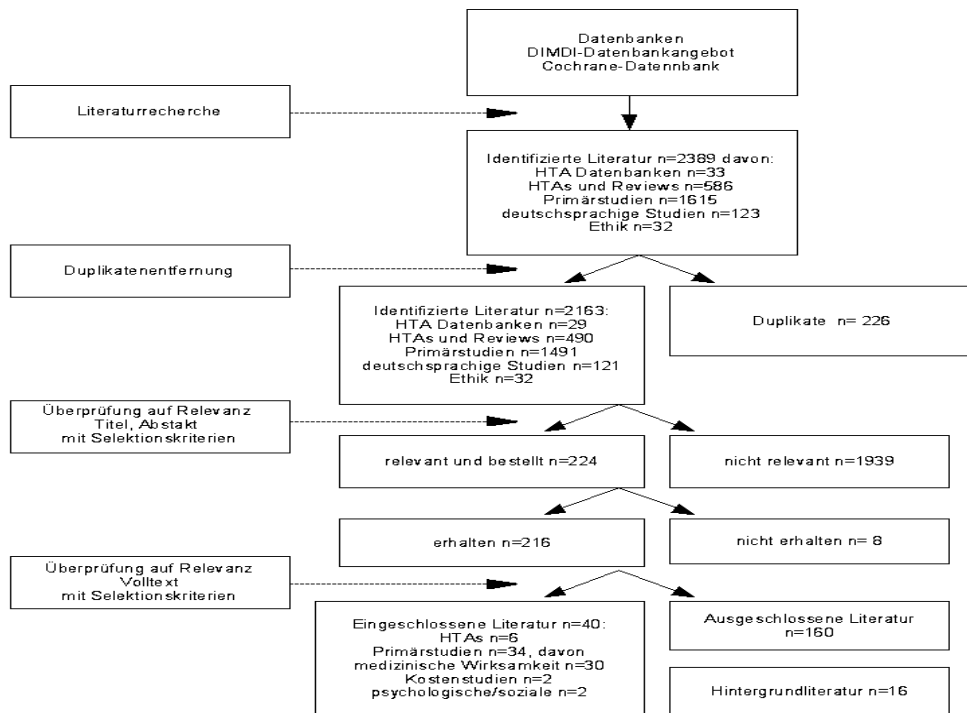


Abbildung 6: Flussdiagramm der Literaturselektion (eigene Darstellung)



Nach Durchsicht der Titel und „Abstracts“ gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien wurden 2165 Literaturstellen ausgeschlossen und 224 Publikationen als potentiell relevant für eine Bewertung im Volltext bestellt.

Es wurden insgesamt 40 Publikationen eingeschlossen und extrahiert, darunter waren sechs HTA-Berichte. Von den 34 Primärstudien waren 30 Publikationen, für die medizinischen Aspekte relevant, zwei für die ökonomischen sowie zwei für die psychischen und sozialen Aspekte. 16 der bestellten Publikationen wurden der Hintergrundliteratur zugeordnet.

### **Ergebnis der weiteren Suche (Internet, Hersteller)**

Vom BVMed wurden uns noch ca. 60 Literaturstellen zur Verfügung gestellt. 22 davon erfüllten die Einschlusskriterien und waren auch schon in der Literaturliste vorhanden. Der Rest wurde zum Teil zur Bearbeitung des Hintergrunds verwendet. Auch die Thoratec Cooperation stellte uns über den BVMed 20 Literaturstellen zur Verfügung. Einige der über Referenzlisten gefundenen Publikationen wurden zur Bearbeitung des Hintergrunds herangezogen.

## **6.5.2 Qualitative Ergebnisse**

### **6.5.2.1 Beschreibung der HTA-Berichte**

Es wurden insgesamt sechs HTA-Dokumente eingeschlossen, deren Charakteristika, Inhalte und Qualität in Tabelle 6 und Tabelle 7 zusammengefasst sind. Die Berichte stammen aus:

- England
  - Bericht der National Health Service HTA Programm<sup>7</sup> – im Folgenden NHS-Bericht genannt
  - Bericht des Development and Evaluation Committee<sup>12</sup> – im Folgenden DEC-Bericht genannt
- USA
  - Berichte der Blues Cross Shield Association<sup>4, 5</sup> – im Folgenden TEC-02- bzw. TEC-04-Bericht genannt
- Frankreich
  - Bericht der Agence Nationale d’Evaluation und d’Accréditation<sup>15</sup> (heutige Haute Autorité de Santé)– im Folgenden ANAES-Bericht genannt
- Kanada
  - Bericht des Medical Advisory Secretariat des Gesundheitsministeriums von Ontario<sup>27</sup> – im Folgenden MAS-Bericht genannt.

Die zwei aktuellsten HTA-Berichte schlossen Literatur bis Oktober 2003<sup>7</sup> bzw. Dezember 2003<sup>27</sup> ein. Die HTA-Berichte befassten sich mit medizinischen und ökonomischen Aspekten der Technologie.

In allen HTA-Berichten, die nach 2001 veröffentlicht wurden, stellt die REMATCH-Studie (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure) die Evidenzgrundlage dar. Die REMATCH-Studie ist das einzige RCT, bei der ein Herzunterstützungssystem (Heartmate VE) mit der optimalen medikamentösen Einstellung in der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz verglichen wurde. Die Studie wurde 1996 initiiert, umfasste eine Beobachtungszeit von zwei Jahren und berichtete über Mortalität, Komplikationen und Lebensqualität.

Die meisten HTA-Berichte beinhalten Ergebnisse aus anderen HTA-Berichten; so stellt z. B. der MAS-Bericht eine deskriptive Synthese der Ergebnisse von vier Übersichtsarbeiten<sup>12, 15, 60, 141</sup> und 60 Primärstudien, die im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Dezember 2003 publiziert wurden dar. Der NHS-Bericht von 2005 ist eine Aktualisierung des DEC-Berichts von 1999, in dem weitere 16 Primärstudien zur klinischen Wirksamkeit sowie 19 Studien zu Kosten und Kosteneffektivität eingeschlossen wurden. Der NHS- und der DEC-Bericht werden deshalb im Text gemeinsam abgehandelt.

Tabelle 6: Übersicht der eingeschlossenen HTA-Berichte

Organisation / Land	Titel	Zeitpunkt der Publikation	Literatur berücksichtigt von bis
DEC- Wessex UK	Left ventricular assist devices (LVADs) for end stage heart failure.	September 1999	Bis 1999
ANAES F	Evaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternative a la transplantation cardiac	April 2001	Januar 1995 bis Februar 2001
TEC USA	Left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure	Dezember 2002	1996 bis November 2002
MAS CA	Left ventricular assist devices	März 2004	Januar 2000 bis Dezember 2003
TEC USA	Special report: Cost-effectiveness of left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure	April 2004	1996 bis November 2002
NHS UK	The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation	November 2005	Bis Oktober 2003

ANAES = Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. CA = Kanada. DEC = Development and Evaluation Committee. F = Frankreich. MAS = Medical Advisory Secretariat. NHS = National Health Services. TEC = Technology Evaluation Center. UK = Vereinigtes Königreich. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 7: Qualität der eingeschlossenen HTA-Berichte

	HTA-Bericht					
	DEC 1999	ANAES 2001	TEC-02 2002	MAS 2004	TEC-04 2004	NHS 2005
<b>Kriterien</b>						
<b>Passen die Ein- und Ausschlusskriterien der Übersichtsarbeit zu der Fragestellung?</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>
Studiendesign	Ja	Ja	N. g.	Ja	N. g.	Ja
Studienteilnehmer	Ja	N. g.	Ja	Ja	Ja	Ja
Intervention	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Interessierende Outcomeparameter	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Wurde ausreichend nach relevanten Forschungsergebnissen gesucht?</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>
Details der Recherche in elektronischen Datenbanken	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Andere Suchstrategien	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Sind zeitliche und sprachliche Einschränkungen dargestellt?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Beschreibung der Handsuche, Versuche, unpubliziertes Material zu finden, Kontakt mit Autoren, Industrie und Forschungsinstituten beschrieben?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Ist die Validität eingeschlossener Studien nachvollziehbar bewertet und ausreichend erfasst?</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>
Durch restriktive Einschlusskriterien	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Durch das Erfassen der Studienqualität und andere Kriterien	Ja	Ja	Teilweise	Teilweise	Teilweise	Ja

Fortsetzung Tabelle 7: Qualität der eingeschlossenen HTA-Berichte

	HTA-Bericht					
	DEC 1999	ANAES 2001	TEC-02 2002	MAS 2004	TEC-04 2004	NHS 2005
<b>Werden genügend Daten der einzelnen Studien präsentiert?</b>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Sind die eingeschlossenen Studien geeignet, die Fragen zu beantworten?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bewertung der Schlussfolgerung der Verfasser	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Sind in den Tabellen oder im Text Informationen über Studiendesign, Teilnehmerzahl, in den verschiedenen Gruppen Charakteristika der Patienten, Beschreibung der Intervention, Setting, Outcomeparameter, Studienabbrucher, „Follow Up“-Zeit, Ergebnisse und Nebenwirkungen gegeben?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Sind die eingeschlossenen Studien angemessen zusammengefasst?</b>	Ja	Ja		Ja		Ja
Synthese / Metaanalyse	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Zusammenfassende Bewertung: gut / mittel / schlecht	Gut	Gut	Gut	Gut	Gut	Gut
<b>Wird die Arbeit eingeschlossen?</b>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

ANAES = Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. DEC = Development and Evaluation Committee.

HTA = Health Technology Assessment. MAS = Medical Advisory Secretariat. N. g. = Nicht genannt.

NHS = National Health Services. TEC = Technology Evaluation Center.

Quelle: eigene Darstellung

### 6.5.2.2 Medizinische Aspekte

#### Studiendesign

Insgesamt erfassen 30 Studienparameter, die zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit relevant sind. Sieben Publikationen berichten Ergebnisse von Patienten, die in deutschen Kliniken behandelt wurden<sup>16, 18, 21, 31, 36, 37, 40</sup>. Vier der Arbeiten sind Folgepublikationen der REMATCH-Studie<sup>10, 17, 22, 28</sup>, in denen über weitere Outcomeparameter bzw. nach Erweiterung der Beobachtungszeit der Patienten berichtet wird.

In einer Studie wurden die Ergebnisse einer Fallserie mit Daten aus der REMATCH-Studie verglichen<sup>24</sup>. Ansonsten wurden überwiegend Fallserien ohne weitere Vergleiche berichtet. Nur wenige Studien hatten prospektiv erhobene Daten<sup>1, 24, 26</sup>. Bei einigen Studien war nicht beschrieben, ob die Daten prospektiv oder retrospektiv erhoben waren, bei vielen wurden die Daten als retrospektiv erhoben beschrieben. In einigen Studien wurden verschiedene Untergruppen verglichen. Skrabal et al.<sup>35</sup> erfassten Überlebens-, Komplikations- und Entlassungsraten in einer Gruppe mit LVAD-Koordinator (eine Krankenschwester mit ausgeprägter herzchirurgischer Intensivstationserfahrung mit Ausbildung an den verwendeten Unterstützungssystemen) im Vergleich zu einer Gruppe ohne LVAD-Koordinator. In zwei Arbeiten wurden Patienten mit LVAD-bezogenen Infektionen mit Patienten ohne LVAD-bezogene Infektionen verglichen<sup>25, 33</sup>. In einer Studie wurden verschiedene Altersgruppen von LVAD-Patienten verglichen<sup>38</sup>. In einer Studie wurden die Ergebnisse von verschiedenen Geräteentwicklungen im Zeitverlauf gegenübergestellt<sup>26</sup>.

Die Qualität der Primärstudien zu den medizinischen und psychosoziale Aspekte ist in Tabelle 8 zusammengefasst.

#### Outcomeparameter

Insgesamt 18 Publikationen untersuchten die Letalität bzw. Überleben<sup>2, 9, 10, 11, 13, 16, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 32, 35, 38, 39</sup>. Komplikationen wurden von 14 Publikationen untersucht<sup>3, 11, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 32, 38, 40</sup>.

Die Rate der Entlassungen nach Hause wurde in vier Studien untersucht<sup>16, 18, 39, 40</sup>. Bei keiner Studie außer REMATCH<sup>10, 17, 28</sup> mit Angaben zu Überlebensraten oder Mortalität wurden LVAD mit einer anderen Therapieform verglichen.

## Studienpopulation

Die Anzahl der Teilnehmer in den eingeschlossenen Studien lag zwischen 15<sup>1, 31</sup> und 655<sup>11</sup> Teilnehmern, wobei die größte Studie Daten aus der Datenbank der International Society for Heart and Lung Transplantation berichtete. Meistens waren die Teilnehmer Erwachsene, doch in einigen wenigen Studien wurden auch Daten von Kindern erfasst<sup>16, 29, 36</sup>.

## Behandlungsintention

In den meisten Studien wurden Herzunterstützungssysteme als BTT eingesetzt, wobei die anderen Einsatzmöglichkeiten (DT, BTR) auch in den vorliegenden Studien untersucht wurden.

Tabelle 8: Qualität der eingeschlossenen Primärstudien (medizinische und psychosoziale Aspekte)

Publikation	Studien- design	Qualitätskriterien						Gesamt score
		<i>Rand</i>	<i>Conc.</i>	<i>Vgl. Gr.</i>	<i>Verbl.</i>	<i>Drop.</i>	<i>ITT</i>	
Dembitsky et al. 2004	RCT	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	C
Holman et al. 2004	RCT	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	C
Lazar et al. 2004	RCT	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	C
Park et al. 2005	RCT	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	C
		<i>Repr.</i>	<i>Ein. Krit.</i>	<i>Vgl. Pat.</i>	<i>Länge</i>	<i>Objekt.</i>	<i>Untergr.</i>	
Baran et al. 2005	FS Vgl	Ja	Teilw.	Nein	Ja	Ja	Ja	C
Carrier et al. 2004	FS Vgl	Ja	Teilw.	Ja	Ja	Ja	Ja	B
Kalya et al. 2005	FS Vgl	Ja	Ja	Ja	Teilw.	Ja	Ja	B
Skrabal et al. 2004	FS Vgl	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	A
Long et al. 2005	FS Vgl	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	A
Morgan 2003	FS Vgl	Ja	Ja	Teilw.	Ja	Ja	Ja	B
Morgan 2004	FS Vgl	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	C
Simon Fischer et al. 2005	FS Vgl	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	A
Simon Kormos et al. 2005	FS Vgl	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	A
Stiller 2005	FS Vgl	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	C
Topkara et al. 2005	FS Vgl	Ja	Ja	Teilw.	Ja	Ja	Ja	A
Albert et al. 2002	FS	Ja	Teilw.	NR	Teilw.	Ja	NR	B
Birks et al. 2004	FS	Ja	Teilw.	NR	Ja	Ja	Ja	B
Dandel 2005	FS	Nein	Ja	NR	Ja	Ja	NR	C
Dang et al. 2005	FS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	NR	A
Deng et al. 2005	FS	Ja	Nein	NR	Ja	Ja	NR	C
Frazier et al. 2004	FS	Ja	Ja	NR	Ja	Ja	Ja	A
Grady et al. 2004	FS	Ja	Ja	NR	Ja	Ja	Ja	A
Hetzer et al. 2004	FS	Ja	Ja	NR	Ja.	Ja	NR	A
Jurmann et al. 2004	FS	Ja	Ja	NR	Ja	Ja	Ja	A
Körfer et al. 2004	FS	Ja	Ja	NR	Ja	Ja	Ja	A
Liden et al. 2005	FS	Ja	Ja	NR	Ja	Ja	Ja	A
Reinhartz et al. 2005	FS	Ja	Ja	NR	Ja	Ja	NR	A
Schmid et al. 2005	FS	Ja	Ja	NR	Teilw.	Ja	NR	B
Siegenthaler et al. 2005	FS	Ja	Ja	NR	Ja	Ja	NR	A
Stiller et al. 2004	FS	Ja	Ja	NR	Ja	Ja	NR	A
Vitali et al. 2004	FS	Ja	Ja	NR	Ja	Ja	NR	A
Weitkemper et al. 2004	FS	Ja	Ja	NR	Ja	Ja	NR	A

*Studiendesign:* FS = Fallserie. FS Vgl = Fallserie mit Vergleich. RCT = Randomized controlled trial. *Kriterien RCT:* Rand. = Randomisierung. Conc. = Verdeckte Allokation. Vgl. Gr. = Vergleichbarkeit der Gruppen. Verbl. = Verblindung bzw. objektive Outcomeparameter. Drop. = Beschreibung von Dropouts. ITT = „Intention to treat“-Analyse. *Kriterien FS:* Repr. = Repräsentative Patientengruppe. Ein. Krit. = Explizite Einschlusskriterien. Vgl. Gr. = Vergleichbarkeit der Gruppen. Länge = Beobachtungszeitraum ausreichend. Objekt. = Objektive Outcomeparameter. Untergr. = Untergruppen beschrieben. NR. = Nicht relevant. Teilw. = Teilweise. *Score:* A = Alle Kriterien erfüllt. B = Eines oder mehrere der Kriterien nur teilweise erfüllt. C = Eines oder mehrere der Kriterien gar nicht erfüllt (Quelle der Kriterien Cochrane Handbook, [www.cochrane.org/resources/handbook](http://www.cochrane.org/resources/handbook)). Quelle: eigene Darstellung

Bei den Ergebnissen zur klinischen Wirksamkeit ist immer zu beachten, dass Überlebens-, Komplikationsraten usw. von der Beobachtungsdauer und allgemein von der Dauer der Herzunterstützung abhängen. Die Dauer der Herzunterstützung hängt wiederum von der Wartezeit auf ein Spenderherz ab und ist beispielsweise in verschiedenen Staaten aufgrund Bevorzugung oder Gleichbehandlung von Patienten mit LVAD gegenüber anderen Kandidaten zur Herztransplantation unterschiedlich. Soweit diese Beobachtungsdauern in den Studien genannt sind, werden diese hier wiedergegeben. Die Outcomes hängen auch stark von der Patientenselektion ab (z. B. soziodemographische und klinische Charakteristika der Patienten, zugrunde liegender Erkrankung, Behandlungsindikation). Bei Einschluss schwerst kranker Patienten ist so mit höheren Letalitätsraten und Komplikationsraten sowie anderen ökonomischen und psychosozialen Aspekten zu rechnen. Unterschiede gibt es z. B., wenn Transplantationskandidaten ein oder ausgeschlossen wurden.

### 6.5.2.2.1 Bridge To Transplant (BTT)

#### 6.5.2.2.1.1 Überleben vor der Transplantation

Die HTA-Berichte des NHS<sup>7</sup> und DEC<sup>12</sup> fanden trotz der schwachen methodologischen Evidenz, dass LVAD als BTT verglichen mit anderen Behandlungsmöglichkeiten (z. B. inotropen Arzneimittel oder Routineversorgung) die Überlebensraten der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz während der LVAD-Unterstützung und nach der Herztransplantation verbesserten. Auch Vergleiche mit historischen Kontrollen zeigten diese Überlegenheit von LVAD.

Der MAS-Bericht<sup>27</sup> beinhaltet auch Evidenz aus einer prospektiven kontrollierten Studie, bei der die Herzunterstützung mit einem LVAD bei Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation die Überlebensrate verbessert (71 % für LVAD, 36 % bei medikamentöser Therapie); dieses Ergebnis war jedoch nicht-signifikant. Die Überlebensraten nach der Implantation in den im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien lagen zwischen 58 % und 90 %.

Der HTA-Bericht der ANAES<sup>15</sup> fasste die Evidenz aus mehreren Fallserien zusammen. Die Überlebensraten bei Patienten mit Herzunterstützung als BTT lagen zwischen 52 % und 93 %, die Unterschiede wurden auf den Erkrankungsgrad der eingeschlossenen Patienten und auf die einzelnen Geräte zurückgeführt.

13 der für diesen Bericht relevanten Primärstudien<sup>9, 10, 11, 13, 16, 19, 23, 25, 26, 29, 31, 35, 39</sup> erfassten die Überlebensraten der LVAD-Patienten in unterschiedlichen Zeiträumen. Die Ein-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 50 % und 87 %, die Überlebensrate bis zur Transplantation zwischen 60 % und 84 %.

Die Ein-Monats-Überlebensrate wird in drei Fallserien berichtet und lag jeweils bei Deng et al.<sup>11</sup> bei 83 %, bei Dang et al.<sup>9</sup> bei 89 %, und bei Hetzer et al.<sup>16</sup> bei 92 %. Die Studie von Deng et al.<sup>11</sup> berichtet auch die Drei-Monats-Überlebensrate mit 74 %.

Die Registerstudie von Deng et al.<sup>11</sup> aus der Datenbank der International Society for Heart and Lung Transplantation mit 655 Patienten mit mechanischer Herzunterstützung bzw. 542 LVAD-Patienten berichtet eine Sechs-Monats-Überlebensrate von 67 % und eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 50 %. Aufgesplittet nach Alter (< 30 Jahre und ≥ 50 Jahre), lebten nach sechs Monaten 84 % der jüngeren Patienten (33 % warteten am Gerät und 51 % waren transplantiert) und 66 % der älteren Patienten (davon 27 % am Gerät und 39 % transplantiert). Nach zwölf Monaten lebten 81 % der jüngeren Patienten (davon 7 % am Gerät und 74 % transplantiert), von den älteren Patienten lebten 60 % (davon 10 % am Gerät und 50 % transplantiert).

Kalya et al.<sup>19</sup> beschrieben einen Vergleich zwischen zweier Gerätetypen (Novacor® und Heartmate VE®), hier lag die Fünf-Monats-Überlebensrate je nach Gerät bei 89 % bzw. 83 %. Bei dieser Studie<sup>19</sup> mit 64 Patienten überlebten 61 % bzw. 69 % (je nach System) der LVAD-Patienten bis zur Herztransplantation. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei 77,8 % bzw. 86,1 % und unterschied sich nicht-signifikant zwischen beiden Geräten.

Einige Studien gaben die Überlebensraten bezogen auf die Zeit bis zur Transplantation (d. h. als Anteil der Patienten, die mit dem Gerät bis zur Transplantationszeitpunkt überlebten), statt es auf den gleichen Zeitrahmen (z. B. sechs Monate) zu beziehen. In diesen Studien wurden Überlebensraten bis zur Transplantation von 60 % in einer Serie von Schmid et al.<sup>31</sup> aus Deutschland, 72,5 %<sup>39</sup>, 75 %<sup>13</sup> und 84 %<sup>23</sup> festgestellt. In einen Vergleich zwischen pneumatisch- und elektrisch-getriebenen (dual- bzw. single-lead – DLVE bzw. SLVE) Geräten des Herstellers Thoratec wurden Überlebensraten bis zur Transplantation von 63 % bzw. 73 %<sup>26</sup> angegeben. In der Studie von Körfer et al.<sup>21</sup> – die mit 607 Patienten in Deutschland durchgeführt wurde – wurden die Outcomes der 276 BTT-Patienten

beschrieben: 59 % der Patienten lebten, davon waren 56 % transplantiert und 3 % waren noch am Gerät.

Reinharz et al.<sup>29</sup> fanden in einer pädiatrischen Fallserie aus der USA, bei der Erwachsenensysteme verwendet wurden, (nicht näher spezifizierte) Überlebensraten von 68 % bei Kindern und Jugendlichen und 52 % bei Kleinkindern (Körperoberfläche < 1,3 m<sup>2</sup>).

Morgan et al.<sup>25</sup> verglich LVAD-Patienten mit Infektionen mit LVAD-Patienten ohne Infektionen und berichtet eine Ein-Jahres-Überlebensrate bei den mit Infektionen komplizierten Fällen von 95,6 %, ohne Infektionen 90,9 %; die Drei-Jahres-Überlebensrate mit Infektionen lag bei 86,2 %, ohne Infektionen bei 88,1 % und die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag mit Infektionen bei 79,3 % und ohne Infektionen bei 82,2 %, wobei diese Unterschiede nicht-signifikant waren<sup>25</sup>. Simon Fischer et al.<sup>33</sup> stellten einen weiteren Vergleich von Patienten mit oder ohne Infektion an. Die Ein-Jahres-Überlebensraten lagen bei 78 % (mit Infektionen) und 87 % (ohne Infektionen) bzw. Fünf-Jahres-Überlebensrate lag bei 65 % (mit Infektionen) und bei 83 % (ohne Infektionen), die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht-signifikant.

Topkara et al.<sup>38</sup> untersuchten die Überlebensraten der LVAD-Patienten in drei verschiedenen Altersgruppen (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3: ≥ 60 Jahre). Die jüngste Altersklasse (Personen unter 40 Jahren) hatte die höchsten Überlebensraten, die Unterschiede waren jedoch nicht-signifikant. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei den jüngeren Patienten bei 93,6 %, bei Gruppe 2 bei 90,1 %, bei den Älteren bei 84,1 %. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate zeigte ähnliche Unterschiede zwischen den Gruppen (Gruppe 1: 81,1 %, Gruppe 2: 78,6 % und Gruppe 3: 69,6 %). Die Sieben-Jahres-Überlebensrate lag bei Gruppe 1 bei 81,1 %, bei Gruppe 2 bei 74,1 % und bei Gruppe 3 bei 69,6 %.

#### 6.5.2.2.1.2 Erfolgreiche Transplantation

In den Studien, die im MAS HTA-Bericht zusammengefasst wurden, erhielten zwischen 39 % und 90 % (Median: 71 %) der LVAD-Patienten eine Herztransplantation<sup>27</sup>.

Im Bericht des ANAES lagen die in den eingeschlossenen Studien berichteten Transplantationsraten zwischen 14 % und 93 % (Median: 65 %).

Die Rate der erfolgreichen Transplantation bei BTT wurde in 14 der in diesem Bericht eingeschlossenen Primärstudien untersucht, wobei diese zwischen 33 % und 87 % lag.

In mehreren Fallserien ohne weitere Vergleiche wurden Transplantationsraten berichtet. In einer deutschen Pilotstudie<sup>31</sup> (n = 15) lag sie bei 33 %, in der Studie von Vitali et al.<sup>39</sup> mit 78 BTT-Patienten lag die Rate bei 63 %, bei Liden et al.<sup>23</sup> bei 68 %, in der Studie von Baran et al.<sup>2</sup> bei 67 %, bei Frazier et al.<sup>13</sup> sowie bei Morgan John<sup>26</sup> bei 70 %, und bei Dang et al.<sup>9</sup> bei 82 %.

In dem Vergleich zwischen unterschiedlichen Geräteentwicklungen (pneumatisch- und elektrisch-getriebenen) des Herstellers Thoratec verbesserten sich die Transplantationsraten mit der Zeit signifikant von 64 % auf 72 %<sup>26</sup>. In einem Vergleich zwischen zwei Gerätetypen wurden Transplantationsraten von 61 % bzw. 69 % berichtet<sup>19</sup>.

Topkara et al.<sup>38</sup> verglichen Transplantationen in drei verschiedenen Altersgruppen (aus der gleichen Studie wie Dang et al.<sup>9</sup>); die Transplantationsraten lagen bei 83 % bei der jüngsten (< 40 Jahre) und 67 % bei der ältesten Gruppe (≥ 60 Jahre), der Unterschied war jedoch statistisch nicht-signifikant.

Morgan et al.<sup>25</sup> untersuchten, ob Infektionen sich negativ auf Transplantationsraten auswirkten, wobei die durchschnittliche Transplantationsrate bei 70 % lag (Patienten mit Infektionen 71,9 % bzw. ohne Infektionen 72,5 %, Unterschied statistisch nicht-signifikant). Auch Simon Fischer et al.<sup>33</sup> verglichen Ergebnisse von Patienten mit oder ohne Infektion während der Unterstützungszeit. Die Raten der erfolgreichen Transplantation lagen zwischen 82 % (mit Infektion) und 87 % (ohne Infektion).

Drei Studien berichteten Transplantationsraten bei pädiatrischen Patienten. In einer Studie von Stiller et al.<sup>36</sup> mit 57 Kindern (Durchschnittsalter: sieben Jahre) lag die Rate der Transplantationen bei 44 %. Bei Stiller et al.<sup>37</sup> mit Säuglingen, die zwei Zeiträume verglich, lag die Rate bei 0 % im älteren Zeitraum und bei 30 % im neueren Zeitraum. Eine Studie<sup>29</sup>, die bei 177 Kindern und Jugendlichen Erwachsenensysteme einsetzte, lag die Transplantationsrate bei 58 %.

Die Transplantationsraten in einer US-amerikanischen Studie, die den Einfluss eines Koordinators bei der Herzunterstützung untersuchte (s. auch unter 6.5.2.2.1.11 Einfluss eines Koordinators, nicht-

randomisierte Studie), wurden Transplantationsraten von 43 % (Gruppe ohne Koordinator) und 71 % (mit Koordinator)<sup>35</sup> berichtet.

Auch bei den Behandlungsintentionen BTR und DT werden Transplantationsraten berichtet: so wurden in DT bei Deng et al.<sup>11</sup> durchschnittlich 11 % der Patienten transplantiert, bei Aufspaltung der Gruppe nach Alter in den Patienten unter 65 Jahren sogar 20 %. Bei BTR-Patienten wird in gleicher Studie berichtet, dass 12 % der 35 Patienten transplantiert wurden. Körfer et al.<sup>21</sup> berichten bei 255 BTR-Patienten von einer Transplantationsrate von 10 %; bei 276 BTT-Patienten von 55 %.

#### 6.5.2.2.1.3 Überleben nach der Transplantation

Der HTA-Bericht des NHS fand trotz der schwachen methodologischen Evidenz, dass LVAD als BTT verglichen mit anderen Behandlungsmöglichkeiten (z. B. inotropen Arzneimittel oder Routineversorgung) die Überlebensraten der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz nach der Herztransplantation verbesserten. Vergleiche mit historischen Kontrollen zeigten auch eine Überlegenheit von LVAD gegenüber keiner Behandlung.

Im Bericht des MAS<sup>27</sup> waren die Überlebensraten nach der Herztransplantation bei Patienten, die mit einem LVAD unterstützt worden waren besser oder ähnlich wie die der Patienten, die ausschließlich medikamentös bis zur Transplantation unterstützt wurden.

Sechs der in diesem Bericht eingeschlossenen Primärstudien erfassten die Überlebensraten von LVAD-Patienten nach der Herztransplantation. Die Ein-Jahres-Überlebensraten lagen zwischen 78 % und 90,5 %, die Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 64 % und 81,3 % sowie die Zehn-Jahres-Überlebensraten zwischen 39,4 % und 64 %.

Drei dieser Studien<sup>2, 6, 26</sup> untersuchten die Überlebensraten nach der Transplantation bei zwei Vergleichsgruppen, jedoch ohne randomisierte Zuweisung. Bei einer Gruppe von Patienten wurde die Zeit bis zur Transplantation mit einem LVAD überbrückt, während bei der anderen diese Technologie nicht eingesetzt worden war. Bei Baran et al.<sup>2</sup> mit 26 LVAD vs. 220 ohne LVAD transplantierten Patienten lag die Ein-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten mit LVAD bei 80,4 %, in der Vergleichsgruppe bei 84,9 %; die Drei-Jahres-Überlebensrate lag bei den LVAD-Patienten bei 75,7 %, bei der Vergleichsgruppe ohne LVAD bei 78,1 %; die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag bei den LVAD-Patienten bei 64,0 %, in der Vergleichsgruppe bei 72,9 %. Die Zehn-Jahres-Überlebensrate lag bei den LVAD-Patienten bei 64,0 %, bei der Vergleichsgruppe bei 53,2 %. Die Überlebensraten bei der LVAD-Gruppe lag zu drei der vier Zeiträume etwas höher, doch war keiner der Unterschiede signifikant. In der Studie von Carrier et al.<sup>6</sup> wurden die Ergebnisse von 16 LVAD-Patienten mit 20 Nicht-LVAD-Patienten nach der Herztransplantation verglichen. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei LVAD-Patienten bei 84 ± 10 %, bei Nicht-LVAD-Patienten bei 90 ± 7 %. Der Unterschied war nicht-signifikant. In der Studie von Morgan et al.<sup>26</sup> mit 243 LVAD-Patienten lag die Ein-Jahres-Überlebensrate bei LVAD-Patienten bei 90,5 %, bei Nicht-LVAD-Patienten bei 92,5 %, die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei LVAD-Patienten lag bei 69,6 %, bei Nicht-LVAD-Patienten bei 75,4 % und die Zehn-Jahres-Überlebensrate LVAD-Patienten bei 39,6 % und bei Nicht-LVAD-Patienten bei 37,6 %. In dieser Studie überschneiden sich die Überlebenskurven mehrmals; Unterschiede waren nicht-signifikant. In der gleichen Publikation wurden zwei Geräteentwicklungen verglichen. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei 87,5 % bzw. 91,5 % (je nach Gerätetyp), die Zwei-Jahres-Überlebensrate bei 78,1 % bzw. 86,9 %, die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 71,9 % bzw. 81,3 %. Es wurde nicht beschrieben, ob die Unterschiede signifikant waren.

Dang et al.<sup>9</sup> beschrieben an 201 LVAD-Patienten die Überlebensraten nach der Transplantation. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei 88,4 %, die Drei-Jahres-Überlebensrate bei 84,5 %, die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 78,4 % und die Sieben-Jahres-Überlebensrate bei 76,0 %. Topkara et al.<sup>38</sup> berichten die Überlebensraten nach der Herztransplantation in drei Altersgruppen von der gleichen Studienpopulation (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3: ≥ 60 Jahre). Die Ein-Jahres-Überlebensrate war für die jüngste Altersgruppe 94 %, für die mittlere 90 % und für die älteste 84 %. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate war für die jüngste Altersgruppe 81 %, für die mittlere 79 % und für die älteste 70 %. Die Sieben-Jahres-Überlebensrate war für die jüngste Altersgruppe 81 %, für die mittlere 74 % und für die älteste 70 %. Der Unterschied zwischen den Altersgruppen war nicht-signifikant.

Kalya et al.<sup>19</sup> verglichen bei 64 Patienten Geräte verschiedener Firmen; die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei 77,8 % bzw. 86,1 und unterschied sich nicht-signifikant.

Die mediane Überlebensdauer nach Transplantation lag bei Morgan et al.<sup>26</sup> mit LVAD-Patienten bei 8,2 Jahren und bei Nicht-LVAD-Patienten bei 8,6 Jahren. Der Unterschied war statistisch nicht-signifikant.

#### 6.5.2.2.1.4 Wartezeit

Der Einfluss der Herzunterstützung auf der Wartezeit zur Transplantation wurde in einer Studie von Carrier et al.<sup>6</sup> untersucht. Die mittlere Wartezeit auf die Herztransplantation bei BTT-Patienten lag bei 17 (SD: 19) Tagen im Vergleich zu 87 (SD: 66) Tagen bei Patienten, die ohne VAD transplantiert wurden. Im kanadischen Gesundheitssystem haben VAD-Patienten auf der Warteliste Vorrang, was diese statistisch signifikanten Unterschiede erklärt.

#### 6.5.2.2.1.5 Dauer der Herzunterstützung

Vier Studien machten Angaben zur Dauer der Herzunterstützung, diese lag zwischen 59 und 1090 Tagen.

Die Erfahrung des Herzzentrums Nordrhein-Westfalens zeigt, dass eine lange Unterstützung bis zur Transplantation möglich ist. Die längste Unterstützungszeit dieser Klinik lag 2002 bei 1090 Tage (75. Perzentil 124 Tage)<sup>21</sup>.

Die Komplikation der Herzunterstützung mit einer Infektion führt zu einer Verlängerung der Unterstützungszeit; die durchschnittliche Unterstützungszeit lag beim Vorliegen einer Infektion bei 182 Tage während sie ohne komplizierende Infektion bei 66 Tage lag.

Die Länge der Unterstützung scheint auch von organisatorischen Gegebenheiten abhängen zu können. So lag bei Skrabal et al.<sup>35</sup> die durchschnittliche Unterstützungsdauer bei Patienten, die einem VAD-Koordinator zugeordnet wurden, bei 59 Tage verglichen mit 66 Tagen bei Patienten ohne diese Betreuung.

Simon et al.<sup>34</sup> untersuchten die Dauer der Herzunterstützung bei BTR-Patienten im Vergleich zu BTT-Patienten; im Mittel lag sie bei  $100 \pm 72$  Tagen (Median: 73 Tage) bei BTR-, bei BTT-Patienten bei durchschnittlich  $125 \pm 127$  Tagen (Median: 89 Tage).

#### 6.5.2.2.1.6 Hospitalisierungen

Kalya et al.<sup>19</sup> untersuchten bei 64 LVAD-Patienten die Komplikationsraten bei zwei verschiedenen Geräten (s. 8.2.2.1.1 Überleben vor der Transplantation). Der Anteil von LVAD-bedingten Hospitalisierungen lag beim System Novacor® bei 53,8 % und beim System Heartmate® bei 39,3 % (Unterschiede statistisch nicht-signifikant), wobei es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

#### 6.5.2.2.1.7 Krankenhausaufenthalt

In drei Studien wurde die Länge des Krankenhausaufenthalts berichtet; diese lag zwischen 18 und 64 Tagen, die Spannweiten der Verweildauer bei den einzelnen Studien waren bei Dang et al.<sup>9</sup> null bis 139 Tage, bei Simon Fischer et al.<sup>33</sup> 18 bis 26 Tage und bei Skrabal et al.<sup>35</sup> 39 bis 64 Tage.

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation wurde in einer Studie (mit zwei Publikationen) erfasst, diese lag im Mittel zwischen 13 und 22 Tagen. Bei Dang et al.<sup>9</sup> mit 201 Patienten lag die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bei  $15 \pm 18$  Tagen, Topkara et al.<sup>38</sup> untersuchten die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in drei Altersgruppen (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3:  $\geq 60$  Jahre). Die Patienten waren durchschnittlich zwischen 13 und 22 Tagen auf der Intensivstation. Bei älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre) war der Aufenthalt auf der Intensivstation 73 % länger als bei jüngeren (< 40 Jahre) und um 56 % höher als bei 40- bis 59-jährigen Patienten. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant.

#### 6.5.2.2.1.8 Entlassung nach Hause

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> wird referiert, dass die linksventrikuläre Unterstützung bei 41 % bis 47 % der Patienten eine Entlassung nach Hause und die Wiederaufnahme der täglichen Arbeit während der Wartezeit auf die Transplantation ermöglicht. Jedoch müssen über 50 % der entlassenen Patienten wegen Komplikationen wieder aufgenommen werden.

In den sechs Primärstudien, die Entlassungsraten berichten lagen diese zwischen 14 % und 79 %.

Zwei Studien<sup>23, 39</sup> beschrieben die Rate der Entlassungen von BTT-Patienten nach Hause am Gerät. Bei Liden et al.<sup>23</sup> bei 19 LVAD-Patienten wurden 53 % der Patienten nach Hause entlassen, bei Vitali et al.<sup>39</sup> bei 80 Patienten 20 %. Zwei deutsche Studien<sup>16, 40</sup> berichteten die Entlassungsraten, doch waren diese nicht speziell für BTT-Patienten, sondern auch für andere Behandlungsintentionen. So



berichtete Hetzer et al.<sup>16</sup> bei 24 BTT- und BTR-Patienten von einer Entlassungsrate am Gerät von 79 %. Weitkemper et al.<sup>40</sup> konnten von insgesamt 602 Patienten mit allen möglichen Behandlungsintentionen 14 % nach Hause entlassen, davon 71 BTT, sechs BTR, fünf DT.

In der Studie von Skrabal et al.<sup>35</sup> mit 28 LVAD-Patienten wurden zwischen 14 % und 50 % der Patienten entlassen. Die Entlassungsraten lagen bei Simon et al.<sup>33</sup> mit 76 LVAD-Patienten zwischen 68 % und 74 %.

Körfer und El-Banayosy<sup>21</sup> berichteten die Wiederaufnahmerate; es wurden 50 % der entlassenen Patienten nach 200 Tagen wieder ins Krankenhaus aufgenommen. Bei 40 % der Wiederaufnahmen war der Grund eine neurologische Komplikation oder eine Infektion, in weniger als 6 % waren technische Probleme die Ursache.

#### **6.5.2.2.1.9 Funktioneller Status und körperliche Leistungsfähigkeit**

Drei HTA-Berichte kommen zu der Schlussfolgerung, dass nach der Implantation eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit eintritt<sup>7, 15, 27</sup>. Ein Bericht (MAS<sup>27</sup>) stellte eine Verbesserung der NYHA-Klassifikation und eine signifikante Verbesserung der Herzfunktion dar. Im HTA-Bericht des NHS wird die Evidenz aus drei Studien zusammengefasst, die eine Verbesserung des funktionellen Status bei LVAD-Patienten in der Behandlungsintention BTT berichten<sup>7</sup>. Im Bericht des ANAES werden drei Fallserien zusammengefasst, die alle eine deutliche Verbesserung des funktionellen Status nach der Implantation fanden<sup>15</sup>. Es wird nicht berichtet, ob dies signifikant war. Im gleichen Dokument wird eine Studie dargelegt, die eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit aufzeigte. In einem Parameter (Gehleistung) war dies signifikant besser als bei Patienten, die mit inotropen Substanzen behandelt wurden.

In einer der für diesen Bericht relevanten Primärstudien wurde dieser Zielparameter abgehandelt. Grady et al.<sup>14</sup> beschrieben zusammen mit weiteren Aspekten der Lebensqualität auch die körperliche Funktionsfähigkeit. Dies wird im Kapitel 6.5.2.3.1.2 Lebensqualität und Patientenzufriedenheit behandelt.

#### **6.5.2.2.1.10 Komplikationen**

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> wird darauf hingewiesen, dass bei der Evaluation der Komplikations- und Mortalitätsrate beachtet werden muss, dass die zur Implantation ausgewählten Patienten sich im Stadium der terminalen Herzinsuffizienz befinden, geschwächt und anfällig für Infektionen sind. Selbst nach einer erfolgreichen und komplikationslosen Operation sind Patienten anfällig für weitere Komplikationen.

Der NHS-Bericht<sup>7</sup> gibt Hinweise darauf, dass Geräte der zweiten Generation weniger Komplikationen wie Infektionen oder Thromboembolien nach sich ziehen.

Die mechanische Herunterstützung war assoziiert mit schwerwiegenden Komplikationen, darunter Infektionen, Blutungen, thromboembolische sowie neurologische Komplikationen, Rechtsherz- und Organversagen sowie Hämolyse.

Komplikationen werden in zahlreichen Studien erhoben. Erschwert wurde die Beschreibung im vorliegenden Bericht durch das oftmalige Fehlen einer einheitlichen Definition der Beschwerden und fehlenden Aussagen zum Schweregrad. Auch lagen keine einheitlichen epidemiologischen Angaben vor (kumulative Häufigkeit, Anzahl der Patienten oder Ereignisse, keine Angaben über Zeitraum).

Die Komplikationsraten sind nur eingeschränkt vergleichbar, da es in der -Behandlungsindikation BTT keine kontrollierten Studien gab. Ferner sind teilweise sehr lange Zeiträume zusammengefasst, so dass Änderungen in der Komedikation oder im Gerätedesign nicht evaluiert werden können.

##### **6.5.2.2.1.10.1 Infektionen**

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> wurden 19 Studien zu Infektionen bei LVAD-Patienten analysiert und zusammengefasst: Die Infektionsrate allgemein lag zwischen 6 % bis 72 %, im Median bei 53 %. Die Infektionsrate, die auf LVAD zurückzuführen war, lag zwischen 17 % bis 40 % und im Median bei 20 %. Infektionen der „Driveline“ bzw. Hautdurchtrittsstelle traten zwischen 3,8 % und 33 % auf, im Median in 7 %. Infektionen der Tasche gab es zwischen 2,6 bis 21 %, im Median waren dies 7 %. Infektionen des Blutes traten zwischen 5,8 % und 38 % auf sowie im Median 34 %, LVAD-verbundene Sepsis 4 % bis 18 %, LVAD-Endokarditis 1,8 % bis 14 %.

Die Mortalität mit Ursache Infektionen lag bei Median 5,8 %, Range 5 % bis 14 %. Infektionen traten während der gesamten Dauer der Herunterstützung auf, nahmen aber mit der Dauer ab.

Der HTA-Bericht des ANAES<sup>15</sup> berichtet von häufigen Infektionen (zwischen 15 % und 68 %). Fast die Hälfte der Komplikationen war auf das transkutane Kabel zurückzuführen.

Die zehn im Folgenden dargestellten Primärstudien verzeichneten Infektionsraten zwischen 0 % und 55 %.

In einer Studie mit 655 Patienten (darunter 542 LVAD) von Deng et al.<sup>11</sup> die in 80 % als BTT implantiert wurden kam es bei 33 % der Patienten zu Infektionen.

Eine US-amerikanische Studie<sup>19</sup> mit 64 LVAD-Patienten untersuchte die Komplikationsraten bei zwei verschiedenen Geräten. Die Infektionsrate lag zwischen 29 % und 39 %.

Die Publikation von Körfer und El Banayosy<sup>21</sup> mit 276 Patienten in der Behandlungsintention BTT berichtete von 12 % systembedingten Infektionen. Weitkemper et al.<sup>40</sup> berichteten Ergebnisse aus dem gleichen Patientenpool, die sowohl BTT als auch BTR-Patienten untersuchten von Infektionsraten von 7 % bis 30 % sowie Raten von Sepsis zwischen 11 % und 13 %.

Liden et al.<sup>23</sup> berichteten bei insgesamt 19 Patienten von zwei Patienten mit Septikämie.

Morgan et al.<sup>25</sup> berichtete Komplikationsraten in einem Kollektiv von 243 Patienten. Infektionen traten bei 18 % auf, davon waren 7 % Infektionen der „Driveline“, 6 % Infektionen der Tasche und 4 % Infektionen der Pumpe. Zudem wurden in der Folgestudie von Morgan et al.<sup>26</sup> drei Geräteentwicklungen verglichen. Die Infektionsraten lagen zwischen 0 % und 25 %.

Skrabal et al.<sup>35</sup> fanden bei 28 LVAD-Patienten Infektionsraten zwischen 29 und 50 %.

Bei 76 LVAD-Patienten wurden von Simon et al.<sup>33</sup> Inzidenzraten für Komplikationen berechnet; pro 1000 Tage am Gerät kamen 4,9 LVAD-bedingte Infektionen vor, davon 3,1 LVAD-bedingte Infektionen der Blutbahn. Es traten bei 38 Patienten 46 LVAD-bezogene Infektionen auf. Darunter waren fünf Fälle von Endokarditis, fünf Fälle von Infektionen der Tasche, acht Infektionen der „Driveline“ / Austrittsstelle und vier Fälle von Infektionen der „Driveline“ und Tasche sowie 17 lokale Infektionen. Die Erreger waren in elf Fällen war Staphylococcus epidermidis und in siebenmal Staphylococcus aureus. Um die Bedeutung von Infektionen zu untersuchen, verglichen Simon et al.<sup>33</sup> bei 76 Patienten verschiedene Outcomes in der Gruppe mit Infektionen gegen die in der Gruppe ohne Infektionen. Es zeigte sich, dass LVAD-bedingte Infektionen die Durchführung einer Transplantation signifikant verzögerten (längere Unterstützungszeit,  $66,3 \pm 8,8$  Tage vs.  $182,8 \pm 31,1$  Tage,  $p \leq 0,001$ ). Es zeigte sich ein Trend ( $p = 0,064$ ) zu einem längeren Krankenhausaufenthalt in der Gruppe mit LVAD-bedingten Infektionen im Vergleich zur Gruppe ohne LVAD-bezogene Infektionen. Die Raten für eine erfolgreiche Transplantation unterschieden sich nicht-signifikant. Es zeigte sich ein Trend zu einer erhöhten Mortalität in der Gruppe mit LVAD-bedingten Infektionen verglichen mit der Gruppe ohne LVAD-bezogene Infektionen (1 / 38 vs. 7 / 38,  $p = 0,055$ ). Die Entlassungsraten nach Hause unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Auch die Ein-Jahres- und die Fünf-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

Topkara et al.<sup>38</sup> untersuchten, ob sich Komplikationen in verschiedenen Altersgruppen unterscheiden. Die Infektionsraten (gesamt) lagen zwischen 35 % und 55 %, Infektionen der „Driveline“ traten zwischen 4 % und 6 % auf, Infektionen der Taschen zwischen 8 % und 18 % sowie Infektionen der Pumpe zwischen 0 % und 9 %. Verschiedene Altersklassen wurden unterschieden (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3:  $\geq 60$  Jahre). Bei 40- bis 59-jährigen Patienten traten ca. 20 % mehr Infektionen auf als in den beiden anderen Gruppen ( $p = 0,034$ ). Bei 40- bis 59-jährigen Patienten traten ca. 7 % mehr Infektionen in der Pumpe auf als in den beiden anderen Gruppen ( $p = 0,042$ ).

Vitali et al.<sup>39</sup> fanden in einer Serie von 80 Patienten 4 % Sepsis und eine Infektion der Tasche bei 3 %.

#### **6.5.2.2.1.10.2 Blutungen**

Blutungskomplikationen hängen mit der gerinnungshemmenden bzw. blutverdünnenden Behandlung zusammen. Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> sind die Raten von Blutungen wiedergegeben; sie lagen zwischen 8,6 % und 48 %, mit einem Median von 35 %. Blutungen traten vor allem in den ersten Tagen nach der Implantation auf, später wurden sie seltener. Fatal waren die Blutungen bei 2 % bis 7 % der Patienten.

Im HTA-Bericht des ANAES<sup>15</sup> kamen Blutungen zwischen 3 % bis 31 % der Fälle vor.

Im HTA-Bericht des NHS<sup>7</sup> wurden Raten von Blutungen zwischen 35 % und 40 % berichtet. In einigen Fällen musste wegen der Blutungen reoperiert werden.

Die sechs unten dargestellten Primärstudien verzeichneten Blutungsraten zwischen 14 % und 35 %.

In einer Studie mit 655 Patienten (darunter 542 LVAD) die in 80 % als BTT implantiert wurden, fanden Deng et al.<sup>11</sup> bei 28 % der Patienten Blutungen.

Vitali et al.<sup>39</sup> berichten bei 80 Patienten 14 % mit Blutungen.

In der Studie von Liden et al.<sup>23</sup> mit 19 Patienten wurden drei schwere Blutungen berichtet.

Weitkemper et al.<sup>40</sup>, die in einer Studie, sowohl BTT- als auch BTR-Patienten erfassten, untersuchten Komplikationen im Zeitverlauf. Die Rate der Blutungen lag über ganzen Untersuchungszeitraum von 15 Jahren je nach Gerät zwischen 22 bis 35 % und im Mittel bei 27 %, dagegen in den letzten zwei Jahren im Mittel bei 25 %. Die Studie lieferte keine Aussagen, ob die Reduktion signifikant war. Körfer und El Banayosy<sup>21</sup>, die aus dem gleichen Patientenpool Ergebnisse berichten, erfassten in der Behandlungsintentionen BTR (n = 229 Patienten) 28 % mit Blutungen.

Eine deutsche Pilotstudie von Schmid et al.<sup>31</sup> mit 15 LVAD-Patienten, die Axialpumpen als BTT und BTR implantiert bekamen, berichtete von 13 Komplikationen (87 %); bei 27 % der Patienten traten späte Blutungen auf (ab dem 30. Tag nach der Implantation).

#### **6.5.2.2.1.10.3 Thromboembolien**

Die Raten der thromboembolischen Komplikationen im HTA-Bericht der MAS<sup>27</sup> lagen zwischen 5 % und 37 %. Thromboembolien traten während der gesamten Dauer der Herzunterstützung auf, nahmen aber mit der Dauer ab.

Der HTA-Bericht des ANAES<sup>15</sup> berichtet von thromboembolischen Komplikationen in der Höhe zwischen 5 % und 25 %.

Die sechs unten dargestellten Primärstudien verzeichneten Raten an Thromboembolien zwischen 3 % und 47 %.

In der Studie von Vitali et al.<sup>39</sup> mit 80 Patienten kam es bei 3 % zur Thrombose am LVAD.

Morgan et al.<sup>25</sup> in einer Serie mit 243 Patienten berichteten, dass transitorische ischämische Attacken bei 5 % der Patienten auftraten. Zudem wurden in der Folgestudie von Morgan et al.<sup>26</sup> drei Geräteentwicklungen verglichen, dabei traten transitorische ischämische Attacken zwischen 0 % und 6 % auf.

Im Herzzentrum NRW wurde eine Rate von 12 % Thromboembolien bei 229 Patienten in der Behandlungsintentionen BTR erfasst<sup>21</sup>. Weitkemper et al.<sup>40</sup>, die Ergebnisse aus dem gleichen Patientenpool berichteten und Komplikationen im Zeitverlauf untersuchten, fanden Raten von Thromboembolien zwischen 9 % und 47 % über ganzen Zeitraum im Mittel bei 15 % (89 / 607), in den letzten zwei Jahren im Mittel bei 10 %. Die Studie lieferte keine Aussagen, ob die Reduktion signifikant war.

Bei Skrabal et al.<sup>35</sup> mit 28 LVAD-Patienten traten zwischen 7 % und 35 % thromboembolische Komplikationen auf.

#### **6.5.2.2.1.10.4 Neurologische Komplikationen**

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> wurden Raten von neurologischen Störungen zwischen 7 % und 28 % berichtet.

Die zehn unten dargestellten Primärstudien verzeichneten Raten an neurologischen Komplikationen zwischen 4 % und 28 %.

Neurologischen Störungen traten in der Studie von Deng et al.<sup>11</sup> (n = 655 Patienten, darunter 542 LVAD) bei 16,0 % der Patienten auf.

Vitali et al.<sup>39</sup> (n = 80 Patienten) berichten bei 10 % der Patienten schwerwiegende neurologische Komplikationen.

In einer Studie mit 19 Patienten fanden Liden et al.<sup>23</sup> neun Komplikationen, davon ein Schlaganfall.

Morgan et al.<sup>25</sup> berichten bei 243 Patienten, dass 5 % der Patienten einen Schlaganfall erlitten. Zudem fanden diese Autoren der Folgestudie<sup>26</sup> (Vergleich dreier Geräteentwicklungen), dass Apoplex zwischen 4 % und 12 % auftrat, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht-signifikant.

Topkara et al.<sup>38</sup> erfassten die Raten von Schlaganfall in den drei Altersgruppen, diese lagen zwischen 4,8 % und 7,3 %, diese Unterschiede waren statistisch nicht-signifikant.

Kalya et al.<sup>19</sup> untersuchten bei 64 LVAD-Patienten die Komplikationsraten bei zwei verschiedenen Geräten. Schlaganfall trat bei Novacor-Gerät 23 % auf, beim Heartmate in 2 % und damit signifikant weniger ( $p = 0,02$ ), die Studie war jedoch nicht randomisiert. In der Studie wird angemerkt, dass keine Todesfälle wegen Schlaganfall auftraten.

Die folgenden Publikationen berichten Ergebnisse, die sowohl BTT- als auch BTR-Patienten erfassen. Körfer und El Banayosy<sup>21</sup> und Weitkemper et al.<sup>40</sup> untersuchten bei 607 Patienten mit (verschiedensten Arten) mechanischer Herzunterstützung Komplikationen im Zeitverlauf. neurologische Störungen traten, je nach Gruppe, bei 7 % bis 28 % auf.

Eine deutsche Pilotstudie von Schmid et al.<sup>31</sup> mit 15 LVAD-Patienten, die eine Axialpumpe als BTT und BTR implantiert bekamen, berichtete von einem Schlaganfall.

#### **6.5.2.2.1.10.5 Fehlfunktion des Geräts**

Im MAS-Bericht<sup>27</sup> traten Fehlfunktionen der Geräte im ersten Jahr ca. 1,55-mal pro Patient auf; in 9 % der Fälle wurden Ersatzteile benötigt. Es wurden Fehlerraten von 8 % berichtet. Fehlfunktionen des Gerätes waren das zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit langfristiger LVAD-Unterstützung. Die meisten Fehler traten bei den externen Komponenten auf und konnten mit Ersatzteilen beseitigt werden.

Die Raten an Gerätefehlfunktionen lagen in sechs der für diesen Bericht relevanten Studien zwischen 0,5 % und 64 %.

Birks et al.<sup>3</sup> erfassten die Komplikationsraten für ein Geräteversagen als kumulative Wahrscheinlichkeit. Diese lag (bei alle Indikationen) nach sechs Monaten bei 6 %, nach einem Jahr bei 12 % und nach 18 Monaten bei 27 %. Nach zwei Jahren lag die Rate bei 64 %. Die gleiche Studie machte auch Angaben zur Häufigkeit von schwerwiegendem Geräteversagen; diese trat bei 8 % der Patienten auf. Davon war bei vier Patienten die elektrische Belüftung defekt, bei drei Patienten fiel der Motor aus, bei einem Patient war das Diaphragma defekt.

Deng et al.<sup>11</sup> berichteten aus einem Register mit 655 Patienten (darunter 542 LVAD-Patienten) die in 80 % als BTT implantiert wurden 83 Fehlfunktionen (bei 66 Patienten) am Gerät. Die Orte der Fehlfunktionen waren im Einzelnen: 31-mal Kontroller, 14-mal Pumpe / Pumpenantrieb, 13-mal Thrombose an der Pumpe, elfmal Einflussskanüle der Pumpe, viermal Hautdurchtrittsstelle, viermal Auslasskanüle, einmal Verlagerung der Kanüle, einmal elektrische Fehlfunktion bei der Stromversorgung, einmal Stehen bleiben der Pumpe, drei sonstige Fehlfunktionen.

Kalya et al.<sup>19</sup> untersuchten bei 64 LVAD-Patienten in einer nicht-randomisierten Studie die Komplikationsraten bei zwei verschiedenen Geräten. VAD-Fehlfunktionen traten zwischen 0% und 12 % auf.

Liden et al.<sup>23</sup> fanden bei 19 Patienten neun Komplikationen. Es traten drei Komplikationen am Gerät auf; davon zwei mittlere Schwierigkeiten mit der Einflussskanüle und ein Bruch der „Driveline“.

Eine deutsche Pilotstudie von Schmid et al.<sup>31</sup> mit 15 LVAD-Patienten, die eine Axialpumpe als BTT und BTR implantiert bekamen, berichtete von drei Fällen von Thrombus-bedingten Pumpenfehlfunktionen.

Weitkemper et al.<sup>40</sup>, die sowohl BTT- als auch BTR-Patienten erfassten, fanden bei drei von 602 Patienten ein Versagen der Pumpe (davon ein Todesfall).

#### **6.5.2.2.1.10.6 Rechtsherzversagen**

Im Bericht des MAS<sup>27</sup> lag die Rate für die Komplikation Rechtsherzversagen in der Behandlungsintention BTT zwischen 11 % und 26 %, je nach Serie. In 7 % bis 11% war eine Rechtsherzunterstützung notwendig.

Der HTA-Bericht des ANAES<sup>15</sup> berichtet von Rechtsherzversagen in 7 % bis 33 % der Patienten, je nach Studie.

Drei der hier eingeschlossenen Primärstudien machten Angaben zu Raten an Rechtsherzversagen. Diese lagen bei 1 %<sup>39</sup>, 16%<sup>23</sup> und 20 %<sup>40</sup>.

#### **6.5.2.2.1.10.7 Weitere Komplikationen**

In einer Serie mit 655 Patienten<sup>11</sup> (darunter 542 LVAD, 80 % als BTT implantiert) kam es bei 24 % der Patienten zu Herzrhythmusstörungen, bei 21 % zu Störungen der Nierenfunktion, bei 16 % zu neurologischen Störungen, bei 14 % zu Störungen der Lungenfunktion, bei 1 % zu Rechtsherzfehl-

funktionen, bei 11 % zu Störungen der Leberfunktion, bei 5 % zu Herzbeutelamponade, bei 4 % zu thrombolischen Komplikationen, bei 2 % zu Blutergüssen und bei 2 % zu Pleuraerguss, bei 0,5 % wurde ein Schrittmacher implantiert.

In einer italienischen Studie von Vitali und Mitarbeitern<sup>39</sup> mit 80 Patienten musste bei 14 % das Mediastinum wegen Hämostase wiedergeöffnet werden, bei 6,5 % musste die Bauchtasche wegen Hämostase wiedergeöffnet werden.

Liden et al.<sup>23</sup> berichteten von neun Komplikationen bei 19 Patienten. Es traten drei Rechtsherzversagen, drei schwere Blutungen, ein Schlaganfall, ein Leberversagen, zwei Septikämien und drei Komplikationen am Gerät auf.

Bei Körfer und El Banayosy<sup>21</sup> mit 607 Patienten mit (verschiedensten Arten) mechanischer Herzunterstützung mit den Intentionen BTR und BTT traten systembedingte Infektionen bei 8,4 % der Patienten auf. Weitkemper et al.<sup>40</sup> berichteten von 11 % bis 20 % Rechtsherzversagen, 7 % bis 28 % neurologischen Störungen, 7 % bis 30 % Infektionen, 7 % bis 19 % Multiorganversagen, 11 % bis 13 % Sepsis, 9 % bis 15 % Magen-Darm-Störungen, 2 % bis 10 % Lunge, 2 % bis 7 % akutem Nierenversagen, 11 % bis 20 % (Mittelwert 13 %) Leberversagen, in 8 % Hämolyse und bei 3 / 602 Patienten Versagen der Pumpe.

Eine deutsche Studie von Hetzer et al.<sup>16</sup> mit 24 LVAD-Patienten, die eine Axialpumpe als BTT und BTR implantiert bekamen berichtete von insgesamt sieben Komplikationsfällen (29 %). Zwei Fälle von später Herzbeutelamponade (8 %) und jeweils einem Fall (4 %) von Rechtsherzversagen, Sepsis, transitorische ischämische Attacken und Magen-Darm-Blutungen traten auf. Ein Kontrolleraustausch wurde bei einem Patienten vorgenommen. Geräteversagen und Infektionen traten in dieser Studie nicht auf.

Schmid et al.<sup>31</sup> untersuchten 15 LVAD-Patienten, die eine Axialpumpe als BTT und BTR implantiert bekamen und berichteten von insgesamt 13 Komplikationen; bei 27 % der Patienten traten späte Blutungen auf (ab dem 30. Tag nach der Implantation), bei drei Patienten (20 %) eine transitorische ischämische Attacke oder reversible ischämische Defizite, ein Schlaganfall, zwei systemische Embolien und in drei Fällen Verdacht auf Thrombus-bedingte Pumpenfehlfunktion.

#### **6.5.2.2.1.11 Einfluss eines Koordinators**

Skrabal et al.<sup>35</sup> untersuchten den Einfluss eines Koordinators auf Überlebensraten, Todesfälle, Entlassungsraten und Komplikationsraten. Es zeigte sich, dass der Einsatz des Koordinators effektiv war im Hinblick auf eine reduzierte Anzahl an thromboembolischen Komplikationen, mehr Entlassungen aus dem Krankenhaus, reduzierten Kosten und höheren Überlebensraten.

Ein Koordinator ist eine Krankenschwester mit herzchirurgischer Intensivstationserfahrung, ausgebildet an allen vier verwendeten „Device“-Typen. Es wurden die Ergebnisse einer Serie von Patienten, die ohne Koordinator behandelt wurden (historische Kontrolle) mit denen einer Gruppe, bei der eine Person diese Funktion übernahm. Der Koordinator war verantwortlich für die Betreuung der stationären Patienten sowie für die nach Hause entlassenen Patienten. Dies beinhaltete die Überwachung der Antikoagulation, die Organisation und Bereitstellung notwendiger Systemkomponenten sowie das Training von Patienten und Angehörigen im Umgang mit dem Gerät. Die Infektionsraten in der Gruppe mit Koordinator lagen bei 29 %, die in der Gruppe ohne Koordinator bei 50 %, dieser Unterschied war nicht-signifikant. In der Gruppe mit Koordinator traten 7 % thromboembolische Komplikationen auf, in der Gruppe ohne Koordinator 35 %, dieser Unterschied war signifikant ( $p = 0,05$ ). Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug mit Koordinator 549 Tage, ohne Koordinator 855 Tage (es wurde nicht berichtet, ob der Unterschied signifikant war). In der Gruppe mit Koordinator wurden 50 % der Patienten nach Hause entlassen, in der Gruppe ohne Koordinator 14 %, der Unterschied war signifikant ( $p < 0,03$ ). Die Transplantationsrate mit Koordinator lag bei 71 %, die ohne Koordinator niedriger bei 43 %, das Signifikanzniveau wurde hierbei nicht erreicht. Die Kosten (reine Krankenhauskosten ohne Kosten für Personal und Material) mit Koordinator lagen bei 370575 USD, die ohne Koordinator bei 577125 USD, der Unterschied wurde als signifikant bewertet, doch der p-Wert wurde nicht beschrieben. Die Überlebensraten in der Gruppe mit Koordinator lagen (ohne Angabe eines Zeitintervalls) bei 78 %, die ohne Koordinator bei 42 % und signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ). In der Gruppe mit Koordinator starben drei der 14 Patienten, in der ohne Koordinator acht von 14, dieser Unterschied war auch signifikant ( $p < 0,04$ ).

### 6.5.2.2.1.12 Todesursachen und Risikofaktoren

Als häufigste Todesursachen bei BTT wurden folgende genannt: Multiorganversagen (25 bis 50 %), neurologische Komplikationen und Apoplex (10 bis 30 %), Infektionen und Sepsis (8 bis 26 %), Blutungen (15%) und Geräteversagen (13 %).

Die Todesursachen in der Registerstudie von Deng et al.<sup>11</sup> mit 655 Patienten und 178 Todesfällen waren: 34,8 % Multiorganversagen, 15,2 % Blutungen, 12,4 % kardiovaskuläre Ursachen, 10,1 % Apoplex, 7,9 % Infektionen, 5,1 % Lunge, 13,5 % andere Ursachen, 1,1 % unbekannte Gründe.

Bei 243 Patienten berichteten Morgan et al.<sup>26</sup> von 54 Todesfälle Die Ursachen waren 30 % Multiorganversagen, 26 % Sepsis, 20 % Apoplex, 13 % Geräteversagen und 11 % Blutungen. In dieser Studie wurden drei Geräteentwicklungen gegenübergestellt und jeweils verglichen, ob die Todesursachen sich unterschieden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Frazier et al.<sup>13</sup> fanden bei 20 Patienten fünf Todesfälle (25 %). Ursachen hierfür waren eine Arrhythmie / Herzstillstand / neurologische Defizite (am Tag 93), ein Multiorganversagen / Rechts-herzversagen und Atemnotsyndrom (Tag 14), ein Koronarverschluss / Myokardinfarkt (Tag 125), eine Anämie / Magen-Darm-Blutungen (Tag 39) und ein Multiorganversagen (Tag 121).

Vitali et al.<sup>39</sup> gaben in ihrer Studie mit 80 Patienten und 22 Todesfällen auch die prozentualen Anteile der einzelnen Todesursachen wieder; 55 % starben an Multiorganversagen und 30 % an neurologischen Komplikationen.

Eine deutsche Pilotstudie von Schmid et al.<sup>31</sup> mit 15 Patienten berichtete von sechs Todesfällen (40 %). Drei Patienten waren an Multiorganversagen gestorben, einer an zerebraler Dysfunktion, einer an Lungenembolie, einer aus unklarer Ursache.

Drei verstorbenen Patienten fanden Liden et al.<sup>23</sup> bei ihrer Untersuchung von 19 Patienten. Die Ursachen waren ein Rechtsherzversagen, eine Septikämie und ein Leberversagen.

In der Studie von Deng et al.<sup>11</sup> wurden Risikofaktoren für Tod nach Implantation untersucht. Die gleichzeitige Implantation von RVAD war das stärkste Risikofaktor (RR: 4,89,  $p < 0,0001$ ), gefolgt vom hohen Alter (RR: 3,13,  $p < 0,0001$ ) und weiblichem Geschlecht (RR: 2,53,  $p < 0,0003$ ). Weitere Risikofaktoren waren niedrige Thrombozytenzahl (RR: 2,13,  $p = 0,02$ ), erhöhte Anzahl an weißen Blutkörperchen (RR: 2,01,  $p = 0,008$ ), Blutgruppe A (RR: 1,89,  $p = 0,008$ ), Diabetes (RR: 2,01,  $p = 0,01$ ), Beatmung vor der Implantation (RR: 1,84,  $p = 0,03$ ) und ein hoher Kreatininspiegel (RR: 1,64,  $p = 0,05$ ).

Morgan et al.<sup>25</sup> untersuchten bei 243 Patienten, ob Infektionen ein Risikofaktor für Mortalität nach der Transplantation sein könnten. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Infektionen bei den Raten erfolgreicher Transplantation und dem Überleben nach der Transplantation.

Zu einem etwas anderen Ergebnis kamen Simon et al.<sup>33</sup> mit 76 Patienten, die verschiedene Outcomes in der Gruppe mit Infektionen gegen die in der Gruppe ohne Infektionen verglichen. Es zeigte sich, dass LVAD-bedingte Infektionen eine Transplantation signifikant verzögerten (längere Unterstützungszeit,  $66,3 \pm 8,8$  Tage vs.  $182,8 \pm 31,1$  Tage,  $p \leq 0,001$ ). Es zeigte sich auch ein Trend ( $p = 0,064$ ) zu einem längeren Krankenhausaufenthalt in der Gruppe mit LVAD-bedingten Infektionen im Vergleich zur Gruppe ohne LVAD-bezogene Infektionen. Die Raten für eine erfolgreiche Transplantation unterschieden sich nicht-signifikant. Es zeigte sich ein Trend für eine erhöhte Mortalität in der Gruppe mit LVAD-bedingte Infektionen verglichen mit der Gruppe ohne LVAD-bezogene Infektionen (1 / 38 vs. 7 / 38,  $p = 0,055$ ). Die Entlassungsraten nach Hause unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Auch die Ein-Jahres- und die Fünf-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

Grady et al.<sup>14</sup> fanden in ihrer Studie, dass einige der Punkte der körperlichen Funktionsfähigkeit der Fragen zur Lebensqualität Prädiktoren für ein schlechteres Überleben waren. Drei Aspekte aus den Bereichen Gehen und Selbstversorgung – die auf einen schlechten Allgemeinzustand hinweisen – waren signifikant assoziiert mit einem erhöhten relativen Risiko: „kann nur kurze Distanzen gehen / muss stehen bleiben und sich ausruhen“ und „braucht Gehhilfe zum umhergehen / muss sich an der Wand halten“ (RR: 3,0, wenn beide positiv waren) und „kann sich selbst anziehen, aber nur sehr langsam“ (RR: 1,9). Die drei genannten Unterpunkte sind korreliert und können nicht als unabhängige Prädiktoren für Mortalität dienen.

### 6.5.2.2.2 Bridge To Recovery (BTR)

Der kanadischer MAS-Bericht<sup>27</sup> beschreibt, dass in Deutschland BTR als eigene Indikation betrachtet wird, in Nordamerika dagegen nicht, so dass nur beschränkte Evidenz in den internationalen Studien vorhanden ist. Unterstützungssysteme als Überbrückungsmöglichkeit zur Erholung des Herzens werden in der Literatur nicht häufig beschrieben.

Simon et al.<sup>34</sup> berichteten die Unterschiede zwischen BTT- und BTR-Patienten. BTR-Patienten waren durchschnittlich 16 Jahre jünger als BTT-Patienten. Auch waren sie öfter weiblich als BTT-Patienten. BTR-Patienten hatten weniger oft als zugrunde liegende Krankheit ischämische Kardiomyopathie. Die Dauer der Herzinsuffizienz vor Implantation war bei BTR- kürzer als bei BTT-Patienten.

In der großen Serie aus NRW berichten Körfer und El Banayosy<sup>21</sup> ein Anteil von BTR an allen Implantationen von 13,5 % (51 / 378 Patienten).

#### 6.5.2.2.1 Überleben

Der HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> berichtet von beschränkten Erfahrungen, vor allem mit langfristigen Ergebnissen. Die Zahl der erfolgreichen Entwöhnungen vom Gerät betrug zwischen 0 bis 36 % und lag im Median der eingeschlossenen Studien bei 26 %. Ein großer Teil (bis zu 50 %) der Patienten, die entwöhnt werden konnten, wurden in der BTT-Intention behandelt oder benötigten eine Herztransplantation nach der Entwöhnung. Eine große Bandbreite an BTR-Raten wurde beschrieben, möglicherweise wegen großer Unterschiede zwischen den Studien in der Patientenauswahl. Die Erfolgsrate der BTR (d. h. die Entwöhnung vom Gerät) hängt von der zugrundeliegenden Krankheit ab.

Der HTA-Bericht des englischen NHS<sup>7</sup> berichtet von sieben qualitativ geringwertigen Studien, dass Patienten mit BTR zwischen sieben Tagen und elf Monaten unterstützt wurden. Dieser Bericht gibt Hinweise darauf, dass LVAD von Nutzen für Patienten sein kann, die ansonsten wahrscheinlich sterben würden. Der funktionelle Status und die Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erfasst. Infektionen und Blutungen, die mit LVAD assoziiert waren, wurden als Probleme genannt, zusammen mit dem schlechten Gesundheitsstatus der Patienten kann dies zu Multiorganversagen führen. Die Studien lieferten ungenügende hochwertige kontrollierte Evidenz zum Vergleich von Behandlungsmethoden oder Gerätetypen.

Körfer et al.<sup>21</sup> fanden bei 255 BTR-Patienten nach nicht genau bezeichneter Zeit eine Überlebensrate von 48,4 %, wobei 10 % transplantiert, 38 % erfolgreich entwöhnt wurden und 0,4% bei der Veröffentlichung der Ergebnisse noch am Gerät waren.

Deng et al.<sup>11</sup> berichten von 35 BTR-Patienten. Nach sechs Monaten lebten 74 %, wobei 17 % bei der Veröffentlichung der Serie noch am Gerät waren, 12 % transplantiert und 45 % erfolgreich entwöhnt wurden), nach zwölf Monaten lebten insgesamt noch 62 % der Patienten (45 % entwöhnt, 5 % lebten am Gerät und 12 % transplantiert).

Kinder und Jugendliche, die mit der Intention BTR behandelt wurden, wurden in zwei deutschen Studien<sup>36, 37</sup> gesondert untersucht. Stiller et al.<sup>36</sup> berichteten über Überlebensarten (ohne genaue Nennung des Zeitraums) von 54 %. Eine Folgestudie von Stiller et al.<sup>37</sup> vergleicht Überlebensraten bei Säuglingen und Kleinkindern in zwei Zeiträumen; in den Jahren 1992 bis 1998 lag die Überlebensrate bei 12,5 %, in den Jahren 1999 bis 2004 hatte sie sich signifikant verbessert ( $p = 0,04$ ) und lag bei 70 %.

#### 6.5.2.2.2 Entwöhnung

In elf Studien wurden Entwöhnungsraten berichtet. Die berichteten Entwöhnungsraten reichen von 1,2 %<sup>26</sup> bis 45 %<sup>11</sup> bei Erwachsenen. Betrachtet man alle Studien (die von BTR berichten) zusammen, wurden insgesamt 17 % (197 / 1139) der Erwachsenen vom Gerät entwöhnt, der Median aller Studien lag bei 8 %. Bei Kindern, Jugendlichen und Säuglingen lagen die Raten zwischen 8 % und 40 %.

Liden et al.<sup>23</sup> erreichten 16 % Entwöhnungen bei 19 LVAD-Patienten, die alle ursprünglich in der Intention BTT behandelt wurden. Morgan et al.<sup>26</sup> berichteten bei 243 LVAD-Patienten, die auch ursprünglich in der BTT-Intention behandelt wurden, eine Entwöhnungsrate von 1,2 %. Die Entwöhnungsrate lag in der Studie von Schmid et al.<sup>31</sup> mit 15 ursprünglich BTT- und BTR-Patienten bei 7 %. Bei Vitali et al.<sup>39</sup> mit 80 ursprünglich BTT-Patienten lag die Rate der Entwöhnungen bei 3,8 %. Simon et al.<sup>34</sup> fanden bei 154 Patienten (ursprünglich BTT und BTR) 6,5 % der gesamten Patienten entwöhnt, bzw. 11% der nicht-ischämischen Patienten. Bei Hetzer et al.<sup>16</sup> wurden 8 % der 24 Patienten entwöhnt. Bei Dandel et al.<sup>8</sup> wurden 24 % der 131 Patienten mit idiopathischer dilatativen Kardiomyopathie (ursprünglich alle als BTT behandelt) vom Gerät entwöhnt. In dieser Studie<sup>8</sup> wurde

auch die Fünf-Jahres-Überlebensrate der entwöhnten Patienten untersucht; diese lag bei 78 % (SD: 8,1 %), drei Jahre nach der Entwöhnung waren 69 % der Patienten frei von Herzversagen und nach fünf Jahren 58 %.

In der Studie von Deng et al.<sup>11</sup> mit 35 BTR-Patienten aus einem Register waren nach zwölf Monaten 45 % entwöhnt. Bei Körfer und El-Banayosy<sup>21</sup> bei 255 BTR-Patienten waren insgesamt (nach nicht genau bezeichneter Zeit) 38 % entwöhnt.

Zusätzlich fanden Deng et al.<sup>11</sup> bei Patienten, die ursprünglich in der Intention BTT behandelt wurden nach sechs Monaten 6 % entwöhnte Patienten in der Altersgruppe unter 30 Jahren und 4 % ab 50 Jahren. Nach zwölf Monaten waren immer noch 6 % der Patienten unter 30 Jahren entwöhnt und 2 % der Patienten ab 50 Jahren.

Die Zahl der erfolgreich entwöhnten Patienten in allen eingeschlossenen Studien, die auch BTR erwähnten war insgesamt 197 Personen bei 1139 Patienten, was 17,3 % entspricht (eigene Berechnung).

Reinhartz et al.<sup>29</sup> behandelten 177 Kinder und Jugendliche mit Erwachsenensystemen; es konnten 10 % der Patienten entwöhnt werden. Stiller et al.<sup>36</sup> stellten bei 57 Kindern, die in der Intention BTR und ursprünglich BTT behandelt wurden eine Entwöhnungsrate von insgesamt 8 % fest. Eine Folgestudie<sup>37</sup> mit 18 Säuglingen zeigte Entwöhnungsraten von 12,5 % bis 40 % (je nach Zeitraum).

#### **6.5.2.2.3 Dauer der Herzunterstützung**

Die Dauer der Herzunterstützung in zwei Studien lag bei 57 Kindern (bis 17 Jahren) in der Serie von Stiller et al.<sup>36</sup> im Mittel bei 27 Tagen, die längste Dauer war 420 Tage. In der Folgestudie<sup>37</sup>, die bei Säuglingen zwei Zeiträume vergleicht, lag die Unterstützungszeit im Zeitraum von 1992 bis 1998 mit acht Säuglingen bei zwei Tagen, im Zeitraum von 1999 bis 2004 mit zehn Säuglingen bei durchschnittlich zwölf Tagen.

In der Serie von Körfer und El-Banayosy<sup>21</sup> lag die Dauer der Unterstützung im Median bei vier Tagen, sie reichte von zwölf Stunden bis 560 Tagen.

Simon et al.<sup>34</sup> untersuchten die Dauer der Herzunterstützung bei BTR- im Vergleich zu BTT-Patienten; Im Mittel lag sie bei  $100 \pm 72$  Tagen (Median 73 Tage) bei BTR, bei BTT-Patienten bei durchschnittlich  $125 \pm 127$  Tagen (Median: 89 Tage).

#### **6.5.2.2.4 Komplikationen**

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> wurde beschrieben, dass die Komplikationsraten in der Behandlungsintention BTR sehr ähnlich denen in BTT-Studien waren. Nosokomiale Infektionen traten in 20 % bis 79,5 % der Fälle auf, im Median bei 45 %. Die häufigsten waren Infektionen der Blutbahn (26 %), Veneninfektionen (20 %) und Infektionen der Harnwege (ohne Angabe einer Prozentzahl). Blutungen traten zwischen 62 % und 78 % auf, Dysfunktion der Leber in 62 %, Nierenfehlfunktionen 62 %, Thromboembolien 38 % und Hämolyse 31 %.

Körfer und El-Banayosy<sup>21</sup> machten Angaben zu den Komplikationsraten bei der Behandlungsintention BTR (n = 229 Patienten); behandelt wurden 3 % systembedingte Infektionen, 12 % Thromboembolien und 28 % Blutungen.

Stiller et al.<sup>36</sup> untersuchten Komplikationen bei 57 Kindern, die in der Intention BTR oder BTT unterstützt wurden. Es gab im Unterstützungszeitraum von durchschnittlich 27 Tagen keine Komplikationen mit dem Gerät und weder Infektionen noch Sepsis. Allerdings sind in dieser Studie die Todesursachen von 26 verstorbenen Kindern nicht erwähnt.

#### **6.5.2.2.3 Destination Therapy (DT)**

Generell muss beachtet werden, dass DT-Patienten sich von BTT- oder BTR-Patienten unterscheiden und deshalb die Outcomes nicht uneingeschränkt vergleichbar sind.

Deng et al.<sup>11</sup> berichteten die Indikationen, bei denen DT eingesetzt wird: höheres Alter 48,7 %, Komorbiditäten 35,9 %, Lungenhochdruck 10,3 %, Kontraindikation zur Immuntherapie 2,6 %, Patient verweigert Herztransplantation 2,6 %. Das Alter der Patienten in der REMATCH-Studie (Dembitsky et al.<sup>10</sup>, Holman et al.<sup>17</sup> und Park et al.<sup>28</sup>) lag bei  $68 \pm 8$  Jahren in der OMM- und bei  $66 \pm 9$  Jahren in der LVAD-Gruppe. Bei Jurmann et al.<sup>18</sup> lag das Alter der DT-Patienten bei  $66 \pm 4$  Jahren und bei Long et al.<sup>24</sup> bei  $63 \pm 9$  und bei Siegenthaler et al.<sup>32</sup> bei  $60 \pm 7$  Jahren.



Körper und El-Banayosy<sup>21</sup> berichten, dass bei 7 % (27 / 378) der Patienten die Behandlungsintention DT war. Deng et al.<sup>11</sup> berichten von 12 % (78 / 655) der Patienten, die ein Herunterstützungsgerät mit der Intention DT bekamen.

#### 6.5.2.2.3.1 Überleben

Die meisten HTA-Berichte<sup>4, 7, 15, 27</sup> greifen hier auf die Ergebnisse der REMATCH-Studie<sup>232</sup> zurück, da es sich hierbei um die einzige randomisierte Studie mit Kontrollgruppe handelt. In der „Intention To Treat“-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei 52 % für LVAD-Patienten gegenüber 28 % bei Patienten der Vergleichsgruppe mit optimaler medikamentöser Behandlung; die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag bei 29 % bei LVAD-Patienten gegenüber 13 % bei Patienten der Vergleichsgruppe mit optimaler medikamentöser Behandlung. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 408 Tagen mit LVAD und bei 150 Tagen für medikamentös behandelte Patienten. Auch der funktionelle Status und die Lebensqualität verbesserten sich.

Acht Studien untersuchten das Überleben der LVAD-Patienten. Die Publikationen über Vergleiche zwischen LVAD- und OMM-Patienten lieferten signifikante Hinweise für verbesserte Überlebensraten bei den LVAD-Patienten. Die Überlebensraten von Patienten, die in neuerer Zeit ein LVAD implantiert bekamen lagen signifikant höher als bei Patienten, die schon vor längerer Zeit ein LVAD implantiert bekommen hatten. Die Ein-Jahres-Überlebensraten lagen zwischen 22 % und 61 %. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag zwischen 22 % und 47 %. Die Überlebensraten waren je nach Alter der Patienten unterschiedlich.

In spätere Publikationen über die REMATCH-Studie von Dembitsky et al.<sup>10</sup>, Holman et al.<sup>17</sup> und Park et al.<sup>28</sup> sind keine Diskrepanzen mit der erste Publikation bezüglich der Überlebensraten nach einem und zwei Jahren zu finden.

Eine neuere Studie von Long et al.<sup>24</sup> zeigte, dass die Überlebensraten im Vergleich zu denen aus der REMATCH-Studie besser waren. Nach 30 Tagen überlebten 90,4 % gegenüber 80,9 % bei REMATCH und nach einem Jahr 60,5 % gegenüber 51,5 %. Diese Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Die Ein-Jahres-Überlebensraten lagen bei Long et al.<sup>24</sup> bei 61 %, bei Siegenthaler et al.<sup>32</sup> bei 56 %

Deng et al.<sup>11</sup> berichtet von 78 DT-Patienten, von denen nach sechs 65 % und nach zwölf Monaten 34 % der Patienten am Gerät lebten. In dieser Studie wurden die Daten auch nach Altersklassen aufgesplittet (unter und ab 65 Jahren), wobei nach sechs 83 % bzw. 48 % am Gerät lebten und nach zwölf Monaten 41 % bzw. 26 % am Gerät lebten.

Die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag in der deutsch-englischen Studie von Siegenthaler et al.<sup>32</sup> zur DT bei 47 %.

Jurmann et al.<sup>18</sup> untersuchten Patienten im Alter von durchschnittlich 66 Jahren. Die Ein- lag bei 63 %, die Sechs-Monats-Überlebensrate bei 30 %. Die Ein- und die Zwei-Jahres-Überlebensrate lagen bei 22 %.

In der Publikation von Park et al.<sup>28</sup>, die die Ergebnisse der REMATCH-Studie darlegte, wurden die Überlebenskurven zwischen LVAD-Patienten, die im Zeitraum von 1998 bis 1999 in die Studie aufgenommen wurden verglichen mit denen, die zwischen 2000 und 2001 aufgenommen wurden. Die später aufgenommenen LVAD-Patienten hatten signifikant bessere Überlebensraten ( $p = 0,0293$ ).

In den Publikationen von Holman et al.<sup>17</sup> und Park et al.<sup>28</sup> über die REMATCH-Studie wurde die mittlere Überlebensdauer der DT-Patienten berichtet, diese lag bei LVAD-Patienten bei 385 Tagen verglichen mit 246 Tagen bei mit medikamentöser Therapie behandelten Patienten bei (statistisch signifikanter Unterschied,  $p = 0,0077$ ).

In der Studie von Frazier et al.<sup>13</sup> gab es nur drei DT-Patienten; einer starb, die anderen beiden lebten nach ca. 16 Monaten „Follow Up“ noch nach 700 bzw. 952 Tagen.

#### 6.5.2.2.3.2 Dauer der Herzunterstützung

In drei Studien wurde die Dauer der Herzunterstützung angegeben; sie lag zwischen 293 und 1320 Tagen.

Bei Frazier et al.<sup>13</sup> lebten zwei Patienten nach 700 und 952 Tagen noch. In der Studie von Jurmann et al.<sup>18</sup> war die Dauer der Unterstützung bei zehn entlassenen Patienten im Mittel 470 Tage; die längste Unterstützungszeit lag bei 953 Tagen. In der Studie von Siegenthaler et al.<sup>32</sup> überlebten 14 Patienten im Median 293 Tage. Die längste Unterstützungsdauer war hier 1320 Tage.

### 6.5.2.2.3.3 Krankenhausaufenthalt, Entlassung und Wiederaufnahme

Im TEC-Bericht<sup>4</sup> wurde die Zeit, die Patienten im Krankenhaus verbrachten dargestellt; Die mediane Zeit im Krankenhaus, lag bei den LVAD-Patienten bei 340 Tagen, bei den Kontrollen bei 106 Tagen.

Drei der im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien beschäftigten sich mit Entlassungsraten, diese lagen zwischen 26 % und 85 %.

Bei Jurmann et al.<sup>18</sup> mit 13 Patienten unter Langzeitunterstützung lag die Entlassungsrate bei 85 %, in der Studie von Körfer et al.<sup>21</sup> mit 27 Patienten konnten 26 % der Patienten nach Hause entlassen werden. In der dritten Studie von Siegenthaler et al.<sup>32</sup> mit 17 Patienten konnten 82 % der Patienten entlassen werden.

### 6.5.2.2.3.4 NYHA-Klassifikation

In den HTA-Berichten<sup>4, 7, 15, 27</sup> wurden die Ergebnisse der REMATCH-Studie LVAD als DT dargestellt, die zeigten, dass auch der funktionelle Status und die Lebensqualität sich verbesserten.

Der Bericht des TEC<sup>4</sup>, der sich ausschließlich auf die Ergebnisse der REMATCH-Studie stützt zeigt, dass alle LVAD-Patienten nach einem Jahr in der NYHA-Klasse II waren, dagegen die Kontrollpatienten in der NYHA-Klasse IV. Dieser Unterschied war signifikant.

In der Erweiterung der REMATCH-Studie von Park et al.<sup>28</sup> wurden die NYHA-Klassen vor der Implantation und ein Jahr später erfasst. Zu Studienbeginn waren 97 % der Patienten in NYHA IV, nach einem Jahr waren 17 % der überlebenden medikamentös behandelten in Klassen I / II und 71 % der überlebenden LVAD-Patienten in dieser Klasse. Dieser Unterschied war signifikant ( $p = 0,0017$ ).

### 6.5.2.2.3.5 Komplikationen

Die HTA-Berichte des MAS<sup>27</sup>, des NHS<sup>7</sup> und des TEC<sup>4</sup> berichten die Ergebnisse der REMATCH-Studie. Insgesamt kamen Komplikationen bei LVAD-Patienten 2,35-mal häufiger vor als bei medikamentös behandelten Patienten. Die führende Todesursache war Sepsis (41 %), gefolgt von LVAD-Versagen (17 %). Hierbei muss beachtet werden, dass Patienten in dieser Studie älter und mit mehr Komorbidität behaftet waren als in BTT-Studien. Neurologische Störungen traten bei der LVAD-signifikant häufiger als bei der Kontrollgruppe auf. Die Wahrscheinlichkeit eines Geräteversagens betrug 35 % in zwei Jahren.

In einer späteren Publikation zur REMATCH-Studie von Park et al.<sup>28</sup> wird berichtet, dass Nebenwirkungen generell in der LVAD-Gruppe (mit 68 Patienten) 413-mal auftraten, durchschnittlich 6,32-mal pro Patient. In der Vergleichsgruppe mit optimaler medikamentöser Therapie traten 108 Nebenwirkungen auf, durchschnittlich 2,85-mal pro Patient. Es wurde nicht berichtet, ob dieser Unterschied statistisch signifikant war.

In einem nicht-randomisierten Vergleich zwischen die REMATCH-Daten und eine späteren Fallserie mit dem Gerät Heartmate XVE<sup>24</sup> wurden niedrigeren Komplikationsraten bei der zweiten Gruppe beobachtet (RR: 0,47, 95 % CI: 0,35 bis 0,63).

In einer weiteren Serie von Jurmann et al.<sup>18</sup> mit 27 älteren Patienten (ohne Vergleichsgruppe) traten Komplikationen in zehn Fällen auf.

### 6.5.2.2.3.5.1 Infektionen

Der MAS-Bericht<sup>27</sup> liefert Evidenz aus der REMATCH-Studie. Dort traten bei 41 % der LVAD-DT-Patienten Infektionen auf. Die führende Todesursache war Sepsis (41 %).

Körfer und El-Banayosy<sup>21</sup> berichten systembedingte Infektionen bei 19 % der 27 Patienten mit Behandlungsintention DT.

In einer weiteren Publikation zu der REMATCH-Studie von Holman et al.<sup>17</sup> wird in der LVAD-Gruppe bei 41 % der Patienten eine Sepsis berichtet, verglichen mit 13 % in der Gruppe mit optimaler medikamentöser Behandlung (Unterschied statistisch signifikant). Die Rate der lokalen Infektionen lag in der LVAD- bei 20,6 %, in der Vergleichsgruppe bei 9,8 %. Hier bestand kein signifikanter Unterschied. Infektionen an der Pumpe wurden bei 16,2 % der LVAD-Patienten beobachtet.

Eine weitere Publikation der REMATCH-Studie<sup>10</sup> berichtet von 0,51 Fällen von Sepsis pro Patient und Jahr sowie 0,28 Fällen von lokalen Infektionen pro Patient und Jahr in der LVAD-Gruppe. Es traten 0,35 Fälle von Geräte-bezogenen Infektionen an Hautdurchtrittsstellen oder Taschen pro Patienten-Jahr auf und 0,19 Fälle von Infektionen an Pumpe, Einlass- oder Auslasskanüle pro Patienten-Jahr.

Im nicht-randomisierten Vergleich zwischen den Ergebnissen der REMATCH-Studie und den Outcomes einer späteren Serie mit einem weiteren Gerät<sup>24</sup> zeigten sich ein signifikanter 63-prozentiger Rückgang von Sepsis, und ein Rückgang um 89 % bei Infektionen der Hautdurchtrittsstelle und Tascheninfektionen. Die Mortalität aufgrund von Sepsis war bei den Patienten der Serie von Long et al.<sup>24</sup> statistisch signifikant niedriger als bei den LVAD-Patienten der REMATCH-Studie (um den Faktor 8,3 kleiner).

#### **6.5.2.2.3.5.2 Blutungen**

Die HTA-Berichte geben für diese Komplikation Ergebnisse aus der REMATCH-Studie wieder. Bei 32 % der implantierten Patienten kamen Blutungen vor, die eine erneute Operation nötig machten.

Dembitsky et al.<sup>10</sup> berichteten in der REMATCH-Studie 0,60 nicht neurologisch Blutungen pro Patienten-Jahr in der LVAD-Gruppe. Erwähnt werden auch perioperative Blutungen als gerätebezogene Komplikationen bei 0,41 Fällen pro Patienten-Jahr.

In der Serie von Körfer und El-Banayosy<sup>21</sup> (DT bei 27 Patienten) wurden bei 37 % Blutungen berichtet.

#### **6.5.2.2.3.5.3 Thromboembolien und Thrombosen**

In der Serie von Körfer und El-Banayosy<sup>21</sup> (DT bei 27 Patienten) wurden bei 26 % der Patienten Thromboembolien berichtet.

Dembitsky et al.<sup>10</sup> berichteten aus der REMATCH-Studie 0,04 Thrombosen pro Patienten-Jahr.

#### **6.5.2.2.3.5.4 Neurologische Komplikationen**

Im Bericht des TEC<sup>4</sup> wurden die Ergebnisse der REMATCH-Studie dargestellt. Neurologische Störungen traten bei der LVAD- signifikant häufiger als bei der Kontrollgruppe auf.

Der HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> zeigt Evidenz aus einem einzigen RCT (REMATCH). Bei 10 % der implantierten Patienten trat ein Schlaganfall auf. In der Publikation von Lazar et al.<sup>22</sup> zu neurologischen Komplikationen der REMATCH-Studie gab es in der LVAD-Gruppe (n = 68 Patienten) 42 neurologische Komplikationen bei 30 Patienten. In der Vergleichsgruppe (n = 61 Patienten) trat nur bei vier Patienten jeweils eine neurologische Komplikation auf (dieser Unterschied war statistisch signifikant, p < 0,001). Die gleiche Studie berichtet eine Rate von 0,23 permanenten neurologischen Defiziten pro Patient und Jahr in der LVAD-Gruppe. Einen Schlaganfall gab es in der LVAD-Gruppe 0,19-mal pro Patient und Jahr (bei elf Patienten zwölf Komplikationen, davon zehn ischämische und zwei hämorrhagische Infarkte), während in der Vergleichsgruppe das Ereignis signifikant seltener mit 0,052 Fällen pro Patient und Jahr (bei zwei Patienten ein ischämischer und ein hämorrhagischer Infarkt) war.

Bei Dembitsky et al.<sup>10</sup> (REMATCH-Studie) traten 0,44 Fälle pro Patient und Jahr mit neurologischen Dysfunktionen auf.

In einer Studie von Jurmann<sup>18</sup> mit 27 älteren Patienten (ohne Vergleichsgruppe) traten Komplikationen in zehn Fällen auf. Davon waren acht Schlaganfall bzw. intrazerebrale Blutung.

#### **6.5.2.2.3.5.5 Fehlfunktionen des Geräts**

Im Bericht des TEC<sup>4</sup> wurden die Ergebnisse der REMATCH-Studie dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit eines Geräteversagens war 35 % in zwei Jahren.

In einer Folgepublikation der REMATCH-Studie von Dembitsky et al.<sup>10</sup> werden in der LVAD-Gruppe 0,77 LVAD-Fehlfunktionen pro Patienten-Jahr bestätigt und 0,10 LVAD-Systemfehler pro Patienten-Jahr berichtet.

In der Serie von Jurmann et al.<sup>18</sup> mit 27 älteren Patienten (ohne Vergleichsgruppe) traten vier VAD-Ausfälle auf, die Pumpe und andere Komponenten des Systems mussten in sechs bzw. fünf Fällen ausgetauscht werden.

#### **6.5.2.2.3.5.6 Andere Komplikationen**

Eine weitere Publikation der REMATCH-Studie von Dembitsky et al.<sup>10</sup> berichtet von 0,23 ventrikulären Arrhythmien und 0,16 LVAD-bezogenen Rechtsherzinsuffizienzen pro Patienten-Jahr in der LVAD-Gruppe.

#### **6.5.2.2.3.5.7 Todesursachen**

Der HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> gibt Evidenz aus der REMATCH-Studie wieder, wobei die führende Todesursache Sepsis (41 %) war, gefolgt von LVAD-Versagen (17 %).

Dembitsky et al.<sup>10</sup> untersuchten die Ursachen für die Todesfälle in der LVAD-Gruppe der REMATCH-Studie. Insgesamt traten bei den 68 Patienten 57 Todesfälle auf; die Todesursachen waren: 37 % Sepsis, 19% LVAD-Versagen, 12% zerebrovaskuläre Ereignisse, 9% andere kardiovaskuläre Ereignisse, 12 % andere nicht-kardiale Ursachen, 3,5 % Lungenembolie, 1,7% linksventrikuläre Dysfunktion, 1,7% perioperative Blutung und 3,5 % unbekannte Gründe.

Bei der Publikation zu neurologischen Komplikationen der REMATCH-Studie von Lazar et al.<sup>22</sup> gab es in der LVAD- vier Todesfälle wegen Schlaganfall (bei zwölf Ereignissen) und in der Vergleichsgruppe keinen Todesfall wegen Schlaganfall (bei zwei Ereignissen). Eine Kaplan-Meier-Analyse ergab eine signifikante 44 % Reduktion des Risikos für Schlaganfall oder Tod in der LVAD- gegenüber der Vergleichsgruppe.

Holman et al.<sup>17</sup> verglichen die Raten der Todesfälle an Sepsis in den beiden Vergleichsgruppen der REMATCH-Studie. Während in der LVAD-Gruppe 42 % der Patienten an Sepsis starben, war die Rate bei der Vergleichsgruppe signifikant niedriger und lag bei 2 %.

#### 6.5.2.2.4 Evidenz bei Kindern

Nur der HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> berichtet über Herzunterstützung bei Kindern und Jugendlichen. Sechs Studien mit größtenteils sehr geringer Teilnehmerzahl wurden erfasst. Evidenz für die Herzunterstützung mit LVAD oder BiVAD wird als limitiert beschrieben. Allerdings erfasste der HTA-Bericht nur in Kanada zugelassene Geräte, die alle für Erwachsene bestimmt sind. Systeme, die in neuster Zeit als Kindersysteme auf dem (deutschen) Markt zugelassen sind, wurden hier nicht erfasst. Meist wurde ECMO für Kinder benutzt. Geräte, die an sich für Erwachsene konzipiert waren, wurden auch erfolgreich bei Kindern angewandt. Obwohl prinzipiell auch biventrikuläre Unterstützung möglich ist, ist es doch aus Platzgründen bei Kindern problematisch. Überlebensraten bei Kindern mit VAD lagen ähnlich den Überlebensraten, die für Erwachsene berichtet wurden (69 % überlebten bis zur Transplantation oder Erholung des Herzens). Bei kleinen Kindern wurden bei VAD- niedrigere Überlebensraten gefunden als bei ECMO-Unterstützung, während bei größeren Kindern die Überlebensraten ähnlich waren. LVAD-Unterstützung zeigte bei Kindern mit Kardiomyopathie oder Myokarditis bessere Ergebnisse als bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern oder Postkardiotomiesyndrom. Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> wird eine Studie aus England berichtet, bei der bei genügender Verfügbarkeit an Spenderherzen die BTT mit VAD oder ECMO zusammen mit einer hohen Priorität auf der Warteliste die Zahl der Todesfälle bei Kandidaten der Warteliste reduziert werden konnte, ohne negative Auswirkungen auf andere Kandidaten der Warteliste zu haben. Dies galt nur bei einer genügenden Anzahl von Spenderherzen. Insgesamt waren die Studien zu klein um gültige Schlussfolgerungen ziehen zu können. Die Überlebensraten konnten nicht verglichen werden, da keine Kaplan-Meier Überlebenskurven vorlagen.

#### 6.5.2.3 Psychosoziale Aspekte

Relevante Parameter zur Bewertung von psychosozialen Aspekten der Anwendung von Herzunterstützungssystemen sind in sechs Publikationen berichtet<sup>1, 10, 13, 14, 24, 28</sup>, deren Qualität in Tabelle 8 zusammengefasst wurde (da die meisten auch Parameter der medizinischen Wirksamkeit berichteten).

Die Lebensqualität wurde in zwei Publikationen<sup>10, 14</sup> erfasst, wobei in einer neben der Veränderungen der Lebensqualität im ersten Jahr nach Implantation eines LVAD auch die physische und psychologische Aspekte der Beeinträchtigung mit dem Gerät untersucht wurden<sup>14</sup>. Psychologische Aspekte bei Patienten in Deutschland wurden von Albert und Mitarbeiter untersucht<sup>1</sup>.

Diese Aspekte sind überwiegend für Patienten mit DT oder in BTT erforscht worden. Allerdings wurden in einer Studie auch eine unbestimmte Zahl von Patienten in BTR erfasst<sup>1</sup>.

#### 6.5.2.3.1 Bridge To Transplant (BTT)

Im HTA-Bericht des NHS wird eine Studie (die Vorgängerstudie einer später berichteten Studie<sup>91</sup>) dargestellt, die bei einem Gerät der ersten Generation in einigen Aspekten der Fragebögen „Quality of Life Index“, „Heart Failure Symptom Checklist“ und „Rating Question Form“ über signifikant verbesserte Werte unter Einsatz der Technologie berichtet. Andererseits fanden sich auch Aspekte der Lebensqualität, die sich verschlechterten.

Der ANAES-Bericht stellt die Ergebnisse zweier BTT-Studien dar, bei denen sich die Lebensqualität – gemessen mit verschiedenen Instrumenten – nach Implantation eines VAD deutlich verbessert. Bei LVAD-Patienten war die Lebensqualität vergleichbar bzw. geringfügig schlechter als die Lebensquali-

tät transplantierter Patienten und besser als die von Transplantationskandidaten auf der Warteliste. Implantierte Patienten traten nach der Herztransplantation früher und schneller wieder ihre Erwerbstätigkeit an. Im ANAES-Bericht wird eine signifikante Abnahme der Ängste und Depressionen mit der Zeit bei VAD-Patienten, die nach Hause entlassen wurden, berichtet.

Grady et al.<sup>91</sup> untersuchten die Entwicklung der Lebensqualität bei 78 LVAD-Patienten, die als BTT behandelt wurden bis ein Jahr nach der Implantation. Mittels verschiedener Fragebögen wurden physische, psychologische sowie soziale Aspekte der Beeinträchtigung mit dem Gerät untersucht. Die Werte für die Lebensqualität waren insgesamt gut und stabil vom ersten Monat nach der Implantation bis zum Ende des ersten Jahres. Die Aspekte der sozialen Interaktion zeigten die höchsten Werte, mit Ausnahme der Arbeit und rekreative Aktivitäten, die insgesamt die niedrigsten Werten zeigten.

#### **6.5.2.3.1.1 Psychologischer Status und körperliche Funktion**

Der psychologische Status und die körperliche Funktion (psychological status, physical and occupational function) wurden in der gleichen Studie von Grady et al.<sup>91</sup> mit dem Fragebogen „Rating Question Form“ untersucht. Im Allgemeinen hatten die Patienten eine gute Lebensqualität 5,7 bis 7,6 (1 = schlecht, 10 = gut), eine moderate Belastung, 2,8 bis 5,3 (1 = keine Belastung, 10 = große Belastung), bewältigten ihre Krankheit / Situation gut 7,3 bis 8,6 (1 = schlechte Bewältigung, 10 = gute Bewältigung), nahmen ihrer Gesundheit als gut wahr 6,4 bis 8,5 (1 = schlecht, 10 = gut), und glaubten, dass es ihnen nach der Herztransplantation gut gehen würde 8,6 bis 9,8 (1 = schlecht, 10 = gut).

#### **6.5.2.3.1.2 Lebensqualität und Patientenzufriedenheit**

Bei Grady et al.<sup>91</sup> wurde mit dem Fragebogen „Quality of Life Index“. Skala von 0,00 (sehr unzufrieden) bis 1,00 (sehr zufrieden) die Patientenzufriedenheit untersucht. Die Patientenzufriedenheit wurde in den Bereichen sozioökonomische, psychologische, gesundheitliche Zufriedenheit und Zufriedenheit insgesamt gemessen. Die Patientenzufriedenheit (Einzelaspekte zusammengefasst) stagnierte zwischen dem ersten und zwölften Monat. Sozioökonomische und psychologische Zufriedenheit, ebenso wie Patientenzufriedenheit im Zeitverlauf (gesamt) blieben im Zeitverlauf bei ca. 0,65 bis 0,75 auf konstantem Niveau.

Die Zufriedenheit mit Partner, Kinder, Freunde nahm von dritten Monat nach Implantation zum sechsten Monat nach der Implantation signifikant ab (dritter Monat:  $0,85 \pm 0,14$ ; sechster Monat:  $0,82 \pm 0,17$ ,  $p = 0,002$ ). Die Patientenzufriedenheit in Bezug auf Gesundheit und Funktionieren nahm vom ersten zum zweiten Monat nach der Implantation signifikant zu (erster Monat:  $0,58 \pm 0,18$ ; zweiter Monat:  $0,66 \pm 0,16$ ,  $p = 0,01$ ).

Die Themen mit der größten Patientenzufriedenheit waren: Erhaltene Gesundheitsfürsorge (0,89 bis 0,96), Glaube an Gott (0,88 bis 0,97), emotionale Unterstützung von anderen (0,81 bis 0,92) und Beziehung zum Partner (0,85 bis 0,92).

Als Themen mit größter Unzufriedenheit bei Patienten wurden genannt: Nützlichkeit für andere (0,55 bis 0,83) und Kontrolle über das eigene Leben (0,50 bis 0,83).

#### **6.5.2.3.1.3 Belastungssymptome**

Grady et al.<sup>91</sup> untersuchten mit dem Fragebogen „Heart Failure Symptom Checklist“ (modifiziert) Belastungssymptome im Zeitverlauf nach der Implantation. Belastungssymptome wurden in verschiedene Kategorien eingeteilt. Magen-Darm- und urogenitale sowie dermatologische Symptome und Symptome insgesamt blieben auf relativ niedrigem Niveau konstant über den Versuchszeitraum. Die zusammengefassten Werte für die Belastungssymptome waren im Zeitverlauf 0,18 im ersten, 0,12 im dritten, 0,07 im zwölften Monat (Scores: 0,00 bis 1,00 (0,00 = nicht beeinträchtigt, 1,00 = sehr beeinträchtigt)), wobei die Abnahme der Werte statistisch nicht-signifikant war.

Bei der Beeinträchtigung durch Herz-Lungen-Beschwerden zeichnete sich ein Trend zur Reduzierung vom zweiten zum dritten Monat ab, dieser war jedoch statistisch nicht-signifikant (zweiter Monat:  $0,14 \pm 0,183$ , dritter Monat:  $0,08 \pm 0,11$ ;  $p = 0,05$ ).

Belastungssymptome bezüglich des Magen-Darm-Systems zeigten eine leichte statistisch nicht-signifikante Abnahme.

Die Belastungssymptome bezüglich des Urogenitalsystems änderten sich kaum.

Neurologische Belastungssymptome nahmen im Zeitverlauf von 0,19 auf 0,06 ab. Die Abnahme war zwischen dem ersten zum zweiten Monat statistisch signifikant ( $p = 0,007$ ).

Die Belastungssymptome im dermatologischen Bereich waren auf niedrigem Niveau (0,09 im ersten und 0,05 nach zwölf Monaten).

Belastungssymptome im psychologischen Bereich nahmen um die Hälfte ab. Zwischen dem sechsten und neunten Monat war die Abnahme statistisch signifikant ( $p = 0,0003$ ).

Wurden alle physischen Belastungssymptome zusammengenommen, zeigte sich eine Abnahme von 0,17 auf 0,07. Diese Reduzierung der physischen Beschwerden war vom ersten zum zweiten Monat und vom zweiten zum dritten Monat signifikant ( $p = 0,02$ , dies wurde in der Originalliteratur nur als Trend berichtet, da multiple Vergleiche vorlagen).

Einzelsymptome, die während der gesamten Dauer der Studie als qualitativ angesehen wurden (Symptome wurden nach Rängen geordnet und das Drittel mit den störendsten Symptomen wird hier wiedergegeben) waren: fehlende Kontrolle über das eigene Leben, Müdigkeit, Schwachheit, Schlafschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Unruhe, Traurigkeit Depressionen, Konzentrationsschwierigkeiten, Hoffnungslosigkeit, sexuelle Schwierigkeiten, Spüren des klopfenden Herzens, Gedächtnisprobleme, frühzeitige Sättigung.

### Zusammenfassung

Die Belastungssymptome für Herz-Lungen-, Magen-Darm- und dermatologische Beschwerden änderten sich kaum. Belastungen im psychologischen Bereich zeigten in einem Zeitabschnitt eine statistisch signifikante Reduzierung. Eine Abnahme der physischen Belastungssymptome erreichte nicht das statistische Signifikanzniveau. Neurologische Belastungssymptome nahmen im Zeitverlauf von 0,19 zu 0,06 ab. Die Abnahme war zwischen dem ersten zum zweiten Monat statistisch signifikant. Alle anderen Veränderungen mit der Zeit erreichten keine statistische Signifikanz, da das Signifikanzniveau in der Studie aufgrund der multiplen Vergleiche auf  $p = 0,01$  gesetzt wurde.

#### 6.5.2.3.1.4 Funktionelle Einschränkung

In der Studie von Grady et al.<sup>91</sup> wurde auch die funktionelle Einschränkung der Patienten untersucht. Dies geschah mittels des Fragebogens „Sickness Impact Profile“ (Scores: 0,00 bis 1,00 (0,00 = minimale Einschränkung, 1,00 = maximale Einschränkung)). Die zusammengefassten Werte für alle Einzelaspekte lagen bei  $0,26 \pm 0,12$  im ersten,  $0,23 \pm 0,12$  im sechsten und  $0,16 \pm 0,11$  im zwölften Monat nach der Implantation. Der Rückgang war nicht-signifikant. Die funktionelle Einschränkung bei der Arbeit nahm von 0,50 auf 0,39 ab. Zwischen dem dritten und dem sechsten Monat war die Abnahme signifikant ( $p = 0,002$ ). Die funktionelle Einschränkung bei Freizeit und Erholung veränderte sich kaum im Zeitverlauf. Beim Einzelaspekt funktionelle Einschränkung bei der Hausarbeit zeigte sich vom dritten zum sechsten Monat eine signifikante Abnahme ( $p = 0,007$ ). Die funktionellen Einschränkungen beim Schlafen und Ausruhen verringerten sich mit der Zeit. Vom sechsten zum neunten Monat war ein Trend sichtbar (0,20 und 0,05,  $p = 0,05$ ). Einschränkungen beim Gehen gingen mit der Zeit von 0,26 auf 0,08 leicht zurück, doch war dieses Ergebnis nicht-signifikant. Einschränkungen bei sozialen Interaktionen lagen anfangs bei 0,25, nahmen dann ab und wieder zu. Die Zunahme vom neunten zum zwölften Monat war signifikant ( $p = 0,04$ , dies wurde in der Originalliteratur nur als Trend berichtet, da multiple Vergleiche vorlagen). Einschränkungen in der Aufmerksamkeit (alertness) lagen bei 0,24 im ersten sowie 0,13 im zwölften Monat und unterschieden sich nicht-signifikant. Auch die Einschränkungen in der Mobilität veränderten sich nicht-signifikant im Zeitverlauf. Einschränkungen bei der Selbstversorgung nahmen im Zeitverlauf ab. Vom ersten zum zweiten Monat nach der Implantation reduzierte sich der Wert von 0,20 auf 0,15. Der Unterschied war signifikant ( $p = 0,03$ , dies wurde in der Originalliteratur nur als Trend berichtet, da multiple Vergleiche vorlagen). Einschränkungen im Gefühlsleben lagen im ersten bei  $0,17 \pm 0,16$  und im zwölften Monat bei  $0,05 \pm 0,07$ . Die Einschränkungen bei der Kommunikation waren im ersten bei  $0,16 \pm 0,18$  und im zwölften Monat bei  $0,07 \pm 0,14$ . Einschränkungen beim Essen waren im ersten bei  $0,12 \pm 0,07$  und im zwölften Monat bei  $0,06 \pm 0,16$ . Die Werte für psychologische Einschränkungen lagen nach dem ersten bei  $0,22 \pm 0,14$  und im zwölften Monat bei  $0,18 \pm 0,18$ . Bei den physischen Einschränkungen zeigte sich eine signifikante Zunahme vom neunten zum zwölften Monat ( $p = 0,04$  dies wurde in der Originalliteratur nur als Trend berichtet, da multiple Vergleiche vorlagen), obwohl die Werte über den gesamten Zeitverlauf eher abnahmen.

Verschiedene Einzelsymptome wurden untersucht. Das Symptom „Müdigkeit“ reduzierte sich signifikant vom sechsten ( $0,29 \pm 0,31$ ) zum neunten Monat ( $0,13 \pm 0,17$ ,  $p = 0,003$ ) nach der Implantation.

## Zusammenfassung

Die funktionellen Einschränkungen sowohl bei der Arbeit als auch bei der Hausarbeit nahmen ab. Das Symptom Müdigkeit reduzierte sich signifikant vom sechsten ( $0,29 \pm 0,31$ ) zum neunten Monat ( $0,13 \pm 0,17$ ,  $p = 0,003$ ) nach der Implantation. Alle anderen Veränderungen mit der Zeit erreichten keine statistische Signifikanz, da das Signifikanzniveau in der Studie aufgrund der multiplen Vergleiche auf  $p = 0,01$  gesetzt wurde.

### 6.5.2.3.1.5 Psychische Störungen

In einer retrospektiven Fallserie von Albert et al.<sup>1</sup> mit 46 BTT- und BTR-Patienten wurden Patienten zweimal wöchentlich bis zur 13. Woche nach der Implantation untersucht und ihr psychiatrischer Status mittels des psychiatrischen Befundbogens der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie erhoben. Es traten psychische Störungen während der ersten zwei Wochen am Unterstützungssystem auf. Bei 23,9 % der Patienten wurde Delir diagnostiziert, bei 17,4 % kurze psychotische Störungen, bei 17,4 % organisch bedingte Störungen, bei 11 % organisch bedingte Angststörungen, bei 19,6 % Anpassungsstörungen. Bei 11 % der Patienten lagen keine psychiatrischen Störungen vor. Es wurden neurologische Defizite bei 17,4 % der Patienten festgestellt. Auch ein Anstieg an Essstörungen wurde verzeichnet. Organisch induzierte psychiatrische Störungen traten in der Anfangsphase sehr häufig auf, bis zum Ende der vierten Woche war dann eine rasche Remission der Störungen auf etwa 1 / 5 des anfänglichen Ausprägungsgrades festzustellen. Neurokognitive Störungen persistierten über längere Zeiträume: Während der ersten vier Wochen war nur eine Verbesserung von 43 % feststellbar. Depressiv-ängstliche Syndrome bildeten sich anfangs erkennbar zurück, dann blieben sie auf einem relativ hohem Ausprägungsniveau. Regressive Verhaltensweisen, aggressiv-dysphorisches Syndrom und anorektische Reaktionen nahmen über den Verlauf an Intensität zu. Suizidale Impulse nahmen in den ersten zwei Wochen nach Implantation stark ab und stiegen dann nach der vierten Woche wieder leicht, aber kontinuierlich an.

### 6.5.2.3.1.6 Krankheitsverarbeitung

In der deutschen Fallserie von Albert et al.<sup>1</sup> werden Krankheitsbewältigungsstrategien mittels des Freiburger Fragebogens untersucht. Am stärksten ausgeprägt war die Strategie der depressiven Verarbeitung, gefolgt von Bagatellisierung und Wunschenken. Eine aktive Auseinandersetzung und Bewältigung wurde an dritter Rangstelle festgestellt, gefolgt von Ablenkung und Selbstaufbau und Religiosität und Sinnsuche.

### 6.5.2.3.2 Destination Therapy (DT)

Der HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> berichtet eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei LVAD-Patienten (DT) verglichen mit Patienten, die mit inotropen Substanzen behandelt wurden.

Der HTA-Bericht des NHS<sup>7</sup> beschrieb, dass sich die Lebensqualität ab dem Zeitpunkt der Implantation bis während der Zeit der Unterstützung verbesserte.

Vier Studien erfassten die Lebensqualität. Zwei davon verglichen LVAD-Patienten mit einer Kontrollgruppe.

Aspekte zur Lebensqualität wurden in der REMATCH-Studie<sup>232</sup> und deren späteren Publikationen von Dembitsky et al.<sup>10</sup> und Park et al.<sup>28</sup> beschrieben. Die Lebensqualität wurde mit dem Fragebogen „Minnesota Living with Heart Failure“ erfasst. Park et al.<sup>28</sup> verglichen die Lebensqualität nach einem Jahr von LVAD-Patienten mit den Patienten, die medikamentös behandelt wurden. Die Lebensqualität wurde mit einer Skala von null bis 105 erfasst, null war der beste Wert, 105 der schlechteste. LVAD-Patienten hatten Werte von 42 und die Vergleichsgruppe 53. Die Lebensqualität war nach einem Jahr bei LVAD-Patienten statistisch signifikant besser als bei der Vergleichsgruppe ( $p = 0,007$ ).

Dembitsky et al.<sup>10</sup> untersuchten bei 68 LVAD-Patienten die Werte für die Lebensqualität (Skala von null (gut) bis 105 (schlecht)) im Zeitverlauf. Die „Baseline“ lag bei 75,1, nach einem Jahr bei 42, nach zwei Jahren bei 41. Die Werte nach einem und zwei Jahren waren gegenüber der „Baseline“ signifikant besser ( $p = 0,007$ ).

Eine deutsch-englische Studie<sup>32</sup> untersuchte die Lebensqualität vor der Implantation und verglich sie mit der Lebensqualität drei Monate nach der Implantation bei DT-Patienten. Vor der Implantation wurde bei 17 Patienten die Lebensqualität im Mittel mit 72 eingestuft (auf der Skala von bestem Wert (null) bis schlechtesten Wert (100)), drei Monate nach der Implantation hatte sie sich signifikant auf 38 verbessert ( $p = 0,002$ ). Auch bei Berücksichtigung der Patienten, die die Fragebögen nicht beantworteten konnten, und Annahme der schlechtesten Werte, blieb der Unterschied signifikant ( $p = 0,030$ ).

Die Studie von Long et al.<sup>24</sup> berichtet über psychiatrische Zwischenfälle bei VAD-Patienten. Pro Patient und Jahr traten in der Fortsetzungsstudie der REMATCH-Studie 0,08 Ereignisse auf, im Vergleich dazu bei der REMATCH-Studie 0,03. Die Erhöhung war nicht-signifikant.

#### 6.5.2.4 Ökonomische Aspekte

Ökonomische Aspekte sind in den HTA-Berichten<sup>5,7,12,15,27</sup> und in zwei weiteren späteren Primärstudien<sup>20,30</sup>, einer davon in Deutschland<sup>30</sup>, untersucht worden. Eine zunächst als potentiell relevant erachtete Publikation, wurde ausgeschlossen, da es sich um eine nicht systematische Arbeit handelt<sup>130</sup>.

##### 6.5.2.4.1 Bridge To Transplant (BTT)

Der französische HTA-Bericht fasst die Ergebnisse von drei Kostenstudien für diese Indikation zusammen<sup>15</sup>. Die Autoren stellen fest, dass die Gesamtkosten (aus der Perspektive der Leistungserbringer) der Überbrückung bis zur Transplantation LVAD höher sind als bei einer optimalen medikamentösen Therapie. Der Unterschied ist auf die längeren Krankenhausaufenthalte der implantierten Patienten zurückzuführen, bei jedoch geringeren durchschnittlichen täglichen Kosten der LVAD-Patienten. Nicht implantierte Patienten bleiben länger auf der Intensivstation (höhere tägliche Kosten) aber insgesamt kürzer im Krankenhaus. Die Kosten der Geräte machen ca. 40 % der Gesamtkosten bis zur Transplantation aus. Aus einer gesellschaftlichen Perspektive können jedoch Kostenersparnisse erwartet werden, wenn durch die Implantation eine Verkürzung der stationären Aufenthalt und eine häufigere Wiederaufnahme der Erwerbstätigkeit nach der Transplantation erzielt werden könnten.

Der kanadische HTA-Bericht<sup>27</sup> kommt auch zu der Schlussfolgerung, dass die Kosten der LVAD hauptsächlich durch die Gerätekosten – die auf 90000 CAD bis 98000 CAD pro Stück (entspricht etwa 63000 bis 68800 Euro) beziffert wurden – sowie durch den Krankenhausaufenthalt (Ersteinweisung ins Krankenhaus und Rehospitalisierung bei Komplikationen) entstehen. Die Autoren schätzten das Kosteneffektivitätsverhältnis des Einsatzes von LVAD als BTT in Kanada bei 91000 CAD bis 117000 CAD (63770 Euro bis 82000 Euro) pro qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY), was sie als nicht kosteneffektiv interpretieren. Bei einer Reduktion der Länge des Krankenhausaufenthalts und des Aufenthalts auf der Intensivstation sei der Einsatz von LVAD nicht kosteneffektiv, solange die Geräte nicht signifikant günstiger werden und die Komplikationsraten geringer.

Im englischen HTA-Bericht<sup>7</sup> wurde zunächst eine systematische Übersicht zu ökonomischen Aspekten durchgeführt, wobei die Autoren v. a. Kostenstudien fanden, die Ergebnisse waren ähnlich wie in den anderen HTA-Berichten. Ohne relevante Kosteneffektivitätsstudien wurde in einem Model untersucht, wobei Kostendaten aus englischen Leistungserbringern und Wirksamkeitsdaten aus der Literatur ermittelt wurden. Es wurden Sensitivitätsanalysen für Kosten, Wirksamkeit und Nutzen aus der Sicht der Patienten (utilities) durchgeführt. Die Kosten pro QALY lagen bei 65242 GBP (entspricht 94196 Euro). Im englischen NHS wird ein Schwellenwert von 30000 GBP pro QALY verwendet, so dass die LVAD Technologie angesichts dieses Ergebnisses nicht kosteneffektiv ist. Die Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Annäherung der Kosteneffektivitätsratio auf ein für das NHS akzeptablen Wert v.a. durch eine Senkung der Gerätekosten erreicht werden kann.

Eine retrospektive Studie aus Deutschland untersuchte die Kosten der Implantation von Herzunterstützungssysteme aus der Perspektive der Leistungserbringer und der Kostenträger<sup>30</sup>. Die Durchschnittskosten wurden aus einer Serie von 23 Patienten ermittelt, die zwischen 1993 und 1997 in einer Münchener Klinik implantiert wurden. Die Kosten der Einsatz von LVAD für die Leistungserbringer bis zur Transplantation lagen bei 256432,14 DM (ca. 130000 Euro), wobei ca. 40% der Kosten auf das Gerät zurückzuführen waren. Personalkosten machten ca. 25% der Kosten aus, wobei ca. die Hälfte davon Pflegedienstkosten waren. Medikamente und Blutprodukte machten ca. 14% der Kosten aus. Für die Kostenträger wurden durchschnittliche Kosten bis zur Transplantation für den damaligen Zeitpunkt von 198146,27 DM (ca. 100000 Euro) berechnet, wobei das Sonderentgelt für die Implantation ca. 60 % der Kosten für die Kostenträger ausmachten. Schiller<sup>30</sup> errechnete, dass die Implantation und anschließende Transplantation 452 DM (ca. 225 Euro) pro überlebten Tag bedeutete.

Eine ökonomische Evaluation aus Dänemark<sup>20</sup> untersuchte, ob die in diesem Kontext gebräuchliche Biomedikus-Pumpe durch ein LVAD ersetzt werden soll. Diese Kosteneffektivitätsanalyse zeigte, dass die Benutzung eines Heartmate® kosteneffektiver ist. Die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr lagen beim Heartmate(R) bei 225000 DKR (entspricht 30180 Euro), wohingegen der Einsatz der bisher benutzten Biomedikus-Pumpen bei 270000 DKR (entspricht 36216 Euro) lag. Die Kosten der



LVAD-Geräte machten in diese Studie ca. 120000 Euro aus. Die zusätzlichen Kosten der Implantation eines LVAD pro Patient lagen bei 615000 DKR (82485 Euro), diese waren assoziiert mit durchschnittlich zusätzlichen 3,6 Lebensjahren.

#### 6.5.2.4.2 Bridge To Recovery (BTR)

Es wurden keine Studien gefunden, die die ökonomischen Aspekte der Indikation BTR untersuchten.

#### 6.5.2.4.3 Destination Therapy (DT)

Die HTA-Berichte aus Frankreich<sup>15</sup> und Kanada<sup>27</sup> fassen die Ergebnisse der Kostenanalyse eines Teils der Patienten aus der REMATCH-Studie<sup>143</sup> zusammen. Die durchschnittlichen Gesamtkosten des Krankenhausaufenthalts, bei dem die Implantation erfolgte, waren 210187 USD (entspricht ca. 165000 Euro), wobei das Gerät 30 % der Kosten verursachte. Die durchschnittlichen Gesamtkosten bei Patienten, die das erste Jahr nicht überlebten (315015 USD, ca. 245000 Euro) waren höher als bei Patienten, die es überlebten (159271 USD, ca. 125000 Euro). Die höheren Kosten werden durch Komplikationen verursacht, so wurden die Kosten bei Patienten ohne Komplikationen auf 120000 USD (ca. 94000 Euro) berechnet.

Die REMATCH-Studie liefert auch die Grundlage für eine Markov-Modellierung der Kosteneffektivität von LVAD verglichen mit der optimalen medikamentösen Therapie<sup>5</sup> mit Kostendaten aus den USA. Der Einsatz von LVAD im Vergleich zur optimalen medikamentösen Therapie führte zu Mehrkosten von 802700 USD (entspricht 629800 Euro) zum Gewinn von einem QALY. Diese inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) blieb in Sensitivitätsanalysen für die Parameter Nutzwert der NYHA-Klasse III / IV, Diskontierungsrate der Nutzwerte, Kosten der Versorgung für entlassene Patienten, Diskontierungsrate der Kosten, Kosten der Rehospitalisierung, Wahrscheinlichkeit der Rehospitalisierung für LVAD und Wahrscheinlichkeit der Rehospitalisierung für optimale medikamentös behandelte Patienten relativ stabil. Die Ergebnisse zeigten sich sensitiv gegenüber Variationen im Nutzwert der NYHA-Klassen I / II und den Kosten der LVAD-Implantation. ICER unter 500000 USD pro QALY (392300 Euro) waren nur bei unwahrscheinlichen Szenarien von sehr niedrigen Implantationskosten, meistens in Verbindung mit Extremwerten in anderen Variablen zu erreichen. Das Model berücksichtigte weder die Kosten von Gerätefehlern, von eventuelle Extraktion und Reimplantation der Geräte, oder von spezifischen Komplikationen. Die Kosten pro QALY können deshalb noch höher liegen.

Im englischen HTA-Bericht<sup>7</sup> wurde auch ein Markov-Model konstruiert, wobei die hier verwendeten Kostendaten aus England stammen. Die Kosten pro QALY lagen für LVAD bei 170616 GBP (entspricht 246333 Euro). Einfache und multiple Sensitivitätsanalysen hatten nur eingeschränkten Einfluss auf die Kosten pro QALY. Nur die Szenarien mit den extremsten Werten (niedrigsten Geräte- und Implantationskosten, höchste Wirksamkeit) lieferten Kosten pro QALY, die für das englische NHS annähernd akzeptabel sein würden.

Die Struktur und die klinischen Grundannahmen beider Markov-Modelle unterscheiden sich nicht und sind aus der REMATCH-Studie extrahiert worden. Die Unterschiede in den Ergebnissen können einerseits dadurch erklärt werden, dass die verwendeten Kosten aus unterschiedlichen Versorgungskontexten stammen, nämlich Leistungserbringer in den USA und England. Andererseits wurden im englischen Model die Nutzwerte anders geschätzt, was insgesamt zu einer höheren inkrementelle Wirksamkeit der LVAD führte.

## 6.6 Diskussion

In diesem Abschnitt werden Methoden und Ergebnisse diskutiert. Im Anschluss werden die Forschungsfragen der Reihenfolge nach beantwortet.

### 6.6.1 Diskussion der Methoden

Ziel dieses HTA-Berichts war es, die Evidenz zur Wirksamkeit und ökonomische Aspekten von Herzunterstützungssystemen zusammenfassend darzustellen. Hierbei gingen wir auf die verschiedenen Behandlungsintentionen – BTT, BTR und DT – ein. Es war ausdrücklich nicht unser Ziel, einzelne Gerätetypen bzw. Geräte von verschiedenen Herstellern zu vergleichen.

Wir führten eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung von HTA-Berichten, systematischen Reviews und veröffentlichten Primärstudien durch. Wir konnten sechs HTA-Berichte finden, die einen Überblick über die Evidenz bis einschließlich 2003 lieferten. Zur Aktualisierung und Erweiterung auf deutschsprachige Studien und deutsche Verhältnisse wurde auch Primärliteratur gesucht.

Eine vorgeschaltete Suche ergab wenige Treffer, wenn nur nach RCT bzw. kontrollierten Studien gesucht wurde, so dass wir die Suche auf andere Studiendesigns ausweiteten und auch Fallserien einbezogen haben.

Bei den Ein- und Ausschlusskriterien orientierten wir uns an den bereits vorhandenen HTA-Berichten anderer Organisationen. In den HTA-Berichten lagen unterschiedliche Einschlusskriterien vor. So schloss der NHS-Bericht<sup>7</sup> nur Patienten über 16 Jahre ein, der MAS-Bericht<sup>27</sup> und der ANAES-Bericht<sup>15</sup> dagegen Patienten aller Altersklassen. Im vorliegenden Bericht machten wir keinerlei Alters einschränkungen. Bezüglich der eingeschlossenen Studiendesigns, wurden im NHS-Bericht<sup>7</sup> auch Berichte von Einzelfällen eingeschlossen. Im MAS-Bericht<sup>27</sup> wurden nur Studien mit 20 oder mehr Teilnehmern akzeptiert, während der ANAES-Bericht<sup>15</sup> Studien mit 15 oder mehr Teilnehmern einschloss. In Anlehnung an die französische Organisation<sup>15</sup> entschlossen wir uns zu einer Mindestteilnehmerzahl von 15 Patienten, um evtl. auch Ergebnisse neu zugelassener Geräte nicht unberücksichtigt zu lassen bzw. Studien an Kindern – die oft nur kleine Anzahl an Patienten berichten – zu erhalten. Bezüglich der Technologie haben wir uns auf linksventrikuläre Systeme beschränkt, genauso wie die Berichte des NHS<sup>7</sup> und des MAS<sup>27</sup>, da LVAD-Unterstützung einerseits die häufigste Art der Herzunterstützung ist und andererseits die vom Auftraggeber vorgegebene Fragestellung darstellt. Im Gegensatz dazu bezog der französische ANAES-Bericht<sup>15</sup> alle Systeme einschließlich des so genannten TAH mit ein. Diese TAH, die anstelle des nativen Herzens eingesetzt werden, wurden im vorliegenden Bericht ausgeschlossen. Ferner schlossen wir, in Anlehnung an die drei genannten HTA-Berichte<sup>7, 15, 27</sup>, Systeme zum kurzfristigen Gebrauch aus, und nahmen nur Unterstützungssysteme auf, die längerfristig das Herz unterstützen. Einige der in diesem Bericht eingeschlossenen Studien berichten Ergebnisse von verschiedenen Gerätetypen oder Entwicklungen / Folgemodelle in vergleichender Form. Wir jedoch haben hier auf eine vergleichenden Darstellung verzichtet, da das Studiendesign dafür nicht geeignet war. Solche Vergleiche hätten eine randomisierte Zuordnung der Geräte – im schlechtesten Fall einen nach einem relevanten Prognoseparameter adjustierten Vergleich – erfordert. Dies war nicht der Fall, so dass aus den vorliegenden Studien keine Schlussfolgerungen bezüglich der Überlegenheit eines bestimmten Geräts gezogen werden können. Wir schlossen nur Studien ein, bei denen in Deutschland zugelassene Geräte verwendet, auch eingeschlossen wurden, wenn die Mehrzahl der verwendeten Geräte die Einschlusskriterien erfüllte. Soweit die Angaben vorhanden waren, wurden die kumulierten Ergebnisse um die der Geräte, die uns nicht interessierten, bereinigt. So kann es in den Ergebnistabellen zu abweichenden Zahlen von der Studienbeschreibung kommen – gleiches gilt, wenn Ergebnisse zu Outcomes sich in verschiedene Behandlungsintentionen auseinanderrechnen ließen.

Ein Problem stellte die Bewertung der eingeschlossenen Studientypen dar. Abgesehen von des bisher einzigen veröffentlichten RCT – der REMATCH-Studie<sup>232</sup> – waren die anderen Studien Fallserien bzw. Auswertungen der Daten aus Registern, die die Erfahrungen aus einer einzelnen Klinik bzw. mehreren Kliniken darstellen. Aus den Fallserien heraus wurden oft Zeiträume, Geräteentwicklungen, Behandlungsintentionen oder sonstige Untergruppen verglichen, wobei häufig nicht berichtet wurde, ob diese Unterteilung prospektiv oder retrospektiv erfolgte. Aus diesem Grund war eine präzise Bezeichnung des Studiendesigns erschwert. Wir haben die eingeschlossenen Veröffentlichungen in RCT, Fallserien mit Vergleich und Fallserien ohne Vergleich eingeteilt. Es wurden selten Aussagen zum prospektiven oder retrospektiven Charakter der Studien gemacht, so dass es nicht möglich war, danach zu unterscheiden. Alle Studien wurden nach festgelegten Kriterien zum Erfassen von Bias bewertet. Die Qualitätsbewertung befindet sich in Tabelle 8.

Ein „Publication“-Bias ist prinzipiell immer möglich: Generell werden oft vor allem Studien publiziert, die einen positiven Effekt einer medizinischen Maßnahme nachweisen. Studien, die keinen Effekt dieser Maßnahme nachweisen, werden nicht veröffentlicht<sup>212</sup>. Dadurch kann bei der Durchführung eines systematischen Reviews von veröffentlichten Studien ein unausgewogenes Bild über die Wirksamkeit einer Therapie entstehen. Im vorliegenden Bericht wurden nur veröffentlichte Studien eingeschlossen. Dabei handelt es sich häufig um langjährige Erfahrungsberichte von Kliniken bzw. aus multizentrischen Registern, wobei eine annähernd vollständige Erfassung angenommen wird. Forschungsergebnisse werden generell meist in englischer Sprache publiziert<sup>213</sup>. Wir haben versucht den daraus resultierenden Publikationsbias zu reduzieren, indem wir keinerlei sprachliche Einschränkungen bei der Literatursuche vorgegeben haben.

Um einen Überblick über die Verbreitung der Technologie in Deutschland zu verschaffen, versandten wir Fragebögen an Kliniken, in denen Herzunterstützungssysteme eingesetzt werden. Wir identifizierten diese durch eine Suche in den Qualitätsberichten mit Hilfe der Internetsuchmaschine des VdAK. Zusätzlich wurden die Internetpräsenzen aller Herztransplantationszentren durchsucht, um weitere Anwender der Technologie zu identifizieren. Insgesamt wurden 32 Kliniken identifiziert, die diese Technologie anwenden. Deren geographische Verteilung deckt die ganze Bundesrepublik ab. Insgesamt beantworteten 13 Kliniken den Fragebogen (Rücklaufquote von 40,6 %), wobei zwei angaben, Herzunterstützungssysteme nicht zu verwenden. Der Fragebogen ermöglicht eine Darstellung der Häufigkeit der Verwendung von LVAD und der verschiedenen Indikationen (BTT, BTR, DT). Die Fragen zu Kosten wurden sehr unpräzise beantwortet, so dass diese Aussagen vorsichtig interpretiert werden müssen. Die Fragen beinhalteten darüber hinaus eine Expertenabschätzung zur Entwicklung des Bedarfs. Die Aussagekraft und Repräsentativität der Befragung wird v. a. dadurch limitiert, dass einige Zentren mit großen Volumen an Implantationen Fragebogen nicht beantwortet haben.

### 6.6.2 Diskussion der Ergebnisse und Bewertung der Literatur

Die Literaturrecherche und der Selektionsprozess führten zum Einschluss von sechs HTA-Berichten. Für die zusammenfassende Bewertung der HTA-Berichte wird auf Tabelle 6, Tabelle 7 und auf die Diskussion in Kapitel 6.6.1 verwiesen. Alle HTA-Berichte stützten ihre Aussagen zur DT auf die REMATCH-Studie<sup>232</sup>, die 2001 veröffentlicht wurde.

Wir haben 34 primäre Veröffentlichungen eingeschlossen. Davon waren vier Nachfolgepublikationen des unseres Wissens einzigen RCT – der REMATCH-Studie. Bei den anderen handelt es sich um Fallserien, wobei bei elf die Ergebnisse von verschiedenen Geräten, Indikationen oder Altersgruppen verglichen wurden. Bei dem Rest wurden keine Vergleiche berichtet. Insgesamt wurden 2927 Patienten mit Herzunterstützung erfasst. Die kleinste Patientenzahl in einer Studie war 15, die größte Studie umfasste 655 Patienten.

Die Patienten einiger Publikationen überschneiden sich teilweise (z. B. Körfer und El-Banayosy<sup>21</sup>, Weitkemper et al.<sup>40</sup>, Morgan et al.<sup>130</sup>, Morgan et al.<sup>26</sup>, Dang et al.<sup>9</sup>, Topkara et al.<sup>38</sup>). Da diese Publikationen größtenteils unterschiedliche Parameter berichteten, wurden sie einzeln dargestellt und bei Überschneidungen auf doppelte Erwähnung verzichtet.

Zu allen drei Behandlungsintentionen – BTT, BTR und DT – waren Studien vorhanden, wobei die meisten Studien sich auf BTT beziehen. Die Grenzen zwischen den drei Behandlungsintentionen sind nicht starr, so dass nicht bei allen Studien diese getrennt berichtet wurden. Patienten, die ursprünglich als BTR behandelt wurden können transplantiert werden, wenn keine Erholung erzielt wird, damit würden sie zu BTT-Kategorie gehören. Ursprüngliche BTT-Patienten können, beim Auftreten einer Verbesserung entwöhnt werden (dann würden sie zu BTR-Patienten) oder längerfristig am Gerät bleiben (DT-Patienten), wenn kein Spenderherz gefunden wird.

Die Qualität der Primärstudien zu den medizinischen und psychosozialen Aspekten ist in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Qualität der Studien war sehr heterogen, sowohl in der Berichtsqualität als auch in Design und Durchführung. Die Erfüllung der Qualitätskriterien in unseren Checklisten war sehr unterschiedlich. Die einzige randomisierte Studie – REMATCH – hatte definierte Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Blockrandomisierung, jedoch wurde nicht berichtet, ob eine verdeckte Zuteilung erfolgte. Zudem war die Studie nicht verblindet. Die Verblindung der Gruppenzugehörigkeit ist eine Strategie zur Vermeidung der bewussten bzw. unbewussten Beeinflussung durch Patienten und / oder Untersucher der Untersuchungsergebnisse, die aufgrund bestimmter Erwartungen an die Therapie zustande kommen kann. Besonders bei subjektiven Parametern wie Lebensqualität sowie psychologischen und psychiatrischen Parametern könnte dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, während bei anderen harten Parametern wie Mortalität, Transplantation oder Entwöhnung dies nicht so relevant ist. Eine Verblindung der Patienten oder Ärzte war in der REMATCH-Studie aus operativen und praktischen Gründen nicht möglich. Eine Verblindung der auswertenden Personen wäre zwar prinzipiell möglich, wurde aber nicht genannt. Es wurde berichtet, dass die Forscher - aber nicht die Statistiker - für die gesamten Ergebnisse verblindet waren.

Bei den Fallserien werden häufig keine eindeutigen Selektionskriterien berichtet. Meistens wird über alle Patienten berichtet, die in einer einzelnen Klinik ein Unterstützungssystem implantiert bekamen. Andere Publikationen verwendeten Daten aus Registern. Bei den meisten handelt es sich also um retrospektive Auswertungen der Erfahrungen der Anwenderzentren, bei einigen Studien war nicht

beschrieben, ob das Design prospektiv oder retrospektiv war. Diese Art von Studien können dadurch verzerrt werden, dass Patienten aufgrund ihrer Ergebnisse ein- bzw. ausgeschlossen werden (z. B. Patienten mit sehr schlechten Ergebnissen). Die meisten Autoren berichten, dass alle Patienten des Zentrums eingeschlossen wurden. Allen Serien gemeinsam ist auch die fehlende Verblindung der Outcomeerhebung und -analyse, da diese im Rahmen der Routineversorgung und nicht im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns erhoben und auch retrospektiv ausgewertet wurden. Wie oben schon erwähnt, ist eine Verblindung v. a. für subjektive Parameter relevant, allerdings ist sie bei den Patienten und Ärzten unmöglich.

Aufgrund des Designs gibt es bei den eingeschlossenen Studien keine Dropouts. Lediglich ist es möglich, dass aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands manche Patienten nicht in der Lage sind Fragebögen auszufüllen bzw. Interviews zu beantworten. Dies wurde nur in einer Studie zur Lebensqualität berichtet, wobei für die Patienten, die nicht in der Lage waren zu antworten die schlechtestmöglichen Werte angenommen wurden<sup>32</sup>.

Weitere Limitationen der eingeschlossenen Studien waren Inkonsistenzen bei der Definition der Outcomes, (z. B. bezüglich des Schweregrades einer Komplikation Blutung / schwere Blutung, Art der Komplikationen) und Indikationen sowie Variationen zwischen den und innerhalb der Studien bei der Benutzung von verschiedenen Geräten. Deshalb sind Vergleiche zwischen verschiedenen Studien schwierig. Aussagen bezüglich der Überlegenheit eines bestimmten Geräts sind aus den vorliegenden Studien auch nicht möglich.

Einige Outcomeparameter (z. B. Transplantationserfolgsrate nach BTT, Rehospitalisierung, Entlassungsraten) hängen von kontextuellen Faktoren des Gesundheitssystems ab. Beispielsweise spielt die Übernahme der Kosten des Homemonitorings eine Rolle bei der Entscheidung, einen Patient nach Hause zu entlassen, so dass, wenn diese Kosten nicht übernommen werden niedrigere Entlassungsraten zu erwarten sind. Die Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen aus verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen Regeln zur Allokation von Organen für die Transplantation von VAD-Patienten oder unterschiedlichen Regeln zur Entlassung ist deshalb eingeschränkt.

Ein Großteil der Studien basiert auf Daten, die über Jahre hinweg gesammelt wurden. Verschiedene Geräte bzw. neuentwickelte Typen wurden benutzt. Auch Änderungen in Operationsmethoden, Entwicklungen in der Organisation der Pflege (z. B. Einsatz von Koordinatoren) oder in der Begleitmedikation wurden beschrieben. Die berichteten Outcomes sind deswegen nur bedingt auf aktuell verwendete Geräte übertragbar.

Zur Herzunterstützung bei Kindern lag in diesem Bericht nur wenig Evidenz vor. Nur drei Studien erfassten Ergebnisse bei Kindern. Das kann darin begründet sein, dass Unterstützungssysteme für Kinder wie z. B. Medos® und Berlinheart-Excor® zwar die europäische CE-Zertifizierung, doch noch keine FDA-Zulassung haben. Von den HTA-Berichten gab der MAS-Bericht<sup>27</sup> Ergebnisse von Kindern wieder, der NHS-Bericht<sup>7</sup> nur für Jugendliche ab 16 Jahren und im französischen Bericht<sup>15</sup> wurden keine Ergebnisse explizit zu Kindern angegeben.

### 6.6.3 Diskussion der Forschungsfragen

Bei der Beantwortung der Forschungsfragen wird zunächst die Evidenz aus den höherwertigen Studien beschrieben (z. B. systematische Übersichten, HTA-Berichte, RCT), dann Evidenz aus den weniger hochwertigen (z. B. Fallserien).

#### Wie sind die Überlebensraten bei Herzunterstützung (im Vergleich zur medikamentösen Therapie)?

Die Evidenz zu BTT ist beschränkt; der HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> zeigte verbesserte Überlebensraten bei LVAD-Patienten verglichen mit anderen Behandlungsmöglichkeiten (71 % für LVAD, 36 % bei medikamentöser Therapie). Bei den Primärstudien lagen keine kontrollierten Studien vor, die die Überlebensraten von LVAD-Patienten mit denen von konservativ behandelten Patienten verglichen haben. Die Überlebensraten der LVAD-Patienten in den hier eingeschlossenen Serien lagen zwischen 83 % und 92 % (Ein-Monats-Überlebensrate) sowie zwischen 50 % und 87 % (Ein-Jahres-Überlebensrate).

Zur Behandlungsintention BTR liefert der NHS-Bericht<sup>7</sup> Hinweise, dass sie LVAD-Patienten Nutzen bringen, die ansonsten wahrscheinlich sterben würden. Es gibt nur wenig Evidenz, da wenige bzw. kaum Studien mit explizit nur BTR-Patienten vorliegen. Es lagen keine Studien mit vergleichenden Erfahrungen vor. Die Studie von Stiller et al.<sup>37</sup> an Säuglingen zeigte eine signifikant verbesserte Über-

lebensrate für die Säuglinge, die in neuerer Zeit behandelt wurden im Vergleich zu vor längerer Zeit behandelten.

Zur Beurteilung der medizinischen Effektivität ist die Betrachtung der Entwöhnungsraten für BTR-Patienten geeigneter als die Überlebensraten, da die Entwöhnungsraten von den Studien eher berichtet werden und den Erfolg der BTR-Intention besser darstellen.

In der Behandlungsintention DT, also bei Patienten, die nicht Kandidaten der Warteliste sind, geht die gesamte Evidenz mit Vergleichsgruppen auf die REMATCH-Studie und deren Folgestudien zurück. Die Ein- und Zwei-Jahres-Überlebensraten waren statistisch signifikant besser bei LVAD-Unterstützung (52 % bzw. 23 %) als bei optimaler medikamentöser Therapie (25 % bzw. 8 %). Generell sind DT-Patienten älter und leiden oft an anderen Komorbiditäten, was sich auf die Überlebensraten negativ auswirken und die schlechteren Überlebensraten als bei BTT erklären kann. DT stellt jedoch die einzige Alternative beim terminalen, medikamentös-therapierefraktären Herzversagen dar.

### **Wie sind die Überlebensraten bei BTT nach erfolgter Transplantation?**

Der HTA-Bericht des NHS fand trotz der schwachen methodologischen Evidenz, dass LVAD als BTT verglichen mit anderen Behandlungsmöglichkeiten (z. B. inotropen Substanzen oder normale Pflege) oder keine Behandlung (z. B. historischen Kontrollen) die Überlebensraten der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz nach der Herztransplantation verbesserten. Im Bericht des MAS<sup>27</sup> waren die Überlebensraten nach der Herztransplantation bei Patienten, die mit einem LVAD unterstützt worden besser oder ähnlich den Überlebensraten der Patienten, die medikamentös bis zur Transplantation unterstützt wurden.

Sechs der eingeschlossenen Primärstudien erfassten die Überlebensraten von LVAD-Patienten nach der Herztransplantation. Die Ein-Jahres-Überlebensraten lagen zwischen 78 % und 90,5 %, die Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 64 % und 81,3 % und die Zehn-Jahres-Überlebensraten zwischen 39,4 % und 64 %.

Drei Studien untersuchten die Überlebensraten nach der Transplantation bei zwei Vergleichsgruppen (nicht-randomisiert). Eine Gruppe war mit LVAD zur Transplantation überbrückt worden, die andere Gruppe hatte keine LVAD vor der Transplantation. Die Studien lieferten gegensätzliche Ergebnisse. In keiner der drei Studien war ein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden.

Hinweise aus einer Studie<sup>11</sup> lagen vor, dass ein höheres Alter niedrigere Überlebensraten nach sich zog. Ferner gab es Hinweise<sup>35</sup> darauf, dass das Vorhandensein eines Pflegekoordinators die Überlebensraten erhöht.

Angesichts der vorliegenden Evidenz kann ein Einfluss – ob negativ oder positiv – von LVAD auf das Überleben nach der Transplantation nicht ausgeschlossen werden. Weitere Forschung zu dieser Fragestellung ist notwendig.

In Deutschland bleiben Patienten mit VAD zunächst in der Warteliste. Wenn Komplikationen beim VAD auftreten, werden die Patienten jedoch bei der Transplantation bevorzugt. Diese Vorgehensweise kann zu schlechteren Ergebnissen der Transplantation führen. In anderen Ländern werden VAD-Patienten bei der Organallokation bevorzugt, so dass die Transplantation ohne vorausgegangener Komplikation erfolgen kann. Unterschiede in der Erfolgsraten einer Transplantation bei BTT Patienten können dadurch erklärt werden.

### **Wie viel Prozent der LVAD-Patienten können erfolgreich transplantiert werden?**

Nach den HTA-Berichten erhielten im Median 65 bis 71 % der Patienten eine Herztransplantation. (Range: 14 % bis 93 %).

14 der hier eingeschlossenen Primärstudien berichten die Raten der erfolgreichen Transplantation bei BTT. Die Raten der Herztransplantation lagen zwischen 33 % und 87 %. Die meisten Werte lagen um etwa 70 %. Bei Kindern lag die Rate zwischen 0% und 58 %.

Auch bei den Behandlungsintentionen BTR und DT werden Transplantationsraten berichtet: so wurden in der Indikation DT bei Deng et al.<sup>11</sup> durchschnittlich 11 % transplantiert, bei Aufspaltung der Gruppe nach Alter in den Patienten unter 65 Jahren sogar 20 %. Bei BTR-Patienten wird in gleicher Studie berichtet, dass 12 % transplantiert wurden.

### **Welche Komplikationen treten auf?**

Die mechanische Herzunterstützung ist assoziiert mit schwerwiegenden Komplikationen, darunter Infektionen, Blutungen, thromboembolischen Komplikationen, neurologischen Komplikationen,

Rechtsherzversagen, Organversagen und Hämolyse. Diese Komplikationen können bei allen Behandlungsintentionen auftreten, das Risiko kann jedoch je nach System und Dauer der Unterstützung variieren. Ein weiterer relevanter Faktor für das Auftreten von Komplikationen ist der Zustand der Patienten vor der Implantation. Unterschiede in der Komplikationsraten zwischen den eingeschlossenen Serien können zusätzlich durch die Erfahrung der behandelnden Ärzte erklärt werden.

Die Komplikationsraten waren sehr hoch. Aus Publikationen der REMATCH-Studie (DT) wird berichtet, dass sie 2,3-fach so hoch lag wie bei nicht-LVAD-Patienten. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Implantation eines LVAD ein schwerer Eingriff mit Eröffnung des Brustkorbes darstellt, was gerade bei geschwächten Patienten problematisch ist. Komplikationen bei DT traten 6,32-mal pro Patient und Jahr auf sowie bei OMM 2,85-mal. Die Komplikationsrate ging in der Fortsetzung der REMATCH-Studie um 61 % gegenüber der ursprünglichen REMATCH-Studie signifikant zurück.

### **Infektionen**

Im den HTA-Berichten des MAS<sup>27</sup> und des ANAES<sup>15</sup> lagen die Infektionsraten allgemein bei BTT zwischen 6 % bis 72 %, bzw. zwischen 15 % und 68 %. Fast die Hälfte der Infektionen war auf das transkutane Kabel zurückzuführen. Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> wurde beschrieben, dass die Komplikationsraten in der Behandlungsintention BTR sehr ähnlich denen in BTT-Studien waren. Nosokomiale Infektionen traten in 20 % bis 79,5 % der Fälle auf, im Median bei 45 %. Aus der REMATCH-Studie (DT) wird eine Infektionsrate von 41 % berichtet.

Die zehn im Ergebnisteil dargestellten Primärstudien zu BTT verzeichneten Infektionsraten zwischen 0 % und 55 %. Das Auftreten von Infektionen wird durch eine lange Unterstützungsdauer begünstigt sowie durch größere Hautdurchtrittsstellen.

### **Blutungen**

Das Risiko einer Blutungskomplikation hängt mit der Aggressivität der Antikoagulation und Antiaggregation zusammen, das wiederum von den Gegebenheiten der Geräte abhängig ist. Das Auftreten einer Blutung führt zur Reduktion in der Antikoagulation bzw. -aggregation, was das thromboembolische Risiko erhöhen kann. Unterschiede in den berichteten Blutungs- bzw. Thromboembolieraten zwischen Studien können durch diese Faktoren erklärt werden.

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> sind die Raten von Blutungen bei BTT wiedergegeben; sie lagen zwischen 8,6 % und 48 %, mit einem Median von 35 %. Blutungen traten vor allem in den ersten Tagen nach der Implantation auf, später wurden sie seltener. Der HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> berichtet Blutungen bei BTR zwischen 62 % und 78 %. Der HTA-Bericht des ANAES<sup>15</sup> berichtet Blutungen bei BTT bei 3 % bis 31 % der Fälle. Der HTA-Bericht des NHS<sup>7</sup> fand bei BTT Raten von Blutungen zwischen 35 % und 40 %. In einigen Fällen musste wegen der Blutungen wieder operiert werden. In der REMATCH-Studie (DT) kamen bei 32 % der Patienten schwere Blutungen vor.

Die hier eingeschlossenen Primärstudien berichten Blutungsraten zwischen 14 % und 35 %.

### **Thromboembolien**

Die Raten der thromboembolischen Komplikationen im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> lagen zwischen 5 % und 37 %. Thromboembolien traten während der gesamten Dauer der Herzunterstützung auf, nahmen aber mit der Dauer ab. Der HTA-Bericht des ANAES<sup>15</sup> berichtet von thromboembolischen Komplikationen in der Höhe zwischen 5 % und 25 %.

Die hier eingeschlossenen Primärstudien berichten Raten an Thromboembolien zwischen 3 % und 47 %.

### **Neurologische Komplikationen**

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> lagen die Raten der neurologischen Störungen zwischen 7 % und 28 %. In der REMATCH-Studie erlitten 10 % der Patienten einen Schlaganfall. Bei einer weiteren Publikation zu der REMATCH-Studie von Lazar et al.<sup>22</sup> kam es in der LVAD-Gruppe bei 48 % der Patienten zu neurologischen Komplikationen.

Die hier eingeschlossenen Primärstudien berichten Raten an neurologischen Komplikationen zwischen 4 % und 28 %.

### **Fehlfunktionen des Geräts**

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> traten Fehlfunktionen des Geräts im ersten Jahr ca. 1,55-mal pro Patient auf; in 9 % der Fälle wurden Ersatzteile benötigt. Es wurden Fehlerraten von 8 % berichtet. Die meisten Fehler traten bei den externen Komponenten auf und konnten mit Ersatzteilen beseitigt werden.

Im Bericht des TEC<sup>4</sup> wurden die Ergebnisse der REMATCH-Studie dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit eines Geräteversagens lag hier bei 35 % in zwei Jahren.

Die hier eingeschlossenen Primärstudien berichten Raten an Gerätefehlfunktionen zwischen 0,5 % und 64 %. Fehlfunktionen der externen Komponenten (z. B. Akku) können durch Ersatzteile vom Patienten selbst beseitigt werden. Defekte in der Pumpe sind schwerwiegender und bedürfen einer Operation. In der hier eingeschlossenen Primärstudien wurden schwerwiegende Fehlfunktionen bei 0,5% bis 10 % der Patienten beobachtet.

### **Rechtsherzversagen**

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> lag die Rate für die Komplikation Rechtsherzversagen in der Behandlungsintention BTT zwischen 11 % und 26 %. In 7 % bis 11 % war eine Rechtsherzunterstützung notwendig. Der HTA-Bericht des ANAES<sup>15</sup> berichtet von Rechtsherzversagen bei 7 % bis 33 % der Patienten.

Zwei der Primärstudien machten Angaben zu Raten an Rechtsherzversagen. Diese lagen zwischen 1 % und 20 %.

Unterschiede in der Raten von Rechtsherzversagen können zum Teil durch unterschiedliche Definitionen erklärt werden. Bei manchen Autoren wird nur vom Rechtsherzversagen gesprochen, wenn eine mechanische Rechtsherzunterstützung notwendig wird.

### **Andere Komplikationen**

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> wurden folgende weitere Komplikationen berichtet: Leberdysfunktion bei 62 %, Nierenfehlfunktionen 62 %, Thromboembolien 38 % und Hämolyse 31 %.

Dembitsky et al.<sup>10</sup> berichteten in ihrer Publikation zur REMATCH-Studie in der LVAD-Gruppe ventrikuläre Arrhythmien als weitere Komplikationsmöglichkeit.

### **Welche Komplikationen waren die Todesursachen?**

Die hauptsächlichsten Todesursachen bei LVAD-Patienten sind Infektionen und Sepsis, Multiorganversagen, neurologische Komplikationen (in Folge von Thromboembolien oder Blutungen) sowie LVAD-Versagen (Gerätversagen). Die Todesursachen hängen mit der zugrundeliegenden Krankheit und mit dem Zustand der Patienten vor der Implantation zusammen.

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> lag bei der Behandlungsintention BTT die Mortalität mit Ursache Infektionen zwischen 5 % und 14 %. Im gleichen HTA-Bericht<sup>27</sup> wird (unabhängig von der Indikation) berichtet, dass Blutungen bei 2 % bis 7 % der Patienten fatal waren. In der REMATCH-Studie (DT) war die führende Todesursache Sepsis (41 %), gefolgt von LVAD-Versagen (17 %) und bei 10 % Schlaganfall. Hierbei muss beachtet werden, dass Patienten in dieser Studie älter und mit mehr Komorbidität behaftet waren als in den BTT-Studien.

Als häufigste Todesursachen bei den Primärstudien zu BTT wurden genannt: Multiorganversagen (25 % bis 50 %), neurologische Komplikationen / Apoplex (10 % bis 30 %), Infektionen und Sepsis (8 % bis 26 %), Blutungen (11 % bis 15 %), Geräteversagen (13 %).

Folgende Todesursachen wurden in Primärstudien zu DT gefunden: 37 bis 42 % Sepsis, 19 % LVAD-Versagen, 7 % bis 12 % Schlaganfall bzw. zerebrovaskuläre Erkrankungen.

### **Welcher Anteil der Patienten kann durch Einsatz von LVAD nach Hause entlassen werden?**

Die Entlassungsraten lagen bei der BTT-Intention bei 14 % bis 79 % und in der DT-Intention zwischen 26 % und 85 %. Vergleiche zu ohne LVAD-behandelten Patienten sind nicht vorhanden. Die berichteten Entlassungsraten waren sehr heterogen. Hier ist anzumerken, dass eine Entlassung nicht immer Ziel der Behandlung ist. Eine Entlassung kann eher eine Folge der langen Wartezeit auf die Transplantation sein.

Im HTA-Bericht des MAS<sup>27</sup> wird berichtet, dass 41 % bis 47 % der Patienten mit linksventrikulärem Unterstützungsgerät nach Hause entlassen werden können und ihre tägliche Arbeit wieder aufnehmen, während sie auf die Transplantation warten.

In den sechs hier eingeschlossenen Primärstudien, die Entlassungsraten bei BTT-Patienten berichten, lagen diese zwischen 14 % und 79 %. Vergleiche mit Entlassungsraten bei medikamentös behandelten Patienten lagen jedoch nicht vor. Die Studie von Körfer und El-Banayosy<sup>21</sup> berichtet von einer Wiederaufnahmerate ins Krankenhaus von 50 %.

### Wie viel Prozent der Patienten können erfolgreich vom Gerät entwöhnt werden?

In zwölf Studien wurden Entwöhnungsraten berichtet. Die berichteten Raten bei Erwachsenen reichen von 1,2 %<sup>26</sup> bis 45 %<sup>11</sup>. In allen Studien bei Erwachsenen zusammen wurden insgesamt 17 % (197 / 1139) Patienten vom Gerät entwöhnt. Entwöhnungsraten bei (Klein-)Kindern und Jugendlichen wurden in drei Studien erfasst und lagen zwischen 8 %<sup>36</sup> und 40 %<sup>37</sup>.

Die Entwöhnungsraten bei Erwachsenen sind sehr heterogen. Dies kann an einer Heterogenität in den Studien bezüglich Größe, Patientenselektion, Beobachtungszeitraum oder verwendeten Geräten liegen. Die höchsten Entwöhnungsraten waren bei Patienten, die von Anfang an mit der BTR-Intention behandelt wurden (38 %<sup>21</sup> bzw. 41 %<sup>11</sup>). Die niedrigsten bei Patienten, die von Anfang an als DT therapiert wurden.

Die Entwöhnungsraten bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen sind im Großen und Ganzen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar. Alle Kinder wurden in der Intention BTT oder BTR behandelt. Der Erfolg der Entwöhnung hängt mit dem Zustand der Patienten vor der Implantation zusammen.

### Wie ist die Lebensqualität der LVAD-Patienten?

Der ANAES-Bericht<sup>15</sup> stellt die Ergebnisse zweier BTT-Studien dar, bei denen sich die Lebensqualität – gemessen mit verschiedenen Parametern – nach Implantation eines LVAD deutlich verbessert. Bei LVAD-Patienten war die Lebensqualität vergleichbar oder geringfügig schlechter als die Lebensqualität transplantierten Patienten und besser als die von Kandidaten der Warteliste, die noch nicht transplantiert waren. Implantierte Patienten traten nach der Herztransplantation früher und schneller wieder ihre Erwerbstätigkeit an. Der kanadische HTA-Bericht stellt auch eine Verbesserung der Lebensqualität bei LVAD-Patienten fest<sup>27</sup>. Eine weitere von uns eingeschlossene Studie berichtet ebenfalls eine Verbesserung der Lebensqualität nach der Implantation<sup>32</sup>. Eine Analyse von einzelnen Komponenten der Lebensqualität bzw. Zufriedenheit zeigt, dass in einigen Bereichen Verbesserungen zu beobachten sind, wohingegen in anderen Bereichen im Laufe der Zeit Verschlechterungen auftreten (z. B. in den Bereichen der sozialen Kontakte)<sup>14</sup>.

Die Lebensqualität mit LVAD als DT wurde in der REMATCH-Studie untersucht<sup>10, 28</sup> wobei eine statistisch signifikant bessere Lebensqualität der LVAD-Patienten gegenüber medikamentös behandelten Patienten gefunden wurde. Die Lebensqualität verbesserte sich im Laufe der Zeit nach der Implantation<sup>10</sup>.

### Welche psychischen, psychologischen oder sozialen Probleme treten bei LVAD-Patienten auf?

Es können zahlreiche psychologische und psychiatrische Probleme im Zusammenhang mit der Implantation von LVAD auftreten. Während der Unterstützung werden folgende psychologische Probleme von den Patienten als quälend berichtet: fehlende Kontrolle über das eigene Leben, Müdigkeit, Schwachheit, Schlafschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Unruhe, Traurigkeit, Depressionen, Konzentrationsschwierigkeiten, Hoffnungslosigkeit, sexuelle Schwierigkeiten, Spüren des klopfenden Herzens, Gedächtnisprobleme und frühzeitige Sättigung<sup>14</sup>. Psychiatrische Störungen, die auftreten können sind Delir, kurze psychotische Störungen, organisch bedingte Angststörungen, Anpassungsstörungen, wobei der Anteil von Patienten mit Störungen dieser Art bis zu 90 % betragen kann<sup>1</sup>. Die Länge der Störungen ist unterschiedlich, so treten organisch induzierte psychiatrische Störungen eher in der Anfangsphase auf und bilden sich rasch zurück. Neurokognitive Störungen, depressiv-ängstliche Syndrome persistieren über längere Zeiträume. Andere Reaktionen nehmen mit der Zeit an Intensität zu (z. B. regressive Verhaltensweisen, suizidale Impulse).

Zwar existieren keine kontrollierten Studien mit herzinsuffizienten Patienten, die ohne LVAD behandelt wurden, es wird jedoch postuliert, dass die Implantation eines Herzunterstützungssystems die Probleme auslösen bzw. verstärken kann.

Albert et al.<sup>1</sup> haben eine Strategie der depressiven Verarbeitung als die häufigste Bewältigungsform bei LVAD-Patienten identifiziert. Weitere sind die Bagatellisierung und Wunschenken, die aktive Auseinandersetzung und Verarbeitung, die Ablenkung und Selbstaufbau sowie die Religiosität und Sinnsuche.

### Welche Kosten entstehen bei der Herzunterstützung als BTT, BTR und DT?

Die Kosten der Implantation von Herzunterstützungssystemen entstehen vor allem durch die Geräte und durch die notwendige intensiv-medizinische Betreuung. Die Gerätekosten variieren je nach Hersteller. Die Kosten des selben Geräts können für verschiedene Leistungserbringer unterschiedlich



sein, denn die Preise werden mit den Herstellern verhandelt und die Verträge können unterschiedliche Bestandteile haben.

Eine ältere deutsche Studie bezifferte aus der Perspektive der Leistungserbringer die Gesamtkosten der Implantation als BTT auf ca. 130000 Euro bis zur Transplantation<sup>30</sup>. Die von uns befragten Kliniken schätzen die Kosten auf 100000 bis 150000 Euro (BTT oder DT). Die Gesamtkosten bei BTR liegen wesentlich niedriger, denn die Dauer der Unterstützung ist kürzer.

### **Wie ist die Kostennutzenrelation als BTT, BTR und DT?**

In der Literatur sind sehr hohe Kostennutzenratios ermittelt worden. Das amerikanische Modell ermittelte Mehrkosten von 629800 Euro mit LVAD als DT verglichen zur medikamentösen Therapie um einen QALY zu gewinnen; in einem sehr unwahrscheinlichen „Best Case“-Szenario würden die Mehrkosten 392000 Euro pro QALY betragen<sup>5</sup>. Das englische Modell kommt auf niedrigere Mehrkosten pro QALY (246333 Euro) für DT<sup>7</sup>.

Bei BTT sind Mehrkosten pro QALY von ca. 63000 Euro bis 82000 Euro in Kanada<sup>27</sup>, und von ca. 90000 Euro pro QALY in England berechnet worden<sup>7</sup>.

Für Deutschland wurden keine Kostennutzenmodelle identifiziert, die inkrementelle Kostennutzenratios berichten.

Die englischen Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Anwendung von LVAD nicht kosteneffektiv sei, weder als DT noch als BTT<sup>7</sup>. Im englischen NHS existiert ein Schwellenwert von ca. 45000 Euro pro QALY, um eine Technologie als kosteneffektiv zu bezeichnen. Für Deutschland ist dies nicht der Fall, denn bisher wurden keine Grenzen für Kosteneffektivität festgesetzt, so dass hier keine normative Beurteilung dieser Ergebnissen abgegeben wird. Uns erscheint die Modellierung der Kosteneffektivität mit aktuellen Kostendaten aus Deutschland notwendig.

### **Wie hoch ist der aktuelle Bedarf an VAD in Deutschland? Welche Kosten entstehen dem deutschen Gesundheitssystem?**

Die von uns befragten Kliniken teilten die Ansicht, dass der Bedarf an Herzunterstützungssystemen steigen wird. Der genaue Bedarf kann zurzeit nicht beziffert werden.

Eine genaue Berechnung der durch die Anwendung der Technologie für das deutsche Gesundheitssystem entstehenden Kosten ist aus den hier vorgelegten Ergebnissen auch nicht möglich. Geht man von 500 VAD jährlich und Gesamtkosten der Implantation von 100000 Euro bis 150000 Euro jährlich aus, würden Kosten von 50 bis 75 Mio. Euro für das Gesundheitssystem entstehen.

### **Können Herzunterstützungssysteme dauerhaft Spenderherzen ersetzen?**

Der NHS-Bericht<sup>7</sup> sieht die Zukunft der Herzunterstützung als langfristiger Einsatz als DT wegen der geringen Anzahl der zur Verfügung stehenden Spenderherzen.

Gegenwärtig liegen noch zu wenige langfristige Ergebnisse vor, um Unterstützungssysteme für herzinsuffiziente Patienten als permanente Alternative zur Herztransplantation beurteilen zu können. Diese wurden bei wenigen selektierte Patienten gesammelt. Welche Auswirkungen eine generalisiertere Anwendung der Technologie haben würde, lässt sich nicht abschätzen.

Bisher wurden unseres Wissens selten Unterstützungszeiten von mehr als drei Jahren erreicht; die uns bekannte längste Unterstützungszeit in Deutschland wurde mit einer im Universitätsklinikum Freiburg implantierten Jarvik 2000 Pumpe erreicht.

Nach Expertenaussagen würde man bei einer Verbesserung der Systeme mit Minderung der wesentlichen Komplikationen (Infektionen und Thromboembolien) eine Steigerung der Implantationszahlen bei älteren Patienten mit dem Ziel einer DT erwarten. Die REMATCH Studie zeigte, dass bei einer kontraindizierten Herztransplantation die Herzunterstützung eine Alternative zur medikamentösen Therapie darstellt. Sowohl Lebensqualität als auch Lebenserwartung verbessern sich bei den LVAD-Patienten<sup>232</sup>.

Kandidaten für Transplantation sind jünger als die bisher DT-implantierten und haben somit eine längere Lebenserwartung, wenn ein funktionsfähiges Herz vorhanden ist. Diese Patienten würden ein Unterstützungssystem benötigen, das eine Komplikationsrate vergleichbar zur Herztransplantation aufweist. Große Erwartungen werden in neue, zum Teil schon in Entwicklung befindliche Technologien gesetzt. Geräte der dritten Generation mit reibungs- und verschleißarmen Geräten sollen einen langfristigen Einsatz komplikationsärmer gestalten. Voll implantierbare Geräte, wie das Lionheart LVAS® werden von außen über einen Induktionsring aufgeladen, somit ist kein transkutanes Kabel

nötig und die Infektionsgefahr könnte reduziert werden. Die Deutsche Luft- und Raumgesellschaft arbeitet auch an einem vollimplantierbaren System, das die Limitationen der gängigen Geräte überwinden und eine längerfristige Unterstützung bei besserer Lebensqualität ermöglichen soll<sup>210</sup>, wobei 2007 Langzeittierversuche gestartet werden<sup>234</sup>.

### **Welchen Einfluss hat der Einsatz von VAD auf die Warteliste zur Herztransplantation?**

Der Einsatz von VAD hat zunächst Auswirkungen auf den Status von Patienten in der Transplantationswarteliste. Patienten die eine hohe Priorität für die Transplantation aufgrund ihres schlechten Zustands haben, verlieren zunächst diesen Status, wenn sie als BTT implantiert werden. So lange keine Komplikationen auftreten, bleiben sie dann in der Warteliste mit einer niedrigeren Priorität, somit verlängert sich die Wartezeit von unterstützten Patienten in eine Situation, die als „Bridging Without An Endpoint“ bezeichnet worden ist, und die de facto eine permanente Anwendung wie eine DT für jüngere Patienten bedeuten kann<sup>222</sup>.

Die LVAD-Unterstützung für Transplantationskandidaten aller Altersgruppen kann somit zu einer Expansion der Wartelisten führen mit einer verlängerten Unterstützungsdauer und v. a. mit einer Erhöhung der Kosten, die durch die Warteliste entstehen<sup>27</sup>.

Die Unterstützung als Überbrückung zur Transplantation kann die Dringlichkeit der Warteliste entlasten und gleichzeitig diese vergrößern.

Erfolgreiches BTR könnte eine Herztransplantation überflüssig machen und somit zu einer Entlastung der Warteliste beitragen. Angenommen in Deutschland erfolgen 500 LVAD-Implantationen im Jahr, wovon zwischen 5 % und 14 % als BTR erfolgen, und angenommen ca. 10 % der BTR-Patienten werden erfolgreich entwöhnt, ergibt das drei bis sieben potentiell vermeidbaren Herztransplantationen. DT würde zur Entlastung der Transplantationswarteliste nur beitragen können, wenn Transplantationskandidaten behandelt würden. Bisher werden jedoch nur solche Patienten als DT behandelt, die für eine Transplantation nicht geeignet sind.

## **6.7 Schlussfolgerung**

Die Unterstützung mit LVAD-Geräten ist eine invasive Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz, die vor allem mit der Intention BTT eingesetzt wird. LVAD-Unterstützung als BTT ermöglicht das Überleben bis zur Transplantation mit einer guten Lebensqualität. Die Komplikationsraten sind jedoch hoch, wobei Infektionen und neurologische Komplikationen (Blutungen, thromboembolische Ereignisse) die relevantesten sind.

Die Behandlung mit Unterstützungssystemen als Alternative zur medikamentösen Behandlung bei Patienten, die nicht Kandidaten für Transplantation sind, führt zu höheren Überlebensraten und besserer Lebensqualität.

Die Anwendung der Technologie ist kostenintensiv; für Deutschland fehlen Kosteneffektivitätsanalysen. Die Analysen aus anderen Gesundheitssystemen deuten darauf hin, dass die inkrementellen Kosten pro QALY zwischen 60000 und 100000 Euro für BTT sowie zwischen 200000 und 600000 Euro für DT liegen können.

Damit diese Technologie als ernsthafte Alternative zur Herztransplantation zu einer Reduktion des Transplantationsbedarfs beitragen kann, ist es notwendig, ihre Komplikationsraten, die auch ein wichtiger Kostenfaktor in der Behandlung sind zu vermindern.

## 7 Literaturverzeichnis

### 7.1 Verzeichnis der eingeschlossenen Literatur

1. Albert W, Bittner A, Kiebusch S, Buschtöns C, Gehringer A, Kinzel S, Hetzer R. Das Kunstherz - eine extreme psychische Belastungssituation? Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie 2002; 16(Suppl. 1): I/1110-II/119.
2. Baran DA, Gass AL, Galin ID, Zucker MJ, Arroyo LH, Goldstein DJ, Prendergast T, Lubitz S, Courtney MC, Correa R, Chan M, Spielvogel D, Lansman SL. Lack of sensitization and equivalent post-transplant outcomes with the novacor left ventricular assist device. Journal of Heart and Lung Transplantation 2005; 24(11): 1886-1890.
3. Birks EJ, Tansley PD, Yacoub MH, Bowles CT, Hipkin M, Hardy J, Banner NR, Khaghani A. Incidence and clinical management of life-threatening left ventricular assist device failure. Journal of Heart and Lung Transplantation 2004; 23(8): 964-969.
4. Blue Cross Blue Shield Association. Left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. Chicago 2002.
5. Blue Cross Blue Shield Association. Cost-effectiveness of left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. Chicago 2004.
6. Carrier M, Perrault LP, Bouchard D, Pellerin M, Racine N, White M, Pelletier G. Effect of left ventricular assist device bridging to transplantation on donor waiting time and outcomes in Canada. Canadian Journal of Cardiology 2004; 20(5): 501-504.
7. Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, Bryant J. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2005; 9(45): 1-148.
8. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. Circulation. 2005; 112 (9Suppl): I37-45.
9. Dang NC, Topkara VK, Kim BT, Mercado ML, Kay J, Naka Y. Clinical outcomes in patients with chronic congestive heart failure who undergo left ventricular assist device implantation. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2005; 130(5): 1302-1309.
10. Dembitsky WP, Tector AJ, Park S, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ronan NS, Piccione W, Jr., Holman WL, Furukawa S, Weinberg AD, Heatley G, Poirier VL, Damme L, Long JW. Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. Annals of Thoracic Surgery 2004; 78(6): 2123-2129.
11. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, Naftel DC, Kirklin JK, Taylor DO. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Third annual report - 2005. Journal of Heart and Lung Transplantation 2005; 24(9): 1182-1187.
12. Development, Evaluation Committee. Left ventricular assist devices (LVADs) for end stage heart failure. Southampton 1999.
13. Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, Gregoric ID. Clinical experience with an implantable, intracardiac, continuous flow circulatory support device: Physiologic implications and their relationship to patient selection. Annals of Thoracic Surgery 2004; 77(1): 133-142.
14. Grady KL, Meyer PM, Dressler D, Mattea A, Chillcott S, Loo A, White-Williams C, Todd B, Ormaza S, Kaan A, Costanzo MR, Piccione W. Longitudinal change in quality of life and impact on survival after left ventricular assist device implantation. Annals of Thoracic Surgery 2004; 77(4): 1321-1327.
15. Haute Autorite de Sante/French National Authority for Health. Evaluation of ventricular assist as a bridge to heart transplant or as destination therapy. Paris 2001.

16. Hetzer R, Weng Y, Potapov EV, Pasic M, Drews T, Jurmann M, Hennig E, Müller J. First experiences with a novel magnetically suspended axial flow left ventricular assist device. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2004; 25(6): 964-970.
17. Holman WL, Park SJ, Long JW, Weinberg A, Gupta L, Tierney AR, Adamson RM, Watson JD, Raines EP, Couper GS, Pagani FD, Burton NA, Miller LW, Naka Y. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004; 23(12): 1359-1365.
18. Jurmann MJ, Weng Y, Drews T, Pasic M, Hennig E, Hetzer R. Permanent mechanical circulatory support in patients of advanced age. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2004; 25(4): 610-618.
19. Kalya AV, Tector AJ, Crouch JD, Downey FX, McDonald ML, Anderson AJ, Bartoszewski CJ, Hosenpud JD. Comparison of Novacor and HeartMate Vented Electric left ventricular assist devices in a single institution. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24(11): 1973-1975.
20. Kolbye A, Sander Jensen KM, Aldershvile J, Hansen PB, Kjersem AM, Nielsen KS, Olsen PS, Rasmussen B, Vogelsang G. Økonomiske betragninger ved implementering af det mekaniske hjerte, "HeartMate". *Ugeskrift for Læger* 2000; 162(26): 3722-3725.
21. Körfer R, El-Banayosi A. Mechanische Kreislaufunterstützung - 15 Jahre Erfahrung im Herzzentrum Nordrhein-Westfalen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2004; 129(15): 800-804.
22. Lazar RM, Shapiro PA, Jaski BE, Parides MK, Bourge RC, Watson JT, Damme L, Dembitsky W, Hosenpud JD, Gupta L, Tierney A, Kraus T, Naka Y. Neurological events during long-term mechanical circulatory support for heart failure: The Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) experience. *Circulation* 2004; 109(20): 2423-2427.
23. Liden H, Wierup P, Westerberg M, Nilsson F, Wiklund L. Bridge to heart transplantation with the HeartMate device in Gothenburg, Sweden. *Transplantation Proceedings* 2005; 37(8): 3321-3322.
24. Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver M, Milano C, Rogers J, Delgado R, Frazier OH. Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: improved outcomes since the REMATCH study. *Congestive Heart Failure* 2005; 11(3): 133-138.
25. Morgan JA, Park Y, Oz MC, Naka Y. Device related infections while on left ventricular assist device support do not adversely impact bridging to transplant or posttransplant survival. *ASAIO Journal* 2003; 49(6): 748-750.
26. Morgan JA, John R, Rao V, Weinberg AD, Lee BJ, Mazzeo PA, Flannery MR, Chen JM, Oz MC, Naka Y. Bridging to transplant with the HeartMate left ventricular assist device: The Columbia Presbyterian 12-year experience. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2004; 127(5): 1309-1316.
27. Ontario Ministry of Health, Long-Term C. Left ventricular assist devices. Toronto 2004.
28. Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, Rose E, Holman W, Furukawa S, Frazier OH, Dembitsky W. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 129(1): 9-17.
29. Reinhartz O, Hill JD, Al-Khaldi A, Pelletier MP, Robbins RC, Farrar DJ. Thoratec ventricular assist devices in pediatric patients: Update on clinical results. *ASAIO Journal* 2005; 51(5): 501-503.
30. Schiller Wolfgang. Kosten-Nutzen-Untersuchung der Therapie mit dem tragbaren Novacor-Linksherzunterstützungssystem. Ludwig Maximilian Universität München, Diss. 2000.
31. Schmid C, Tjan TDT, Etz C, Schmidt C, Wenzelburger F, Wilhelm M, Rothenburger M, Drees G, Scheld HH. First clinical experience with the incor left ventricular assist device. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24(9): 1188-1194.

32. Siegenthaler MP, Westaby S, Frazier OH, Martin J, Banning A, Robson D, Pepper J, Poole-Wilson P, Beyersdorf F. Advanced heart failure: feasibility study of long-term continuous axial flow pump support. *European Heart Journal* 2005; 26(10): 1031-1038.
33. Simon D, Fischer S, Grossman A, Downer C, Hota B, Heroux A, Trenholme G. Left ventricular assist device-related infection: Treatment and outcome. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40(8): 1108-1115.
34. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Gorcsan J, Winowich S, McNamara DM. Myocardial recovery using ventricular assist devices: Prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Circulation* 2005; 112(9 Suppl.): I32-I36.
35. Skrabal CA, Koerner MM, Roberts RR, Akgul A, Torre-Amione G, Thompson LO, Noon GP, DeBakey ME, Loebe M. LVAD coordinator effects on outcomes in patients undergoing LVAD implantation: The Methodist DeBakey Heart Center experience. *Zeitschrift fuer Herz-, Thorax- und Gefaesschirurgie* 2004; 18(1): 52-56.
36. Stiller B, Weng Y, Hübler M, exi-Meskishvili V, Lehmkuhl H, Potapov E, Hennig E, Redlin M, Merkle F, Lemmer J, Nagdyman N, Lange PE, Hetzer R. Entwöhnung nach Herzunterstützung mit pneumatisch pulsatilem assist device (Berlin Heart) im Kindesalter. *Zeitschrift fur Herz-, Thorax- und Gefasschirurgie* 2004; 18(4): 168-175.
37. Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J, Nagdyman N, Redlin M, Lange PE, Hetzer R. Pneumatic pulsatile ventricular assist devices in children under 1 year of age. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2005; 28(2): 234-239.
38. Topkara VK, Dang NC, Martens TP, Cheema FH, Liu JF, Argenziano M, Naka Y. Bridging to transplantation with left ventricular assist devices: Outcomes in patients aged 60 years and older. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 130(3): 881-882.
39. Vitali E, Lanfranconi M, Bruschi G, Ribera E, Garatti A, Colombo T, Russo CF. Mechanical circulatory support in severe heart failure: Single-center experience. *Transplantation Proceedings* 2004; 36(3): 620-622.
40. Weitkemper HH, El-Banayosy A, Arusoglu L, Sarnowski P, Korfer R. Mechanical circulatory support: reality and dreams experience of a single center. *Journal of Extra-Corporeal Technology* 2004; 36(2): 169-173.

## 7.2 Verzeichnis der ausgeschlossenen Literatur

41. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe sobre los dispositivos de asistencia ventricular como puente al trasplante cardiaco. Madrid 1997.
42. Alsoufi B, Shen I, Karamlou T, Giacomuzzi C, Burch G, Silberbach M, Ungerleider R. Extracorporeal life support in neonates, infants, and children after repair of congenital heart disease: Modern era results in a single institution. *Annals of Thoracic Surgery* 2005; 80(1): 15-21.
43. Arabia FA, Smith RG, Rose DS, Arzouman DA, Sethi GK, Copeland JG. Success rates of long-term circulatory assist devices used currently for bridge to heart transplantation. *ASAIO Journal* 1996; 42(5): M542-M546.
44. Arabia FA, Tsau PH, Smith RG, Nolan PE, Paramesh V, Bose RK, Woolley DS, Sethi GK, Rhenman BE, Copeland JG. Pediatric bridge to heart transplantation: application of the Berlin Heart, Medos and Thoratec ventricular assist devices. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006; 25(1): 16-21.
45. Aragon J, Lee MS, Kar S, Makkar RR. Percutaneous left ventricular assist device: "TandemHeart" for high-risk coronary intervention. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2005; 65(3): 346-352.

46. AVALIA. Dispositivos de asistencia ventricular (DAV) como puente al trasplante cardiaco en niños, pacientes con cardiopatías autoinmunes, postparto y periparto. Santiago de Compostela 2001.
47. Bank AJ, Mir SH, Nguyen DQ, Bolman RM, III, Shumway SJ, Miller LW, Kaiser DR, Ormaza SM, Park SJ. Effects of left ventricular assist devices on outcomes in patients undergoing heart transplantation. *Annals of Thoracic Surgery* 2000; 69(5): 1369-1374.
48. Bergh CH, Swedberg K. Det sviktande hjärtat får hjälp av en mekanisk pump. Längre överlevnad och bättre livskvalitet i den första randomiserade studien. *Läkartidningen* 2002; 99(22): 2486-2488.
49. Beyersdorf F. Economics of ventricular assist devices: European view. *Annals of Thoracic Surgery* 2001; 71(3 Suppl): S192-S194.
50. Bonaros N, Mueller MR, Salat A, Schima H, Roethy W, Rocher AA, Wolner E, Wieselthaler GM. Extensive coagulation monitoring in patients after implantation of the MicroMed DeBakey continuous flow axial pump. *ASAIO Journal* 2004; 50(N5): 424-431.
51. Bond AE, Nelson K, Germany CL, Smart AN. The left ventricular assist device. *The American Journal of Nursing* 2003; 103(1): 32-40.
52. Bramstedt KA, Nash PJ. When death is the outcome of informed refusal: Dilemma of rejecting ventricular assist device therapy. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24(2): 229-230.
53. Butler J, Howser R, Portner PM, Pierson RN, III. Body mass index and outcomes after left ventricular assist device placement. *Annals of Thoracic Surgery* 2005; 79(1): 66-73.
54. Butler J, Howser R, Portner PM, Pierson III RN. Diabetes and outcomes after left ventricular assist device placement. *Journal of Cardiac Failure* 2005; 11(7): 510-515.
55. Chen L, Delgado RM, Maybaum S, Kormos RL, Massey HT, Farrar DF. A new therapeutic option for women in advanced heart failure: Results of the HeartMate II continuous flow left ventricular assist device clinical pilot study. *Journal of Cardiac Failure* 2005; 11(6): S137.
56. Cohen G, Permut L. Decision making for mechanical cardiac assist in pediatric cardiac surgery. *Pediatric Cardiac Surgery Annual* 2005; 8(1): 41-50.
57. Coletta A, Thackray S, Nikitin N, Cleland JGF. Clinical trials update: Highlights of the scientific sessions of the American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI 2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1 & 2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial and HARDBALL. *European Journal of Heart Failure* 2002; 4(3): 381-388.
58. Collard E, Van Dyck MJ, Jacquet LM. Ventricular assist devices. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2003; 16(1): 33-43.
59. Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris 2004. 2004.
60. Conseil de Evaluation des Technologies de la Santé. Implantable ventricular assistance devices: should they be used in Quebec? Montreal 2000.
61. Copeland JG. Multicenter bridge to transplantation with the HeartMate assist device: evaluation from another perspective. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003; 125(2): 228-230.
62. Copeland JG, Arabia FA, Tsau PH, Nolan PE, McClellan D, Smith RG, Slepian MJ. Total artificial hearts: bridge to transplantation. *Cardiology Clinics* 2003; 21(1): 101-113.
63. Coskun O, Parsa A, Weitkemper H, Blanz U, Coskun T, Sandica E, Tenderich G, El-Banayosy A, Minami K, Körfer R. Heart transplantation in children after mechanical circulatory support: Comparison of heart transplantation with ventricular assist devices and elective heart transplantation. *ASAIO Journal* 2005; 51(5): 495-497.

64. Couper GS, Dekkers RJ, Adams DH. The logistics and cost-effectiveness of circulatory support: advantages of the ABIOMED BVS 5000. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 68(2): 646-649.
65. Damme L, Heatley J, Radovancevic B. Clinical results with the HeartMate LVAD: Worldwide registry update. *Journal of Congestive Heart Failure and Circulatory Support* 2001; 2(1): 5-7.
66. Dang NC, Topkara VK, Leacche M, John R, Byrne JG, Naka Y. Left ventricular assist device implantation following acute anterior wall myocardial infarction and cardiogenic shock: A two-center study. *Circulation* 2004; 110(17, Suppl. S): 630-631.
67. Dang NC, Topkara VK, Mercado M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, Oz MC, Naka Y. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006; 25(1): 1-6.
68. DeBakey ME, Teitel ER. Use of the MicroMed DeBakey VAD for the treatment of end-stage heart failure. *Expert Review in Medical Devices* 2005; 2(2): 137-140.
69. Deiwick M, Hoffmeier A, Tjan TD, Krasemann T, Schmid C, Scheld HH. Heart failure in children - mechanical assistance. *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005; 53 Suppl 2: S135-S140.
70. Delgado R, Bergheim M. HeartMate II left ventricular assist device: a new device for advanced heart failure. *Expert Review in Medical Devices* 2005; 2(5): 529-532.
71. Deng MC, Tjan TD, Asfour B, Scheld HH. Left ventricular assist devices--reasons to be enthusiastic. *European Journal of Heart Failure* 1999; 1(3): 289-291.
72. Drakos SG, Long JW, Stringham JC, Gilbert EM, Moore SA, Horne BD, Campbell BA, Nelson KE, Renlund DG. Effect of mechanical circulatory support on outcomes after heart transplantation in the modern era. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004; 23(2S): S148.
73. Drews TN, Loebe M, Jurmann MJ, Weng Y, Wendelmuth C, Hetzer R. Outpatients on mechanical circulatory support. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; 75(3): 780-785.
74. Droste S. [Systematic literature search to make HTA (health technology assessment) reports]. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*. 2001; 95(8): 549-553.
75. El-Banayosy A, Posival H, Minami K, Arusoglu L, Kizner L, Breyman T, Seifert D, Koerner MM, Kortke H, Fey O, Korder R. Mechanical circulatory support: Lessons from a single centre. *Perfusion* 1996; 11(2): 93-102.
76. El-Banayosy A, Korfer R. Long-term implantable left ventricular assist devices: out-of-hospital program. *Cardiology Clinics* 2003; 21(1): 57-65.
77. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Tenderich G, Pae Jr WE, Körfer R. Preliminary experience with the LionHeart left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; 75(5): 1469-1475.
78. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Sarnowski P, Coughlin D, Koerfer R. Out-of-hospital treatment in more than 100 mechanical circulatory support patients - Report from a single center. *Journal of Cardiac Failure* 2004; 10(4): S64.
79. Entwistle JW, III, Bolno PB, Holmes E, Samuels LE. Improved survival with ventricular assist device support in cardiogenic shock after myocardial infarction. *Heart Surgery Forum* 2003; 6(5): 316-319.
80. Entwistle JW, III. Long-term mechanical ventricular assistance toward myocardial recovery. *Cardiology Clinics* 2003; 21(1): 75-82.
81. Evans RW. Economic impact of mechanical cardiac assistance. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2000; 43(1): 81-94.
82. Evans RW. Costs and insurance coverage associated with permanent mechanical cardiac assist/replacement devices in the United States. *Journal of Cardiac Surgery* 2001; 16(4): 280-293.

83. Farrar DJ. The thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Seminars in Thoracic Cardiovascular Surgery* 2000; 12(3): 243-50.
84. Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, Gregoric ID. Use of the Jarvik 2000 left ventricular assist system as a bridge to heart transplantation or as destination therapy for patients with chronic heart failure. *Annals of Surgery*. 2003; 237(5): 631-636.
85. Frazier OH. Multicenter bridge to transplantation with the HeartMate assist device: evaluation from another perspective. A rebuttal. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003; 125(2): 440-441.
86. Gajarski RJ, Mosca RS, Ohye RG, Bove EL, Crowley DC, Custer JR, Moler FW, Valentini A, Kulik TJ. Use of extracorporeal life support as a bridge to pediatric cardiac transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2003; 22(1): 28-34.
87. Goldman AP, Cassidy J, de LM, Haynes S, Brown K, Whitmore P, Cohen G, Tsang V, Elliott M, Davison A, Hamilton L, Bolton D, Wray J, Hasan A, Radley-Smith R, Macrae D, Smith J. The waiting game: bridging to paediatric heart transplantation. *Lancet* 2003; 362(9400): 1967-1970.
88. Goldstein DJ, Zucker M, Arroyo L, Baran D, McCarthy PM, Loebe M, Noon GP. Safety and feasibility trial of the MicroMed DeBakey ventricular assist device as a bridge to transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(6): 962-963.
89. Gorcsan J, III, Severyn D, Murali S, Kormos RL. Non-invasive assessment of myocardial recovery on chronic left ventricular assist device: results associated with successful device removal. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2003; 22(12): 1304-1313.
90. Grady KL, Meyer PM, Dressler D, White-Williams C, Kaan A, Mattea A, Ormaza S, Chillcott S, Loo A, Todd B, Costanzo MR, Piccione W. Change in quality of life from after left ventricular assist device implantation to after heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2003; 22(11): 1254-1267.
91. Grady KL, Meyer PM, Mattea A, Dressler D, Ormaza S, White-Williams C, Chillcott S, Kaan A, Loo A, Todd B, Klemme A, Piccione W, Costanzo MR. Change in quality of life from before to after discharge following left ventricular assist device implantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2003; 22(3): 322-333.
92. Granfeldt H, Koul B, Wiklund L, Peterzen B, Lonn U, Babic A, Ahn HC. Risk factor analysis of Swedish Left Ventricular Assist Device (LVAD) patients. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; 76(6): 1993-1998.
93. Hetzer R, Potapov EV, Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J, Alexi-Meskishvili V, Redlin M, Merkle F, Kaufmann F, Hennig E. Höhere Überlebensraten nach mechanischer Kreislaufunterstützung mittels eines pneumatischen pulsatilen Unterstützungssystem bei Säuglingen und Kindern. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 2005; 19(5): 193-201.
94. Höfer D, Pözl G, Kilo J, Bernecker O, Margreiter J, Hörmann C, Margreiter R, Laufer G, Antretter H. "Bridge to bridge to transplantation or recovery"- Erfolgreiche Behandlung von Patienten im thalpierefraktärem Kardiogenem Schock. *Transplantationsmedizin: Organ der Deutschen Transplantationsgesellschaft* 2004; 16(3): 194-201.
95. Holman WL, Park SJ, Long JW, Weinberg A, Gupta L, Tierney AR, Adamson RM, Watson JD, Raines EP, Couper GS, Pagani FD, Burton NA, Miller LW, Naka Y. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004; 23(12): 1359-1365.
96. Holmes EC. Outpatient management of long-term assist devices. *Cardiology Clinics* 2003; 21(1): 93-99.
97. Horton SC, Khodaverdian R, Chatelain P, McIntosh ML, Horne BD, Muhlestein JB, Long JW. Left ventricular assist device malfunction: an approach to diagnosis by echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(9): 1435-1440.



98. Imasaka K-I, Masuda M, Oishi T, Shimizu I, Iwai T, Kajihara T, Tomita Y, Morita S, Shiraishi K, Yasui H. Mechanical Cardiac Support System for Patients with Postcardiotomy Cardiogenic Shock: Analysis of Risk Factors for Survival. *Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2004; 52(4): 163-168.
99. Institute for Clinical Systems Improvement. Left ventricular assist devices as permanent implants. Bloomington 2002.
100. Jaski BE, Lingle RJ, Reardon LC, Dembitsky WP. Left ventricular assist device as a bridge to patient and myocardial recovery. *Progress in cardiovascular diseases* 2000; 43(1): 5-18.
101. Jouveshomme S, Baffert S, Fay A-F. Artificial heart (systematic review, expert panel). Paris 1998.
102. Kasirajan V, McCarthy PM, Hoercher KJ, Starling RC, Young JB, Banbury MK, Smedira NG. Clinical experience with long-term use of implantable left ventricular assist devices: indications, implantation, and outcomes. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000; 12(3): 229-237.
103. Kherani AR, Oz MC. Ventricular assistance to bridge to transplantation. *Surgical Clinics of North America* 2004; 84(1): 75-89.
104. Klotz S, Deng MC, Stypmann J, Roetker J, Wilhelm MJ, Hammel D, Scheld HH, Schmid C. Left ventricular pressure and volume unloading during pulsatile versus nonpulsatile left ventricular assist device support. *Annals of Thoracic Surgery* 2004; 77(1): 143-149.
105. Koul B, Solem JO, Steen S, Casimir-Ahn H, Granfeldt H, Lönn UJ. HeartMate left ventricular assist device as bridge to heart transplantation. *Annals of Thoracic Surgery* 1998; 65(6): 1625-1630.
106. Liang H, Lin H, Weng Y, Dandel M, Hetzer R. Prediction of cardiac function after weaning from ventricular assist devices. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 130(6): 1555-1560.
107. Loebe M, Koerner MM, Lafuente JA, Noon GP. Patient selection for assist devices: bridge to transplant. *Current Opinion in Cardiology* 2003; 18(2): 141-146.
108. Loisanche D. Cardiac assist devices: Present status and future opportunities. *Expert Review in Medical Devices* 2004; 1(1): 43-48.
109. Macris MP. Permanent mechanical replacement of the left ventricle. *Cardiology Clinics* 1995; 13(1): 111-120.
110. Mancini D, Oz M, Beniaminovitz A. Current experience with left ventricular assist devices in patients with congestive heart failure. *Current Cardiology Reports* 1999; 1(1): 33-37.
111. Mancini D, Burkhoﬀ D. Mechanical device-based methods of managing and treating heart failure. *Circulation* 2005; 112(3): 438-448.
112. Mason VF, Konicki AJ. Left ventricular assist devices as destination therapy. *AACN Clinical Issues* 2003; 14(4): 488-497.
113. Matsuda H, Matsumiya G. Current status of left ventricular assist devices: the role in bridge to heart transplantation and future perspectives. *Journal of Artificial Organs* 2003; 6(3): 157-161.
114. McCarthy PM. HeartMate implantable left ventricular assist device: bridge to transplantation and future applications. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59(2 Suppl): S46-S51.
115. McCarthy PM, Hoercher K. Clinically available intracorporeal left ventricular assist devices. *Progress in cardiovascular diseases* 2000; 43(1): 37-46.
116. McGregor M. Implantable ventricular assist devices: is it time to introduce them in Canada? *Canadian Journal of Cardiology*. 2000; 16(5): 629-640.
117. Mehra MR. Ventricular assist devices: destination therapy or just another stop on the road? *Current Heart Failure Reports* 2004; 1(1): 36-40.

118. Mehta SM, Aufiero TX, Pae WE, Jr., Miller CA, Pierce WS. Mechanical ventricular assistance: an economical and effective means of treating end-stage heart disease. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 60(2): 284-290.
119. Mihaylov D, Verkerke GJ, Rakhorst G. Mechanical circulatory support systems--a review. *Technology and Health Care* 2000; 8(5): 251-266.
120. Miller K, Myers TJ, Robertson K, Shah N, Delgado RM, III, Gregoric ID. Quality of life in bridge-to-transplant patients with chronic heart failure after implantation of an axial flow ventricular assist device. *Congestive Heart Failure* 2004; 10(5): 226-229.
121. Minami K, Arusoglu L, El-Banayosy A, Sezai A, Boethig D, Morshuis M, Fey O, Sanowski P, Körfer R. Bridging to heart transplantation using paracorporeal and implantable ventricular assist devices. *Journal of Congestive Heart Failure and Circulatory Support* 2000; 1(4): 179-184.
122. Minami K, Knyphausen E, Suzuki R, Blanz U, Arusoglu L, Morshuis M, El-Banayosy A, Korfer R. Mechanical ventricular circulatory support in children; Bad Oeynhausen experience. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005; 11(5): 307-312.
123. Moldovan H, Bubenek S, Vasilescu A, Iliuta L, Macarie C, Gherghiceanu DP. Long-term mechanical circulatory support: Will it soon become an alternative to heart transplantation? *Annals of Fundeni Hospital* 2004; 9(1-2): 43-49.
124. Morales DL, Argenziano M, Oz MC. Outpatient left ventricular assist device support: a safe and economical therapeutic option for heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2000; 43(1): 55-66.
125. Morales DL, Catanese KA, Helman DN, Williams MR, Weinberg A, Goldstein DJ, Rose EA, Oz MC. Six-year experience of caring for forty-four patients with a left ventricular assist device at home: safe, economical, necessary. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000; 119(2): 251-259.
126. Morgan JA, Park Y, Kherani AR, Vigilance DW, Cheema FH, Oz MC, Naka Y. Does bridging to transplantation with a left ventricular assist device adversely affect posttransplantation survival? A comparative analysis of mechanical versus inotropic support. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003; 126(4): 1188-1190.
127. Morgan JA, Mazzeo PA, Flannery MR, Oz MC, Naka Y. Effects of changes in UNOS policy regarding left ventricular assist devices. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004; 23(5): 620-622.
128. Morgan JA, Stewart AS, Lee BJ, Oz MC, Naka Y. Role of the Abiomed BVS 5000 device for short-term support and bridge to transplantation. *ASAIO Journal* 2004; 50(4): 360-363.
129. Morgan JA, John R, Lee BJ, Jordan DA, Oz MC, Naka Y. Preoperative screening scale predicts prolonged ICU stay after implantation of left ventricular assist devices. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004; 23(2S): S84-S85.
130. Morgan JA, Oz MC. Cost-effectiveness of left ventricular assist devices. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2003; 3(4): 427-432.
131. Morris RJ, Pochettino A, O'Hara M, Gardner TJ, Acker MA. Emergent mechanical support in the community: improvement with early transplant center referral. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24(6): 764-768.
132. Moskowitz AJ, Rose EA, Gelijns AC. The cost of long-term LVAD implantation. *Annals of Thoracic Surgery* 2001; 71(3 Suppl): S195-S198.
133. Mussivand T, Kung RT, McCarthy PM, Poirier VL, Arabia FA, Portner P, Affeld K. Cost effectiveness of artificial organ technologies versus conventional therapy. *ASAIO Journal* 1997; 43(3): 230-236.
134. Müller J, Wallukat G, Weng YG, Dandel M, Spiegelsberger S, Semrau S, Brandes K, Bieda H, Hummel M, Loebe M, Meyer R, Hetzer R. Temporäre mechanische Linksherzentlastung. Erholung der Herzfunktion bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie im Endstadium. *Herz* 1997; 22(5): 227-236.

135. Myers TJ, Robertson K, Pool T, Shah N, Gregoric I, Frazier OH. Continuous flow pumps and total artificial hearts: management issues. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; 75 (6 Suppl): S79-S85.
136. Navia JL, McCarthy PM, Hoercher KJ, Kumpati GS, Secic M, Banbury MK, Smedira NG. A decade of implantable left ventricular assist devices at a single center: A review of the past and a look into the future. *Circulation* 2001; 104(17 Supplement): II.
137. Neme H, Smedira NG. Mechanical treatment of heart failure: the growing role of LVADs and artificial hearts. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003; 70(3): 223-6, 229.
138. Noon GP, Morley D, Irwin S, Abdelsayed S, Benkowski R, Lynch BE. Turbine blood pumps. *Advances in Cardiac Surgery* 2001; 13: 169-191.
139. O'Malley CM, Frumento RJ, Mets B, Naka Y, nett-Guerrero E. Abnormal gastric tonometric variables and vasoconstrictor use after left ventricular assist device insertion. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; 75(6): 1886-1891.
140. Omoto R, Kyo S, Nishimura M, Matsuda H, Matsumiya G, Kitamura S, Nakatani T, Takamoto S, Ono M, Tabayashi K, Yozu R. Japanese multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system. *Journal of Artificial Organs* 2005; 8(1): 34-40.
141. Oregon Health Resources Commission. Medical technology assessment and health resources plan for ventricular assist device. Oregon 1998.
142. Oz MC, Levin HR, Rose EA. Long term, implantable ventricular assist devices: what are they and who needs them? *Comprehensive Therapy* 1995; 21(7): 351-354.
143. Oz MC, Gelijns AC, Miller L, Wang C, Nickens P, Arons R, Aaronson K, Richenbacher W, van MC, Nelson K, Weinberg A, Watson J, Rose EA, Moskowitz AJ. Left ventricular assist devices as permanent heart failure therapy: the price of progress. *Annals of Surgery* 2003; 238(4): 577-583.
144. Pae WE, Boehmer JP, Koerfer R, El-Banayosy A, Hetzer R, Vigano M, Pavie A. Predictors of survival with a totally implantable left ventricular assist system (LVAS): The European LionHeart clinical utility baseline Study (CUBS). *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004; 23(2S): S109.
145. Pakarinen S, Lommi J. Koneelliset apuvälineet sydämen vaikean vajaatoiminnan hoidossa. *Duodecim lääketieteellinen aikakauskirja* 2005; 121(11): 1217-1224.
146. Pamboukian SV, Costanzo MR, Dunlap S, Rayburn B, Westfall AO, You ZY, Hung E, McLeod M, Heroux A. Relationship between bridging with ventricular assist device on rejection after heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24(3): 310-315.
147. Patel SM, Throckmorton AL, Untaroiu A, Allaire PE, Wood HG, Olsen DB. The status of failure and reliability testing of artificial blood pumps. *ASAIO Journal* 2005; 51(4): 440-451.
148. Piccione W, Jr. Mechanical circulatory assistance: changing indications and options. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1997; 16(6): S25-S28.
149. Piccione W, Jr. Left ventricular assist device implantation: short and long-term surgical complications. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2000; 19(8 Suppl): S89-S94.
150. Potapov EV, Koster A, Loebe M, Hennig E, Fischer T, Sodian R, Hetzer R. The MicroMed DeBakey VAD - Part I: The Pump and the Blood Flow. *Journal of Extra-Corporeal Technology* 2003; 35(4): 274-283.
151. Potapov EV, Weng Y, Pasic M, Drews T, Jurmann M, Hennig E, Mueller J, Hetzer R. First clinical experiences with a novel magnetically suspended axial flow left ventricular assist device. *Circulation* 2004; 110(17, Suppl. S): 632.
152. Radovancevic B, Bracey AW, Riggs SA, Radovancevic R, Frazier OH. Left ventricular assist devices and bleeding diatheses: Hematologic and medical issues. *Journal of Congestive Heart Failure and Circulatory Support* 2001; 2(1): 13-17.

153. Radovancevic B, Vrtovec B, Frazier OH. Left ventricular assist devices: an alternative to medical therapy for end-stage heart failure. *Current Opinion in Cardiology* 2003; 18(3): 210-214.
154. Radovancevic B, Vrtovec B, Radovancevic R, Gregoric I. Mechanical circulatory support for advanced heart failure. *European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca* 2004; 36(4): 213-216.
155. Radovancevic B, Golino A, Vrtovec B, Thomas CD, Radovancevic R, Odegaard P, Van Rossem CC, Gaemers SJM, Vaughn WK, Smart FW, Frazier OH. Is bridging to transplantation with a left ventricular assist device a risk factor for transplant coronary artery disease? *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24(6): 703-707.
156. Raman J, Jeevanadam V. Destination therapy with ventricular assist devices. *Cardiology* 2004; 101(1-3): 104-110.
157. Rao V, Naka Y, Catanese KA, Flannery MA, Oz MC. Economic costs associated with implantable left ventricular assist device therapy. *Journal of Congestive Heart Failure and Circulatory Support* 2001; 2(1): 31-34.
158. Rao V, Oz MC, Flannery MA, Idrissi KA, Argenziano M, Edwards NM, Naka Y. Changing trends in mechanical circulatory assistance. *Journal of Cardiac Surgery* 2004; 19(4): 361-366.
159. Reedy JE. Clinical problem solving: Multidisciplinary case review. *Annals of Thoracic Surgery* 1996; 61(1): 476-477.
160. Reinhartz O, Stiller B, Eilers R, Farrar DJ. Current clinical status of pulsatile pediatric circulatory support. *ASAIO Journal* 2002; 48(5): 455-459.
161. Reinhartz O, Copeland JG, Farrar DJ. Thoratec ventricular assist devices in children with less than 1.3 m<sup>2</sup> of body surface area. *ASAIO Journal* 2003; 49(6): 727-730.
162. Reinlib L, Abraham W. Recovery from heart failure with circulatory assist: a working group of the National, Heart, Lung, and Blood Institute. *Journal of Cardiac Failure* 2003; 9(6): 459-463.
163. Reiss N, El-Banayosy A, Arusoglu L, Kleikamp G, Minami K, Körfer R. Recovery of organ dysfunction during bridging to heart transplantation in children and adolescents. *International Journal of Artificial Organs* 2003; 26(5): 395-400.
164. Reiß N, El-Banayosy A, Breymann T, Blanz U, Meyer H, Minami K, Körfer R. Überbrückung bis zur Herztransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit 2 pneumatisch betriebenen Unterstützungssystemen. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 2003; 151(11): 1188-1193.
165. Richartz BM, Radovancevic B, Figulla HR. Linksherzunterstützungssystem oder Herztransplantation? Neue Strategien in der Behandlung der Terminalen Herzinsuffizienz. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 1998; 123(37): 1081-1087.
166. Richenbacher WE, Seemuth SC. Hospital discharge for the ventricular assist device patient: Historical perspective and description of a successful program. *ASAIO Journal* 2001; 47(6): 590-595.
167. Richenbacher WE, Naka Y, Raines EP, Frazier OH, Couper GS, Pagani FD, Damme L, VanMeter CH, Magovern GJ, Jr., Gupta L, Seemuth SC, Weinberg AD, Long JW. Surgical management of patients in the REMATCH trial. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; 75 6 Suppl): S86-S92.
168. Roeder N, Polonius MJ, Jeibmann M, Knecht P, Otto K, Schiller W, Hetzer R, Krian A, Leitz K, Reichart B, Scheld HH. Kalkulation und kritische Bewertung - herzchirurgische Behandlungskosten. *Das Krankenhaus* 1999; 1999(9): 575-582.
169. Rose EA, Argenziano M. Bridging to cardiac transplantation: a clinical laboratory for the development of mechanical alternatives to transplantation. *Transplantation Proceedings* 1999; 31(1-2): 120-122.

170. Rychlik R, Rulhoff H. Socioeconomic relevance of selected treatment strategies in patients with chronic heart failure. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2005; 5(3): 277-286.
171. Salzberg S, Lachat M, Zund G, Oechslin E, Schmid ER, DeBakey M, Turina M. Left ventricular assist device as bridge to heart transplantation--lessons learned with the MicroMed DeBakey axial blood flow pump. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2003; 24(1): 113-118.
172. Samuels LE, Holmes EC, Petrucci R. Psychosocial and sexual concerns of patients with implantable left ventricular assist devices: A pilot study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2004; 127(5): 1432-1435.
173. Savage L. Quality of life among patients with a left ventricular assist device: what is new? *AACN Clinical Issues* 2003; 14(1): 64-72.
174. Scherr K, Jensen L, Koshal A. Characteristics and outcomes of patients bridged to cardiac transplantation on centrifugal ventricular assist devices: a case series of the early experience of one Canadian transplant centre. *European journal of Cardiovascular Nursing* 2004; 3(2): 173-181.
175. Schmid C, Welp H, Klotz S, Baba HA, Wilhelm MJ, Scheld HH. Outcome of patients surviving to heart transplantation after being mechanically bridged for more than 100 days. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2003; 22(9): 1054-1058.
176. Schmid C, Etz C, Welp H, Rothenburger M, Reinecke H, Schäfers M, Schmidt C, Scheld HH. Clinical situations demanding weaning from long-term ventricular assist devices. *European Journal of Cardio-thoracic* 2004; 26(4): 730-735.
177. Seemuth SC, Richenbacher WE. Education of the ventricular assist device patient's community services. *ASAIO Journal* 2001; 47(6): 596-601.
178. Sezai Y. Mechanical cardiac assistance. *Annals of thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998; 4(4): 178-187.
179. Siegenthaler MP, Martin J, Pernice K, Doenst T, Sorg S, Trummer G, Friesewinkel O, Beyersdorf F. The Jarvik 2000 is associated with less infections than the HeartMate left ventricular assist device. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2003; 23(5): 748-754.
180. Sivaratnam K, Duggan JM. Left ventricular assist device infections: three case reports and a review of the literature. *ASAIO Journal* 2002; 48(1): 2-7.
181. Skolnick AA. Using ventricular assist devices as long-term therapy for heart failure. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279(19): 1509-1510.
182. Slater JP, Rose EA, Levin HR, Frazier OH, Roberts JK, Weinberg AD, Oz MC. Low thromboembolic risk without anticoagulation using advanced-design left ventricular assist devices. *Annals of Thoracic Surgery* 1996; 62(5): 1321-1327.
183. Smart FW, Palanichamy N. Left ventricular assist device therapy for end-stage congestive heart failure: from REMATCH to the future. *Congestive Heart Failure* 2005; 11(4): 188-191.
184. Snyder A, Pae W, Boehmer J, Rosenberg G, Weiss W, Pierce W, Thompson J, Lewis J, Frank D, Zintak H, Scholl S, Körfer R, El-Banayosy A, Arusoglu L, Fey O, Morshuis M. First clinical trials of a totally implantable destination therapy ventricular assist system. *Journal of Congestive Heart Failure and Circulatory Support* 2000; 1(4): 185-192.
185. Song X, Throckmorton AL, Untaroiu A, Patel S, Allaire PE, Wood HG, Olsen DB. Axial flow blood pumps. *ASAIO Journal* 2003; 49(4): 355-364.
186. Stiller B, Hetzer R, Weng Y, Hummel M, Hennig E, Nagdyman N, Ewert P, Lehmkuhl H, Lange PE. Heart transplantation in children after mechanical circulatory support with pulsatile pneumatic assist device. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2003; 22(11): 1201-1208.

187. Strauch JT, Spielvogel D, Haldenwang PL, Correa RK, deAsla RA, Seissler PE, Baran DA, Gass AL, Lansman SL. Recent improvements in outcome with the Novacor left ventricular assist device. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2003; 22(6): 674-680.
188. Sun BC. Indications for long-term assist device placement as bridge to transplantation. *Cardiology clinics* 2003; 21(1): 51-55.
189. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Cardiac pumps in treating chronic heart failure - early assessment briefs (ALERT). Stockholm 2002.
190. Takatani S. Cardiac prosthesis as an advanced surgical therapy for end-stage cardiac patients: current status and future perspectives. *Journal of Medical and Dental Sciences* 2000; 47(3): 151-165.
191. Thompson LO, Loebe M, Noon GP. What price support? Ventricular assist device induced systemic response. *ASAIO Journal* 2003; 49(5): 518-526.
192. Tierney AR, Damme L. Challenges of enrollment in the REMATCH trial. *Journal of Congestive Heart Failure and Circulatory Support* 2001; 2(1): 35-37.
193. Tisol WB, Mueller DK, Hoy FB, Gomez RC, Clemson BS, Hussain SM. Ventricular assist device use with mechanical heart valves: an outcome series and literature review. *Annals of Thoracic Surgery* 2001; 72(6): 2051-2054.
194. Turer AT, Rao SV. Device therapy in the management of congestive heart failure. *Cardiology in Review* 2005; 13(3): 130-138.
195. Vitali E, Lanfranconi M, Bruschi G, Russo C, Colombo T, Ribera E. Left ventricular assist devices as bridge to heart transplantation: The Niguarda Experience. *Journal of Cardiac Surgery* 2003; 18(2): 107-113.
196. Vitali E, Lanfranconi M, Ribera E, Bruschi G, Colombo T, Frigerio M, Russo C. Successful experience in bridging patients to heart transplantation with the micromed DeBakey ventricular assist device. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; 75(4): 1200-1204.
197. Wilhelm MJ, Schmid C, Scheld HH. The Place of Research and the Role of Academic Surgeons in Cardiac Surgery. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2004; 52(2): 117-123.
198. Wilhelm MJ, Hammel D, Schmid C, Rhode A, Kaan T, Rothenburger M, Stypmann J, Schafers M, Schmidt C, Baba HA, Scheld HH. Long-term support of 9 patients with the DeBakey VAD for more than 200 days. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 130(4): 1122-1129.
199. Williams M, Oz M, Mancini D. Cardiac assist devices for end-stage heart failure. *Heart Disease* 2001; 3(2): 109-115.
200. Williams M, Casher J, Joshi N, Hankinson T, Warren M, Oz M, Naka Y, Mancini D. Insertion of a left ventricular assist device in patients without thorough transplant evaluations: a worthwhile risk? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003; 126(2): 436-441.
201. Wohlschlaeger J. Reverse remodeling following insertion of left ventricular assist devices (LVAD). *Cardiovasc Res* 2006; 2005(68): 376-386.

### 7.3 Verzeichnis der sonstigen Literatur

202. Bleumink G S, Knetsch A M, Sturkenboom CJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study. *European Heart Journal* 2004; 25(18): 1614-1619.
203. Bundesministerium für Bildung und Forschung. Zur Situation der Medizintechnik in Deutschland im internationalen Vergleich Medizintechnikstudie 2005 Studie zur Situation der Medizintechnik in Deutschland im internationalen Vergleich. Berlin 2005.
204. Bundesverband Medizintechnologie e. V. Was tun wenn nichts mehr geht? Innovative Herzunterstützungssysteme. Berlin 2003.

205. Centre for Reviews and Dissemination, University of York. CRD Report 4 (2nd edition) March 2001 [www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm](http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm) (Zugriff: 01.12.2006).
206. Cleland JG, Gemmell I, Khand A et al. Is the prognosis of heart failure improving? *European Journal of Heart Failure* 1999;1.
207. Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook* 2006 [www.cochrane.org/resources/handbook/pdf](http://www.cochrane.org/resources/handbook/pdf) (Zugriff: 01.12.2006).
208. Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. *Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. British Medical Journal* 2000;321(7260):540-5.
209. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung. Pressemitteilung 2004 [www.dgk.de](http://www.dgk.de) (Zugriff: 04.10.2006).
210. Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt. Homepage 2007 [www.dlr.de/rm/desktopdefault.aspx/tabid-401/640\\_read-815](http://www.dlr.de/rm/desktopdefault.aspx/tabid-401/640_read-815) (Zugriff: 15.01.2007).
211. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Homepage 2006 [www.dso.de](http://www.dso.de) (Zugriff: 10.10.2006).
212. Dickersin K, Min Y I, Meinert C L. Factors influencing publication of research results: follow-up of applications of submitted to two institutional review boards. *Journal of the American Medical Association* 1992; 263: 374-378.
213. Egger M, Smith G D. Meta-analysis bias in location and selection of studies. *British Medical Journal* 1998;316:61-66.
214. Eurotransplant International Foundation. Homepage 2006, [www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org) (Zugriff: 15.08.2006).
215. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Homepage 2006, [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (Zugriff: 15.08.2006).
216. Hetzer R, Jurmann MJ, Potapov EV, Hennig E, Stiller B, Muller JH, Weng Y. Kardiale Assist-Systeme - Gegenwärtiger Stand. *Herz* 2002;27(5):407-417.
217. Hoppe U, C., Böhm M, Dietz R, et al. in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz 2000.
218. Hoppe UC, Erdmann E. Chronische Herzinsuffizienz - Stellenwert der biventrikulären Stimulation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2002; 127.
219. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Homepage 2006 [www.isHLT.org/registries](http://www.isHLT.org/registries) mit Datenbank für Mechanical Circulatory Support Device (Zugriff: 15.08.2006).
220. Klauber J, Robra BP, Schellschmidt H. Krankenhaus Report 2003. Schwerpunkt: G-DRGs im Jahre 1. Stuttgart, 2004.
221. Klauber J, Robra BP, Schellschmidt H. Krankenhaus Report 2006. Schwerpunkt: Krankenhausmarkt im Umbruch. Stuttgart, 2007.
222. Komoda, T., Drews, T., Lemkuhl, H.B., Hetzer, R. Role of ventricular assist devices in the German heart allocation system. *Journal of Artificial Organs* 2006;9:29-33.
223. Kompetenznetz Herzinsuffizienz. Fact Sheet Herzinsuffizienz, 2004 [www.knhi.de/pdf/TP04-factsheet.pdf](http://www.knhi.de/pdf/TP04-factsheet.pdf) (Zugriff: 10.06.2006).
224. Loebe M, Potapov E, Drews T, Weng Y, Ngo W, Graf zu Dohna R, Muller J, Sodian R, Hetzer R. Fortschritte und Perspektiven des mechanischen Herzersatzes. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2000; 89(Suppl 7):91-8.
225. Malek M. Health economics of heart failure. *Heart*. 1999;82 (Suppl 4):IV11-3.
226. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *European Heart Journal* 1993;14.
227. McMurray J, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000; 83(5): 596-602.
228. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. Innovative Herzunterstützungssysteme. Implantatekatalog Teil VI Herzunterstützungssysteme. Essen 2003.

229. Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT Group. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. JAMA 2001;285:1987-1991.
230. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence 2006, [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp) (Zugriff: 15.08.2006).
231. Pier T, Seiler S, Klotz S, Schmid Ch, Etz CD, Scheld H H. Kardiale Unterstützungssysteme. Kardiotechnik 2005; 4: 108-112.
232. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LV, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AE, Levitan RG, Watson JT, Meier P for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. New Engl Journal of Medicine 2001; 345: 1435-1443.
233. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. European Heart Journal. 2004 Feb;25(4): 300-307.
234. Schiller W. Persönliche Kommunikation, Dezember 2006.
235. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Chronische Herzinsuffizienz 2. Auflage 2001
236. Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) / AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e. V. Qualitätsberichte der Krankenhäuser 2005 [www.g-qb.de](http://www.g-qb.de) (Zugriff: 01.10.2006).
237. Yusuf S, Pitt B. A lifetime of prevention. The case of heart failure. Circulation 2002; 106: 2997-2998.



## 8 Anhang

### 8.1 Danksagung

Wir bedanken uns bei den Mitarbeiterinnen bzw. Mitarbeitern der befragten Kliniken für die Zusendung ihrer Antworten.

Wir bedanken uns bei der externen Gutachterin bzw. den externen Gutachter für ihre / seine Kommentare.

### 8.2 Datenbanken

#### HTA-Datenbanken – Cochrane-Library, fünf Datenbanken ausgewählt

DAHTA	DAHTA-Datenbank	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
INAHTA	NHS-CRD-HTA	NHS CRD 2004
NHSEED	NHS-EED	NHS EED 2003
CDAR94	NHS-CRD-DARE	Cochrane
CDSR93	Cochrane Library – CDSR	Cochrane

#### DIMDI-Superbase, 25 Datenbanken ausgewählt

ME90	MEDLINE	NLM
EM90	EMBASE	2004 Elsevier B.V.
CB85	AMED	The British Library 2003
BA90	BIOSIS Previews	Biological Abstracts, Inc. 2004
MK77	MEDIKAT	ZB MED
CCTR93	Cochrane Library - Central	Cochrane
GA03	gms	gms
SM78	SOMED	LOEGD 2002
CV72	CAB Abstracts	CAB
II78	ISTPB + ISTEP/ISSHP	ISI 2002
ED93	ETHMED	IDEM 2003
AZ72	GLOBAL Health	CAB
AR96	Deutsches Ärzteblatt	DAEB
ME0A	MEDLINE Alert	NLM
EA08	EMBASE Alert	2004 Elsevier B.V.
IS90	SciSearch	ISI 2003
CC00	CCMed	ZB MED
IN73	Social SciSearch	ISI 2003
KR03	Karger - Publisher Database	Karger-Verlag
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank	Kluwer Academic Publishers
SP97	Springer-Verlagsdatenbank	Springer-Verlag
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint	Springer-Verlag
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank	Thieme-Verlag
HG05	Hogrefe-Verlagsdatenbank	Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG
KP05	Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank	Krause & Pachernegg GmbH

### 8.3 Suchstrategie

	Nr	Hits	Suchformulierung
Datenbanken	1	31714	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93
Suchschritte	2	1	ARTIFICIAL VENTRICLE?
	3	0	TANDEM HEART?
	4	29	VENTRICULAR ASSIST DEVICE?
	5	3	BRIDGE ## RECOVERY
	6	14	BRIDGE ## TRANSPLANT?
	7	47	HEART ASSIST DEVICE?
	8	6	HEART ARTIFICIAL
	9	30	VENTRICULAR ASSIST
	10	3	ASSISTED CIRCULATION
	11	1	MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT
	12	60	2 TO 11
	13	564	HEART FAILURE
	14	0	HEART INSUFFICIENCY
	15	22	CARDIOGENIC SHOCK
	16	99	MYOCARDIAL ISCHEMIA
	17	41	ISCHEMIC HEART DISEASE
	18	80	VENTRICULAR DYSFUNCTION
	19	3	CARDIOMYOPATHIES
	20	45	CARDIOMYOPATHY
	21	421	HEART FAILURE, CONGESTIVE
	22	217	CONGESTIVE HEART FAILURE
	23	61	CHRONIC HEART FAILURE
	24	33	(13 TO 23) AND 12
	25	33	check duplicates: unique in s=24
Datenbanken	26	57021431	ME90; EM90; CB85; BA90; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II78; ED93; AZ72; AR96; ME0A; EA08; IS90; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; HG05; KP05
Suchschritte	27	2055	CT D HEART VENTRICLE AND ARTIFICIAL
	28	1155	CTG=HERZKAMMER AND KU#NSTLICH?
	29	10343	CT D HEART, ARTIFICIAL
	30	4294	CTG D HERZ, KÜNSTLICHES
	31	5396	CT D HEART-ASSIST DEVICES
	32	3079	CT=ASSISTED CIRCULATION
	33	36	ARTIFICIAL? ## HEART ## VENTRICLE?
	34	172	KU#NSTLICH? ## HERZ?
	35	22	TANDEM ## HEART? OR TANDEMHERZ?
	36	422	BRIDGE### RECOVERY
	37	3584	BRIDGE### TRANSPLANT?
	38	10903	VENTRICULAR ASSIST
	39	38	HEART ASSIST SYSTEM

## Fortsetzung: Suchstrategie

Nr	Hits	Suchformulierung
40	3483	ASSISTED CIRCULATION
41	2043	MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT
42	7	MECHANICAL CIRCULATORY DEVICE
43	25729	27 TO 42
44	97360	CT D HEART FAILURE
45	32181	CTG D HERZINSUFFIZIENZ?
46	56729	CT=MYOCARDIAL ISCHEMIA
47	56348	CT=ISCHEMIC HEART DISEASE
48	7738	CT=VENTRICULAR DYSFUNCTION
49	6787	CT=CARDIOMYOPATHIES
50	27077	CT=CARDIOMYOPATHY
51	46824	CT=HEART FAILURE, CONGESTIVE
52	51690	CT=CONGESTIVE HEART FAILURE
53	233127	(HEART FAILURE? OR HEART INSUFFICIENC?)
54	11733	CARDIOGENIC SHOCK#
55	31050	HERZINSUFFIZIENZ?
56	248	KARDIOGEN? SCHOCK?
57	70953	MYOCARDIAL ISCHEMIA
58	66455	ISCHEMIC HEART DISEASE
59	39459	VENTRICULAR DYSFUNCTION
60	10924	CARDIOMYOPATHIES
61	105700	CARDIOMYOPATHY
62	118091	HEART FAILURE, CONGESTIVE
63	81677	CONGESTIVE HEART FAILURE
64	24528	CHRONIC HEART FAILURE
65	496085	44 TO 64
66	9801	43 AND 65
67	9801	66
68	73	67 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
69	73	67 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
70	4	67 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
71	0	67 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
72	0	67 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
73	0	67 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
74	0	67 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
75	72	67 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
76	0	67 AND HTA
77	0	67 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
78	73	67 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
79	0	67 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
80	0	67 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?

## Fortsetzung: Suchstrategie

Nr	Hits	Suchformulierung
81	1	67 AND EVALUATION #, MEDICAL?
82	13	67 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
83	1	67 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
84	79	68 TO 83
85	9801	67
86	2	85 AND CT=REVIEW LITERATURE
87	20	85 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
88	0	85 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
89	0	85 AND DT=REVIEW LITERATURE
90	471	85 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
91	85	85 AND REVIEW/TI
92	2	85 AND REVIEW LITERATURE
93	0	85 AND REVIEW SYSTEMATIC
94	0	85 AND REVIEW ACADEMIC
95	78	85 AND LITERATURE REVIEW
96	24	85 AND SYSTEMATIC REVIEW
97	0	85 AND ACADEMIC REVIEW
98	0	85 AND UEBERSICHTSARBEIT
99	628	86 TO 98
100	40	85 AND CT=META ANALYSIS
101	40	85 AND CT=META-ANALYSIS
102	2	85 AND DT=META-ANALYSIS
103	49	85 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
104	49	100 TO 103
105	661	99 OR 104
156	9801	67
157	1	156 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
158	2	156 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
159	7	156 AND DT=VALIDATION STUDIES
160	0	156 AND DT=REPORT
161	212	156 AND DT=CLINICAL TRIAL
162	61	156 AND DT=EVALUATION STUDIES
163	0	156 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
164	59	156 AND DT=MULTICENTER STUDY
165	0	156 AND DT=TECHNICAL REPORT
166	4393	156 AND (STUDY OR STUDIE?)
167	1425	156 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
168	2406	156 AND REPORT?
169	0	156 AND RESEARCH ARTICLE?
170	0	156 AND TECHNICAL REPORT?

## Fortsetzung: Suchstrategie

Nr	Hits	Suchformulierung
171	6542	157 TO 170
173	9801	67
174	60	173 AND CT D ECONOMICS
175	58	173 AND CTG D ÖKONOMIE
176	6	173 AND CT D SOCIOECONOMICS
177	6	173 AND CT D MODELS, ECONOMIC
178	211	173 AND CT D ECONOMIC ASPECT
179	190	173 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
180	189	173 AND CT D HEALTH ECONOMICS
181	245	173 AND CT D COST?
182	49	173 AND CTG D KOSTEN?
183	326	173 AND CT D EFFICIENCY?
184	71	173 AND CT D COST ANALYSIS
185	355	173 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
186	0	173 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
187	119	173 AND EFFICIENC?
188	6	173 AND ECONOMIC EVALUATION?
189	2	173 AND HEALTH CARE FINANCING?
190	85	173 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
191	9	173 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
192	111	173 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
193	25	173 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
194	2	173 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
195	56	173 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
196	1	173 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
197	8	173 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
198	118	173 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
199	30	173 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
200	0	173 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
201	2	173 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
202	2	173 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
203	0	173 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
204	15	173 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
205	837	174 TO 204
206	0	173 AND CT=PHARMACOECONOMICS

## Fortsetzung: Suchstrategie

Nr	Hits	Suchformulierung
207	25	173 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
208	25	(206 TO 207) AND 205
209	3	208 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
210	3	208 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
211	0	208 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
212	0	208 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
213	0	208 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
214	0	208 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
215	0	208 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
216	3	208 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
217	0	208 AND HTA
218	0	208 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
219	3	208 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
220	0	208 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
221	0	208 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
222	0	208 AND EVALUATION #, MEDICAL?
223	0	208 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
224	0	208 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
225	3	209 TO 224
226	25	208
227	0	226 AND CT=REVIEW LITERATURE
228	4	226 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
229	0	226 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
230	0	226 AND DT=REVIEW LITERATURE
231	0	226 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
232	0	226 AND REVIEW/TI
233	0	226 AND REVIEW LITERATURE
234	0	226 AND REVIEW SYSTEMATIC
235	0	226 AND REVIEW ACADEMIC
236	0	226 AND LITERATURE REVIEW
237	4	226 AND SYSTEMATIC REVIEW
238	0	226 AND ACADEMIC REVIEW
239	0	226 AND UEBERSICHTSARBEIT
240	4	227 TO 239
241	5	226 AND CT=META ANALYSIS
242	5	226 AND CT=META-ANALYSIS
243	0	226 AND DT=META-ANALYSIS
244	5	226 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
245	5	241 TO 244
246	6	240 OR 245

## Fortsetzung: Suchstrategie

Nr	Hits	Suchformulierung
297	25	208
298	0	297 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
299	0	297 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
300	0	297 AND DT=VALIDATION STUDIES
301	0	297 AND DT=REPORT
302	0	297 AND DT=CLINICAL TRIAL
303	0	297 AND DT=EVALUATION STUDIES
304	0	297 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
305	0	297 AND DT=MULTICENTER STUDY
306	0	297 AND DT=TECHNICAL REPORT
307	6	297 AND (STUDY OR STUDIE?)
308	23	297 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
309	0	297 AND REPORT?
310	0	297 AND RESEARCH ARTICLE?
311	0	297 AND TECHNICAL REPORT?
312	24	298 TO 311
314	9801	67
315	31	314 AND CT D ETHICS
316	2	314 AND CT D MORALS
317	9	314 AND CT D INFORMED CONSENT
318	1	314 AND CT=MORALITY
319	0	314 AND CT=SOCIAL JUSTICE
320	0	314 AND CT=JUSTICE
321	11	314 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
322	7	314 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
323	1	314 AND CT=FREEDOM
324	0	314 AND CT=ALTRUISM
325	0	314 AND CT=HUMAN RIGHTS
326	65	314 AND ETHIC?
327	0	314 AND BIOETHIC?
328	0	314 AND HUMAN RIGHTS
329	5	314 AND MORAL?
330	0	314 AND JUSTICE
331	4	314 AND AUTONOMY
332	0	314 AND BENEFICENC?
333	7	314 AND ETHIK?
334	2	314 AND ETHISCH?
335	0	314 AND MENSCHENRECHTE
336	94	315 TO 335
337	6542	171

**Fortsetzung: Suchstrategie**

Nr	Hits	Suchformulierung
338	24	312
341	661	105
342	6	246
343	79	84
344	3	225
345	6542	171 OR 312
346	2343	345 AND PY>=2003
347	1615	check duplicates: unique in s=346
348	6542	171 OR 312
349	202	348 AND LA=GERM
350	170	349 AND PY>=1995
351	123	check duplicates: unique in s=350
352	733	105 OR 246 OR 84 OR 225
353	656	352 AND PY>=1995
354	586	check duplicates: unique in s=353
355	49	336 AND PY>=2003
356	32	check duplicates: unique in s=355
357	33	25



## 8.4 Befragung

### 8.4.1 Fragebogen

**HINWEISE**

*Herzunterstützungssysteme* in Sinne dieses Fragebogens sind zugelassene Systeme, die mittel- oder langfristig eingesetzt werden. Systeme, die nur zur kurzfristigen Unterstützung eingesetzt werden (z. B. IABP, Biomedikus-Pumpen, ECMO, Abiomed) und „Ersatzherzen“ sollen nicht berücksichtigt werden.

\*\*\*

Rückfragen an [marcial.velasco@tu-berlin.de](mailto:marcial.velasco@tu-berlin.de)

\*\*\*

Ich bin damit einverstanden, dass die TU-Berlin nochmals mit mir Kontakt aufnimmt, falls Unklarheiten nach Beantwortung des Fragebogens sich ergeben.

Falls ja, bitte e-mail Adresse angeben: \_\_\_\_\_

1. Name der Klinik \_\_\_\_\_

1.2. In Ihrem Haus werden Herzunterstützungssysteme eingesetzt für: (bitte ankreuzen)

Erwachsene

Kinder (bis 14 Jahre)

beide

1.3. Seit wann? \_\_\_\_\_ (Jahr)

2.- Wie viele Herzunterstützungssysteme wurden in Ihrem Haus in den letzten 3 Jahren implantiert?

	<i>Anzahl der Herzunterstützungssysteme</i>		
	2003	2004	2005
Bei Erwachsenen			
Bei Kindern			
Gesamtzahl			

2.1 Nach Geschlecht

	<i>Anzahl der Herzunterstützungssysteme 2005</i>
Männliche Erwachsene	
Weibliche Erwachsene	

2.2 Nach Art der Unterstützung

	<i>Anzahl der Herzunterstützungssysteme 2005</i>
LVAD	
RVAD	
BiVAD	

2.3.- Nach therapeutischem Ziel

	<i>Anzahl der Herzunterstützungssysteme 2005</i>
Bridge-to-transplant	
Bridge-to-recovery	
Destination therapy	

**Fortsetzung**

**3.- Welche Modelle (bitte mit Typbezeichnung) werden in Ihrem Haus benutzt? (Bitte hier auch angeben, ob es sich um linksventrikuläre, rechtsventrikuläre oder biventrikuläre Unterstützung handelt)**

**3.1. bei Erwachsenen (bei Bedarf weitere Zeilen einfügen)**

Name des Geräts und Modellbezeichnung	Typ (LVAD/RVAD/BiVAD)	Anzahl

**3.3. bei Kindern (bei Bedarf weitere Zeilen einfügen)**

Name des Geräts und Modellbezeichnung	Typ (LVAD/RVAD/BiVAD)	Anzahl

**4.- Bitte geben Sie eine Einschätzung, welche durchschnittlichen Kosten dem Krankenhaus bei der Implantation von Herzunterstützungssystemen entstehen**

**4.1.- Links- oder rechtsventrikuläre Systeme (falls eine Differenzierung nach Systemen nicht möglich ist, verwenden Sie bitte die letzte Zeile)**

	Durchschnittliche Kosten pro Behandlung mit univentrikulärem System (LVAD bzw. RVAD) im Jahr 2005
Bridge-to-transplant	
Bridge-to-recovery	
Destination therapy	
Gesamt (wenn Differenzierung nach Therapieform nicht möglich)	

**4.2. Biventrikuläre Systeme**

	Durchschnittliche Kosten pro Behandlung mit biventrikulärem System (BiVAD) im Jahr 2005
Bridge-to-transplant	
Bridge-to-recovery	
Destination therapy	
Gesamt (wenn Differenzierung nach Therapieform nicht möglich)	

## Fortsetzung

### 5. Ihre Expertenmeinung (bitte ausfüllen bzw. ankreuzen)

#### 5.1. Dauer der Anwendung

Die längste Unterstützungsdauer in unserer Klinik war \_\_\_\_\_ Jahre mit dem Ziel:

- Destination Therapy
- Bridge-to-Transplant
- Bridge-to-recovery

und einem:

- LVAD
- RVAD
- BiVAD

Gerät mit der Modellbezeichnung \_\_\_\_\_.

5.1.1. Unserer Einschätzung zufolge ist eine maximale Unterstützungsdauer von \_\_\_\_\_ Jahren mit heute zugelassenen Geräten medizinisch möglich.

#### 5.2. Bedarf

In Deutschland werden jährlich ca. \_\_\_\_\_ Herzunterstützungssysteme verwendet (Bezugsjahr 2005).

Der zukünftige Bedarf an Herzunterstützungssysteme in den nächsten 5 Jahren in Deutschland wird nach unserer Einschätzung auf ca. \_\_\_\_\_ Unterstützungssysteme steigen/fallen.

#### 5.3. Weitere Aspekte/Kommentare

Gibt es Aspekte bzw. Probleme in Zusammenhang mit Herzunterstützungssystemen, die Ihrer Meinung nach in einem Health Technology Assessment angesprochen werden sollten? Bitte beschreiben Sie diese (*bei Bedarf fügen Sie gerne ein weiteres Blatt ein*).

#### 5.4. Publikationen

Sind Ergebnisse aus ihrer Klinik in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht worden?

- ja
- nein

Wenn ja, bitten wir Sie uns eine Publikationsliste beizulegen oder per e-mail zuzusenden.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

## 8.4.2 Befragte Kliniken

Klinik für Thorax- und Herzchirurgie Herz- und Diabeteszentrum NRW Bad Oeynhausen	Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie Deutsches Herzzentrum Berlin	Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie Rheinische Friedrich-Wilhelms- Univ. Bonn	Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Klinikum Links der Weser Bremen	Herzzentrum Dresden
Chirurgische Universitätsklinik Univ. Erlangen	Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie Universitätsklinikum Essen	Klinik für THG-Chirurgie Universitätsklinikum Frankfurt
Herz-Kreislauf-Zentrum Universitätsklinikum Freiburg	Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Klinikum Fulda	Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Giessen
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Georg-August-Universität Göttingen	Herzchirurgie Asklepios Klinik St. Georg Hamburg	Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
Albertinen Herzzentrum – Kardiouchirurgie Albertinen-Diakoniewerk e.V. Hamburg	Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Medizinische Hochschule Hannover	Abteilung für Herzchirurgie Universität Heidelberg
Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie Universitätsklinikum Jena	West-Pfalz-Klinikum Kaiserslautern	Klinik für Herzchirurgie Karlsruhe GmbH
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie Campus Kiel	Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie Universität Köln	Herzzentrum Leipzig
Klinik für Herzchirurgie Campus Lübeck	Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie Universitätsklinikum der Johannes- Gutenberg-Universität Mainz	Herzchirurgische Klinik und Poliklinik (Klinikum Großhadern) Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie Deutsches Herzzentrum München Klinik an der Technischen Universität München	Herzzentrum Münster	Herzchirurgie Klinikum Passau
Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie Klinikum der Universität Regensburg	Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie Medizinische Fakultät der Univ. Rostock	

## 8.5 Checklisten zur Bewertung der Qualität

### 8.5.1 Primärstudien

Kriterien	Antwortmöglichkeiten
<i>Randomisierte Kontrollierte Studien</i>	Ja
1. Wurde ein geeigneter Randomisierungsprozess benutzt?	Nein (bzw. nicht beschrieben)
2. War das Allocation Concealment adäquat?	Teilweise
3. Waren die zu vergleichenden Gruppen zu Studienbeginn ähnlich?	
4. War die Outcome-Bewertung verblindet oder wurden objektive Kriterien zur Erfassung des Outcomes gewählt?	
5. Sind Withdrawals und Dropouts vollständig beschrieben?	
6. Sind die Daten nach dem Intention-to-Treat Prinzip beschrieben?	
<i>Fallserien und kontrollierte klinische Studien</i>	Ja
1. Basiert die Studie auf einer repräsentativen Patientenauswahl?	Nein (bzw. nicht beschrieben)
2. Sind die Kriterien für den Einschluss explizit genannt?	Teilweise
3. Sind die einzelnen Patienten zu einem ähnlichen Zeitpunkt in ihrem Krankheitsverlauf aufgenommen worden?	
4. War die Nachverfolgung lang genug zum Auftreten der Outcomes?	
5. War die Outcome-Bewertung verblindet oder wurden objektive Kriterien zur Erfassung des Outcomes gewählt?	
6. Wenn Untergruppen verglichen wurden, sind diese Untergruppen und die Verteilung prognostischer Faktoren hinlänglich beschrieben?	

Quelle: modifiziert nach CDR-Report<sup>205</sup> und CONSORT-Statement<sup>229</sup>

Bewertung	wenn...
Qualität A	alle Kriterien erfüllt (alle Antworten „Ja“)
Qualität B	eins oder mehrere der Kriterien nur teilweise erfüllt (ein oder mehr Antworten „Teilweise“)
Qualität C	eins oder mehrere der Kriterien gar nicht erfüllt (ein oder mehr Antworten „Nein“)

Quelle: Cochrane 2005<sup>207</sup>

## 8.5.2 HTA-Berichte und systematische Übersichten

### **Passen die Ein- und Ausschlusskriterien der Übersichtsarbeit zu der Fragestellung?**

Studiendesign

Studienteilnehmer

Intervention

Interessierende Outcomeparameter

### **Wurde ausreichend nach relevanten Forschungsergebnissen gesucht?**

Details der Recherche in elektronischen Datenbanken

Andere Suchstrategien

Sind zeitliche und sprachliche Einschränkungen dargestellt?

Beschreibung der Handsuche, versuche unpubliziertes Material zu finden, Kontakt mit Autoren, Industrie und Forschungsinstituten beschrieben?

### **Ist die Validität eingeschlossener Studien nachvollziehbar bewertet und ausreichend erfasst?**

Durch restriktive Einschlusskriterien

Durch das Erfassen der Studienqualität und andere Kriterien

### **Werden genügend Daten der einzelnen Studien präsentiert?**

Sind die eingeschlossenen Studien geeignet, die Fragen zu beantworten?

Bewertung der Schlussfolgerung der Verfasser

Sind in den Tabellen oder im Text Informationen über Studiendesign, Teilnehmerzahl, in den verschiedenen Gruppen Charakteristika der Patienten, Beschreibung der Intervention, Setting, Outcomeparameter, Studienabbrucher, Follow-up-Zeit, Ergebnisse und Nebenwirkungen gegeben?

### **Sind die eingeschlossenen Studien angemessen zusammengefasst?**

Synthese / Metaanalyse

**zusammenfassende Bewertung: gut / mittel / schlecht**

**Wird die Arbeit eingeschlossen?**

## 8.6 Ausgeschlossene Studien: Begründung

Ref. Nr.	Studienkürzel	Ausschlussgrund
41	AETS 1997	Veraltet, Systematik unklar
42	Alsoufi 2005	Zu wenige Patienten
43	Arabia 1996	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
44	Arabia 2006	Zu wenige Patienten
45	Aragon 2005	Zu wenige Patienten
46	AVALIA 2001	Systematik unklar
47	Bank 2001	Nicht Einschlusszeitraum
48	Bergh 2002	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
49	Beyersdorf 2001	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
50	Bonaros 2004	Zu wenige Patienten
51	Bond 2003	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
52	Bramstedt 2005.	Zu wenige Patienten
53	Butler 2005a	Nicht relevant für die Fragestellung
54	Butler 2005b	Nicht relevant für die Fragestellung
55	Chen 2005	Nur als „Abstract“ vorhanden- keine Qualitätseinschätzung möglich
56	Cohen 2005.	Konnte nicht besorgt werden
57	Coletta 2002	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
58	Collard 2003	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
59	CEDIT 2004	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
60	CETS 2000	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
61	Copeland 2003a	Nicht Einschlusszeitraum
62	Copeland 2003b	Nicht relevant für die Fragestellung
63	Coskun 2005	Zu wenige Patienten
64	Couper 1999	Zu wenige Patienten
65	Damme 2001	Nicht Einschlusszeitraum
66	Dang 2004	Nur als „Abstract“ vorhanden- keine Qualitätseinschätzung möglich
67	Dang 2006	Nicht relevant für die Fragestellung
68	DeBakey 2005	Konnte nicht besorgt werden
69	Deiwick 2005	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
70	Delgado 2005	Konnte nicht besorgt werden
71	Deng 1999	Nicht systematische Übersichtsarbeit
72	Drakos 2004	Nur als „Abstract“ vorhanden - keine Qualitätseinschätzung möglich
73	Drews 2003	Nicht Einschlusszeitraum
74	Droste 2001	Nicht relevant für die Fragestellung
75	El-Banayosy 1996	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
76	El-Banayosy 2003a	Nicht Einschlusszeitraum
77	El-Banayosy 2003b	Zu wenige Patienten
78	El-Banayosy 2004	Nur als „Abstract“ vorhanden - keine Qualitätseinschätzung möglich
79	Entwistle 2003a	Nicht Einschlusszeitraum
80	Entwistle 2003b	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
81	Evans 2000	Nicht Einschlusszeitraum
82	Evans 2001	Nicht Einschlusszeitraum
83	Farrar 2000	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
84	Frazier 2003a	Nicht Einschlusszeitraum
85	Frazier 2003b	Nicht Einschlusszeitraum
86	Gajarski 2003	Nicht Einschlusszeitraum
87	Goldman 2003	Anderes Gerät / nur BiVAD
88	Goldstein 2005	Keine Primärstudie
89	Gorcsan 2003	Nicht Fragestellung
90	Grady 2003a	Nicht Einschlusszeitraum
91	Grady 2003b	Nicht Einschlusszeitraum

**Fortsetzung: Ausgeschlossene Studien**

Ref. Nr.	Studienkürzel	Ausschlussgrund
92	Granfeldt 2003	Daten schon in eingeschlossenem HTA-Bericht enthalten (MAS)
93	Hetzer 2005	Daten schon in eingeschlossener Studie enthalten (Stiller 2004)
94	Höfer 2004	Zu wenig VAD-Patienten (4)
95	Holman 2003	Nicht Einschlusszeitraum
96	Holmes 2003	Nicht Einschlusszeitraum
97	Horton 2005	Nicht Fragestellung
98	Imasaka 2004	Anderes Gerät
99	ICSI 2002	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
100	Jaski 2000	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
101	Jouveshomme 1998	Expertenpanel, veraltet
102	Kasirajan 2000	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
103	Kherani 2004	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
104	Klotz 2004	Nicht relevant für die Fragestellung
105	Koul 1998	Nicht Einschlusszeitraum
106	Liang 2005	Nicht relevant für die Fragestellung
107	Loebe 2003	Nicht Einschlusszeitraum
108	Loisance 2004	Keine Primärstudie
109	Macris 1995	Nicht Einschlusszeitraum
110	Mancini 1999	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
111	Mancini 2005	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
112	Mason 2003	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
113	Matsuda 2003	Nicht Einschlusszeitraum
114	McCarthy 1995	Nicht Einschlusszeitraum
115	McCarthy 2000	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
116	McGregor 2000	Daten schon in eingeschlossenem HTA-Bericht enthalten
117	Mehra 2004	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
118	Mehta 1995	Daten schon in eingeschlossenem HTA-Bericht enthalten
119	Mihaylov 2000	Nicht systematische Übersichtsarbeit
120	Miller 2004	Zu wenig Patienten
121	Minami 2000	Konnte nicht besorgt werden
122	Minami 2005	Zu wenig Patienten
123	Moldovan 2004	Nicht systematische Übersichtsarbeit
124	Morales 2000a	Nicht Einschlusszeitraum
125	Morales 2000b	Daten schon in eingeschlossenem HTA-Bericht enthalten
126	Morgan 2003	Daten schon in eingeschlossenem HTA-Bericht enthalten
127	Morgan 2004a	Nicht relevant für die Fragestellung
128	Morgan2004b	Nicht relevant für die Fragestellung (short-term)
129	Morgan 2004c	Nicht relevant für die Fragestellung
130	Morgan und Oz 2003	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
131	Morris 2005	Nicht relevant für die Fragestellung
132	Moskowitz 2001	Daten schon in eingeschlossenem HTA-Bericht enthalten
133	Mussivand 1997	Nicht Einschlusszeitraum
134	Müller 1997	Nicht Einschlusszeitraum
135	Myers 2003	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
136	Navia 2001	Nur „Abstract“ - keine Qualitätsbewertung möglich
137	Nemeh 2003	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
138	Noon 2001	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
139	O'Malley 2003	Nicht Einschlusszeitraum
140	Omoto 2005	Zu wenige Patienten
141	OHRC 1998	Veralteter HTA-Bericht
142	Oz 1995	Konnte nicht besorgt werden
143	Oz 2003	Daten schon in eingeschlossenem HTA-Bericht enthalten (TEC)



**Fortsetzung: Ausgeschlossene Studien**

Ref. Nr.	Studienkürzel	Ausschlussgrund
144	Pae 2004	Nur als „Abstract“ vorhanden - keine Qualitätseinschätzung möglich
145	Pakarinen 2005	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
146	Pamboukian 2005	Nicht relevant für die Fragestellung
147	Patel 2005	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
148	Piccione 1997	Nicht Einschlusszeitraum
149	Piccione 2000	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
150	Potapov 2003	Nicht relevant für die Fragestellung
151	Potapov 2004	Nicht relevant für die Fragestellung
152	Radovancevic 2001	Nicht Einschlusszeitraum
153	Radovancevic 2003	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
154	Radovancevic 2004	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
155	Radovancevic 2005	Nicht-relevant für die Fragestellung
156	Raman 2004	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
157	Rao 2001	Nicht Einschlusszeitraum
158	Rao 2004	Nicht relevant für die Fragestellung
159	Reedy 1996	Zu wenige Patienten
160	Reinhartz 2002	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
161	Reinhartz 2003	Zu wenige Patienten
162	Reinlib 2003	Nicht-systematische Übersichtsarbeit, nicht primäre Studie
163	Reiss 2003	Zu wenige Patienten
164	Reiß 2003	Zu wenige Patienten
165	Richartz 1998	Nicht Einschlusszeitraum
166	Richenbacher 2003	Nicht Einschlusszeitraum
167	Richenbacher 2001	Zu wenige Patienten
168	Roeder 1999	Nicht relevant für die Fragestellung
169	Rose 1999	Nicht Einschlusszeitraum
170	Rychlik 2005	Nicht relevant für die Fragestellung
171	Salzberg 2003	Nicht Einschlusszeitraum
172	Samuels 2004	Zu wenig Patienten
173	Savage 2003	Nicht systematische Übersichtsarbeit
174	Scherr 2004	Zu wenige Patienten
175	Schmid 2003	Konnte nicht besorgt werden
176	Schmid 2004	Zu wenige Patienten
177	Seemuth 2001	Zu wenige Patienten
178	Sezai 1998	Nicht Einschlusszeitraum
179	Siegenthaler 2003	Nicht Einschlusszeitraum
180	Sivaratnam 2002	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
181	Skolnick 1998	Keine Studie
182	Slater 1996	Nicht Einschlusszeitraum
183	Smart 2005	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
184	Snyder 2000	Konnte nicht besorgt werden
185	Song 2003	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
186	Stiller 2003	Nicht Einschlusszeitraum
187	Strauch 2003	Nicht relevant für die Fragestellung
188	Sun 2003	Keine Primärstudie, nicht-systematische Übersichtsarbeit
189	SBU 2002	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
190	Takatani 2000	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
191	Thompson 2003	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
192	Tierney 2001	Keine Studie
193	Tisol 2001	Nicht relevant für die Fragestellung
194	Turer 2005	Nicht relevant für die Fragestellung
195	Vitali 2003a	Nicht Einschlusszeitraum

**Fortsetzung: Ausgeschlossene Studien**

Ref. Nr.	Studienkürzel	Ausschlussgrund
196	Vitali 2003b	Zu wenige Patienten
197	Wilhelm 2004	Nicht relevant für die Fragestellung
198	Wilhelm 2005	Zu wenige Patienten
199	Williams 2001	Nicht-systematische Übersichtsarbeit
200	Williams 2003	Nicht Einschlusszeitraum
201	Wohlschlaeger 2005	Nicht relevant für die Fragestellung

Ref. Nr.: Nummerierung im Verzeichnis der ausgeschlossenen Literatur (Abschnitt 7.2).

HTA = Health Technology Assessment. TEC = Technology Evaluation Center. USA = United States of America.

VAD = Ventricular Assisst Device.

**8.7 Extraktion der eingeschlossenen HTA-Berichte**

<b>HTA-Bericht (Ref. Nr.)</b>	NHS 2005 HTA (7)
<b>Fragestellung/ Aspekte</b>	Klinische Wirksamkeit, Kosten und Kosteneffektivität des Einsatzes von LVAD als BTT, BTR und DT bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz
<b>Recherche und eingeschlossene Literatur</b>	<p><b>Recherche, Datenbanken, Quellen</b> Bis Oktober 2003 Systematische Literaturrecherche in MEDLINE, EMBASE, PubMed, Science Citation Index, Biosis, Cinahl, PsycINFO, u. v. m. mit detailliertem Protokoll Referenzlisten, Experten, Hersteller</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> Für England und Wales relevante VAD (ließen Gruppe von Experten entscheiden) Alter ≥16 Jahre Systematische Reviews, RCT, CCT, Fallserien, Fallstudien, ökonomische Evaluationen, Kostenstudien 13 verschiedene Typen von LVAD</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b> VAD in Entwicklung oder nicht auf dem Markt, BIVAD, RVAD, Kunsterzen und Blutpumpen</p> <p><b>Eingeschlossene Literatur</b> HTA-Berichte (CETS 2000, DEC 1999, CEDIT 1998), 16 Studien (davon nur ein CCT mit guter Qualität) erfassten klinische Wirksamkeit als BTT Ein RCT zur DT (REMATCH) Sieben nicht-komparative Studien für BTR, sechs Studien DT. 19 Studien für Kosten und Kosteneffektivität (meist einfache Kostenstudien und meist Geräte der ersten Generation)</p> <p><b>Komparator</b> Andere Therapiemöglichkeiten (z. B inotrope Medikamente oder normale Pflege) oder keine Behandlung (historische Kontrollen) oder andere Geräte oder keine definierte medizinische Behandlung</p> <p><b>Zielgrößen</b> Überleben, Funktionelle Kapazität (NYHA) Lebensqualität, Komplikationen</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Medizinische Wirksamkeit</b> <b>BTT</b> Schwache methodische Evidenz Verbesserte Überlebensraten Verbesserter funktioneller Status Verbesserte Lebensqualität Schwere Nebenwirkungen stellten für Patienten mit LVAD ein hohes Risiko dar.</p> <p><b>BTR</b> Evidenz beschränkt auf sieben nicht-komparative Studien: LVAD nützlich zur Erholung des Herzens Keine Evidenz zur Lebensqualität Keine Evidenz zum funktionellen Status</p> <p><b>DT</b> Verbesserte Überlebensrate Verbesserter funktioneller Status Verbesserte Lebensqualität</p>

## Fortsetzung: HTA-Bericht NHS 2005 HTA (7)

<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Ökonomische Evaluation</b></p> <p><b>BTT</b></p> <p>Keine Daten für Geräte der zweiten Generation</p> <p>Eine Studie fand dass 49 % der Patientenentlassen werden könnten. Kosten für entlassene Patienten sind beim Heartmate-Gerät signifikant niedriger als Patienten im Krankenhaus</p> <p>Eine Studie in Dänemark Kosten pro LYG beim Heartmate-Gerät von 37800 Euro (unklar, ob Patienten zeitweise entlassen oder nicht)</p> <p>Eine CUA für Heartmate als BTT Kosten pro QALY von 39790 GBP (über 20 Jahre).</p> <p>Eine Schwellenwertanalyse zeigte, dass Kosten der Geräte &gt; 19000 GBP zu Kosten pro QALY von &gt; 20000 GBP führten (NHS 1999)</p> <p>Eine CEA (CETS-Bericht) zeigte Kosten bei Novacor-Gerät pro LYG von 56000 Euro.(Annahme Patienten nach Hause entlassen).</p> <p>Eine weitere CEA bei Novacor-Gerät zeigte Kosten pro Tag von 184 Euro über drei Jahre (bei zehn Jahren 68 Euro)</p> <p>Für das Gerät Heartmate LVAD, als BTT eingesetzt, lagen die Kosten pro QALY bei 65242 GBP (94196 Euro) und war somit nicht kosteneffektiv (angenommener Schwellenwert: 30000 GBP)</p> <p><b>DT</b></p> <p>Wenig Daten lagen bei dieser Indikation vor</p> <p>Qualität der Studien war gemischt</p> <p>Daten sind gestützt auf hypothetische Szenarien</p> <p>Über Geräte der zweiten Generation lagen keine Daten vor</p> <p>In einer Studie lagen die projektierten Kosten des 1. Jahres bei dem Heartmate-Gerät bei 219139 USD</p> <p>Die größten Kosten verursacht das Gerät selbst, Personalkosten und Tage auf Intensivstation</p> <p>Eine Studie errechnet Kosten zwischen 36000 und 60000 USD für die Benutzung eines Heartmate in DT</p> <p>Der CETS-Bericht errechnet Kosten pro LYG von 57628 CAD basierend auf einem hypothetischen Szenario.</p> <p>Bei der Indikation als DT, wenn die LVAD nicht nur Patienten, die auf eine Herztransplantation warten gegeben wird, war in der Analyse nicht kosteneffektiv. Die „Baseline“-Kosten pro QALY für einen Heartmate LVAD der ersten Generation lagen bei 170616 GBP (246333 Euro).</p>
<b>Schlussfolgerungen</b>	<p>Medizinische Wirksamkeit von LVAD als BTT ist gegeben. Kosteneffektivität weder als BTT noch als DT gegeben.</p> <p>Mit der eingeschränkten und abnehmenden Verfügbarkeit an Spenderherzen scheint die Zukunft der Geräte in der DT zu liegen.</p> <p>Weiterer Forschungsbedarf besteht in der Untersuchung der medizinischen Wirksamkeit und sollte Überleben der Patienten, funktionelle Kapazität, Lebensqualität und Komplikationen erfassen. Auswertungen zur klinischen Effektivität sollten ökonomische Evaluationen beinhalten, genauso wie Daten zur Lebensqualität, Nutzwerten, Ressourcen und Kosten. Ein systematischer Review zur Epidemiologie der terminalen Herzinsuffizienz sollte unternommen werden und den potentiellen Einfluss zu untersuchen.</p>
<b>Beurteilung</b>	<p>Ausführliche Darstellung der einzelnen Übersichtsarbeiten und Primärstudien und eingehende Bewertung. Nachvollziehbar, transparent und umfangreich.</p> <p>Einbezogene Primärstudien waren größtenteils geringer Evidenz. Durch den Ausschluss von Kindern, können keine Aussagen hierzu gemacht werden.</p> <p>Auswahl der relevanten LVAD stimmt nur zu ca. 75 % mit aktuellen in Deutschland benutzten überein.</p>

BIVAD = Biventricular Assisst Device. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. CAD = Kanadischer Dollar. CEA = Cost-Effectiveness-Analysis. CCT = Controlled Clinical Trial. CEDIT = Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques . CETS = Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé. CUA = Cost-Utility Analysis. DEC = Development and Evaluation Committee. DT = Destination Therapy. GBP = Britische Pfund. HTA = Health Technology Assessment. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. LYG = Lif Year Gained. NHS = National Health Service. NYHA = New York Heart Association. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assisstnce for the Treatment of Congestive Heart Failure. RVAD = Right-Ventricular Assisst Device. VAD = Ventricualr Assisst Device.

<b>HTA-Bericht (Ref. Nr.)</b>	<b>MAS 2004 HTA (27)</b>
<b>Fragestellung/ Aspekte</b>	Evidenz der Effektivität und Kosteneffektivität des Einsatzes von implantierbaren VAD zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz als BTT, BTR und DT
<b>Recherche und eingeschlossene Literatur</b>	<p><b>Recherche, Datenbanken, Quellen</b> Januar 2000 bis Dezember 2003, „Update“ Januar 2004 Datenbanken Cochrane, INAHTA MEDLINE, EMBASE Internetsuche: Health Canada, FDA, Organ Donation Ontario, United Network of Organ Sharing, Hersteller.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> Systematische Reviews, RCT, CCT, Kohortenstudien mit 20 oder mehr Teilnehmern, Kosteneffektivitätsstudien (der letzten sechs Jahre), pädiatrische und kanadische Studien ohne Einschränkung der Teilnehmerzahl Nur Studien mit Geräten, die in Kanada zugelassen sind. LVAD und BiVAD Als BTT, DT, BTR</p> <p><b>Eingeschlossene Literatur</b> Fünf HTA-Berichte (ANAES 2001, CETS 2000, DEC 1999, CEDIT 1998, Oregon Commission 1997), 61 Studien, BTT kein RCT, wenige prospektive Studien, meistens Fallserien BTR: nur Fallserien DT: ein RCT, eine laufende nicht-randomisierte Studie</p> <p><b>Komparator</b> Historische (1) oder gleichzeitige (6) Kontrollen, behandelt mit inotropen Agenzien, keine Kontrollen (53)</p> <p><b>Zielgrößen</b> Überleben NYHA-Klassen, Lebensqualität Komplikationen Überleben nach Transplantation Ökonomische Daten</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Medizinische Wirksamkeit</b> LVAD als BTT verbesserten die Überlebensraten signifikant. Risikofaktoren für erhöhte Mortalität nach LVAD-Implantation waren Alter der Patienten &gt; 60 Jahre, bereits bestehende Lungenfunktionsstörung assoziiert mit Septikämie, Beatmung vor der Implantation und Rechtsherzinsuffizienz. LVAD verbesserten die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität der Transplantationskandidaten. Auch ermöglichte es vielen Patienten eine Entlassung nach Hause. VAD waren assoziiert mit schwerwiegenden Komplikationen, darunter Infektionen, Blutungen, thromboembolischen Komplikationen, neurologische Komplikationen, Rechtsherzversagen, Organversagen und Hämolyse. Die Überlebensraten nach der Herztransplantation waren bei LVAD-Patienten besser oder ähnlich wie die Überlebensraten der Patienten, die medikamentös bis zur Transplantation unterstützt wurden. Die Erfahrungen, LVAD-Systeme als BTR zu nutzen sind beschränkt. Die Zahl der erfolgreichen Entwöhnungen vom Gerät ist niedrig. Die meisten der Patienten starben oder benötigten eine Herztransplantation. Langzeiteffekte durch die Benutzung von LVAD als DT sind noch nicht bekannt. In der REMATCH-Studie erhöhte sich die Ein- und Zwei-Jahres-Überlebensrate signifikant. Dies war assoziiert mit einer Komplikationsrate, die 2,3-fach höher wie die medikamentös behandelte Patienten war.</p> <p><b>Ökonomische Evaluation</b> Der Einsatz von LVAD ist teuer, vor allem wegen der hohen Gerätekosten von 90000 CAD bis 98000 CAD pro Stück (63000 bis 68000 Euro), und den Kosten, die mit der Ersteinweisung ins Krankenhaus und der Rehospitalisierung bei Komplikationen assoziiert sind. Obwohl der LVAD-Einsatz die Länge des Krankenhausaufenthalts und des Aufenthalts auf der Intensivstation reduzierte, zeigen die Kosteneffektivitätsstudien, dass der Einsatz nicht kosteneffektiv ist, solange die Geräte nicht signifikant günstiger werden. Das geschätzte Kosteneffektivitätsverhältnis des Einsatzes von LVAD als BTT in Kanada ist 91000 CAD bis 117000 CAD (63770 bis 82000 Euro) pro QALY.</p>

## Fortsetzung: HTA-Bericht: MAS 2004 HTA (27)

<b>Schlussfolgerungen</b>	Es besteht Evidenz, dass der Einsatz von LVAD als BTT die Überlebensrate, den funktionellen Status und die Lebensqualität der Patienten auf der Warteliste verbessert. Dennoch wird aufgrund der Knappheit der zur Verfügung stehenden Spenderherzen und dem gegenwärtigen Herztransplantationsalgorithmus eine Herzunterstützung für alle Transplantationskandidaten in allen Altersgruppen wahrscheinlich zu einer Verlängerung der Warteliste führen und sich daraus eine verlängerte Nutzung der LVAD mit signifikanten Kostenimplikationen aber ohne einer Erhöhung der Zahl der Herztransplantationen ergeben. Beschränkte Level 4 Evidenz zeigte, dass durch LVAD-Unterstützung bei Kindern Überlebensraten erreicht werden, die vergleichbar mit denen Erwachsener sind. Eine Einführung von LVAD bei Kindern wäre kosteneffektiver und würde keinen negativen Effekt auf die Warteliste zur Herztransplantation haben. Alle Studien bisher konzentrieren sich auf Geräte der ersten Generation.
<b>Beurteilung</b>	Studie von hoher Qualität, nachvollziehbare und gut beschriebene Literatursuche, Darstellung in Tabellenform und narrativ. Bewertung der Studien erfolgte nur auf Grundlage des Studientyps. Kapitel über VAD bei Kindern, Nur Geräte der ersten Generation, und Geräte, die in Kanada benutzt werden wurden evaluiert.

ANAES = Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, heutige Haute Autorité de Santé. BiVAD = Biventricular Assisist Device. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. CAD = Kanadischer Dollar. CEA = Cost-Effectiveness-Analysis. CCT = Controlled Clinical Trial. CEDIT = Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. CETS = Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé. CUA = Cost-Utility Analysis. DEC = Development and Evaluation Committee. DT = Destination Therapy. HTA = Health Technology Assessment. LVAD = Left-Ventricular Assisist Device. NYHA = New York Heart Association. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assisistnce for the Treatment of Congestive Heart Failure. RVAD = Right-Ventricular Assisist Device. VAD = Ventricualr Assisist Device.

<b>HTA-Bericht (Ref. Nr.)</b>	<b>TEC 2004 (5)</b>
<b>Fragestellung / Aspekte</b>	Kosteneffektivitätsanalyse von LVAD als DT
<b>Angaben zu Modellen</b>	Kostenstudie auf Grundlage der REMATCH-Studie Entscheidungsmodell / Markov-Modell QALY waren das Maß der Effektivität in dieser Analyse. Das gleiche Markov-Modell wurde für beide Behandlungsmöglichkeiten benutzt, doch die Übergangswahrscheinlichkeiten wurden separat geschätzt
<b>Ergebnisse</b>	<b>Ökonomische Evaluation</b> Die Kosteneffektivitätsanalyse benutzte Parameter aus veröffentlichten Quellen. Der Einsatz von LVAD im Vergleich zur optimalen medikamentösen Therapie führte zu Mehrkosten von 802700 USD (entspricht 629800 Euro) pro QALY. Das ICER blieb in Sensitivitätsanalysen bei den folgenden Werten relativ stabil: Nutzwert der NYHA-Klasse III / IV, Diskontierungsrate der Nutzwerte, Kosten der Versorgung für entlassene Patienten, Diskontierungsrate der Kosten, Kosten der Rehospitalisierung, Wahrscheinlichkeit der Rehospitalisierung für LVAD und Wahrscheinlichkeit der Rehospitalisierung für optimale medikamentös behandelte Patienten. Die Ergebnisse zeigten sich sensitiv gegenüber Variationen im Nutzwert der NYHA-Klassen I / II und den Kosten der LVAD-Implantation. ICER unter 500000 USD pro QALY (392300 Euro) waren nur bei unwahrscheinlichen Szenarien von sehr niedrigen Implantationskosten, meistens in Verbindung mit Extremwerten in anderen Variablen zu erreichen. Indirekte Kosten, wie verloren gegangene Gehälter oder Kosten, die dem Krankenhaus entstehen wurden in diesem Bericht nicht berücksichtigt. Ein kurzer Zeithorizont sollte den Einfluss, indirekte Kosten nicht berücksichtigt zu haben beschränken.
<b>Schlussfolgerungen</b>	Kosten pro QALY lagen sehr hoch. ICER bleibt stabil gegenüber Änderungen der Variablen.
<b>Beurteilung</b>	Ergebnisse nur für DT. Die indirekten Kosten bleiben unberücksichtigt (mit Hinweis dass keine Unterschiede zwischen beiden Vergleichsgruppen zu erwarten sind), was evtl. fehlerhaft sein kann, denn gerade durch Entlassungen von LVAD-Patienten und Rückkehr zur Arbeit könnten die Kosten niedriger sein als bei medikamentöser Therapie; für die Evaluierung der DT sollten langfristige Kosten auch berücksichtigt werden

DT = Destination Therapy. HTA = Health Technology Assessment. ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio. LVAD = Left-Ventricular Assisist Device. NYHA = New York Heart Association. QALY = Qualitätsadjustierte Lebensjahre. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. TEC = Technology Evaluation Committee. USD = US-Dollar.

<b>HTA-Bericht (Ref. Nr.)</b>	<b>TEC 2002 (4)</b>
<b>Fragestellung / Aspekte</b>	Klinische Wirksamkeit als DT
<b>Recherche und eingeschlossene Literatur</b>	<p><b>Recherche, Datenbanken, Quellen</b> 1996 bis November 2002 Englisch MEDLINE Literaturlisten Website FDA</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> RCT, Studien mit Informationen zur klinischen Anwendung von LVAD bei Patienten, die nicht Kandidaten der Warteliste waren.</p> <p><b>Eingeschlossene Literatur</b> Eine randomisierte Studie (REMATCH)</p> <p><b>Komparator</b> Medikamentöse Therapie</p> <p><b>Zielgrößen</b> Überlebensrate Lebensqualität Funktionelle Kapazität (NYHA) Lebensqualität Dauer des Krankenhausaufenthalts Komplikationen</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Medizinische Wirksamkeit als DT</b> Patienten mit LVAD hatten signifikant besseres Überleben als Vergleichsgruppe, das mediane Überleben war 8,5 Monate länger. Schwerwiegende Komplikationen traten in der LVAD-Gruppe häufiger auf, doch wird dies ausgeglichen durch die bessere Lebensqualität und funktionelle Kapazität (NYHA) in der LVAD-Gruppe. LVAD-Patienten verbrachten einen größeren Teil ihrer Zeit im Krankenhaus als die Vergleichsgruppe, aber das längere Überleben bedeutet für sie eine längere Zeitspanne außerhalb des Krankenhauses. Die Verlässlichkeit des Gerätes war ein Problem; die Wahrscheinlichkeit eines Geräteversagens lag in zwei Jahren bei 35 %.</p>
<b>Schlussfolgerungen</b>	<p>Medizinische Wirksamkeit ist gegeben, Überleben und Lebensqualität sind signifikant verbessert; technische Probleme wurden berichtet. Das Gerät Heartmate VE erfüllte für die Anwendung DT bei Patienten, die nicht Kandidaten der Wartliste sind die Kriterien der Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center (TEC)</p>
<b>Beurteilung</b>	Die Ergebnisse beruhen auf einem einzigen, wenn auch hochwertigen RCT (Rematch) mit mehreren Publikationen. Als Gerät wurde das Heartmate VE untersucht. Gut recherchiert und transparent.

DT = Destination Therapy. FDA = Food and Drug Administration. HTA = Health Technology Assessment.

LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. NYHA = New York Heart Association. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure.

TEC = Technology Evaluation Committee.

<b>HTA-Bericht (Ref. Nr.)</b>	<b>ANAES 2001 HTA (15)</b>
<b>Fragestellung / Aspekte</b>	Klinische Wirksamkeit, Kosteneffektivität, finanzielle, ethische, soziale Aspekte
<b>Angaben zur Recherche und eingeschlossenen Literatur</b>	<p><b>Recherche, Datenbanken, Quellen</b> Januar 1995 bis Februar 2001 MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL, Cochrane Library, Wirtschaftsdatenbanken Experten Hersteller</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b> Prospektive kontrollierte Studien, nur Publikationen, die VAD im längerfristigem Einsatz evaluierten (Novacor, Heartmate, Thoratec, Cardiowest TAH), Outcomes: Mortalität, hämodynamische Parameter, Lebensqualität, ökonomische Studien</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> Fallbeschreibungen, Fallserien <math>\geq</math> 15 Patienten</p> <p><b>Eingeschlossene Literatur</b> 18 klinische Studien, davon fünf Studien mit historischen Kontrollen, 13 Fallserien) Sechs ökonomische Studien</p> <p><b>Komparator</b> Historische Kontrollen (5) Keine Kontrolle (13)</p> <p><b>Zielgrößen</b> Überlebensraten, Blutungen, Thromboembolien, Rechtsherzversagen, funktionelle Kapazität, Lebensqualität, Krankheitskosten</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p>Überlebensraten 52 % bis 89 %, Verbesserung des NYHA-Klasse , verbesserte Funktion der anderen Organe, Blutungen 3 bis 31 % Infektionen 15 bis 68 % Thromboembolien 5 bis 25 %.</p> <p>Die Lebensqualität verbesserte sich und lag zwischen der nicht implantierter und transplantierte Patienten. Implantierte Patienten traten nach der Herztransplantation früher und schneller wieder ihre Erwerbstätigkeit an.</p>
<b>Schlussfolge- rungen</b>	<p>Die mechanische Herzunterstützung bleibt eine Technik, deren Risiken für Komplikationen, wie Infektionen, Thromboembolien und Blutungen, eine Ursache für eine hohe Morbidität ist. Über den Einsatz als DT gibt es wenige Daten. ANAES fordert den Einsatz eines Registers und eines Netzwerks zur Verbesserung der Datengrundlage.</p>
<b>Beurteilung</b>	<p>Gut durchgeführte Studie, die Evidenz eingeschränkt (größtenteils Fallserien). Aussagen sind vor dem zeitlichen Hintergrund zu sehen.</p>

ANAES = Agence Nationale d' Accréditation et d' Evaluation en Santé, heutige Haute Autorité de Santé. DT = Destination Therapy. HTA = Health Technology Assessment. NYHA = New York Heart Association- TAH = Total Artificial Heart. VAD = Ventricular Assisst Device.

<b>HTA-Bericht (Ref. Nr.)</b>	<b>DEC 1999 HTA (12)</b>
<b>Fragestellung / Aspekte</b>	Effektivität und Kosten
<b>Angaben zur Recherche und eingeschlossenen Literatur</b>	<p><b>Recherche,Datenbanken, Quellen</b> Bis 1999 Systematische Literaturrecherche in Cochrane-Datenbanken MEDLINE EMBASE u. v. m. mit detailliertem Protokoll Referenzlisten Experten aus UK Hersteller aus UK</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> Nur LVAD, die in UK gebräuchlich sind, Personen mit terminaler Herzinsuffizienz, systematische Übersichtsarbeiten, RCT, CCT, Kohortenstudien (hier definiert als Studien die a priori Einschlusskriterien, Intervention, Outcomeparameter und Analysemethoden festlegen) und Fallserien. Die Studien mit der höchsten Qualität wurden dann eingeschlossen.</p> <p><b>Eingeschlossene Literatur</b> Zehn Studien, davon eine BTR, neun BTT</p> <p><b>Komparator</b> Historische Kontrollen(2), gleichzeitige Kontrollen (3), keine Kontrollen(5)</p> <p><b>Zielgrößen</b> Kosten pro QALY „Survival“ NYHA-Klassen (funktionelle Kapazität) Nutzwerte Kosten CUA</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Medizinische Wirksamkeit</b> Als BTT: erhöhte Überlebensrate zur Transplantation, verbesserte Lebensqualität, verbesserte funktionelle Kapazität (NYHA) Zu BTR in einer Kohortenstudie konnten fünf von 17 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie entwöhnt werden.</p> <p><b>Ökonomische Evaluation</b> Als BTT Bei einem Modell, bei dem je 100 Patienten einen Arm des Entscheidungsbaums (LVAD vs. Non-LVAD) durchliefen wurde ein Gewinn von 218 QALY pro 100 mit LVAD behandelte Patienten errechnet. Basierend auf den Gesamtkosten der Behandlung lagen die diskontierten Kosten pro QALY bei ca. 39800 GBP (57500 Euro). Eine CUA für Heartmate als BTT Kosten pro QALY von 39790 GBP (über 20 Jahre) Eine Schwellenwertanalyse zeigte, dass Kosten der Geräte &gt; 19000 GBP zu Kosten pro QALY von &gt; 20000 GBP führten.</p>
<b>Schlussfolgerungen</b>	Trotz einiger Andeutungen einer klinischen Wirksamkeit war die vorliegende Evidenz nicht ausreichend um Entscheidung zum Einsatz von LVAD zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz zu treffen. Das Development and Evaluation Committee bewertete die LVAD als „not proven“. Das Committee forderte hochwertige Langzeitstudien, mit dem Outcomeparameter Lebensqualität und die Einbeziehung der Verhältnisse und Kosten im UK.
<b>Beurteilung</b>	Hochwertiger Kurz-HTA-Bericht, Primärstudien meist geringer methodischer Qualität, Aussagen sind vor dem zeitlichen Hintergrund zu sehen.

BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. CCT = Controlled Clinical Trial. CUA = Cost-Utility Analysis.  
DEC = Development and Evaluation Committee. GBP = Britische Pfund. HTA = Health Technology Assessment. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. NYHA = New York Heart Association. QALY = Qualitätsadjustierte Lebensjahre.  
RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie. UK = Vereinigtes Königreich.



## 8.8 Extraktion der eingeschlossenen Primärstudien

### 8.8.1 Studiencharakteristika

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Albert 2002 (1)</b>
<b>Sprache</b>	Deutsch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	13 Wochen
Ort	Deutschland, Deutsches Herzzentrum Berlin
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: alle Patienten mit Herzunterstützung
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	46 VAD (15 uni-, 31 biventrikulär)
Alter	Mittel 43 Jahre, Range: 15 bis 66
Geschlecht	80 % männlich
Indikation	Dilatative Kardiomyopathie n = 36, ischämische Kardiomyopathie n = 8, andere n = 2
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Novacor LVAD n = 9, TCI-LVAD n = 6, Berlinheart Excor BiVAD n = 31
Behandlungsintention	BTT, BTR
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Psychische Syndrome Neurokognitive Störungen Krankheitsverarbeitung
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	B

BiVAD = Biventricular Assisst Device. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. VAD = Ventricular Assisst Device.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Baran 2005 (2)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive CCT (Post-HTX -Vergleich LVAD vs. Nicht-„gebridgeten“)
Dauer	13 Jahre
Ort	USA
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: alle Patienten des Transplantationszentrums
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	26 LVAD vs. 220 nicht-„gebridgete“ transplantierte Patienten
Alter	44,6 ± 14,4 vs. 51,9 ± 12,4 sign. Unterschied, p = 0,006
Geschlecht	96 % männlich
Indikation	K. A.
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Novacor VAD
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	Nicht-„gebridgte“ Patienten nach Transplantation
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität Post-Transplantation Erfolgreiches „Bridging“
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	C

BTT = Bridge To Transplant. CCT = Controlled Clinical Trial. HTX = Herztransplantation. K. A. = Keine Angaben. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Birks 2004 (3)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	Zehn Jahre
Ort	UK
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Alle Patienten mit Herzunterstützung
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	102 LVAD (82 Thoratec TCI Heartmate und 20 Thoratec PVAD)
Alter	Ca. 40 Jahre (keine Angabe für gesamte Patienten)
Geschlecht	80 % männlich
Indikation	K. A.
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	54 VE Heartmate, acht XVE Heartmate, 20 IP Heartmate, 20 pneumatische Thoratec PVAD
Behandlungsintention	Vermutlich alle
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Inzidenz Geräteversagen
<b>Bemerkung(en)</b>	
<b>Qualität</b>	B

K. A. = Keine Angaben. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. PVAD = Pediatric Ventricular Assisst Device. UK =United Kingdom.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Carrier 2004 (6)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive CCT
Dauer	Zwei Jahre, „Follow Up“-Zeit neun ± vier Monate nach Transplantation
Ort	Kanada
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Vermutlich alle Thoratec LVAD-Empfänger im Zeitraum bzw. transplantierte ohne LVAD-Unterstützung
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	16 transplantierte LVAD-Patienten, 20 Patienten mit HTX ohne Herzunterstützung
Alter	40 ± 12 vs. 47 ± 11 Jahre (p = 0,001)
Geschlecht	46 % männlich vs. 70 % (p = 0,001)
Indikation	Akuter Myokardinfarkt n = 6, kongestive Kardiomyopathie n = 5, akute virale Kardiomyopathie n = 2, postpartum Myopathie n = 1, Unfähigkeit zur Entwöhnung vom Kardiopulm. Bypass und Becker`s „muscular-dystrophierelated“ Kardiomyopathie n = 2
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Thoratec LVAD
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	Herztransplantierte ohne vorherige LVAD-Unterstützung
<b>Outcomeparameter</b>	Überleben nach Transplantation Dauer der Herzunterstützung / Wartezeit zur Transplantation
<b>Bemerkung(en)</b>	In Kanada werden LVAD-Patienten Prioritäten bei der Organvergabe zur Herztransplantation eingeräumt. Unterstützungszeiten sind deshalb kurz.
<b>Qualität</b>	B

BTT = Bridge To Transplant. CCT = Controlled Clinical Trial. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Dandel 2005 (8)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Fallserie
Dauer	Neun Jahre
Ort	Deutschland, Deutsches Herzzentrum Berlin
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: entwöhnte Patienten im Zeitraum, IDCM-Patienten
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	32 entwöhnte LVAD-Patienten
Alter	K. A.
Geschlecht	K. A.
Indikation	K. A.
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	27 Novacor, drei TCI, ein Incor, ein Excor
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Anteil entwöhnte Patienten Auftreten von Herzversagen innerhalb der folgenden drei Jahre Überleben nach Entwöhnung
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	C

BTT = Bridge To Transplant. IDCM = Idiopathische Kardiomyopathie. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Dang 2005 (9)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Fallserie
Dauer	Acht Jahre
Ort	USA
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: nur Patienten mit diagnostizierter chronischer kongestiver Herzkrankheit mindestens sechs Monate vor Implantation
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	201 LVAD-Patienten
Alter	52 ± 12 Jahre
Geschlecht	87,4 % männlich
Indikation	Koronare Herzkrankheiten n = 49, idiopathische Kardiomyopathie n = 56, andere n = 14
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Heartmate LVAD
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Überleben der Implantation Länge der Herzunterstützung Überleben nach Transplantation Länge des Krankenhausaufenthalts
<b>Bemerkung(en)</b>	Überschneidung mit Topkara 2005
<b>Qualität</b>	A

BTT = Bridge To Transplant. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. USA = United States of America

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Dembitsky 2004 (10)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	RCT
Dauer	Zwei Jahre
Ort	USA
Anzahl der Zentren	20
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, in NYHA IV seit 60 bis 90 Tagen trotz medizinischer Therapie
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	68 LVAD, 61 optimale medikamentöse Versorgung
Alter	66 ± 9,1 Jahre (LVAD) vs. 68 ± 8,2 (optimale medikamentöse Versorgung)
Geschlecht	78 % männlich (bei LVAD-Patienten)
Indikation	Ischämische Ursachen der Herzkrankheiten 78 % (bei LVAD-Patienten)
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Heartmate VE
Behandlungsintention	DT
Vergleichsgruppe	Optimale medikamentöse Versorgung
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität Geräteversagen Lebensqualität Todesursachen Komplikationen
<b>Bemerkung(en)</b>	REMATCH
<b>Qualität</b>	C

DT = Destination Therapy. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. NYHA = New York Heart Association. RCT = Randomized Controlled Trial. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assisstace for the Treatment of Congestive Heart Failure. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Deng 2005 (11)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Register / Fallserie
Dauer	Drei Jahre
Ort	Weltweit
Anzahl der Zentren	60 (ISHLT-MCSD-Datenbank), davon drei deutsche
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	-
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	655 Patienten (542 LVAD, 100 BiVAD, 13 TAH, 16 nicht spezifiziert)
Alter	K. A.
Geschlecht	K. A.
Indikation	K. A.
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	K. A.
Behandlungsintention	80 % BTT, 12 % DT, BTR
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität Geräteversagen Todesursachen Komplikationen
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	C

BiVAD = Biventricular Assisst Device. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. DT = Destination Therapy. ISHLT = International Society for Heart and Lung Transplantation. K. A. = Keine Angaben. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. MCSD = Database for Mechanical Circulatory Support Devices TAH = Total Artificial Heart. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Frazier 2004 (13)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Fallserie
Dauer	16 Monate
Ort	USA, UK
Anzahl der Zentren	Zwei
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	NYHA IV, Patienten, die für HTX geeignet sind, maximale medikamentöse Therapie
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	23 Patienten mit LVAD
Alter	BTT: 53 Jahre, DT: 64,3 Jahre
Geschlecht	BTT: 70 % männlich, DT: 100 % männlich
Indikation	Ischämische n = 10, idiopathische n = 13
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Jarvik 2000
Behandlungsintention	20 BTT, drei DT
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität Dauer der Unterstützung
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	A

BTT = Bridge To Transplant. DT = Destination Therapy. HTX = Herztransplantation. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. NYHA = New York Heart Association. UK = United Kingdom. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Grady 2004 (14)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Fallserie
Dauer	Drei Jahre / „Follow Up“: zwölf Monate
Ort	USA, Australien
Anzahl der Zentren	Neun USA, eins Australien
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Mindestens 18 Jahre, Fähigkeit zu lesen und zu schreiben, körperlich fähig teilzunehmen, Einverständnis, Daten bis zwölf Monate nach Implantation vorhanden
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	78 Patienten mit LVAD
Alter	52 ± zwölf Jahre (20 bis 68)
Geschlecht	94 % männlich
Indikation	Ischämische Herzkrankheiten 54 %, dilatative Kardiomyopathie 41 %, andere 5 %
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Lebensqualität (körperlicher und beruflicher sowie psychologischer Status, soziale Interaktionen, somatische Wahrnehmung), „Quality of Life“-Index, „Rating Question Form“, „Heart Failure Symptom Checklist“, „Sickness Impact Profile“, „LVAD Stressor Scale“, „Jalowiec Coping Scale“
<b>Bemerkung(en)</b>	Durch Transplantation im BTT-Setting werden immer mehr Patienten der Teilnehmer reduziert – selektives „Removal“. Aufgrund von multiplen Vergleichen wurde Signifikanzniveau auf $\leq 0,01$ festgelegt. Evtl. Überschätzung von QOL, da nur Patienten, die fähig waren Fragebogen auszufüllen eingeschlossen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten, die transplantiert wurden – Überschätzung der QOL
<b>Qualität</b>	A

BTT = Bridge To Transplant. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. QOL = Lebensqualität. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Hetzer 2004 (16)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	Ein Jahr
Ort	Deutschland, Deutsches Herzzentrum Berlin
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: Aufnahme zwischen Juni 2002 und Juni 2003, Berlinheart Incor
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	24 LVAD
Alter	Mittel: 54 Jahre, Range: 39 bis 64 Jahre
Geschlecht	96 % männlich
Indikation	Dilatative Kardiomyopathie n = 16, ischämische Kardiomyopathie n = 7, restriktive Kardiomyopathie n = 1
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Berlinheart Incor
Behandlungsintention	BTT, BTR
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Entwöhnung Transplantation Mortalität
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	A

BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Holman 2004 (17)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	RCT
Dauer	> zwei Jahre
Ort	USA, Transplantationszentren
Anzahl der Zentren	20
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Ein: NYHA-Klasse IV (trotz Therapie mit ACE-Hemmern, Diuretika und Didoxin) für mindestens 90 Tage, LVEF 25 % oder weniger, „Peak Oxygen Consumption“ 14 mL pro kg und Minute oder weniger; kontraindizierte Herztransplantation.
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	129 (68 LVAD, 61 optimale medikamentöse Versorgung)
Alter	LVAD 66 ± 9,1 optimale medikamentöse Versorgung 68 ± 8,2
Geschlecht	LVAD: 78 %, OMM: 82 % männlich
Indikation	Ischämische Herzkrankheiten LVAD 78 %, OMM 69 % bei allen Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu Studienbeginn
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Heartmate VE
Behandlungsintention	DT
Vergleichsgruppe	Optimale medikamentöse Behandlung
<b>Outcomeparameter</b>	Infektionen
<b>Bemerkung(en)</b>	REMATCH
<b>Qualität</b>	C

DT = Destination Therapy. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. NYHA = New York Heart Association. OMM = Optimale Medikamentöse Therapie. RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assisstance for the Treatment of Congestive Heart Failure.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Jurman 2004 (18)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Fallserie
Dauer	Zwei Jahre
Ort	Deutschland, Deutsches Herzzentrum Berlin
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: keine Möglichkeit für Herzoperation, Alter unter 65 Jahren oder Alter über 60 Jahren bei kontraindizierte Herztransplantation, NYHA-Klasse IV oder Katecholamin-abhängige Herzschwäche oder akute hämodynamische Verschlechterung / kardiogener Schock .
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	27 LVAD
Alter	66 ± 4,1, Range: 60 bis 77 Jahre
Geschlecht	100 % männlich
Indikation	Dilatative Kardiomyopathie n = 8, ischämische Herzkrankheiten n = 19
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Micromed DeBakey n = 15, Berlinheart Excor n = 5, Arrow LionHeart n = 4, Novacor N100 n = 2
Behandlungsintention	DT
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Überlebensrate Komplikationen Entlassungen nach Hause
<b>Bemerkung(en)</b>	Ältere Patienten, daher keine Überschneidung mit den Daten aus Hetzer 2004 / 2005
<b>Qualität</b>	A

DT = Destination Therapy. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. NYHA = New York Heart Association.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Kalya 2005 (19)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Prospektive kontrollierte klinische Studie (Vergleich zweier Gerätetypen)
Dauer	Januar 1999 bis Dezember 2002, „Follow Up“: vier bis sechs Monate
Ort	USA
Anzahl der Zentren	Ein Zentrum mit zwei Implantationsteams
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: nur Transplantationskandidaten, terminale Herzinsuffizienz mit maximaler medikamentöser Therapie; Ausschluss: Notfall-LVAD-Implantationen, Patienten der REMATCH-Studie
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	64 LVAD-Patienten
Alter	51,6 (Novacor) bzw. 54,4 (Heartmate) Jahre
Geschlecht	92 % (Novacor) bzw. 82 % (Heartmate) männlich
Indikation	Idiopathische Kardiomyopathie 31 % bzw. 39 %; ischämische Kardiomyopathie 62 % bzw. 53 %, akute Myokarditis 8 % bzw. 0 % andere Kardiomyopathien 0 % bzw. 8 %
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Novacor n = 13, Thoratec Heartmate VE n = 51
Behandlungsintention	Vermutlich nur BTT
Vergleichsgruppe	Novacor vs. Heartmate
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität Hospitalisierung Komplikationen
<b>Bemerkung(en)</b>	Die Zuordnung der Gerätetypen war nicht-randomisiert
<b>Qualität</b>	A

BTT = Bridge To Transplant. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Körfer 2005 (21)</b>
<b>Sprache</b>	Deutsch
<b>Methoden</b>	
Design	Fallserie
Dauer	16 Jahre, 1987 bis 2002
Ort	Deutschland, Herzzentrum Nordrhein-Westfalen, Bad Oeynhausen
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Alle Patienten
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	607 Patienten (225 als BTR, 276 BTT, 27 DT, 49 Notfallmaßnahme BTB)
Alter	57 Jahre, Range: ein Monat bis 82 Jahre
Geschlecht	79 % männlich
Indikation	K. A.
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Thoratec VAD und LVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBaKey (und nicht relevante wie Abiomed, Zentrifugalpumpe, Cardiwest)
Behandlungsintention	BTR, BTT, DT (und für diesen Bericht nicht relevante BTB-Notfall-Implantationen)
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Komplikationen Entlassungen am System Unterstützungsdauer
<b>Bemerkung(en)</b>	K. A. zu Mortalitätsraten oder Anzahl der verstorbenen Patienten; evtl. Überschneidungen zu Weitkemper 2004
<b>Qualität</b>	A

BTB = Bridge To Bridge. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. DT = Destination Therapy.  
K. A. = Keine Angaben. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Lazar 2004 (22)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	RCT
Dauer	> zwei Jahre , „Follow Up“: 672 Tage
Ort	USA, Transplantationszentren
Anzahl der Zentren	20
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: Erwachsene, NYHA-Klasse IV, wenige NYHA III (trotz Therapie mit ACE-Hemmern, Diuretika und Didoxin) für mindestens 90 Tage, LVEF 25% oder weniger, Peak Oxygen Consumption 14mL pro kg und Minute oder weniger
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	129 (68 LVAD, 61 optimale medikamentöse Versorgung)
Alter	66 ± 9,1 Jahre (LVAD) 68 ± 8,2 Jahre (optimale medikamentöse Versorgung)
Geschlecht	82 % männlich bei optimale medikamentöse Versorgung, 78 % bei LVAD
Indikation	Ischämische Herzkrankheiten 69 % bei OMM, 78 % bei LVAD bei allen Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu Studienbeginn
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Heartmate VE
Behandlungsintention	DT
Vergleichsgruppe	Optimale medikamentöse Behandlung
<b>Outcomeparameter</b>	Neurologische Komplikationen
<b>Bemerkung(en)</b>	REMATCH; genaue Definitionen der neurologischen Ereignisse sind gegeben
<b>Qualität</b>	C

ACE = Angiotensin Converting Enzyme. DT = Destination Therapy. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device.  
LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. NYHA = New York Heart Association. OMM = Optimale Medikamentöse Therapy.  
RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. USA = United States of America.



<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Liden 2005 (23)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	Sieben Jahre, 1997 bis 2004
Ort	Schweden, Universitätsklinik Götteborg
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Alle Patienten im Zeitraum, die Heartmate implantiert bekamen
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	19 LVAD-Patienten
Alter	39 Jahre, Range: 15 bis 61 Jahre
Geschlecht	84 % männlich
Indikation	Dilatative Kardiomyopathie n = 8, ischämische Herzkrankheiten n = 6, Myokarditis n = 3, angeborener Herzfehler n = 1, hypertrophe Kardiomyopathie n = 1
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Heartmate VE
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität Komplikationen Entlassungen am System Entwöhnung Unterstützungsdauer
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	A

BTT = Bridge To Transplant. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Long 2005 (24)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Prospektive kontrollierte klinische Studie (Vergleich mit REMATCH-Ergebnissen)
Dauer	Januar 2003 bis Dezember 2004
Ort	USA
Anzahl der Zentren	Vier Zentren mit höchsten Fallzahlen, die am Thoratec-Register teilnehmen
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: NYHA IV, Patienten mit medikamentöser Therapie für mindestens 60 der letzten 90 Tage, Lebenserwartung weniger als zwei Jahre, LVEF < 25 %, „Peak Oxygen Consumption“ < 12 mL / kg / min, kein Kandidat für Herztransplantation
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	42 Patienten mit LVAD
Alter	63 ± 9 (39 bis 79) Jahre
Geschlecht	88 % männlich
Indikation	Ischämisch n = 25, idiopathisch n = 14
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Thoratec Heartmate XVE
Behandlungsintention	DT
Vergleichsgruppe	REMATCH n = 68 (Verbesserung der Geräte / Management)
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität Dauer des Supports Komplikationen Todesursache Verbesserungen in Outcomes mit Zeit
<b>Bemerkung(en)</b>	
<b>Qualität</b>	A

DT = Destination Therapy. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. NYHA = New York Heart Association. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assisstance for the Treatment of Congestive Heart Failure. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Morgan 2004 (26)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Fallserie
Dauer	Zwölf Jahre
Ort	USA, Klinik für Herzchirurgie, New York
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Nicht explizit genannt, vermutlich alle unterstützten Patienten im Zeitraum
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	243 (2 pneumatische Geräte, 17 DLVE, 174 SLVE)
Alter	49,7 ± 13
Geschlecht	K. A.
Indikation	Koronare Herzkrankheit 56,8 %, idiopathische Kardiomyopathie 35,8 %, andere Krankheiten 7,4 % Bei allen Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen drei Gruppen zu Studienbeginn
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE (drei Geräteentwicklungen)
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	Drei Geräteentwicklungen, bei Überleben nach Transplantation auch Non-LVAD-Patienten
<b>Outcomeparameter</b>	Erfolgreiches „Bridging“ Mortalität nach Transplantation Komplikationen
<b>Bemerkung(en)</b>	Überschneidung mit Morgan (2003), doppelt berichtete Daten wurden zusammengefasst
<b>Qualität</b>	C

BTT = Bridge To Transplant. DLVE = Dual-Lead Vented Electric. K. A. = Keine Angaben. LVAD = Left-Ventricular Assist Device. SLVE = Single-Lead Vented Electric. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Morgan 2003 (25)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	Sechs Jahre
Ort	USA, Klinik für Herzchirurgie, New York
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Nicht explizit genannt, alle unterstützten Patienten im Zeitraum (vgl. Morgan (2004))
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	174 SLVE
Alter	46,4 ± 14,8, 49,9 ± 13,8
Geschlecht	81,5 % männlich
Indikation	Koronare 48,1 vs 34,9 %, idiopathische Kardiomyopathie 51,9 vs. 57,5 %, andere Krankheiten 0 vs. 7,5 %
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Thoratec SLVE
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	Vergleich der Gruppe mit Infektionen vs. ohne Infektionen
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität nach Transplantation Infektionen
<b>Bemerkung(en)</b>	Bei allen Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen Teilmenge mit Morgan (2004), doppelt berichtete Daten wurden zusammengefasst
<b>Qualität</b>	B

BTT = Bridge To Transplant. SLVE = Single-Lead Vented Electric. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Park 2005 (28)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	RCT
Dauer	> zwei Jahre
Ort	USA, Transplantationszentren
Anzahl der Zentren	20
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Ein: NYHA-Klasse IV (trotz Therapie mit ACE-Hemmern, Diuretika und Didoxin) für mindestens 90 Tage, LVEF 25 % oder weniger, „Peak Oxygen Consumption“ 14 mL pro kg und Minute oder weniger; kontraindizierte Herztransplantation.
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	129 (68 LVAD, 61 optimale medikamentöse Versorgung)
Alter	66 ± 9,1 LVAD 68 ± 8,2 optimale medikamentöse Versorgung
Geschlecht	82 % männlich bei optimaler medikamentöser Versorgung, 78 % bei LVAD
Indikation	Ischämische Herzkrankheiten 69 % bei optimaler medikamentöser Versorgung, 78 % bei LVAD
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Thoratec Hearmate VE
Behandlungsintention	DT
Vergleichsgruppe	Optimale medikamentöse Behandlung
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität Komplikationen Lebensqualität („Minnesota Living with Heart Failure“-Fragebogen, SF-36-Abschnitte Körperliche Funktionen und Emotionale Rollen) Funktioneller Status (NYHA-Klassifikation)
<b>Bemerkung(en)</b>	REMATCH-Erweiterung
<b>Qualität</b>	C

DT = Destination Therapy. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. NYHA = New York Heart Association.  
RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assisstance for the Treatment of Congestive Heart Failure.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Reinhartz 2005 (29)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie / Register
Dauer	13 Jahre, 1982 bis 2005
Ort	Weltweit / freiwilliges Register von Thoratec und lokale Datenbank
Anzahl der Zentren	80
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	K. A., vermutlich alle Thoratec-Empfänger bis 18 Jahre
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	209 Kinder mit VAD (111 BiVAD, 88 LVAD, sieben RVAD)
Alter	14,5 Jahre, Range: fünf bis 18 Jahre
Geschlecht	65 % männlich
Indikation	55 % verschiedene Kardiomyopathien, 25 % akute Myokarditis, 20 % andere
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Thoratec VAD (54 % LVAD)
Behandlungsintention	BTT, BTR
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Erfolgreiches „Bridging“ Erfolgreiches „Recovery“ Mortalität Dauer der Unterstützung
<b>Bemerkung(en)</b>	Thoratec bietet kein Kindersystem, hier werden Erfahrungen mit Thoratec-System bei Kindern und Jugendlichen dargestellt; für Deutschland ist dies jedoch nicht relevant, da es andere zugelassene Kindersysteme gibt.
<b>Qualität</b>	A

BiVAD = Biventricular Assisst Device. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. K. A. = Keine Angaben.  
LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. RVAD = Right-Ventricular Assisst Device. VAD = Ventricular Assisst Device.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Schmid 2005 (31)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Prospektive Fallserie
Dauer	K. A., vermutlich drei bis 15 Monate
Ort	Deutschland, Universitätsklinik Münster
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	NYHA IV, „Cardiac Index“ < 2 Liter / min / m <sup>2</sup>
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	15 Patienten mit LVAD
Alter	45 ± 11 (Range: 24 bis 59 Jahre)
Geschlecht	67 % männlich
Indikation	Ischämische Herzkrankheit n = 5, akuter Myokardinfarkt n = 4, dilatative Kardiomyopathie n = 3, akute Myokarditis n = 2, Chagas-Krankheit n = 1
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Berlinheart Incor
Behandlungsintention	BTT, BTR
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Erfolgreiches „Bridging“ Erfolgreiches „Recovery“ Mortalität
<b>Bemerkung(en)</b>	Prospektive Pilotstudie
<b>Qualität</b>	B

BTB = Bridge To Bridge. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. K. A. = Keine Angaben. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. NYHA = New York Heart Association.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Siegenthaler 2005 (32)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	Vier Jahre, 2000 bis 2004
Ort	UK und Deutschland (Universität Freiburg)
Anzahl der Zentren	Mehrere englische, ein deutsches, nicht näher beschrieben
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Ausführlich beschrieben: Keine Kandidaten der Warteliste, max. Sauerstoffaufnahme ≤ 16 ml / kg / min; Ejektionsfraktion ≤ 25 bzw. 30 %; „Cardiac Index“ ≤ 2 bzw. 2,3 L / min / m <sup>2</sup>
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	17 Patienten
Alter	60 ± 7 Jahre, (Range: 49 bis 74 Jahre)
Geschlecht	94 % männlich
Indikation	Dilatative Kardiomyopathie n = 12, ischämische Kardiomyopathie n = 4, Amyloidosis n = 1
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Jarvik 2000
Behandlungsintention	DT
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Überleben Komplikationen Lebensqualität (Minnesota Quality of Life)
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	A

DT = Destination Therapy. UK = United Kingdom

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Simon Fischer 2005 (33)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	8,5 Jahre, 1994 bis 2003
Ort	USA, University Medical Center, Chicago
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein / Ausschlusskriterien</b>	Alle Patienten mit LVAD-Implantation am Rush University Medical Center
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	76 Patienten mit LVAD
Alter	50 Jahre
Geschlecht	89 % männlich
Indikation	Dilatative Kardiomyopathie n = 38, ischämische Kardiomyopathie n = 33, andere n = 5
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Heartmate LVAD
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	Gruppe mit lvs. Gruppe ohne Infektionen
<b>Outcomeparameter</b>	Infektionen Überleben Lebensqualität (Minnesota Quality of Life)
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	A

BTT = Bridge To Transplant. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Simon Kormos 2005 (34)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	Acht Jahre, 1996 bis 2003
Ort	USA, University Pittsburgh Medical Center
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Alle Erwachsenen, die im angegebenen Zentrum und Zeitraum VAD implantiert bekamen. Ausschluss: Kinder, kurzfristige Unterstützung
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	154 Patienten mit VAD
Alter	BTT 50 ± 12, BTR 34 ± 15 Jahre
Geschlecht	BTT 77 %, BTR 30 % männlich
Indikation	Ischämische Etiologie BTT 53 %, BTR 20 %
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Thoratec VAD, Novacor LVAS, Heartmate LVAS XVE
Behandlungsintention	BTT, BTR
Vergleichsgruppe	BTR vs. BTT
<b>Outcomeparameter</b>	Erfolgreiche Entwöhnung vom Gerät
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	A

BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. DT = Destination Therapy. VAD = Ventricular Assisst Device. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Skrabal 2004 (35)</b>
<b>Sprache</b>	Deutsch
<b>Methoden</b>	
Design	CCT
Dauer	1,5 Jahre, 2000 bis 2002
Ort	USA, Methodist DeBakey Heart Center
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Alle Patienten mit implantierten LVAD, terminale therapierefraktäre Herzinsuffizienz, alle gelistet zur Herztransplantation
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	28 Patienten mit LVAD
Alter	55,8 Jahre (Range: 36 bis 71 Jahre)
Geschlecht	79 % männlich
Indikation	Dilatative Kardiomyopathie n = 18, ischämische Kardiomyopathie n = 10
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Micromed DeBakey, Novacor, Thoratec Heartmate, Thoratec VAD
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	Gruppe ohne vs. Gruppe mit Koordinator
<b>Outcomeparameter</b>	Überleben Lebensqualität Komplikationen Kosten
<b>Bemerkung(en)</b>	LVAD-Koordinator = Krankenschwester mit herzchirurgischer Intensivstationserfahrung, ausgebildet an allen verwendeten „Device“-Typen
<b>Qualität</b>	A

BTT = Bridge To Transplant. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Stiller 2004 (36)</b>
<b>Sprache</b>	Deutsch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	13 Jahre, 1990 bis 2003
Ort	Deutschland, Deutsches Herzzentrum Berlin
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: alle Kinder waren mindestens einmal reanimiert worden und zeigten Zeichen eines mehr oder weniger ausgeprägten Multiorganversagens mit nicht ausreichendem Herzzeitvolumen trotz intensivster Therapie mit Diuretika, Digitalis, Nachlastsenkern, Katecholaminen, Phosphodiesterasehemmern, Sedierung und Beatmung. Tod ohne Kreislaufunterstützung wahrscheinlich innerhalb der nächsten Stunden.
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	57 (25 LVAD, 32 BiVAD)
Alter	Mittel: sieben Jahre, Range: zwei Tage bis 17 Jahre (Körpergewicht: 4 bis 64 kg, Mittel 17 kg)
Geschlecht	51 % männlich
Indikation	Fulminante Myokarditis n = 8, Kardiomyopathie n = 28, postoperatives Myokardversagen oder terminale Form eines angeborenen Herzfehlers n = 21
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Berlinheart Excor, 25 LVAD, 32 BiVAD
Behandlungsintention	BTR, BTT
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Erfolgreiches „Bridging“ Erfolgreiches „Recovery“ Mortalität
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	A

BiVAD = Biventricular Assisst Device. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Stiller 2005 (37)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektiver CCT, Vergleich zweier Zeiträume
Dauer	Zwölf Jahre
Ort	Deutschland, Deutsches Herzzentrum Berlin
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Einschluss: Alter: bis ein Jahr
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	18 (9 LVAD, 9 BiVAD)
Alter	Mittel: 147 Tage (Range: ein Tag bis 64 Tage) Körpergewicht Mittel: 5,3 kg
Geschlecht	33 % männlich
Indikation	Myokarditis n = 3, dilatative Kardiomyopathie n = 4, nach erfolglosem Entwöhnen vom kardiopulmonalen Bypass n = 10, Myokardinfarkt n = 1
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Berlinheart Excor, neun LVAD, neun BiVAD
Behandlungsintention	BTR, BTT
Vergleichsgruppe	Gruppe A unterstützt 1992 bis 1998, Gruppe B 1999 bis 2004
<b>Outcomeparameter</b>	Erfolgreiches „Bridging“ Erfolgreiches „Recovery“ Mortalität Entlassungen nach Hause Zeitliche Veränderung in den Outcomes
<b>Bemerkung(en)</b>	Überschneidung: Ein Kind auch in Publikation Stiller (2004) (Patient 16, zunächst entwöhnt, nach zwei Monaten transplantiert)
<b>Qualität</b>	C

BiVAD = Biventricular Assisst Device. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. CCT = Controlled Clinical Trial. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Topkara 2005 (38)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	Acht Jahre, 1996 bis 2004
Ort	USA, New York
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	K. A. (aber vermutlich wie Dang 2005)
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	201 Patienten mit LVAD
Alter	26,6 bzw. 52,2 bzw. 63,1 Jahre (je nach Altersgruppe)
Geschlecht	76 bzw. 83 bzw. 86 % männlich
Indikation	Koronare Herzkrankheit 17 % bzw. 61 %, bzw. 77 %, idiopathische Kardiomyopathie 56 % bzw. 34 %, bzw. 18 %, andere 27 % bzw. 6 %, bzw. 5 % (signifikante Unterschiede in den drei Gruppen)
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Nicht genannt, vermutlich Heartmate LVAD wie bei Dang 2005
Behandlungsintention	BTT
Vergleichsgruppe	Drei Altersgruppen: Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3: ≥ 60 Jahre
<b>Outcomeparameter</b>	Überleben nach Transplantation Erfolgreiches „Bridging“ Komplikationen
<b>Bemerkung(en)</b>	Gleiche Studie wie Dang (2005)
<b>Qualität</b>	B

BTT = Bridge To Transplant. K. A. = Keine Angaben. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. USA = United States of America.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Vitali 2004 (39)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	15 Jahre, 1998 bis 2003
Ort	Italien, Mailand
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Alle Patienten mit Herzunterstützung, bei allen Patienten akute Verschlechterung der Herzfunktion oder schnelle Verschlechterung der chronischen Herzkrankheit mit Fehlfunktion der Endorgane.
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	80 Patienten (69 LVAD, 11 BiVAD)
Alter	K. A.
Geschlecht	K. A.
Indikation	Idiopathische dilatative Kardiomyopathie 63 %, ischämische Herzkrankheiten 24 %, akute Myokarditis 9 %
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Thoratec LVAD 15 %, Abiomed BVS 5000 7,5 %, Novacor LVAS 48 %, Medos LVAD 5 %, DeBakey VAD 19 %, Impella 6 %
Behandlungsintention	BTT, zwei als DT (da nicht Wartelistenkandidaten)
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität Dauer der Unterstützung Erfolgreiches „Bridging“ Erfolgreiche Entwöhnung Komplikationen Entlassungen nach Hause
<b>Bemerkung(en)</b>	-
<b>Qualität</b>	A

BiVAD = Biventricular Assisst Device. BTT = Bridge To Transplant. DT = Destination Therapy. K. A. = Keine Angaben.  
LVAD = Left-Ventricular Assisst Device.

<b>Referenz (Nr.)</b>	<b>Weitkemper 2004 (40)</b>
<b>Sprache</b>	Englisch
<b>Methoden</b>	
Design	Retrospektive Fallserie
Dauer	13 Jahre, 1987 bis 2000
Ort	Deutschland, Herzzentrum Nordrhein-Westfalen, Bad Oeynhausen
Anzahl der Zentren	Eins
<b>Ein- / Ausschlusskriterien</b>	Alle Patienten die Herzunterstützung im beschriebenen Zeitraum erhielten
<b>Teilnehmer</b>	
Anzahl	602 Patienten (davon 261 nur kurzfristige Systeme)
Alter	K. A.
Geschlecht	K. A.
Indikation	K. A.
<b>Intervention</b>	
Gerät(e)	Thoratec VAD n = 179, Medos HIA-VAD n = 10, Abiomed, Novacor LVAS n = 96, Heartmate n = 64, Lionheart n = 9, DeBakey n = 3, Cardiowest n = 12; 261 kurzfristige Systeme (Biomedikus n = 169, Abiomed BVS 5000 n = 92)
Behandlungsintention	BTT, BTR, DT
Vergleichsgruppe	-
<b>Outcomeparameter</b>	Mortalität Dauer der Unterstützung Erfolgreiches „Bridging“ Erfolgreiche Entwöhnung Komplikationen Entlassungen nach Hause
<b>Bemerkung(en)</b>	Überschneidung mit Körfer (2004), doppelt beschriebene Ergebnisse werden gemeinsam berichtet; genaue Definitionen der möglichen Komplikationen
<b>Qualität</b>	A

BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. DT = Destination Therapy. K. A. = Keine Angaben.  
VAD = Ventricular Assisst Device



## 8.8.2 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Dieser Anhang enthält die Liste der aus den eingeschlossenen Studien extrahierten Ergebnisse, getrennt nach BTT, BTR und DT.

### 8.8.2.1 Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>BTT (überwiegend) Überleben (mit Zeitangaben)</b>			
Ein-Monats-Überlebensrate, BTT, n = 119	Dang 2005 (9)	89,1 % (106 / 119)	Heartmate LVAD
Ein-Monats-Überlebensrate, BTT n = 655	Deng 2005 (11)	83 %	K. A. zu Geräte
Drei-Monats-Überlebensrate, BTT n = 655	Deng 2005 (11)	74 %	K. A. zu Geräte
Sechs-Monats-Überlebensrate, BTT n = 655	Deng 2005 (11)	67 %	K. A. zu Geräte
Ein-Jahres Überlebensrate, BTT n = 655	Deng 2005 (11)	50 %	K. A. zu Geräte
Ein-Monats-Überlebensrate (errechnet aus Mortalität), BTT / BTR	Hetzer 2004 (16)	92 % (22 / 24)	Berlinheart Incor
Fünf-Monats-Überlebensraten nach LVAD-Implantation, BTT	Kalya 2005 (19)	Novacor 88,9 % Heartmate 83,2 % n. s.	Novacor, Thoratec Heartmate VE keine RCT
<b>Überleben (ohne Zeitangaben)</b>			
Überlebensrate (errechnet aus Mortalität), BTT, n = 19	Liden 2005 (23)	84,2 % (16 / 19 Patienten)	Heartmate VE
Überlebensrate (errechnet aus Mortalität), BTT, n = 20	Frazier 2004 (13)	75 % (15 / 20)	Jarvik 2000
Überlebensrate (errechnet aus Mortalität), BTT, n = 80	Vitali 2004 (39)	72,5 % (58 / 80)	Thoratec LVAD, Abiomed BVS 5000, Novacor LVAS, Medos LVAD, DeBakey VAD, Impella
Überlebensrate (errechnet aus Mortalität) BTT n = 15	Schmid 2005 (35)	60 % (9 / 15)	Berlinheart Incor
Überlebensrate (errechnet aus Mortalität) BTT n = 119	Dang 2005 (9)	83,2 % (99 / 119), davon sieben Todesfälle nach > 30 Tagen	Heartmate LVAD
Überlebensrate (Gruppe ohne vs. Gruppe mit LVAD-Koordinator)	Skrabal 2004 (35)	Überlebensrate ohne Koordinator 42 % (6 / 14) mit Koordinator 78 % (11 / 14) p < 0,05	Micromed DeBakey, Novacor, Thoratec Heartmate, Thoratec VAD Gruppe mit Koordinator hatte 36 % höhere Überlebensrate als Gruppe ohne Koordinator.
<b>Überleben Kinder (ohne Zeitangaben)</b>			
Überlebensrate bei Kindern und Jugendlichen (fünf bis 18 Jahre) n = 177 BTT, BTR (CAVE Erwachsenensystem bei Kindern)	Reinhartz 2005 (29)	68 % (121 / 177) (beinhaltet die nachfolgende Rate für Kinder mit kleiner Körperoberfläche)	Thoratec VAD
Überlebensrate bei Kindern mit Körperoberfläche > 1,3 m <sup>2</sup> (errechnet aus Mortalität) n = 29 BTT, BTR (CAVE Erwachsenensystem bei Kindern)	Reinhartz 2005 (29)	52 % (15 / 29)	Thoratec VAD

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Dauer der Herzunterstützung</b>			
Dauer der Herzunterstützung BTT	Frazier 2004 (13)	90 Tage (Range: 13 bis 214 Tage)	Jarvik 2000
Dauer der Herzunterstützung BTT n = 19 LVAD-Patienten	Liden 2005 (23)	113 Tage (Range: zehn bis 353 Tage)	Heartmate VE
Dauer der Herzunterstützung BTT	Morgan 2004 (26)	LVAD: 78,1 ± 82,9 Tage, (Range: 0 bis 541 Tage)	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Dauer der Unterstützung BTT (Novacor n = 13, Heartmate n = 51)	Kalya 2005 (19)	Novacor 3,8 ± 3,3 Monate Heartmate 4,6 ± 4,9 Monate n. s.	Novacor, Thoratec Heartmate VE kein RCT
Dauer der Herzunterstützung BTT	Vitali 2004 (39)	77 ± 150 Tage	Thoratec LVAD, Abiomed BVS 5000, Novacor LVAS, Medos LVAD, DeBakey VAD, Impella
Dauer der Herzunterstützung BTT – Mittelwert ± SD	Dang 2005 (9)	71,3 ± 72 Tage, Median: 48 Tage, (Range: 0 bis 448 Tage)	Heartmate LVAD
Dauer der Herzunterstützung bei Kindern und Jugendlichen (CAVE Erwachsenensystem bei Kindern)	Reinhartz 2005 (29)	44 Tage (Range: 0 bis 434 Tage)	Thoratec VAD
Dauer der Herzunterstützung bei Kindern mit Körperoberfläche < 1,3 m <sup>2</sup> (Mittel: zehn Jahre, 30 kg) (CAVE Erwachsenensystem bei Kindern)	Reinhartz 2005 (29)	32 Tage (Range: 0 bis 120 Tage)	Thoratec VAD
<b>Erfolgreiche Herztransplantation</b>			
Erfolgreiche Herztransplantation BTT	Vitali 2004 (39)	63 % (51 / 80)	Thoratec LVAD, Abiomed BVS 5000, Novacor LVAS, Medos LVAD, DeBakey VAD, Impella
Erfolgreiche Herztransplantation BTT	Dang 2005 (9)	81,5 % (88 / 108)	Heartmate LVAD
Erfolgreiche Herztransplantation BTT	Baran 2005 (2)	66,7 % (26 / 39)	Novacor VAD
Erfolgreiche Herztransplantation BTT	Frazier 2004 (13)	70 % (14 / 20)	Jarvik 2000
Erfolgreiche Herztransplantation BTT	Liden 2005 (23)	68 % (13 / 19)	Heartmate VE
Erfolgreiche Herztransplantation BTT	Schmid 2005 (31)	33 % (5 / 15)	Berlinheart Incor
Erfolgreiche Herztransplantation (Novacor n = 13, Heartmate n = 51) BTT	Kalya 2005 (19)	Novacor 61 % Heartmate 69 % n. s.	Novacor, Thoratec Heartmate VE
Erfolgreiche Herztransplantation, gesamt (für drei Geräteentwicklungen) BTT	Morgan 2004 (26)	70 % (170 / 243)	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Erfolgreiche Herztransplantation</b>			
Erfolgreiche Herztransplantation (Vergleich drei Geräteentwicklungen) BTT	Morgan 2004 (26)	PNEUM 63,5 % DLVE 64,7 % SLVE 72,4 % p = 0,005 (Chi <sup>2</sup> -Analyse) gesamt 70 %	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE In der Zeitfolge der Geräteentwicklungen verbesserte sich die Rate der erfolgreichen Überbrückung zur Herztransplantation um etwa 10 %.
Erfolgreiche Transplantation in den drei Altersgruppen (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3: ≥ 60 Jahre) BTT	Topkara 2005 (39)	82,5 % 73,5 % 66,7 % P = 0,228	K. A. zu Geräten
Erfolgreiche Herztransplantation bei Kindern, n = 57 (32 BiVAD, 25 LVAD), BTR und BTT	Stiller 2004 (36)	44 % (25 / 57)	Berlinheart Excor
Erfolgreiche Herztransplantation bei Säuglingen in zwei Zeiträumen 1992 bis 1998 n = 8, 1999 bis 2004 n = 10	Stiller 2005 (37)	1992 bis 1998: 0 / 8 1999 bis 2004: 3 / 10 n. s.	Berlinheart Excor
Erfolgreiche Transplantation bei Kindern und Jugendlichen (CAVE Erwachsenensystem bei Kindern)	Reinhartz 2005 (29)	58 % (103 / 177)	Thoratec VAD
Erfolgreiche Herztransplantation Vergleich mit Infektionen (n = 23), ohne Infektionen (n = 103), BTT	Morgan 2003 (25)	Mit Infektionen 71,9 % Ohne Infektionen 72,5 % P = 0,406	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Erfolgreiche Herztransplantation BTT nach sechs Monaten bei Patienten < 30 (n = 52) und ≥ 50 Jahre (n = 292)	Deng 2005 (9)	51 % 39 %	K. A. zu Geräten
Erfolgreiche Herztransplantation BTT nach zwölf Monaten bei Patienten < 30 (n = 52) und ≥ 50 Jahre (n = 292)	Deng 2005 (9)	74 % 50 %	K. A. zu Geräten
Erfolgreiche Herztransplantation BTR nach sechs Monaten, n = 35	Deng 2005 (9)	12 % (4 / 35)	K. A. zu Geräten
Erfolgreiche Herztransplantation BTR nach zwölf Monaten, n = 35	Deng 2005 (9)	12 % (4 / 35)	K. A. zu Geräten
Erfolgreiche Herztransplantation nach sechs Monaten, DT, n = 78 nach Alter unterteilt < 65 (n = 37) und ≥ 65 Jahre (n = 41)	Deng 2005 (9)	2 % 4 % 0 %	K. A. zu Geräten
Erfolgreiche Herztransplantation nach zwölf Monaten, DT, n = 78 nach Alter unterteilt < 65 (n = 37) und ≥ 65 Jahre (n = 41)	Deng 2005 (9)	11 % 20 % 0 %	K. A. zu Geräten

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Erfolgreiche Herztransplantation</b>			
Erfolgreiche Herztransplantation BTT – ohne Zeitangabe, n = 276	Körfer 2004 (21)	55 % (151 / 276)	Thoratec VAD und IVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBakey
Erfolgreiche Herztransplantation BTR – ohne Zeitangabe, n = 255	Körfer 2004 (21)	10 % (25 / 255)	Thoratec VAD und IVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBakey
<b>Überlebensraten nach Transplantation</b>			
Ein-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation, BTT	Carrier 2004 (6)	LVAD 84 ± 10 %, nicht-LVAD 90 ± 7 % P = 0,6.	Thoratec LVAD
Ein-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation (LVAD vs. kein LVAD), BTT	Baran 2005 (2)	LVAD 80,4 %, nicht-LVAD 84,9 % n. s.	Novacor VAD
Dreijahres-Überlebensrate nach der Transplantation (LVAD vs. kein LVAD), BTT	Baran 2005 (2)	LVAD 75,7 %, nicht-LVAD 78,1 % n. s.	Novacor VAD
Fünf -Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation (LVAD vs. kein LVAD), BTT	Baran 2005 (2)	LVAD 64,0 %, nicht-LVAD 72,9 % n. s.	Novacor VAD
Zehn-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation (LVAD vs. kein LVAD), BTT	Baran 2005 (2)	LVAD 64,0 %, nicht-LVAD 53,2 % n. s.	Novacor VAD
Ein-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation (BTT) in drei Altersgruppen (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3: ≥ 60 Jahre)	Topkara 2005 (39)	Gruppe 1: 93,6 % Gruppe 2: 90,1 % Gruppe 3: 84,1 % „Log Rank“. P = 0,505	K. A. zu Geräten
Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation (BTT) in drei Altersgruppen (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3: ≥ 60 Jahre)	Topkara 2005 (39)	Gruppe 1: 81,1 % Gruppe 2: 78,6 % Gruppe 3: 69,6 % „Log Rank“. P = 0,505	K. A. zu Geräten
Sieben-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation (BTT) in drei Altersgruppen (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3: ≥ 60 Jahre)	Topkara 2005 (39)	Gruppe 1: 81,1 % Gruppe 2: 74,1 % Gruppe 3: 69,6 % „Log Rank“. p = 0,505	K. A. zu Geräten
Ein-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation BTT, n = 201	Dang 2005 (9)	88,4 %	Heartmate LVAD
Drei-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation BTT, n = 201	Dang 2005 (9)	84,5 %	Heartmate LVAD
Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation BTT, n = 201	Dang 2005 (9)	78,4 %	Heartmate LVAD
Sieben-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation BTT, n = 201	Dang 2005 (9)	76,0 %	Heartmate LVAD

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Überlebensraten nach Transplantation</b>			
Ein-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation BTT	Morgan 2004 (26)	LVAD 90,5 %, nicht-LVAD 92,5 % n. s.	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Fünf-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation BTT	Morgan 2004 (26)	LVAD 69,6 %, nicht-LVAD 75,4 % n. s.	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Zehn-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation BTT	Morgan 2004 (26)	LVAD 39,6 %, nicht-LVAD 37,6 % n. s.	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Ein-Jahre Überlebensraten nach Herztransplantation BTT	Kalya 2005 (19)	Novacor 77,8 % Heartmate 86,1 % n. s.	Novacor, Thoratec Heartmate VE
Ein-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation – mit vs. Ohne Infektionen BTT	Morgan 2003 (25)	Mit Infektionen 95,6 % Ohne Infektionen 90,9 % p = 0,986.	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Drei-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation – mit vs. Ohne Infektionen BTT	Morgan 2003 (25)	Mit Infektionen 86,2 % Ohne Infektionen 88,1 % p = 0,986.	Thoratec: Pneumatisch, dLVE SLVE
Fünf-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation – mit vs. Ohne Infektionen BTT	Morgan 2003 (25)	Mit Infektionen 79,3 % Ohne Infektionen 82,2 % p = 0,986.	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Ein-Jahres Überlebensrate nach Transplantation (zwei Geräteentwicklungen) BTT	Morgan 2004 (26)	PNEUM 87,5 % SLVE 91,5 %	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Zwei-Jahres Überlebensrate nach Transplantation (zwei Geräteentwicklungen) BTT	Morgan 2004 (26)	PNEUM 78,1 % SLVE 86,9 %	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Fünf-Jahres Überlebensrate nach Transplantation (zwei Geräteentwicklungen) BTT	Morgan 2004 (26)	PNEUM 71,9 % SLVE 81,3 %	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Mediane Überlebensdauer nach Transplantation BTT (LVAD vs. Nicht-LVAD) BTT	Morgan 2004 (26)	LVAD 8,2 Jahre, nicht-LVAD 8,6 Jahre p = 0,563	Thoratec: PneumatischDLVE, SLVE
<b>Entlassung, Wiederaufnahme, Dauer der Herzunterstützung</b>			
Entlassung nach Hause (mit Gerät) BTT	Liden 2005 (23)	53 % (10 / 19)	Heartmate VE
Entlassung nach Hause (am Gerät) BTT	Vitali 2004 (39)	20 % (16 / 80)	Thoratec LVAD, Abiomed BVS 5000, Novacor LVAS, Medos LVAD, DeBakey VAD, Impella
Entlassung nach Hause (am Gerät) BTT und DT, BTR	Weitkemper 2004 (40)	14 % (85 / 602) davon 71 BTT, sechsBTR, fünf DT (Zahlen aus Publikation)	Thoratec VAD, Medos HIA-VAD, Abiomed, Novacor LVAS, Heartmate, Lionheart, DeBakey, Cardiowest

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Entlassung, Wiederaufnahme, Dauer der Herzunterstützung</b>			
Entlassung nach Hause BTT und BTR	Hetzer 2004 (16)	79 % (19 / 24)	Berlinheart Incor
Wiederaufnahme ins Krankenhaus nach 200 Tagen BTT, BTR, DT, Mittelwert	Körfer 2004 (21)	50 % , darunter 40 % wegen neurologischer und Infektionskomplikationen, in weniger als 6 % technische Probleme	Thoratec VAD und IVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBaKey
<b>Dauer der Herzunterstützung</b>			
Dauer der Herzunterstützung bei BTR - BTT	Simon 2005 (34)	BTR 100 ± 72 Tage, Median: 73 BTT 125 ± 127 Tage, Median: 89	Thoratec VAD, Novacor LVAS, Heartmate LVAS XVE
<b>Krankenhausaufenthalt</b>			
Dauer des Krankenhausaufenthaltes, BTT	Dang 2005 (9)	33 ± 24 Tage, Median: 27,5 Tage, Range: 0 bis 139 Tage	Heartmate LVAD
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, BTT	Dang 2005 (9)	15 ± 18 Tage, Median: zehn Tage, Range: 0 bis 139 Tage	Heartmate LVAD
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in den drei Altersgruppen (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3: ≥ 60 Jahre)	Topkara 2005 (38)	13,1 ± 14,9 Tage 14,5 ± 11,6 Tage 22,6 ± 28,7 Tage p = 0,02	K. A. zu Geräten Bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) war der Aufenthalt auf der Intensivstation 73 % länger als bei jüngeren (< 40 Jahre) und um 56 % höher als bei 40- bis 59-jährigen Patienten.
<b>Komplikationen</b>			
BTT-Komplikationen	Körfer 2004 (21)	12 % (34 / 276) Systembedingte Infektionen 18 % (51 / 276) Thromboembolien 28 % (76 / 276) Blutung	Thoratec VAD und IVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBaKey
Komplikationen bei % aller Patienten, 80 % BTT, n = 655	Deng 2005 (11)	32,5 % Infektionen 27,8 % Blutungen 24,2 % Herzrhythmusstörungen 20,6 % Störung der Nierenfunktion 16,0 % neurologische Störung 14,0 % Störung der Lungenfunktion 10,7 % Rechtsherzfehlfunktion 10,7 % Störung der Leberfunktion 5,3 % Herzbeutelamponade	

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Komplikationen</b>			
Komplikationen bei % aller Patienten, 80 % BTT, n = 655	Deng 2005 (11)	4,4 % Thrombose (Gefäß) 2,4 % Bluterguss 2,2 % Pleuraerguss 1,2 % Gefährdung der inneren Organe (internal organ compromise) 0,5 % Schrittmacher implantiert	K. A. zu Geräten
Komplikationen am Gerät, Anzahl der Fehlfunktionen, 80 % BTT, n=655	Deng 2005 (11)	83 Fehlfunktionen (bei 66 Patienten), davon 31 Kontroller 14 Pumpe / Pumpenantrieb 13 Thrombose an der Pumpe elf Einflusskanüle der Pumpe vier Hautdurchtrittsstelle vier Auslasskanüle eine Verlagerung der Kanüle eine Störung der Energieversorgung ein Pumpenausfall drei andere	K. A. zu Geräten
Komplikationen, n = 80, BTT	Vitali 2004 (39)	14 % (11 / 80) Blutungen 10 % (8 / 80) permanente neurologische Ereignisse 14 % (11 / 80) Hämostase- Wiedereröffnung des Mediastinum 6,5 % (5 / 80) Hämostase-Wiedereröffnung der Bauchtasche 10 % (8 / 80) schwerwiegende neurologische Komplikationen 2,5 % (2 / 80) Thrombose am LVAD 3,7 % (3 / 80) Sepsis 2,6 % (3 / 37 Novacor-Patienten) Infektion der Tasche 1 % (1 / 80) - Rechtsherzversagen	Thoratec LVAD, Abiomed BVS 5000, Novacor LVAS, Medos LVAD, DeBaKey VAD, Impella

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Komplikationen</b>			
Komplikationen, BTT, BTR, DT	Weitkemper 2004 (40)	22 bis 35 % Blutungen (bereits einzeln berichtet) 9 bis 47 % Thromboembolien (bereits einzeln berichtet) 11 bis 20 % Rechtsherzversagen 7 bis 28 % Neurologische Störungen 7 bis 30 % Infektionen 7 bis 19 % Multiorganversagen 11 bis 13 % Sepsis 9 bis 15 % Magen-Darm-System 2 bis 10 % Lunge 2 bis 7 % akutes Nierenversagen 11 bis 20 %, Mittel 13 % Leberversagen 8 % Hämolyse 3 / 602 Versagen der Pumpe (davon ein Todesfall)	Thoratec VAD, Medos HIA-VAD, Abiomed, Novacor LVAS, Heartmate, Lionheart, DeBaKey, Cardiowest
Komplikationen, n = 24, BTT, BTR	Hetzer 2004 (16)	4 % (1 / 24 Patienten) Rechtsherzversagen 4 % (1 / 24 Patienten) Sepsis 4 % (1 / 24 Patienten) Austausch des Kontrollers 4 % (1 / 24 Patienten) transitorische ischämische Attacke 8 % (2 / 24 Patienten) späte Herzbeuteltamponade 4 % (1 / 24 Patienten) Magen-Darm-Blutungen 0% (0 / 24) Geräteversagen 0% (0 / 24) Infektionen	Berlinheart Incor
Komplikationen, n = 19, BTT	Liden 2005 (23)	Gesamt 9 / 19 Patienten, davon drei Rechtsherzversagen drei schwere Blutungen ein Schlaganfall ein Leberversagen zwei Septikämie zwei Komplikation am Gerät, moderate Schwierigkeiten an der Einflusskanüle eine Komplikation am Gerät - Bruch der „Driveline“	Heartmate VE



## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Komplikationen</b>			
Komplikationen, BTT	Morgan 2003 (25) Morgan 2004 (26)	Neurologische, Apoplex LVAD: 5,35 %, (13 / 243) Patienten Transitorische ischämische Attacke LVAD: 4,53 %, (11 / 243) Patienten Infektionen LVAD: 17,7 %, (43 / 243) Patienten, davon 7,4 % in „Driveline“, 6,2 % Tasche, 4,1 % Pumpe	Thoratec: Pneumatisch, „DLVE, SLVE
Komplikationen, n = 15, BTT, BTR	Schmid 2005 (31)	Gesamt 13 Komplikationen, davon 0 % (0 / 15) frühe Blutungen (< 30 Tage nach Implantation) 27 % (4 / 15) späte Blutungen (≥ 30 Tage nach Implantation) 20 % (3 / 15) transitorische ischämische Attacke und reversible ischämische neurologische Defizite 7 % (1 / 15) Schlaganfall 13 % (2 / 15) systemische Embolie 20 % (3 / 15) Verdacht auf Thrombus - verursachte Pumpenfehlfunktion	Berlinheart Incor
Blutungen – Vergleich der Zeiträume, BTT, BTR, DT	Körfer 2004 (21) Weitkemper 2004 (41)	22 bis 35 % (je nach Gerät) über ganzen Zeitraum 27 % (163 / 607) letzte zwei Jahre 25 %	Thoratec VAD und IVAD, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBakey, Novacor LVAS, Cardiowest
Thromboembolien – Vergleich der Zeiträume	Körfer 2004 (21) Weitkemper 2004 (41)	9 bis 47 % über ganzen Zeitraum 15 % (89 / 607) letzte zwei Jahre 10 %	Thoratec VAD und IVAD, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBakey, Novacor LVAS, Cardiowest
Systembedingte Infektionen bei allen Indikationen, BTT	Körfer 2004 (21)	8,4 % (51 / 607)	Thoratec VAD und IVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBakey
Komplikationen Inzidenzraten, BTT	Simon 2005 (33)	4,9 LVAD-bezogene Infektionen pro 1000 Tage am LVAD 3,1 LVAD-bezogene Infektionen der Blutbahn pro 1000 Tage am LVAD	Heartmate LVAD

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Komplikationen</b>			
Anzahl der LVAD-bezogenen Infektionen, n = 76, BTT	Simon 2005 (33)	Insg. 46 (bakterielle) Infektionen 50 % (38 / 76) Patienten davon: LVAD- bezogene Endokarditis: fünf Infektion der „Driveline“ / Austrittskanüle: acht Infektion der „Driveline“ / „Austrittsstelle und Tascheninfektion: vier Tascheninfektion: fünf Vermutete LVAD-bezogene Infektion: sieben Lokale Infektion: 17	Heartmate LVAD
Infektionen - häufigste Erreger bei 46 Infektionsfällen bei 76 Patienten	Simon 2005 (33)	Elf Staphylococcus epidermidis Sieben Staphylococcus aureus Eine Methicillin-resistente S.aureus und gleichzeitig Candida trodicalis	Heartmate LVAD
Kumulative Wahrscheinlichkeit für Geräteversagen, BTT	Birks 2004 (3)	Nach sechs Monaten 6 % nach einem Jahr 12 % nach 18 Monaten 27 % nach zwei Jahren 64 %	VE Heartmatel, XVE Heartmate, IP Heartmate, pneumatische Thoratec PVAD
Häufigkeit schwerwiegendes Geräteversagen, BTT	Birks 2004 (3)	7,8 % (8 / 102) Patienten Davon vier Patienten mit „vented electric failure“ drei mit Versagen wegen ausgefallenem Motor ein defektes Diaphragma	VE Heartmatel XVE Heartmate, IP Heartmate, pneumatische Thoratec PVAD
Schlaganfall insgesamt in verschiedenen Altersklassen (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3: ≥ 60 Jahre), BTT	Topkara 2005 (38)	7,3 % 4,8 % 7,1 % P = 0,771	K. A. zu Geräte
Komplikationen (Vergleich drei Geräteentwicklungen), BTT	Morgan 2004 (26)	Infektionen PNEUM 25,0 % DLVE 0 SLVE 17,2 % p = 0,036 neurologische, Apoplexie PNEUM 7,7 % DLVE 11,8 % SLVE 4,0 % n. s. neurologische, transitorische ischämische Attacke PNEUM 0 % DLVE 0 % SLVE 6,3 % n. s.	Th Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Komplikationen</b>			
Komplikationen in verschiedenen Altersklassen (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40 bis 59 Jahre, Gruppe 3: ≥ 60 Jahre), BTT	Topkara 2005 (38)	<p>Infektionen insgesamt 35,0 % 55,1 % 37,3 % p = 0,034</p> <p>Infektionen der „Driveline“ 5 % 6,1 % 4 % p = 0,858</p> <p>Infektionen Tasche 17,5 % 17,3 % 8,0 % P = 0,279</p> <p>Infektionen Pumpe 2,5 % 9,2 % 0,0 % p = 0,042</p>	<p>K. A. zu Geräten Bei 40- bis 59-jährigen Patienten traten ca. 20 % mehr Infektionen auf als in den beiden anderen Gruppen.</p> <p>Bei 40- bis 59-jährigen Patienten traten ca. 7 % mehr Infektionen in der Pumpe auf als in den beiden anderen Gruppen.</p>
Komplikationen (Novacor n = 13, Heartmate n = 51), BTT	Kalya 2005 (19)	<p>Alle mit LVAD-bedingten Hospitalisierungen Novacor 53,8 % Heartmate 39,3 % n. s.</p> <p>Apoplex / Schlaganfall Novacor 23 % Heartmate 2 % p = 0,02</p> <p>Infektionen Novacor 38,5 % der Patienten mit 1,1 Episoden pro Patient Heartmate 29,4 % der Patienten mit 0,4 Episoden pro Patient n. s.</p> <p>VAD-Fehlfunktion(device malfunktion) Novacor 0 % Heartmate 12 % K. A. zur Signifikanz</p>	<p>Novacor, Thoratec Heartmate VE</p> <p>Beim Gerät Heartmate traten weniger Schlaganfälle auf als beim Gerät Novacor; es gab keine Todesfälle wegen Schlaganfällen.</p>

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Todesursachen BTT</b>			
Todesfälle mit Ursachen, n = 20, BTT	Frazier 2004 (13)	Gesamt 25 % (5 / 20) (Tag 93) eine Arrhythmie / Herzstillstand / neurologische Defizite (Tag 14) ein Multiorganversagen / Rechtsherzversagen / akut „respiratory distress syndrome“ (Atemnotsyndrom) (Tag 125) ein Koronarverschluss / Myokardinfarkt (Tag 39) eine Anämie Magen-Darm- Blutungen (Zeuge Jehovas) (Tag 121) ein Multiorganversagen	Jarvik 2000
Todesfälle mit Ursachen, n = 15, BTT, BTR	Schmid 2005 (31)	Gesamt 40 % (6 / 15 Patienten) drei Multiorganversagen eine zerebrale Dysfunktion eine Lungenembolie eine unklare Ursache	Berlinheart Incor
Todesfälle mit Ursachen, n = 19, BTT	Liden 2005 (23)	Gesamt 16 % (3 / 19 Patienten) ein Rechtsherzversagen eine Septikämie ein Leberversagen	Heartmate VE
Todesfälle mit Ursachen, n = 243, BTT	Morgan 2004 (26)	Gesamt 22 % (54 / 243 Patienten) 2,9 % (sieben Patienten) Geräteversagen 6,6 % (16 Patienten) Multiorganversagen 5,8 % (14 Patienten) Sepsis 4,5 % (elf Patienten) Apoplexie 2,5 % (sechs Patienten) Blutung	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Todesursachen - in einem Jahr nach Implantation, in % von 178 Todesfällen, n = 655, BTT	Deng 2005 (11)	Gesamt 27 % (178 / 655 Patienten) 34,8 % Multiorganversagen 15,2 % Hämorrhage 12,4 % kardiovaskuläre Ursachen 10,1 % Apoplex 7,9 % Infektionen 5,1 % Lunge 13,5 % andere Ursachen 1,1 % unbekannte Gründe	K. A. zu Geräten
Todesursache in % von 22 Todesfällen, n = 80, BTT	Vitali 2004 (39)	Gesamt 22 Todesfälle (80 Patienten) 55 % Multiorganversagen 30 % neurologische Komplikationen	Thoratec LVAD, Novacor LVAS, Medos LVAD, DeBakey VAD. Impella

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Todesursachen BTT</b>			
Todesursachen (Vergleich von drei Geräteentwicklungen), BTT	Morgan 2004 (26)	<p>Gesamt: PNEUM 30,8 % DLVE 17,7 % SLVE 20,1 % (errechnet aus Daten)</p> <p>Multiorganversagen PNEUM = 3, DLVE = 0, SLVE = 13 <math>p = 0,378</math> (Chi<sup>2</sup>-Analyse)</p> <p>Sepsis PNEUM = 6, DLVE = 0, SLVE = 8 <math>p = 0,267</math> (Chi<sup>2</sup>-Analyse)</p> <p>Apoplexie (CVA) PNEUM = 2, DLVE = 2, SLVE = 7 <math>p = 0,665</math> (Chi<sup>2</sup>-Analyse)</p> <p>Blutung PNEUM = 3, DLVE = 0, SLVE = 3 <math>p = 0,323</math> (Chi<sup>2</sup>-Analyse)</p> <p>Geräteversagen PNEUM = 2, DLVE = 1, SLVE = 4 <math>p = 0,544</math> (Chi<sup>2</sup>-Analyse)</p>	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
<b>Risikofaktoren</b>			
Risikofaktoren für Tod nach Implantation, BTT	Deng 2005 (11)	<p>Gleichzeitige Implantation von RVAD Relatives Risiko 4,89 <math>p &lt; 0,0001</math></p> <p>(Hohes) Alter Relatives Risiko 3,13 <math>p &lt; 0,0001</math></p> <p>Weibliches Geschlecht Relatives Risiko 2,53 <math>p &lt; 0,0003</math></p> <p>Niedrige Thrombozytenzahl Relatives Risiko 2,13 <math>p = 0,02</math></p> <p>Erhöhte Anzahl an weißen Blutkörperchen Relatives Risiko 2,01 <math>p = 0,008</math></p> <p>Blutgruppe A Relatives Risiko 1,89 <math>p = 0,008</math></p> <p>Diabetes Relatives Risiko 2,01 <math>p = 0,01</math></p> <p>Beatmung vor der Implantation Relatives Risiko 1,84 <math>p = 0,03</math></p> <p>Hoher Kreatininspiegel Relatives Risiko 1,64 <math>p = 0,05</math></p>	<p>K. A. zu Geräten Gleichzeitige Implantation von RVAD: Relatives Risiko 4,89</p> <p>(Hohes) Alter: Relatives Risiko 3,13</p> <p>Weibliches Geschlecht: Relatives Risiko 2,53</p> <p>Niedrige Thrombozytenzahl Relatives Risiko 2,13</p> <p>Erhöhte Anzahl an weißen Blutkörperchen Relatives Risiko 2,01</p> <p>Blutgruppe A Relatives Risiko 1,89</p> <p>Diabetes Relatives Risiko 2,01</p> <p>Beatmung vor der Implantation Relatives Risiko 1,84</p> <p>Hoher Kreatininspiegel Relatives Risiko 1,64</p>

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Risikofaktoren</b>			
Infektionen als Risikofaktor für Mortalität nach der Transplantation, BTT	Morgan 2003 (25)	OR 0,642, 95 % CI: 0,416-0,872, SE 0,162 p = 0,980 (Cox proportional Hazard)	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Dauer der Unterstützung (Vergleich Gruppe mit vs. Gruppe ohne Infektionen), BTT	Simon 2005 (33)	182,8 ± 31,1 Tage (MW ± SE) 66,3 ± 8,8 Tage p ≤ 0,001, Student t-Test, zweiseitig	Heartmate LVAD LVAD-bezogene Infektionen verzögerten eine Transplantation (längere Unterstützungszeit).
Dauer des Krankenhausaufenthalts (Vergleich Gruppe mit lvs. Gruppe ohne Infektionen), BTT	Simon 2005 (33)	25,8 ± 4,1 Tage (MW ± SE) 17,5 ± 1,3 Tage p = 0,064 Student t-Test, zweiseitig	Heartmate LVAD Trend: Längerer Krankenhausaufenthalt in der Gruppe mit LVAD-bezogene Infektionen als ohne LVAD-bezogene Infektionen
Erfolgreiche Transplantation (Vergleich Gruppe mit LVAD-bezogenen Infektionen vs. Gruppe ohne Infektionen), BTT	Simon 2005 (33)	33 / 38 31 / 38 n. s. „Fisher’s exact Test“	Heartmate LVAD
Tod durch Infektion (Vergleich Gruppe mit LVAD-bezogenen Infektionen vs. Gruppe ohne Infektionen), BTT	Simon 2005 (33)	7 / 38 1 / 38 p = 0,055 „Fisher’s exact Test“	Heartmate LVAD Trend: Höhere Mortalität in der Gruppe mit LVAD-bezogenen Infektionen als ohne LVAD-bezogene Infektionen
Entlassung nach Hause (Vergleich Gruppe mit LVAD-bezogenen Infektionen vs. Gruppe ohne Infektionen), BTT	Simon 2005 (33)	26 / 38 28 / 38 n. s. „Fisher’s exact Test“	Heartmate LVAD
Ein-Jahres-Überlebensrate (Vergleich Gruppe mit LVAD-bezogenen Infektionen vs. Gruppe ohne Infektionen), BTT	Simon 2005 (33)	78 % (25 / 32) 87 % (27 / 31) n. s. „Log Rank“-Test	Heartmate LVAD
Fünf-Jahres-Überlebensrate (Vergleich Gruppe mit vs. Gruppe ohne Infektionen), BTT	Simon 2005 (33)	65 % (13 / 20) 83 % (19 / 23) p = 0,30 „Log Rank“-Test	Heartmate LVAD
<b>Sonstiges</b>			
Während LVAD gestorben (Novacor n = 13, Heartmate n = 51)	Kalya 2005 (19)	Novacor 15,4 % Heartmate 29,4 % n. s.	Novacor, Thoratec Heartmate VE kein RCT
Transplantiert oder auf die HTX wartend (Novacor n = 13, Heartmate n = 51)	Kalya 2005 (19)	Novacor 71 % Heartmate 85 % n. s.	Novacor, Thoratec Heartmate VE kein RCT

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Sonstiges</b>			
Wartend auf HTX (Novacor n = 13, Heartmate n = 51)	Kalya 2005 (19)	Novacor 9,8 % Heartmate 15,4 % n. s.	Novacor, Thoratec Heartmate VE kein RCT
Mittlere Wartezeit bis zur HTX	Carrier 2004 (6)	LVAD 17 ± 19 Tage, CI: 6-29, nicht-LVAD 87± 66, CI: 56-117 p = 0,01	Thoratec LVAD Wartezeit zur Herztransplantation war im Mittel mit LVAD 70 Tage kürzer (CAVE Priorität der LVAD- Patienten im kanadischen System)
Komplikationen (Gruppe ohne vs. Gruppe mit LVAD-Koordinator)	Skrabal 2004 (35)	Infektionen ohne Koordinator 50 % (7 / 14) mit Koordinator 29 % (4 / 14) n. s. Thromboembolische Ereignisse ohne Koordinator 35 % (5 / 14) mit Koordinator 7 % (1 / 14) p < 0,05	Micromed DeBakey, Novacor, Thoratec Heartmate, Thoratec VAD  Gruppe mit Koordinator hatte 29 % weniger thromboembolische Komplikationen als Gruppe ohne Koordinator.
Krankenhausaufenthalt und Entlassungen (Gruppe ohne vs. Gruppe mit LVAD-Koordinator)	Skrabal 2004 (35)	Entlassungen nach Hause ohne Koordinator 14 % (2 / 14) mit Koordinator 50 % (7 / 14) p < 0,03 Mittlere Dauer des Krankenhausaufenthalts ohne Koordinator 855 Tage mit Koordinator 549 Tage K. A. zur Signifikanz	Micromed DeBakey, Novacor, Thoratec Heartmate, Thoratec VAD Gruppe mit Koordinator hatte 36 % mehr Entlassungen nach Hause als Gruppe ohne Koordinator.
Transplantationen und Kosten (Gruppe ohne vs. Gruppe mit LVAD-Koordinator)	Skrabal 2004 (35)	Transplantationen ohne Koordinator 43 % (6 / 14) mit Koordinator 71 % (10 / 14) p < 0,08 Kosten ohne Koordinator 577125 USD mit Koordinator 370575 USD significant (ohne nähere Angabe)	Micromed DeBakey, Novacor, Thoratec Heartmate, Thoratec VAD Gruppe mit Koordinator verursachte 36 % weniger Kosten als Gruppe ohne Koordinator

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Sonstiges</b>			
Todesfälle(Gruppe ohne vs. Gruppe mit LVAD-Koordinator)	Skrabal 2004 (35)	Todesfälle ohne Koordinator 58 % (8 / 14) mit Koordinator 21 % (3 / 14) p < 0,04	Micromed DeBakey, Novacor, Thoratec Heartmate, Thoratec VAD Gruppe mit Koordinator hatte 37 % weniger Todesfälle als Gruppe ohne Koordinator
<b>BTR (überwiegend) Überleben ohne Zeitangaben</b>			
Überlebensrate bei Kindern und Jugendlichen (zwei Tage bis 17 Jahre), n = 57 BTR, BTT (errechnet aus Mortalität)	Stiller 2004 (36)	54,4 % (31 / 57(32 BiVAD, 25 LVAD))	Berlinheart Excor
Überlebensrate bei Säuglingen n = 18 BTR, BTT (errechnet aus Mortalität)	Stiller 2005 (37)	12,5 % bzw. 70 % (Vergleich zweier Zeiträume 1992 bis 1998 1 / 8, 1999 bis 2004 7 / 10) p = 0,04	Berlinheart Excor Signifikante Verbesserung der Überlebensrate zwischen zwei Zeiträumen von 13 % auf 70 %
<b>Dauer der Herzunterstützung</b>			
Dauer der Herzunterstützung	Körfer 2004 (21)	Median: vier Tage (Range: zwölf Stunden bis 560 Tage)	Thoratec VAD und IVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBakey
Dauer der Herzunterstützung bei Kindern (zwei Tage bis 17 Jahre)	Stiller 2004 (36)	57(32 BiVAD, 25 LVAD), Unterstützungszeit im Mittel 27 Tage (Range: einer bis 420 Tage)	Berlinheart Excor
Dauer der Unterstützung bei Säuglingen (unter einem Jahr), (Vergleich zweier Zeiträume: 1992 bis 1998 n = 8, 1999 bis 2004 n = 10)	Stiller 2005 (37)	1992 bis 1998: zwei Tage (Range: eins bis 16) 1999 bis 2004: zwölf Tage (Range: eins bis 64) n. s.	Berlinheart Excor
<b>Entlassung</b>			
Entlassung nach Hause bei Säuglingen, BTR	Stiller 2005 (37)	1992 bis 1998: 0 / 8), 1999 bis 2004: 7 / 10, p = 0,004	Berlinheart Excor Signifikante Verbesserung der Entlassungsrate mit der Zeit von 0 % auf 70 %
<b>Entwöhnung vom Gerät (Angaben für BTR / BTT)</b>			
Erfolgreiches Entwöhnen, n = 19, BTT	Liden 2005 (23)	16 % (3 / 19)	Heartmate VE
Erfolgreiches Entwöhnen, n = 174 bzw. 243, BTT	Morgan 2004 (26)	1,7 % (3 / 174 Patienten mit SLVE- Geräten) bzw. 1,2 % (3 / 243 allen Patienten) PNEUM 0 (0 / 2) DLVE 0 (0 / 17) SLVE 1,7 % (3 / 174)	Thoratec: Pneumatisch, DLVE, SLVE
Erfolgreiches Entwöhnen (Vergleich dreier Geräteentwicklungen), BTT			



## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Entwöhnung vom Gerät (Angaben für BTR / BTT)</b>			
Erfolgreiches Entwöhnen, n = 80, BTT	Vitali 2004 (39)	3,8 % (3 / 80)	Thoratec LVAD, Novacor LVAS, Medos LVAD, DeBakey VAD, Impella
Erfolgreiches Entwöhnen, n = 15, BTT und BTR	Schmid 2005 (31)	7 % (1 / 15)	Berlinheart Incor
Erfolgreiches Entwöhnen, n = 154, BTT und BTR	Simon 2005 (34)	6,5 % (10 / 154 Patienten) bzw. 11 % der nicht-ischämischen Patienten	Thoratec VAD, Novacor LVAS, Heartmate LVAS XVE
Erfolgreiches Entwöhnen, n = 131, BTT	Dandel 2005 (8)	24,4 % (32 / 131 nicht-ischämischen IDCM)	Novacor, TCI, Incor, Excor
Erfolgreiches Entwöhnen nach sechs und zwölf Monaten, BTR n = 35	Deng 2005 (11)	45 % (16 / 35)	K. A. zu Geräten
Erfolgreiches Entwöhnen nach sechs Monaten BTT bei Patienten < 30 (n = 52) und >= 50 Jahre (n = 292)	Deng 2005 (11)	5 % 4 %	K. A. zu Geräten
Erfolgreiches Entwöhnen nach zwölf Monaten BTT bei Patienten < 30 (n = 52) und >= 50 Jahre (n = 292)	Deng 2005 (11)	6 % 2 %	K. A. zu Geräten
Erfolgreiches Entwöhnen, n = 255, keine Zeitangabe, BTR	Körfer 2004 (21)	38 % (97 / 255),	Thoratec VAD und IVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBakey
Erfolgreiches Entwöhnen, n = 24, BTT und BTR	Hetzer 2004 (16)	8 % (2 / 24) nach sechs und sieben Monaten (zwei entwöhnte Patienten wahrscheinlich bereits berichtet bei Dandel (2005))	Berlinheart Incor
Erfolgreiches Entwöhnen bei Kindern und Jugendlichen (Erwachsenensystem bei Kindern), BTT und BTR	Reinhartz 2005 (29)	10 % (18 / 177)	Thoratec VAD
Erfolgreiches Entwöhnen <b>bei Kindern</b> , BTR und BTT	Stiller 2004 (36)	12,2 %: 7 / 57 (32 BiVAD, 25 LVAD) 8 % (2 / 25 LVAD) Entwöhnt nach im Mittel 15,5 Tagen, (Range: sechs bis 22 Tage)	Berlinheart Excor
Erfolgreiches Entwöhnen <b>bei Säuglingen</b> , BTR und BTT	Stiller 2005 (37)	1992 bis 1998: 1 / 8 1999 bis 2004: 4 / 10 n. s.	Berlinheart Excor
Fünf-Jahres-Überlebensrate der entwöhnten Patienten, BTT	Dandel 2005 (8)	78,3 % ± 8,1 %	Novacor, TCI, Incor, Excor
Drei Jahre nach Entwöhnung Freiheit von Herzversagen, BTT	Dandel 2005 (8)	69,4 ± 8,5 %	Novacor, TCI, Incor, Excor
Fünf Jahre nach Entwöhnung Freiheit von Herzversagen, BTT	Dandel 2005 (8)	58,2 ± 10,2 %	Novacor, TCI, Incor, Excor

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Komplikationen BTR</b>			
BTR-Komplikationen	Körfer 2004 (21)	3 % (7 / 229) Systembedingte Infektionen 12 % (27 / 229) Thromboembolien 28 % (64 / 229) Blutung	Thoratec VAD und IVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBakey
BTR und BTT Komplikationen <b>bei Kindern, n = 57</b> (32 BiVAD, 25 LVAD), Unterstützungszeit im Mittel 27 Tage (Range: einer bis 420 Tage)	Stiller 2004 (36)	Komplikationen mit dem Gerät Infektion 0 / 57 Sepsis 0 / 57	Berlinheart Excor
<b>DT</b>			
Indikationen für DT	Deng 2005 (9)	Höheres Alter: 48,7 % Komorbiditäten: 35,9 % Lungenhochdruck: 10,3 % Kontraindikation zu HTX Immuntherapie 2,6 % Patient verweigert HTX 2,6 %	K. A. zu Geräten
Ein-Jahres-Überlebensrate DT (LVAD vs. OMM)	Dembitsky 2004 (10) Park 2005 (28) Holman 2004 (17)	LVAD: 52 %, CI: 40 % bis 63 % OMM: 28 %, CI: 17 % bis 37 % ITT-Analyse mit „Log Rank“-Test signifikant	Thoratec Heartmate XVE ITT-Analyse, Überlebensrate fast verdoppelt
Zwei-Jahres-Überlebensrate DT (LVAD vs. OMM)	Dembitsky 2004 (10) Park 2005 (28) Holman 2004 (17)	LVAD: 29 %, CI: 19 % bis 40 % OMM: 13 %, CI: 5 % bis 22 % ITT-Analyse mit „Log Rank“-Test signifikant	Thoratec Heartmate VE ITT-Analyse, Überlebensrate mehr als verdoppelt
Ein-Monats-Überlebensrate (DT) Vergleich Fortführung der REMATCH-Studie vs. REMATCH-Studie	Long 2005 (24)	DT 90,4% ± 4,6 REMATCH 80,9%±4,8 n. s.	Thoratec Heartmate XVE
Ein-Jahres Überlebensrate (DT) Vergleich Fortführung der REMATCH-Studie vs REMATCH-Studie	Long 2005 (24)	DT: 60,5 ± 9,0% REMATCH: 51,5% ± 6,1% n. s.	Thoratec Heartmate XVE
Ein-Jahres-Überlebensrate, DT, n = 17	Siegenthaler 2005 (32)	56 %	Jarvik 2000
Zwei-Jahres-Überlebensrate, DT, n = 17	Siegenthaler 2005 (32)	47 %	Jarvik 2000
Drei-Jahres-Überlebensrate, DT, n = 17	Siegenthaler 2005 (32)	24 %	Jarvik 2000
Ein-Monats-Überlebensrate bei älteren Patienten, DT, n = 27	Jurmann 2004 (18)	63 %	Micromed DeBakey, Berlinheart Excor, Arrow LionHeart, Novacor N100

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>DT</b>			
Sechs-Monats-Überlebensrate bei älteren Patienten, DT, n = 27	Jurmann 2004 (18)	30 %	Micromed DeBakey, Berlinheart Excor, Arrow LionHeart, Novacor N100
Ein-Jahres-Überlebensrate bei älteren Patienten, DT, n = 27	Jurmann 2004 (18)	22 %	Micromed DeBakey, Berlinheart Excor, Arrow LionHeart, Novacor N100
Zwei-Jahres-Überlebensrate bei älteren Patienten, DT, n = 27	Jurmann 2004 (18)	22 %	Micromed DeBakey, Berlinheart Excor, Arrow LionHeart, Novacor N100
Ein- und Zwei-Jahres Überlebensraten LVAD DT (zwei Zeiträume) 1998 bis 1999 n = 34, 2000 bis 2001 = 34	Park 2005 (28)	1998 bis 1999: ein Jahr: 44 %, zwei Jahre: 21 % 2000 bis 2001: ein Jahr: 59 %, zwei Jahre: 38 % p = 0,0293 „Log Rank“-Test	Thoratec Heartmate XVE Überlebensraten für später aufgenommene LVAD-Patienten höher
Sechs-Monats-Überlebensrate, DT, n = 78 gesamt nach Alter unterteilt < 65 (n = 37) und >= 65 Jahre (n = 41)	Deng 2005 (11)	67 %, davon 2 % transplantiert 87 %, davon 4 % transplantiert 48 %, davon 0 % transplantiert	K. A. zu Geräten
Zwölf-Monats-Überlebensrate, DT, n = 78 gesamt nach Alter unterteilt < 65 (n = 37) und >= 65 Jahre (n = 41)	Deng 2005 (11)	45 %, davon 11 % transplantiert 61 %, davon 20 % transplantiert 26 % davon 0 % transplantiert	K. A. zu Geräten
16-Monats-Überlebensrate, DT, n = 3	Frazier 2004 (13)	100 % leben am Gerät nach 700 bzw. 952 Tagen (2 / 3) ein Patient zensiert, gestorben bei Unfall)	Jarvik 2000
Mittlere und mediane Überlebensdauer in Tagen	Park 2005 (28) Holman 2004 (17)	MW LVAD: 385, Median: LVAD 408 MW OMM: 246, Median: OMM 150 p = 0,0077, Kaplan-Meier Überlebenskurve	Thoratec Heartmate XVE LVAD-Patienten überlebten im Mittel 139 Tage länger
<b>Dauer der Herzunterstützung</b>			
Dauer der Herzunterstützung DT, Median	Siegenthaler 2005 (32)	293 Tage (Range: ein bis 44 Monate)	Jarvik 2000
Dauer der Unterstützung DT, n = 2, Einzelwerte	Frazier 2004 (13)	700 Tage, 952 Tage (Stand: Januar 2003)	Jarvik 2000
Dauer der Herzunterstützung DT bei entlassenen Patienten, n = 10	Jurmann 2004 (18)	Mittel: 470 +/- 316 Tage (Range: 152 bis 953 Tage)	Micromed DeBakey, Berlinheart Excor, Arrow LionHeart, Novacor N100

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Entlassung</b>			
Entlassung nach Hause (mit Gerät) DT, Mittelwert	Siegenthaler 2005 (32)	82 % (14 / 17)	Jarvik 2000
Entlassung nach Hause DT, Mittelwert	Körfer 2004 (21)	26 % (7 / 27)	Thoratec VAD und IVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBakey
Entlassung nach Hause DT, n = 13, Mittelwert	Jurmann 2004 (18)	85 % (elf , darunter einer zur Reha)	Micromed DeBakey, Berlinheart Excor, Arrow LionHeart, Novacor N100
<b>NYHA</b>			
NYHA (DT vs. OMM) DT	Park 2005 (28)	Nach einem Jahr waren 71 % der überlebenden LVAD-Patienten in NYHA I / II, dagegen 17 % der überlebenden OMM in NYHA I / II, p = 0,0017.	Jarvik 2000 Die funktionelle Kapazität (NYHA-Status) verbesserte sich nach einem, Jahr bei LVAD-Patienten im Vergleich zu OMM.
NYHA-Klassen der DT-Patienten (am Gerät)	Frazier 2004 (13)	NYHA I bei zwei Patienten	Jarvik 2000
<b>Komplikationen</b>			
DT-Komplikationen	Körfer 2004 (21)	19 % (5 / 27) systembedingte Infektionen 26 % (7 / 27) Thromboembolien 37 % (10 / 27) Blutung	Thoratec VAD und IVAD, Novacor, Heartmate I und II, Medos, Lionheart, DeBakey
Nebenwirkungen, DT	Park 2005 (28)	413 bei LVAD vs. 108 bei OMM; 6,32-mal pro Patient vs. 2,85-mal	Jarvik 2000
Komplikationen pro Patient und Jahr (Vergleich Fortsetzung der REMATCH-Studie vs. REMATCH-Studie) DT	Long 2005 (24)	Gesamt DT 1,91 REMATCH 4,96 „Risk“-Ratio 0,47, CI 0,35-0,63 Neurologische Dysfunktion DT 0,15 REMATCH 0,44 „Risk“-Ratio 0,34, CI 0,125-0,97 Sepsis DT 0,19 REMATCH 0,51 „Risk“-Ratio 0,36, CI 0,14-0,93 Nierenversagen DT 0,00 REMATCH 0,22 Leberversagen DT 0,04 REMATCH 0,03 „Risk ratio“ 1,27, CI 0,124-14,07 perioperative Blutung DT 0,15	Thoratec Heartmate XVE die Rate aller Komplikationen insgesamt ging um 61 % zurück. 66-prozentiger Rückgang bei neurologischen Dysfunktionen. 63-prozentiger Rückgang von Sepsis



## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Komplikationen</b>			
Schwerwiegende Komplikationen pro Patient und Jahr DT (nicht Geräte bezogen), n = 68	Dembitsky 2004 (10)	0,60 Blutungen (nicht neurologisch) 0,44 neurologische Dysfunktionen 0,51 Sepsis 0,28 lokale Infektionen 0,23 ventrikuläre Arrhythmien	Heartmate VE
Komplikationen pro Patient und Jahr (Geräte bezogen) DT, n = 68	Dembitsky 2004 (10)	0,77 bestätigte LVAD-ehlfunktionen 0,41 perioperative Blutung 0,35 Infektionen an Eintrittsstelle / Taschen 0,19 Infektionen an Pumpe, Einfluss- oder Ausflusskanüle 0,16 LVAD-bedingte Rechtsherzinsuffizienz 0,10 LVAD-Systemfehler 0,04 Thrombosen am Gerät 0,00 perioperativer Myokardinfarkt	Heartmate VE
Komplikationen bei älteren Patienten, DT, n = 27	Jurmann 2004 (18)	Zehn Fälle, davon: zwei technische Defekte vier VAD-Ausfälle sechs Pumpenaustausche fünfmal Austausch von Pumpenkomponenten acht Schlaganfälle bzw. intrazerebrale Blutungen	Micromed DeBakey, Berlinheart Excor, Arrow LionHeart, Novacor N100
Komplikationen DT	Holman 2004 (17)	Sepsis LVAD 41 % (28 / 68) OMM 13 % (8 / 61) p < 0,001 Lokale Infektion LVAD 20,6 % (14 / 68) OMM 9,8 % (6 / 61) p = 0,14 Infektion an der Pumpe LVAD 16,2 % (11 / 68)	Heartmate VE Raten an Sepsis dreimal höher bei LVAD-Patienten als OMM

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Komplikationen</b>			
Komplikationen DT	Lazar 2004 (22)	Neurologische Ereignisse LVAD: 42 Ereignisse bei 30 / 68 Patienten OMM: vier Ereignisse bei 4 / 61 Patienten $p < 0,001$ Chi <sup>2</sup> -Test (Patientenzahlen) Schlaganfall LVAD: zwölf Ereignisse bei 16 % der (11 / 68) Patienten davon zehn ischämische Infarkte und zwei hämorrhagische Infarkte OMM: zwei Ereignisse davon ein ischämischer und ein hämorrhagischer Infarkt	Heartmate VE LVAD-Patienten hatten größere Wahrscheinlichkeit, eine neurologische Komplikation zu erleiden als OMM-Patienten
Komplikationen – pro Patient und Jahr, DT	Lazar 2004 (22)	Permanente neurologische Defizite 0,23 Schlaganfall LVAD: 0,19 OMM: 0,052	Heartmate VE
<b>Todesfälle am LVAD</b>			
Todesfälle mit Ursachen, n = 68, DT	Dembitsky 2004 (10)	Gesamt 57 / 68 Patienten eine linksventrikuläre Dysfunktion 21 Sepsis elf LVAD-Versagen sieben andere nicht-kardiale Ursachen sieben zerebrovaskuläre Erkrankungen fünf andere kardiovaskuläre zwei Lungenembolien kein akuter Myokardinfarkt keine kardiale „Procedure“ eine perioperative Blutung zwei unbekannte Gründe	Heartmate VE
Todesfälle insgesamt, DT	Holman 2004 (17)	LVAD: 76 % (52 / 68) OMM: 92 % (56 / 61) $P < 0,001$ , k. A.	Heartmate VE Anzahl der Todesfälle bei LVAD-Patienten um 47 % reduziert als OMM
Todesfälle wegen Sepsis, DT	Holman 2004 (17)	LVAD: 42 % (22 / 52) OMM: 2 % (1 / 56) $P < 0,001$	Heartmate VE Todesfälle wegen Sepsis 20-mal höher bei LVAD-Patienten als OMM

## Fortsetzung: Medizinische Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis (n / N)	Geräte / Kommentare
<b>Todesfälle am LVAD</b>			
Todesfälle wegen Schlaganfall, DT	Lazar 2004 ((22)	LVAD: 4 (bei zwölf Ereignissen) OMM: 0 (bei zwei Ereignissen)	Heartmate VE
Risiko für Tod oder Schlaganfall, DT	Lazar 2004 (22)	95 % CI 18 % bis 68 % p = 0,002 Kaplan-Meier Analyse	Heartmate VE 44 % Reduktion des Risikos für Schlaganfall oder Tod in der LVAD- gegenüber OMM-Gruppe
Todesfälle pro Patient und Jahr mit Todesursachen (Vergleich Fortsetzung v. REMATCH vs. REMATCH), DT	Long 2005 (24)	Gesamt: DT 0,487 REMATCH 0,837 CI 0,32-1,06, „Risk“-Ratio 0,58 Sepsis: DT 0,037 REMATCH 0,308 CI 0,02-0,90, „Risk“-Ratio 0,12 LVAD-Versagen: DT 0,075 REMATCH 0,162 CI 0,02-0,90, „Risk“-Ratio 0,46 kardiovaskuläre Gründe: DT 0,037 REMATCH 0,088 CI 0,05-3,53, „Risk“-Ratio 0,43 zerebrovaskuläre Gründe: DT 0,112 REMATCH 0,103 CI 0,28-4,23, „Risk“-Ratio 1,09 Multisystemorganversagen DT 0,112 REMATCH 0,103 CI 0,28-4,23, „Risk“-Ratio 1,09 andere und unbekannte Gründe DT 0,112 REMATCH 0,073 CI 0,37-6,403, „Risk“-Ratio 1,53	Thoratec Heartmate XVE  Die Mortalität aufgrund von Sepsis war bei den Patienten der Fortsetzungsstudie um den Faktor 8,3 kleiner als bei den LVAD-Patienten der REMATCH-Studie

BIVAD = BiVentricular Assisst Device. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. CI = Konfidenzintervall. DLVE = Dual-Lead Vented Electric. DT = Destination Therapy. HTX = Herztransplantation. IDCM = Idopatische Kardiomyopathie. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angaben. K. A. = Keine Angaben. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. MW = Mittelwert. N = Anzahl. n. s. = Nicht signifikant. NYHA = New York Heart Association.= Pneumatisch. RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assisstance for the Treatment of Congestive Heart Failure. RVAD = Right-Ventricluar Assisst Device. SD = Standardabweichung. SE = Standardfehler. SLVE = Single-Lead Vented Electric. USD = US-Dollar. VAD = Ventricular Assisst Device.



## 8.8.2.2 Psychologische und soziale Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis	Kommentare
<b>BTT</b>			
Psychische Störungen während der ersten zwei Wochen am Gerät BTT, BTR	Albert 2002 (1)	Delirium: 23 % Kurze psychotische Störung: 17,4 % Organisch bedingte affektive Störung: 17,4 % Organisch bedingte Angststörung: 11,0 % Anpassungsstörung - depressiver, ängstlicher, gemischter Typ: 19,6 %	Novacor LVAD, TCI-LVAD, Berlinheart Excor BiVAD
Neurologische Defizite während der ersten zwei Wochen am Gerät BTT, BTR	Albert 2002 (1)	Neurologische Defizite 17,4 %	Novacor LVAD, TCI-LVAD, Berlinheart Excor BiVAD
Krankheitsverarbeitung während der ersten zwei Wochen am Gerät BTT, BTR Scores: eins (schwach) bis fünf (stark)	Albert 2002 (1)	Depressive Verarbeitung: 3,1 Ablenkung und Selbstaufbau: 2,7 Aktives problemorientiertes Coping: 2,08 Bagatellisierung und Wunschdenken: 1,86 Religiosität und Sinnsuche: 1,42	Novacor LVAD, TCI-LVAD, Berlinheart Excor BiVAD
Lebensqualität - Patientenzufriedenheit im Zeitverlauf Gesamt, n = 78, BTT „Quality of Life“-Index - Fragebogen nach Implantation MW $\pm$ SD, Skala von 0,00 (sehr unzufrieden) bis 1,00 (sehr zufrieden)	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,69 $\pm$ 0,13 Drei Monate 0,73 $\pm$ 0,13 Zwölf Monate 0,72 $\pm$ 0,21 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Lebensqualität - Patientenzufriedenheit im Zeitverlauf Sozioökonomische Aspekte	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,75 $\pm$ 0,17 Drei Monate 0,74 $\pm$ 0,18 Zwölf Monate 0,72 $\pm$ 0,23 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Lebensqualität - Patientenzufriedenheit im Zeitverlauf Psychologische Aspekte	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,65 $\pm$ 0,19 Drei Monate 0,69 $\pm$ 0,18 Zwölf Monate 0,71 $\pm$ 0,22 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Lebensqualität - Patientenzufriedenheit im Zeitverlauf Andere Aspekte - Partner, Kinder, Freunde	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,84 $\pm$ 0,11 Drei Monate 0,85 $\pm$ 0,14 Sechs Monate 0,82 $\pm$ 0,17 Zwölf Monate 0,79 $\pm$ 0,24 P = 0,002 (drei vs. sechs Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD Zufriedenheit mit Partner, Kindern, Freunden nahm vom dritten Monat nach der Implantation zum sechsten Monat nach der Implantation ab.

## Fortsetzung: Psychologische und soziale Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis	Kommentare
<b>BTT</b>			
Lebensqualität - Patientenzufriedenheit im Zeitverlauf Gesundheit und Funktionieren	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,58 ± 0,18 Zwei Monate 0,66 ± 0,16 Drei Monate 0,67 ± 0,17 Zwölf Monate 0,68 ± 0,21 p = 0,01 (ein vs. zwei Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD Zufriedenheit mit der Gesundheit nahm vom ersten Monat nach der Implantation zum zweiten Monat nach der Implantation zu.
Lebensqualität - Patientenzufriedenheit Themen mit größer Zufriedenheit Range, BTT	Grady 2004 (14)	Erhaltene Gesundheitsfürsorge 0,89-0,96 Glaube an Gott 0,88-0,97 Emotionale Unterstützung von anderen 0,81-0,92 Beziehung zu Partner 0,85-0,92	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Lebensqualität - Patientenzufriedenheit Themen mit größer Unzufriedenheit Range BTT	Grady 2004 (14)	Nützlichkeit für andere 0,55-0,83 Kontrolle über das eigene Leben 0,50-0,83	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Einzelaspekte aus dem körperlichen Bereich der Lebensqualität als Prädiktoren für ein schlechteres Überleben: „Gehen“ mit Unterpunkten „kann nur kurze Distanzen gehen / muss stehen bleiben und sich ausruhen“ „braucht Gehhilfe zum umhergehen / muss sich an der Wand halten“ „Selbstversorgung“ mit Unterpunkt „kann sich selbst anziehen, aber nur sehr langsam“	Grady 2004 (14)	„Stehen bleiben“ RR 2,1 95 %CI 1,1-3,4 „Gehhilfe“ K. A. beide positiv RR 3,0 95 %CI 1,2-3,8  „anziehen“ RR 1,9 95 %CI 1,1-3,4	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD Signifikante Assoziation der Aspekte „Gehen“ und „Selbstversorgung“, aber Prädiktoren sind korreliert und nicht unabhängig
Psychologischer Status und die körperliche Funktion (psychological status, physical and occupational function) „Rating Question Form“-Fragebogen	Grady 2004 (14)	Grad der Belastung Range: 2,8 bis 5,3 (1 = Keine Belastung, 10 = Sehr große Belastung) Bewältigung Range: 7,3 bis 8,6 (1 = Schlechte Bewältigung, 10 = Gute Bewältigung) Wahrnehmung der Gesundheit Range: 6,4 bis 8,5 (1 = Schlecht, 10 = Gut) Lebensqualität Range: 5,7 bis 7,6 (1 = Schlecht, 10 =Gut) Glaube, wie nach HTX Gesundheit geht Range: 8,6 bis 9,8 (1 = Schlecht, 10 = Gut)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD

## Fortsetzung: Psychologische und soziale Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis	Kommentare
<b>BTT</b>			
Belastungssymptome im Zeitverlauf (symptom distress) nach der Implantation – gesamt, BTT Nach der „Heart Failure Symptoms Checklist“; Scores 0,00 bis 1,00 (0,00 = Nicht beeinträchtigt, 1,00 = Sehr beeinträchtigt)	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,18 ± 0,13 Drei Monate 0,12 ± 0,10 Zwölf Monate 0,07 ± 0,06 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Belastungssymptome im Zeitverlauf (symptom distress) im Zeitverlauf nach der Implantation Herz-Lungen-System	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,18 ± 0,17 Zwei Monate 0,14 ± 0,18 Drei Monate 0,08 ± 0,11 Zwölf Monate 0,09 ± 0,10 P = 0,05 (zwei vs. drei Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD Trend : weniger Beeinträchtigung durch Herz-Lungen- Beschwerden nach drei vs. zwei Monaten.
Belastungssymptome im Zeitverlauf (symptom distress) im Zeitverlauf nach der Implantation Magen-Darm-System BTT	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,24 ± 0,19 Drei Monate 0,14 ± 0,13 Zwölf Monate 0,07 ± 0,08 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Belastungssymptome im Zeitverlauf (symptom distress) im Zeitverlauf nach der Implantation - Urogenitalsystem	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,12 ± 0,13 Drei Monate 0,11 ± 0,13 Zwölf Monate 0,10 ± 0,11 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Belastungssymptome im Zeitverlauf (symptom distress) im Zeitverlauf nach der Implantation - neurologisch	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,19 ± 0,14 Zwei Monate 0,15 ± 0,13 Drei Monate 0,13 ± 0,12 Zwölf Monate 0,06 ± 0,04 P = 0,007 (ein vs. zwei Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD weniger Beeinträchtigung durch neurologische Beschwerden nach zwei Monaten vs. einem Monat
Belastungssymptome im Zeitverlauf (symptom distress) im Zeitverlauf nach der Implantation - dermatologisch	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,09 ± 0,11 Drei Monate 0,05 ± 0,05 Zwölf Monate 0,05 ± 0,07 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD

## Fortsetzung: Psychologische und soziale Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis	Kommentare
<b>BTT</b>			
Belastungssymptome im Zeitverlauf (symptom distress) im Zeitverlauf nach der Implantation - psychologisch	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,25 ± 0,20 Drei Monate 0,21 ± 0,22 Sechs Monate 0,26 ± 0,21 Neun Monate 0,08 ± 0,12 Zwölf Monate 0,11 ± 0,14 p=0,0003 (sechs vs Neun Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD weniger Beeinträchtigung durch psychologische Beschwerden nach neun vs. sechs Monaten
Belastungssymptome im Zeitverlauf (symptom distress) im Zeitverlauf nach der Implantation – physisch (zusammengesetzt aus Magen-Darm-, urogenitalen, Herz-Lungen-, dermatologischen und neurologischen Symptomen)	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,17 ± 0,12 Zwei Monate 0,13 ± 0,11 Drei Monate 0,11 ± 0,09 Neun Monate 0,08 ± 0,12 Zwölf Monate 0,07 ± 0,05 p = 0,02 (ein vs. zwei und zwei vs. drei Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD Trend: weniger Beeinträchtigung durch physische Beschwerden vom ersten zum zweiten und vom zweiten zum dritten Monat nach der Implantation
Einschränkungen (functional disability) - gesamt im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation Fragebogen: „Sickness Impact Profile Scores“ 0,00 bis 1,00 (0,00 = Wenigste Einschränkung, 1,00 = Höchste Einschränkung)	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,26 ± 0,12 Drei Monate 0,23 ± 0,12 Zwölf Monate 0,16 ± 0,11 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Einschränkungen (functional disability) bei der Arbeit im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,50 ± 0,00 Drei Monate 0,48 ± 0,16 Sechs Monate 0,42 ± 0,17 Zwölf Monate 0,39 ± 0,22 p = 0,002 (drei vs. sechs Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD weniger Einschränkung bei der Arbeit vom dritten zum sechsten Monat nach der Implantation
Einschränkungen (functional disability) in der Freizeit / Erholung im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,37 ± 0,25 Drei Monate 0,37 ± 0,26 Zwölf Monate 0,27 ± 0,26 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD

## Fortsetzung: Psychologische und soziale Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis	Kommentare
<b>BTT</b>			
Einschränkungen (functional disability) bei der Hausarbeit im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,35' ± 0,32 Drei Monate 0,46 ± 0,31 Sechs Monate 0,33 ± 0,25 Zwölf Monate 0,40 ± 0,38 p = 0,007 (drei vs. sechs Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD weniger Einschränkung bei der Hausarbeit vom dritten zum sechsten Monat nach der Implantation
Einschränkungen (functional disability) beim Schlafen und Ausruhen im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,32 ± 0,23 Drei Monate 0,19 ± 0,23 Sechs Monat 0,20 ± 0,28 Neun Monate 0,05 ± 0,07 Zwölf Monate 0,08 ± 0,08 p = 0,05 (sechs vs. neun Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD Trend: weniger Einschränkung beim Schlafen / Ausruhen vom sechsten zum neunten Monat nach der Implantation
Einschränkungen (functional disability) beim Gehen im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,26 ± 0,18 Drei Monate 0,20 ± 0,15 Zwölf Monate 0,08 ± 0,12 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Einschränkungen (functional disability) bei sozialen Interaktionen im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,25 ± 0,19 Drei Monate 0,27 ± 0,17 Neun Monate 0,18 ± 0,20 Zwölf Monate 0,30 ± 0,29 p = 0,04 (neun vs. zwölf Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD Trend: Einschränkung bei sozialen Interaktionen nimmt vom neunten zum zwölften Monat nach der Implantation zu
Einschränkungen (functional disability) bei der Aufmerksamkeit im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,24 ± 0,28 Drei Monate 0,23 ± 0,28 Zwölf Monate 0,13 ± 0,33 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Einschränkungen (functional disability) bei der Mobilität im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,21 ± 0,19 Drei Monate 0,16 ± 0,16 Zwölf Monate 0,06 ± 0,09 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD

## Fortsetzung: Psychologische und soziale Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis	Kommentare
<b>BTT</b>			
Einschränkungen (functional disability) bei der Selbstversorgung im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,20 ± 0,17 Zwei Monate 0,15 ± 0,14 Drei Monate 0,13 ± 0,15 Zwölf Monate 0,05 ± 0,06 p = 0,03 (ein vs. zwei Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD Trend: weniger Einschränkung bei der Selbstversorgung vom ersten zum zweiten Monat nach der Implantation
Einschränkung des Gefühlslebens (emotional behaviour) im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,17 ± 0,16 Drei Monate 0,14 ± 0,18 Zwölf Monate 0,05 ± 0,07 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Einschränkung der Kommunikation im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,16 ± 0,18 Drei Monate 0,12 ± 0,18 Zwölf Monate 0,07 ± 0,14 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Einschränkung beim Essen im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,12 ± 0,07 Drei Monate 0,09 ± 0,11 Zwölf Monate 0,06 ± 0,16 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Psychologische Einschränkungen im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,22 ± 0,14 Drei Monate 0,21 ± 0,16 Zwölf Monate 0,18 ± 0,18 n. s.	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Physische Einschränkungen im Zeitverlauf nach LVAD-Implantation	Grady 2004 (14)	Ein Monat 0,27 ± 0,12 Drei Monate 0,24 ± 0,12 Neun Monate 0,12 ± 0,08 Zwölf Monate 0,15 ± 0,10 p = 0,04 (neun vs. zwölf Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD Trend: mehr physische Einschränkungen vom neunten zum zwölften Monat nach der Implantation
Einzelsymptome, die gesamter Dauer als qualitativ angesehen wurden (Symptome wurden nach Rängen geordnet und das Drittel mit den Symptomen, die die Patienten am meisten beeinträchtigen, wird hier wiedergegeben)	Grady 2004 (14)	Fehlende Kontrolle über das eigene Leben, Müdigkeit, Schwachheit, Schlafschwierigkeiten, Ängstlichkeit,	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD

## Fortsetzung: Psychologische und soziale Outcomes

Outcome	Referenz (Nr.)	Ergebnis	Kommentare
<b>BTT</b>			
Einzelsymptome, die gesamter Dauer als qualvoll angesehen wurden (Symptome wurden nach Rängen geordnet und das Drittel mit den Symptomen, die die Patienten am meisten beeinträchtigen, wird hier wiedergegeben)	Grady 2004 (14)	Unruhe, Traurigkeit Depressionen, Konzentrationsschwierigkeiten, Hoffnungslosigkeit, sexuelle Schwierigkeiten, Spüren des klopfenden Herzens, Gedächtnisprobleme, frühzeitige Sättigung	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD
Müdigkeit (Einzelsymptom)	Grady 2004 (14)	Sechs Monate 0,29 ± 0,31 Neun Monate 0,13 ± 0,17 p = 0,003 (sechs vs. neun Monate)	Heartmate VE LVAD, Heartmate IP LVAD weniger Müdigkeit vom sechsten zum neunten Monat nach der Implantation
<b>DT</b>			
Lebensqualität MLHF (MW ± SD), DT Score für LVAD-Patienten vs. „Baseline“ MLHF-Fragebogen Skala von 0 (gut) bis 105 (schlecht) DT	Dembitsky 2004 (10)	„Baseline“: 75,1, n = 68 Nach einem Jahr: 41,9 ± 20,1, n = 36, p = 0,0001 Nach zwei Jahren: 40,9 ± 19,7, n = 18, p = 0,0001	Heartmate VE Lebensqualität verbesserte sich signifikant im zeitlichen Verlauf der Studie
Lebensqualität – vor der Implantation vs. drei Monate nach der Implantation, DT (Score: 0 = Gut, 100 = Schlecht)	Siegenthaler 2005 (32)	Vor 72 ± 21 (Range: 33 bis 100) Nach 38 (geschätzt) (Range: 8 bis 60) p = 0,0015 Bei Berücksichtigung der Patienten, die Fragebogen nicht beantworteten und Annahme der schlechtesten Werte bleibt p signifikant, p = 0,0302.	Jarvik 2000 Die Lebensqualität verbesserte sich vom Zeitpunkt vor der Implantation bis nach drei Monaten.
Lebensqualität MLHF-Score Nach einem Jahr, DT Skala von 0 (gut) bis 105 (schlecht)	Park 2005 (28) Daten nur aus einem Jahr	LVAD: 42 OMM: 53 p = 0,007	Thoratec Heartmate VE Lebensqualität nach einem Jahr war bei LVAD-Patienten vgl. mit OMM besser, elf Punkte (von 105 Punkten) Unterschied
Psychiatrische Episoden pro Patient und Jahr (Vergleich Fortsetzung v. REMATCH vs. REMATCH) DT	Long 2005(24)	DT: 0,08 REMATCH: 0,03 „Risk“-Ratio 2,55, CI 0,36-18,1	Thoratec Heartmate XVE

BIVAD = BiVentricular Assisst Device. BTR = Bridge To Recovery. BTT = Bridge To Transplant. CI = Konfidenzintervall. DT = Destination Therapy. HTX = Herztransplantation. LVAD = Left-Ventricular Assisst Device. MLHF = Minnesota Living with Heart Failure. MW = Mittelwert. n. s. = Nicht signifikant. OMM = Optimale Medikamentöse Therapie. REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assisstance for the Treatment of Congestive Heart Failure. RR = Relatives Risiko. SD = Standardabweichung.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.