

**Diplomarbeit**

**Entwicklung der mechanischen  
Kreislaufunterstützung im Bereich der  
linksventrikulären Assist Devices**  
Historie und Ausblick

eingereicht von

**Nina Brandstetter**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**  
**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Herzchirurgie**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Ameli Elisabeth Yates  
Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Andrae Wasler

Linz, 25.07.2019

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Linz, am 25. Juli 2019*

*Nina Brandstetter eh.*

*„If you steal from one author it's plagiarism.*

*If you steal from many it's research.“*

Wilson Mizner

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle zuerst bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium überhaupt ermöglicht und mich immer in meinem Vorhaben unterstützt haben. Ebenfalls ein großer Dank gilt meinem Freund, der mir während der Erstellung dieser Diplomarbeit viel Geduld und Verständnis entgegengebracht hat. Ebenso danke ich meinen Freunden für die schöne Zeit. Ohne euch wäre das Studium nicht dasselbe gewesen!

Außerdem möchte ich mich bei meiner Betreuerin, Frau Prof.<sup>in</sup> Yates, sowie meinem Zweitbetreuer, Herrn Prof. Wasler, für die unkomplizierte Übernahme meiner Betreuung kurz vor Fertigstellung dieser Arbeit herzlich bedanken. Sie ermöglichten letztendlich einen reibungslosen Ablauf.

Aber auch meiner ehemaligen Zweitbetreuerin, Frau Dr.<sup>in</sup> Hergesell, danke ich für ihre Unterstützung, vor allem in der Anfangsphase.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	III
Inhaltsverzeichnis .....	IV
Abkürzungen und Glossar .....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	VII
Tabellenverzeichnis .....	VIII
Zusammenfassung .....	IX
Abstract .....	XI
1 Einleitung .....	12
2 Material und Methoden .....	14
3 Herzinsuffizienz .....	15
3.1 Definition .....	15
3.2 Epidemiologie .....	15
3.3 Einteilung .....	16
3.4 Ätiologie .....	17
3.5 Pathophysiologie .....	17
3.6 Symptome .....	18
3.7 Therapie .....	20
3.8 Terminale Herzinsuffizienz .....	22
4 Linkshentrikuläre Assist Devices .....	24
4.1 Ziele der Implantation – Intentions to treat .....	25
4.1.1 Bridge to Recovery – BTR .....	25
4.1.2 Bridge to Transplantation – BTT .....	25
4.1.3 Destination Therapy - DT .....	26
4.2 Historische Übersicht .....	27
4.3 Pumpen der ersten Generation .....	29
4.3.1 Novacor LVAD .....	30
4.3.2 HeartMate I .....	31
4.3.3 Berlin Heart Excor .....	33
4.3.4 Weitere VADs der ersten Generation .....	35
4.4 Pumpen der zweiten Generation .....	35

4.4.1	HeartMate II .....	36
4.4.2	Berlin Heart Incor.....	37
4.4.3	Jarvik 2000 .....	38
4.4.4	DeBakey LVAD / HeartAssist 5 / aVAD .....	39
4.4.5	Weitere VADs der zweiten Generation .....	41
4.5	Pumpen der dritten Generation.....	41
4.5.1	DuraHeart .....	42
4.5.2	HVAD – HeartWare Ventricular Assist Device .....	43
4.5.3	HeartMate 3 .....	45
4.5.4	EVAHEART LVAS .....	46
4.5.5	Weitere VADs der dritten Generation .....	48
4.6	Pumpen in Entwicklung.....	49
4.7	INTERMACS.....	50
4.8	Risiken und Komplikationen der LVAD-Therapie.....	54
4.8.1	Blutungen.....	54
4.8.2	Infektionen .....	55
4.8.3	Thrombogenität.....	55
4.8.4	Rechtsherzversagen .....	57
4.8.5	Hämolyse.....	57
4.8.6	Technische Probleme .....	58
4.9	Ausblick .....	59
5	Diskussion .....	61
5.1	Implantationszeitpunkt .....	61
5.2	Pulsatiler Fluss versus kontinuierlicher Fluss.....	63
5.3	Zweite versus dritte Generation .....	64
6	Konklusion.....	66
7	Literaturverzeichnis .....	67

## Abkürzungen und Glossar

ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
ARNI	Angiotensin receptor neprilysin inhibitors
BiVAD	Biventricular Assist Device
BTR	Bridge to Recovery
BTT	Bridge to Transplantation
bzw.	beziehungsweise
CF	Continuous Flow
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRT	cardiac resynchronization therapy
DT	Destination Therapy
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD	implantable cardioverter-defibrillator
INR	International Normalized Ratio
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LVAD/LVAS	Left Ventricular Assist Device/System
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mechanical Circulatory Support
NT-proBNP	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RVAD	Right Ventricular Assist Device
TAH	Total Artificial Heart
TETS	Transcutaneous Energy Transfer System
TORVAD	Toroid Ventricular Assist Device
Vgl.	Vergleiche!
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Schematische Darstellung eines LVAD mit pulsatilem Fluss.....	33
<b>Abbildung 2</b>	Schematische Darstellung eines LVAD mit kontinuierlichem, axialem Fluss .....	36
<b>Abbildung 3</b>	Schematische Darstellung einer magnetisch gelagerten Zentrifugalpumpe.....	42
<b>Abbildung 4</b>	Schematische Darstellung eines TORVAD .....	49

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Funktionelle NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz .....	19
<b>Tabelle 2</b> ACCF/AHA-Stadien der Herzinsuffizienz.....	20
<b>Tabelle 3</b> Relevante LVADs der dritten Generation im Vergleich .....	48
<b>Tabelle 4</b> INTERMACS-Profile .....	53

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die chronische Herzinsuffizienz stellt aufgrund ihrer hohen Morbidität und Mortalität ein großes Problem für die Gesundheitssysteme weltweit dar. Durch die demographische Entwicklung mit einer zunehmenden Alterung der Bevölkerung und durch verbesserte Therapiemöglichkeiten erreichen immer mehr Betroffene das Endstadium der Erkrankung, die terminale Herzinsuffizienz. In dieser fortgeschrittenen Phase, in der konventionelle Therapieformen nicht mehr ausreichen, ist eine Herztransplantation oder der Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung notwendig. Diese Diplomarbeit soll die Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung, vor allem im Bereich der linksventrikulären Assist Devices (LVAD) beleuchten und einen Überblick über die verschiedenen Systeme und ihre Eigenschaften geben.

**Methodik:** Diese Arbeit wurde im Rahmen einer ausführlichen Literaturrecherche erstellt. Als Quellen wurden vorwiegend E-Books und Journal-Papers aus elektronischen Datenbanken wie PubMed und Google Scholar herangezogen.

**Ergebnisse:** Aufgrund der geringen Verfügbarkeit an Spenderorganen für die Herztransplantation entwickelte sich als Alternative die mechanische Kreislaufunterstützung. Das erste Ventrikuläre Assist Device (VAD) wurde bereits vor der Durchführung der ersten Herztransplantation in den 1960er-Jahren eingesetzt. Ursprünglich nur zur kurzfristigen Überbrückung gedacht, wurden die Unterstützungssysteme konsequent weiterentwickelt. Das Ergebnis dieser Arbeit waren die Geräte der ersten Generation mit pulsatilem Blutfluss. In den 1990er-Jahren kam es zur Entwicklung von kleineren VADs mit kontinuierlichem Fluss und zum Anstieg der Implantationszahlen. Anhand der REMATCH-Studie konnte 2001 die Überlegenheit der VAD-Therapie in der Langzeitanwendung im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei terminaler Herzinsuffizienz belegt werden. Seitdem kam es zur Entwicklung immer besser werdender Unterstützungssysteme. Mit der heute verwendeten dritten Gerätegeneration können inzwischen ähnlich gute Einjahresüberlebensraten wie mit der Herztransplantation erzielt werden.

**Diskussion und Konklusion:** Im Vergleich der Systeme überwiegen klar die Vorteile der kontinuierlichen Flusspumpen bzw. der Geräte der dritten Generation. Diese weisen ein besseres Überleben bei gleichzeitig geringeren Komplikationsraten auf. Trotz dieser positiven Ergebnisse ist die Anzahl an unerwünschten Ereignissen nach wie vor hoch und eine weitere Entwicklung muss erfolgen, um die Etablierung der LVAD-Therapie als Alternative zur Herztransplantation zu fördern.

## **Abstract**

**Background:** Chronic heart failure is a global public health burden due to its high morbidity and mortality. The number of patients reaching end-stage heart failure increases with an ageing population and because of improved therapeutic options. Conventional treatment is insufficient for this advanced state of the disease, heart transplantation or use of mechanical circulatory support is required.

This thesis aims to describe the development of mechanical circulatory support, in particular of left ventricular assist devices (LVAD) and to give a review of the various devices and their features.

**Methods:** This thesis is based on a systemic literature research. The main sources have been e-books and journal papers from electronic databases like PubMed and Google Scholar.

**Results:** As a result of the limited availability of donor organs for heart transplantation mechanical circulatory support has evolved as an alternative. The first implantation of a ventricular assist device (VAD) in the 1960s predates the first heart transplantation. Initially used as bridging only ventricular assist devices have been developed further consistently, resulting in the first generation of devices with pulsatile blood flow. In the 1990s the development of smaller VADs with continuous flow led to increasing numbers of implantation. In the REMATCH study of 2001, the superiority of VAD-therapy in comparison to medical treatment of end-stage heart failure was demonstrated. Since then the assist devices improved even further resulting in the third generation of devices used today. With the aid of these devices 1-year survival rates similar to those after heart transplantation can be achieved.

**Discussion and Conclusion:** When comparing the different systems, the continuous-flow devices and the third-generation devices have proven to be the most beneficial in the therapy of end-stage heart failure. They show higher survival rates but at the same time lower rates of complications. Despite their better outcome the incidence of adverse events is still prohibitively high. Further developments are necessary to establish LVAD therapy as an alternative to heart transplantation.

# 1 Einleitung

Mit einer Prävalenz von etwa 2 % in den Industriestaaten und mehr als 37 Millionen Betroffenen weltweit stellt die Herzinsuffizienz als die am stärksten zunehmende kardiovaskuläre Erkrankung ein großes Problem für die Gesundheitsversorgung dar. (1) Durch das ansteigende Alter der Bevölkerung und die verlängerte Lebenserwartung mit Herzinsuffizienz aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten wird die Prävalenz der Erkrankung weiter stark zunehmen. Dies ist bei einer hohen Mortalität sowie Morbidität mit einem Anstieg der Hospitalisierungsraten und somit auch mit steigenden Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. (2)

Bis zu 10 %, in Europa zwischen 100.000 und 250.000, der an Herzinsuffizienz erkrankten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit, der sogenannten terminalen Herzinsuffizienz. Für diese Patientinnen und Patienten beträgt die Einjahresmortalität je nach Studien bis zu 75 %. Eine konventionelle medikamentöse Therapie ist in diesen Fällen nicht mehr ausreichend. Die Therapie der Wahl der terminalen Herzinsuffizienz stellt die Herztransplantation dar. Diese ist jedoch aufgrund der geringen Anzahl an verfügbaren Spenderorganen, in Europa etwa 900 Herzen pro Jahr, keine massentaugliche Therapie. (3) Vor dem Hintergrund der stark begrenzten Verfügbarkeit an Spenderherzen in Verbindung mit der zunehmenden Anzahl an Patientinnen und Patienten, die ein fortgeschrittenes Stadium der Herzinsuffizienz erreichen, ist als alternative Behandlungsform die mechanische Kreislaufunterstützung entstanden. (4) Die Unterstützungssysteme wurden von der ersten Generation mit pulsatilem Fluss über kontinuierliche Flusspumpen bis zur heute vorrangig verwendeten dritten Gerätegeneration ständig weiterentwickelt und verbessert, wodurch ihnen heute, auch aufgrund der steigenden Patientenzahlen und Knappheit an Spenderorganen, eine immer größer werdende Bedeutung als Alternative zur Herztransplantation zugeschrieben wird. (3)

Diese Diplomarbeit soll anhand einer ausführlichen Literaturrecherche die Frage nach der Geschichte und Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung im Bereich der linksventrikulären Assist Devices (LVADs) detailliert beantworten.

Es sollen die unterschiedlichen Geräte der verschiedenen Generationen mit ihren Zielen, Stärken und Schwächen vorgestellt sowie ein aktueller Überblick über die heute verfügbaren und vorrangig verwendeten LVADs geschaffen werden. Da sich das breite Gebiet der mechanischen Kreislaufunterstützung vor allem in den letzten Jahren stark weiterentwickelt hat, soll auch ein Blick in die Zukunft geworfen werden.

## **2 Material und Methoden**

Für die Erstellung dieser Diplomarbeit wurde eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt. Diese erfolgte vornehmlich in elektronischen Datenbanken. Dabei wurde folgendermaßen vorgegangen: Es wurde unter Zuhilfenahme von PubMed sowie Google Scholar nach thematisch entsprechender Literatur gesucht. Als Suchbegriffe wurden „mechanical circulatory support“, „ventricular assist device“, „LVAD“, „heart failure“, „INTERMACS“ sowie die Handelsnamen der einzelnen linksventrikulären Assist Devices verwendet. Wurden der Titel des Papers sowie der Inhalt des Abstracts als relevant empfunden, bestand der nächste Schritt im Lesen des gesamten Artikels bzw. des Kapitels.

Schlagworte aus diesen Werken wurden dann ebenfalls in die Recherche integriert. Zudem wurden die Literaturverzeichnisse bezüglich weiterer geeigneter Quellen analysiert und relevante Ergebnisse verarbeitet. Für zusätzliche Informationen über Herstellerangaben zu den verschiedenen Systemen und den aktuellen Stand von laufenden Studien wurden außerdem Websites im Internet herangezogen.

## **3 Herzinsuffizienz**

### **3.1 Definition**

Eine einheitliche Definition der Herzinsuffizienz ist aufgrund der ausgeprägten Variabilität der Symptome sowie der zahlreichen Ätiologien schwierig. (5) In den ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association) Guidelines wird die Herzinsuffizienz als komplexes klinisches Syndrom definiert, welches durch eine strukturelle und/oder funktionelle kardiale Beeinträchtigung entsteht, die zu einer verminderten Auswurfleistung und/oder einem erhöhten intrakardialen Druck führt. (6) Bei der Herzinsuffizienz kommt es durch die Beeinträchtigung der Pumpleistung des Herzens zu einer insuffizienten Zirkulation und Minderperfusion der Organe. (7)

### **3.2 Epidemiologie**

Die Herzinsuffizienz stellt eine zunehmende globale Epidemie mit geschätzt mehr als 37 Millionen Erkrankten weltweit dar. (1) In den Industrieländern geht man von einer Prävalenz zwischen 1 und 2 % der erwachsenen Bevölkerung aus. (8) In den USA leiden derzeit etwa 5,7 Millionen Menschen (ca. 2 %) an chronischer Herzinsuffizienz. (9) Dieser Wert soll Schätzungen zufolge bis 2030 auf über acht Millionen und somit fast 3 % der Bevölkerung (unabhängig vom Alter) ansteigen. (10)

Die Herzinsuffizienz stellt vornehmlich eine Erkrankung des Alters dar. Mehr als die Hälfte aller Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz betreffen Menschen im Alter von über 75 Jahren. (1) Die Prävalenz der Herzinsuffizienz verdoppelt sich mit jeder Lebensdekade. Während sie für unter 40-Jährige weniger als 1 % beträgt, beläuft sich der Anteil an Erkrankten in der Altersgruppe über 80 auf mehr als 10%. (9) Das Lebenszeitrisiko zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, liegt für Frauen sowie für Männer bei etwa 20 %. (11) Auch in Schwellenländern zeigt sich eine ausgeprägte epidemiologische Verschiebung weg von durch Mangelernährung bedingten Erkrankungen und Infektionen hin zu degenerativen chronischen Erkrankungen der älteren Bevölkerung. (1)

Die weltweit beobachtete zunehmende Prävalenz der Herzinsuffizienz geht allerdings nicht zwangsläufig mit einer steigenden Inzidenz einher. Diese ist nämlich mehreren Studien zufolge stabil oder sogar rückläufig, besonders in der weiblichen Bevölkerung. Das zunehmende Alter der Bevölkerung in Verbindung mit der gesteigerten Lebenserwartung durch die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz ist eine Erklärung für den Anstieg der Prävalenz bei gleichzeitig abnehmender Inzidenz durch verbesserte Prävention. (2)

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz an der Gesamtpopulation der an Herzinsuffizienz Erkrankten beträgt etwa 1 bis 10%. Die Prävalenz der terminalen Herzinsuffizienz wird durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten und die dadurch gesteigerte Lebenserwartung weiter ansteigen, da so die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die das Endstadium der Erkrankung erreichen, zunimmt. (12)

Die Mortalität der Herzinsuffizienz als solche zu bestimmen ist eine Herausforderung, da die Herzinsuffizienz bei Todesdokumentationen meist als Stadium einer zugrundeliegenden Erkrankung und nicht als Todesursache gewertet wird. (1) In einer an zwölf europäischen Zentren durchgeführten Pilotstudie der European Society of Cardiology (ESC) wurde das Outcome von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz nach einem Jahr untersucht. Dabei betrug die Mortalität der akuten Herzinsuffizienz 17,4 %, die der chronisch stabilen Form 7,2 %. Die Hospitalisierungsraten beliefen sich auf 43,9 % für die akute und 31,9% für die chronische Herzinsuffizienz. (13) Trotz der nach wie vor hohen Mortalität haben sich die Überlebensraten in den letzten Jahren verbessert. In England wurde zwischen 1981 und 2010 ein Rückgang der mit Herzinsuffizienz assoziierten Todesfälle von 130 auf 51 pro 100.000 Menschen beobachtet. Auch nationale Schätzungen in Schweden berichteten 2010 von einer gesteigerten 5-Jahres-Überlebensrate von 48 %. (1)

### **3.3 Einteilung**

Aufgrund der Vielschichtigkeit der Herzinsuffizienz gibt es zahlreiche Versuche, dieses Syndrom einzuteilen und zu klassifizieren. Einerseits kann eine Einteilung nach dem Herzzeitvolumen (HZV) in low-output-failure mit vermindertem HZV und high-output-failure mit mangelhafter Sauerstoffversorgung bei erhöhtem HZV

erfolgen. Außerdem wird je nach betroffenem Ventrikel eine Links- von einer Rechtsherzinsuffizienz unterschieden. Nach dem zeitlichen Verlauf lässt sich die Herzinsuffizienz in eine akute und eine chronische Form einteilen.

Zudem wird je nach eingeschränkter Pumpphase des Herzens eine systolische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF) von einer diastolischen Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) unterschieden. (14) Die für diese Arbeit relevanteste Form ist die chronische Linksherzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

### **3.4 Ätiologie**

Eine Herzinsuffizienz kann akut auftreten, unter anderem ausgelöst durch einen Myokardinfarkt, Rhythmusstörungen, eine akute Myokarditis, eine hypertensive Krise sowie durch die akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz. (15)

Die chronische Herzinsuffizienz entwickelt sich im Verlauf von Monaten bzw. Jahren und kann durch zahlreiche Faktoren ausgelöst werden. Mehr als zwei Drittel aller Fälle können jedoch auf vier zugrundeliegende Ursachen zurückgeführt werden. Ischämische Herzerkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit (KHK) inklusive ihrer Folgen wie dem Myokardinfarkt, sind neben der chronischen Drucküberlastung des linken Ventrikels die wichtigste Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Aber auch die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), rheumatische Herzerkrankungen und Herzklappenerkrankungen sowie Genmutationen bzw. hereditäre Störungen können zur Entstehung einer Herzinsuffizienz führen. (1)

### **3.5 Pathophysiologie**

Pathophysiologisch kommt es aufgrund der verminderten Leistungsfähigkeit des Herzens zur Minderperfusion der Organe und aufgrund dessen zum Versuch des Körpers, die Herzinsuffizienz zu kompensieren. Es werden das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert.

Außerdem erfolgt die Ausschüttung verschiedener Hormone wie Vasopressin und Endothelin. Diese neurohumoralen Veränderungen wirken sich durch die Steigerung der Herzfrequenz sowie der Kontraktionskraft zunächst positiv aus, da dadurch die Organperfusion aufrechterhalten wird. Allerdings haben sie auch funktionelle Auswirkungen auf das Herz mit Erhöhung der Nachlast durch die Vasokonstriktion sowie mit der Steigerung der Vorlast durch Wasser- und Natriumretention. Dies wiederum führt mit der Zeit zur Verschlechterung der myokardialen Dysfunktion. (15) Die anfangs positiv wirkenden neuroendokrinen Kompensationsmechanismen führen im weiteren Verlauf also zu einer Verschlechterung des hämodynamischen Zustandes, welchen der Körper wiederum durch kompensatorische Maßnahmen zu verbessern versucht. So entsteht ein Circulus vitiosus. (14)

Durch die neurohumoralen sowie mechanischen Stimuli kommt es außerdem zum Umbau des Myokards, dem sogenannten Remodeling. Typischerweise findet zunächst eine Hypertrophie des Myokards statt, womit das Herz versucht, die nachlassende Kontraktionsfähigkeit zu kompensieren. (15) Bei zu starker kompensatorischer Hypertrophie ab einem Herzgewicht von etwa 500 g kann der Herzmuskel aufgrund einer relativen Koronarinsuffizienz nicht mehr ausreichend versorgt werden, was zu einer verminderten Leistungsfähigkeit des Herzens sowie zur ventrikulären Dilatation führt. Je nach dem primär betroffenen Ventrikel spricht man von einer Links- bzw. Rechtsherzinsuffizienz. (14)

### **3.6 Symptome**

Die Hauptsymptome der Herzinsuffizienz sind Dyspnoe und Abgeschlagenheit sowie Flüssigkeitsretention, wobei die individuelle Ausprägung sehr unterschiedlich sein kann. (6) Je nach betroffener Seite kommt es zu verschiedenen Symptomen. Bei der Linksherzinsuffizienz mit Vorwärtsversagen verursacht der verminderte Auswurf des Herzens einen erniedrigten Druck sowie eine insuffiziente Organperfusion mit akuten Folgen wie Schwäche, prärenalem Nierenversagen, peripherer Zyanose sowie zerebralen Funktionsstörungen. Ein Rückwärtsversagen bei Linksherzinsuffizienz führt zum Lungenödem mit fortschreitender Dyspnoe. Bei der Rechtsherzinsuffizienz kommt es zum Flüssigkeitsrückstau in den großen Kreislauf mit Stauung der Halsvenen,

Ausbildung einer Stauungsleber, peripheren bzw. in schweren Fällen auch stammbetonten Ödemen, Aszites sowie Pleuraergüssen. Eine Rechtsherzinsuffizienz tritt meist zusätzlich im Verlauf einer Linksherzinsuffizienz auf, ausgelöst durch das linksventrikuläre Rückwärtsversagen mit Rückstau des Blutes in das rechte Herz. Eine isolierte Rechtsherzinsuffizienz ist eher selten. (14, 15)

Anhand der NYHA (New York Heart Association) – Klassifikation lässt sich der Schweregrad der subjektiven Leistungseinschränkung bedingt durch die Herzinsuffizienz in vier Stadien einteilen. (15)

NYHA Klasse I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA Klasse II	Patientinnen und Patienten mit Herzerkrankungen und leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA Klasse III	Patientinnen und Patienten mit Herzerkrankungen und höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA Klasse IV	Patientinnen und Patienten mit Herzerkrankung. Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

**Tabelle 1** Funktionelle NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz  
 NYHA – New York Heart Association [übernommen aus (15)]

Als Erweiterung zur NYHA-Klassifikation beschreiben die ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association)-Stadien der Herzinsuffizienz die Entstehung und Progression der Erkrankung.

Diese binden zudem die objektive Diagnostik in die Einteilung ein, da sich das subjektive Empfinden der Patientinnen und Patienten oft stark von den objektiven Messwerten unterscheidet. Außerdem soll diese Einteilung die Bedeutung der Prävention bei Risikopatientinnen und -patienten hervorheben. (6, 15)

Stadium A	Hohes Risiko (z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus) für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, aber keine strukturelle Herzerkrankung oder Symptome der Herzinsuffizienz.
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, aber keine Symptome der Herzinsuffizienz.
Stadium C	Strukturelle Herzerkrankung mit Symptomen der Herzinsuffizienz derzeit oder in der Vergangenheit, entspricht NYHA Klasse I-III.
Stadium D	Therapieresistente, terminale Herzinsuffizienz, mit Symptomen in Ruhe trotz maximaler medikamentöser sowie chirurgischer Therapie, Bedarf spezieller Interventionen (Herztransplantation, MCS), entspricht NYHA Klasse IV.

**Tabelle 2** ACCF/AHA-Stadien der Herzinsuffizienz

ACCF – American College of Cardiology Foundation; AHA – American Heart Association; NYHA – New York Heart Association; MCS – Mechanical Circulatory Support  
[modifiziert übernommen aus (6, 15)]

### 3.7 Therapie

Ziel der Herzinsuffizienz-Therapie ist vorrangig die Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Außerdem sollen die Sterblichkeit und die Anzahl der Hospitalisierungen gesenkt sowie hämodynamische Parameter verbessert werden. Dazu stehen medikamentöse, nicht-pharmakologische sowie operative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Als nicht-pharmakologischer Ansatz steht die Lifestyle-Änderung mit Gewichtskontrolle, moderater körperlicher Betätigung sowie Salz- und Flüssigkeitsrestriktion an erster Stelle. Risikofaktoren wie Rauchen und Alkohol sollten ebenfalls gemieden werden. (15)

Die Eckpfeiler der medikamentösen Therapie bilden ACE-Hemmer (Angiotensin-converting enzyme) und Beta-Blocker. ACE-Hemmer blockieren das RAAS und

reduzieren die Mortalität und Morbidität von Patientinnen und Patienten mit HFrEF. Sie werden sowohl bei Auftreten von Symptomen als auch bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion empfohlen, um das Risiko der Krankheitsprogression zu senken. Im Fall einer Unverträglichkeit von ACE-Hemmern können alternativ AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten verwendet werden. Ergänzend dazu werden Beta-Blocker kombiniert. (8)

Diese verhindern die Wirkung von Noradrenalin an den  $\beta_1$ -Rezeptoren und führen bei längerer Anwendung zur reaktiven Zunahme der myokardialen  $\beta_1$ -Adrenozeptoren. Dadurch kommt es zu einer Zunahme der Kontraktionskraft, einer Senkung der Herzfrequenz und der Nachlast sowie zur Reduktion der Plasma-Noradrenalinspiegel, deren Erhöhung mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. (15) Als Alternative zu Beta-Blockern oder auch ergänzend dazu kann der I<sub>f</sub>-Kanal-Blocker Ivabradin gegeben werden, welcher die Herzfrequenz durch Blockierung des I<sub>f</sub>-Kanals im Sinusknoten senkt. Deshalb soll Ivabradin nur bei Patientinnen und Patienten mit Sinusrhythmus angewendet werden. Aldosteronantagonisten wie Spironolacton oder Eplerenon kommen zusätzlich zur Anwendung bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer LVEF von unter 35 %, welche bereits eine Therapie mit ACE-Hemmern und Beta-Blockern erhalten. Um Symptome der Flüssigkeitsretention und Stauung zu lindern, wird der Einsatz von Diuretika empfohlen. Eine neue Möglichkeit stellen ARNI (Angiotensin receptor neprilysin inhibitors) dar. Für den ersten Vertreter dieser Gruppe, die Kombination aus Valsartan und Sacubitril (Entresto®), konnte in einer Studie die Überlegenheit gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril in Bezug auf die Hospitalisierungsrate sowie Mortalität gezeigt werden. Digitalisglykoside sind laut den ESC-Guidelines von 2016 nur empfohlen, wenn bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFrEF andere therapeutische Optionen nicht durchführbar sind.

Viele Todesfälle bei Herzinsuffizienz erfolgen plötzlich und unerwartet durch ventrikuläre Arrhythmie, Bradykardie oder Asystolie. Antiarrhythmika können zwar die Rate an Tachyarrhythmien reduzieren, allerdings können sie nicht deren Mortalität senken. Ein ICD (implantable cardioverter-defibrillator), der eine Arrhythmie erkennt und durch einen elektrischen Impuls terminiert, bietet hier eine Therapiemöglichkeit zur Verhinderung des akuten Herztodes. Auch die CRT (cardiac resynchronization therapy), bei der ein bi-ventrikulärer Schrittmacher für

die Synchronisation beider Ventrikel sorgt, stellt eine technische Behandlung der Herzinsuffizienz dar. (8)

Die Herzinsuffizienz vieler Patientinnen und Patienten kann über Jahre hinweg erfolgreich mithilfe medikamentöser und technischer Therapie stabil gehalten werden. Bei einigen Patientinnen und Patienten schreitet die Erkrankung allerdings trotz Therapie bis ins Endstadium, der terminalen Herzinsuffizienz, voran. In diesem Stadium sind erweiterte Therapieformen notwendig, um eine hohe Morbidität bzw. Mortalität zu verhindern. (16) Der Goldstandard bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz ohne Ansprache auf die oben beschriebenen Therapiemöglichkeiten ist die Herztransplantation. Da aber nicht alle Erkrankten für diese Form der Therapie geeignet sind, gibt es alternative chirurgische Behandlungen. Dazu zählen für die kurzzeitige Anwendung bis zur Erholung des Herzens oder bis zur Transplantation bestimmte Short-Term Systeme wie die IABP (intra-aortic balloon pump) und die ECMO (extracorporeal membrane oxygenation). Oder es erfolgt der Einsatz von Long-Term Systemen wie LVADs, deren Implantation bei bestimmten Patientinnen und Patienten auch anstatt einer Herztransplantation durchgeführt werden kann (7) und die das Thema dieser Arbeit darstellen.

### **3.8 Terminale Herzinsuffizienz**

Die terminale Herzinsuffizienz entspricht dem Stadium D der ACCF/AHA-Klassifikation und somit dem Endstadium der Erkrankung mit persistierenden Symptomen trotz optimaler medikamentöser und technischer Therapie (z.B. kardiale Resynchronisationstherapie). Die Symptome entsprechen dabei der NYHA Klasse III oder IV mit Dyspnoe und/oder Schwäche bei bereits minimaler Belastung und/oder in Ruhe. Außerdem kommt es zu ausgeprägter peripherer Ödembildung sowie pulmonaler oder systemischer Flüssigkeitsstauung und/oder peripherer Hypoperfusion mit kompensatorischer Tachykardie und Tachypnoe auch in Ruhe. Zudem leiden die Patientinnen und Patienten nachts häufig unter paroxysmaler Dyspnoe und Angina pectoris. Der Appetit lässt nach, was zu Gewichtsverlust bis zur Kachexie führt. (17) Viele der Betroffenen sind von der Gabe von inotropen Substanzen abhängig und weisen aufgrund des geringen Herzzeitvolumens ein beginnendes Endorganversagen mit z.B. zunehmender

Nieren- und Leberinsuffizienz auf. (18) Objektiv nachweisbare Parameter einer stark fortgeschrittenen kardialen Dysfunktion sind eine linksventrikuläre EF (LVEF) von unter 30 %, Pathologien der kardialen Funktion in der Doppler-Echokardiografie, hohe linksventrikuläre Füllungsdrücke sowie erhöhte Blutplasmawerte des brain natriuretic peptide (BNP) und des N-terminal (NT)-proBNP.

Die terminale Herzinsuffizienz besitzt eine sehr hohe jährliche Mortalität von mehr als 50 %, ähnlich jener aggressiver Krebserkrankungen. Für Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Herzinsuffizienz im Endstadium bleibt als letzte Chance die Herztransplantation oder, sollte diese aufgrund des hohen Alters oder ausgeprägter Komorbiditäten nicht möglich sein, eine Therapie mittels mechanischer Kreislaufunterstützung. (17)

## 4 Linksventrikuläre Assist Devices

Ventrikuläre Assist Devices (VADs) sind kleine mechanische Pumpen, die den geschädigten Ventrikel des Herzens unterstützen. Diese Unterstützung kann links- als LVAD (Left Ventricular Assist Device), rechts- als RVAD (Right ventricular Assist Device) sowie bi-ventrikulär als BiVAD (Biventricular Assist Device) erfolgen. VADs ersetzen dabei nicht das natürliche Herz, sondern unterstützen nur den Ventrikel in seiner Funktion, indem sie Blut aus dem Herzen in den Kreislauf pumpen. So sorgen sie für einen adäquaten kardialen Auswurf und verbessern durch die daraus resultierende suffiziente Perfusion die Endorganfunktion. Bestandteile eines VAD sind die Pumpe selbst, eine Einfluss- und Ausflusskanüle als Verbindung zwischen Pumpe und Herz bzw. Arterie, ein Kontrollgerät und eine Stromquelle. Die am häufigsten implantierten VADs und auch Thema dieser Arbeit sind LVADs. (7)

Die Kriterien für die Implantation eines LVAD sind eine therapieresistente Herzinsuffizienz der NYHA Klasse IV mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von weniger als 25 %, ein systolischer Blutdruck von unter 80 mmHg, ein Lungenkapillaren-Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure – PCWP) von über 20 mmHg sowie ein Herzindex von unter 2,0 l/min/m<sup>2</sup> trotz kontinuierlicher intravenöser inotroper Therapie und Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP). Zusätzlich kommen Patientinnen und Patienten mit schweren kardialen Arrhythmien sowie mit einem Platz auf der Warteliste zur Herztransplantation für die LVAD-Therapie infrage. Zu den Kontraindikationen, die gegen eine LVAD-Implantation sprechen, gehören ein erhöhtes Blutungsrisiko, eine nicht reversible Schädigung der Lunge, Leber oder Nieren, zerebrale Ischämien, Infektionen, eine Aortenklappeninsuffizienz, mechanische Aortenklappen sowie eine Non-Compliance der Patientinnen und Patienten. Eine schwere Rechtsherzinsuffizienz gilt als Kontraindikation für die alleinige LVAD-Implantation (ohne RVAD). (19)

## **4.1 Ziele der Implantation – Intentions to treat**

Linksventrikuläre Assist Devices werden heute mit unterschiedlichen Zielsetzungen verwendet. Die drei wichtigsten Zwecke werden im Folgenden beschrieben.

### **4.1.1 Bridge to Recovery – BTR**

In dieser Gruppe wird ein LVAD mit dem Ziel der Regeneration des menschlichen Herzens eingesetzt. Das LVAD dient der Unterstützung des Herzens, sodass sich das Myokard soweit erholen kann, dass es nach der Explantation der Unterstützungspumpe wieder selbstständig ausreichend arbeiten kann. (7) Eine Erholung des eigenen Herzens ist zum Beispiel bei Postkardiotomiesyndrom, akuter, fulminanter Myokarditis, akutem Myokardinfarkt oder auch postpartaler Kardiomyopathie möglich. (18) Bei diesen Formen des akuten Herzversagens kann es durch die Entlastung des linken Ventrikels durch das LVAD zum strukturellen Erholungsprozess, dem „Reverse Remodeling“, kommen, was zu einer funktionellen Verbesserung der Ventrikelfunktion führt. Der Explantation nach Erholung des Herzens geht immer eine diffizile Weaning-Phase voraus. Falls der Erfolg der BTR-Therapie ausbleibt und die Ventrikelfunktion nicht zunimmt, muss dementsprechend die Strategie auf Bridge to Transplantation bzw. Destination Therapy geändert werden (siehe unten). (20)

### **4.1.2 Bridge to Transplantation – BTT**

Bei der Überbrückung zur Transplantation werden LVADs verwendet, um das Leben von potentiellen Transplantationskandidatinnen und -kandidaten so lange zu verlängern bis ein geeignetes Spenderorgan gefunden wird. Im Allgemeinen leiden Patientinnen und Patienten dieser Gruppe an chronischer Herzinsuffizienz im Endstadium ohne Endorganschäden und sind für eine Herztransplantation gelistet. (7) Mithilfe der Implantation soll die drohende fortschreitende Schädigung anderer Organe bei medikamentös austherapierten Patientinnen und Patienten verhindert werden. Für ein LVAD als BTT dürfen keine Kontraindikationen für eine Herztransplantation vorliegen. (18) Im 2017 veröffentlichten achten INTERMACS-Report berichten Kirklin et al., dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die

bis 2015 ein LVAD als Überbrückung zur Herztransplantation implantiert bekommen haben, bei 26% liegt. (21) Zur Zeit des dritten Reports 2011 wurden hingegen noch 43% aller LVAD-Implantationen mit einem BTT-Ziel durchgeführt. (22) Die BTT-Therapie beeinflusst laut Russell et al. das Outcome nach einer Herztransplantation positiv, da durch das LVAD die Perfusion der Organe verbessert wird und sich die Patientinnen und Patienten bereits vor der Transplantation in einem besseren Ausgangszustand befinden. (23) Laut dem 35. Herztransplantationsreport wurden zwischen 2005 und 2016 50% aller Herztransplantationen bei Erwachsenen nach Überbrückung mittels LVAD durchgeführt. (24)

#### **4.1.3 Destination Therapy - DT**

Patientinnen und Patienten, welche aufgrund ihrer schweren, austherapierten Herzinsuffizienz eine Herztransplantation benötigen, allerdings Kontraindikationen für diese aufweisen, können stattdessen ein LVAD als endgültige Therapie erhalten. Zu den Kontraindikationen zählen unter anderem ein hohes Alter, eine maligne Grunderkrankung oder die Unverträglichkeit einer immunsuppressiven Therapie. (18) Die Grundlage für die Verwendung von LVADs als Langzeit-Unterstützung bzw. DT bildete die REMATCH-Studie, in welcher das Outcome einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie mit dem nach Implantation eines pulsatil arbeitenden LVAD der ersten Generation (HeartMate VE, Firma Thoratec) verglichen wurde. In dieser Studie konnte eine Überlegenheit der LVAD-Therapie mit einem Einjahresüberleben von 52% bewiesen werden. Im Vergleich dazu lag das Überleben nach einem Jahr in der Gruppe mit medikamentöser Therapie bei 25%. Auch nach zwei Jahren lag die Überlebensrate mit LVAD mit 23% weit über jener der medikamentösen Therapie (8%). Neben dem Überlebensvorteil zeigte diese Studie außerdem eine Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit LVAD-Implantation. (25) Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass der Anteil an als DT implantierten LVADs ansteigt. Vor allem in den letzten Jahren hat die DT enorm an Bedeutung gewonnen. Das beschreiben auch Kirklin et al. im achten INTERMACS-Report von 2017. Laut diesem wurden im Zeitraum zwischen 2006 und 2016 42% der Systeme mit kontinuierlichem Blutfluss mit einer DT-Indikation implantiert. (21)

Bis 2010 betrug der DT-Anteil nur 11,5%. (22) Dieser Anstieg lässt sich einerseits durch die zu geringe Anzahl an Spenderorganen sowie die zunehmende Alterung der Gesellschaft und andererseits durch die höhere Verlässlichkeit der neuen Unterstützungssysteme erklären. (18) Der technische Fortschritt in der Entwicklung der LVADs hat in den letzten Jahren zu einer deutlich verbesserten Lebens- und Ergebnisqualität der LVAD-Therapie geführt. (26) Mit einem Gesamtüberleben von 81 % nach einem Jahr (21) besitzen LVADs mit kontinuierlichem Blutfluss (CF-continuous flow) inzwischen eine ähnliche Einjahresüberlebensrate wie die Herztransplantation, deren Überleben nach einem Jahr bei über 80 % liegt. (26)

## **4.2 Historische Übersicht**

Der Goldstandard in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz ist bis heute die Herztransplantation. (18) Diese konnte im Jahr 1967 durch C. Barnard zum ersten Mal erfolgreich durchgeführt werden. (27) Mit der Einführung der Immunsuppression mittels Cyclosporin 1980 gelang schließlich nach anfangs ernüchternden Ergebnissen der Durchbruch der Herztransplantation, da die Überlebensrate durch diese Therapie signifikant gesteigert werden konnte. (28) Eine beschränkte Verfügbarkeit an Spenderorganen bei gleichzeitig ansteigenden Zahlen an Erkrankten, die das Stadium der terminalen Herzinsuffizienz erreichten, machte es jedoch notwendig, alternative Verfahren zu entwickeln. (18) Auch seit dem routinemäßigen Einsatz der Herz-Lungenmaschine ab 1960 und der damit verbundenen zunehmenden Anzahl herzchirurgischer Eingriffe wurde die Entwicklung von Unterstützungssystemen für Patientinnen und Patienten mit Postkardiotomie-Syndrom angestrebt. (20) DeBakey berichtete 1966, also bereits ein Jahr vor Barnards Herztransplantation, von der ersten erfolgreichen Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems. Dabei wurde eine Patientin mit Herzversagen nach Klappenersatz für zehn Tage mit einer pneumatisch betriebenen Pumpe versorgt und konnte nach Entwöhnung von dieser das Krankenhaus wieder verlassen. (29) Trotzdem stand zu Beginn der mechanischen Kreislaufunterstützung die Entwicklung eines Kunstherzens im Sinne eines Total Artificial Heart (TAH) mit Entfernung des natürlichen Organs im Fokus. Die technische Realisierung gestaltete sich allerdings als schwierig,

weshalb man sich Ende der 1970er und Anfang der 1980er wieder vermehrt auf die klassische Herztransplantation konzentrierte und die Bestrebungen in Richtung einer überbrückenden Unterstützung bis zur Transplantation gingen. (18) Im Jahr 1984 konnte schließlich erstmals eine erfolgreiche Herztransplantation nach Überbrückung mit einem Novacor-LVAD durchgeführt werden. (30) Die im selben Jahr von R. Wampler entwickelte Hemopump konnte 1988 als erste Axialfluspumpe mit kontinuierlichem Fluss im Menschen eingesetzt werden. (31) Die ernüchternden Ergebnisse einer daraufhin durchgeführten Multicenterstudie führten jedoch wieder zur Konzentration auf pulsatile Systeme. (20)

1994, acht Jahre nach seiner Einführung, erhielt schließlich das pneumatisch betriebene HeartMate IP mit pulsatilem Blutfluss als erstes linksventrikuläres Unterstützungssystem die Zulassung der FDA (Food and Drug Administration) zur BTT, nachdem 1992 die erste erfolgreiche Überbrückung zur Transplantation mit diesem System durchgeführt werden konnte. (32) Der Antrieb dieser pulsatilen Unterstützungssysteme der ersten Generation erfolgte über große, parakorporale Konsolen, weshalb die Patientinnen und Patienten die Zeit bis zur Transplantation im Krankenhaus verbringen mussten. Das änderte sich mit der Entwicklung von portablen Antrieben. Im Jahr 1993 erfolgte in Paris die Überbrückung zur Transplantation mithilfe eines Novacor LVAD erstmals unter ambulanter Nachbehandlung nach Implantation. (33) Neben der Weiterentwicklung der Antriebe wurden auch die Systeme an sich überarbeitet und miniaturisiert. An die Stelle von pulsatilen Pumpen, die meist mit dem Volumenverdrängungsprinzip arbeiteten, traten kleinere Axialfluspumpen mit kontinuierlichem Blutfluss. Die Miniaturisierung der Geräte mit der dadurch ermöglichten ambulanten Nachbehandlung und schnelleren Mobilisation trugen maßgeblich zur Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten bei. (18) Das MicroMed DeBakey VAD mit kontinuierlichem axialem Fluss konnte erstmals 1998 am Deutschen Herzzentrum in Berlin erfolgreich implantiert werden. (34) Diese Geräte der zweiten Generation sind neben dem axialen Fluss durch das Fehlen von Klappen und getrennten Kammern gekennzeichnet. Der axiale Blutfluss entsteht durch einen Rotor, meist in Form eines Impellers, der mechanisch gelagert ist und sich elektrisch angetrieben in der Pumpenkammer dreht. Auch die Mitglieder der zweiten Generation wurden stetig weiterentwickelt und schließlich wurde das Gebiet der LVADs um die Modelle der dritten Generation erweitert.

Während bei den Vorgängern ein axialer Blutfluss durch einen Impeller erzeugt worden ist, entsteht bei den Pumpen der dritten Generation meist ein zentrifugaler Fluss durch einen Rotor, der magnetisch und/oder hydrodynamisch gelagert ist und somit kontaktlos im Pumpeninneren schwebt. Die Pumpen enthalten keine mechanischen Lager, die mit der Zeit verschleifen könnten, weshalb sie wartungsärmer und länger haltbar sind. (35) Außerdem ist der Aufbau weniger schädlich für Blutbestandteile, wodurch häufige Komplikationen der zweiten Generation, wie Hämolyse und Thromboembolien, deutlich reduziert werden konnten. (18) Zudem sind diese Zentrifugalpumpen aufgrund der stattgefundenen Miniaturisierung leichter zu implantieren. (36) Das DuraHeart (Terumo Heart Inc.) wurde als erster Vertreter der dritten Generation für den europäischen Markt zugelassen, nachdem es 2004 erstmals im Herzzentrum Nordrhein-Westfalen implantiert wurde. (37) Seit 2009 sind auch das HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) (38) und seit 2015 das neueste Mitglied der HeartMate-Familie, das HeartMate 3 der Firma Abbott, CE-zertifiziert. (39) Auf den folgenden Seiten werden jeweils die wichtigsten Vertreter der drei Generationen vorgestellt, um einen Überblick über die diversen Systeme und deren unterschiedliche Lösungsansätze zu präsentieren.

### **4.3 Pumpen der ersten Generation**

Die Unterstützungssysteme der ersten Generation waren ursprünglich nicht für die Langzeit-Verwendung gedacht. Sie wurden vielmehr mit dem Ziel der Herzerholung nach komplizierten herzchirurgischen Eingriffen eingesetzt oder sollten der Überlebenssicherung von Transplantationskandidatinnen und -kandidaten bis zur Verfügbarkeit eines Spenderorgans dienen. Nach stattgefundener Regeneration bzw. erfolgter Transplantation wurden die LVADs wieder explantiert. (40) Angelehnt an das natürliche Herz erzeugten die Pumpen der ersten Generation einen pulsatilen Blutfluss, indem die Pumpenkammer zyklisch mit Blut gefüllt und durch positive Verdrängung wieder geleert wurde. Obwohl diese Pumpen einen Vorteil für das Überleben brachten, waren sie doch äußerst groß und wiesen eine erhebliche Anzahl an technischen Funktionsstörungen auf. (41)

### 4.3.1 Novacor LVAD

Die Entwicklung des Novacor LVAD begann bereits 1969. (42) Die erste erfolgreiche Implantation mit Überbrückung zur Transplantation gelang schließlich im Jahr 1984 an der Stanford University. (18) Anfänglich wurde das Novacor durch eine Konsole betrieben, welche im Jahr 1993 durch einen portablen Antrieb ersetzt wurde. (43) Im März desselben Jahres wurde die erste erfolgreiche Überbrückung zur Transplantation mit einem portablen Novacor LVAD in Paris durchgeführt. (33) 1994 erhielt das Novacor die Zulassung in Europa ohne Einschränkung der Indikation und 1998 die FDA-Zulassung als BTT.

Das Novacor LVAD ist ein elektromagnetisch betriebenes, implantierbares linksventrikuläres Unterstützungssystem, das mithilfe positiver Verdrängung einen pulsatilen Blutfluss erzeugt. Das Blut gelangt durch eine in den linken Ventrikel implantierte Einflusskanüle in die Pumpe und wird über eine Ausflusskanüle in die Aorta ascendens gepumpt. Die Auskleidung der Konduite wurde aufgrund einer anfänglich hohen Anzahl an thromboembolischen Ereignissen zweimal neu konzipiert und besteht seit dem Jahr 2000 aus Polytetrafluorethylen, was zu einer signifikanten Reduktion von embolischen zerebrovaskulären Ereignissen führte. (42) Während der Systole komprimieren zwei gegenüberliegende Druckplatten einen dazwischenliegenden Beutel aus Polyurethan, in dem sich das Blut befindet. Dadurch kommt es zum Auswurf des Blutes. Biologische Herzklappenprothesen an den Ein- und Ausflussöffnungen sorgen für einen unidirektionalen Blutstrom. (43) Die Implantation erfolgt unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine anhand einer medianen Sternotomie, die bis oberhalb des Nabels erweitert wird. Die Pumpe wird in eine Tasche zwischen dem linken Musculus rectus abdominis und dem linken hinteren Blatt der Rektusscheide eingesetzt. Diese Pumpentasche erstreckt sich vom Rippenbogen bis zur Crista iliaca. Die Energieversorgung des Novacor LVAD erfolgt über eine Driveline, die im rechten unteren Quadranten durch die Haut ausgeleitet wird. Die Driveline verbindet die Pumpe mit dem Kabel des externen Controllers, welcher das System über zwei wieder aufladbare Batterien mit Strom versorgt und die Kontrolle und Steuerung des LVAD ermöglicht. Alle externen Anteile sind portabel und können am Gürtel, in einer Weste oder auch in einem Rucksack getragen werden, was die Mobilität der Patientinnen und Patienten stark verbessert. Die Batterien besitzen eine Laufzeit von etwa acht Stunden bei einer Auswurfleistung von sechs Litern pro Minute. Für

zu Hause steht ein Monitor zur Stromversorgung und Kontrolle der Pumpenfunktion zur Verfügung. (42) Das System kann in drei verschiedenen Modi arbeiten. Im synchronisierten Modus werden Pumpendiastole und Herzsystole aufeinander abgestimmt, damit das Herz die Pumpe mit möglichst wenig Anstrengung füllen kann und es so zu einer maximalen kardialen Entleerung kommt. Alternativ ist ein Modus mit maximalem Pumpenauswurf möglich. Dabei wird die Pumprate automatisch an die Füllgeschwindigkeit angepasst. Sobald die Pumpe voll ist, kommt es zur Entleerung. Zusätzlich ist ein Modus mit fix eingestellter Pumprate möglich. (43) Typischerweise läuft das Novacor LVAD mit einem kardialen Auswurf von etwa 5 bis 7 l/min bei einem maximalen Schlagvolumen von 70 ml. (44)

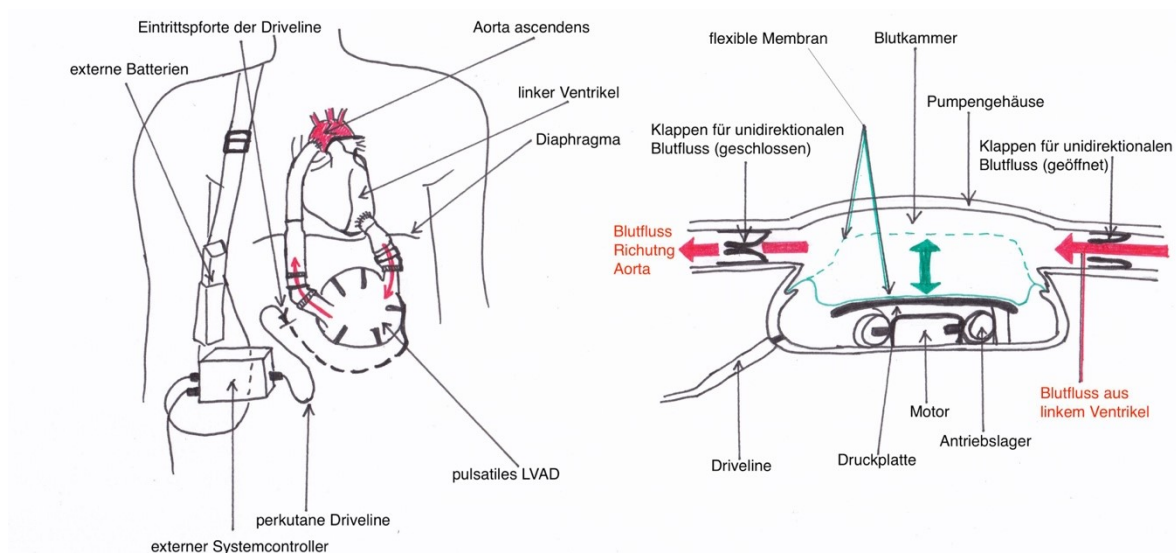
### **4.3.2 HeartMate I**

Die HeartMate - Familie, welche derzeit drei Generationen umfasst, wurde von der Firma Thermo Cardiosystems, später Thoratec bzw. St. Jude Medical, seit 2017 zu Abbott Laboratories gehörend, entwickelt. Das HeartMate I ist eine implantierbare Verdrängerpumpe, die einen pulsatilen Blutfluss erzeugt und von welcher zwei verschiedene Versionen entwickelt wurden: Einerseits eine implantierbare, pneumatisch betriebene (HeartMate IP – implanted pneumatic) und später eine elektrisch belüftete (HeartMate VE – vented electric) Version. Der klinische Einsatz des HeartMate IP begann bereits 1986. Im Jahr 1994 erhielt es als erstes linksventrikuläres Unterstützungssystem die FDA-Zulassung für die Überbrückung bis zur Herztransplantation. (45) Das HeartMate IP besteht aus einer Pumpe mit Druckplatte, die von einer externen Konsole über eine perkutane Leitung (Driveline) betrieben wird. Diese Konsole ist mobil und kann durch Batterien mit Strom versorgt werden, was den Patientinnen und Patienten ermöglicht, das Krankenhaus zu verlassen und sich körperlich zu betätigen. Das Pumpengehäuse besteht aus Titan, misst 11,2 cm im Durchmesser und ist 4 cm hoch. Die Pumpe liegt links abdominal direkt unter dem Zwerchfell. Sie erhält Blut aus dem linken Ventrikel über eine Einflussskanüle an der Herzspitze und gibt es über eine Ausflussskanüle an die Aorta ascendens ab. Biologische Herzklappen an beiden Seiten der Blutkammer sorgen für einen unidirektionalen Blutfluss. Das Innere der Pumpe wird durch eine flexible Membran in zwei Kammern unterteilt,

eine Luft- und eine Blutkammer. Von der externen Konsole werden über die Driveline Luftstöße in die Luftkammer abgegeben. Durch die Zunahme des Volumens in dieser werden die Druckplatte und die Membran nach oben gedrückt, wodurch es zur Verdrängung und somit zum Auswurf des Blutes aus der Blutkammer kommt. (32) Das HeartMate IP kann den Fluss an den Bedarf des Körpers anpassen. Bei geringer Aktivität und somit niedrigerem Fluss vom Herzen ist die Blutkammer bei der Ejektion nur teilweise gefüllt. Nimmt der Fluss bei gesteigerter Aktivität zu, detektieren Sensoren eine Füllung von etwa 90 % und die Pumpe entleert die Kammer automatisch mit höherer Frequenz. (45) Das HeartMate IP kann ein Schlagvolumen von 83 ml und einen Fluss von bis zu 11,5 l/min erzeugen. (46) Die Oberflächen der Pumpe sind mit speziellen Materialien überzogen. Bei Kontakt mit Blut kommt es zur Ablagerung von Blutbestandteilen, welche eine Auskleidung ähnlich der Intima von Gefäßen bilden. So werden die Blutzellen geschützt und Thrombenbildung wird vorgebeugt. (45)

Das Nachfolgermodell des HeartMate IP, das HeartMate VE, ist seinem Vorgänger sehr ähnlich. Auch hier wird die Pumpe durch eine Membran in zwei Kammern, eine Blut- und eine Luft-/Motorkammer, unterteilt. Der größte Unterschied zwischen den beiden Systemen besteht in der Art des Antriebs: Die Druckplatte und die Membran werden beim HeartMate VE anstatt durch Luft durch einen integrierten elektrischen Motor auf und nieder bewegt. (47) Die Versorgung des Motors erfolgt über eine perkutane Driveline, welche zusätzlich über einen Belüftungskanal verfügt. Dieser sorgt für einen Druckausgleich in der Motorkammer. (46) Die tragbaren externen Komponenten, bestehend aus einem Systemcontroller und zwei wiederaufladbaren Batterien, die eine Laufzeit von etwa sechs Stunden aufweisen, ermöglichen eine ambulante Versorgung und eine stark verbesserte Mobilität. (45) Das HeartMate VE verfügt ebenfalls über zwei verschiedene Modi. Im asynchronen Modus mit vorgegebener Frequenz pumpt das System zwischen 50 und 120 Mal pro Minute, während im Automatikmodus die Pumprate der Füllung angepasst wird. So kann ein erhöhter Bedarf bei Aktivität gedeckt werden. (47) Klinisch wurde das HeartMate VE LVAD ab 1991 als BTT eingesetzt und 1998 durch die FDA für diese Indikation zugelassen. Die verbesserte Version des HeartMate VE, das HeartMate XVE (extended vented electric) erhielt 2001 ebenfalls die FDA-Zulassung zur BTT und im Jahr 2003 als DT. (46) Durch den Fortschritt in der Entwicklung der Systeme der

Nachfolgegenerationen ist das HeartMate XVE heute nur noch von historischem Interesse. Bis zur FDA-Zulassung des HeartMate II im Jahr 2011 war das HeartMate XVE allerdings das am häufigsten implantierte linksventrikuläre Unterstützungssystem. (20)



**Abbildung 1** Schematische Darstellung eines LVAD mit pulsatilem Fluss  
LVAD – Left Ventricular Assist Device; Eigene Darstellung in Anlehnung an (48)

### 4.3.3 Berlin Heart Excor

Das Berlin Heart Excor VAD ist ein parakorporales Herzunterstützungssystem, das mithilfe eines pneumatischen Antriebs einen pulsatilem Blutfluss erzeugt. Als parakorporales System besteht das Berlin Heart Excor VAD aus einer Pumpe, die über ein Ein- und Ausflusskonduit mit dem Herzen verbunden ist, die aber selbst außerhalb des Körpers liegt. (18) Die erste klinische Verwendung des Berlin Heart Excor als LVAD erfolgte 1987 im Berliner Herzzentrum in Deutschland. (49) Seither wurde das System immer weiter verbessert und ist heute vor allem in der pädiatrischen Herzchirurgie von Bedeutung, da es in verschiedenen Größen erhältlich ist und auch bei Säuglingen und Kleinkindern implantiert werden kann. (50) Die Pumpe ist mit einem Volumen von 10, 15, 20 oder 35 ml für Kinder bzw. Kleinkinder und mit einem Fassungsvermögen von 50, 60 oder 80 ml für Erwachsene erhältlich. Das Berlin Heart Excor ist als Vertreter der ersten Generation von Herzunterstützungspumpen eine Verdrängungspumpe aus einem

transparenten Polyurethangehäuse, die durch eine blutdichte Dreifachmembran in eine Blut- und eine Luftkammer unterteilt ist. Durch pneumatische Druckänderung in der Luftkammer wird die Membran bewegt und das Blut aus der Blutkammer ausgeworfen, was einen pulsatilen Blutfluss erzeugt. Das transparente Gehäuse ermöglicht eine Kontrolle der Pumpenfüllung sowie das Erkennen von Thromben oder Fibrinauflagerungen in der Pumpe. (20) Die Implantation erfolgt über eine mediane Sternotomie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Die aus Silikon gefertigte Einflussskanüle wird am Apex mit dem linken Ventrikel verbunden und wird links knapp unter dem Rippenbogen aus der Bauchwand ausgeleitet. Die Ausflussskanüle aus Silikon wird medial davon und parallel zur Einflussskanüle durch die Bauchwand in den Thorax geleitet und dort mit der Aorta ascendens anastomosiert. (50) Dreiseigel-Klappen aus Polyurethan oder Kippscheibenprothesen aus Carbon im Ein- und Auslassbereich gewährleisten einen gerichteten Blutstrom. Ein Antriebsschlauch verbindet die Pumpe mit der Steuerkonsole. Diese verfügt über drei Kompressoren, welche die Luft in die Pumpe pressen. Durch diese mehrfache Redundanz wird eine hohe Betriebssicherheit erreicht. Die ursprünglich sehr große Konsole wurde durch die ebenfalls stationäre, jedoch kleinere Antriebseinheit Icus ersetzt. Diese besitzt einen Monitor, über den die Pumpfrequenz, der Betriebsmodus und die Treibdrücke eingestellt werden können. Auch ein automatischer Modus mit Anpassung des Systems an die Kreislaufsituation der Patientin oder des Patienten kann ausgewählt werden. Für die Erwachsenenpumpen ab 60 ml Fassungsvermögen ist zusätzlich ein mobiles Antriebssystem verfügbar. Dieses ermöglicht eine höhere Mobilität durch netzunabhängigen Betrieb über zwei Akkus für etwa sechs Stunden, hat aber weniger Einstellmöglichkeiten. Das Berlin Heart Excor VAD kann außerdem zur bi-ventrikulären Unterstützung eingesetzt werden. Dabei werden beide Ventrikel durch je eine Pumpe unterstützt. Üblicherweise wird für den rechten Ventrikel eine kleinere Pumpengröße verwendet als für den linken. Die beiden Pumpen können dann sowohl synchron als auch gegenläufig betrieben werden. (20)

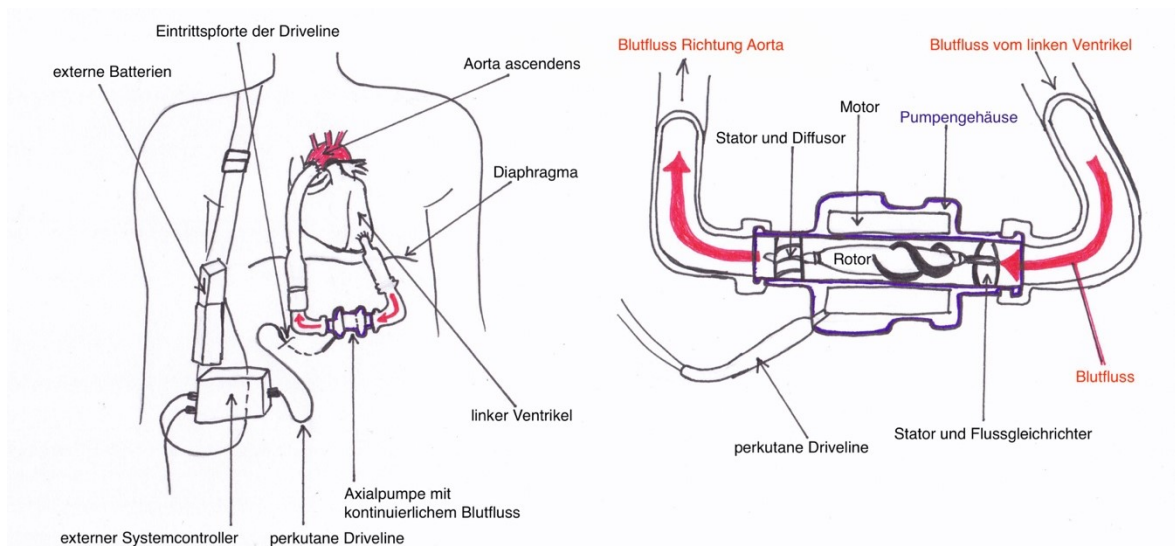
Drei Jahre nach dem ersten Einsatz eines Berlin Heart Excor VAD bei einem Erwachsenen erfolgte 1990 die erste pädiatrische Implantation ebenfalls in Berlin. Die erste Verwendung eines EXCOR Pediatric in den USA fand 1994 statt, wo das System im Jahr 2017 die Marktzulassung der FDA erhielt. (51)

#### **4.3.4 Weitere VADs der ersten Generation**

Zu den weiteren Pumpen mit pulsatilem Blutfluss, welche somit der ersten Generation zuzuordnen sind, zählen das Thoratec Paracorporal Ventricular Assist Device (PVAD), welches neben dem Einsatz als LVAD auch als RVAD bzw. als BiVAD eingesetzt werden kann. Außerdem können mit dem PVAD aufgrund der parakorporalen Anwendung mit externer Platzierung der Ventrikel und Kanülen auch kleine Patientinnen und Patienten mit einer Körperoberfläche ab 0,73 m<sup>2</sup> unterstützt werden. Ebenso gehört der Nachfolger des PVAD, das Implantable Ventricular Assist Device (IVAD) von Thoratec, in die Gruppe der ersten Generation. (18) Mit pulsatilem Fluss arbeitete außerdem das erste vollständig implantierbare LionHeart LVAS 2000 der Firma Arrow, dessen Vertrieb jedoch 2005 eingestellt wurde. Weiters zu erwähnen ist das deutsche Medos-VAD, welches als uni- oder bi-ventrikuläres System zur kurzen bis mittelfristigen Herzunterstützung verwendet werden kann. (20) Auch das HeartSaver VAD, entwickelt durch die World Heart Corporation, gehört als pulsatil arbeitendes System zur ersten Generation. (7)

#### **4.4 Pumpen der zweiten Generation**

Bei den Systemen der zweiten Generation handelt es sich meist um axiale Rotationspumpen mit kontinuierlichem Blutfluss. Sie unterscheiden sich von den Vorgängermodellen durch eine kleinere Größe, eine höhere Energieeffizienz und einen geringeren Verschleiß. (20)



**Abbildung 2** Schematische Darstellung eines LVAD mit kontinuierlichem, axialem Fluss  
 LVAD – Left Ventricular Assist Device; Eigene Darstellung in Anlehnung an (48)

#### 4.4.1 HeartMate II

Das HeartMate II ist eine Pumpe mit kontinuierlichem, axialem Blutfluss der zweiten Generation, welche mit etwa 350 g nur einen Bruchteil des 1.200 g schweren Vorgängermodells HeartMate XVE wiegt. Das HeartMate II wurde erstmals im Jahr 2000 in Israel implantiert. (18) Ab 2001 wurde es in einer europäischen Studie getestet. Diese wurde jedoch bereits 2002 aufgrund ernüchternder Ergebnisse eingestellt. Im Rahmen der Studie wurde ersichtlich, dass durch Thrombenbildung in der Pumpe schwere unerwünschte Ereignisse auftraten. Die Pumpenthrombosen waren hauptsächlich auf die Auskleidung der Pumpe zurückzuführen. Wie beim Vorgängermodell, dem HeartMate I, waren auch die Innenflächen des HeartMate II mit einer texturierten Oberfläche ausgekleidet, an welcher sich Blutbestandteile ablagerten und so eine biokompatible Schicht bildeten. In Verbindung mit dem schmalen Design der Pumpe sowie der geringen Pumpkraft des geschädigten Herzens führte die Einengung durch die Gewebeproliferation zur primären Pumpenthrombose. Daraufhin wurden das Pumpendesign sowie die Oberflächenauskleidung überarbeitet und die neue Version des HeartMate II ab 2003 für klinische Studien zugelassen. Der kontinuierliche, axiale Blutfluss des HeartMate II wird durch einen Impeller erzeugt, welcher durch einen elektromagnetischen Motor angetrieben wird. Die Energieversorgung dieses Motors erfolgt mittels wieder aufladbarer Batterien oder einer externen Stromquelle. Implantiert wird die Pumpe linksseitig

direkt unter dem Diaphragma, wobei sowohl eine intra- als auch eine extraperitoneale Lage möglich ist. (52) Die Einflussskanüle wird an der Spitze des linken Ventrikels eingesetzt, die Ausflussskanüle mit der Aorta ascendens anastomosiert. (18) Das HeartMate II ist über eine Driveline mit dem Systemcontroller verbunden, welcher ebenso wie die Batterien, an einem Gürtel getragen werden kann. Der Systemcontroller reguliert die Pumpgeschwindigkeit, überwacht die Pumpenfunktion und löst Alarme aus, sollten Probleme auftreten. (52) Durch 6.000 bis 15.000 Umdrehungen pro Minute kann je nach Bedarf ein Herzminutenvolumen von bis zu 10 l erreicht werden. (53) Im Jahr 2008 wurde das HeartMate II durch die FDA zur BTT und 2010 schließlich auch zur DT zugelassen. (19)

#### **4.4.2 Berlin Heart Incor**

Das Berlin Heart Incor ist ein LVAD der zweiten Generation, dessen Entwicklung im Jahr 1998 begann. (20) Im Juni 2002 erfolgte dann der erste klinische Einsatz. (54) Bereits ein Jahr später erhielt das Incor die CE-Zulassung für den europäischen Markt. (20)

Das Berlin Heart Incor LVAD wiegt bei einer Länge von 12 cm und einem Durchmesser von 3 cm etwa 200 g. Im Pumpengehäuse dreht sich ein vollständig magnetisch gelagerter Rotor, der völlig geräuschlos und reibungsfrei einen axialen Blutfluss erzeugt. Mit 5.000 bis 10.000 Umdrehungen pro Minute kann ein Volumen von bis zu 7 l/min transportiert werden. (18) Das Incor LVAD wird über eine mediane Sternotomie in die Perikardhöhle eingesetzt, wodurch die Präparation einer Pumpentasche wegfällt. Die Einflussskanüle wird am Apex implantiert und die Ausflussskanüle mit der Aorta ascendens über eine End-zu-Seit Anastomose verbunden. Das Blut aus dem linken Ventrikel passiert in der Pumpe zuerst ein Vorlauftrad, welches für eine gerichtete Anströmung des Impellers sorgt. Ein dem Impeller folgendes Nachleitrad nimmt die Rotation aus dem Blutfluss und baut Druck auf, um das Blut über die Ausflussskanüle in die Aorta transportieren zu können. Die Stromversorgung des Incor LVAD erfolgt über eine perkutane Driveline, welche die Pumpe mit einer tragbaren Steuereinheit und zwei Akkus mit einer Laufzeit von zwölf Stunden verbindet. Die externen Komponenten sind mit einem Gewicht von 1.500 g gut portabel und ermöglichen so eine beinahe

uneingeschränkte Mobilität der Patientinnen und Patienten. (55) Der Controller überwacht und regelt die Funktion der Pumpe. Das Incor LVAD verfügt über einen Mechanismus, der zur Verringerung der Thrombenbildung führen soll: Eine periodische Strömungsänderung mit einem Umdrehungsabfall auf 3.000 Umdrehungen pro Minute in einem festgelegten Intervall soll für die Öffnung der Aortenklappe sorgen und so die Bildung von Thromben verhindern. Außerdem ist es möglich, einen Ansaugschutz zu aktivieren, welcher zur Absenkung der Drehzahl bei Überschreitung einer gewissen Druckdifferenz führt. Zusätzlich kann die Drehzahl an die Füllung des linken Ventrikels angepasst werden. (20)

#### **4.4.3 Jarvik 2000**

Das Jarvik 2000 gehört zu der Gruppe der linksventrikulären Unterstützungssysteme der zweiten Generation mit axialem Blutfluss. Es wiegt etwa 85 g bei einer Länge von 5,5 cm und einem Durchmesser von 2,5 cm. (18) Der erste klinische Einsatz erfolgte im April 2000 an einer Patientin, die 78 Tage später transplantiert werden konnte. (20) Die erste erfolgreiche permanente Unterstützung wurde im Juni desselben Jahres bei einem 61-jährigen Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie durchgeführt. (56) Dieser wurde über sieben Jahre komplikationslos mit dem LVAD unterstützt. (57)

Die Implantation des Jarvik 2000 unterscheidet sich insofern von den anderen Systemen der zweiten Generation, dass die Pumpe selbst in den Apex des linken Ventrikels wird. Das Blut gelangt somit nicht über eine Einflusskanüle, sondern direkt in die Pumpe. In dem Pumpengehäuse aus Titan dreht sich ein Impeller in einem elektromagnetischen Feld mit 8.000 bis 12.000 Umdrehungen pro Minute. Dieser erzeugt je nach Gefäßwiderstand einen Fluss von 3 bis 8 l/min. Über die Ausflusskanüle wird das Blut in die Aorta descendens gepumpt. Die Pumpe ist mittels einer Driveline mit dem externen portablen Controller sowie den Batterien zur Stromversorgung verbunden. (56) Die Batterien ermöglichen mit einer Versorgungszeit von acht bis zehn Stunden eine gute Mobilität der Patientinnen und Patienten. Die Driveline, welche aufgrund ihrer neun Leitungen dreifach redundant ist und so eine sichere Versorgung der Pumpe gewährleisten soll, kann auf zwei verschiedene Arten aus dem Körper ausgeleitet werden: Einerseits rechts unter dem Zwerchfell durch die Bauchdecke, andererseits retroaurikulär. Die

retroaurikuläre Version wird bei längerfristiger Unterstützung angewendet mit dem Ziel, Driveline-Infektionen zu verhindern. (20) Dabei wird ein Tunnel vom Herzen über den Hals bis hinter das Ohr präpariert, durch den die Driveline gezogen wird. Etwa fünf Zentimeter hinter dem Ohr wird ein Titanstecker am Schädelknochen befestigt, an dem das Kabel des externen Controllers angeschlossen wird. (58) Über den Controller kann die Geschwindigkeit des Jarvik 2000 von den Patientinnen und Patienten selbst an die aktuellen Bedürfnisse angepasst werden. Dafür stehen fünf verschiedene Stufen zur Verfügung. (20) Aufgrund von anfänglichen Erfahrungen mit Stase in der Aortenwurzel bei Anastomose mit der Aorta descendens wurde ein Modus mit intermittierender Drosselung der Drehzahl eingebaut. Dieser reduziert im Abstand von einer Minute die Drehzahl auf 6.000 Umdrehungen pro Minute für eine Dauer von neun Sekunden. Dadurch kommt es zu einer besseren Füllung des linken Ventrikels, zur Öffnung der Aortenklappe bei verbesserter linksventrikulärer Ejektion und somit zur Verhinderung von Stase in der Aortenwurzel. (18) Im Jahr 2005 erhielt das Jarvik 2000 die CE-Zulassung als BTT sowie als DT. (20) Die im Jahr 2012 durch die FDA erlaubte Zulassungsstudie zur DT ist derzeit nicht abgeschlossen. In dieser soll das Jarvik 2000 mit dem HeartMate II verglichen werden. (59)

Die PumpKIN-Studie (Pumps for Kids, Infants and Neonates), in welcher der Einsatz des Jarvik 2015 getestet wird, wurde 2016 durch die FDA genehmigt. Bei diesem System handelt es sich um die Miniaturform des Jarvik 2000 mit einem Gewicht von nur 50 g, die bei Kindern von 8 bis 20 kg eingesetzt werden kann. (60)

#### **4.4.4 DeBakey LVAD / HeartAssist 5 / aVAD**

Das HeartAssist 5 ist der Nachfolger des von der NASA mitentwickelten Micromed DeBakey LVAD, welches 1998 erstmals im Deutschen Herzzentrum Berlin implantiert wurde. (18) Über die Jahre wurden einige Veränderungen des Designs durchgeführt und die weiterentwickelte Pumpe bekam den Namen HeartAssist 5. (61) Beim HeartAssist 5 handelt es sich um eine elektromagnetisch betriebene, voll implantierbare Pumpe mit kontinuierlichem axialem Blutfluss und einem Gewicht von 93 g. (62) Im Pumpengehäuse aus Titan dreht sich ein Impeller mit 7.500 bis 12.500 Umdrehungen pro Minute und erzeugt einen Fluss von bis zu 10

l/min. (61) Die in den linken Ventrikel implantierte Einflusskanüle aus Titan verbindet das Herz mit der Pumpe, die Ausflusskanüle leitet das Blut weiter in die Aorta ascendens. Am Austrittspunkt der Pumpenkammer befindet sich eine Ultraschallsonde, welche kontinuierlich den Blutfluss misst und somit eine Echtzeit-Darstellung des Pumpenminutenvolumens ermöglicht. (18) Versorgt wird das HeartAssist 5 über eine Driveline, welche die Kabel des Motors und der Ultraschallsonde beinhaltet. Sie verbindet die implantierte Pumpe mit dem externen Controller und wird abdominal ausgeleitet. Die Stromversorgung des tragbaren Controllers erfolgt über zwei Batterien, die mit einer Laufzeit von bis zu sechs Stunden eine gute Mobilität ermöglichen. (62) Der Controller zeichnet kontinuierlich Daten der Pumpe, wie den Fluss und die Umdrehungen pro Minute, die Leistung und Stromstärke sowie diagnostische Prozesse und Warnsignale auf. (61) Diese Daten können dann über eine USB-Verbindung auf den HeartAttendant übertragen werden. Der HeartAttendant ist eine tragbare Konsole mit Touchscreen-Monitor, eingebauter Speicherkarte und einer Internetverbindung. Alle Patientinnen und Patienten werden angewiesen, die Pumpencontroller einmal täglich oder zumindest nachts mit dem HeartAttendant zu verbinden. Während der Verbindung übernimmt dieser die Stromversorgung und Aufzeichnung der Pumpenparameter. Außerdem überträgt er die gesammelten Daten via Internet an eine zentrale Datenbank, was eine Fernüberwachung der einzelnen Systeme ermöglicht. Die Datenbank ist mit einer sicheren Website verbunden, auf welche nur autorisiertes medizinisches und technisches Personal zugreifen kann. Das Behandlungsteam hat Zugriff auf die Informationen seiner Patientinnen und Patienten und erhält außerdem Benachrichtigungen per E-Mail, wenn ein Alarm von einem Controller eingeht. So ist im Notfall eine schnelle Reaktion möglich. Bei klinischen Kontrolluntersuchungen erlaubt die Datensammlung einen Überblick über die Funktion des HeartAssist 5 und kann auch für die Optimierung der Parametereinstellung herangezogen werden. (63) Heute wird das HeartAssist 5 unter dem Namen aVAD vertrieben, dessen Design mit Ausnahme des noch kleineren Pumpengehäuses auf dem des HeartAssist 5 basiert. Ebenso wie der Vorgänger verfügt das aVAD über eine Echtzeit-Flussmessung per eingebautem Ultraschall sowie über eine Fernüberwachung per Internet. Die erste Implantation erfolgte im September 2016 in Hannover, nachdem das aVAD im August desselben Jahres die CE-Zulassung erhalten hatte. (64)

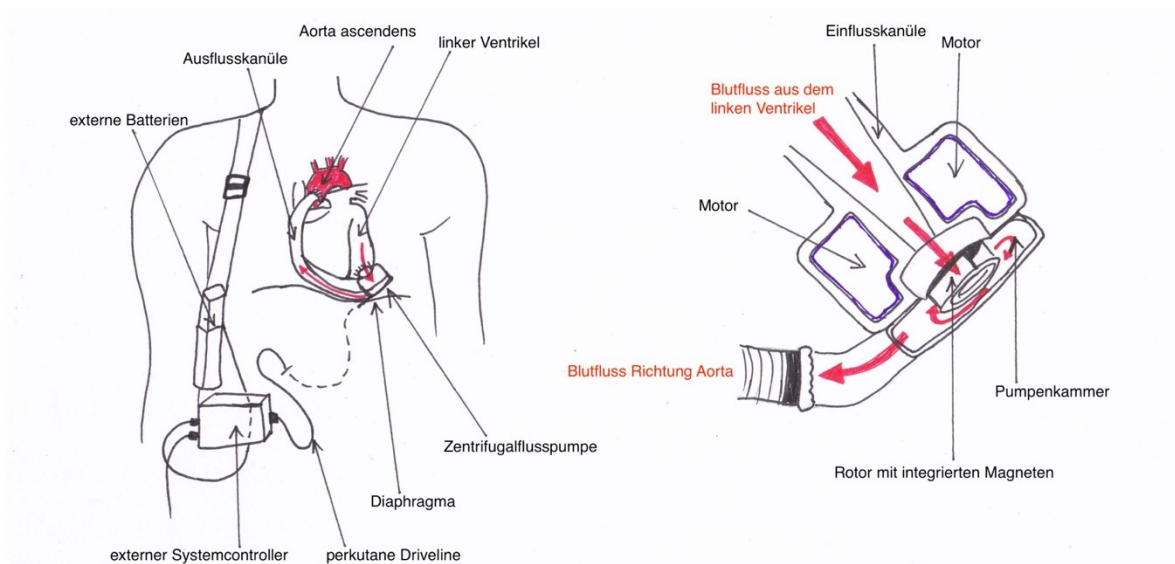
#### **4.4.5 Weitere VADs der zweiten Generation**

Die Hemopump, welche bereits 1988 zum ersten Mal in Texas implantiert wurde, war die erste im Menschen eingesetzte Unterstützungspumpe mit axialem Blutfluss und gehörte somit in die Gruppe der zweiten Generation. (20) Heute ist die für den Kurzzeit-Einsatz bestimmte Hemopump nicht mehr verfügbar, allerdings bildete sie die Grundlage für die nachfolgenden Axialfluspumpen.

Außerdem zu erwähnen als Mitglieder der zweiten Generation mit axialem Fluss sind das zur permanenten Implantation entwickelte Streamliner VAD mit magnetischer Lagerung des Impellers sowie die Valvo Pump. (65)

#### **4.5 Pumpen der dritten Generation**

Linksventrikuläre Unterstützungssysteme der neuesten, dritten Generation erzeugen durch aktiv elektromagnetisch oder hydrodynamisch kontaktlos gelagerte Antriebe einen kontinuierlichen, meist zentrifugalen Blutfluss. Sie arbeiten ohne Verschleiß und sollen dadurch eine längere Haltbarkeit besitzen. Außerdem sind sie wesentlich kleiner als die Modelle der Vorgängergeneration. Dies ermöglicht bei einigen Systemen eine intraperikardiale Implantation und somit das Wegfallen einer abdominalen Pumpentasche sowie alternative, weniger invasive Zugänge in den Thorax. (20)



**Abbildung 3** Schematische Darstellung einer magnetisch gelagerten Zentrifugalpumpe  
Eigene Darstellung in Anlehnung an (66)

#### 4.5.1 DuraHeart

Das DuraHeart ist das erste linksventrikuläre Unterstützungssystem der dritten Generation, das die CE-Zertifizierung erhielt. Nach der Erstimplantation im Jänner 2004 in Deutschland und einer erfolgreichen Zulassungsstudie wurde das DuraHeart im Februar 2007 für den europäischen Markt zugelassen. (18)

Beim DuraHeart handelt sich um eine runde implantierbare Pumpe mit einem Durchmesser von 72 mm und einer Höhe von 45 mm bei einem Gewicht von 540 g und einem Pumpenvolumen von 196 ml. Im Pumpengehäuse aus Titan befindet sich ein durch magnetische Lagerung (Levitation) im Blut freischwebender Rotor, welcher ohne Kontakt zu Verschleißteilen oder zur Pumpeninnenwand elektromagnetisch angetrieben wird. Durch die großen Abstände des Rotors zur Innenwand in Kombination mit der magnetischen Levitation und dem zentrifugalen Pumpendesign soll die Schubspannung und infolgedessen die Hämolyse im System reduziert werden. Um die Blutverträglichkeit zu verbessern und das Thromboserisiko in der Pumpe zu senken, sind alle Oberflächen, die in Kontakt mit Blutbestandteilen kommen, mit Heparin beschichtet. (67) Die Pumpe erzeugt bei 1.200 bis 2.400 Umdrehungen pro Minute einen Blutfluss von bis zu 8 l/min. Dabei wird die Flussrate an die Aktivität und den physiologischen Bedarf der Patientinnen und Patienten angepasst. (18) Implantiert wird das DuraHeart im Oberbauch präperitoneal zwischen der Rektusscheide und der Fascia

transversalis. (38) Die Einflusskanüle aus Titan, welche zur optimalen Anpassung an die anatomischen Verhältnisse in verschiedenen Größen verfügbar ist, wird in den linken Ventrikel implantiert, die Ausflusskanüle, eine Vascutek-GelWeave-Gefäßprothese mit Titankonnektor, wird mit der Aorta anastomosiert. (18) Zu den externen Komponenten des DuraHeart gehören ein tragbarer Controller, der über eine perkutane Driveline mit der implantierten Pumpe verbunden ist und die Systemleistung sowie Energieversorgung regelt, und zwei wieder aufladbare Batterien, welche durch ihre Laufzeit eine Unabhängigkeit von etwa dreieinhalb Stunden ermöglichen. (20)

#### **4.5.2 HVAD – HeartWare Ventricular Assist Device**

Beim HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) handelt es sich um ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem der dritten Generation mit kontinuierlichem, zentrifugalem Blutfluss. Die 160 g schwere Pumpe besitzt mit einem Durchmesser von etwa 4 cm und einer Dicke von etwa 2 cm ein Füllvermögen von 50 ml. Durch die geringe Größe ist das HVAD intraperikardial einsetzbar. Die erste klinische Implantation fand im Jahr 2006 in Wien statt. (20) Seit 2009 ist das HVAD in Europa zugelassen. (38) Durch die FDA ist das HVAD seit November 2012 für die Indikation BTT (68) und seit September 2017 als DT zugelassen. (69) Das System besteht aus der implantierbaren Pumpe, einem externen Controller sowie einer externen Stromquelle. Im Pumpengehäuse aus Titan dreht sich als einziger beweglicher Teil ein breitblättriger Impeller, der durch ein Hybridsystem aus magnetischer Kraft und hydrodynamischen Drucklagern gelagert und angetrieben wird. (70) Mehrere große Magneten sind so positioniert, dass sie als Gegenspieler der hydrodynamischen Kräfte, die bei eingeschalteter Pumpe durch das einströmende Blut entstehen, sowohl zum Aufhängungssystem, als auch zum Antrieb des Impellers beitragen. (38) Zwischen Impeller und Pumpengehäuse bildet das Blut einen Film, der eine kontaktlose Rotation ohne Entstehung von Reibung oder Wärme ermöglicht. Dadurch soll eine Abnutzung der Pumpenbestandteile verhindert werden. Bei 1.800 bis 4.000 Umdrehungen pro Minute wird ein maximaler Fluss von 10 l/min erzeugt. (70) Das HVAD kann aufgrund seiner geringen Größe und der kurzen, in das Gehäuse integrierten Einflusskanüle in den Perikardraum eingesetzt werden. Dadurch entfällt die

Präparation einer abdominalen Pumpentasche. Die Einflusskanüle aus Titan wird mithilfe eines Nahtrings apikal am linken Ventrikel befestigt, die mit Gel imprägnierte Ausflusskanüle aus Polyester wird mit der Aorta ascendens anastomosiert. Die Driveline verbindet die Pumpe mit dem externen Controller und ist teilweise mit Polyester umwickelt, um ein Einwachsen in das Gewebe an der Austrittsstelle aus dem Abdomen zu fördern. (20) Der externe Controller überwacht die Pumpenfunktion und Stromversorgung und löst bei Fehlfunktionen oder Störungen Alarme aus. Außerdem zeigt und speichert er Parameter wie Pumpengeschwindigkeit, Flussrate und Stromverbrauch. Die Energieversorgung kann mithilfe von Adaptern über Wechselstrom aus einer Wandsteckdose oder über Gleichstrom, wie zum Beispiel aus einem 12-Volt Zigarettenanzünder im Auto, erfolgen. Alternativ ermöglicht ein Paar wieder aufladbarer Lithium-Ionen-Batterien je nach Verbrauch der Pumpe eine Unabhängigkeit von bis zu zwölf Stunden. Zur Sicherheit müssen immer zwei Stromquellen gleichzeitig nutzbar sein, unterwegs meist die beiden Batterien, nachts beispielsweise eine Batterie in Verbindung mit Strom aus der Steckdose. Die Batterien und der Controller können an einem Gürtel oder in einer Tasche getragen werden. Zusätzlich gehört zu dem System ein Tablet-Computer mit Touchscreen, welcher neben dem Anzeigen der aktuellen und gespeicherten Pumpenparameter und Alarme nach Passworteingabe auch die Änderung der Einstellungen ermöglicht. Bei hämodynamisch stabilen Patientinnen und Patienten kann der „Lavare Cycle“ aktiviert werden, welcher eine gewisse Pulsatilität erzeugt und so durch Öffnung der Aortenklappe eine Reduktion der Blutstase bewirken soll. Dies geschieht, indem die Geschwindigkeit des Impellers einmal in der Minute für zwei Sekunden um 200 Umdrehungen unter den Ausgangswert abfällt, danach für eine Sekunde um 400 ansteigt und dann wieder zur eingestellten Umdrehungsrate pro Minute zurückkehrt. (70)

Das MVAD ist der miniaturisierte Nachfolger des HVAD mit einem Pumpenvolumen von 22 ml und einem Gewicht von nur 48 g. Das System erzeugt einen kontinuierlichen, axialen Blutfluss durch einen Impeller, welcher durch eine Mischung aus passiv-magnetischen sowie hydrodynamischen Kräften aufgehängt ist. (71) Die europäische MVAD-Zulassungsstudie begann 2015, wurde allerdings bereits 2016 aufgrund von Problemen gestoppt. In dieser Zeit wurden elf MVADs implantiert und das System nach Abbruch der Studie überarbeitet. (72)

### 4.5.3 HeartMate 3

Das HeartMate 3 ist ein LVAD der dritten Generation mit kontinuierlichem, zentrifugalem Blutfluss. Bei der Entwicklung wurden erfolgreiche Elemente des Vorgängermodells HeartMate II übernommen, während in Bezug auf die Blutverträglichkeit ein neuer Weg eingeschlagen wurde: Das HeartMate 3 wurde mit dem Ziel konstruiert, die Flussdynamik zu optimieren und so eine Thrombenbildung in der Pumpe zu verhindern. Die Pumpe besitzt einen durch elektromagnetische Spulen magnetisch gelagerten und somit freischwebenden Rotor, der durch Motorspulen angetrieben wird. (73) Aufgrund der fehlenden mechanischen Lager ist eine reibungslose Bewegung ohne Wärmeenergieerzeugung und ohne Abnutzung möglich. (74) Zusätzlich befinden sich zwischen dem Rotor und der Innenwand größere Abstände, die mit bis zu 1 mm 10- bis 20-mal so breit sind wie bei anderen Pumpen. Dadurch ist mehr Platz für den Blutfluss vorhanden und Scherkräfte, welche zur Beschädigung von Blutbestandteilen führen können, werden reduziert. (75) Dieser größere Zwischenraum ermöglicht außerdem schnelle Geschwindigkeitsänderungen des Rotors, was die Einführung eines künstlichen Pulses erlaubt, welcher zum Ziel hat, eine Stase in der Pumpe zu verhindern und einen gewissen Grad der Pulsatilität wiederherzustellen. (73) Die Änderung der Frequenz erfolgt dabei 30-mal pro Minute. Die mit dem Blut in Kontakt stehenden Innenflächen des HeartMate 3 sind mit Mikrokugeln aus Titan beschichtet, welche die Ausbildung einer Pseudoneointima fördern sollen. Diese dient als Barriere zwischen dem Pumpenmaterial und dem Blut, wodurch die Thrombogenität reduziert werden soll.

Aufgrund seiner geringen Größe kann das HeartMate 3 intraperikardial implantiert werden. Die Präparation einer abdominalen Pumpentasche fällt dadurch weg. (75) Die Pumpe wird direkt am Herzen nahe dem Apex befestigt, daher gibt es keine Einflusskanüle wie bei vorherigen Modellen. Das Blut gelangt aus dem linken Ventrikel direkt in die Pumpe und wird über die Ausflusskanüle in die Aorta ascendens gepumpt. Die Driveline wird über die Abdominalwand ausgeleitet und über ein austauschbares Kabel mit dem Systemcontroller verbunden. Dieser überwacht und steuert die Pumpe, welche mit 3.000 bis 9.000 Umdrehungen pro Minute eine Flussrate von bis zu 10 l/min erreicht. Mit Ausnahme des Controllers sind die externen Teile des HeartMate 3 ident mit jenen des HeartMate II. Die Stromversorgung kann über zwei Batterien erfolgen, welche ebenso wie der

Systemcontroller an einem Gürtel getragen werden können. (74) Eine Batterielaufzeit von bis zu 17 Stunden ermöglicht den Patientinnen und Patienten eine beinahe uneingeschränkte Mobilität. (76) Die erste Implantation eines HeartMate 3 erfolgte im Juni 2014 in Hannover, Deutschland. (75) Im Jahr 2015 erhielt das HeartMate 3 die CE-Kennzeichnung für den europäischen Markt (39) und 2018 die FDA-Zulassung zur DT (77).

#### **4.5.4 EVAHEART LVAS**

Das EVAHEART ist ein implantierbares linksventrikuläres Unterstützungssystem mit zentrifugalem Blutfluss, das in Japan entwickelt wurde. Der erste klinische Einsatz im Menschen erfolgte im Jahr 2005 in Tokyo, Japan. (78) Die Pumpe wiegt bei einem Außendurchmesser von 58 mm etwa 420 g. Im Pumpengehäuse aus Titan mit einem Füllvolumen von 132 ml befindet sich ein Impeller mit einem Durchmesser von 40 mm. Dieser ist hydrodynamisch gelagert und schwebt auf einer ultradünnen Schicht aus zirkulierendem, sterilem Wasser, welches schmiert und gleichzeitig den Schaft, der den Motor mit dem Impeller verbindet, kühlt. Die Wasser- und die Blutkammer sind durch eine mechanische Dichtung voneinander getrennt. (38) Durch diese „Cool Seal Unit“ wird die Temperatur unter 40° C gehalten, um die Denaturierung von Blutbestandteilen zu verhindern. (79) Die Einflusskanüle wird am Apex des linken Ventrikels befestigt, die Ausflusskanüle wird mit der Aorta ascendens anastomosiert. Beide besitzen einen Durchmesser von 16 mm. Um Thrombenbildung zu reduzieren, sind alle Oberflächen von Pumpenbestandteilen, die mit Blut in Kontakt kommen, mit MPC (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) beschichtet. (38) In Abhängigkeit vom hämodynamischen Zustand sowie von den körperlichen Anforderungen der Patientinnen und Patienten kann die Drehzahl der Pumpe über den externen Controller reguliert werden. Dabei kann ein Blutfluss von bis zu 14 l/min erzeugt werden. (20) Bei 2.600 Umdrehungen pro Minute können gegen einen Druck von 100 mmHg mehr als 12 l/min transportiert werden. (80) Der externe Controller ist über eine perkutane Driveline mit der implantierten Pumpe verbunden. Er versorgt das System über Batterien oder über Strom aus der Steckdose mit Energie, kontrolliert die regelrechte Funktion und zeigt Pumpenparameter wie Pumpgeschwindigkeit und Stromverbrauch, Akkustand der Batterien sowie Alarme

an. Der Controller kann, ebenso wie die Batterien, in einer Umhängetasche getragen werden. Die Driveline beinhaltet außer der Kabel auch die Zu- und Ableitung für die Flüssigkeit der hydrodynamischen Lager. Die Flüssigkeit wird in der „Cool Seal Unit“ des Controllers gefiltert und gereinigt bevor sie wieder in die Pumpe gelangt. (78) Der Nachfolger des EVAHEART, das EVAHEART 2, unterscheidet sich vom Vorgängermodell durch eine geringere Größe. Das EVAHEART 2 ist um 30 % leichter und besitzt ein um 26 % geringeres Füllvolumen. Außerdem wurde die Einflussskanüle neu konzipiert. Diese ist kürzer, besitzt keine in den Ventrikel hineinragende Spitze und wird mithilfe von zwei Fixiermanschetten befestigt. Dadurch sollen eine falsche Positionierung, ein Ansaugen der Kanüle am Ventrikelseptum und folglich eine Okklusion verhindert werden. Durch die fehlende Spitze soll zusätzlich das Risiko einer Thrombenbildung minimiert werden, da Einflussskanülen, die in den Ventrikel ragen, als Entstehungsort von Thromben dienen. Das EVAHEART 2 wurde bisher nur im Tiermodell getestet. (81)

	<b>DuraHeart</b>	<b>HVAD</b>	<b>HeartMate 3</b>
Pumpenart	Zentrifugalpumpe mit kontinuierlichem Fluss		
Lager	magnetisch, hydrodynamisch	elektromagnetisch, hydrodynamisch	magnetische Levitation
Geschwindigkeit	1.200-2.400 U/min	1.800-4.000 U/min	3.000-9.000 U/min
Maximale Flussrate	8 l/min	10 l/min	10 l/min
Implantation	präperitoneal im Oberbauch	intraperikardial	intraperikardial
Abmessungen	72 x 45 mm	40 x 20 mm	69 x 30 mm
Gewicht	540 g	160 g	200 g
Füllvolumen	196 ml	50 ml	50 ml
Batterielaufzeit	6 h	3,5 h	10-17 h
Erstimplantation	2004	2006	2014
Optionale Pulsatilität	nein	ja	ja

**Tabelle 3** Relevante LVADs der dritten Generation im Vergleich  
LVAD – Left Ventricular Assist Device; DuraHeart (18, 38, 67); HVAD (20, 38, 70);  
HeartMate 3 (73-76, 82)

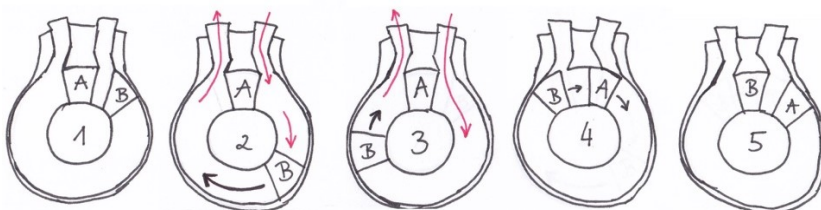
#### **4.5.5 Weitere VADs der dritten Generation**

Zu den weiteren Systemen der dritten Generation zählt das CorAide LVAD, welches als erstes System magnetische Levitation zur kontaktlosen Lagerung des Rotors nutzte. Auch das VentrAssist LVAD der Firma Ventracor kommt ohne Lager mit hydrodynamischer Aufhängung des Rotors aus. (18) Als weitere Vertreter der dritten Generation sind das Magne VAD und das Magne VAD II (83) sowie das WorldHeart LVAD zu nennen, welches jedoch nicht mehr vertrieben wird. (20) Das deutsche ReinVAD ist ebenfalls eine implantierbare Rotationsblutpumpe mit einem freischwebend gelagerten Rotor, welche sich derzeit in der präklinischen Erprobung befindet. (84)

## 4.6 Pumpen in Entwicklung

Ein neues Konzept verwendet das TORVAD (Toroid Ventricular Assist Device) der Firma Windmill. Dabei handelt es sich um eine ringförmige Pumpe, in deren Gehäuse zwei Kolben kreisförmig rotieren. Einer der Kolben dient dabei zwischen Ein- und Ausfluss als Klappe, der andere rotiert durch das Ringgehäuse und produziert so einen Puls mit einem Auswurf von 30 ml. Nach jeder Ejektion tauschen die beiden Kolben die Position. Scherkräfte auf das Blut sind dabei durch die relativ geringe Geschwindigkeit der Kolben sowie durch hydrodynamische Lager, die einen fixen Abstand zwischen den Kolben und der Ringwand aufrechterhalten, minimiert. Neben dem Modell für Erwachsene wird auch eine miniaturisierte Version mit geringerem Schlagvolumen für Kinder entwickelt. (85)

Ebenfalls in Entwicklung bzw. in präklinischer Testung befindet sich derzeit das Neptune LVAD der Firma CoreWave. Das Prinzip dieses Systems ähnelt dem der Geräte der ersten Generation, die einen pulsatilen Blutfluss mithilfe einer Membran erzeugen. Wesentlich kleiner und somit auch minimalinvasiv in die Perikardhöhle implantierbar produziert das Neptune LVAD, durch die elektromagnetisch in Schwingung gebrachte „Wave-Membrane“, einen pulsatilen Blutfluss mit einer Flussrate von 5 bis 6 l/min. Die patentierte Membrantechnologie der Firma soll die Funktionsweise des natürlichen Herzens imitieren und so Komplikationen reduzieren. (86)



**Abbildung 4** Schematische Darstellung eines TORVAD

TORVAD - Toroid Ventricular Assist Device; Eigene Darstellung in Anlehnung an (87)

Aus der Ruheposition (1.) beginnt der Antriebskolben B zu rotieren (2.), während der „Klappen“-Kolben A als virtuelle Klappe zwischen dem Ein- und Ausfluss für einen unidirektionalen Blutfluss sorgt. Kolben B wird langsamer (3.) je näher er der Vervollständigung eines „Herzschlags“ kommt, dann bewegen sich beide Kolben gleichzeitig (4.) in die ruhende Ausgangsposition (5.). Die beiden Kolben haben nun die Rollen getauscht, für den nächsten „Herzschlag“ dient A als Antriebskolben und B als „Klappen“-Kolben. (87)

## 4.7 INTERMACS

Das Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support ist ein nordamerikanisches nationales Register für mechanische Kreislaufunterstützung (Mechanical Circulatory Support – MCS), in welchem der Einsatz von durch die FDA zugelassenen Langzeit-Unterstützungssystemen dokumentiert wird. (88) Es handelt sich dabei um eine öffentlich-private Partnerschaft zwischen dem National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), der FDA sowie dem US-Gesundheitsministerium, Krankenhäusern, Ärztinnen und Ärzten und Firmen, die Systeme zur mechanischen Kreislaufunterstützung herstellen. (21) Gegründet wurde diese Datenbank 2005 mit dem Ziel des Follow-Ups von Patientinnen und Patienten nach Implantation einer MCS. (89) Dadurch sollen Verbesserungen in Bezug auf die Auswahl der Patientinnen und Patienten zur MCS-Implantation ermöglicht und so das Outcome nach Implantation positiv beeinflusst werden. Die gesammelten Daten sollen dabei helfen, einheitliche Guidelines für die MCS-Therapie zu entwickeln. (90)

Zwischen Juni 2006 und Dezember 2016 wurden 22.866 Patientinnen und Patienten mit MCS in der Datenbank registriert, davon erhielten über 18.000 ein LVAD. (21) Um die Ergebnisse der verschiedenen Systeme objektiv vergleichen zu können, wurden einheitliche Nebenwirkungen definiert, welche gesammelt und analysiert werden. Anhand dieser Parameter wird das Outcome der Patientinnen und Patienten mit den verschiedenen Systemen nachverfolgt. Seit 2008 wird beinahe jährlich ein INTERMACS-Report veröffentlicht, in welchem die gesammelten und ausgewerteten Daten publiziert werden.

Zudem wurde die INTERMACS-Klassifikation erstellt, mit deren Hilfe der präoperative Zustand der Patientinnen und Patienten in sieben Profile eingeteilt werden kann. Bei diesen handelt es sich um Subkategorien der New York Heart Association (NYHA) Klassen III und IV. (88) Die Profile wurden entwickelt, da die NYHA Klasse IV ein relativ breites Spektrum beinhaltet und somit den Zustand der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz nicht spezifisch genug definiert, um eine Indikation zur MCS-Implantation zu stellen oder auszuschließen. Die INTERMACS-Profile (siehe Tabelle 4) reichen von Profil 1 (kardiogener Schock) mit abnehmendem Schweregrad bis Profil 7 (fortgeschrittene NYHA Klasse III). (89)

Nach dem ersten Jahr der Datensammlung wurden die Profile evaluiert und überarbeitet. Zudem gibt es drei Attribute, „A“ (Arrhythmia), „TCS“ (Temporary Circulatory Support) und „FF“ (Frequent Flyer), welche eine zusätzliche Charakterisierung der Profile ermöglichen. „A“ beschreibt anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien, welche einer Intervention bedürfen. Diese galten früher als Kontraindikation zur VAD-Implantation. Rezente Erfahrungen hingegen zeigten eine Besserung der Tachyarrhythmien unter VAD-Therapie aufgrund der hämodynamischen Stabilisierung. Das Attribut „A“ kann jedes Profil erweitern. „TCS“ steht für hospitalisierte Patientinnen und Patienten der Profile 1 bis 3 mit vorübergehender MCS, wie z.B. ECMO oder IABP. Als Frequent Flyer zählen jene Patientinnen und Patienten, die häufig einer stationären Behandlung bedürfen, den Großteil ihrer Zeit allerdings zuhause verbringen (Profil 3 optional und Profil 4, 5, 6). (91)

In den Jahren der INTERMACS-Aufzeichnungen haben einige grundlegende Veränderungen in Bezug auf das INTERMACS-Level bei Implantation stattgefunden. Während sich 35 % der Patientinnen und Patienten zwischen 2006 und 2008 zum Zeitpunkt der Intervention im kardiogenen Schock (INTERMACS Profil 1) befanden (22), hat sich dieser Anteil seit 2008 bei 14 % bis 16 % stabilisiert. (21) Auch die Patientinnen und Patienten mit Profil 2, welche in den ersten beiden Jahren der Aufzeichnungen mit 40 % (22) die größte Gruppe darstellten, befanden sich mit 33 % der Implantationen von CF-LVADs zwischen 2015 und 2016 im Rückgang. Den bedeutendsten Anteil der LVAD-Implantationen machen derzeit im Profil 3 eingestufte Personen aus. Hier berichten Kirklin et al. im aktuellen INTERMACS-Report von einem Wert von 37 % für den Zeitraum zwischen 2015 und 2016. (21) In der ersten Phase der Registrierung von 2006 bis 2008 waren bei Implantation einer Long-Term MCS lediglich 13 % dieser Gruppe zuzuordnen. (22)

Parallel zur INTERMACS wurde ein weiteres Register etabliert, der Medical Arm of Mechanically Assisted Circulatory Support oder MedaMACS. Ziel dieser Datenbank ist es, Charakteristika, Behandlungsstrategien sowie das Outcome von ambulanten Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten, die noch keine MCS erhalten haben, zu sammeln und so weitere Einblicke zu erhalten. (89)

Neben INTERMACS für den US-amerikanischen Raum gibt es zahlreiche andere MCS-Datenbanken wie EuroMACS, J-MACS (Japan) sowie ein britisches, französisches oder belgisches Register. Zudem wurde das internationale ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) Mechanical Assisted Circulatory Support (IMACS)-Register gegründet, das durch die internationale Zusammenarbeit von 35 Ländern noch aussagekräftigere Ergebnisse erbringen soll. (92, 93) In das IMACS-Register wurden zwischen Jänner 2013 und Dezember 2016 mehr als 14.000 Patientinnen und Patienten aufgenommen. Im zweiten jährlichen IMACS-Report aus dem Jahr 2018 beschreiben Kirklin et al. ähnliche Ergebnisse wie im achten INTERMACS-Report mit einem Einjahresüberleben für LVADs mit kontinuierlichem Fluss von 81 %. (21, 93)

<b>INTERMACS</b>	<b>NYHA</b>	<b>Beschreibung</b>
Profil 1	Klasse IV	Kritischer kardiogener Schock, trotz gesteigerter inotroper Therapie hämodynamische Instabilität, Organversagen durch Hypoperfusion, „Crash and burn“, VAD-Implantation innerhalb weniger Stunden
Profil 2	Klasse IV	Progressive Zustandsverschlechterung trotz oder bei Unverträglichkeit inotroper Therapie, „Sliding on inotropes“, VAD-Implantation innerhalb weniger Tage
Profil 3	Klasse IV	Hämodynamische Stabilität unter Abhängigkeit von kontinuierlicher intravenöser Katecholamingabe niedriger oder mittlerer Dosierung, „Dependent stability“, wiederholte erfolglose Weaning-Versuche, elektive VAD-Implantation innerhalb von Wochen oder wenigen Monaten
Profil 4	Klasse IV ambulant	Ruhsymptomatik durch Stauung, intermittierend katecholaminpflichtig, hohe Diuretikadosen, „Frequent flyer“, elektive VAD-Implantation innerhalb von Wochen oder wenigen Monaten
Profil 5	Klasse IV ambulant	Symptome bei geringster körperlicher Belastung, „Housebound“, VAD-Implantation individuell je nach Ernährungszustand, Endorganfunktion, Aktivitätslevel
Profil 6	Klasse III	Eingeschränkte Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe/ Symptome bei leichter Anstrengung, „Walking wounded“, VAD-Implantation optional, abhängig von Ernährungszustand, Endorganfunktion, Aktivitätslevel
Profil 7	Klasse III	Patientinnen und Patienten ohne instabilen Volumenstatus derzeit oder in der Vergangenheit, Symptome bei geringer Belastung, „Platzhalter“ für zukünftige präzisere Einteilung, Intervention optional

**Tabelle 4** INTERMACS-Profile

INTERMACS - Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support;  
 NYHA – New York Heart Association; VAD – Ventricular Assist Device  
 [modifiziert übernommen aus (8, 91)]

## **4.8 Risiken und Komplikationen der LVAD-Therapie**

Auch wenn die LVADs der neueren Generationen mit einer ähnlichen Einjahres-Überlebensrate wie die Herztransplantation (21, 26) inzwischen sehr gute Ergebnisse erzielen, so treten unter LVAD-Therapie doch teilweise auch schwerwiegende bis tödliche Komplikationen auf. Deshalb ist vor der Implantation immer eine ausführliche Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig. Im Folgenden werden die wichtigsten Risiken und Komplikationen beschrieben.

### **4.8.1 Blutungen**

Bei Patientinnen und Patienten mit LVAD besteht unter anderem aufgrund der lebensnotwendigen Antikoagulation ein erhöhtes Blutungsrisiko. (40)

Zu den häufigsten Komplikationen der LVAD-Therapie zählen deshalb nach wie vor Blutungen. Dabei überwiegen in den ersten drei Monaten nach Implantation chirurgische bzw. perioperative Blutungen, im Zeitraum danach dominieren nicht-chirurgische, hauptsächlich gastrointestinale Blutungen (GI-Blutungen). (21) Diese stellen vor allem ein Problem der zweiten und dritten Generation von LVADs mit kontinuierlichem Fluss dar, während GI-Blutungen bei pulsatilen Systemen eine untergeordnete Rolle spielen. 2009 fanden Crow et al. in einem Kollektiv mit 101 Patientinnen und Patienten eine zehnmal so hohe GI-Blutungsrate in der CF-Gruppe wie in der pulsatilen. (94) Obwohl einige Systeme der dritten Generation durch zyklische Drehzahländerung eine gewisse Pulsatilität erzeugen, stellten Mehra et al. im Vergleich des HeartMate 3 mit dem HeartMate II als Vertreter der zweiten Generation ohne jegliche Pulsatilität keinen signifikanten Unterschied in der Rate an GI-Blutungen fest. Allerdings konnte in dieser Studie ein generell vermindertes Blutungsrisiko für Zentrifugalpumpen (42,9 %) im Vergleich zu Axialpumpen (52,3 %) ermittelt werden. (95) Auch in der Zulassungsstudie des HVAD konnten im Vergleich mit dem HeartMate II beinahe identische GI-Blutungsraten nach Implantation festgestellt werden. (96)

Die genaue Ursache der erhöhten Rate an GI-Blutungen unter Therapie mit CF-LVADs ist zum jetzigen Zeitpunkt trotz zahlreicher Hypothesen noch nicht vollständig geklärt. Die Antikoagulation ist als alleinige Ursache unzureichend, da diese ebenso bei pulsatilen Geräten angewendet wird. Auch die weitaus höhere Rate an GI-Blutungen bei CF-VADs im Vergleich zu Patientinnen und Patienten,

die aufgrund anderer Indikationen eine Antikoagulation erhalten, spricht gegen diese These. Ebenso stehen vorbestehende bzw. womöglich durch CF-VADs induzierte Angiodysplasien des GI-Traktes in Verdacht, für die Blutungskomplikationen verantwortlich zu sein. Eine weitere Vermutung ist die Entstehung eines von-Willebrand-Syndroms mit erhöhter Blutungsneigung durch die Schädigung von hochmolekularen von-Willebrand-Multimeren aufgrund von Scherkräften in der Pumpe. (20) Als andere mögliche Ursache des erworbenen von-Willebrand-Syndroms wird in der Literatur allerdings auch die verstärkte von-Willebrand-Bindung an Thrombozyten diskutiert. (97)

#### **4.8.2 Infektionen**

Infektionen stellen ein großes Problem und somit einen limitierenden Faktor des Langzeit-Einsatzes von LVADs dar, besonders LVAD-spezifische Infektionen wie Pumpeninfektion, Infektion der Pumpentasche oder Driveline-Infektionen. Obwohl die Entwicklung dünnerer Drivelines sowie weniger invasive Implantationsverfahren dazu beigetragen haben, das Risiko für Infektionen zu vermindern, bleibt die Driveline-Infektion doch ein Hauptgrund für Morbidität sowie Mortalität. (98) Laut dem achten INTERMACS-Report stehen Infektionen im Zeitraum zwischen 2008 und 2016 mit 13 % an zweiter Stelle der Komplikationen in den ersten drei Monaten nach Implantation und mit 4,5 % an erster Stelle im Zeitraum (drei bis zwölf Monate) danach. (21) Diese Werte waren bei den LVADs der ersten Generation noch um einiges höher. In der REMATCH-Studie aus dem Jahr 2001 berichteten Rose et al. von einem Infektionsrisiko von 28 % in der Zeit bis drei Monate nach Implantation eines HeartMates der ersten Generation. (25) Bei Auftreten von konservativ nicht behandelbaren Pumpeninfektionen kann es erforderlich sein, das Gerät auszutauschen, da es in der Pumpe zur Ausbildung eines Biofilms kommen kann. (82)

#### **4.8.3 Thrombogenität**

Trotz der fortschreitenden Verbesserungen der Systeme ist die Bildung von Thromben bis heute ein limitierender Faktor der LVAD-Therapie. Bei Kontakt von Blut mit den künstlichen Oberflächen der Pumpe kommt es zur Aktivierung der

Blutgerinnung sowie zur Thrombozytenaggregation, was für die Patientinnen und Patienten das Risiko thromboembolischer Komplikationen mit sich bringt. (82) Diese führen häufig zu neurologischen Störungen, welche von milden transienten Symptomen über schwere, bleibende Schäden durch Schlaganfälle bis hin zum Tod reichen. (20) Auch unphysiologische Strömungsverhältnisse sowie Blutstase können zur Thrombenbildung führen. (18) Neben der Oberflächenbeschaffenheit und dem Pumpendesign können weitere intrinsische Faktoren, wie Wärmeentwicklung oder auf Blutbestandteile wirkende Scherkräfte, ursächlich für die Thrombenbildung sein. Auch die Patientinnen und Patienten selbst können den Erfolg der Therapie aktiv oder passiv negativ beeinflussen. So können eine Non-Compliance, zum Beispiel in Bezug auf die Antikoagulationseinnahme, vorbestehende thromboembolische Erkrankungen oder Infektionen ebenfalls die Thrombogenität fördern. Um Thrombosen zu verhindern, muss unter LVAD-Therapie eine orale Antikoagulation eingenommen werden. Dabei wird meist eine Kombination aus Vitamin K-Antagonisten mit einem Ziel-INR (International Normalized Ratio) von 2,0 bis 3,0 und Thrombozytenaggregationshemmern verwendet. (99)

Trotz Antikoagulation kam es ab dem Jahr 2011 zu einem unerwarteten Anstieg an Pumpenthrombosen bei implantierten HeartMates der zweiten Generation. Starling et al. berichteten von einem steilen Anstieg von Pumpenthrombosen ab März 2011. In drei Implantationszentren in den USA kam es drei Monate nach Implantation zu einer stark zunehmenden Thromboserate von 2,2 % (März 2011) auf 8,4 % im Jänner 2013. (100) Diese Rate betrug in der 2009 veröffentlichten Studie von Pagani et al., welche zur FDA-Zulassung des HeartMate II führte, nur 1,4 %. (101)

Nach Einführung der Geräte der dritten Generation konnte ein Rückgang der Thrombosen verzeichnet werden. Für das HVAD berichteten Rogers et al. 2017 von einer Pumpentauschrate aufgrund von Thrombose von 6,4 %. (96)

Im Zwei-Jahres Follow-Up der MOMENTUM 3-Studie (Vergleich HeartMate II mit HeartMate 3) betrug die Rate an Pumpenthrombosen in der Gruppe mit dem System der zweiten Generation 15,7 %, während sie in der Vergleichsgruppe nur 1,1 % ausmachte. (95) In der CE-Mark Studie des HeartMate 3 wurde auch nach zwei Jahren keine Pumpenthrombose und nur ein Fall einer Thrombose der Ausflussskanüle beobachtet. (102) Aufgrund der verbesserten Hämokompatibilität

der Geräte der neuesten Generation gibt es inzwischen sogar vereinzelte Berichte von einer Langzeit-LVAD-Therapie ohne Antikoagulation. (103) Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse bleibt die Anzahl an Schlaganfällen bzw. schweren Schlaganfällen mit körperlichen Beeinträchtigungen als Folge nach wie vor hoch. (95, 96, 102)

#### **4.8.4 Rechtsherzversagen**

Die Funktion des rechten Ventrikels ist ein Hauptfaktor für den Erfolg der LVAD-Therapie. Ist diese eingeschränkt, so kann das zu großen Problemen führen, da der rechte Ventrikel den transpulmonalen Fluss generiert und damit die Füllung des linken Ventrikels und somit auch den Fluss, der durch das VAD erzeugt wird, bestimmt. Ein Rechtsherzversagen kann bereits vor Implantation bestehen oder perioperativ bzw. erst im Verlauf der LVAD-Therapie entstehen. (20) Ein akutes Rechtsherzversagen kann durch den aufgrund des LVADs erhöhten venösen Rückfluss zum Herzen bei gleichzeitiger abgeschwächter Kontraktilität des rechten Ventrikels bedingt sein. Die rechtsventrikuläre Dysfunktion führt wiederum zu einem Anstieg des zentralen Venendrucks, was z.B. die Nierenfunktion beeinträchtigen kann. Deshalb sollte die Nachlast des rechten Ventrikels minimiert werden. Dazu ist meist eine medikamentöse Therapie ausreichend. In seltenen Fällen muss jedoch zusätzlich eine mechanische Unterstützung mittels eines rechtsventrikulären Assist Devices (RVAD) erfolgen. (18) In Studien zu den Unterstützungspumpen der dritten Generation finden sich Raten an Rechtsherzversagen von 31,7 % für das HeartMate 3 bzw. 38,5 % für das HVAD, wobei jeweils in etwa 3 % der Patientinnen und Patienten ein RVAD-Einsatz notwendig war. (95, 96)

#### **4.8.5 Hämolyse**

Die Hämolyse kann als Komplikation der LVAD-Therapie bedingt durch das Pumpendesign auftreten. In der Pumpe kommt es durch die Wirkung von Scherkräften auf die Blutbestandteile zur Zerstörung der Erythrozyten mit daraus resultierenden Folgen wie z.B. Anämie. Außerdem werden Hämoglobin sowie Laktatdehydrogenase (LDH) freigesetzt. Diese beiden Hämolyseparameter sind

deshalb unter LVD-Therapie regelmäßig zu kontrollieren. (18) Mit der Optimierung der Pumpen im Laufe der Zeit wurde auch versucht, die Hämolyse zu verhindern. Um die Erythrozyten zu schonen, wurde das HeartMate 3 mit größeren Abständen zwischen Rotor und Pumpeninnenwand konstruiert. (75) Mit diesem Pumpendesign konnte auch im zweijährigen Follow-Up der europäischen Zulassungsstudie eine Hämolysefreiheit verzeichnet werden. (102)

#### **4.8.6 Technische Probleme**

Technische Störungen waren vor allem ein Problem der ersten Gerätegeneration. Die elektrisch oder pneumatisch betriebenen pulsatile Systeme waren fehleranfällig, was häufig eine Re-Operation zum Pumpenaustausch notwendig machte oder sogar tödlich endete. (104) So wurde 2001 eine Wahrscheinlichkeit von 35 % für eine Pumpenfehlfunktion innerhalb von zwei Jahren nach Implantation eines HeartMates der ersten Generation beschrieben. (25) In den letzten Jahren sind technische Komplikationen durch die Optimierung der Systeme in den Hintergrund getreten. (40) Im Follow-Up zwei Jahre nach Implantation eines HeartMate II stellten Mehra et al. 2018 eine Rate von 17,0 % an Re-Operationen aufgrund von Pumpenmalfunktion fest. Dieser Anteil betrug in der Gruppe mit implantiertem HeartMate 3 nur 1,6 %. (95) Auch für das HeartMate II und das HVAD konnten zwei Jahre nach Implantation bessere Ergebnisse als für Systeme der ersten Generation festgestellt werden. Die Rate an Pumpenmalfunktionen, welche einen Pumpenaustausch, eine LVAD-Explantation oder eine akute Herztransplantation erforderlich machten, betrug in der HeartMate II-Gruppe 16,1 % und im HVAD-Kollektiv 8,8 %. (96) In Bezug auf technische Fehlfunktionen der LVADs ist also mit voranschreitender Entwicklung ein stark rückläufiger Trend zu erkennen.

## 4.9 Ausblick

In den letzten Jahrzehnten hat sich das Gebiet der mechanischen Kreislaufunterstützung, vor allem im Bereich der LVADs, stark weiterentwickelt, sodass diese Form der Therapie inzwischen für einige Menschen eine Alternative zur Herztransplantation darstellt. Sowohl das Überleben als auch die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz konnten durch die linksventrikuläre Kreislaufunterstützung verbessert werden. Trotz dieser Erfolge gibt es noch einige Hürden in der weiteren Etablierung der LVAD-Therapie. Dazu zählen die zum Teil schwerwiegenden Komplikationen und Nebenwirkungen, welche immer noch relativ häufig auftreten und neben der Lebenserwartung und -qualität vor allem die Langzeitanwendbarkeit der LVADs beeinträchtigen.<sup>(3)</sup> An erster Stelle stehen dabei Infektionen, vornehmlich der perkutanen Driveline. <sup>(21)</sup>

Diese ist derzeit zur Stromversorgung der implantierten Geräte notwendig, stellt aber gleichzeitig eine potentielle Infektionsquelle dar. Um diese zu eliminieren, sind vollständig implantierbare Systeme notwendig, bei denen die Energiezufuhr für die im Körper befindlichen Batterien über ein transkutanes Energietransmissionssystem (TETS) erfolgt. <sup>(20)</sup> Das Prinzip des TETS beruht auf induktiver Kopplung zwischen einer externen Primärspule und einer subkutan implantierten Sekundärspule. Die Primärspule wird auf die Haut über der subkutanen Spule aufgelegt. Durch elektromagnetische Induktion kommt es dabei zur Energieübertragung auf die implantierten Teile. Anforderungen an ein solches TETS sind eine hocheffiziente Energieübertragung, eine geringe Wärmeproduktion und eine sichere Anwendung. <sup>(105)</sup> Die transkutane Energieübertragung wurde bereits in der Vergangenheit mit dem LionHeart 2000 LVAD der Firma Arrow International getestet. Dabei handelte es sich um ein vollständig implantierbares System mit pulsatilem Blutfluss und abdominell platzierten Steuerungs- und Batterieeinheiten. <sup>(106)</sup> Das LionHeart 2000 wurde im Rahmen einer Studie bei 23 Patienten implantiert und wies zwar eine geringere Anzahl an Infektionen auf, allerdings war die Überlebensrate schlechter als in Vergleichsstudien. <sup>(107)</sup> Deshalb wurde die Produktion des LionHeart 2000 im Jahr 2005 eingestellt. In Bezug auf das TETS sei es zu gelegentlichen

Kopplungsverlusten gekommen, was allerdings auf eine zu tiefe Platzierung der subkutanen Spule zurückgeführt wurde.

Trotz dieser ernüchternden Ergebnisse bleibt die Entwicklung vollständig implantierbarer Systeme das große Ziel der Forschung, einerseits um die Infektionsrate im Rahmen der DT zu senken, andererseits, um den Patientinnen und Patienten eine größere Unabhängigkeit zu ermöglichen. Für einen erfolgreichen Einsatz müssen allerdings Punkte wie eine längere Akkulaufzeit und eine kürzere Ladezeit der Batterien, die Verkleinerung der zu implantierenden Teile sowie die Optimierung der Energieübertragung mit Vermeidung von Wärmeentwicklung erfüllt werden. (20)

Obwohl in den letzten Jahren von fast allen Firmen, die linksventrikuläre Assist Devices entwickeln, vollständig implantierbare Systeme für die nahe Zukunft angekündigt worden sind, gibt es zum heutigen Zeitpunkt weder veröffentlichte Daten noch Geräte auf diesem Gebiet.

## 5 Diskussion

### 5.1 Implantationszeitpunkt

Die Indikationsstellung sowie der Implantationszeitpunkt sind Schlüsselparameter der LVAD-Therapie. Sie sind unter anderem ausschlaggebend für den Erfolg der Behandlung und das Überleben der Patientinnen und Patienten. Einheitliche Guidelines dazu gibt es nicht, weshalb Scores und Klassifikationen wie die INTERMACS-Einteilung ein wichtiges Hilfsmittel darstellen, um Entscheidungen über den LVAD-Einsatz zu fällen. (90, 91) Zu Beginn der INTERMACS-Aufzeichnungen war man mit dem Einsatz von linksventrikulären Unterstützungssystemen noch etwas zurückhaltender. Zwischen 2005 und 2008 befanden sich noch 35 % der Patientinnen und Patienten bei Implantation im Profil 1 und 40 % im Profil 2 der INTERMACS-Klassifikation. (90) Die Überlebens- und vor allem die Komplikationsraten der damaligen Systeme sorgten dafür, dass die LVADs nur als allerletzter Ausweg für bereits stark vital bedrohte Patientinnen und Patienten ohne Aussicht auf eine Herztransplantation eingesetzt wurden. Heute machen den größten Teil der Implantationen Betroffene im Profil 3 aus. Dieser Trend in Richtung höherer Profile mit weniger stark fortgeschrittener Herzinsuffizienz ist unter anderem dadurch begründet, dass Patientinnen und Patienten im kardiogenen Schock die schlechteste Überlebensrate aufweisen. Laut dem achten INTERMACS-Report lag diese im Zeitraum 2013 bis 2016 ein bzw. zwei Jahre nach Implantation bei 74 % bzw. 51 %. (21) Diese Ergebnisse implizieren, dass Betroffene im Profil 1 möglicherweise zu krank für eine permanente Unterstützung sind und stattdessen mehr von einer temporären MCS bis zur Erholung profitieren würden. Erst danach könnte bei optimiertem Ausgangszustand eine langfristige Unterstützung überlegt werden. (108) Von den Patientinnen und Patienten mit den Profilen 2 und 3 leben hingegen noch 82 % bzw. 53 % nach einem bzw. zwei Jahren. Ein noch besseres Überleben weisen laut dem aktuellen Report von Kirklin et al. die Profile 4 bis 7 mit 84 % bzw. 57 % auf. (21) Bei diesen Ergebnissen ist es nicht verwunderlich, dass die Bestrebungen in Richtung einer Therapieerweiterung auf höhere INTERMACS-Profile gehen. Um den Langzeiteinsatz von LVADs bei Patientinnen und Patienten mit frühen Stadien der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz beurteilen zu können, sollte die vom National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) gesponserte

REVIVE-IT (Randomized Evaluation of VAD Intervention before Inotropic Therapy) – Studie durchgeführt werden. Dabei sollte die LVAD-Therapie mit einer optimalen medikamentösen Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit weniger stark fortgeschrittener Herzinsuffizienz verglichen werden. Diese Studie wurde allerdings im Jahr 2015 wegen Sicherheitsbedenken das LVAD betreffend sowie aufgrund der komplexen Identifizierung der richtigen Studienpopulation nach mehreren Anläufen eingestellt. (109)

In der prospektiven, nicht-randomisierten ROADMAP-Beobachtungsstudie (Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients) wurden 200 Patientinnen und Patienten mit ambulanter Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IIIb bzw. IV ohne Abhängigkeit von Inotropika (INTERMACS Profil 4-7) verglichen. 97 davon hatten ein LVAD und 103 eine optimale medikamentöse Therapie. Im 2-Jahres Follow-Up zeigte sich zwar in der As-treated-Analyse ein Überlebensvorteil für die LVAD-Gruppe (70 % Überlebensrate) im Vergleich zum medikamentös behandelten Kollektiv (41 %), allerdings konnte dieser Unterschied in der Intention-to-treat-Analyse keine Signifikanz erzielen (70 % versus 63 %). Erwähnenswert ist jedoch, dass nach zwei Jahren 69 % der Patientinnen und Patienten mit LVAD eine Verbesserung der Symptome im Sinne der NYHA-Klasse I oder II erreichten. Von den Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Therapie benötigten 22 % eine LVAD-Implantation im Laufe der zwei Jahre. Diesen Vorteilen gegenüber stehen eine höhere Komplikationsrate und folglich auch eine größere Anzahl an Hospitalisierungen in der LVAD-Gruppe. Im LVAD-Kollektiv handelte es sich bei den Komplikationen vornehmlich um GI-Blutungen, in der medikamentös behandelten Gruppe kam es als häufigstes unerwünschtes Ereignis zur Progression der Herzinsuffizienzsymptome. (16, 110)

Trotz der gemischten Ergebnisse der ROADMAP-Studie und des Abbruchs der REVIVE-IT-Studie bleibt das Ziel die Ausdehnung der LVAD-Therapie auf höhere INTERMACS Profile, was vor allem an der hohen Morbidität und Mortalität dieses Patientenkollektivs liegt. (16) Die MedaMACS Studie untersuchte ebenfalls den Outcome von 161 Herzinsuffizienzpatientinnen und -patienten der NYHA Klasse III bis IV und des INTERMACS Profil 4 bis 7 ohne Abhängigkeit von Inotropika. Diese erhielten eine optimale medikamentöse Therapie und wurden mit 1.753 entsprechenden INTERMACS-Registrierten mit LVAD-Therapie verglichen.

Nach zwei Jahren konnte auch hier in der Intention-to-treat-Analyse kein Überlebensvorteil für eine Gruppe festgestellt werden. Lediglich für die INTERMACS Profile 4 und 5 zeigte sich eine etwas bessere Überlebensrate mit LVAD im Vergleich zur medikamentösen Therapie. (111)

Diese Daten zeigen, dass der optimale Implantationszeitpunkt schwierig zu definieren ist. Es bleibt weiterhin individuell und in Zusammenarbeit mit den Betroffenen, im Sinne eines „Shared decision making“, abzuwägen, wann der Nutzen der LVAD-Therapie die Risiken und Nebenwirkungen übersteigt. Mit zunehmender Verbesserung der Technologie und Reduktion der Komplikationen könnte sich der optimale Implantationszeitpunkt jedoch weiter in Richtung früherer Stadien der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz verschieben.

## **5.2 Pulsatiler Fluss versus kontinuierlicher Fluss**

Heute haben sich LVADs mit kontinuierlichem Fluss gegenüber pulsatil arbeitenden Geräten der ersten Generation durchgesetzt. Zwischen Juni 2006 und Dezember 2016 wurden mehr als 17.000 CF-Systeme in INTERMACS registriert. Demgegenüber stehen etwa 600 Implantationen pulsatiler LVADs. Auch die Überlebensraten von CF-Systemen sprechen mit 81 % nach einem Jahr für diese moderne Form der Kreislaufunterstützung. (21) Im Vergleich dazu erzielten pulsatile Systeme der ersten Generation in der REMATCH-Studie ein Einjahresüberleben von 52 %. (25) Auch in der Vergleichsstudie zwischen HeartMate I und II beschrieben Slaughter et al. in der As-treated-Analyse eine ähnliche Überlebensrate von 55 % in der Gruppe mit dem pulsatilen LVAD, während diese in der CF-Gruppe nach einem Jahr 68 % betrug. Dieser Unterschied nahm mit einer Überlebensrate von nur mehr 24 % nach zwei Jahren im Kollektiv mit dem pulsatilen LVAD im Verlauf der weiteren Beobachtung stark zu. In der Vergleichsgruppe hingegen betrug die Rate 55 %. Dies ist allerdings auch auf eine hohe Anzahl an Pumpenwechsel vom pulsatilen auf das CF-Modell zurückzuführen. (48)

Moderne CF-Unterstützungssysteme sind zuverlässiger, energieeffizienter und länger haltbar. (20) Sie besitzen eine dünnere Driveline und durch ihre geringere Größe sind weniger invasive Implantationstechniken möglich. (38)

Das HeartMate II wiegt mit 350 g nur einen Bruchteil des pulsatilen HeartMate XVE mit einem Gewicht von etwa 1.200 g. (18)

Seit der ersten Implantation eines CF-Systems 1998 gibt es zunehmend Hinweise auf eine gut erhaltene oder sogar verbesserte Mikrozirkulation und Endorganfunktion bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz. Auch die Reduktion einer pulmonalen Hypertonie vor der Herztransplantation wird in der Literatur beschrieben. (38)

Klassische pulsatile Systeme sind also heute Großteils nicht mehr von Bedeutung, die Vorteile der CF-Pumpen überwiegen jene der Vorgängermodelle. Lediglich das Berlin Heart Excor VAD findet aufgrund seiner zahlreichen verfügbaren Pumpengrößen, die auch für Kleinkinder geeignet sind, noch Anwendung in der chirurgischen Versorgung pädiatrischer Herzinsuffizienzpatienten. (50)

### **5.3 Zweite versus dritte Generation**

LVADs der zweiten und dritten Generation arbeiten beide mit einem kontinuierlichen Blutfluss. Außerdem zeichnen sie sich im Gegensatz zu pulsatilen Geräten durch eine geringere Größe, größere Zuverlässigkeit und Haltbarkeit, durch ein einfacheres Design mit dem Rotor als einzigem beweglichen Teil und durch das Fehlen von Einfluss- und Ausflussklappen aus. Trotz dieser Gemeinsamkeiten unterscheiden sich LVADs der neuesten, dritten Generation von ihren Vorgängern vor allem in der Art der Antriebslagerung. Während der Großteil der Systeme der zweiten Generation mechanisch gelagerte Antriebe besitzt, ist der Rotor in den neuen LVADs magnetisch oder hydrodynamisch gelagert. Durch diese reibungslose Aufhängung kommt es zu keiner bzw. weniger Abnutzung, wodurch die Haltbarkeit der Systeme noch weiter verlängert wird. (20)

Von den drei derzeit am häufigsten verwendeten LVADs (HeartMate II, HVAD, HeartMate 3) gehören zwei zur dritten Generation (HVAD, HeartMate 3). (12) Die Überlegenheit des HeartMate 3 mit zentrifugalem Fluss gegenüber dem HeartMate II mit axialem Fluss konnte im 2-Jahres-Follow-Up der MOMENTUM 3-Studie belegt werden. Laut Mehra et al. erreichten signifikant mehr Patientinnen und Patienten mit dem HeartMate 3 (79 % vs. 60 %) den primären Endpunkt, definiert als Überleben nach zwei Jahren frei von beeinträchtigendem Schlaganfall oder Überleben ohne Re-Operation zur Systementfernung oder -ersetzung.

Dieser Unterschied wurde allerdings stark durch die zehnmal höhere Rate an notwendigen Gerätewechseln in der Axialfluss-Gruppe beeinflusst. 17 % des HeartMate II-Kollektivs benötigten einen Pumpenaustausch bedingt durch eine Malfunktion des Systems, in der HeartMate 3-Gruppe waren es hingegen nur 1,6 %. Die Mortalität sowie die Rate an schwer beeinträchtigenden Schlaganfällen ähnelte sich in den beiden Vergleichsgruppen, die generelle Schlaganfallrate war allerdings im Zentrifugalfluss-Kollektiv niedriger (10 % vs. 19 %). Vor allem die Anzahl an Pumpenthrombosen konnte in der Fraktion mit dem HeartMate 3 stark gesenkt werden. Während mit dem Gerät der zweiten Generation fast 16 % der Patientinnen und Patienten eine solche Komplikation entwickelten, war es in der Vergleichsgruppe nur 1 %. Ebenso zeigten sich die Werte der Laktatdehydrogenase als Hämolyseparameter während der Therapie mit dem HeartMate 3 erniedrigt, während diese in der HeartMate II-Gruppe anstiegen. (95) In der ENDURANCE-Studie, in der das HVAD mit dem HeartMate II verglichen wurde, zeigten sich ähnliche Mortalitäts-, Blutungs-, sowie Infektionsraten, allerdings erlitten signifikant mehr Teilnehmer und Teilnehmerinnen mit HVAD einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall (29,7 % vs. 12,1%). Auch die Sepsisrate war in dieser Gruppe höher. (96) Bei diesen Ergebnissen ist es nicht verwunderlich, dass im Zuge eines notwendigen Pumpentausches inzwischen bevorzugt HeartMate 3-Systeme eingesetzt werden. (112)

Dem Nutzen der LVAD-Therapie steht eine nach wie vor hohe Gesamtkomplikationsrate von über 70 % in den ersten drei Monaten nach Implantation eines CF-Systems gegenüber. (21) Für eine breitere Etablierung der LVAD-Therapie, vor allem im Bereich der weniger stark fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, ist eine weitere Reduzierung der Komplikationen notwendig. Diesem bedeutenden Ziel werden sich zukünftige Forschungen sowie Studien widmen, um den Patientinnen und Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz eine noch hochwertigere Therapiemöglichkeit bieten zu können.

## 6 Konklusion

Das Gebiet der linksventrikulären Herzunterstützungssysteme hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verändert. Durch die Entwicklung neuer Geräte konnten immer bessere Erfolge für Menschen mit terminaler Herzinsuffizienz erzielt werden. Vor allem durch die Systeme der dritten Generation ist ein großer Schritt in Richtung der Reduktion von Komplikationen und Verbesserung der Überlebensraten gelungen. Durch die anhaltende Entwicklung wird eine weitere Etablierung der LVAD-Therapie möglich sein. Dies ist auch notwendig, da die Prävalenz der terminalen Herzinsuffizienz durch die zunehmende Alterung der Bevölkerung weiter ansteigen wird. Das zukünftige Patientenkollektiv wird also älter und somit auch mit mehr Co-Morbiditäten belastet sein, weshalb eine sichere Anwendung der Systeme für den Therapieerfolg umso wichtiger sein wird. Technische Innovationen wie das TETS, reibungsfreie Rotorsysteme oder eine telemedizinische Betreuung können dabei helfen, die mechanische Kreislaufunterstützung als Therapieform zu optimieren. Ebenso können Erfahrungswerte aus Datenbanken wie INTERMACS und IMACS sowie aus randomisierten Studien gesammelt und für die Entwicklung von neuen bzw. die Verfeinerung von bisherigen Systemen genutzt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368-78.
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11.
3. Ujeyl A, Kruger M. [Rise of the machines? Left ventricular assist devices for treatment of severe heart failure]. *Herz.* 2015;40(7):972-9.
4. Paluszkiwicz L, Kukulski T, Zembala M, Gummert J, Morshuis M. The role of long-term mechanical circulatory support in the treatment of end-stage heart failure. *Kardiol Pol.* 2019;77(3):331-40.
5. Coronel R, de Groot JR, van Lieshout JJ. Defining heart failure. *Cardiovasc Res.* 2001;50(3):419-22.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-52.
7. Health Quality O. Left ventricular assist devices: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2004;4(3):1-69.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.
10. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):606-19.
11. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106(24):3068-72.
12. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35.
13. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17.
14. Herold G. *Innere Medizin.* Herold G, editor 2016. 210-27 p.
15. Erdmann E. *Klinische Kardiologie - Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße:* Springer; 2009. 581 p.
16. Miller RJH, Teuteberg JJ, Hunt SA. Innovations in Ventricular Assist Devices for End-Stage Heart Failure. *Annu Rev Med.* 2019;70:33-44.

17. Leone O, Angelini A, Bruneval P, Potena L. The Pathology of Cardiac Transplantation: A clinical and pathological perspective [E-Book]: Springer; 2017 [cited 2019, June 11]. Available from: <https://books.google.at/books?id=85oNDgAAQBAJ&pg=PR5&lpg=PR5&dq=i+sbn+978-3-319-46384-1&source=bl&ots=Qhyz3DgApP&sig=ACfU3U2T2A-gJv04sZtya9 U7-7sTcw0HQ&hl=de&sa=X&ved=2ahUKEwiQ 8-j66rjAhXiwsQBHV5VB2oQ6AEwAXoECAgQAQ#v=onepage&q&f=false>.
18. Ziemer G, Haverich A. Herzchirurgie - Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen. 3. ed: Springer Medicine; 2010.
19. Prinzing A, Herold U, Berkefeld A, Krane M, Lange R, Voss B. Left ventricular assist devices-current state and perspectives. J Thorac Dis. 2016;8(8):E660-6.
20. Boeken U AA, Born F, Schmid C. Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung - Indikationen, Systeme, Implantationstechniken: Springer Medizin; 2013.
21. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. J Heart Lung Transplant. 2017;36(10):1080-6.
22. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. J Heart Lung Transplant. 2011;30(2):115-23.
23. Russell SD, Rogers JG, Milano CA, Dyke DB, Pagani FD, Aranda JM, et al. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. Circulation. 2009;120(23):2352-7.
24. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Jr., Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2018;37(10):1155-68.
25. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345(20):1435-43.
26. Krabatsch T, Potapov E, Soltani S, Dandel M, Falk V, Knosalla C. [Ventricular long-term support with implantable continuous flow pumps: on the way to a gold standard in the therapy of terminal heart failure]. Herz. 2015;40(2):231-9.
27. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J. 1967;41(48):1271-4.
28. Modry DL OP, Jamieson SW, Stinson EB, Baldwin JC, Reitz BA, Dawkins KD, McGregor CG, Hunt SA, Moran M, et al. Cyclosporine in heart and heart-lung transplantation. Can J Surg. 1985.;28(3):274-80.
29. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. Am J Cardiol. 1971;27(1):3-11.
30. Portner PM OP, McGregor CG, Baldwin JC, Ream AK, Wyner J, Zusman DR, Shumway NE. First human use of an electrically powered implantable ventricular assist system. Artif Organs 1985;9(A):36.
31. Frazier OH, Wampler RK, Duncan JM, Dear WE, Macris MP, Parnis SM, et al. First human use of the Hemopump, a catheter-mounted ventricular assist device. Ann Thorac Surg. 1990;49(2):299-304.

32. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, Burton NA, Lefrak EA, Poirier VL, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(6):1080-90.
33. Loisanche D, Deleuze PH, Mazzucotelli JP, Abe Y, Le Besnerais P, Dubois-Rande JL. The initial experience with the wearable Baxter Novacor ventricular assist system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(1):176-7.
34. Noon GP, Morley D, Irwin S, Abdelsayed S, Benkowski R, Lynch BE. Turbine blood pumps. *Adv Card Surg.* 2001;13:169-91.
35. Kadakia S, Moore R, Ambur V, Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(9):501-8.
36. Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, Drews T, Potapov E, Pasic M, et al. [Improvements in implantable mechanical circulatory support systems : literature overview and update]. *Herz.* 2011;36(7):622-9.
37. Nishinaka T, Schima H, Roethy W, Rajek A, Nojiri C, Wolner E, et al. The DuraHeart VAD, a magnetically levitated centrifugal pump: the University of Vienna bridge-to-transplant experience. *Circ J.* 2006;70(11):1421-5.
38. Agarwal S, High KM. Newer-generation ventricular assist devices. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2012;26(2):117-30.
39. Chatterjee A, Feldmann C, Hanke JS, Ricklefs M, Shrestha M, Dogan G, et al. The momentum of HeartMate 3: a novel active magnetically levitated centrifugal left ventricular assist device (LVAD). *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 15):S1790-S3.
40. Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, Drews T, Potapov E, Vierecke J, et al. [Technical possibilities and limitations of mechanical circulatory support]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2011;46(6):414-21; quiz 22.
41. Mallidi HR, Anand J, Cohn WE. State of the art of mechanical circulatory support. *Tex Heart Inst J.* 2014;41(2):115-20.
42. Farkas EA, Elefteriades JA. Assisted circulation: experience with the Novacor Left Ventricular Assist System. *Expert Rev Med Devices.* 2007;4(6):769-74.
43. Franco KL, D. VE. *Advanced Therapy in Cardiac Surgery.* 2 ed: PMPH-USA; 2003. 642 p.
44. Strauch JT, Spielvogel D, Haldenwang PL, Correa RK, deAsla RA, Seissler PE, et al. Recent improvements in outcome with the Novacor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(6):674-80.
45. Maher TR, Butler KC, Poirier VL, Gernes DB. HeartMate left ventricular assist devices: a multigeneration of implanted blood pumps. *Artif Organs.* 2001;25(5):422-6.
46. Gemmato CJ, Forrester MD, Myers TJ, Frazier OH, Cooley DA. Thirty-five years of mechanical circulatory support at the Texas Heart Institute: an updated overview. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(2):168-77.
47. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(6):1186-95.
48. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2241-51.

49. Hetzer R, Hennig E, Schiessler A, Friedel N, Warnecke H, Adt M. Mechanical circulatory support and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(4 Pt 2):S175-81.
50. Schmid C, Tjan T, Etz C, Welp H, Rukosujew A, Klotz S, et al. The excor device - revival of an old system with excellent results. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54(6):393-9.
51. BerlinHeart. Berlin Heart [cited 2019, April 23]. Available from: <https://www.berlinheart.de/ueber-uns/>.
52. Frazier OH, Gemmato C, Myers TJ, Gregoric ID, Radovancevic B, Loyalka P, et al. Initial clinical experience with the HeartMate II axial-flow left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(3):275-81.
53. Frazier OH, Delgado RM, 3rd, Kar B, Patel V, Gregoric ID, Myers TJ. First clinical use of the redesigned HeartMate II left ventricular assist system in the United States: a case report. *Tex Heart Inst J*. 2004;31(2):157-9.
54. Drews T, Jurmann M, Michael D, Miralem P, Weng Y, Hetzer R. Differences in pulsatile and non-pulsatile mechanical circulatory support in long-term use. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(10):1096-101.
55. Schmid C, Tjan TD, Etz C, Schmidt C, Wenzelburger F, Wilhelm M, et al. First clinical experience with the Incor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(9):1188-94.
56. Westaby S, Banning AP, Jarvik R, Frazier OH, Pigott DW, Jin XY, et al. First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet*. 2000;356(9233):900-3.
57. Westaby S, Siegenthaler M, Beyersdorf F, Massetti M, Pepper J, Khayat A, et al. Destination therapy with a rotary blood pump and novel power delivery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(2):350-6.
58. Westaby S, Frazier OH, Pigott DW, Saito S, Jarvik RK. Implant technique for the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(4):1337-40.
59. clinicaltrials.gov. Evaluation of the Jarvik 2000 Left Ventricular Assist System With Post-Auricular Connector--Destination Therapy Study 2019 [cited 2019, May 01]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01627821?term=jarvik+2000&cond=Heart+Failure&intr=jarvik+2000&rank=2>.
60. Adachi I. Current status and future perspectives of the PumpKIN trial. *Transl Pediatr*. 2018;7(2):162-8.
61. Noon GP, Loebe M. Current status of the MicroMed DeBakey Noon Ventricular Assist Device. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(6):652-3.
62. Goldstein DJ. Worldwide experience with the MicroMed DeBakey Ventricular Assist Device as a bridge to transplantation. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II272-7.
63. Pektok E, Demirozu ZT, Arat N, Yildiz O, Oklu E, Eker D, et al. Remote monitoring of left ventricular assist device parameters after HeartAssist-5 implantation. *Artif Organs*. 2013;37(9):820-5.
64. Schmitto JD, Hanke JS, Dogan G, Tessmann R, Jeevanandem V, Cohn WE, et al. First Implantation of a Novel Left Ventricular Assist Device: The ReliantHeart aVAD. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(4):e311-e3.
65. Song X, Throckmorton AL, Untaroiu A, Patel S, Allaire PE, Wood HG, et al. Axial flow blood pumps. *ASAIO J*. 2003;49(4):355-64.
66. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC, Jr., Colombo PC, et al. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(5):440-50.

67. Morshuis M, Schoenbrodt M, Nojiri C, Roefe D, Schulte-Eistrup S, Boergermann J, et al. DuraHeart magnetically levitated centrifugal left ventricular assist system for advanced heart failure patients. *Expert Rev Med Devices*. 2010;7(2):173-83.
68. HeartWare.com. HeartWare Clinical Trials [cited 2019, May 30]. Available from: <http://www.heartware.com/clinicians/clinical-trials>.
69. fda.gov. FDA Approval HVAD [cited 2019, May 30]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/heartwaretm-hvadtm-p100047s090>.
70. Larose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design concepts and principle of operation of the HeartWare ventricular assist system. *ASAIO J*. 2010;56(4):285-9.
71. McGee E, Jr., Chorpenning K, Brown MC, Breznock E, Larose JA, Tamez D. In vivo evaluation of the HeartWare MVAD Pump. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):366-71.
72. Urban M, Woods A, Robinson-Smith N, MacGowan G, Roysam C, Schueler S. First-in-man use of the MVAD axial-flow pump: Long-term outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(7):933-6.
73. Heatley G, Sood P, Goldstein D, Uriel N, Cleveland J, Middlebrook D, et al. Clinical trial design and rationale of the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) investigational device exemption clinical study protocol. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(4):528-36.
74. Zimpfer D, Netuka I, Schmitto JD, Pya Y, Garbade J, Morshuis M, et al. Multicentre clinical trial experience with the HeartMate 3 left ventricular assist device: 30-day outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(3):548-54.
75. Schmitto JD, Hanke JS, Rojas SV, Avsar M, Haverich A. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(6):858-60.
76. heartmate.com. HeartMate LVAD Brochure [cited 2019, May 20]. Available from: [https://www.heartmate.com/SJH/media/Emerge\\_SJH/PDF/HM3\\_Product-Brochure\\_Zinc-Final.pdf](https://www.heartmate.com/SJH/media/Emerge_SJH/PDF/HM3_Product-Brochure_Zinc-Final.pdf).
77. fda.gov. FDA Approval HeartMate 3 [cited 2019, March 05]. Available from: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm624155.htm>.
78. Evaheart.com. Evaheart Technology Background [cited 2019, June 10]. Available from: <http://www.evaheart-usa.com/projects#>.
79. Yamazaki K, Litwak P, Kormos RL, Mori T, Tagusari O, Antaki JF, et al. An implantable centrifugal blood pump for long term circulatory support. *ASAIO J*. 1997;43(5):M686-91.
80. Yamazaki K, Kihara S, Akimoto T, Tagusari O, Kawai A, Umezu M, et al. EVAHEART: an implantable centrifugal blood pump for long-term circulatory support. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;50(11):461-5.
81. Motomura T, Tuzun E, Yamazaki K, Tatsumi E, Benkowski R, Yamazaki S. Preclinical Evaluation of the EVAHEART 2 Centrifugal Left Ventricular Assist Device in Bovines. *ASAIO J*. 2018.
82. Hosseinipour M, Gupta R, Bonnell M, Elahinia M. Rotary mechanical circulatory support systems. *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering*. 2017;4:1-24.

83. Hoshi H, Shinshi T, Takatani S. Third-generation blood pumps with mechanical noncontact magnetic bearings. *Artif Organs*. 2006;30(5):324-38.
84. GmbH R. ReinVAD [cited 2019, June 26]. Available from: <https://www.reinvad.de/index.php?p=home>.
85. Windmill Cardiovascular Systems I. Windmill TORVAD [cited 2019, June 26]. Available from: <http://www.windmillcvs.com/contact/>.
86. CorWave. Neptune LVAD [cited 2019, June 27]. Available from: <https://www.corwave.com/product/neptune/>.
87. Gohean JR, Larson ER, Hsi BH, Kurusz M, Smalling RW, Longoria RG. Scaling the Low-Shear Pulsatile TORVAD for Pediatric Heart Failure. *ASAIO J*. 2017;63(2):198-206.
88. Holman WL. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS): what have we learned and what will we learn? *Circulation*. 2012;126(11):1401-6.
89. Stewart GC, Stevenson LW. INTERMACS and MedaMACS: how will they guide future therapy? *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(9):394.
90. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(10):1065-72.
91. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):535-41.
92. Kirklin JK, Mehra MR. The dawn of the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support (IMACS) Registry: fulfilling our mission. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(2):115-6.
93. Kirklin JK, Xie R, Cowger J, de By T, Nakatani T, Schueler S, et al. Second annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(6):685-91.
94. Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, et al. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):208-15.
95. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno C, et al. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1386-95.
96. Rogers JG, Pagani FD, Tatoes AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, et al. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(5):451-60.
97. Nascimbene A, Neelamegham S, Frazier OH, Moake JL, Dong JF. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device. *Blood*. 2016;127(25):3133-41.
98. Sharma V, Deo SV, Stulak JM, Durham LA, 3rd, Daly RC, Park SJ, et al. Driveline infections in left ventricular assist devices: implications for destination therapy. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(5):1381-6.
99. Kuehl M, Garbade J. The evolution of left ventricular assist devices-a moment to reflect. *J Thorac Dis*. 2017;9(5):E492-E4.
100. Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, Ewald G, Rogers JG, Milano CA, et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med*. 2014;370(1):33-40.

101. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):312-21.
102. Schmitto JD, Pya Y, Zimpfer D, Krabatsch T, Garbade J, Rao V, et al. Long-term evaluation of a fully magnetically levitated circulatory support device for advanced heart failure-two-year results from the HeartMate 3 CE Mark Study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(1):90-7.
103. Hergesell V, Dapunt O, Spiliopoulos S. Long-Term Discontinuation of Oral Anticoagulation Therapy During HeartMate 3 Left Ventricular Assist Device Support. *Artif Organs*. 2019;43(3):320-1.
104. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation*. 2012;125(10):1304-15.
105. Slaughter MS, Myers TJ. Transcutaneous energy transmission for mechanical circulatory support systems: history, current status, and future prospects. *J Card Surg*. 2010;25(4):484-9.
106. Mehta SM, Pae WE, Jr., Rosenberg G, Snyder AJ, Weiss WJ, Lewis JP, et al. The LionHeart LVD-2000: a completely implanted left ventricular assist device for chronic circulatory support. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3 Suppl):S156-61; discussion S83-4.
107. Pae WE, Connell JM, Adelowo A, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, et al. Does total implantability reduce infection with the use of a left ventricular assist device? The LionHeart experience in Europe. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(3):219-29.
108. Englert JA, 3rd, Davis JA, Krim SR. Mechanical Circulatory Support for the Failing Heart: Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Ochsner J*. 2016;16(3):263-9.
109. Pagani FD, Aaronson KD, Kormos R, Mann DL, Spino C, Jeffries N, et al. The NHLBI REVIVE-IT study: Understanding its discontinuation in the context of current left ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(11):1277-83.
110. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart Fail*. 2017;5(7):518-27.
111. Ambardekar AV, Kittleson MM, Palardy M, Mountis MM, Forde-McLean RC, DeVore AD, et al. Outcomes with ambulatory advanced heart failure from the Medical Arm of Mechanically Assisted Circulatory Support (MedaMACS) Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(4):408-17.
112. Hanke JS, Rojas SV, Dogan G, Feldmann C, Beckmann E, Deniz E, et al. First series of left ventricular assist device exchanges to HeartMate 3. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(5):887-92.