

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
Direktor Prof. Dr. J. Cremer  
des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein / Campus Kiel

**Ermöglicht die HU-Allokation die Herztransplantation  
dringlicher Patienten unter Berücksichtigung der  
Möglichkeiten der modernen Herzinsuffizienztherapie  
noch zeitgerecht?**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**ASSAD HANEYA**

aus  
Gaza / Palästina

2009

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. SW. Hirt  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. jur. H. Kaatsch  
Tag der mündlichen Prüfung: 08. Februar 2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 08. Februar 2010

gez.: Prof. Dr. med. J. Cremer  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Einleitung.....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>2. Methodik.....</b>   | <b>7</b>  |
| 2.1. Indikationsstellung zur Herztransplantation.....             | 7         |
| 2.2. Patientenkollektiv.....                                      | 9         |
| 2.3. Organallokation.....   | 12        |
| 2.4. Operative Technik bei Organentnahme und Transplantation..... | 18        |
| 2.5. Postoperative Nachbehandlung.....                            | 19        |
| 2.6. Datenerhebung.....   | 20        |
| 2.7. Statistische Verfahren.....                                  | 21        |
| <b>3. Ergebnisse.....</b>   | <b>22</b> |
| 3.1. Meldestatus.....   | 22        |
| 3.2. Warteort und -zeit.....                                      | 24        |
| 3.3. Präoperative Herzinsuffizienztherapie.....                   | 27        |
| 3.4. Präoperativer Verlauf.....                                   | 28        |
| 3.5. Präoperative Hämodynamik.....                                | 29        |
| 3.6. Ischämiezeit des Transplantates.....                         | 31        |
| 3.7. Postoperativer Verlauf.....                                  | 32        |
| 3.8. Komplikationen des postoperativen Verlaufes.....             | 34        |
| 3.9. Überlebensrate.....  | 35        |
| <b>4. Diskussion.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>5. Schlussfolgerung.....</b>                                   | <b>71</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis.....</b>                               | <b>73</b> |
| <b>7. Anhang.....</b>   | <b>85</b> |
| 7.1. Danksagungen.....  | 85        |
| 7.2. Abkürzungsverzeichnis .....                                  | 86        |
| 7.3. Curriculum vitae .....                                       | 88        |

## ***1. EINLEITUNG***

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind neben dem Auftreten maligner Tumore eine der führenden Todesursachen in der modernen Industriegesellschaft über die letzten 50 Jahre. Mit der Entwicklung hochspezifischer Pharmaka wie auch der Möglichkeit komplexer operativer Eingriffe am stillgelegten Herzen wurde es möglich, bei vielen kardialen Erkrankungen eine breite Palette von Therapieoptionen anzubieten. Letztendlich sind der konservativen Medizin wie auch der Chirurgie jedoch Grenzen im weit fortgeschrittenen chronischen myokardialen Pumpversagen gesetzt. Über lange Jahre war die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz auf Diuretika, Digitalis und Nitrate beschränkt. Sie war im Wesentlichen auf eine Verbesserung der Symptomatik und nicht auf eine Reduktion der Sterblichkeit ausgelegt.

Viele Arbeitsgruppen versuchten in den 60er Jahren intensiv die Voraussetzungen zur Transplantation menschlicher Herzen zu schaffen. Allen voran die Gruppe um Norman Shumway, Richard Lower und Margret Billingham an der Stanford University in Palo Alto / Kalifornien, die die entscheidenden Grundlagen zur operativen Technik, zur Diagnostik und Behandlung von akuten Transplantatabstoßungen sowie zur postoperativen Immunsuppression entwickelten. Es war jedoch Christiaan Barnard, der am 03. Dezember 1967 am Groote Schuur Hospital in Kapstadt die weltweit erste erfolgreiche Transplantation eines menschlichen Herzen durchführte (Barnard et al., 1967). Der Patient überlebte den Eingriff, verstarb aber 18 Tage später an den Folgen einer unter der Immunsuppression nicht kontrollierbaren Pneumonie. Dieser Ersteingriff löste in den darauffolgenden Wochen und Monaten eine ganze Lawine von Herztransplantationen weltweit aus, die jedoch bis auf ganz wenige Ausnahmen von den Patienten nicht oder nur über eine sehr kurze Zeit überlebt wurden. In Deutschland erfolgte die erste Herztransplantation durch das Team von Professor Sebening am 13. Februar 1969 an der Chirurgischen Universitätsklinik München (Sebening et al., 1969). Auch dieser Patient überlebte nur 27 Stunden. Die Patienten verstarben zumeist an technischen Komplikationen oder den Folgen einer zu starken Suppression des Immunsystems bei nur wenigen verfügbaren und zudem schlecht steuerbaren Immunsuppressiva, wie Kortikosteroiden und Purinsynthesehemmern. In den 70er Jahren lag die Einjahresüberlebensrate nach Herztransplantation bei lediglich 7% (Hoffmann et al., 2003).

Mit Entdeckung der immunsuppressiven Eigenschaften von Tolypocladium inflatum Gams, eines Pilzes der Hardanger Vida, und Einführung von CyclosporinA in die immunsuppressive Therapie durch Jean Borel 1981 gelang der Durchbruch in der allogenen Organtransplantation (Morris et al. 1981). CyclosporinA erlaubt aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und seiner guten Steuerbarkeit nach Blutspiegeln die exakte Applikation der benötigten Immunsuppression unter Vermeidung toxischer Bereiche und letaler Effekte einer Überimmunsuppression. Dies ermöglichte auch die Etablierung der Herztransplantation als klinisches Routineverfahren Anfang der 80ziger Jahre. Es stand nun ein kausales Therapiekonzept mit Prognoseverbesserung zur Verfügung. Lynne Stevenson konnte 1991 mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 82% nach Herztransplantation gegenüber nur 67% unter konservativer Therapie erstmals einen Überlebensbenefit und eine deutliche Verbesserung der Prognose durch die Herztransplantation aufzeigen (Stevenson L et al., 1991). Zwischenzeitlich erfolgten weltweit ca. 80.000 Herztransplantationen mit Überlebensraten von 81,6 % nach 1 Jahr, 68,6 % nach 5 Jahren und 50,6 % nach 10 Jahren (www.ishlt.org). Neben dem Überleben per se wurde der überwiegenden Zahl der herztransplantierten Patienten eine beeindruckende Lebensqualität zurückgegeben.

Seit Mitte der 90er Jahre sinkt weltweit die Anzahl der jährlich durchgeführten Herztransplantationen von damals fast 4500 Eingriffen im Jahr auf zur Zeit knapp 3000 Transplantationen jährlich (www.ishlt.org). Ursächlich hierfür ist zum einen ein deutlicher Rückgang der Anzahl der verfügbaren Organspender, aber auch die Entwicklung erfolgreicher alternativer Behandlungskonzepte der chronischen Herzinsuffizienz. Dies sind neben organerhaltenden chirurgischen Verfahren und mechanischen Herzersatzsystemen vor allem sehr erfolgreiche elektrophysiologische und pharmakologische Therapieansätze.

Am 01. Dezember 1997 trat in der Bundesrepublik Deutschland das Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen, kurz Transplantationsgesetz (TPG) genannt, in Kraft. Es regelt neben den Voraussetzungen für eine Organspende auch die Verteilung der verfügbaren vermittlungspflichtigen Organe (Herz, Lunge, Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Dünndarm). Hierzu führt es in §12,3 aus, dass die vermittlungspflichtigen Organe von einer Vermittlungsstelle nach Regeln, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen, insbesondere nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit für geeignete Patienten zu vermitteln sind. Die gemeinnützige Stiftung Eurotransplant Foundation (ET) in Leiden / Niederlande wurde vom Gesetzgeber mit der Wahrnehmung der Aufgabe der

Vermittlungsstelle beauftragt. Des Weiteren schreibt das Gesetz vor, dass die Wartelisten bundesweit als einheitliche Warteliste der Transplantationszentren zu behandeln sind. Zur zeitgerechten Allokation von Transplantaten für dringliche Patienten wurde von der Organkommission Herz der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zusätzlich zur Wartezeit nach Tagen die Einführung eines Regionalfaktors wie auch eine Graduierung nach medizinischer Dringlichkeit empfohlen und diese Empfehlungen dann von der Ständigen Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer als Ausführungsbestimmung des Transplantationsgesetzes implementiert (Organkommission Herz der Deutschen Gesellschaft Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, 2000). Für die Einstufung auf höchste medizinische Dringlichkeit (high urgency „HU“) wurde ein Regelement festgelegt. Bei Erfüllung der medizinischen Voraussetzungen werden die von den Transplantationszentren in anonymisierter Form eingereichten Patientendaten über ET an 3 zentrumsfremde, ebenfalls anonyme Auditoren zur Beurteilung geschickt. Bei mindestens 2 Zustimmungen wird der Patient auf dieser Dringlichkeitsstufe gelistet und bei der Allokation unter Berücksichtigung von Lokalfaktoren allen übrigen, auf niedrigeren Dringlichkeitsstufe wartenden Patienten, in der Organzuteilung vorgezogen. Vor Einführung des Transplantationsgesetzes gab es zentrumsbasierte Wartelisten und wurden die Spenderorgane vorwiegend regional alloziert. Hierbei konnte das Zentrum den nach Einschätzung der behandelnden Ärzte aktuell dringlichsten und geeignetesten Patienten aus der eigenen Warteliste auswählen. Es gab eine streng limitierte Anzahl nicht auditierter sogenannter „special urgency requests“ (SUR) bei welchen eine bundesweit bevorzugte Organzuteilung nach Wartezeit auf der SUR-Liste ermöglicht wurde und im Sinne eines „pay-back-Verfahren“ das nächste Spenderherz aus der Region des auf SUR transplantierenden Zentrums wieder in den bundesweiten Pool zur Allokation für die SUR-Patienten anderer Zentren zurückgegeben wurde.

Die Einführung der bevorzugten Allokation auf HU führte in den letzten Jahren zu einer Häufung der Transplantationen HU-gelisteter Patienten mit über 80 % der insgesamt durchgeführten Herztransplantationen in Deutschland. Dies ist ein deutlicher Anstieg terminal kranker Patienten gegenüber einer z.B. 10 Jahre zurück liegenden Zeitspanne und stellt die Frage, ob durch die extendierte medikamentös-interventionelle Therapie die Patienten nunmehr deutlich kränker sind, wenn sie zur Transplantation kommen und ob dann hierdurch eventuell auch die Ergebnisse der Transplantation beeinflusst werden. Des Weiteren galt es zu

untersuchen, ob die Organallokation unter Anwendung des HU-Systems eine zeitgerechte Transplantation terminal herzinsuffizienter Patienten erlaubt, zumal eine Listung des Patienten auf HU erst erfolgen kann, wenn dieser bereits katecholaminpflichtig und intensivbehandlungsbedürftig ist. Vor diesem Hintergrund wurden 2 Kollektive erwachsener Patienten untersucht, die in jeweils identischen 3-Jahreszeiträumen in den Jahren 1995 – 1997 und in den Jahren 2003 – 2005 einer orthotopen Herztransplantation an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein / Campus Kiel zugeführt wurden.

## **2. METHODIK**

### **2.1. Indikationsstellung zur Herztransplantation**

Die Indikation zur Herztransplantation ist in der Mehrzahl der Fälle gegeben bei einer konservativ ausbehandelten, nicht rekompensierbaren terminalen Herzinsuffizienz mit einem Abfall des Cardiac-Index (CI) unter  $2 \text{ l / min / m}^2$  Körperoberfläche (KO), einem Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) unter 20% und einem Anstieg des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PC) auf über 20 mmHg. Dies sind zumeist Patienten mit einer dilatativen (DCM) oder ischämischen Kardiomyopathie (ICM). Restriktive Kardiomyopathien, z.B. auf dem Boden einer Endokardfibroelastose wie auch von Stoffwechselerkrankungen (z.B. Amyloidose, Chagas-Disease) sind selten. Weitere Indikationen sind auch bei teilweise noch gut erhaltener myokardialer Pumpfunktion maligne Herzrhythmusstörungen trotz ausgeschöpfter antiarrhythmischer Therapie und Implantation eines automatischen Kardioverters (ICD) bzw. häufigen Defibrillationen durch den ICD mit maximaler Einschränkung der Patientensicherheit und Lebensqualität. Bei einer weiteren Gruppe von Patienten erfolgt im akuten oder chronischen Herzversagen die Implantation eines Kunstherzsystems. Bei Komplikationen am Kunstherz, wie rezidivierenden Embolien, Infektionen von Komponenten des implantierten Systems oder mechanischen Problemen, ist vielfach die dringliche Indikation zur Herztransplantation gegeben. Zu den sehr seltenen Indikationen zur Herztransplantation gehören auch benigne raumfordernde Prozesse des Herzens, die konventionell nicht operabel sind.

Als Kontraindikationen für eine Organtransplantation werden Krankheiten angeführt, die einen Transplantationserfolg kurz- oder längerfristig gefährden, so unter anderem nicht kurativ behandelte bösartige Erkrankungen, klinisch manifeste Infektionserkrankungen, floride HIV-Infektionen und schwerwiegende Erkrankungen anderer Organsysteme. Beim Herzen sind es unter anderem eine akute Lungenarterienembolie, eine fortgeschrittene irreversible Nieren- oder Leberinsuffizienz mit schwerwiegenden Sekundärkomplikationen, eine maligne Grunderkrankung, ein fortgesetzter Nikotin-, Alkohol- oder sonstiger Drogen-Abusus und eine unzureichende Compliance des Patienten. Bei der Beurteilung der Kontraindikationen soll stets der körperliche und seelische Gesamtzustand eines Patienten gewürdigt und eingeschätzt werden. Eine pharmakologisch nicht reversible Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf stellt oberhalb eines pulmonalvaskulären



Widerstandes von 4 Wood-Einheiten ( $> 320 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) in Anbetracht des exorbitant erhöhtem Risiko eines perioperativen Rechtsherzversagens unter Umständen auch eine Kontraindikation zur Herztransplantation dar.

## 2.2. Patientenkollektiv

Es wurden konsekutiv alle Patienten im Alter von mindestens 14 Jahren, welche jeweils in jeweils exakten 3-Jahreszeiträumen zum einen vor Einführung des Transplantationsgesetzes in der Zeit vom 01.01.1995 bis 31.12.1997 (Gruppe A) und zum anderen unter Umsetzung der Vorgaben des Transplantationsgesetzes vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 (Gruppe B) an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein / Campus Kiel herztransplantiert worden sind, in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Dieses waren insgesamt 119 Patienten, 102 Männer und 17 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von  $54,3 \pm 10,2$  Jahren (14 - 70 Jahre) (Abb. 2.1).

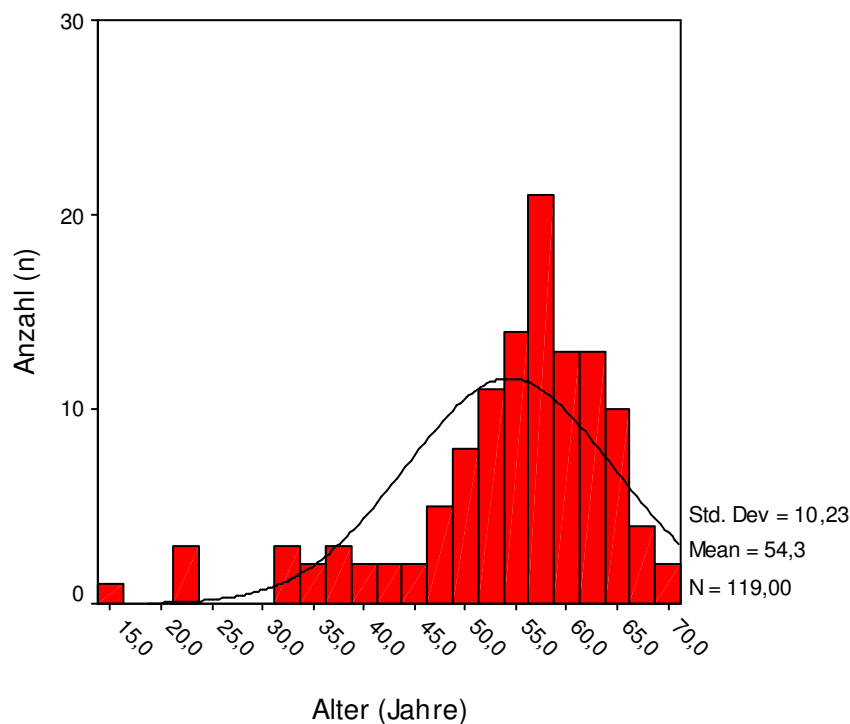


Abb. 2.1 Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs

Im Zeitraum vom 01.01.1995 bis 31.12.1997 (Gruppe A) wurden 72 Patienten, 62 Männer (86,1%) und 10 Frauen (13,9%), im Alter zwischen 14 und 67 Jahren einer Herztransplantation zugeführt (Tab. 2.1). Das mittlere Alter der 62 Männer betrug  $54,9 \pm 8,7$  Jahre und der 10 Frauen  $44,2 \pm 16,5$  Jahre. Im Mittel betrug das Alter aller Patienten der Gruppe A zum Zeitpunkt der Transplantation  $53,4 \pm 10,7$  Jahre (Tab. 2.2). In dieser Gruppe

waren 35 Patienten (48,6%) an einer DCM und 37 Patienten (51,4%) an einer ICM erkrankt (Tab. 2.3).

| <b>Geschlechterverteilung</b> | Gruppe A   | Gruppe B   | Total | p-Wert |
|-------------------------------|------------|------------|-------|--------|
| männlich (n)                  | 62 (86,1%) | 40 (85,1%) | 102   | 0,879  |
| weiblich (n)                  | 10 (13,9%) | 7 (14,9%)  | 17    | 0,885  |
| Gesamtkollektiv (n)           | 72 (100%)  | 47 (100%)  | 119   |        |

Tab. 2.1: Geschlechterverteilung in Gruppe A und Gruppe B

| <b>Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (Jahre)</b> | Gruppe A    | Gruppe B   | Total | p-Wert |
|--|-------------|------------|-------|--------|
| Männer   | 54,9 ± 8,7  | 56,8 ± 9,3 | 102   | 0,181  |
| Frauen   | 44,2 ± 16,5 | 49,9 ± 8,9 | 17    | 0,494  |
| Gesamtkollektiv  | 53,4 ± 10,7 | 55,8 ± 9,4 | 119   | 0,206  |

Tab. 2.2: Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Transplantation in Gruppe A und Gruppe B

| <b>Diagnosenverteilung</b> | Gruppe A   | Gruppe B   | Total | p-Wert |
|----------------------------|------------|------------|-------|--------|
| DCM (n)                    | 35 (48,6%) | 24 (51,1%) | 59    | 0,972  |
| ICM (n)                    | 37 (51,4%) | 23 (48,9%) | 60    | 0,973  |
| Gesamtkollektiv (n)        | 72 (100%)  | 47 (100%)  | 119   |        |

Tab. 2.3: Diagnosenverteilung in Gruppe A und Gruppe B (DCM: dilatative Kardiomyopathie, ICM: ischämische Kardiomyopathie)

Im zweiten untersuchten Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 (Gruppe B) wurden 47 Patienten, 40 Männer (85,1%) und 7 Frauen (14,9%), im Alter zwischen 24 und 70 Jahren herztransplantiert (Tab. 2.1). Im Mittel waren die 40 Männer zum Zeitpunkt der Transplantation 56,8 ± 9,3 Jahre und die 7 Frauen 49,9 ± 8,9 Jahre alt. Das mittlere Alter aller 47 Patienten der Gruppe B betrug bei Transplantation 55,8 ± 9,4 Jahre (Tab. 2.2). Die

zugrunde liegende Diagnose war in der Gruppe B bei 24 Patienten (51,1%) eine DCM und bei 23 Patienten (48,9%) eine ICM (Tab 2.3).

Die statistische Auswertung des mittleren Alters zum Zeitpunkt der Transplantation, der Geschlechterverteilung wie auch der zugrunde liegenden Diagnosen ergab keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen.

Im Hinblick auf relevante Begleitproblematiken hatten 22 Patienten (30,6%) der Gruppe A in ihrer Anamnese mindestens eine kardiale Voroperation und 6 Patienten (8,3%) wurden im Verlauf vor der Transplantation mindestens einmal reanimiert. Auf das Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) wurden die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch nicht systematisch untersucht (Tab. 2.4).

In der Gruppe B bestand bei 20 Patienten (42,6%) mindestens eine kardiale Voroperation, 6 Patienten (12,8%) wurden vor der Transplantation mindestens einmal reanimiert und bei 9 Patienten (19,1%) wurde eine HIT unmittelbar vor der Transplantation nachgewiesen (Tab. 2.4).

| <b>Begleitproblematik</b>                   | Gruppe A   | Gruppe B   | Total | p-Wert |
|---|------------|------------|-------|--------|
| Kardiale Voroperation (Patienten)           | 22 (30,6%) | 20 (42,6%) | 42    | 0,478  |
| Reanimation vor Transplantation (Patienten) | 6 (8,3%)   | 6 (12,8%)  | 12    | 0,411  |
| HIT (Patienten)                             | k.A.       | 9 (19,9%)  | ----  | ----   |

Tab. 2.4. : Begleitproblematik in den Gruppen A und B (HIT : Heparin-induzierte Thrombozytopenie, k. A.: keine Angaben)

Der deutlich höhere Anteil von kardial mindestens einmal voroperierten wie auch vor der Transplantation bereits mindestens einmal reanimierten Patienten in der Gruppe B ist nicht signifikant im Vergleich zur Anzahl der voroperierten, respektive der präoperativ reanimierten Patienten der Gruppe A (Tab. 2.4)

### **2.3. Organallokation**

Alle potentiellen Organempfänger wie auch Organspender werden zentral bei der Eurotransplant Foundation (ET) in Leiden / Niederlande gemeldet. Von hier aus wird als Vermittlungsstelle die Zuordnung der verfügbaren Spenderorgane zu den jeweiligen Empfängern geregelt. Vor Einführung des Gesetzes über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen wurden hierbei primär Patienten berücksichtigt, die auf einer gesonderten Dringlichkeitsliste („special urgency request“ SUR) aufgenommen waren. Über eine Aufnahme auf die SUR-Liste wurde von den Transplantationszentren jeweils selbst entschieden. Es erfolgte keine Beurteilung der medizinischen Dringlichkeit durch Dritte. Die Anzahl der pro Jahr auf SUR listbaren Patienten war in Abhängigkeit von der Anzahl der im Jahr zuvor durchgeführten Transplantationen auf maximal 15% dieser beschränkt. An unserem Zentrum standen in den untersuchten Jahren 1995 – 1997 jeweils 2 SUR Listungsmöglichkeiten jährlich zur Verfügung. Bei Verfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans wurde dieses dann unabhängig von der Region, in welcher der Spender gemeldet wurde, bundesweit zunächst den SUR-Patienten in Abhängigkeit von der jeweiligen Wartezeit auf SUR angeboten. Erfolgte die Herztransplantation eines SUR-Patienten mit diesem Organ so musste das transplantierende Zentrum das nächste in seiner Region anfallende Spenderherz in dem Gesamtpool für weitere SUR-Patienten zurückgeben („payback“). Organe die bundesweit nicht an einen SUR-Patienten alloziert werden konnten, standen dann zunächst den jeweiligen Zentren in der Region des Spenders zur Verfügung. Die Zentren hatten sich zumeist zu Regionalverbänden zusammengeschlossen und konnten den nach ihrer Ansicht dringlichsten und geeignetesten Empfänger unabhängig von der Wartezeit auf der ET-Liste transplantieren. Nur wenn das Organ in der jeweiligen Region nicht transplantiert werden konnte, ging es in den bundesweiten Pool oder in die anderen, im ET-Verbund organisierten Länder (Niederlande, Belgien, Luxemburg, Österreich). Hierbei erfolgte die Zuteilung im Wesentlichen nach Wartezeit.

Die Zuteilung vermittlungspflichtiger Organe ist in der Bundesrepublik Deutschland seit dem 01. Dezember 1997 im Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen, kurz Transplantationsgesetz (TPG) genannt, geregelt. Hierin sind u.a. die Voraussetzungen zur Organentnahme bei toten und bei lebenden Organspendern, die Bedingungen zur Entnahme, Vermittlung und Übertragung bestimmter Organe festgeschrieben. Dem Deutschen

Transplantationsgesetz ist eine erweiterte Zustimmungslösung zugrunde gelegt, so dass der Organspender zu Lebzeiten wie auch nach dessen Versterben die unmittelbaren Angehörigen auf der Grundlage des mutmaßlichen Willen des Verstorbenen über eine Organspende entscheiden können. Die Wartelisten auf die Transplantation vermittlungspflichtiger Organe werden seit Einführung des Transplantationsgesetzes als bundeseinheitliche Warteliste geführt, um so eine Chancengleichheit unabhängig von der Region des Transplantationszentrums, an welchem ein Patient auf die Transplantation wartet, zu gewährleisten.

In §12,3 führt das TPG aus, dass die vermittlungspflichtigen Organe von der Vermittlungsstelle nach Regeln, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen, insbesondere nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit für geeignete Patienten zu vermitteln sind. Zur zeitgerechten Allokation von Transplantaten für dringliche Patienten wurde von der Organkommission Herz der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zusätzlich zur Wartezeit nach Tagen ein Regionalfaktor wie auch Kriterien zur Graduierung der medizinischen Dringlichkeit ausgearbeitet und diese Empfehlungen von der Ständigen Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer als Ausführungsbestimmung des Transplantationsgesetzes im Jahre 1998 implementiert.

Es sind auf der Warteliste 3 Gewichtungen der medizinischen Dringlichkeit vorgesehen (*Abb. 2.2*). Der Status „T“ („transplantable“) für eine normale Listung ohne hervorgehobene Dringlichkeit, „U“ („urgent“) für eine erhöhte Dringlichkeit und „HU“ („high urgent“) für die höchste Dringlichkeit. Patienten, die für eine erhöhte Dringlichkeit (HU oder U) qualifizieren, werden in anonymisierter Weise mittels eines Gutachtenprozesses durch eine externe Expertengruppe für thorakale Transplantation (Auditgruppe) auf die Erfüllung festgelegter Kriterien beurteilt. Es werden zwei in der thorakalen Organtransplantation erfahrene Ärzte aus jedem zur Transplantation thorakaler Organe zugelassenen Transplantationszentren in Deutschland für die Auditgruppe nominiert. Die jeweils amtierende Auditgruppe setzt sich aus drei Mitgliedern zusammen (ihr müssen mindestens ein Internist sowie mindestens ein Herzchirurg angehören), die in verschiedenen Transplantationszentren tätig sind, nicht jedoch in dem Zentrum, das von der Allokationsentscheidung betroffen ist. Die Auditgruppe entscheidet bei Neuanträgen über die Zuordnung zur Dringlichkeitsstufe „HU“ in jedem Einzelfall und zur Dringlichkeitsstufe „U“ in Zweifelsfällen. Hierbei erfolgt die

routinemäßige Überprüfung der Daten durch die ärztlichen Mitarbeiter von ET. Bei Patienten, die auf einer erhöhten Dringlichkeitsstufe zur Herztransplantation gelistet sind, muss das weitere Vorliegen der medizinischen Voraussetzungen für diese Listung in regelmäßigen Abständen geprüft werden. Bei einer HU-Listung erfolgt eine Re-Evaluierung jede Woche und bei einer U-Listung alle 4 Wochen durch die ärztlichen Mitarbeiter von Eurotransplant bzw. durch die Auditgruppe. Nach einem Zufallsprinzip wird die Zuordnung zur Dringlichkeitsstufe „U“ stichprobenhaft (random audit) durch die Auditoren überprüft. Sind die Voraussetzungen zur Dringlichkeitslistung nicht mehr gegeben, erfolgt eine Neueinstufung der Listung mit niedrigerer Dringlichkeit (z.B. HU auf U oder U auf T). Das Zentrum kann in diskutablen Fällen begründeten Widerspruch einlegen. Patienten, die vorübergehend nicht transplantabel sind, werden auf NT („not transplantable“) gelistet.

Die Kriterien für eine HU-Listung sind z.B. Intensivstationsbehandlungsbedürftigkeit, Katecholaminpflichtigkeit, hämodynamische Verschlechterung oder maligne Rhythmusstörungen wie auch Komplikationen an einem Kunstherzsystem („assist device“) (Abb. 2.3). Nicht auf HU gelistet werden können Patienten im akuten Myokardversagen nach Infarkt oder herzchirurgischem Eingriff sowie Patienten die erfolgreich ein Kunstherzsystem implantiert bekommen haben (Abb. 2.4). Bei Erfüllung dieser Bestimmungen und Zustimmung von mindestens 2 der 3 Auditoren wird dem jeweiligen Patienten der HU-Status zur Herztransplantation für die Dauer von 7 Tagen gewährt. In gleicher Weise erfolgt die Aufnahme auf die U-Warteliste, wobei hier der Status für 28 Tage gewährt wird. Nach Ablauf dieser Fristen erfolgt bei noch wartenden Patienten eine Re-Evaluierung mit sodann erneuter befristeter Statusgewährung.

**Höchste Dringlichkeit (high urgency – HU)**

Bei Patienten auf der Warteliste in akut lebensbedrohlicher Situation besteht eine besondere Dringlichkeit zur Transplantation. Sie werden daher vorrangig vor allen anderen Patienten transplantiert. Empfänger, die diese Kriterien erfüllen, sind in der Regel bereits auf der Warteliste geführte Patienten, deren Zustand sich verschlechtert. Es handelt sich um Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die im transplantierenden Zentrum auf der Intensivstation nach Ausschöpfung aller alternativer Behandlungsmöglichkeiten trotz hochdosierter Therapie mit Katecholaminen und Phosphodiesterase-Hemmern nicht rekompensierbar sind und Zeichen des beginnenden Organversagens aufweisen. Bei progredientem Multiorganversagen scheidet die „HU“-Einstufung aus.

**Erhöhte Dringlichkeit (urgency – U)**

Bei Patienten auf der Warteliste, die aufgrund ihrer Herzerkrankung oder deren Folgen lebensbedrohlich gefährdet sind und stationär behandelt werden müssen, besteht eine erhöhte Dringlichkeit zur Transplantation. Sie werden daher vorrangig vor den elektiven Patienten auf der Warteliste transplantiert. Es handelt sich um Patienten, die stationär trotz höher dosierter Therapie mit Katecholaminen und Phosphodiesterase-Hemmern nicht rekompensierbar sind oder bei denen refraktäre Arrhythmien dokumentiert werden. Wie beim HU-Status scheidet die Zuordnung zur Stufe „U“ bei progredientem Multiorganversagen aus.

**normale Listung (transplantable – T)**

Diese Patientengruppe erfüllt die Kriterien zur Aufnahme auf die Warteliste zur Herztransplantation, jedoch nicht die Kriterien für die höchste oder die erhöhte Dringlichkeit.

**Nicht transplantabel (not transplantable – NT)**

Bestehen bei einem auf der Warteliste geführten Patienten vorübergehend Kontraindikationen zur Transplantation, wird der Patient als „NT“, d. h. vorübergehend nicht transplantabel eingestuft und bei der Empfängerauswahl nicht berücksichtigt. Wird ein Patient der Dringlichkeitsstufen „HU“ und „U“ als nicht transplantabel gemeldet, muss nach Wegfall der passageren Kontraindikationen ein neuer Dringlichkeitsantrag gestellt werden. Wird dieser akzeptiert, ist die Wartezeit in der jeweiligen Dringlichkeitsstufe als zusammenhängend zu werten, wobei die Tage der Wartezeit im Status „NT“ jedoch unberücksichtigt bleiben.

Abb 2.2: Prinzipien der Dringlichkeitsstufen der Listung zur Herztransplantation – allgemeine Präambel



### **HU-Indikationen :**

HU Patienten sind Patienten, die auf der Intensivstation im transplantierenden Zentrum liegen und die Kriterien der Ziffern 1, 2 oder 3 erfüllen

1) Inotrope Therapie :

a) Swan Ganz Katheter:

- CI < 2,2 l/min/m<sup>2</sup>     und
- SVO<sub>2</sub> < 55 %
- Ablehnungskriterium: PC < 10 mmHg

b) Inotrope Therapie für mindestens 48 Stunden:

- Dobutamin > 7,5 µg/kg/min oder die äquivalente Menge an Inotropika  
oder
- Milrinone > 0,5 µg/kg/min oder die äquivalente Menge an PDE-Inhibitor

c) Zeichen eines anderen zusätzlichen Organversagens :

- Serumnatrium < 136 mmol/l
- oder Anstieg des Serumkreatinins trotz Behandlung
- oder Anstieg der Transaminasen im Serum
- oder Zeichen eines beginnenden neurologischen Defizites

2) Lebensbedrohliche Komplikationen bei implantiertem Kunstherzsystem :

- Ausfall eines implantierten Apparates, welcher nur durch Auswechslung des Systems zu behandeln ist
- Infektion eines implantierten Kunstherzsystems mit positiver Blutkultur oder Nachweis einer anderen Infektion an dem implantierten Kunstherzsystem (z.B. Infektion der Driveline)
- wiederholte cerebrale Ereignisse, die durch das implantierte Kunstherzsystem bedingt sind.

3) Besondere Fälle:

- Akute Re-Transplantation aufgrund eines primären Transplantatversagens innerhalb einer Woche nach Transplantation
- Kinder ( < 45 kg)

*Abb 2.3: Medizinische Kriterien für die HU-Listung zur Herztransplantation*

### **HU-Kontraindikationen :**

- Rezentes Multiorganversagen
- Komplikationen in der frühen Phase nach Implantation eines Kunstherzsystems ohne vorherige klinische Stabilisierung des Patienten
- Re-Transplantation im Multiorganversagen
- Notfallsituation ohne vorherige elektive Evaluierung :
  - nach Herzoperation
  - nach großem Myokardinfarkt
  - bei fulminanter Myokarditis

*Abb 2.4:* Kontraindikationen für die HU-Listung zur Herztransplantation

Bei einem verfügbaren Organangebot wird das Spenderorgan zunächst innerhalb der Region an geeignete HU-Patienten alloziert und dann bundesweit nach zusammenhängender Wartezeit auf der HU-Liste. Erst wenn auch so keine Allokation für einen HU-Patienten möglich ist, werden die mit geringerer medizinischer Dringlichkeit (U) sowie ohne besondere Dringlichkeit wartenden Patienten (T) nach regionalen Gesichtspunkten sowie Wartezeit auf der jeweiligen Statusliste berücksichtigt. Neben den Kriterien der medizinischen Dringlichkeit werden die Spenderorgane gemäß den Vorgaben von Eurotransplant zumeist blutgruppenidentisch und nur in Ausnahmefällen blutgruppenkompatibel alloziert und es werden auch die Größen- und Gewichtsrelationen von Spender und Empfänger berücksichtigt.

## ***2.4. Operative Technik bei Organentnahme und Transplantation***

Alle Spenderherzen wurden durch Teams der eigenen Klinik im kardioplegischen Herzstillstand entnommen. Die Konservierung erfolgte in allen Fällen mit University of Wisconsin Lösung (UW-Lösung). Diese erlaubt Ischämiezeiten (vom Stop der Zirkulation im Spenderkreislauf bis zum Start der Reperfusion im Empfängerkreislauf) von bis zu 5 Stunden (Makowka L et al., 1989). Bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, eines Herzklappenitiums oder einer reduzierten ventrikulären Pumpfunktion wurde das Spenderherz nicht zur Transplantation akzeptiert. Bei Akzeptanz des Spenderherzens startete während der Rückreise des Explantationsteams bereits die Empfängeroperation. In milder Perfusionshypothermie (Rektaltemperatur: 32°C) und extrakorporaler Zirkulation erfolgte nach Exzision des erkrankten Herzens die Transplantation des Spenderorgans in der konventionellen Technik von Lower und Shumway unter Anastomosierung der linksatrialen wie auch rechtsatrialen Manschetten und End-zu-End Anastomosierung des Truncus pulmonalis sowie der Aorta ascendens (Lower RR et al., 1960). Intraoperativ erhielten alle Patienten vor Öffnen der Aortenklemme 1000 mg Methylprednisolon zur Immunsuppression in die extrakorporale Zirkulation. Nach ca. 30 – 60 minütiger Reperfusion am entlastet schlagenden Herzen erfolgte der Abgang von der Herz-Lungenmaschine unter Unterstützung durch Inotropika und Vasodilantien.

## ***2.5. Postoperative Nachbehandlung***

In Abhängigkeit von der Kreislaufstabilität und bei Ausschluss eines erhöhten Infektionsrisikos erfolgte die weitere Immunsuppression zunächst mittels einer Induktionstherapie mit einem polyklonalen anti-lymphocytären Antikörper (Tecelac<sup>®</sup>, Biotest Pharma, Dreieich) oder ATG-Merieux (Merieux-Pharma, Lyon, Frankreich) über 1 – 4 Tage in Abhängigkeit von der erreichten Lymphozytopenie (Ziel : 0 – 1% im peripheren Blut). Zusätzlich erfolgte die Applikation hochdosierter Steroide perioperativ [jeweils 500 mg Methylprednisolon (Urbason<sup>®</sup>, Höchst AG, Frankfurt) 6, 18 und 30 Stunden postoperativ]. Die Erhaltungstherapie bestand bei allen Patienten initial aus einer Dreifach-Immunsuppression aus CyclosporinA (Sandimmun Optoral<sup>®</sup>, Novartis Pharma Nürnberg), Azathioprin (Imurek<sup>®</sup>, Glaxo-Smith-Kline, London, Großbritannien) oder Mycophenolat-Mofetil (Cellcept<sup>®</sup>, Roche Pharma, Basel, Schweiz) und Prednisolon (Decortin H5<sup>®</sup>, Merck Pharma Darmstadt). CyclosporinA wurde bei intakter Nierenfunktion mit initial mit 10 mg / kg Körpergewicht (KG) dosiert und im weiteren Verlauf wurden die Patienten auf 2 tägliche Dosen zum Erreichen eines Talspiegels von ca. 180 - 240 ng / ml Vollblut im ersten Jahr sowie 80 - 120 ng / ml Vollblut nach dem 2 Jahr eingestellt. Die Azathioprin-Dosierung wurde je nach Leukozytenzahl im peripheren Blut (3000 – 5000 Zellen /  $\mu$ l) auf bis zu 2 mg / kg KG erhöht. Die Patienten, die auf Mycophenolat-Mofetil eingestellt waren, erhielten 2 x 1 g Cellcept<sup>®</sup> täglich. Das initial hochdosierte Prednisolon (0,5 mg / kg KG) wurde im Laufe der ersten 3 Monate nach der Transplantation auf eine Erhaltungsdosis von 0,1 mg / kg KG reduziert. Generell wurden die Immunsuppressiva in ihrer Dosierung engmaschig auf erreichte Wirkspiegel kontrolliert und bei Auftreten von Nebenwirkungen sowie Einschränkungen von Endorganfunktionen angepasst oder ersetzt.

## ***2.6. Datenerhebung***

Sämtliche Organempfänger wurden sowohl präoperativ wie auch postoperativ von der Transplantationsambulanz der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein / Campus Kiel betreut. Es wurden die Krankenakten der Organempfänger während der Wartezeit auf das Transplantat sowie im postoperativen Verlauf ausgewertet. Sämtliche Organentnahmen wurden durch Entnahmeteams der eigenen Klinik durchgeführt. Es standen in allen Fällen die Spenderunterlagen („organ donor report“) von Eurotransplant sowie die vom Entnahmehirurgen ausgefüllten Aufzeichnungen zur Entnahme („necroheart report“) zur Verfügung.

## ***2.7. Statistische Verfahren***

Die erhobenen quantitativen Größen wurden als Mittelwerte mit einer Standardabweichung sowie z.T. auch mit dem Bereich der Messwerte angegeben. Die statistische Analyse erfolgte bei Vorliegen einer Normalverteilung (Analyse durch Kolmogorov-Smirnov-Test) mittels eines parametrischen Testverfahrens (indirekter T-Test und Chi-Quadrat-Test), bei nicht normalverteilten Daten wurde ein nicht parametrischer Test (Mann-Whitney-U Test) durchgeführt. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier Methode berechnet.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Meldestatus

Während in der Gruppe A 66 Patienten (91,7%) elektiv mit dem Meldestatus T und 6 Patienten dringlich (8,3%) mit dem Meldestatus SUR transplantiert wurden, wurden in der Gruppe B nur 6 Patienten (12,8%) elektiv mit dem Meldestatus T gegenüber 41 Patienten mit erhöhter Dringlichkeit - 40 Patienten (85,1%) mit dem Meldestatus HU und 1 Patient (2,1%) mit dem Meldestatus U - transplantiert (Abb. 3.1).

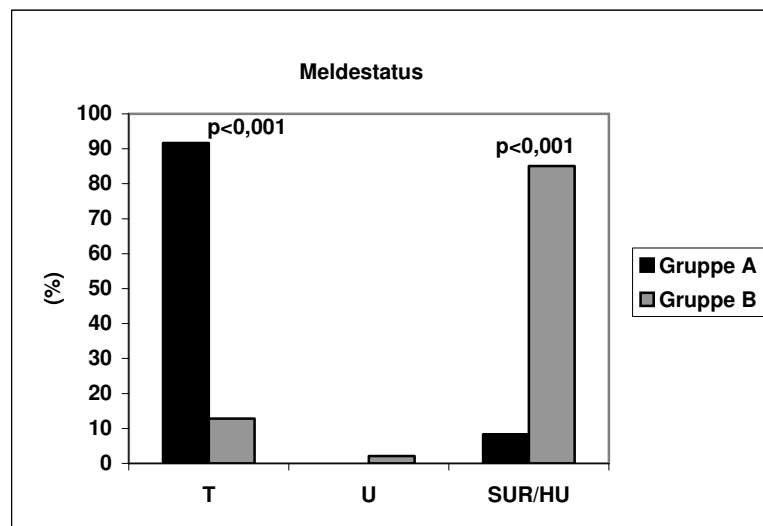


Abb. 3.1: Meldestatus in den Gruppen A und B zum Zeitpunkt der Transplantation (T = transplantabel, U = urgent, SUR = special urgency request, HU = high urgency request)

| Meldestatus | Gruppe A    | Gruppe B    | p-Wert |
|-------------|-------------|-------------|--------|
| T           | 66 (91,7 %) | 6 (12,8 %)  | <0,001 |
| U           | ---         | 1 (2,1 %)   | ---    |
| SUR/HU      | 6 (8,3 %)   | 40 (85,1 %) | <0,001 |

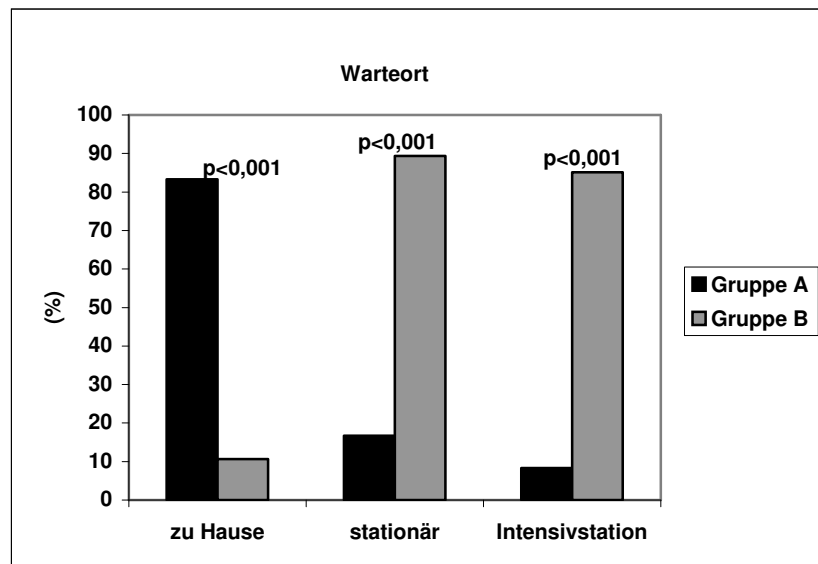
Tab. 3.1: Meldestatus in den Gruppen A und B zum Zeitpunkt der Transplantation (T = transplantabel, U = urgent, SUR = special urgency request, HU = high urgency request)

In der Gruppe A wurden hochsignifikant mehr Patienten unter stabilen Bedingungen, d.h. gemeldet auf einer nicht erhöhten Dringlichkeitsstufe (T), transplantiert, während hierzu invers in der Gruppe B der Anteil der dringlichen und der sehr dringlichen Patienten (U und HU) hochsignifikant höher war als in der Gruppe A (SUR) (*Tab. 3.1*).



### 3.2. Warteort und Wartezeit

Dementsprechend konnten in der Gruppe A 60 Patienten (83,3%) von zu Hause aus zur Transplantation einbestellt werden und mussten lediglich 12 Patienten (16,7%) präoperativ stationär warten und davon nur die Hälfte - entsprechend lediglich 8,3% des Gesamtkollektivs - auf der Intensivstation. Dieses war wiederum genau invers in der Gruppe B. Hier waren 42 Patienten (89,4%) vor der Transplantation stationär behandlungsbedürftig, und zwar zum ganz überwiegenden Anteil (85,1%) auf der Intensivstation, und lediglich 5 Patienten, entsprechend 10,6%, konnten von zu Hause aus zur Transplantation einbestellt werden (*Abb. 3.2*).



*Abb. 3.2:* Warteort der Patienten der Gruppen A und B zum Zeitpunkt der Transplantation

Auch hier finden sich wieder zwischen den beiden Gruppen hochsignifikante Unterschiede im Vergleich des Warteortes zum Zeitpunkt der Transplantation (*Tab. 3.2*). In der Gruppe A konnten hochsignifikant mehr Patienten unter stabilen Bedingungen von zu Hause aus transplantiert werden, während der signifikant höhere Anteil der sehr dringlichen Patienten in der Gruppe B auch implizierte, dass in dieser Gruppe der Anteil der unter stationären Bedingungen – und hier zumeist auf der Intensivstation - wartende Patienten hochsignifikant höher war als in der Gruppe A.

| Warteort                           | Gruppe A    | Gruppe B    | p-Wert |
|------------------------------------|-------------|-------------|--------|
| <b>transplantiert von zu Hause</b> | 60 (83,3 %) | 5 (10,6 %)  | <0,001 |
| <b>präoperativ stationär</b>       | 12 (16,7 %) | 42 (89,4 %) | <0,001 |
| <b>davon auf Intensivstation</b>   | 6 (8,3 %)   | 40 (85,1 %) | <0,001 |

Abb. 3.2: Warteort der Patienten der Gruppen A und B zum Zeitpunkt der Transplantation (prozentuale Angaben für das Gesamtkollektiv)

Die mittlere Gesamtwarzeit auf einem aktiven Meldestatus (T, SUR) der Patienten in Gruppe A betrug  $230,3 \pm 376,5$  [1 - 2526] Tage. Bei den Patienten der Gruppe B betrug die mittlere Gesamtwarzeit auf T, U oder HU  $255,3 \pm 373,2$  [5 - 2320] Tage. Diese Differenz ist nicht signifikant ( $p = 0,598$ ).

Die mittlere Wartezeit der Patienten, die mit dem Meldestatus T transplantiert worden sind, war in der Gruppe A  $246,3 \pm 398,1$  [1 - 2526] Tage signifikant kürzer als bei den Patienten der Gruppe B mit im Mittel  $653,3 \pm 386,4$  [5 - 1191] Tage Wartezeit bis zur Transplantation auf dem Meldestatus T ( $p = 0,049$ ).

Die mit einem hochdringlichen Meldestatus (SUR) transplantierten Patienten in der Gruppe A mussten im Mittel  $52,7 \pm 62,7$  Tage seit Anmeldung bei Eurotransplant auf die Transplantation, davon  $14,7 \pm 10,7$  [3 - 31] Tage auf SUR, warten. Die mittlere Wartezeit der auf einem hochdringlichen Meldestatus (HU) transplantierten Patienten der Gruppe B betrug dagegen  $201,3 \pm 341,2$  Tage seit der Anmeldung bei Eurotransplant, davon  $23,7 \pm 20,3$  [2 - 113] Tage auf HU (Tab. 3.2). Im Vergleich der Wartezeiten der auf SUR bzw. HU transplantierten Patienten der Gruppe A bzw. Gruppe B bestanden weder für die Gesamtwarzeit seit Anmeldung bei Eurotransplant ( $p = 0,298$ ) noch für die jeweilige Wartezeit auf dem Dringlichkeitsstatus ( $p = 0,123$ ) ein signifikanter Unterschied.

| <b>Wartezeit</b>             | <b>Gruppe A</b> | <b>Gruppe B</b> | <b>p-Wert</b> |
|------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| <b>Bei Tx auf T</b>          | 246,3 ± 398,1 d | 653,3 ± 386,4 d | <0,049        |
| <b>Bei Tx auf U</b>          | ---             | 27 ± 0 d        | ---           |
| <b>davon Zeit auf U</b>      | ---             | 27 ± 0 d        | ---           |
| <b>Bei Tx auf SUR/HU</b>     | 52,7 ± 62,7 d   | 201,3 ± 341,2 d | 0,298         |
| <b>davon Zeit auf SUR/HU</b> | 14,7 ± 10,7 d   | 23,7 ± 20,3 d   | 0,123         |

*Tab. 3.3:* Mittlere Wartezeit in den Gruppen A und B bis zur Transplantation (TX) in Abhängigkeit vom Meldestatus (angegeben in Tagen(d) ± Standardabweichung) (T = transplantabel, U = urgent, SUR = special urgency request, HU = high urgency request)

### 3.3. Präoperative Herzinsuffizienztherapie

In der Gruppe A wurden 64 Patienten (88,9%) mit einem ACE-Hemmer oder einem AT-I-Antagonisten behandelt. Nur 2 Patienten (2,8%) wurden mit einem  $\beta$ -Blocker plus ACE-Hemmer oder AT-I-Antagonisten behandelt und 2 Patienten (2,8%) wurden mit einem  $\beta$ -Blocker alleine behandelt. 4 Patienten (5,6%) wurden weder mit  $\beta$ -Blocker noch mit ACE-Hemmer oder AT-I-Antagonisten therapiert. (Tab. 3.4).

In der Gruppe B wurden nur 2 Patienten (4,3%) mit einem ACE-Hemmer oder einem AT-I-Antagonisten alleine als Basistherapie der chronischen Herzinsuffizienz behandelt. Insgesamt 42 Patienten (89,4%) wurden mit einer Kombinationstherapie bestehend aus einem  $\beta$ -Blocker plus einem ACE-Hemmer oder einem AT-I-Antagonisten behandelt und lediglich 2 Patienten (4,3%) erhielten eine Monotherapie mit einem  $\beta$ -Blocker. Ein Patient (2,1%) wurde weder mit einem  $\beta$ -Blocker noch mit einem ACE-Hemmer oder einem AT-I-Antagonisten therapiert (Tab. 3.4).

Alle Patienten der Gruppe A und der Gruppe B wurden zusätzlich mit einem Diuretikum als Basistherapie der chronischen Herzinsuffizienz behandelt.

| <b>Präoperative Herzinsuffizienztherapie</b>   | <b>Gruppe A</b> | <b>Gruppe B</b> | <b>p-Wert</b> |
|--|-----------------|-----------------|---------------|
| <b>Monotherapie ACE-Hemmer oder AT-I-Antagonist</b>                                      | 64 (88,9%)      | 2 (4,3%)        | <0,001        |
| <b>Monotherapie <math>\beta</math>-Blocker</b>   | 2 (2,8%)        | 2 (4,3%)        | n.s.          |
| <b>Kombinationstherapie <math>\beta</math>-Blocker + ACE-Hemmer oder AT-I-Antagonist</b> | 2 (2,8%)        | 42 (89,4%)      | <0,001        |
| <b>Monotherapie Diuretikum</b>   | 4 (5,6%)        | 1 (2,1%)        | n.s.          |

Tab. 3.4: Präoperative Herzinsuffizienztherapie in Gruppe A und Gruppe B (Angabe der absoluten Anzahl der jeweiligen Patienten und des prozentualen Anteils am Gesamtkollektiv)

### 3.4. Präoperativer Verlauf

Katecholamine benötigten in ihrem präoperativen Verlauf lediglich 6 / 72 Patienten (8,3%) der Gruppe A gegenüber 37 / 47 Patienten (78,7%) der Gruppe B ( $p < 0,001$ ). Genauso benötigten in der Gruppe B signifikant mehr Patienten (7 / 47 Patienten, 14,9%) präoperativ ein Nierenersatzverfahren gegenüber lediglich 1 / 72 Patienten (1,4%) in der Gruppe A ( $p < 0,01$ ). Kein signifikanter Unterschied fand sich im Hinblick auf die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung vor Transplantation zwischen beiden Gruppen. In Gruppe A gingen 5 / 72 Patienten (6,9%) intubiert und beatmet in die Transplantation gegenüber 2 / 47 Patienten (4,3%) in der Gruppe B (n.s.). In Gruppe B benötigten deutlich mehr Patienten (8 / 47 Patienten, 17,0%) präoperativ eine mechanische Kreislaufunterstützung mittels einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) als in der Gruppe A (5 / 72 Patienten, 6,9%). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,079$ ) (Tab. 3.5).

| Präoperativer Status   | Gruppe A | Gruppe B   | p-Wert |
|------------------------|----------|------------|--------|
| Katecholamine          | 6 (8,3%) | 37 (78,7%) | <0,001 |
| Hämofiltration/Dialyse | 1 (1,4%) | 7 (14,9%)  | < 0,01 |
| Invasive Beatmung      | 5 (6,9%) | 2 (4,3%)   | 0,704  |
| IABP                   | 5 (6,9%) | 8 (17,0%)  | 0,079  |

Tab. 3.5: präoperativer Status in Gruppe A und Gruppe B (Angabe der absoluten Anzahl der jeweiligen Patienten und des prozentualen Anteils am Gesamtkollektiv) (IABP = intraaortale Ballonpulsation)

Die präoperativen Serumkreatinin-Werte bei Patienten, die kein Nierenersatzverfahren während der Wartezeit auf die Herztransplantation benötigten, betragen bei den Patienten der Gruppe A im Mittel  $1,23 \pm 0,39$  mg/dl und bei den Patienten der Gruppe B im Mittel  $1,28 \pm 0,37$  mg/dl. Hier bestand kein signifikanter Unterschied im Vergleich beider Gruppen ( $p = 0,17$ ).

### 3.5. Präoperative Hämodynamik

Der mittlere Pulmonalarteriendruck (PAPm) betrug im Durchschnitt  $32,9 \pm 11,0$  mmHg in der Gruppe A und  $29,1 \pm 7,1$  mmHg in der Gruppe B (n.s.). Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) betrug im Mittel  $22,9 \pm 8,7$  mmHg in der Gruppe A und  $20,2 \pm 6,3$  mmHg in der Gruppe B (n.s.). Der transpulmonale Gradient (TPG) als Differenz zwischen dem mittleren Pulmonalarteriendruck und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PAPm – PCWP) betrug in der Gruppe A im Mittel  $10,2 \pm 4,9$  mmHg gegenüber im Mittel  $8,9 \pm 4,0$  mmHg in der Gruppe B (n.s.). Diese hämodynamische Rechengröße ist ein Maß für die postoperativ zu erwartende Rechtsherzbelastung. Ein Wert von mehr als 15 mmHg wird als kritische Grenze für die Durchführung einer orthotopen Herztransplantation angesehen. Das auf die Körperoberfläche als Cardiac Index (CI) berechnete Herzzeitvolumen betrug in der Gruppe A im Mittel  $2,1 \pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> und in der Gruppe B im Mittel  $2,0 \pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> (n.s.). Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) betrug in der Gruppe A im Mittel  $214,9 \pm 115,5$  dyn <sup>x</sup> s <sup>x</sup> cm<sup>-5</sup> und in der Gruppe B  $183,6 \pm 83,8$  dyn <sup>x</sup> s <sup>x</sup> cm<sup>-5</sup> (n.s.) (Tab. 3.6).

| Präoperative Hämodynamik                                | Gruppe A          | Gruppe B         | P-Wert |
|---|-------------------|------------------|--------|
| PAPm (mmHg)   | $32,9 \pm 11,0$   | $29,1 \pm 7,1$   | 0,035  |
| PCWP (mmHg)   | $22,9 \pm 8,7$    | $20,2 \pm 6,3$   | 0,056  |
| TPG (mmHg)  | $10,2 \pm 4,9$    | $8,9 \pm 4,0$    | 0,111  |
| CI (l/min/m <sup>2</sup> )                              | $2,1 \pm 0,5$     | $2,0 \pm 0,5$    | 0,322  |
| PVR (dyn <sup>x</sup> s <sup>x</sup> cm <sup>-5</sup> ) | $214,9 \pm 115,5$ | $183,6 \pm 83,8$ | 0,090  |

Tab. 3.6: Präoperative Hämodynamik in Gruppe A und Gruppe B (Angabe der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung) (PAPm = mittlerer Pulmonalarteriendruck, PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck, TPG = transpulmonaler Gradient, CI = Cardiac Index, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand)

Der Vergleich der präoperativen Hämodynamik zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen im Hinblick auf die Mittelwerte der untersuchten Parameter. Man muss jedoch bei der Bewertung der hämodynamischen Parameter

berücksichtigen, dass in der Gruppe A nur 8,3% gegenüber 78,7% der Patienten in der Gruppe B präoperativ Katcholamine erhielten. Das bedeutet, dass bei der Mehrzahl der Patienten in der Gruppe B diese Hämodynamik erst unter Katecholaminen, Phosphodiesterasehemmern und z.T. auch Calciumsensitizern erreicht wurde und zu unterstellen ist, dass diese Patienten ohne diese inotrope bzw. vasodilatierende Unterstützung eine deutlich eingeschränkere Hämodynamik aufweisen würden.

### ***3.6. Ischämiezeit des Transplantates***

Die Ischämiezeit des Transplantates, d.h. die Zeit von der Unterbrechung der Zirkulation im Spenderkreislauf (Aortenklammung und Start der Applikation von kardioplegischer Lösung) bis zum Start der Reperfusion mit Öffnen der Aortenklamme im Empfängerkreislauf ist ein entscheidender Prädiktor für die Frühfunktion des Transplantates. Im Falle einer Herztransplantation liegt die kritische Grenze in Abhängigkeit von spender- wie auch empfängerimmanenten Faktoren (z.B. Katecholaminbedarf des Spenders, pulmonalvaskulärer Widerstand des Empfängers) sowie dem verwandten Kardioplegieverfahren bei 3 bis maximal 4 Stunden. Eine kalte und warme Ischämiezeit wird bei der Herztransplantation nicht differenziert. Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv war die mittlere Ischämiezeit bei den Patienten der Gruppe A mit  $187 \pm 39$  Minuten signifikant kürzer als bei den Patienten in der Gruppe B mit einer Ischämiezeit von im Mittel  $208 \pm 43$  Minuten ( $p=0,005$ ).



### 3.7. Postoperativer Verlauf

Im postoperativen Verlauf benötigten die Patienten der Gruppe A im Mittel über  $6,2 \pm 6,0$  Tage und die Patienten der Gruppe B über  $6,9 \pm 5,3$  Tage eine inotrope Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen sowie Phosphodiesterasehemmern (Tab. 3.7). Dieser Unterschied war im Vergleich der beiden Gruppen nicht signifikant. Die Patienten in der Gruppe A wurden postoperativ im Mittel nach  $83,3 \pm 169,1$  Stunden extubiert. Die Nachbeatmungsdauer in der Gruppe A ist nicht signifikant different von der Nachbeatmungsdauer der Patienten der Gruppe B, die im Mittel nach  $112,3 \pm 123,3$  Stunden extubiert werden konnten (Tab. 3.7). Während 21 / 47 Patienten (44,7%) der Gruppe B noch am 7. postoperativen Tag ein Nierenersatzverfahren (Hämofiltration) benötigten, waren dies in der Gruppe A zum gleichen Zeitpunkt hochsignifikant weniger Patienten (7 / 72 Patienten 9,7%) ( $p < 0,001$ ) (Tab. 3.7).

| Postoperativer Verlauf  | Gruppe A         | Gruppe B          | p-Wert |
|---|------------------|-------------------|--------|
| <b>Inotrope Kreislaufunterstützung (Tage)</b>                         | $6,2 \pm 6,0$    | $6,9 \pm 5,3$     | 0,506  |
| <b>Nachbeatmung (Stunden)</b>   | $83,3 \pm 169,1$ | $112,3 \pm 123,3$ | 0,291  |
| <b>Nierenersatzverfahren am 7. postoperativen Tag (Patientenzahl)</b> | 7(9,7%)          | 21(44,7%)         | <0,001 |
| <b>stationäre postoperative Gesamtaufenthaltsdauer (Tage)</b>         | $29,0 \pm 23,4$  | $35,7 \pm 21,3$   | 0,096  |
| <b>Postoperative Intensivbehandlungsdauer (Tage)</b>                  | $11,0 \pm 13,6$  | $23,9 \pm 50,3$   | 0,044  |

Tab.3.7: Parameter des postoperativen Verlaufs in Gruppe A und Gruppe B (Angabe der absoluten Zahlen bzw. Mittelwerte + Standardabweichung)

Bei den Patienten der Gruppe A, die am 7. postoperativen Tag keine Hämofiltration benötigten, betragen die postoperativen Serumkreatininwerte am 7. postoperativen Tag im Mittel  $1,06 \pm 0,51$  mg/dl. Das Kreatinin im Serum lag bei Patienten der Gruppe B ohne den

Bedarf eines Nierenersatzverfahren am 7. postoperativen Tag zum gleichen Zeitpunkt mit im Mittel  $1,33 \pm 0,39$  mg/dl signifikant höher ( $p = 0,011$ ).

Die stationäre postoperative Gesamtaufenthaltsdauer belief sich bei den Patienten der Gruppe A im Mittel auf  $29,0 \pm 23,4$  Tage und bei den Patienten der Gruppe B auf im Mittel  $35,7 \pm 21,3$  Tage. Diese Differenz ist im Vergleich der beiden Gruppen nicht signifikant. Die Patienten der Gruppe A waren postoperativ im Mittel für  $11,0 \pm 13,6$  Tage intensivbehandlungspflichtig, während die Patienten der Gruppe B mit im Mittel  $23,9 \pm 50,3$  Tage nach dem Eingriff signifikant länger auf der Intensivstation therapiert werden mussten ( $p < 0,05$ ) (*Tab.3.7*).

### 3.8. Komplikationen des postoperativen Verlaufes

Im postoperativen Verlauf traten bei 9 Patienten (12,5%) der Gruppe A neurologische Schäden auf, 4 Patienten (5,6%) mussten aufgrund einer Nachblutung frühpostoperativ rethorakotomiert werden und bei 36 Patienten (50%) erfolgte Abstoßungsbehandlung innerhalb des 1. Jahres (Abb. 3.4).

In der Gruppe B traten neurologische Komplikationen im postoperativen Verlauf bei 2 Patienten (4,3%) auf, 14 Patienten (29,8%) mussten bei Nachblutungen rethorakotomiert werden und 11 Patienten (23,4%) wurden bei einer behandlungspflichtigen akuten Abstoßungsreaktion innerhalb des 1. Jahres behandelt (Abb. 3.4).

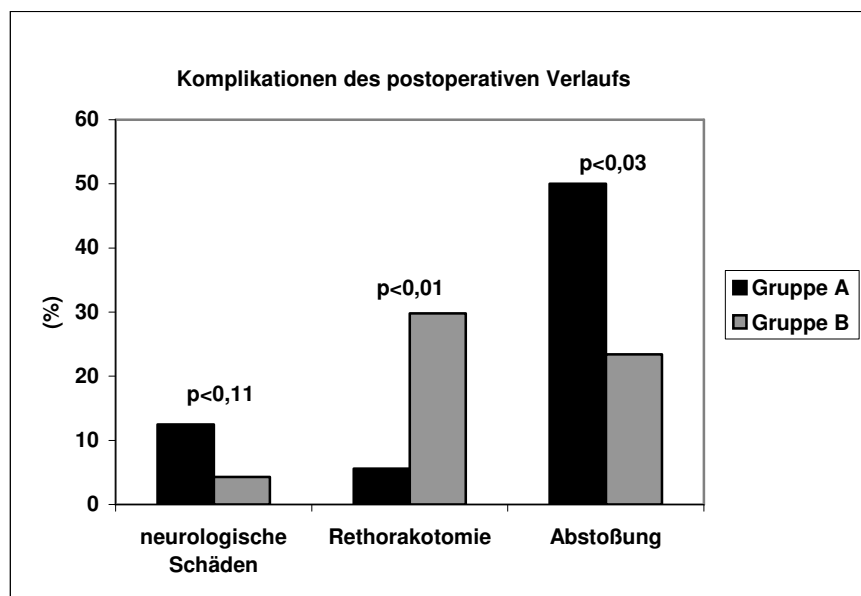


Abb. 3.4: Komplikationen des postoperativen Verlaufes in Gruppe A und Gruppe B

Im Vergleich der postoperativen Komplikationen der beiden Patientengruppen nach Herztransplantation zeigte sich, dass sich beide Gruppen im Hinblick auf die neurologischen Komplikationen nicht signifikant unterschieden ( $p = 0,11$ ), jedoch in der Gruppe A hochsignifikant weniger Patienten postoperativ rethorakotomiert werden mussten ( $p < 0,01$ ) und dass in Gruppe B schwach signifikant weniger Patienten innerhalb des 1. postoperativen Jahres eine behandlungspflichtige akute Abstoßungsreaktion aufwiesen ( $p = 0,03$ ) (Abb. 3.4).

### 3. 9. Überlebensrate

Die nach Kaplan-Meier ermittelte kumulative Überlebensrate der Patienten der Gruppe A betrug 97,2% nach 30 Tagen, 87,5% nach 180 Tagen, 81,9% nach 1 Jahr und 77,8% nach 3 Jahren. Demgegenüber lag die Überlebensrate der Patienten der Gruppe B nach 30 Tagen bei 91,5%, nach 180 Tagen bei 76,6%, nach 1 Jahr bei 74,6% und nach 3 Jahren bei 66,0% (Abb. 3.5).

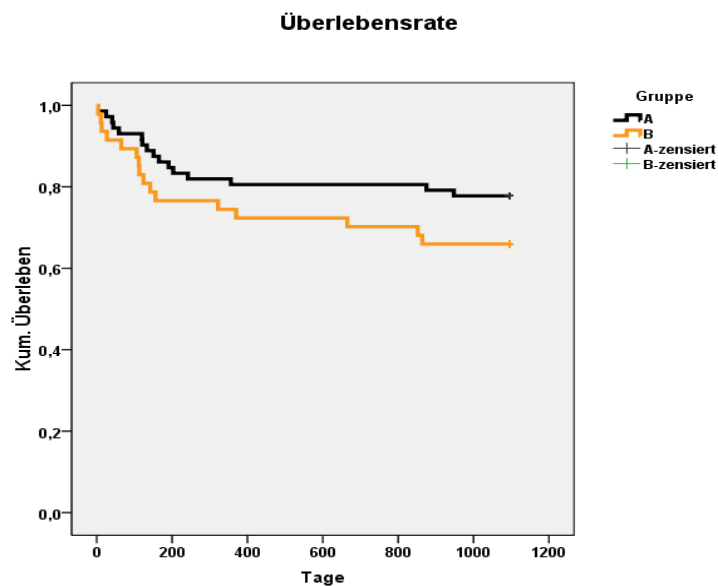


Abb. 3.5: Kumulative Überlebensrate nach Herztransplantation in Gruppe A und Gruppe B

Die statistische Auswertung der Überlebensraten in Gruppe A versus Gruppe B ergab keine signifikanten Unterschiede zu den definierten Zeitpunkten (Gruppe A vs. Gruppe B: Tag 30:  $p = 0,211$ , Tag 180:  $p = 0,123$ , 1 Jahr:  $p = 0,363$ , 3 Jahre:  $p = 0,205$ ) (Tab. 3.8).

| <b>Überlebensrate</b> | <b>Gruppe A</b> | <b>Gruppe B</b> | <b>p-Wert</b> |
|-----------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| <b>30 Tage</b>        | 70 (97,2%)      | 43 (91,5%)      | 0,211         |
| <b>180 Tage</b>       | 63 (87,5%)      | 36 (76,6%)      | 0,123         |
| <b>1 Jahr</b>         | 60 (81,9%)      | 35 (74,6%)      | 0,363         |
| <b>3 Jahre</b>        | 56 (77,8%)      | 31 (66,0%)      | 0,205         |

*Tab. 3.8 : Kumulative Überlebensrate in Gruppe A und Gruppe B nach Herztransplantation*

## **4. DISKUSSION**

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der Erkrankungen der westlichen Welt, die über die letzten Jahre eine deutliche Zunahme der Inzidenz und Prävalenz zeigte. Die US-Census-Behörde geht von 100 bis 400 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr aus (Redfield MM et al., 2002). Dies resultiert in einer Prevalenz von 2.000 Personen pro 100.000 Einwohner der Gesamtbevölkerung und sogar 8.000 – 16.000 Personen pro 100.000 Einwohner in der Bevölkerungsgruppe über 75 Jahre. Ursächlich sind in 50% der Fälle eine ischämische Herzerkrankung, in 30-35% eine langbestehende valvuläre Erkrankung des Herzens und in 15-20% eine idiopathische Kardiomyopathie (Hunt SA et al., ACC/AHA Practice Guidelines, 2005). Die Überlebensrate bei terminaler Herzinsuffizienz betrug in den späten 80ziger Jahren nach 1, 2 und 3 Jahren 67%, 41% bzw. 24% (Stevenson L et al., 1991). Im Jahr 2006 erfolgte in Deutschland in insgesamt 317.000 Fällen eine stationäre Aufnahme aufgrund einer Herzinsuffizienz (Deutsches Ärzteblatt, 2008). Epidemiologisch betrachtet ist mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung und den Erfolgen in der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz sowie der ischämischen Herzerkrankung mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz in den nächsten Jahren zu rechnen.

Trotz Rückgang der Sterblichkeitsrate der meisten kardiovaskulären Erkrankungen hatte sich bis Ende der 80er Jahre die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz über Jahrzehnte nur wenig verändert. Die Framingham-Studie ergab eine mediane Lebenserwartung nach Diagnosestellung von 3,2 Jahren bei Männern und von 5,4 Jahren bei Frauen. Ein Drittel der Patienten verstarb weniger als 1 Jahr nach Auftreten der Herzinsuffizienzsymptome und 5 Jahre nach Diagnosestellung lebten noch 40% der Patienten (Lloyd-Jones DM et al., 2002). Die Therapie war über lange Jahre auf Diuretika, Digitalis und Nitrate beschränkt. Sie war im Wesentlichen auf eine Verbesserung der Symptomatik und nicht auf eine Reduktion der Sterblichkeit ausgelegt. Erst mit Einführung der Herztransplantation als klinisches Routineverfahren Anfang der 80ziger Jahre stand ein kausales Therapiekonzept mit Prognoseverbesserung zur Verfügung.

Lynne Stevenson konnte 1991 mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 82% nach Herztransplantation gegenüber nur 67% unter konservativer Therapie erstmals einen

Überlebensbenefit und eine deutliche Verbesserung der Prognose durch die Herztransplantation aufzeigen (Stevenson LW et al., 1991).

Die Indikation zur Herztransplantation ist in der Mehrzahl der Fälle gegeben bei einer konservativ ausbehandelten, nicht rekompensierbaren terminalen Herzinsuffizienz mit einem Abfall des Cardiac-Index unter  $2 \text{ l/min/m}^2$  Körperoberfläche, einem Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 20% und einem Anstieg des pulmonalkapillären Verschlussdruckes auf über 20 mmHg.

Zwischenzeitlich wurden weltweit über 80.000 Herzen transplantiert. Die Überlebensraten liegen für den erwachsenen Empfänger bei 81,6% nach 1 Jahr, 68,6% nach 5 Jahren und 50,6% nach 10 Jahren ([www.ishlt.org](http://www.ishlt.org)). Seit Mitte der 90er Jahre sinkt weltweit die Anzahl der jährlich durchgeführten Herztransplantationen von damals fast 4500 Eingriffen im Jahr auf zur Zeit knapp 3000 Transplantationen jährlich. Ursächlich hierfür sind zum einen ein progredienter Rückgang der Anzahl verfügbarer Organspender aber auch die Entwicklung sehr erfolgreicher alternativer Behandlungskonzepte der chronischen Herzinsuffizienz. Dies sind neben pharmakologischen und elektrophysiologischen Therapieansätzen auch organerhaltende chirurgische Verfahren und verschiedenste mechanische Herzersatzsysteme (*Tab. 4.1*).

Tab. 4.1: Therapieansätze zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz :

|   |
|---|
| <p><b>A) medikamentös :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diuretika</li> <li>- ACE-Hemmer / AT-1-Antagonisten</li> <li>- <math>\beta</math>-Blocker</li> <li>- Antikoagulation</li> </ul>  |
| <p><b>B) interventionell :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- implantabler automatischer Defibrillator (AICD)</li> <li>- biventrikulärer Schrittmacher / kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)</li> </ul>   |
| <p><b>C) chirurgisch :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hochrisiko-Koronarchirurgie mit / ohne Herz-Lungenmaschine</li> <li>- Mitralklappenrekonstruktion / -ersatz</li> <li>- linksventrikuläre Endoaneurysmoplastie (Dor-OP)</li> <li>- partielle linksventrikuläre Resektion mit Mitralklappenrekonstruktion (Batista-OP)</li> <li>- dynamische / statische Kardiomyoplastie</li> <li>- parakorporale / intrakorporale linksventrikuläre / biventrikuläre mechanische Herzunterstützungssysteme</li> </ul> |

Diese neuen Optionen der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz beeinflussen weniger die Indikationsstellung zur Herztransplantation per se als vielmehr den Zeitpunkt der Transplantation und damit möglicherweise auch die Dynamik der Wartelistensituation. Sie sind somit im Hinblick auf die in vorliegender Arbeit untersuchte Problematik von grundlegender Bedeutung.

Den entscheidenden Durchbruch in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz erbrachte ein Neuverständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge. Während in den 60er und 70er Jahren das Adaptationskonzept verfolgt wurde, d.h., dass die Hochregulierung der neurohormonellen Achsen als positiver Kompensationsmechanismus gedeutet wurde, um das Herzzeitvolumen trotz der eingeschränkten Pumpfunktion zu erhalten, erkannte man in



den 80er Jahren, dass diese Kompensationsmechanismen wohl eher Teil des Problems als Teil der Lösung sind und sprach von einer Maladaptation.

Die aus der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz bekannte Verstärkung der Inotropie durch Einsatz von Katecholaminen oder Phosphodiesterase-Hemmern war bei Übertragung auf die chronische Herzinsuffizienz mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeit verbunden. Sympatikusaktivierung und erhöhte endogene Katecholaminausschüttung resultieren nur anfangs über eine Steigerung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens in einer Steigerung des Herzzeitvolumens. Im weiteren Verlauf führt jedoch die Hochregulierung der neurohormonellen Achsen zu einer inadäquaten inotropen Stimulation bei Verminderung der Anzahl der kardialen  $\beta$ -Rezeptoren, zur Vasokonstriktion und Volumenretention wie auch zur Tachykardie mit erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch und vermehrter Arrhythmieneigung. So zeigte die PROMISE-Studie mit Milrinone, einem Phosphodiesterasehemmer mit positiv inotroper und vasodilatierender Wirkung, einen Anstieg des Sterblichkeitsrisikos um 28% innerhalb von 18 Monaten (Packer M, et al., 1991). Die Abnahme der myokardialen Kontraktilität führt zu einer Verminderung der Organperfusion und konsekutiv zu einer weiteren Steigerung der neurohormonellen Aktivierung. Es beginnt ein circulus vitiosus der Herzinsuffizienz, der nur durch eine gezielte Blockade der hochregulierten neurohormonellen Effektorsysteme durchbrochen werden kann.

Seit den 80er Jahren konnten in großen Placebo-kontrollierten Studien neue medikamentöse Behandlungsstrategien aufgezeigt werden, die Lebensqualität wie auch die Prognose der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz verbesserten. So wurde für Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer) an über 7.000 Patienten gezeigt, dass sie eine Verbesserung hinsichtlich der kardialen Funktion, der Symptome und des klinischen Status bei chronischer Herzinsuffizienz erreichen. ACE-Hemmer bewirken eine Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes sowie eine Drosselung der Aldosteron- und ADH-Sekretion. Sie bremsen den Remodelling-Prozesses des Herzens und verhindern so bei einem Teil der Patienten die Progression der Linksherzinsuffizienz. Die Gesamtsterblichkeit konnte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch ACE-Hemmer zusätzlich zur Basismedikation in den Studien übereinstimmend um 20 bis 25 % gesenkt werden (Swedberg K et al., 1988, 1992).

Die Sterblichkeit der Herzinsuffizienz war trotz der Therapie mit ACE-Hemmern immer noch inakzeptabel hoch und der entscheidende Durchbruch in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz gelang dann mit dem Einsatz der  $\beta$ -Blocker zusätzlich zur Basistherapie bestehend aus ACE-Hemmer oder AT-I-Antagonist, Diuretikum und optional Digitalis. Hier hat ein Paradigmenwechsel von einer typischen Kontraindikation bei Herzinsuffizienz zu einer der nunmehr unumstrittensten Therapieformen stattgefunden. Die ersten positiven Berichte über die Betablockertherapie bei dilatativer Kardiomyopathie sind mehr als 30 Jahre alt und stammen aus Schweden. 1975 konnten Waagstein und Hjalmarson an damals noch wenigen Patienten mit DCM zeigen, dass Betablocker bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz sowohl positive Effekte auf die Hämodynamik haben, als auch die Symptome der Herzinsuffizienz lindern können und dass der selektive Betablocker Metoprolol die Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz absenken kann (Waagstein F et al., 1975).

1993 wurde im Lancet die skandinavische MDC-Studie veröffentlicht, die obwohl nicht primär als Sterblichkeitsstudie angelegt, zeigte, dass Patienten in der mit dem selektiv auf  $\beta$ -1-Rezeptoren wirkenden Metoprolol therapierten Gruppe seltener starben oder transplantiert werden mussten (Waagstein F et al., 1993). Diese Studie führte dann zu einer Reihe placebokontrollierter multizentrischer Folgestudien, die bei Patienten überwiegend mit NYHA II und III übereinstimmend für drei verschiedene Substanzen einen imponierenden Überlebensvorteil und Verbesserung der myokardialen Funktion von betablockierten Patienten zeigten. Diese drei Studien sind die CIBIS-II-Studie mit Bisoprolol (CIBIS-Investigators 1994, 1999), die MERIT-HF-Studie mit Metoprolol (MERIT-HF-Study-Group 1999) und 5 als US-Carvedilol-Trial zusammengefasste Carvedilol-Studien (Packer M, et al., 1996). Die Ergebnisse wurden ergänzt durch die COPERNICUS-Studie, in welcher Carvedilol dann auch bei schwerst herzinsuffizienten Patienten (NYHA III - IV) eingesetzt wurde (Packer M et al., 2001). Es fand sich genau wie für die Patienten mit mäßiggradiger Herzinsuffizienz in den zuvor genannten Studien ein überzeugender Überlebensvorteil in der betablockierten Gruppe.

Im Prinzip kann man sagen, dass alle 3 untersuchten Betablocker übereinstimmend eine signifikante weitere Reduktion des Gesamtsterblichkeit von ungefähr 30 - 35 %, des Risikos des plötzlichen Herztodes um etwa 40 - 50%, der Notwendigkeit einer Herztransplantation um 25 - 35% und der Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung bei kardialer

Dekompensation um 40% zeigten. Dies, obwohl es drei sehr unterschiedliche Betablocker sind, denn Metoprolol und Bisoprolol sind selektive  $\beta$ -1-Rezeptorenblocker, während Carvedilol  $\beta$ -1 sowie  $\beta$ -2-Rezeptoren und zusätzlich auch noch  $\alpha$ -1-Rezeptoren blockiert. Die Frage nach dem besseren Betablocker führte zur COMET-Studie (Poole-Wilson PA et al., 2003). Sie zeigte, dass Carvedilol bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II, III und IV zu besseren Resultaten als die  $\beta$ -1-selektive Substanz Metoprololtartrat führte. Die relative Risikoreduktion bezüglich der Gesamtsterblichkeit lag bei 17%.

Das pathophysiologische Prinzip, das den Einsatz von Betablockern bei chronischer Herzinsuffizienz indiziert erscheinen lässt, ist eine Verhinderung der Down-Regulation der  $\beta$ -Rezeptoren und eine Frequenzsenkung mit besserer Arbeitsökonomie des Herzens. Die Wiederherstellung einer physiologischen Anzahl und Ansprechbarkeit von myokardialen Adrenorezeptoren führt langfristig zu einer verbesserten Ventrikelfunktion, zu einer Regression des strukturellen Remodellings und zu einer Prävention von Arrhythmien. Die modernen Therapiekonzepte der terminalen Herzinsuffizienz beeinflussen die Prognose vieler Patienten günstig und führen in den meisten Fällen zu einer beeindruckenden Verbesserung der Lebensqualität. Auch im eigenen Patientengut musste die überwiegende Anzahl der so behandelten Patienten bei stabiler kardialer Situation über Jahre keiner Herztransplantation zugeführt werden. Nägele et al. berichteten über eine Quote von 80% als primären Respondern, welche unter einer Optimierung der Herzinsuffizienztherapie nicht innerhalb des ersten Jahres einer Herztransplantation zugeführt werden mussten (Nägele H et al., 1998).

Neben dem myokardialen Pumpversagen ist das Auftreten des plötzlichen, arrhythmogenen Herztodes in einem großen Prozentsatz Todesursache bei Patienten mit eingeschränkter ventrikulärer Pumpfunktion. Hier kann durch die Implantation eines automatischen Defibrillators – eines ICD - eine Sicherheit für diese Patienten geschaffen werden, die es ihnen wieder erlaubt, die Intensivstation zu verlassen. Die 2002 publizierte MADIT II-Studie untersuchte den Wert einer prophylaktischen ICD-Implantation bei über 1200 Patienten nach durchlaufenem Myokardinfarkt sowie mit schlechter Ventrikelfunktion und konnte in der ICD-Gruppe bereits nach 9 Monaten eine 31% Reduktion des Risikos zu sterben zeigen (Moss AJ et al., 2002).

Durch die myokardiale Gefügedilatation kommt es bei Herzinsuffizienz zur atrioventrikulären und auch intraventrikulären Leitungsverzögerung mit einem abnormen Erregungsablauf. Die Konsequenz ist eine kombinierte systolische wie auch diastolische Funktionseinschränkung, eine Zunahme der AV-Klappeninsuffizienz und vor allem eine Zunahme des Pendelvolumens bei asynchroner Kontraktion von freier Ventrikelwand und interventrikulärem Septum. Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erfolgt bei geeigneten Patienten über eine vorhofgetriggerte biventrikuläre Stimulation. Es wird zusätzlich zu den Elektroden im rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel noch eine linksventrikuläre Stimulationselektrode über den Koronarsinus in eine Posterolateralvene eingebracht. Hierdurch wird neben der hämodynamisch zeitgerechten AV-Überleitung nun auch eine synchrone Aktivierung von rechtem und linkem Ventrikel, bzw. von Septum und freier Ventrikelwand erreicht. Es kommt zu einer sofortigen deutlichen Verbesserung der myokardialen Funktion mit Zunahme des Schlagvolumens und zu einer Rückbildung der AV-Klappeninsuffizienzen (Vardas PE et al., 2007).

Neben den erwähnten pharmakologischen wie den interventionellen Therapieansätzen bei terminaler Herzinsuffizienz stehen geeigneten Patienten auch einige konventionell-chirurgische Behandlungsoptionen offen. Bei noch vorhandenem vitalem Myokard und technisch anastomosierbaren Koronargefäßen sowie noch akzeptabler ventrikulärer Pumpfunktion ist eine Revaskularisation mit oder auch ohne Herz-Lungenmaschine anzustreben (Winkel E et al., 1997, Hausmann H et al., 1997, Tjan TDT et al., 2000). Trotz moderner Operationsverfahren und optimierter Myokardprotektion, ist die perioperative Sterblichkeit mit bis zu 12% sehr hoch und die Überlebensrate mit 60% nach 5 Jahren vergleichbar mit transplantierten Patienten (Elefteriades J et al., 2002). Die meisten revaskularisierten Patienten bleiben auch über Jahre frei von Angina und Zeichen der Herzinsuffizienz.

Durch den Verlust der normalen ellipsoiden Ventrikelgeometrie beim chronischen Myokardversagen tritt bei allen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eine zunehmende Mitralklappeninsuffizienz auf. Die Korrektur mittels Rekonstruktion oder Ersatz führt zu einer Rückbildung des Remodellings sowie zu einer Wiederherstellung der ellipsoiden Form des Ventrikels. Die perioperative Sterblichkeit ist mit ca. 5% nur gering erhöht und es wird

eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei guten 1- und 2-Jahresüberleben (82% und 71%) erreicht (Bolling SF et al., 1998, Badhwar V et al., 2002).

Mit einem Paukenschlag berichtete Randa Batista 1995 über eine partielle linksventrikuläre Resektion mit Mitralklappenrekonstruktion oder -ersatz, die er in Brasilien bei einer Großzahl von Patienten mit massiv eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion bei dilatativer Kardiomyopathie durchgeführt hatte (Batista RJV et al., 1996). Durch Reduktion des Ventrikeldurchmessers wird nach dem LaPlace'schen Gesetz eine Verminderung der Wandspannung und damit eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauches erreicht. Die berichtete Verbesserung der systolischen Funktion war beeindruckend, nur ließen sich diese Ergebnisse international aus sehr unterschiedlichen Gründen nicht reproduzieren. So berichtet Mc Carthy aus der Cleveland Clinic über eine 1-Jahresüberlebensrate von 82,1% bei 57 Patienten die sich einer Mitralklappenrekonstruktion in Kombination mit einer partiellen linksventrikulären Resektion unterzogen hatten (McCarthy PM et al., 2000). Auch Ascione ermittelte bei einer Metaanalyse von 386 Patienten eine Hospitalsterblichkeit von 17% sowie 3-Jahresüberlebensraten von nur 33- 64% an (Ascione R et al., 2003). Aus diesen Gründen ist das Verfahren bis auf wenige Zentren in Asien und Südamerika verlassen worden.

Bei der Endoaneurysmoplastie nach Dor erfolgt bei Patienten mit abgegrenztem Aneurysma bei ischämischer Kardiomyopathie die Exclusion akinetischer Anteile der linksventrikulären Vorderwand bzw. des Septums durch einen endoventrikulären Dacronpatch. Hierdurch wird wieder eine annähernde Normalisierung der Cavumgröße und Ventrikelform erreicht. Dieser Eingriff ist mit einer perioperativen Sterblichkeit von bis zu 15 % belastet (Sartipy U et al., 2005). Beim Vergleich der chirurgischen Ventrikelrekonstruktion (SVR) (n = 69) versus Herztransplantation (CTx) (n = 53) bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie konnten Williams et al. zeigen dass bei einer SVR trotz nicht signifikant differenten Krankenhausaufenthalten deutliche geringere Kosten anfallen. Die Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion war nach CTx erwartungsgemäß signifikant besser und auch die perioperative Sterblichkeit war mit 21,7 nach SVR und 15,1% nach CTx signifikant different. 91% der Überleber nach SVR und 98% der Überleber nach CTx erreichten wieder NYHA I/II (Williams JA et al., 2008). Studien mit Langzeitergebnissen so operierter Patienten sind nicht verfügbar.

Einen weiteren Ansatz zum Erhalt der linksventrikulären Pumpfunktion verfolgt das Konzept einer dynamischen oder auch statischen Kardiomyoplastie. Bei ersterer wird der M. latissimus dorsi zirkulär um das kardiomyopatische Herz geschlagen. Schrittmachergetriggert unterstützt er die Myokardkontraktionen. Obwohl in einzelnen Fällen passager eine deutliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit erzielt wurde, traten aber rasch Probleme der Erschöpfung und Fibrosierung des Muskels auf, die neben der hohen operativen Sterblichkeit (10 – 15%) und den schlechten 1-Jahresüberlebensraten (30%) diesem Verfahren keine Zukunftsperspektive gaben (Furnary AP et al., 1996, Acker MA et al., 1999).

Bei der statischen Kardiomyoplastie wird ein Polyesternetz, das sogenannte ACORN-Netz, operativ um die Ventrikel gelegt, um eine weitere Dilatation des Herzens zu verhindern. Auch hier wurden funktionelle Verbesserungen berichtet, jedoch ist die operative Sterblichkeit hoch und es sind keine Daten zum Langzeitverlauf verfügbar (Saayedra WF et al. 2002, Oz MC et al. 2003).

Umfangreiche Erfahrungen liegen mit unterschiedlichsten Verfahren des temporären mechanischen Herzersatzes vor. Mit den modernen parakorporalen und auch komplett implantierbaren Systemen ließen sich Patienten über Monate und bisweilen auch Jahre stabilisieren und mitunter bei erstaunlicher Lebensqualität nach Hause entlassen. Problematisch ist jedoch neben den sehr hohen Kosten für Implantation und Betrieb die bei Kunstherzsystemen hohe Komplikationsrate (Embolie, Blutung, Infektion). Die Überlebensrate am Kunstherz ist nach wie vor schlechter als nach Herztransplantation, so dass diese Systeme zwar in Akutsituationen einen wichtigen Platz als Überbrückungsmaßnahme zur Herztransplantation oder als bridge to recovery bei Myokarditis haben, jedoch als dauerhafte Unterstützung über eine große Anzahl von Jahren nicht etabliert sind (Hetzer R et al., 2000, Deng MC et al., 2001, John R et al., 2008).

Die Transplantation des Herzens ist ein seit mehr als 2 Jahrzehnten etabliertes Therapieverfahren zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz. Die Indikation zur Herztransplantation ist gegeben nach Ausschöpfung sämtlicher geeigneter konservativer, interventioneller und operativer Verfahren. Die Patienten sind im Stadium NYHA III – IV mit maximalster Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und bedürfen häufiger

stationärer Aufnahmen bzw. sind teilweise aus der intensivmedizinischen Behandlung nicht mehr entlassbar.

Die Indikation zur Herztransplantation ist über die letzten Jahre zwar formal die gleiche geblieben, jedoch können zunehmend mehr terminal herzinsuffiziente Patienten unter einer optimierten Herzinsuffizienztherapie rekompensiert werden, so dass nach klinischer Etablierung der neuen Therapieansätze die Anzahl der letztendlich dringlich zu transplantierenden Patienten zunächst deutlich sank. Es ist somit auch ein indirekter Erfolg der optimierten Herzinsuffizienztherapie, dass die knapp verfügbaren Spenderorgane nunmehr rechtzeitig der kleineren Gruppe an Patienten zukommen können, die keine Verbesserung durch diese Therapieansätze erfahren oder sich sekundär wieder mit ihrer kardialen Pumpleistung verschlechtern. Hierdurch konnte an unserem Zentrum die Sterblichkeit auf der Warteliste zur Herztransplantation von 28% (1994) auf 9% (1997) gesenkt werden. Des Weiteren bieten die vorgestellten Behandlungskonzepte bei terminaler Herzinsuffizienz eine Therapieoption für Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen oder fortgeschrittenem Lebensalter keiner Transplantation zuführbar sind.

Vorraussetzungen für eine für erfolgreiche Transplantation sind die Listung des geeigneten Empfängers zum richtigen Zeitpunkt, eine nicht zu lange Wartezeit des kritisch Kranken auf den Eingriff, die Akzeptanz eines für diesen Empfänger idealen Spenderorgans, wie auch eine kurze Ischämiezeit des Transplantates. Je weniger Organsysteme des Empfängers in Mitleidenschaft gezogen sind, je weniger Katecholamine der Spender für einen stabilen Kreislauf benötigt und je kürzer die Ischämiezeit des Spenderorgans ist desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für einen komplikationslosen Eingriff.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei im Hinblick auf ihre demographischen Daten wie auch die zugrundeliegende Hauptdiagnosen – dilatative oder ischämische Kardiomyopathie - sehr vergleichbare Patientenkollektive untersucht, die jeweils innerhalb eines exakten 3-Jahreszeitraums konsekutiv an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein / Campus Kiel herztransplantiert wurden. Diese beiden Zeiträume (*Gruppe A* : Zeitpunkt der Transplantation : 01.01.1995 bis 31.12.1997 und *Gruppe B* : Zeitpunkt der Transplantation : 01.01.2003 bis 31.12.2005) unterschieden sich formal dadurch, dass für die Gruppe B die Vorgaben des Transplantationsgesetzes im

Hinblick auf die Führung einer bundesweiten Warteliste und die Organzuteilung (Allokation) nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit verbindlich waren (Komoda T et al., 2008), während die Organzuteilung in der Gruppe A à priori innerhalb der jeweiligen Spenderregion von den transplantierenden Zentren einvernehmlich getroffen und mit Eurotransplant abgestimmt wurde (Deng MC et al., 2000, Hirt SW et al., 2000, Schmid C et al., 1999). Das heißt, die behandelnden Ärzte konnten das Spenderorgan dem ganz aktuell kränksten und hierfür jeweils geeignetsten Patienten unabhängig von seiner momentan akkumulierten Wartezeit zukommen lassen. Dies erlaubte eine aus medizinischer Sicht ideale Zuteilung der Spenderorgane nach Dringlichkeit und Erfolgsaussicht, denn Wartezeit per se ist ein schlechter Parameter der Dringlichkeit terminal herzinsuffizienter Patienten – *wer terminal krank ist kann nicht lange warten und wer lange warten kann, ist nicht terminal krank*. Darüber hinaus ist nicht jeder von Seiten der Gewebeverträglichkeit formal passende Spender auch ein für den jeweiligen Empfänger idealer Spender. So spielen neben Gewicht, Größe, Geschlecht eine Reihe von Faktoren auf der Spenderseite (z.B. Katecholaminbedarf, Rhythmusstörungen) wie auch auf der Empfängerseite (pulmonalarterieller Druck, Voroperationen) eine für die sichere Durchführbarkeit des Eingriffes entscheidende Rolle. Diese sind aber nur schwer in einem formalen Allokationssystem abbildbar. Bei einer Zuteilung des jeweiligen Spenderorgans allein durch die behandelnden Ärzte an den kränksten und geeignetsten Empfänger können alle diese Faktoren individuell berücksichtigt werden.

Über die medizinischen Gesichtspunkte hinaus implizieren regionale Entnahmen deutlich kürzere Ischämiezeiten als begünstigenden Faktor für den Eingriff selber und sind ökonomisch wesentlich günstiger als Flugtransporte von Entnahmeteams über weite Entfernungen. So konnten Hirt et al. in einer Analyse von 151 Herztransplantationen an 4 norddeutschen Transplantationszentren zeigen, dass 44 / 151 (29,1%) Spenderherzen lokal und 86 / 151 (57,0%) Organen regional verfügbar waren, während nur in 21 Fällen (13,9%) bei besonderen Konstellationen (SUR-Anfrage, Säuglinge, seltene Blutgruppe) eine überregionale Organentnahme erforderlich wurde (Hirt SW et al., 2000). Die mittlere Ischämiezeit betrug bei Transplantation des Herzens eines lokalen Spenders  $147,8 \pm 53,2$  Minuten, bei Implantation eines Spenderherzens aus dem regionalen Transplantationsverbund  $180,6 \pm 34,6$  Minuten gegenüber  $238,1 \pm 52,4$  Minuten bei Verwendung eines Spenderherzens aus der gesamten ET-Region. Dies konnte auch durch die eigenen Analysen bestätigt werden. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv fand sich in der Gruppe A bei vorwiegend



regionaler Allokation eine signifikant kürzere mittlere Ischämiezeit als in der Gruppe B mit vorwiegend überregionaler Allokation (Gruppe A :  $187 \pm 39$  Minuten vs. Gruppe B :  $208 \pm 43$  Minuten,  $p < 0.01$ ).

Groetzner et al. verglichen retrospektiv in 2 aufeinanderfolgenden Jahren die Resulte der Herztransplantation mit dem alten Allokationssystem vs. der HU-Allokation (Groetzner J et al., 2002). Hierbei konnten sie zeigen, dass bei vergleichbarer Anzahl an durchgeführten Eingriffen (61 vs 57) die Anzahl der verwendeten lokalen Spender von 82% auf 37% gesunken war und die Entfernungen zur Spenderkrankenhaus von im Mittel  $179 \pm 118$  km auf  $441 \pm 177$  km angestiegen war. Bedingt durch die nunmehr in vermehrten Umfange erforderlichen Lufttransporte waren die angefallenen Transportkosten im Mittel hochsignifikant angestiegen (von  $1858 \pm 2293$  € / Entnahme auf  $4472 \pm 2858$  € / Entnahme). Des Weiteren resultierte aus den längeren Transportwegen trotz des vermehrten Einsatzes von Flugzeugen und Hubschraubern auch eine hochsignifikante Verlängerung der Ischämiezeit unter der HU-Regelung um fast 1 Stunde ( $208 \pm 61$  Minuten auf  $264 \pm 56$  Minuten). Während die Zeitdauer für Explantation und Implantation weitestgehend fixe Zeitgrößen sind ist die Dauer des Transportes die größte Variable im zeitlichen Ablauf der Herztransplantation (Groetzner J et al., 2002). Die Dauer der akzeptablen Ischämie des Spenderherzens ist begrenzt und die Ischämiezeit korreliert zum einen eng mit der Inzidenz eines primären Transplantatversagens mit hoher Sterblichkeit und hat darüber hinaus einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie im später postoperativen Verlauf..

In einer Analyse von in den Jahre 2000 - 2004 herztransplantierten Patienten berichteten Koch et al. eine mittlere Ischämiezeit von  $206 \pm 71$  Minuten auf HU erfolgter Transplantation sowie  $209 \pm 47$  Minuten bei elektiver Herztransplantation (Koch A et al., 2006). Die Länge der Ischämiezeit hat insbesondere bei älteren und grenzwertigen Spendern einen entscheidenden Einfluss auf die Primärfunktion des Transplantates. Young et al. führten aus, dass die Herzen älterer Spender mit Katecholaminbedarf eine deutliche geringere Ischämietoleranz haben (Young JB et al., 1994). So steigt bei einer Ischämiezeit von 240 Minuten die Wahrscheinlichkeit zu versterben innerhalb des ersten Monats nach Herztransplantation von 5% bei einem 20-jährigen Spender auf 18% bei Transplantation eines Herzens eines 60-jährigen Spenders an. Für ein marginales Spenderherz ist eine kurze Ischämiezeit von

entscheidender Bedeutung für einen komplikationsfreien postoperativen Verlauf (Petzold T et al., 1999).

Der Anteil marginaler respektive älterer Spender nimmt in Zeiten der Organknappheit immer weiter zu und ist neben der Situation des problematischen HU-Empfängers bei verlängerter Ischämiezeit ein erheblicher additiver Riskofaktor für das perioperative Überleben. Eine Verkürzung der Ischämiezeit durch operationstechnische Modifikationen bei Entnahme und Implantation, ischämisches „preconditioning“ (Karck M et al., 1996) und die Perfusion kritischer Spenderherzen mit substratangereicherter Blutkardioplegie (Saitoh Y et al., 1996) sind Maßnahmen zur Risikoreduktion bei marginalen Situationen auf Spender- und Empfängerseite.

Der ökonomische Gesichtspunkt der kurzen Transportwege ist insbesondere bei Fehleinsätzen von erheblicher Relevanz. Die schnelle und logistisch einfache Erreichbarkeit eines Spenders durch das regionale Explantationsteam erlaubt auch ohne großen Aufwand eine rasche medizinische Vorortbeurteilung kritischer Spender auf eine evt. doch mögliche Transplantationseignung des Herzens, während bei anstehender aufwendiger Anreise kritische Spender oft von den überregionalen Transplantationszentren abgelehnt werden und sie dann erst viele Stunden später in der „Endstrecke der Allokation“ als Zentrumsangebot ohne Empfängerbindung einem regionalen Transplantationszentrum angeboten werden. Zu diesem Zeitpunkt ist es jedoch häufig schon zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion im Rahmen einer dem Hirntod folgenden zentralen Kreislaufdysregulation gekommen. Die zeitnahe, professionelle Beurteilung und ggf. Entnahme eines Spenderherzen durch ein eingespieltes Team fördert indirekt die Bereitschaft der regionalen Krankenhäuser auch prima vista fraglich geeignete, hirntote Patienten als potentielle Organspender zu melden und vergrößert so nachhaltig die Anzahl verfügbarer Transplantate.

So konnten Petzold et al. in einer Analyse der Ergebnisse des UNI NRW-Verbundes über 2 Perioden (A: 07/95-06/96 und B: 07/96-06/97) zeigen, dass die erhöhte Rate lokaler und regionaler Spender zu kürzeren Ischämiezeiten und geringeren Kosten führt und sie propagieren eine Regionalisierung der Herztransplantation aus medizinischen wie auch ökonomischen Gründen (Petzold T et al., 1999). Trotz 32 % in den ET-Pool abgegebenen

Spenderorganen konnten sie Anstieg der Transplantationszahlen im Verband UNI-NRW um 72% beobachten.

Auch Schmid et al. beschrieben beim Vergleich der Transplantationsergebnisse des Verbundes UNI NRW in den Jahren 1996 und 1997 vor und nach Einführung dieses regionalen Transplantationsverbundes einen deutlichen Anstieg der durchgeführten Transplantationen (47 vs 72 Eingriffe) trotz rückläufiger Spenderzahlen (112 vs 101). Ursächlich hierfür war die primäre Allokation des jeweiligen Spenderorgans in der Region mit deutlich geringerer Exportrate in den ET-Verbund (57% vs 22%). Auch wurden aus dem ET-Pool nur in geringer Anzahl und auch nur für SUR-Patienten Organe benötigt (23% vs 14%). Schmid zeigte, dass Dreiviertel der Organe in der jeweiligen Region transplantiert werden können und spricht der primären Organallokation innerhalb regionaler Transplantationsverbünde eine erhöhte Flexibilität bei geringeren Ischämiezeiten und geringeren Organsbeschaffungskosten zu. Die Kommunikation zwischen den zusammengeschlossenen Transplantationszentren erlaubt individuell angepasste Reaktionen und reduziert nach Meinung der Autoren den Missbrauch von SUR-Meldungen. Schmid sieht bei regionalen Verbänden die beste Möglichkeit auch in kritischen Situationen Entnahmen durch fremde Teams zuzustimmen. Dies ist überregional bei fehlenden Erfahrungswerten in vielen Fällen nicht realisierbar. Darüber hinaus unterstreichen die Autoren die mittelbare Einflussnahme lokal bzw. regional transplantierte Organe auf die Motivation der beteiligten Spenderorganisationen und der Bevölkerung selber im Hinblick auf eine Steigerung der Zahl der Organspender.

Dies reflektiert die eigenen Erfahrungen in der Gruppe A mit der Möglichkeit die dringlichsten Patienten mit kurzen Wartezeiten und kurzen Ischämiezeiten in enger gegenseitiger Abstimmung im Transplantationsverbund am vordringlichsten zu versorgen. Aus dieser Selektion nach rein medizinischen Kriterien resultierten auch die besten Überlebensraten.

In diesem regional basierten Allokationssystem war wie eingangs beschrieben eine überregionale dringliche Allokation (SUR) vorgesehen (Komoda T et al., 2008). Diese war jedoch entsprechend der Transplantationsaktivität der Zentren im Vorjahr strikt limitiert und mit einem „pay back“ verbunden. So hatten die Zentren nur eine SUR-Quote von 15% der im

Vorjahr durchgeführten Herztransplantationen (Deng MC et al., 2000). Bei einem auf SUR-Basis von außerhalb der Region zugeteilten und transplantierten Spenderherz musste das nächste Spenderherz der Region als „pay back“ in den bundesweiten Pool gegeben werden. Die „pay back“-Verpflichtung war erst erloschen, wenn ein aus der Region abgetretenes Spenderherz andernorts akzeptiert und transplantiert wurde. Diese stringente Regelung vor dem Hintergrund einer primären lokalen Allokation implizierte einerseits, dass die verfügbaren limitierten SUR-Anfragen mit großer Zentrumsdisziplin auch nur für terminalsten Patienten eingesetzt wurden und dass sich durch eine Steigerung der Anzahl zur Transplantation aufgebotener hochdringlicher Patienten die Gesamtzahl der Transplantationen eines Zentrums nicht beliebig erweitern ließ.

Im Vergleich der in beiden Gruppen inkludierten Patienten zeigte sich in der Gruppe B ein höherer Anteil bereits kardial voroperierter Patienten (42,6% in Gruppe B vs 30,6% in Gruppe A). Dieser Unterschied ist nicht signifikant, jedoch sind wie eingangs ausgeführt die Hochrisiko-Myokardrevaskularisation wie auch die operative Korrektur einer bestehenden schwerwiegenden Mitralklappeninsuffizienz oder auch die Exclusion akinetischer Anteile der linksventrikulären Vorderwand durch eine Endoaneurysmoplastie etablierte Konzepte zur Versorgung entsprechender Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie. Nach initialem Erfolg kommt es in vielen Fällen jedoch zu einer Progredienz der Grunderkrankung mit Verlust des erzielten funktionellen Gewinns. Dementsprechend werden diese Patienten dann bei fehlenden weiteren chirurgischen Optionen zu Transplantationskandidaten. Die erhöhte Rate an bereits voroperierten Patienten wird auch von anderen Autoren hervorgehoben. So berichten Koch et al. in einer Analyse von 64 in den Jahre 2000 - 2004 herztransplantierten Patienten über eine Rate von ca. 33% voroperierter Patienten und Kamiyra et al. in dem von ihnen untersuchten Kollektiv HU-gelisteter Patienten über einen Anteil von 26% bereit kardial voroperierter Patienten (Koch A et al., 2006, Kamiya H et al., 2008).

Aufgrund des höheren Anteil an Re-Eingriffen sowie an Patienten mit erforderlicher intravenöser Heparinisierung bei präoperativer Hämofiltration war in der Gruppe B der Anteil der Patienten, die aufgrund einer Nachblutung frühpostoperativ re-thorakotomiert werden mussten, im Vergleich zur Gruppe A signifikant erhöht (29,8% in Gruppe B vs. 5,6% in Gruppe A).

Trotz zunehmender Extension der konservativen Therapieoptionen und möglicher Stabilisierung terminal herzinsuffizienter Patienten über Jahre sind Dekompensationen wie auch das Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen auch bei implantiertem ICD nicht vermeidbar. Hierdurch bedingt ist in der Gruppe B der Anteil von Patienten, die im Vorfeld der Herztransplantation bereits reanimiert werden mussten, höher, jedoch nicht signifikant höher als in Gruppe A (8,3% in Gruppe A vs. 12,8% in Gruppe B).

Die Behandlung der Patienten erfolgte als medikamentöse Stufentherapie entsprechend den jeweils aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie bzw. der European Society of Cardiology (Hoppe UC et al., 2005, Swedberg K et al., 2005). Im Hinblick auf die jeweilige medikamentöse Herzinsuffizienztherapie sind die beiden Gruppen nur bedingt vergleichbar, da sich entsprechend der aktuellen Studienlage die jeweiligen Therapiekonzepte über die untersuchten Zeiträume in Detailaspekten änderten. So kam es bei Nachweis einer signifikanten weiteren Reduktion der Gesamtsterblichkeit von 30 - 35 %, des Risikos des plötzlichen Herztodes um 40 - 50%, der Notwendigkeit einer Herztransplantation um 25 - 35% sowie der Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung bei kardialer Dekompensation um 40% durch den Einsatz von  $\beta$ -Blockern bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz (CIBIS-II, MERIT-HF, US-Carvedilol-Trial, COPERNICUS) zu einer breiten Anwendung von  $\beta$ -Blockern zusätzlich zu ACE-Hemmern und AT-1 Antagonisten in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz der Patienten der Gruppe B. Dieses medikamentöse Konzept stellt eine Erweiterung der Behandlungsgrundlage der terminalen Herzinsuffizienz in Gruppe A dar, welche zum damaligen Zeitpunkt lediglich aus ACE-Hemmern, resp. AT-1 Antagonisten in Kombination mit Diuretika bestand. Insofern sind die augenfälligen Unterschiede in der medikamentösen präoperativen Herzinsuffizienzbehandlung lediglich auf Änderungen der jeweiligen Richtlinien zurückzuführen.

Die meisten Patienten in der Gruppe A konnten bei Verfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans von zuhause aus zur Transplantation abgerufen werden (83,3%). Nur 16,7% der Patienten konnten nicht aus stationärer Behandlung entlassen werden, die Hälfte davon (8,3%) war intensivbehandlungspflichtig. Fast alle Patienten dieser Gruppe konnten auf dem normalen Listenstatus T (transplantabel) ohne erhöhte Dringlichkeit bis zur Transplantation gemeldet bleiben. Lediglich bei 6 Patienten (8,3%) in dieser Gruppe war aufgrund der

progredienten Verschlechterung ihrer kardialen Situation eine Dringlichkeitsmeldung (SUR) notwendig. Dies entspricht den Ergebnissen der Analyse der gemeinsamen Daten eines regionalen Transplantationsverbundes von 4 norddeutschen Zentren von Hirt et al. (Hirt SW et al., 2000). Die Autoren konnten zeigen, dass bei primär regionaler Organallokation nur bei 17 von 151 durchgeführten Transplantationen (11,3%) eine ET-weite Dringlichkeitslistung (SUR) erforderlich war und nur 10 / 151 Transplantationen (6,6%) letztendlich mit auf SUR-Basis vermittelten Organen durchgeführt wurden.

In der 2. untersuchten Gruppe konnten nur noch 10,6 % der Patienten zuhause auf die Transplantation warten, während 89,4% der Patienten stationär behandlungspflichtig waren. Fast alle dieser Patienten (85,1%) warteten bei schwerster Herzinsuffizienz auf einer Intensivstation. Dem entsprechend waren nur 12,8% der Patienten auf T gelistet, während bei 87,2% der Patienten die Listung auf einer höheren Dringlichkeitsstufe (2,1% auf U und 85,1% auf HU) erforderlich war. Das inverse Verhalten der Dringlichkeitslistung ist hochsignifikant unterschiedlich im statischen Vergleich der beiden Gruppen.

Bei einer Analyse aller in Deutschland in den Jahren 2000 – 2007 durchgeführten Herztransplantation zeigt sich eine deutliche Progression des Anteils bei stationärer Behandlungspflichtigkeit und fortgeschrittenem Kreislaufversagen auf erhöhter Dringlichkeit (U oder HU) transplantierten Patienten von 7,7% im Jahr 2000 auf 82,1% im Jahr 2005, 81,2% im Jahr 2006 und nunmehr 78,5% im Jahr 2007 (*Abb. 4.1*).

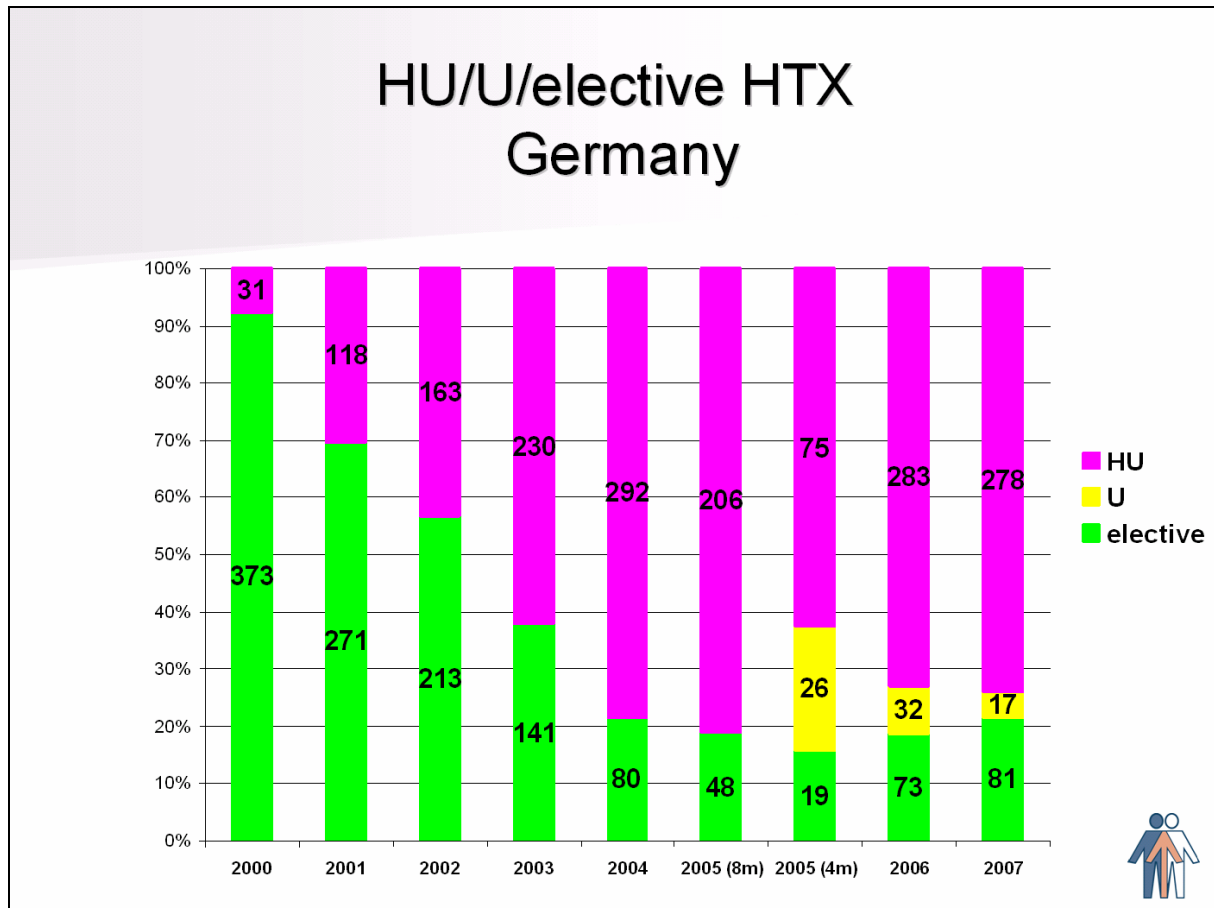


Abb. 4.1: Analyse des Meldestatus bei erfolgter Herztransplantation (HTX) aller in Deutschland in den Jahren 2000 – 2007 herztransplantierten Patienten (Quelle: Datenanfrage Eurotransplant Foundation)

Ein derzeitiger Anteil von ca. 80% an hochdringlichen Patienten in Deutschland ist im Vergleich mit den anderen Nationen des ET-Verbundes wie im internationalen Rahmen unverständlich und auch nicht bei andererseits immer potenter werdender medikamentöser Therapie vor dem historischen Hintergrund von ausreichenden 15% SUR Patienten erklärlich. Analog zu den eigenen Beobachtungen mit einem HU-Anteil von 85% der durchgeführten Transplantationen in der Gruppe B und 8,3% SUR-Patienten in der Gruppe A berichtete Groetzner auch, dass von den analysierten 54 zur Zeit des alten, zentrumsbasierten regionalen Allokationsmodus transplantierten Patienten nur 7 Patienten (13%) eine erhöhte Dringlichkeit aufwiesen, während zur Geltung der neuen Allokationsregelung in dem von ihm analysierten Kollektiv 23 von 35 transplantierten Patienten (66%) auf HU gelistet waren (Groetzner J et al., 2002).

Es stellt sich vielmehr die Frage, ob bei nunmehr zu einem ganz großen Anteil über den HU-Status erfolgenden Transplantationen die Situation des im Vergleich zur direkten klinischen Beurteilung schwachen, anonymisierten Audits ausgenutzt wird. Die Audits werden von externen Gutachtern durchgeführt, welchen lediglich eine nicht im Detail überprüfbare Zusammenfassung des Krankheitsverlaufes in Papierform vorliegt. Eine klinische Beurteilung des Patienten selber ist ihnen nicht möglich. Dies ist der entscheidende Unterschied in der Patientenselektion der beiden untersuchten Allokationssysteme. In der Gruppe A wurde von den behandelnden Ärzten selber der kränkste und für das jeweilige Organangebot geeigneteste Patient ausgesucht. Hierbei wurden analog zu den Ergebnissen der COCPIT-Studie die Patienten mit der höchsten medizinischen Dringlichkeit und somit mit dem größten Überlebensbenefit zeitgerecht einer Transplantation zugeführt. Dies ist sicherlich im Hinblick auf die Erfüllung der durch das Transplantationsgesetz vorgegebenen Kriterien Erfolgsaussicht und Dringlichkeit die medizinisch korrekteste Methode. Das Auditing erlaubt nur eine wage und sehr beeinflussbare Beurteilung des medizinischen Dringlichkeit. Die in den Blutgruppen 0 und A derzeitige Wartezeit von mitunter mehreren Monaten diskriminiert einerseits HU-gelistete Patienten durch ihr Überleben über solch lange Zeiträume. Andererseits blockieren diese stabilen und deshalb auch so lang warten könnenden Patienten die schnelle Transplantation von wirklich terminal Kranken, die dann nur mit maximierter Intensivtherapie unter hochdosierten Katecholaminen, Phosphodiesterasehemmern und Calciumsensitizern sowie mit mechanischen Unterstützungssystemen ggf. zu spät zur Transplantation gebracht werden können. So wies auch Smits in einer Analyse von 249 Patienten auf der HU-Warteliste im Eurotransplantbereich (Untersuchungszeitraum: 01/1998 – 12/2001) darauf hin, dass lediglich 15 (6%) bzw. 12 (5%) gemäß dem Heart Failure Survival Score (HFSS) bzw. dem German Transplant Society Score (GTSS) als Hochrisikopatienten retrospektiv einzustufen waren und auch nur 55 Patienten (22%) bzw. 20 Patienten (8%) zum Zeitpunkt der ersten Listung die Kriterien eines mittleren Schweregrades der Herzinsuffizienz gemäß HFSS bzw. GTSS erfüllten (Smits JM et al., 2006). Der überwiegende Anteil der HU-gelisteten Patienten wies entsprechend dem HFSS - 179 Patienten (72%) - oder dem GTSS - 217 Patienten (87%) - nur ein geringes Risiko auf. Das Risiko auf der Warteliste zu versterben beträgt bei GTSS-Hochrisikopatienten im 1. Jahr 37,4% gegenüber 14,3% bei GTSS-Niedrigrisikopatienten (Smits JM et al., 2006). Streng genommen hatten dreiviertel der HU-gelisteten Patienten überhaupt nur eine fragliche



Indikation zur Transplantation per se und die Anwendung stringenterer Kriterien für eine HU-Listung erscheint somit zwingend nötig (Butler J et al., 2004).

Auch beschrieb Smits im Vergleich der Jahre 1998, 2000 und 2001 eine zunehmend geringere Wahrscheinlichkeit einer Transplantation bei elektiv gelisteten Patienten innerhalb des 1. Jahres nach Listung verbunden mit einem höheren Risiko auf der Warteliste zu versterben (Smits JM et al., 2006). Der hohe Anteil an Niedrigrisikopatienten auf der HU-Liste ergibt sich zwangsläufig aus der Tatsache, dass die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation auf einem Nicht-HU-Status deutlich geringer ist. Bei unter stabilen Bedingungen nicht erfolgter Transplantation verschlechterten sich die initial stabilen Patienten jedoch im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung so dramatisch, dass die Wahrscheinlich dann – HU gelistet - den Eingriff in einem erheblich schlechten Zustand zu überstehen entsprechend sinkt. Dies korreliert in Deutschland mit der im Eurotransplantverbund höchsten 1-Jahresletalität elektiv zur Herztransplantation gelisteter Patienten von 19,1% (je nach GTSS: 14,3 – 37,4%) und einer Wahrscheinlichkeit von nur 53% innerhalb eines Jahres nach Listung transplantiert zu werden (Smits JM et al., 2006).

Deng konstatierte, dass der Anteil von Patienten, die erst mit weit fortgeschrittener kardialer Kompromittierung sowie mit erheblichen Komorbiditäten einer Herztransplantation zugeführt wurden, in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist (Deng MC et al., 2001). Er weist des Weiteren darauf hin, dass hieraus eine erhebliche Mehrauslastung der vorhandenen Ressourcen, wie insbesondere der intensivmedizinischen Therapie resultierte. Dies entspricht den eigenen Beobachtungen mit einem präoperativen Anteil von bereits 85,1% intensivbehandlungspflichtiger Patienten mit Katecholaminbedürftigkeit in 78,7% der Patienten, der Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung (IABP) in 17,0% der Patienten und der Erfordernis eines Nierenersatzverfahrens in 14,9% der Patienten präoperativ sowie 44,7% der Patienten noch am 7. postoperativen Tag nach Herztransplantation.


Mehrere Autoren wiesen bereit darauf hin, dass sich nur durch die Anwendung strikter Selektionskriterien geeigneter Empfänger zur Herztransplantation sich akzeptable Ergebnisse erzielen lassen (Reemtsma K et al., 1992, Carrier M et al., 2000, Hulsmann M et al., 2000).

Die Diskrepanz aus Organangebot und Bedarf impliziert eine Wartezeit. In der Gruppe A betrug die mittlere Wartezeit bis zur Transplantation bei auf T gemeldeten und stabil zumeist zuhause wartenden Patienten  $246,3 \pm 398,1$  Tage. Die Patienten konnten über diesen Zeitraum von im Mittel ca. 8 Monaten zumeist stabil zuhause gehalten werden. Hirt et al. berichteten bei einer Analyse der Ergebnisse der 4 zum Transplantationsverbund Nord (TVN) zusammengeschlossenen Zentren unberücksichtigt der Dringlichkeit des Eingriffes über mittlere Wartezeiten von  $95,9 \pm 154,2$  Tagen bei Akzeptanz eines lokalen Spenders sowie von  $107,7 \pm 138,2$  Tagen bei Durchführung der Transplantation mit einem Spenderherz aus dem Bereich des TVN (Hirt SW et al., 2000). Hierdurch war eine zeitgerechte Transplantation in fast allen Fällen möglich.

In der Gruppe B wurden vergleichbare, zuhause auf dem Meldestatus T wartende Patienten im Mittel erst nach  $653,3 \pm 386,4$  Tagen, d.h. ca. nach 22 Monaten transplantiert. Dies ist eine signifikante Verlängerung der Wartezeit, die von den meisten terminal herzinsuffizienten Patienten bei Vorliegen einer Transplantationsindikation auch unter optimierter Herzinsuffizienztherapie in dieser Länge nicht toleriert wird. Die Patienten verschlechtern sich im Verlauf, werden stationär behandlungsbedürftig, ggf. nicht mehr entlassbar und letztendlich intensivbehandlungspflichtig. Durch die signifikant verlängerte Wartezeit im Listungsstatus T und somit nicht rechtzeitig möglichen Transplantation in dem 2. untersuchten Kollektiv erklärt sich der hohe Anteil letztendlich unter stationären Bedingungen auf erhöhter Dringlichkeitslistung (Status HU) wartenden Patienten. Bis zur Transplantation wartete ein HU-Patient in Gruppe B im Mittel  $201,3 \pm 341,2$  Tage seit der Anmeldung bei Eurotransplant, davon  $23,7 \pm 20,3$  Tage auf HU selber. Diese Wartezeit bis zur Transplantation entspricht nahezu der Wartezeit der elektiv transplantierten Patienten in der Gruppe A. Hochdringlichen Patienten dagegen konnte in der Gruppe A bereits im Mittel nach  $52,7 \pm 62,7$  Tage seit Anmeldung bei Eurotransplant, davon nur  $14,7 \pm 10,7$  Tage auf SUR, ein Spenderorgan zugeteilt werden. Dies korreliert den Ergebnissen der Analyse von Hirt et al., die für die 4 im TVN zusammengeschlossenen norddeutschen Zentren eine mittlere Wartezeit von  $12,6 \pm 11,1$  Tagen nach SUR-Listung bis zur Transplantation mit einem Spenderherz aus dem ET-Pool resp.  $17,1 + 14,1$  Tagen bei Transplantation des SUR-Empfängers mit einem dann doch lokal / regional verfügbaren Herz berichteten (Hirt SW et al., 2000).

Die Entwicklung der Wartezeit auf ein Spenderherz in Deutschland steht im Gegensatz zu den Erfahrungswerten der meisten übrigen Länder im ET-Verbund. Während in Österreich, Belgien und den Niederlanden im Vergleich der Jahre 2006 versus 2007 für elektiv gelistete Patienten die Wartezeit auf ein Spenderherz deutlich abgenommen hat, ist in Deutschland der umgekehrte Effekt mit einer Verlängerung der mittleren Wartezeit auf T um 70,8% von 154 auf 263 Tage, auf U um 15,9% von 69 auf 80 Tage sowie auf HU um 69,6% von 23 auf 39 Tage eingetreten (*Abb. 4.2*).

| <b>median waiting time till HTX</b> |         |         |         |             |          |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|-------------|----------|
| Eurotransplant 2006 (in days)       |         |         |         |             |          |
|                                     | Austria | Belgium | Germany | Netherlands | Slovenia |
| HU                                  | 8       | 7       | 23      | 18          | 2        |
| U                                   |         |         | 69      |             |          |
| Elective                            | 142     | 104     | 154     | 240         | 175      |



| <b>median waiting time till HTX</b> |         |         |         |         |             |          |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|-------------|----------|
| Eurotransplant 2007 (in days)       |         |         |         |         |             |          |
|                                     | Austria | Belgium | Croatia | Germany | Netherlands | Slovenia |
| HU                                  | 11      | 4       | 6       | 39      | 31          | 8        |
| U                                   |         |         |         | 80      |             |          |
| Elective                            | 101     | 76      | 47      | 263     | 169         | 415      |




Abb. 4.2: Die Wartezeit auf ein Spenderherz in den Ländern im ET-Verbund (HTX: Herztransplantation) (Quelle: Datenanfrage Eurotransplant Foundation)

Kamiya gibt in einer retrospektiven Untersuchung von 82 auf HU wartenden Patienten eine mittlere Wartezeit von  $18,3 \pm 17,7$  Tagen bei den letztendlich transplantierten Patienten an (Kamiya H et al., 2008). Diese Daten korrelieren gut mit den eigenen Ergebnissen einer mittleren Wartezeit auf HU in der Gruppe B von  $23,7 \pm 20,3$  Tage auf HU.

Eng korreliert mit Wartezeit und zunehmender Dringlichkeit ist die Intensität der erforderlichen Behandlung bis zur Transplantation. Auch die hier untersuchten Patienten der Gruppe B benötigten im Vergleich zu den Patienten der Gruppe A im Verlauf bis zur Transplantation hochsignifikant vermehrt eine Kreislaufunterstützung durch Katecholamine, Inodilatoren und Calciumsensitizer (78,7% in Gruppe B vs 8,3% in Gruppe A) sowie häufiger die Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (17,0% in Gruppe B vs 6,9% in Gruppe A). Dies entspricht den Ergebnissen von Koch et al., die bei 15% der auf HU zur Herztransplantation gelisteten Patienten eine intraaortale Ballonpumpe zur Kreislaufstabilisierung präoperativ implantieren mussten (Koch A et al., 2006). Hiermit beginnt, wie Kamiya et al., im eigenen Patientengut analysierten, eine Phase mit deutlich erhöhtem Risiko, während der Wartezeit auf das Spenderorgan zu versterben (Kamiya H et al., 2008).

Nur unter erheblicher pharmakologischer wie auch z.T. mechanischer Kreislaufunterstützung konnte bei den Patienten in der Gruppe B eine den Patienten der Gruppe A vergleichbare Hämodynamik gehalten werden. In beiden Gruppen war mit einem pulmonalkapillären Verschlussdruck von  $\geq 20$  mmHg und einem indizierten Herzzeitvolumen von  $\leq 2,0$  l/min/m<sup>2</sup> die Indikation zur Herztransplantation eindeutig gegeben. Berücksichtigen muss man, dass, wie schon angeführt, bei der Mehrzahl der Patienten der Gruppe B (78,3%) diese grenzwertig akzeptable hämodynamische Situation auch nur unter Katecholaminen, Phosphodiesterasehemmern und z.T. auch Calciumsensitizern sowie ggf. der IABP erreicht werden konnte.

Koch berichtete in einer Analyse von 64 herztransplantierten Patienten, dass alle 32 HU-gelisteten Patienten zwischenzeitlich im Stadium NYHA IV der terminalen Herzinsuffizienz waren; sieben Patienten verstarben auf der HU-Liste vor Erreichen der Transplantation (Koch A et al., 2006). Die HU gelisteten Patienten erlitten signifikant häufiger anhaltende

ventrikuläre Tachykardien als auf der elektiven Warteliste fñhrbare Patienten. Die 30-Tage Sterblichkeit gibt Koch mit 15,4% in der HU-Gruppe vs. 6,4% in der elektiven Gruppe an.

So beschrieb auch Kamiya in einer retrospektiven Analyse von 82 auf HU auf ein Spenderherz wartenden Patienten eine Mortalität von 20% innerhalb eines Wartezeitraumes von  $12,5 \pm 9,4$  Tagen entsprechend einer wöchentlichen Wartelistenmortalitat von 12,1% (Kamiya H et al., 2008). Die Autoren identifizierten den Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe, die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, die hochdosierte Applikation von Katecholaminen, ein erniedrigtes Serumnatrium und ein erhohetes C-reaktives Protein zum Zeitpunkt der HU-Listung als Risikoprediktoren der erhöheten Mortalität während der Wartezeit. In der multivarianten Analyse erwiesen sich ein Serumkreatinin  $> 2$  mg/dl, die Applikation von mehr  $10 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$  Dopamin sowie der Bedarf einer IABP oder einer mechanischen Beatmung als signifikante Prediktoren fñr eine 80% Letalität auf der Warteliste. Vor diesen Hintergrund empfehlen sie zusätzlich zu den etablierten hämodynamischen Kriterien den rechtzeitigen Einsatz mechanischer Kreislaufunterstñtzungssysteme (VAD) bei HU gelisteten Patienten mit beginnender Mehrorganbeeintrachtigung. Die Überlebensraten nach “elektiver” VAD-Implantation sind etwas schlechter als die nach unter stabilen Bedingungen durchgefñhrter Herztransplantation, jedoch vergleichbar mit denen nach dringlicher Herztransplantation (1 Jahr: 67,0% vs 68,5%, 2 Jahre: 56,6% vs 65,8%) und signifikant besser als das 1-Jahresüberleben nach notfallmäßiger VAD-Implantation (46,0%). Die Implantation eines VAD unter Notfallbedingungen sollte bei Patienten, die auf einer Dringlichkeitsstufe (U oder HU) zur Herztransplantation gelistet sind, vermieden werden. Der erhöhete Bedarf an mechanischer Kreislaufunterstñtzung ist zweifelsohne eine unmittelbare Konsequenz der länger gewordenen Wartezeiten auf ein Transplantat. So konnte Weyand zeigen, dass in Deutschland insbesondere der Anteil der linksventrikulären Unterstñtzungssysteme (Impella-Pumpe (CardioSystems GmbH, Aachen · Germany), Zentrifugalpumpe, LVAD) in den Jahren 2004 – 2006 deutlich zugenommen hat (*Abb. 4.2*).

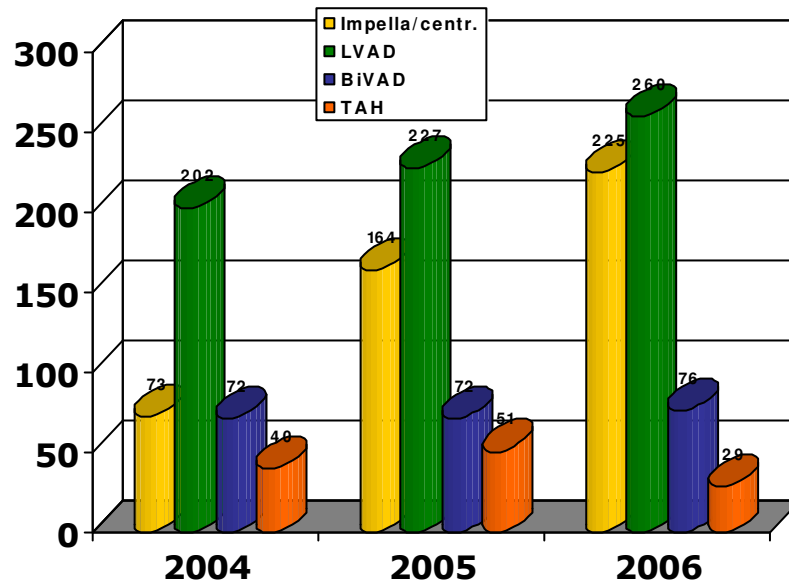


Abb. 4.3: Implantationszahlen von Unterstützungssystemen in Deutschland in den Jahren 2004 - 2006 (Impella = Impella-Pumpe, centr. = Zentrifugalpumpe, LVAD = linksventrikuläres Unterstützungssystem, BiVAD = biventrikuläres Unterstützungssystem, TAH = Kunstherz (total artificial heart). (Quelle: Persönliche Daten Prof. M. Weyand, Universitätskliniken Erlangen)

Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten, die ohne Verschlechterung mutmaßlich nicht 1 - 2 Wochen Wartezeit überstehen können, die Implantation eines Assist-Devices erwogen werden sollte und dass als Selektionskriterien nicht nur die hämodynamischen Parameter, sondern auch das beginnende Endorganversagen herangezogen werden sollte (Kamiya H et al., 2008). In Anbetracht der jedoch immer noch schlechteren Prognose nach Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems im Vergleich zur Herztransplantation warnen die Autoren jedoch vor einem zu liberalen Einsatz und limitieren diesen lediglich auf terminal herzinsuffiziente Patienten, die prospektiv die HU-Wartezeit nicht überleben. In gleicher Weise hebt auch Koch den hohen Aufwand der Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems, die hohe Komplikationsrate wie auch das systemimmanente erhöhte Risiko quoad vitam gegenüber der sicheren Transplantation hervor (Koch A et al., 2006).

Des weiteren geht die Implantation von mechanischen Unterstützungssystemen mit einem deutlich gesteigerten Risiko der Bildung von Anti-HLA-Antikörpern (PRA = panel reactive antibodies) einher, so dass diese dann hochsensibilisierten Patienten bei nachfolgender

Herztransplantation einem hohem Risiko einer akuten wie auch chronischen Transplantatabstoßung ausgesetzt sind (Thomson JS et al., 2000).

Resultierend aus den mitunter marginalen und katcholaminpflichtigen Kreislaufverhältnissen kam es bei den eigenen Patienten der Gruppe B signifikant vermehrt zu einer progredienten Verschlechterung der in Folge der langjährigen Herzinsuffizienz ohnehin eingeschränkten renalen Situation mit Entwicklung eines filtrationspflichtigen Nierenversagens im präoperativen Verlauf bei 14,9% der Patienten der Gruppe B gegenüber lediglich 1,4% der Patienten in der Gruppe A.

Bedingt durch die erheblich moribundere Ausgangslage der Patienten in der Gruppe B gegenüber den Patienten der Gruppe A zeigten sich auch deutliche Differenzen im postoperativen Verlauf nach der Herztransplantation.

Dies betraf weniger die initiale Transplantatfunktion. So fand sich im Vergleich beider Gruppen kein Unterschied in der Dauer der erforderlichen inotropen Kreislaufunterstützung. Auch war die erforderliche Nachbeatmungsdauer bei den Patienten der Gruppe B zwar länger als in Gruppe A, aber ohne signifikante Differenz.

Jedoch benötigten in der Gruppe B hochsignifikant mehr Patienten am 7. postoperativen Tag noch eine Hämofiltration als in der Gruppe A (44,7% in Gruppe B vs 9,7% in Gruppe A). Auch der Vergleich der Serumkreatininwerte am 7. postoperativen Tag von Patienten beider Gruppen, die kein Nierenersatzverfahren benötigten, zeigte eine mehr beeinträchtigte Nierenfunktion der Patienten in der Gruppe B gegen über den in der Gruppe A.

Bedingt durch die unter intensivmedizinischen Aspekten erheblich aufwendigere postoperative Betreuung der Patienten der Gruppe B war die mittlere Behandlungsdauer auf der Intensivstation in dieser Gruppe gegenüber den Patienten der Gruppe A signifikant länger ( $23,9 \pm 50,3$  Tage Gruppe B vs.  $11,0 \pm 13,6$  Tage Gruppe A). Auch die stationäre Gesamtbehandlungsdauer nach Herztransplantation war im Mittel in der Gruppe B gegenüber der Gruppe deutlich, jedoch nicht signifikant, verlängert ( $29,0 \pm 23,4$  Tage Gruppe A vs.  $35,7 \pm 21,3$  Tage Gruppe B).



Die Kaplan-Meier-Analyse ergab zu jedem analysierten Zeitpunkt im postoperativen Verlauf nach Herztransplantation eine wenn auch nicht signifikant so jedoch deutlich schlechtere kumulative Überlebensrate der Patienten der Gruppe B versus den Vergleichspatienten der Gruppe A. Während die Überlebensraten der Patienten in der Gruppe A mit 97,2% nach 30 Tagen, 87,5% nach 180 Tagen und 81,9% nach 360 Tagen internationalem Standard entsprechen, sind die Ergebnisse in der Gruppe B mit einem Überleben nach 30 Tagen von 91,5%, nach 180 Tagen von 76,6% und nach 360 Tagen von 74,6% inakzeptabel niedrig und auf dem Niveau der Anfänge der Herztransplantation einzuordnen ([www.ishlt.org](http://www.ishlt.org)).

Die Limitation an geeigneten Organspendern einerseits und die zunehmende Anzahl von Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz andererseits erfordert eine differenzierte Selektion, welche Patienten zu welchem Zeitpunkt transplantiert werden sollen. Während medikamentöse, interventionelle wie auch organerhaltende chirurgische Verfahren ein Anstieg der Überlebensrate bei terminaler Herzinsuffizienz erzielen, ist dies für die Herztransplantation selber mit zunehmender Akzeptanz von Hochrisikoempfängern einerseits wie auch marginaler Spender andererseits nicht der Fall. Vor diesem Hintergrund wird erörtert, ob stabil zu Hause wartende Patienten in diesem Zustand überhaupt einer Transplantation zugeführt werden sollen oder mit diesen Organen ausschließlich kritische Patienten versorgt werden sollen. Es ist seit langem bekannt und auch parallel zur aktuellen pharmakologischen Entwicklung der letzten 15 Jahre immer wieder nachgewiesen, dass Patienten, die 6 Monate und mehr auf der Warteliste ohne erfolgte Herztransplantation überleben wie auch Patienten, die stabil auf United Network for Organ Sharing (UNOS)-Status 2 gelistet sind quoad vitam nur gering oder gar nicht von einer Herztransplantation profitieren (Stevenson LW et al., 1991, Kao W et al., 1994, Deng MC et al., 2001, Jimenez J et al., 2005).

Vor diesem Hintergrund wird - wie schon bereits als Resultat der COCPIT-Studie gefordert - sogar eine prospektiv randomisierte Untersuchung der Effizienz einer lediglich medikamentösen Therapie versus einer Herztransplantation bei UNOS Status 2 Patienten diskutiert (Bradley DJ et al., 2003, Deng MC et al., 2003).

Lietz und Miller verglichen bei in den USA zur Herztransplantation gelisteten Patienten der Kategorien UNOS Status 1 (stationär wartend, katecholaminabhängig) und UNOS Status 2 (zu Hause wartend) das Überleben auf der Warteliste und postoperativ über 3 Zeiträume (I:

1990-1994, II: 1995 – 1999, III: 2000 – 2005). Hierbei konnten sie zeigen, dass im Vergleich der Zeiträume I vs III das 1-Jahresüberleben auf der Warteliste von 49,5% auf 68,9% gestiegen ist. Insbesondere reduzierte sich die 1-Jahresletalität bei UNOS Status 2 Patienten von Phase I zu Phase III von 12,5% auf 7,5%, wodurch bei diesen Patienten ein klarer Benefit *quoad vitam* durch die Transplantation nicht mehr gegeben war, wohl aber die Herztransplantation zweifelsohne eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität implizierte (Lietz K et al., 2007).

UNOS Status 1A Patienten haben eine Todesrate von 582 pro 1000 Patientenjahre (at risk) gegenüber nur 131 bei UNOS Status 2 Patienten. Von 12 UNOS Status 1 Patienten auf der Warteliste sterben 1 Patient pro Monat gegenüber 1 Todesfall pro Monat auf 120 UNOS Status 2 Patienten. Auch diese Daten zeigen, dass Patienten mit höchstem Risiko (UNOS Status 1) von der Herztransplantation profitieren, während dies stabile, chronisch herzinsuffiziente Patienten, die mit niedrigem Risiko größtenteils zu Hause warten können, (UNOS Status 2) nicht unbedingt tun. Dies entspricht auch den Ergebnissen der 1997 in Deutschland durchgeführten COCPIT-Studie, die schlussfolgert, dass nur die krankesten Patienten einer Herztransplantation zugeführt werden sollten (Deng MC et al., 2000).

Jimenez et al. analysierten den Verlauf von 4255 Patienten, die zwischen dem Januar 1999 und dem Juni 2001 in USA auf der Wartestufe UNOS 2 (katecholaminfrei, zumeist zuhause wartend) gelistet waren (Jimenez J et al., 2005). Es wurden 48% der Patienten transplantiert, 11,5% von der Liste genommen, 11,4% verstarben auf der Warteliste und 29% waren weiterhin gelistet. Die Wartezeit von Patienten, die initial auf dem Status UNOS 2 gelistet waren betrug bis zur Transplantation im Median 544 Tage. Jedoch mussten 7,3% der Patienten in die Dringlichkeitsstufe UNOS 1A und 31,7% in die Dringlichkeitsstufe UNOS 1B aufgenommen werden. Zum Zeitpunkt 30 Monate nach der Transplantation betrug die Überlebensrate 81% bei im Status UNOS 1A, 77% bei im Status UNOS 1B und 83% bei im Status UNOS 2 transplantierten Patienten. Diese Differenzen waren nicht statistisch signifikant. Ebenso analysierten die Autoren, dass das 1-Jahresüberleben von Patienten, die im Status UNOS 2 transplantiert werden, nicht signifikant different ist von dem der Patienten, die weiterhin und bereits mehr als 136 Tage auf Status UNOS 2 warten. Wohl aber konnten sie zeigen, dass die Patienten, die vom Status 2 in den Status 1B oder 1A hochgelistet werden mussten, einen signifikanten Benefit von der Transplantation hatten. Auf der anderen Seite

veranschaulicht eine Höhereinstufung der Dringlichkeit auf Grund einer medizinischen Verschlechterung bei 39% der Patienten sowie ein Versterben in der Wartezeit von 11,4% und eine Abmeldung bei nicht mehr möglicher Transplantation von 11,5% der Patienten die sehr kritische medizinische Situation bei etwa 60% der auf initial auf UNOS 2 stabil gelisteten Patienten. Vor diesem Hintergrund erscheint ein, sich an der Erkrankungsschwere orientierendes Allokationsystem mit differenzierten Dringlichkeitsstufen, wie im ET-Bereich angewandt, medizinisch sinnvoll gerechtfertigt zu sein. Eine randomisierte, prospektive Studie der Effektivität einer ausschließlich konservativen Herzinsuffizienztherapie imponiert in Anbetracht einer Instabilität von ca. 60% der Patienten unter der konservativen Therapie in der Wartezeit ethisch nicht gerechtfertigt. Nur in einer Subgruppe von UNOS 2 Patienten erscheint unter völlig stabilen Kautelen eine fortgesetzte konservative Therapie gerechtfertigt.

Der gleichen Fragestellung ging auch Mokadam in einer Verlaufsanalyse von 4184 Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2001 und dem 31. Dezember 2003 in USA zur Herztransplantation auf UNOS Status 2 gelistet waren, nach (Mokadam NA et al., 2006). Lediglich 4,2% der Patienten konnten bei Verbesserung ihres medizinischen Zustandes von der Warteliste genommen werden. Fast ein Drittel der Patienten (30,2%) mussten auf UNOS Status 1A oder 1B hochgelistet werden, 2,0% waren nicht mehr transplantabel und 10,2% der Patienten verstarben auf der Warteliste nach im Mittel 152 Tagen Wartezeit. Die mediane Wartezeit bis zur Transplantation betrug bei den auf UNOS Status 2 gelisteten Patienten 406 Tage. Das nicht adjustierte 1-Jahresüberleben nach Herztransplantation beträgt für Patienten gelistet auf UNOS Status 2 88% gegenüber 81% bei Patienten gelistet auf UNOS Status 1A. Mokadam warnt davor, den Zustand von UNOS 2 Patienten als so stabil einzuschätzen, dass sie bei der Organallokation zurückgestellt werden können. Es ist in seinen Augen sogar unethisch bei auf UNOS Status 2 gelisteten Patienten den Spontanverlauf unter optimierter medikamentöser Therapie randomisiert gegenüber einem transplantierten Kollektiv zu untersuchen. Dies rechtfertigt die Forderung der eigenen Untersuchung, die Patienten in einem noch stabilen Zustand der erforderlichen Transplantation zuzuführen, wodurch sich zwangsläufig sehr viel bessere Ergebnisse erzielen lassen.

Bislang gab es keine Studie, die den Überlebensvorteil nach Herztransplantation im Vergleich zu einer optimierten konventionellen Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz prospektiv randomisiert untersucht hat. Dies erscheint vor dem Hintergrund einer vieler neuer Optionen

der konservativen Therapie einerseits und der bei Organknappheit immer liberaleren Akzeptanz marginaler Spenderherzen andererseits und hierdurch potentiell implizierter Reduktion der Überlebensraten dringend geboten.

Als prospektive Kohortenanalyse (COCPIT-Studie) wurde der Verlauf aller vom 1. Januar bis zum 31. Dezember 1997 in Deutschland zur isolierten Herztransplantation (keine Re-Transplantationen) gelisteten Patienten (n = 889) stratifiziert nach der Schwere der Herzinsuffizienz im Hinblick auf das Risiko zu versterben untersucht und dabei nachgewiesen, dass lediglich die Patienten mit dem höchsten Risiko am Herzversagen zu versterben von der Transplantation profitieren (Deng MC et al., 2000). Die Transplantation erbrachte keine Reduktion der Mortalität für die Gesamtgruppe sondern nur für die Hochrisikopatienten einen Überlebensvorteil. Dieses Risiko wurde kalkuliert anhand des im Juli 1997 publizierten Heart Failure Survival Score (HFSS) (Aaronson KD et al., 1997).

Hochrisiko-Patienten hatten im Vergleich zu Patienten mit mittleren resp. niedrigem Risiko die höchste Sterblichkeit (51% vs 32% vs 29%,  $p < 0.0001$ ), das höchste Risiko auf der Warteliste zu versterben (32% vs 20% vs 20%,  $p = 0,0003$ ) und eine höhere Wahrscheinlichkeit ein Spenderorgan zu erhalten (48% vs 45% vs 41%,  $p = 0,01$ ). In der Hochrisikogruppe starben 20% der Patienten innerhalb von 2 Monaten nach Listung und das Risiko stieg auf 32% nach 1 Jahr. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Herztransplantation bei diesen Hochrisikopatienten innerhalb weniger Wochen nach Listung.

Die Untersuchungszeit der COCPIT-Studie überlappt sich im Hinblick auf den zeitlichen Korridor mit dem letzten Jahr des Beobachtungsintervalls der Gruppe A der eigenen Analyse. Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass mit einer mittleren Gesamtwartezeit von 201 Tagen bei letztendlich auf HU erfolgter Transplantation der hochdringlichen Patienten der Gruppe B das derzeitige Allokationssystem diesen medizinischen Erfordernissen nicht gerecht wird, während in der Gruppe A die auf SUR transplantierten Hochrisikopatienten nach im Mittel 52,7 Tagen Gesamtwartezeit transplantiert werden konnten.

Die COCPIT-Studie zeigte weiterhin, dass in der untersuchten Kohorte nach 2 bzw. 12 Monaten erst 27% bzw. 48% der Hochrisikopatienten transplantiert worden sind, während es in der mittleren Risikogruppe 17% bzw. 44% und in der Niedrigrisikogruppe 11% bzw. 41%

der Patienten waren. Das 1-Jahresüberleben betrug 64% in der Hochrisikogruppe, 76% in der mittleren Risikogruppe, 75% in der Niedrigrisikogruppe entsprechend einem 1-Jahresüberleben von 71% in der Gesamtkohorte. In der eigenen Untersuchung betrug das 1-Jahresüberleben in der Gruppe B unter Anwendung der HU-Allokation 74,6% in der Gesamtgruppe sowie 75% für die auf HU transplantierten Patienten. Sowohl die Ergebnisse der COCIPT-Gruppe wie auch die eigenen Ergebnisse in der Gruppe B sind deutlich schlechter als die in der Gruppe A vor Umstellung der Allokationsregeln am eigenen Zentrum (1-Jahresüberleben 81,9%) wie auch international erzielten Überlebensraten ([www. isHLT.org](http://www.isHLT.org)).

Die ursprünglichen Ergebnisse von Stevenson für den UNOS-Bereich sowie die Ergebnisse der COCPIT-Studie mit einer deutschen Kohorte zeigen, dass mit Zunahme der möglichen Wartezeit auf ein Transplantat der Überlebensvorteil nach Herztransplantation gegenüber einer konservativen Therapie verschwindet und sie folgern daraus, dass das Kriterium Wartezeit gegenüber den Kriterien der medizinische Dringlichkeit in der Herzallokation neu gewichtet werden sollte (Stevenson LW et al., 1991, Deng MC et al., 2000).

Basierend auf den Ergebnissen der COCPIT-Studie (Deng MC et al., 2000) ist es Ziel der nach Vorgabe des Transplantationsgesetzes neu implementierten Allokationsrichtlinien, den Patienten mit dem höchsten Risiko am Herzversagen zu sterben die höchste Priorität auf der Warteliste zu geben. Dies führte zu einem rasch steigenden Anteil der Dringlichkeitspatienten und der Konsequenz, dass derzeit fast nur noch U oder HU Patienten einer Transplantation zugeführt werden. Auch Komoda weist darauf hin, dass durch die Schieflage der Allokation mit Herzvergabe an ausschließlich sehr kritische Patienten mit deutlich erhöhtem perioperativen Risiko ein neues Problem entstanden ist.

Um die Überladung der HU-Liste mit konsekutiv inakzeptabel langer Wartezeit auf ein Spenderherz zu regulieren, wurde am 1. September 2005 mit dem U-Status für alle bislang auf HU-gelisteten Patienten und der Einführung eines neuen HU-Status für höchstgefährdete Patienten ein neuer Allokationsmodus eingeführt. Doch es war nur eine Frage der Zeit bis rasch wieder der HU-Status überproportional angefragt wurde und wiederum fast alle Spenderherzen nur an HU-gelistete Patienten zugeteilt wurden (Komoda T et al., 2008).

Komoda et al. beschreiben in ihrem untersuchten Patientenkollektiv eine 3-Monatsletalität von 23% bei den Hochrisiko-Patienten, die von einer Transplantation einen klaren Überlebensvorteil gehabt hätten (Komoda T et al., 2008). Diese Tendenz berichtet auch Tixier in der Diskussion mit Komoda über die Entwicklung des 2004 auch in Frankreich eingeführten HU-Status (Komoda T et al., 2008).

Auf der anderen Seite führte die zunehmende Knappheit verfügbarer Organspender über die letzten Jahre zu einer Liberalisierung der Spenderkriterien (Alter, hämodynamischer Zustand, Koronarbefund) und durch die Akzeptanz auch marginaler Organspender (ECD = extended criteria donors) zu einer Ausweitung des Spenderpools (Deng MC et al., 2001). Es konnten zwar akzeptable Kurzzeitergebnisse erzielt werden, jedoch stieg die Inzidenz fokaler Koronarstenosen bei Akzeptanz älterer Spender (Potapov EV et al., 1999). Rayburn et al. konnten jedoch zeigen, dass lediglich einer erhöhten Zustimmung in der Bevölkerung und nicht der Akzeptanz kritischer Spender eine nachhaltige Erhöhung der verfügbaren Spenderorgane ohne Qualitätsverlust zugeschrieben werden kann (Rayburn BK et al., 1998). So wiesen auch Hauptman und Rodeheffer darauf hin, dass nur durch eine sichere Ausdehnung des Spender- wie auch des Empfängerpools gute Transplantationsergebnisse erzielt werden können (Hauptman PJ et al., 1995, Rodeheffer RJ et al., 1996). Diese sind zwar Ergebnisse nordamerikanischer Zentren mit Allokation der Spenderherzen entsprechend den UNOS-Richtlinien, jedoch sie inhaltlich durchaus auch auf die Transplantationssituation in Deutschland anzuwenden.

Differenzierte Allokationsalgorithmen können zwar nicht das Problem der Knappheit an geeigneten Spenderorganen lösen, sind aber die entscheidende Stellgröße, den Patienten mit dem größten Überlebensbenefit die Transplantation zum richtigen Zeitpunkt zu ermöglichen. Insofern kommt der Allokation eine zentrale Bedeutung in der Transplantation zu. Der Schwerpunkt ist hierbei weniger auf die numerische Wartezeit als anhand von Scores wie dem Heart Failure Survival Score (HFSS) (Aaronson KD et al., 1997) oder dem German Transplant Society Score (GTSS) (Smits JMA et al., 2003) auf dynamische Parameter des Krankheitsverlaufes und des Transplantationsbenefits (*benefit-driven allocation schemes*) (Smits JMA et al., 2003) zu legen. Dies entspricht auch den Vorgaben des Transplantationsgesetzes. Hierzu fehlen jedoch valide Daten und Richtlinien. Die eigenen

Daten zeigen jedoch erneut, dass eine derartig optimierte Allokation mit der momentanen HU-Regelung jedenfalls nicht möglich ist.

## ***5. Schlussfolgerungen***

Die rasch progredienten Neuentwicklungen der pharmakologischen, interventionellen wie auch konservativ-chirurgischen Therapieverfahren stellen bei unveränderter Indikation zur Herztransplantation die Organallokation immer wieder vor neue Herausforderungen. Hierbei zu berücksichtigen sind die Vorgaben des Transplantationsgesetzes im Hinblick auf die Führung einer bundeseinheitlichen Warteliste sowie die Bestimmungen nach §12,3 für die Vermittlung vermittlungspflichtiger Organe nach den Regeln, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen, insbesondere nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit für geeignete Patienten. Dies bedeutet a priori die Patienten zu selektionieren welche sowohl die höchste medizinische Dringlichkeit wie auch die besten Überlebenschancen, d.h. den größten komparativen Nutzen, durch eine Transplantation haben.

Für die Herztransplantation wurden hierfür von der Organkommission Herz Richtlinien erstellt die nach Akkreditierung durch die Ständige Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer eine Allokation in den Dringlichkeitsstufen T, U und HU vorsehen. Die Erfüllung der Vorgaben des Transplantationsgesetzes wurde anhand eines im dem 3-Jahresintervall vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2005 an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des UKSH / Campus Kiel herztransplantierten Patientenkollektives überprüft und diese Ergebnisse mit in einem identischen 3-Jahreszeitraum (01.01.1995 bis 31.12.1997) transplantierten Patienten vor Implementierung der neuen Allokationsrichtlinien verglichen.

Die Analyse zeigte, dass sich die mittlere Wartezeit von auf Stufe T zu Herztransplantation gelisteter Patienten im Vergleich der Zeiträume 1995 – 1997 zu 2003 – 2005 mehr als verdoppelt hat. Hieraus folgte trotz optimierter Herzinsuffizienztherapie ein zunehmender Anteil auf einer erhöhten Dringlichkeitsstufe gemeldeter Patienten, welcher im Vergleich der beiden Zeiträume von ursprünglich 8,3% auf 87,3% angestiegen ist. Ein solch hoher Anteil dringlichster Patienten steht im Gegensatz zu den Erfahrungen der früheren Jahre wie auch zu den Gegebenheiten der Herztransplantationsprogramme der übrigen Länder des ET-Verbundes (Benelux-Länder, Österreich, Slowenien, Kroatien) unter Anwendung gleicher Konzepte der Herzinsuffizienztherapie. Neben den enormen ökonomischen Kosten durch den sehr hohen Anteil unter intensivmedizinischer Überwachung stationär wartender Patienten kommt es bei limitiertem Spenderpool auch zu Verlängerung der Wartezeit auf der höchsten



Dringlichkeitsstufe auf z.T. mehrere Monate. Das Tool der dringlichen Allokation bei vital gefährdeten Patienten verliert hierdurch seine Wirkung und konterkariert die Situation. Wer eine solch lange Wartezeit ohne Implantation eines Kunstherzsystems – welches wiederum den Patienten von einer weiteren HU-Listung ausschließt - überlebt erfüllt eigentlich die Voraussetzungen für eine HU-Listung. Die lange Wartezeit auf eine Transplantation führt bei den wirklich vital gefährdeten Patienten zu einer progredienten Verschlechterung mit sukzessivem Endorganversagen. Im eigenen Patientenkollektiv sahen wir vor der Transplantation in den Jahren 2003 – 2005 im Vergleich zum den 1995 – 1997 transplantierten Patienten einen signifikant höheren Bedarf an inotroper Kreislaufunterstützung und an Dialysepflichtigkeit sowie einen deutlich höheren Anteil von Patienten mit der intraaortalen Ballonpumpe. Dies resultierte in einer erhöhten Morbidität postoperativ, insbesondere im Hinblick auf die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren nach dem 7. postoperativen Tag und deutlich reduzierten Überlebensraten nach Herztransplantation wie auch in der vorliegenden Analyse gezeigt werden konnte.

Die im Vergleich zu den Ergebnissen mit bevorzugter regionaler Allokation in den Jahren 1995 – 1997 transplantierten Patienten nunmehr 2003 – 2005 deutlich schlechteren Überlebensraten sind nicht akzeptabel und erfordern dringend Modifikationen des Allokationssystems. Hierbei ist besonderen Wert auf stringente medizinische Kriterien zu legen, die die Erkrankungsschwere abbilden, mit dem Risiko an der jeweiligen Grunderkrankung zu versterben korrelieren, zweifelsfrei zu erfassen und überprüfbar sind.

Das derzeitige HU-Verfahren selektioniert nicht die wirklich terminal Kranken und erlaubt somit auch nicht deren rechtzeitige Transplantation. Es erfüllt somit nach unserer Ansicht nicht die Bedingungen des Transplantationsgesetzes im Hinblick auf die geforderte Zuteilung der vermittlungspflichtigen Organe nach „Erfolgsaussicht und Dringlichkeit“. Bei allen Bemühungen die medizinische Situation durch ein modifiziertes Allokationsmodell abzubilden darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Verfügbarkeit einer ausreichenden Anzahl geeigneter Spender die Grundvoraussetzung für jegliche Allokation und Transplantation ist.

## **6. LITERATURVERZEICHNIS**

1. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TMC, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.
2. Acker MA. Dynamic cardiomyoplasty: at the crossroads. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 750-5.
3. Ascione R, Lim KH, Chamberlain M, Al-Ruzzeh S, Angelini GD. Early and late results of partial left ventriculectomy: single center experience and review of the literature. *J Cardiac Surgery* 2003; 18:190-6.
4. Badhwar V, Bolling SF. Mitral valve surgery in the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 14:133-6.
5. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41:1271-4.
6. Batista RJ, Santos JL, Takeshita N, Bocchino L, Lima PN, Cunha MA. Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. *J Card Surg.* 1996; 11:96-7.
7. Bolling SF, Pagani FD, Deep GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 381-6.
8. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2003; 289:730-40.

9. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, Pierson RN 3rd, Wilson JR. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:787-93.
10. Carrier M, White M, Pelletier G, Perrault LP, Pellerin M, Pelletier LC. Ten-year follow-up of critically ill patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2000; 19:439-43.
11. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90:1765-73.
12. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
13. Deng MC , DeMeester J, Scheld HH. Development of cardiac transplant policy in Germany. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 2000; 48:183-5.
14. 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. *BMJ* 2000; 321:540-5.
15. Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, Gronda E, Jansen PG, Vigano M, Wieselthaler GM, Reichart B, Vitali E, Pavie A, Mesana T, Loisanche DY, Wheeldon DR, Portner PM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation.* 2001; 103:231-7.
16. Deng MC, Smits JM, De Meester J, Hummel M, Schoendube F, Scheld HH. Heart transplantation indicated only in the most severely ill patient: perspectives from the German heart transplant experience. *Curr Opin Cardiol.* 2001; 16:97-104.

17. Deng MC, Smits JM, Young JB. Proposition: the benefit of cardiac transplantation in stable outpatients with heart failure should be tested in a randomized trial. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22:113-7.
18. Deutsches Ärzteblatt. Zahl der Woche: 17. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105: B534.
19. Elefteriades J, Edwards R. Coronary bypass in left heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 14:125-32.
20. Furnary AP, Chachques JC, Moreira LF, Grunkemeier GL, Swanson JS, Stolf N, Havdar S, Acar C, Starr A, Jatene AD, Carpentier AF. Long-term outcome, survival analysis, and risk stratification of dynamic cardiomyoplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1640-50.
21. Groetzner J, Kaczmarek I, Meiser B, Müller M, Daebritz S, Uberfuhr P, Reichart B. The new German allocation system for donated thoracic organs causes longer ischemia and increased costs. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 50:376-9.
22. Hauptman PJ, Kartashov AI, Couper GS, Mudge GH Jr, Aranki SF, Cohn LH, Adams DH. Changing patterns in donor and recipient risk: a 10-year evolution in one heart transplant center. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 654-8.
23. Hausmann H, Topp H, Siniawski H, Holz S, Hetzer R. Decision making in end-stage coronary artery disease: revascularisation or heart transplantation. *Ann Thor Surg* 1997; 64:1296-1302.
24. Hetzer R, Müller JH, Weng YG, Loebe M, Wallukat G. Midterm follow-up of patients who underwent removal of a left ventricular assist device after cardiac recovery from end-stage dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:843-53.
25. Hirt S.W., Nitschke P, Möller F, Rödiger W, Nägele H, Fricke L, Costard-Jäckle A, Füllbier A, Clausen C, Eckel L. Multizentrische Analyse der Effizienz eines

regionalen Allokationsverbundes in der Herztransplantation. *Transplantationsmedizin* 2000; 12:31-36.

26. Hoffmann F. Herztransplantation: Geschichte, Probleme und Ethik. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 11. Jg. 2003, Heft 1, S. 31-40.
27. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Z Kardiol* 2005; 94:488-509.
28. Hülsmann M, Stefenelli T, Berger R, Sturm B, Parkner A, Zuckermann A, Woloszczuk W, Pacher R. Response of right ventricular function to prostaglandin E1 infusion predicts outcome for severe chronic heart failure patients awaiting urgent transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19:939-45.
29. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112:154-235.

30. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Overall Lung and Adult Lung Transplantation Statistics, 2008 [www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry](http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry).
31. Jimenez J, Bennett Edwards L, Higgins R, Bauerlein J, Pham S, Mallon S. Should stable UNOS Status 2 patients be transplanted? *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24:178-83.
32. John R, Kamdar F, Liao K, Colvin-Adams M, Boyle A, Joyce L. Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86:1227-34.
33. Kamiya H, Koch A, Sack FU, Akhyari P, Remppis A, Dengler TJ, Karck M, Lichtenberg A. Who needs 'bridge' to transplantation in the presence of the Eurotransplant high-urgency heart transplantation program? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34:1129-33.
34. Kao W, McGee D, Liao Y, Heroux AL, Mullen GM, Johnson MR, Costanzo MR. Does heart transplantation confer additional benefit over medical therapy to patients who have waited > 6 months for heart transplantation? *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:1547-51.
35. Karck M, Rahmanian P, Haverich A. Ischemic preconditioning enhances donor heart preservation. *Transplantation*. 1996; 62:17-22.
36. Koch A, Tochtermann U, Remppis A, Dengler TJ, Schnabel PA, Hagl S, Sack FU. The Eurotransplant High-Urgency Heart Transplantation Program: an option for patients in acute heart failure? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 54:414-7.
37. Komoda T, Hetzer R, Lehmkuhl HB. Influence of new Eurotransplant heart allocation policy on outcome of heart transplant candidates in Germany. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27:1108-14.

38. Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of Organ Procurement and Transplantation Network/U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1282-90.
39. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002; 106:3068-72.
40. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthopic transplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11:18-20.
41. Makowka L, Zerbe TR, Chapman F, Qian S, Sun H, Murase N, Kormos R, Snyder J, Starzl TE: "Prolonged rat cardiac preservation with UW lactobionate solution." *Transpl Proc* 1989; 21: 1350-1352.
42. McCarthy PM, Starling RC, Young JB, Smedira NG, Goormastic M, Buda T. Left ventricular reduction surgery with mitral valve repair. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19:64-7.
43. MERIT-HF-Study-Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
44. Mokadam NA, Ewald GA, Damiano Jr RJ, Moazami N. Deterioration and mortality among patients with United Network for Organ Sharing status 2 heart disease: caution must be exercised in diverting organs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:925-6.
45. Morris PJ. Cyclosporin A. *Transplantation* 1981; 32:349-54.

46. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346:877-83.
47. Nägele H, Dapper F, Rödiger W. Stellenwert von Therapieintensivierung und regionaler Spenderherzallokation in der Versorgung terminal herzinsuffizienten Patienten. *Z Kardiol* 1998; 87: 676-82.
48. Organkommission Herz der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Richtlinien für die Warteliste zur Herz-, Herz-Lungen-, und Lungentransplantation (thorakale Organtransplantation). *Dtsch Arztebl* 2000; 97(7): A-396 / B-333 / C-310.
49. Oz MC, Konertz WF, Kleber FX, Mohr FW, Gummert JF, Ostermeyer J, Lass M, Roman, J, Acker MA, Smedira N. Global surgical experience with the Acorn cardiac support device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 983-91.
50. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334:1349-55.
51. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:1468-75.
52. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344:1651-8.



53. Petzold T, Feindt PR, Kalweit G, Deng MC, Schmid C, Fritz M, Preusse C, Schönfelder B, Kuhn-Regnier F, Schöndube F, Gams E. Effects of modification of the allocation system on ischemia, duration, and cost of heart transplantation . *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1999; 47: 153-6.
54. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
55. Potapov EV, Loebe M, Hübler M, Musci M, Hummel M, Weng Y, Hetzer R. Medium-term results of heart transplantation using donors over 63 years of age. *Transplantation* 1999; 68: 1834-48.
56. Rayburn BK, Burton TM, Wannenburg T, Pennington DG, Oaks TE. Are efforts at expanding the donor pool misdirected? *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 998-1003.
57. Redfield MM. Heart failure--an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med.* 2002; 347:1397-402.
58. Reemtsma K, Berland G, Merrill J, Arons R, Evans C, Drusin R, Smith CR, Rose EA. Evaluation of surgical procedures. Changing patterns of patient selection and costs in heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104:1308-11.
59. Rodeheffer RJ, Naftel DC, Stevenson LW, Porter CB, Young JB, Miller LW, Kenzora JL, Haas GJ, Kirklin JK, Bourge RC. Secular trends in cardiac transplant recipient and donor management in the United States, 1990 to 1994. A multi-institutional study. *Cardiac Transplant Research Database Group. Circulation.* 1996; 94:2883-9.

60. Saayedra WF, Tunin RS, Paolucci N, Mishima T, Suzuki G, Emala CW, Chaudhry PA, Anagnostopoulos P, Gupta RC, Sabbah HN, Kass DA. Reverse remodelling and enhanced adrenergic reserve from passive external support in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2069-76.
61. Saitoh Y, Gu K, Kin S, Yamauchi M, Sasaki T, Nosaka S, Hashimoto M, Nakayama K, Tamura K. Ischemic preconditioning improves cardiac functional recovery following preservation with University of Wisconsin solution. *Transplantation*. 1995; 60:1079-83.
62. Sartipy U, Albåge A, Lindblom D. The Dor procedure for left ventricular reconstruction. Ten-year clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27:1005-10.
63. Sebening F, Klinner W, Meisner H, Schmidt-Habelmann P, Struck E, Spelsberg F. Report on the transplantation of a human heart. *Dtsch Med Wochenschr* 1969; 94:883-9.
64. Schmid C, Deng MC, Gradaus R, Kley S, Breithardt G, Scheld HH. Impact of local donor and regionalization on a German transplantation center. UNI NRW. Universities of North Rhine Westfalia. *Transpl Int*. 1999;12:141-4.
65. Smits JM, De Meester J, Deng MC, Scheld HH, Hummel M, Schoendube F, Haverich A, Vanhaecke J, van Houwelingen HC; COCPIT Study Group; Eurotransplant heart transplant programs. Mortality rates after heart transplantation: how to compare center-specific outcome data? *Transplantation*. 2003; 75:90-6.
66. Smits JM, Deng MC, Hummel M, De Meester J, Schoendube F, Scheld HH, Persijn GG, Laufer G, Van Houwelingen HC; Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. A prognostic model for predicting waiting-list mortality for a total national cohort of adult heart-transplant candidates. *Transplantation*. 2003; 76:1185-9.

67. Smits JM, Vanhaecke J, Haverich A, de Vries E, Roels L, Persijn G, Laufer G. Waiting for a thoracic transplant in Eurotransplant. *Transpl Int*. 2006; 19:54-66.
68. Stevenson LW, Hamilton MA, Tillisch IH, Moriguchi JD, Kobashigawa JA, Creaser JA, Drinkwater D, Laks H. Decreasing survival benefit from cardiac transplantation for outpatients as the waiting list lengthens. *J Am Coll cardiol* 1991; 18: 919-25.
69. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26:1115-40.
70. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
71. Swedberg K, Kjekshus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol*. 1988; 62:60A-66A.
72. Thomson JS, Thacker LR2nd, Takemoto S. The influence of conventional and cross-reactive group HLA matching on cardiac transplant outcome: an analysis from the United Network of Organ Sharing Scientific Registry. *Transplantation* 2000; 69: 2178-86.
73. Tjan TD, Kondruweit M, Scheld HH, Roeder N, Borggreffe M, Schmidt C, Schober O, Deng MC. The bad ventricle-revascularisation versus transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 1-6.

74. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M; European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28:2256-95.
75. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993; 342:1441-6.
76. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1975; 37:1022-36.
77. Williams JA, Weiss ES, Patel ND, Nwakanma LU, Reeb BE, Conte JV. Surgical ventricular restoration versus cardiac transplantation: a comparison of cost, outcomes, and survival.. *J Card Fail* 2008 ; 14:547-54.
78. Winkel E, Piccione W. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction: candidate selection and perioperative care. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:19-24.
79. Young JB, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Clemson BS, Porter CB, Rodeheffer RJ, Kenzora JL, the Cardiac Transplant Research Database Group. Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 353-65.

## **7. ANHANG**

### **7.1. Danksagungen**

Ausdrücklich möchte ich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. S. W. Hirt für die Überlassung des Themas, die Betreuung und Zusammenarbeit während der gesamten Zeit und die große Unterstützung und Hilfe in allen Fragen bedanken.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. J. Cremer, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein / Campus Kiel für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können, bedanken.

Ein besonders herzlicher Dank geht an Herrn Dr. Dipl.-Phys. Markus Ernst und Herrn Dr. med. C. Diez für die Beratung bezüglich der Datenerfassung und der Erstellung der Statistik.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie für ihre liebevolle Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei den zahlreichen Personen, die auf unterschiedliche Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, wie Herrn Prof. Dr. med. C. Schmid, Herrn Dr. T. Pühler, Frau Dr. M. v. Tschirschnitz und dem Assistenzpersonal der Transplantationsambulanz des UKSH / Campus Kiel.

## 7.2. Abkürzungsverzeichnis :

|       |  |
|-------|--|
| BVAD  | biventrikuläres Unterstützungssystem   |
| CI    | Cardiac-Index  |
| CRT   | kardiale Resynchronisationstherapie  |
| CTx   | Herztransplantation  |
| DCM   | dilatative Kardiomyopathie   |
| ECD   | extended criteria of donors  |
| ET    | Eurotransplant Foundation  |
| GTSS  | German Transplant Society Score  |
| HFSS  | Heart Failure Survival Score   |
| HIT   | Heparin-induzierte Thrombozytopenie  |
| HU    | höchste Dringlichkeit (high urgency)   |
| IABP  | intraaortale Ballonpumpe   |
| ICD   | implantierbarer Kardioverter/ Defibrillator  |
| ICM   | ischämische Kardiomyopathie  |
| KO    | Körperoberfläche   |
| LVAD  | linksventrikuläres Unterstützungssystem  |
| LV-EF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion  |
| n.s.  | nicht signifikant  |
| NT    | zur Zeit nicht transplantierbar (not transplantable)                                     |
| NYHA  | New York Heart Association   |
| PAPm  | mittlerer Pulmonalarteriendruck  |
| PCWP  | pulmonalkapillärer Verschlussdruck   |
| PRA   | panel reactive antibodies  |
| PVR   | pulmonalvaskulärer Widerstand  |
| SUR   | special urgency request  |
| SVR   | chirurgische Ventrikelrekonstruktion   |
| T     | transplantierbar (transplantable)  |
| TAH   | Kunsteherz (total artificial heart)  |
| TPG   | Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen<br>(Transplantationsgesetz) |
| TVN   | Transplantationsverbund Nord   |

|           |  |
|-----------|--|
| U         | dringlich (urgent)                       |
| UNI-NRW   | Universitätsverbund Nordrhein- Westfalen |
| UNOS      | United Network for Organ Sharing         |
| UW-Lösung | University of Wisconsin-Lösung           |

### 7.3. Curriculum Vitae

#### Persönliche Daten

**Name:** Assad Haneya  
**Geburtsdatum:** 08.08.1978  
**Geburtsdatum:** Gaza/Palästina  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch / palästinensisch

#### Schulbildung

1984-1993 Nasser Grund- und Hauptschule in Gaza  
 1993-1996 Al-Karmel Gymnasium in Gaza  
 1996 Abitur

#### Studium

1998-2001 Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität in Gießen  
 08/2001 Physikum  
 2001-2005 Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel  
 03/2003 1. Staatsexamen  
 04/2004 2. Staatsexamen  
 2004-2005 Praktisches Jahr  
 10/2005 3. Staatsexamen

#### Berufliche Tätigkeit

11/2005-08/2007 Assistenzarzt, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein / Campus Kiel,  
 seit 09/2007 Assistenzarzt, Klinik für Herz- Thorax und herznahe Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Regensburg