

**Diplomarbeit**

**Mechanical Circulatory Support als Therapie der akuten  
sowie des Endstadiums der chronischen Herzinsuffizienz**

eingereicht von

**Maël Held**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Fruhwald  
und Dr. med. univ. Klemens Ablasser**

Graz, 19.09.2017

*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.*

*Graz, am 19.09.2017*

*Mael Held eh.*

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Prof. Dr. Friedrich Fruhwald bedanken, der den Schreibprozess mit viel Geduld, absoluter Zuverlässigkeit und dem richtigen Maße an Pragmatismus begleitet hat. Von seinen kompetenten Ratschlägen und seiner konstruktiven Kritik, gerade auch in schwierigen Phasen des Vorankommens, habe ich sehr profitiert. Das Rüstzeug zum wissenschaftlichen Arbeiten, das ich durch diesen Austausch mit auf den Weg bekommen habe, wird mich meine gesamte medizinische Laufbahn über begleiten.

Besonderer Dank gilt auch meiner Freundin, meiner Familie und meinen Freunden, ohne die das Studium so nicht möglich gewesen wäre. Bessere Weggefährten hätte ich mir nicht vorstellen können!

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>13</b>
<b>2. Methoden</b>	<b>15</b>
<b>3. Das Herzkreislaufsystem</b>	<b>16</b>
<b>4. Herzinsuffizienz</b>	<b>18</b>
4.1 Allgemein	18
4.2 Einteilung der Herzinsuffizienz	19
4.2.1 Systolische Dysfunktion	20
4.2.2 Diastolische Dysfunktion	20
4.2.3 Linksherzinsuffizienz	21
4.2.4 Rechtsherzinsuffizienz	21
4.2.5 Chronische Herzinsuffizienz	22
4.2.6 Akute Herzinsuffizienz	22
4.3 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	22
4.5 Diagnostik der Herzinsuffizienz	23
4.6 Behandlung der Herzinsuffizienz	25
<b>5. Mechanical Circulatory Support</b>	<b>27</b>
5.1 Historische Übersicht	27
5.2 Ziele des Short-Term-Mechanical Circulatory Support	29
5.3 Ziele des Long-Term-Mechanical Circulatory Support	29
<b>6. Short-Term-Systeme</b>	<b>31</b>
6.1 Perkutan einsetzbare Systeme	31
6.1.1 ECMO	31
6.1.2 IABP	32
6.1.3 Impella® Recover pVAD (Abiomed, Inc.)	33
6.1.4 TandemHeart® pVAD (CardiacAssist, Inc.)	34
6.2 Nicht-perkutan einsetzbare zentrifugale Short-Term-Systeme	36
6.2.1 CentriMag® (Thoratec Corp.)	36
6.2.2 Biomedicus Bio-Pump® (Medtronic Bio-Medicus, Inc.)	37
6.2.3 C-Pulse® (CHF Solutions, Inc.)	37
6.2.4 Weitere nicht-perkutan einsetzbare zentrifugale Short-Term-Systeme	37
<b>7. Long-Term-Systeme</b>	<b>38</b>
7.1 Ventrikuläre Unterstützungssysteme (VADs)	38
7.2 Systeme der 1. Generation	40

7.2.1 HeartMate® I (Thoratec Corp.)	40
7.2.2 Novacor® (World Heart Corp.)	41
7.2.3 Thoratec Ventricular Assist Device® (parakorporal) (Thoratec Corp.)	42
7.2.4 Abiomed BVS 5000® und Abiomed AB 5000® (Abiomed Inc.)	43
7.2.5 Weitere Systeme der 1. Generation	44
7.3 Systeme der 2. Generation	44
7.3.1 Jarvik 2000 Heart® (Jarvik Heart, Inc.)	44
7.3.2 BerlinHeart INCOR® (Berlin Heart GmbH)	45
7.3.3 HeartMate® II (Thoratec Corp.)	46
7.3.4 Weitere Systeme der 2. Generation	46
7.4 Systeme der 3. Generation und nachfolgende Entwicklungen	47
7.4.1 HeartMate® III (Thoratec Corp.)	47
7.4.2 HeartAssist 5® (Reliant Heart, Inc.)	48
7.4.3 HeartWare HVAD® (HeartWare International, Inc.)	48
7.4.4 Weitere Systeme der neuesten Generation	49
7.5 Biventrikuläre Unterstützungssysteme (BiVADs)	50
7.6 Total Artificial Hearts	50
7.6.1 SynCardia® Temporary Total Artificial Heart (SynCardia Systems, LLC)	50
7.6.2 Weitere TAHs	52
<b>8. Bewertungsversuch</b>	<b>53</b>
8.1 Short-Term-Systeme	53
8.2 Long-Term Systeme	59
<b>9. Konklusion</b>	<b>64</b>
<b>10. Literaturverzeichnis</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis und Glossar

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AHA	American Heart Association
ATP	Adenosintriphosphat
ADH	Antidiuretisches Hormon
ASS	Acetylsalicylsäure
BiVAD	Biventricular Assist Device
BNP	B-type natriuretisches Peptid
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrfEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
INR	International Normalized Ratio
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
LVAD	Left Ventricular Assist Device
MCS	Mechanical Circulatory Support
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
pVAD	Percutaneous Ventricular Assist Device
RAAS	Renin-Aldosteron-Angiotensin-System
RVAD	Right Ventricular Assist Device
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction
TAH	Total Artificial Heart
TETS	Transcutaneous Energy Transfer Systems
TPR	Totaler peripherer Widerstand
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VA-ECMO	Veno-arterielle ECMO
VV-ECMO	Veno-venöse ECMO

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> - ECMO	32
<b>Abbildung 2</b> - IABP. A: während der Diastole. B: während der Systole.	33
<b>Abbildung 3</b> - Impella® 2.5	34
<b>Abbildung 4</b> - TandemHeart®	35
<b>Abbildung 5</b> - CentriMag®. Links: austauschbare Pumpe. Rechts: Pumpe mit Motor.	36
<b>Abbildung 6</b> - HeartMate® der ersten Generation	41
<b>Abbildung 7</b> - Novacor® LVAD	42
<b>Abbildung 8</b> - Parakorporales Thoratec VAD in biventrikulärer Konfiguration	43
<b>Abbildung 9</b> - Abiomed BVS 5000®	44
<b>Abbildung 10</b> - Jarvik 2000 Heart®	45
<b>Abbildung 11</b> - HeartMate® II	46
<b>Abbildung 12</b> - HeartMate® III	48
<b>Abbildung 13</b> - HeartWare HVAD®	49
<b>Abbildung 14</b> - SynCardia® TAH	51

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> - Funktionelle NYHA Klassifikation bei Herzinsuffizienz_____	18
<b>Tabelle 2</b> - ACCF/AHA Stadien der Herzinsuffizienz_____	19
<b>Tabelle 3</b> - INTERMACS Profile_____	60

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die akute und chronische Herzinsuffizienz sind aus epidemiologischer und klinischer Perspektive sehr relevante Themen in der heutigen Gesundheitsversorgung. Die Morbidität und Mortalität dieser Krankheitsbilder sind hoch. Häufig sind mechanische Ersatz- und Unterstützungssysteme für das Herz und gegebenenfalls die Lunge die letzte Therapieoption. Die Entwicklung dieser Systeme wird kontinuierlich vorangetrieben. Dadurch existiert mittlerweile eine hohe Anzahl an Optionen im Bereich des Mechanical Circulatory Support, aus denen das Behandlungsteam situationsabhängig die klinisch passendste auswählen muss. Da offizielle Richtlinien und Algorithmen fehlen, soll im Zuge dieser Arbeit die themenbezogene Literatur auf die aktuell gängige Praxis bezüglich der Indikationsstellungen, Verweildauern und Einsatzmöglichkeiten untersucht werden.

**Methodik:** Unter Zuhilfenahme von Pubmed und Google Scholar wurde nach thematisch relevanter Literatur recherchiert. Suchbegriffe waren dabei „mechanical circulatory support“, „ventricular assist device“, „heart failure“, „short term mechanical circulatory support“, „long term mechanical circulatory support“, „intra-aortic balloon counterpulsation“ und „ECMO“.

**Ergebnisse:** In Hinblick auf langfristige Kreislaufunterstützung wurde bereits 2001 im Rahmen der REMATCH-Studie die Mortalitätsüberlegenheit der LVAD-Behandlung gegenüber einer rein medikamentösen Therapie bei schwerer Herzinsuffizienz festgestellt. Aufgrund eines deutlich besseren Nebenwirkungsprofils, vereinfachter Handhabung und gesenkten Kosten, werden heute die mit kontinuierlichem Fluss arbeitenden Modelle den pulsatilen Systemen der 1. Generation vorgezogen. Eine weitere Größenreduktion, optimierte Strömungsprofile und eine kabellose Energieversorgung, sollen bei Geräten der 3. und nachfolgenden Generationen die Zuverlässigkeit noch erhöhen. Eine zentrale Rolle für den Erfolg einer langfristigen MCS-Therapie nehmen die Antikoagulation, die Blutdruckeinstellung und die Infektionsprophylaxe ein. Außerdem können Datenregister wie INTERMACS eine Hilfestellung sein, um den richtigen Implantationszeitpunkt zu identifizieren. Im Bereich der kurzfristigen Kreislaufunterstützung zeigen perkutan einsetzbare VADs bessere hämodynamische Parameter als die IABP. Allerdings manifestiert sich dies im Vergleich nicht in einem Überlebensvorteil. Ob die mit weniger Komplikationen behaftete IABP der rein medikamentösen Therapie überlegen ist, bleibt

wiederum fraglich. Die ECMO scheint ein bei der akuten Herzinsuffizienz relativ leistungsstarkes und trotzdem einfach zu verwendendes System zu sein.

**Schlussfolgerung:** Vor dem Hintergrund fehlender randomisierter, prospektiver Studien, ist es kaum möglich, evidenzbasierte Richtlinien zur Nutzung von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen zu erstellen. Vermutlich wird die Geräteauswahl auch in Zukunft relativ zentrumsindividuell sein. Durch die zunehmende Erfahrung mit der Technologie und der Implementierung von Datenbanken, werden richtungsweisende Erkenntnisse jedoch gebündelt und können von einem breiten Fachpublikum genutzt werden. Technische Innovationen und Computersimulationen werden zur optimierten Weiterentwicklung der Systeme beitragen.

## Abstract

**Background:** Acute and chronic heart failure are both very relevant topics in today's healthcare. Morbidity and mortality of these conditions are high. In many cases mechanical circulatory support for the heart and when indicated for the lungs is the last option of therapy. The development of the different systems is a continuous process. Therefore, a high number of options exists, despite the fact that there is a lack of official guidelines and algorithms regarding indications, length of use and possibilities of application. The aim of this diploma thesis was to analyze the topic related literature in the context of today's state of the art of science.

**Methods:** An extensive literature research was conducted with the aid of Pubmed and Google Scholar. Keywords were 'mechanical circulatory support', 'ventricular assist device', 'heart failure', 'short term mechanical circulatory support', 'long term mechanical circulatory support', 'intra-aortic balloon counterpulsation' and 'ECMO'.

**Results:** Regarding long term circulatory support a better mortality outcome was found for the use of a left ventricular assist device over medical therapy in patients with advanced heart failure in 2001. Because of improvements concerning complications, handling and costs, there was a shift from pulsatile to continuous flow systems. A further reduction of size, optimized flow profiles and wireless power supply are supposed to enhance the reliability of modern and future systems. Anticoagulation, blood pressure management and infection prophylaxis are crucial aspects for the success of long term mechanical circulatory support. Registries such as INTERMACS can furthermore be used as a support to identify the right moment for implantation. In the field of short term circulatory support, percutaneous ventricular assist devices show better hemodynamic results but more complications than intra-aortic balloon counterpulsation. However, this does not become manifest in an advantage of mortality for any of the different types of devices. It also remains questionable if intra-aortic balloon counterpulsation is superior to medical therapy. Extracorporeal membrane oxygenation seems to be powerful yet relatively easy to use in case of acute heart failure.

**Conclusion:** Considering the absence of randomized, prospective studies, it is hardly possible to create evidence-based guidelines for the use of mechanical circulatory support. Presumably the device choice will remain an individual decision of the different medical centers. However, with increasing experience and the implementation of databases, trend-setting scientific findings will be gathered and can be used by a wide professional audience. Technological innovations and computer simulations will contribute to further development.

# 1. Einleitung

Das Thema Herzinsuffizienz spielt in der modernen Gesundheitsversorgung eine wichtige Rolle. Die Morbidität und Mortalität sind hoch. So ist die Herzinsuffizienz bei über 65-Jährigen in den westlichen Industrienationen der häufigste Grund für eine stationäre Klinikaufnahme. (1)

In Europa leben etwa 100.000 bis 250.000 Menschen mit einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz. Die Einjahresmortalität liegt bei diesem, als „Advanced Heart Failure“ bezeichneten, Stadium der Erkrankung bei bis zu 75%, wenn ausschließlich konventionelle Therapieoptionen genutzt werden. Eine Herztransplantation kommt bei in Europa jährlich rund 900 verfügbaren Organen nur für einen Bruchteil des Patientenkollektivs in Frage. (1) Statistiken aus den USA bestätigen die Bedeutung der Herzinsuffizienz im Gesundheitswesen und die damit verbundene hohe Mortalität. (2)

Letzte Therapieoptionen sind häufig mechanische Ersatz- und Unterstützungssysteme für das Herz und gegebenenfalls die Lunge. Dies trifft sowohl auf das Management des akuten kardiogenen Schocks als auch auf das Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz zu. (3,4) Durch das stetige Wachstum der Patientenzahlen, wird diese Herangehensweise einen immer höheren Stellenwert in der kardiologischen und herzchirurgischen Versorgung einnehmen. (5)

Die Anzahl der Systeme mit ihren verschiedenen Funktionsweisen, (Kontra-)Indikationen, vorgesehenen Verweildauern, Stärken und Schwächen ist in den letzten 50 Jahren kontinuierlich gewachsen. (1) So stehen aktuell diverse Left Ventricular Assist Devices (LVAD), Right Ventricular Assist Devices (RVAD), Biventricular Assist Devices (BiVAD) und die Möglichkeit eines Total Artificial Heart als längerfristig einsetzbare Therapieoptionen zur Verfügung. (3) Für die kurzfristige (Stunden bis Tage) Unterstützung mit Mechanical Circulatory Support (MCS) Systemen gibt es die Möglichkeiten der Intraaortic Balloon Pump (IABP), der Non-IABP Percutaneous Circulatory Devices (pVAD), der Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) und der Nonpercutaneous Centrifugal Pumps. (6)

Mit dieser Diplomarbeit soll eine aktuelle Übersicht der heute verfügbaren Kreislaufunterstützungssysteme geschaffen und deren Indikationen, Stärken und Schwächen gegenübergestellt werden. Die Kernfrage lautet: Was gibt es im Jahr 2017 im Bereich des MCS für Möglichkeiten und wann, wie und warum sind diese zu nutzen? Eine solche abwägende und vergleichende Übersicht ist von besonderer Bedeutung, weil es sich

bei dem Thema um ein sich schnell entwickelndes und breitgefächertes Gebiet handelt, in dem es kaum eindeutige Empfehlungen oder Guidelines gibt. (7) Nach einer thematischen Einführung werden die verfügbaren Systeme beschrieben und im weiteren Verlauf vor dem Hintergrund einer vergleichenden Literaturrecherche nach Indikationen und Einsatzumständen einander gegenübergestellt.

## **2. Methoden**

Für die Zusammenstellung der Resultate dieser Diplomarbeit wurde unter Zuhilfenahme von Pubmed und Google Scholar nach thematisch passender Literatur recherchiert. Suchbegriffe waren dabei „mechanical circulatory support“, „ventricular assist device“, „heart failure“, „short term mechanical circulatory support“, „long term mechanical circulatory support“, „intra-aortic balloon counterpulsation“ und „ECMO“. Für technische Daten zu den einzelnen MCS Systemen wurden zusätzlich Herstellerangaben herangezogen.

### 3. Das Herzkreislaufsystem

Für die Auseinandersetzung mit MCS ist es notwendig, die Anatomie und Physiologie des Herzkreislaufsystems zu verstehen, da die verschiedenen Systeme maßgeblich in dieses Gefüge eingreifen.

Das Herz ist ein im Mediastinum liegendes, muskuläres Hohlorgan, das von der oben gelegenen, breiteren Herzbasis kegelförmig zur Herzspitze verläuft. Es besteht aus vier, durch zwei Septen und zwei Klappen getrennte Kammern. Oben befinden sich das rechte und das linke Atrium, unten der rechte und der linke Ventrikel. (8)

Über die Vena cava superior, die Vena cava inferior und den Sinus coronarius gelangt sauerstoffarmes Blut aus dem Körper in den rechten Vorhof und von dort durch die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel. (8) Über die Pulmonalklappe und den Truncus pulmonalis erreicht das Blut die Lunge, wo es mit Sauerstoff angereichert wird und folgend über die Pulmonalvenen den linken Vorhof füllt. Die Mitralklappe trennt den linken Vorhof vom linken Ventrikel. Nachdem diese Segelklappe passiert ist, wird das Blut vom linken Ventrikel durch die Aortenklappe in die Aorta und damit den systemischen Kreislauf gepumpt. (8,9)

Im menschlichen Körper wird ein Gesamtblutvolumen von etwa 4,5-5,5 Litern bewegt. Eine maßgebliche Kennzahl bei diesem Vorgang ist das Herzzeitvolumen (HZV). Dieses errechnet sich aus der Multiplikation von Herzfrequenz und Schlagvolumen. Im Ruhezustand liegt es - bei ca. 70 Herzschlägen/Minute und einem pro Schlag ausgeworfenen Volumen von rund 0,08 Litern - bei 5,6 Litern/Minute. Beide Parameter - Frequenz und Schlagvolumen - können deutlich erhöht werden und das HZV damit signifikant gesteigert. (9)

Die Herztätigkeit besteht aus einer Systole und einer Diastole. Die Systole läuft in zwei Phasen ab. In der ersten Phase, der Anspannungsphase, steigt der Druck in den Kammern durch die ventrikuläre Kontraktion an. Alle Herzklappen sind während dieses Vorgangs geschlossen, weshalb man von einer isovolumentrischen Anspannung spricht. Sobald das Druckniveau jenes in der Aorta übersteigt, beginnt mit der Öffnung der Taschenklappen die zweite Phase der Systole, die Austreibungsphase. Die Kontraktion der Herzkammern hat in dieser Phase noch nicht nachgelassen und das Blut wird durch die offene Aorten- und Pulmonalklappe in die Aorta und die Pulmonalarterie gepumpt. Intraaortal steigt der Druck beim gesunden Menschen ab der Öffnung der Taschenklappen bis zum Ende der Austreibungsphase von etwa 80 mmHg auf rund 120 mmHg. Nun beginnt die Diastole.

Deren erster Teil ist die Entspannungsphase. Der interventrikuläre Druck fällt stetig ab, während alle Herzklappen geschlossen sind. Wie in der systolischen Anspannungsphase handelt es sich auch hier um einen isovolumetrischen Zustand. Die Segelklappen öffnen sich in dem Moment, in dem der Kammerdruck jenen in den Vorhöfen unterschreitet. Ab diesem Zeitpunkt spricht man von der Füllungsphase. Der Unterdruck lässt das Blut von den Vorhöfen durch die Mitral- und die Trikuspidalklappe in die Ventrikel strömen. Eine Kontraktion der Vorhöfe am Ende dieser Phase pumpt verbliebenes Blut durch die Segelklappen in die Herzkammern. (10)

Generell gliedert man das Herzkreislaufsystem in zwei funktionelle Teilabschnitte: das Niederdruck- und das Hochdrucksystem. Zum Niederdruckbereich zählt man die Venen, die Venolen, die Lungengefäße, die rechte Seite des Herzen, den linken Vorhof sowie die linke Kammer während der Diastole. Arterien, Arteriolen und der linke Ventrikel in der Systole wiederum gehören zum Hochdrucksystem. (10) Der totale periphere Widerstand (TPR) wird hauptsächlich durch die sogenannten Widerstandgefäße im großen, systemischen Kreislauf erzeugt, zu denen man die Arteriolen und die kleineren Arterien zählt. Der linke Ventrikel muss daher einen Mitteldruck von etwa 100 mmHg erzeugen, wohingegen für die Aufrechterhaltung des kleinen Kreislaufs, auch Lungenkreislauf genannt, durch den rechten Ventrikel nur ein Mitteldruck von rund 15 mmHg benötigt wird. (9)

Ein weiterer wichtiger hämodynamischer Faktor des zirkulatorischen Systems mit Bezug zu MCS ist die Physiologie, die mit Vorlast (Preload) und Nachlast (Afterload) zusammenhängt. Unter Vorlast versteht man das Volumen an Blut, das sich am Ende der Diastole in den Ventrikeln befindet. Als Nachlast bezeichnet man die Drücke in der Aorta und der Pulmonalarterie und die daraus resultierende notwendige ventrikuläre Wandspannung beim Übergang von der Anspannungsphase zur Austreibungsphase, die es für eine physiologische Herzfunktion zu übersteigen gilt. (10,11)

## 4. Herzinsuffizienz

### 4.1 Allgemein

Eine einheitliche und weltweit gebräuchliche Definition der Herzinsuffizienz könnte aufgrund ihrer Charakterisierung als klinisches Syndrom nicht akkurat sein und gibt es dementsprechend nicht. (12) Eine objektiv festgestellte herabgesetzte Funktion des Ventrikelgewebes und einige für dieses Krankheitsbild klassische Symptome, wie Dyspnoe und Müdigkeit, werden jedoch übergreifend verwendet, um die Herzinsuffizienz zu beschreiben. (9,12) Bei einem chronischen Verlauf lassen sich die von den Betroffenen empfundenen Krankheitsfolgen in vier, von der New York Heart Association (NYHA) beschriebene, funktionelle Klassen einteilen. Eine weitere Klassifikation, in der die auftretenden Symptome jedoch mit der objektiv festgestellten kardiovaskulären Organpathologie in Zusammenhang gebracht werden, wurde von der American College of Cardiology Foundation (ACCF) und der American Heart Association (AHA) erstellt. Mit den Stadien A bis D werden hier verschiedene Eskalationsstufen der Herzinsuffizienz beschrieben. (13,14)

<b>NYHA Klasse I</b>	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA Klasse II</b>	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA Klasse III</b>	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA Klasse IV</b>	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

*Tabelle 1* - Funktionelle NYHA Klassifikation bei Herzinsuffizienz [modifiziert übernommen aus (15)]

<b>ACCF/AHA Stadium A</b>	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Symptome der Herzinsuffizienz
<b>ACCF/AHA Stadium B</b>	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Symptome der Herzinsuffizienz
<b>ACCF/AHA Stadium C</b>	Frühere oder derzeitige Symptome der Herzinsuffizienz bei struktureller Herzerkrankung
<b>ACCF/AHA Stadium D</b>	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Symptome der Herzinsuffizienz in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z.B. Herztransplantation, intravenöse Inotropika, MCS)

*Tabelle 2* - ACCF/AHA Stadien der Herzinsuffizienz [modifiziert übernommen aus (15)]

Die Herzinsuffizienz ist vor allem eine Erkrankung des Alters; ab der 6. Lebensdekade steigt die Prävalenz stark an. Bei einer Studie im Olmsted County, Minnesota, USA, die sich ergebnistechnisch mit anderen Studien an Orten mit ähnlicher Population deckt, lag die Prävalenz beim Bevölkerungsanteil der 45- bis 54-Jährigen bei 0,7%, bei den über 75-Jährigen hingegen bei 8,4%. (12,16) Die Inzidenz betrug in der Hillingdon-West-London-Studie 0,2 pro 1.000 Personenjahre bei den 45- bis 55-Jährigen und 11,6 pro 1.000 Personenjahre bei den über 85-Jährigen. (12,17) Insgesamt ist es, aufgrund der bereits angesprochenen uneindeutigen Definitionslage und dem fehlenden Goldstandard in der Diagnostik, schwierig, genaue und allumfassende Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz zu treffen. Studien beziehen sich zudem kaum auf Entwicklungsländer, in denen das Thema jedoch auch zunehmend bedeutender wird. (12) Festzuhalten bleibt außerdem, dass die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahren nicht gesunken ist, was neben der nach oben hin breiter werdenden Alterspyramide auch mit der erhöhten Prävalenz des metabolischen Syndroms und den daraus resultierenden Herzkreislauferkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, akuter Myokardinfarkt, ischämische Kardiomyopathie) in Ländern der westlichen Welt zusammenhängen könnte. (12)

## 4.2 Einteilung der Herzinsuffizienz

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz in

physiologisch, anatomisch oder zeitlich begründete Unterformen zu unterteilen. Dabei wird zwischen der systolischen- und der diastolischen Dysfunktion, der Linksherz- und der Rechtsherzinsuffizienz, sowie der akuten Dekompensation des Herzmuskels und der chronischen Herzinsuffizienz differenziert. (9,18)

#### **4.2.1 Systolische Dysfunktion**

Da bei der primär systolischen Dysfunktion das Schlagvolumen abnimmt, während das enddiastolische Volumen im Ventrikel größer wird, vermindert sich die Ejektionsfraktion (EF). Dieser Zustand tritt ein, weil der kontraktile Apparat der entsprechenden Herzkammer eine herabgesetzte Funktionsfähigkeit aufweist und die Pumpkraft dadurch stark beeinträchtigt wird. Oftmals ist ein Herzinfarkt ursächlich für diesen pathophysiologischen Zustand, in dem es zu Störungen des Erregungsvorganges, des Energiehaushalts und des intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Stoffwechsels kommt. Der linke- oder der rechte Ventrikel kann im Zentrum der systolischen Dysfunktion stehen, je nachdem an welcher Stelle der pathologische Faktor auftritt. (9)

Im klinischen und wissenschaftlichen Sprachgebrauch wird für diese Art der Herzinsuffizienz auch der Terminus „Heart Failure with reduced Ejection Fraction“ (HFrEF) ( $< 40\%$ ) genutzt um den Zustand akkurater zu beschreiben. Eine systolische Dysfunktion schließt das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion nicht aus. (14)

#### **4.2.2 Diastolische Dysfunktion**

Bei der diastolischen Dysfunktion steht keine abgeschwächte Pumpkraft, sondern eine dysfunktionale Ventrikelfüllung im Vordergrund. Diese kommt durch unzureichende Relaxation, Dehnbarkeit und diastolische Steifheit der Herzkammer zustande. Verantwortlich dafür können fibrotische Entwicklungen am Herzen, altersbedingte Kollagenablagerungen, Amyloidinfiltration des Muskels, Hämochromatosefolgen, eine restriktive Kardiomyopathie, eine konstriktive Perikarditis oder eine Herzbeutelamponade sein. Häufiger ist allerdings eine Ischämie der Grund für die eingeschränkte Kammerfüllung, da eine angemessene Relaxationsgeschwindigkeit unter Adenosintriphosphat-Mangel (ATP) nicht möglich ist. Eine Hypertrophie des Herzmuskels, die aus einer pulmonalen oder systemischen Hypertonie oder einer Stenose der entsprechenden Taschenklappe (häufig der Aortenklappe) resultieren kann, ist ebenfalls ein typischer Grund für das Versteifen und der damit verbundenen

eingeschränkten Füllung eines Ventrikels. (9,12)

Bei Frauen und älteren Patienten und Patientinnen ist die diastolische Dysfunktion besonders häufig. (12)

Analog zu dem Begriff HF<sub>r</sub>EF wird im Falle einer primär diastolischen Dysfunktion der Terminus „Heart Failure with preserved Ejection Fraction“ (HF<sub>p</sub>EF) (> 50%) verwendet. (14)

### **4.2.3 Linksherzinsuffizienz**

Ist primär die linke Herzseite von der Dysfunktion betroffen, führt das verminderte HZV zu einer Rückstauung des Blutes in den Lungen und resultiert in einem erhöhten pulmonalvenösen Druck. Lungenödeme und Pleuraergüsse können die Folge sein und durch eine Steigerung des Atemminutenvolumens eine respiratorische Alkalose hervorrufen. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck verringert sich zusätzlich durch die ödembedingt erniedrigte Compliance der Lungen und dem damit verbundenen herabgesetzten Ventilations-Perfusions-Verhältnis. (9)

### **4.2.4 Rechtsherzinsuffizienz**

Häufiger Auslöser für eine Dysfunktion des rechten Ventrikels ist eine Insuffizienz des linken Ventrikels. Das in dieser Situation in den Lungen rückgestaute Blut bedeutet einen erheblichen Leistungsmehraufwand für die rechte Seite des Herzens. Der rechte Ventrikel kann dies dauerhaft nicht aufrechterhalten und nimmt Schaden. Auch Klappenpathologien, Infarktgeschehen und pulmonale Hypertonie können Gründe für eine Rechtsherzinsuffizienz sein (19) Es entsteht ein erhöhter Druck im venösen System des Körperkreislaufs mit den entsprechenden Konsequenzen. Ödeme in den Beinen, im Gastrointestinaltrakt, sowie Aszites sind direkte Folgen der Rechtsherzschwäche. Auch die Leber kann Schaden in Folge von Stauungsödemen nehmen. Kachexie kann das Resultat des gestauten venösen Bluts im Magen-Darm-Trakt sein, da die Verarbeitung der Nährstoffe nicht mehr ordnungsgemäß funktioniert. Nachts führt der erhöhte venöse Druck durch die Aufhebung der Orthostase zur Nykturie. (9)

### **4.2.5 Chronische Herzinsuffizienz**

Leiden Patienten und Patientinnen über einen längeren Zeitraum an Herzinsuffizienz, spricht man von einem chronischen Zustand. Verändern sich die Symptome und klinischen Befunde über eine Dauer von mindestens einem Monat nicht oder kaum, werden die Erkrankten als „stabil“ bezeichnet. Da es häufig schwierig ist, neben der symptomatischen Behandlung, auch die zugrunde liegende kardiale Dysfunktion adäquat zu therapieren, kann es im Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz wiederholend zu plötzlich oder schleichend auftretenden Dekompensationen kommen (siehe auch Kapitel 4.2.6). Damit verbundene Krankenhausaufenthalte gelten als „Events“ mit prognostischer Bedeutung für die weitere Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz. (14)

### **4.2.6 Akute Herzinsuffizienz**

Die akute Herzinsuffizienz tritt entweder durch die plötzliche Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz oder durch einen eigenständig akut eingetretenen pathophysiologischen Zustand ein. (20) Es handelt sich um einen Notfall, der sofortiger medizinischer Maßnahmen bedarf. (14) Ödeme in den Lungen und in anderen Bereichen des Körpers sind die Hauptgründe für eine stationäre Krankenhausaufnahme aufgrund akuter Herzinsuffizienz. Symptomatisch zeigen sich häufig auch eine Dilatation der Jugularvenen und eine Gewichtszunahme. (18) Der häufigste Grund für eine akute Herzinsuffizienz ist die Dekompensation einer bestehenden chronischen Herzinsuffizienz, wobei die meisten Patienten und Patientinnen außerdem unter der koronaren Herzkrankheit leiden. Nur 15% bis 20% werden mit der Erstdiagnose der Herzinsuffizienz aufgenommen. (18,20) Bei diesen de novo Krankheitsfällen gehören Klappeninsuffizienzen, Herzbeuteltamponaden und entzündlich, toxisch oder ischämisch ausgelöste Funktionseinschränkungen zu den Ursachen. (14)

In Europa und den USA gibt es im Jahr jeweils mehr als eine Millionen Krankenhausaufnahmen mit akuter Herzinsuffizienz als zugrundeliegender Diagnose. (18,20)

## **4.3 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz**

Nach dem schleichenden oder plötzlichen Beginn einer Herzinsuffizienz, beginnt der Körper diese auf verschiedene Weise zu kompensieren. (12) Dabei stehen vor allem zwei

funktionelle Gefüge im Vordergrund. Zum einen kommt es zu Veränderungen in der Steuerung des neurohumoralen Systems und zum anderen zu Umbauvorgängen an der betroffenen Ventrikelwand, dem sogenannten Remodeling. (21)

Neurohumorale Teile der Kompensationsreaktion für das leistungsgeschwächte Herz sind das adrenerge Nervensystem, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und die vermehrte Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons (ADH). (9) Über diese Reaktionen wird die Vorlast erhöht und damit der Frank-Starling-Mechanismus aktiviert, das HZV wird vergrößert und der Kreislauf zentralisiert. (9,12) Diese funktionelle Anpassung ist auf lange Sicht kontraproduktiv, kann den Beginn der Erkrankung aber häufig über einen weiten Zeitraum hinweg kaschieren. (9) Im Verlauf kommt es zum sogenannten Remodeling. Die chronische Dehnung des Herzens, inflammatorische Prozesse und die Wirkung von neurohumoralen Komponenten und Wachstumsmediatoren, führen zu einer Fibrosierung, einer Einschränkung des Ca<sup>2+</sup>-Transports und einer verringerten Empfindlichkeit des hypertrophierten Muskelgewebes gegenüber Noradrenalin. (9)

#### **4.5 Diagnostik der Herzinsuffizienz**

Um eine chronische Herzinsuffizienz zu diagnostizieren, empfiehlt die European Society of Cardiology (ESC) in ihren aktuellen Richtlinien einen Algorithmus, der beim Erstkontakt mit dem Patienten oder der Patientin die Evaluation von Vorerkrankungen, eine körperliche Untersuchung, das Erfassen von Symptomen und ein Ruhe-EKG beinhaltet. Eine Herzinsuffizienz ist sehr unwahrscheinlich, wenn die erhobenen Befunde keinerlei Auffälligkeiten zeigen. Ist ein Ergebnis vorhanden, das auf eine Herzinsuffizienz hinweisen könnte, sollte im nächsten Schritt das B-type natriuretische Peptid (BNP) bestimmt werden. Befindet sich dieses unter einem spezifischen Grenzwert (<35 pg/mL, wenn es sich nicht um ein akutes Geschehen handelt), ist die Diagnose ebenfalls sehr unwahrscheinlich. Ein erhöhter BNP-Wert wiederum ist zwar kein Beweis für das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz, sollte laut dem ESC-Algorithmus aber zum nächsten und wichtigsten Diagnoseelement, der Echokardiographie, führen. (14)

Hinweise, die anamnestisch auf eine Herzinsuffizienz deuten können, sind beispielsweise das Vorliegen eines Hypertonus, einer koronaren Herzkrankheit oder die Einnahme von diuretisch wirksamen Medikamenten. (14) Bei der körperlichen Untersuchung würden gegebenenfalls Ödeme in den Extremitäten, eine Stauung der Jugularvenen und feuchte Rasselgeräusche bei der Lungenauskultation auffallen. Ein dritter Herzton wäre außerdem ein typischer Untersuchungsbefund. Symptomatisch ist bei einer chronischen

Herzinsuffizienz die Belastungs- und Ruhedyspnoe wegweisend. Auch vermehrte Müdigkeit und ausgedehntere Regenerationszeiten nach physischer Anstrengung sind häufige Anzeichen einer eingeschränkten Herztätigkeit. (22)

Die Echokardiographie ist deshalb so essentiell in der Herzinsuffizienzdiagnostik, weil sie fast überall durchgeführt werden kann und schnelle, richtungsweisende Rückschlüsse auf quantitative und qualitative Faktoren der Herzfunktion zulässt. Dabei stehen die Vermessung der Herzhöhlen und der Myokarddicke, die Beurteilung der Taschen- und Segelklappen sowie die Bewertung der diastolischen und systolischen Funktion, insbesondere in Hinblick auf die EF, im Vordergrund. (14,22)

Um eventuell verbliebene diagnostische Unklarheiten auszuräumen, können eine Reihe weiterer Untersuchungsmethoden angewendet werden. Dazu gehören, je nach Fragestellung, das Röntgen des Thorax, die transösophageale Echokardiographie, die Stressechokardiographie, die Magnetresonanztomographie, die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie, die Positronen-Emissionstomographie, die Koronarangiographie und die Computertomographie. Außerdem können gezielte Labortests, eine Myokardbiopsie, die Katheterisierung des rechten Herzens oder ein genetischer Test sinnvoll sein. (14)

Komorbiditäten und Folgeerkrankungen sollten bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz zusätzlich abgeklärt werden, da sie die Behandlung und Prognose teilweise deutlich beeinflussen können. Die Nierenfunktion, Diabetes, Adipositas, eine Anämie, eine COPD oder eine Depression haben in diesem Zusammenhang eine besondere (prognostische) Relevanz. (22)

Um die Diagnose der akuten Herzinsuffizienz zu stellen, sollten laut ESC Leitlinien zuerst andere Gründe, die für den klinischen Zustand des Patienten oder der Patientin verantwortlich sein könnten, ausgeschlossen werden. Dazu zählt neben einer Pneumonie oder einem Nierenversagen beispielsweise auch eine schwere Anämie. Nach einer gezielten Anamnese und körperlichen Untersuchung (hier sind periphere Ödeme, Lungenödeme und eine periphere Minderdurchblutung richtungsweisend) sollte der Verdacht mit gezielten Tests gefestigt werden. Dabei können ein EKG, Laborwerte, eine Röntgenaufnahme des Thorax und eine Echokardiographie hilfreich sein. Labortechnisch müssen Troponin, Nierenwerte, Leberwerte, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Elektrolyte, Glukose, ein rotes Blutbild und gegebenenfalls D-Dimere unbedingt bestimmt

werden. Ein BNP-Wert von unter 100 pg/mL macht die Diagnose der akuten Herzinsuffizienz relativ unwahrscheinlich. (14)

#### **4.6 Behandlung der Herzinsuffizienz**

Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz soll zu einer Verringerung der Mortalität führen. Eine Steigerung der körperlichen Funktionalität, die Verbesserung des klinischen Zustands, die Vermeidung von Krankenhausaufhalten und eine damit verbundene höhere Lebensqualität sind in den ESC Leitlinien jedoch ebenfalls als Ziele einer Therapie definiert. (14)

Um dies zu erreichen, steht eine Vielzahl an Behandlungsoptionen zur Verfügung, die individuell an die klinischen Bedürfnisse der Betroffenen angepasst werden müssen.

Grundsätzlich sollte eine Gewichtsnormalisierung, ein eingeschränkter Alkohol- und Salzkonsum und der Verzicht auf Tabakprodukte angestrebt werden. Auch krankheitsangepasste Ausdauerübungen, eine Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme (auf 1-2 Liter/Tag, je nach Schweregrad der Herzinsuffizienz) und das Vermeiden von Aufhalten in sehr heißen, feuchten oder hohen Orten können gesundheitsfördernde Maßnahmen darstellen. (15)

Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Beta-Blocker und Aldosteron-Antagonisten werden von der ESC als Basismedikation für alle Patienten und Patientinnen, die an einer Herzinsuffizienz mit reduzierter EF leiden, empfohlen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Sind Ödeme vorhanden, sollten zusätzlich Diuretika verabreicht werden, die die Mortalität zwar nicht senken, jedoch effizient in der Symptombekämpfung einsetzbar sind. Im Falle einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit können stattdessen Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten verwendet werden. Weitere Wirkstoffe, die therapeutisch sinnvoll genutzt werden können, sind I<sub>1</sub>-Kanalblocker, Hydralazin-Isosorbiddinitrat-Kombinationen und die relativ neuen Angiotensin-Rezeptor-Blocker/Neprilysin-Inhibitoren. Digoxin und Omega-3-Fettsäuren haben als zusätzliche Medikation teilweise ebenfalls einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf. (14)

Im nicht-pharmakologischen Bereich der Herzinsuffizienztherapie haben der implantierbare Kardioverter-Defibrillator und die kardiale Resynchronisationstherapie einen besonderen Stellenwert. Ersterer kann die Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztodes reduzieren und mit der kardialen Resynchronisationstherapie können bei

ausgewählten Patienten und Patientinnen die Mortalität gesenkt, die Herzleistung gesteigert und der Remodelingprozess am Herzen umgekehrt werden. (14,15)

Mechanical Circulatory Support und die Herztransplantation sind im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz häufig wichtige Therapieoptionen. (14)

Im Falle der Herzinsuffizienz mit erhaltener EF gibt es laut ESC Leitlinien keine Therapieempfehlung, die den Krankheitsverlauf evidenzbasiert aufhalten kann. Eine symptomatische Behandlung, die zur Verbesserung der Lebensqualität beiträgt, sollte hier im Vordergrund stehen. (14)

Die akute Herzinsuffizienz ist ein lebensgefährlicher Zustand und sollte deshalb möglichst schnell in einem Krankenhaus behandelt werden, das optimalerweise über kardiologische und intensivmedizinische Expertise verfügt. Nach dem Erheben wichtiger Vitalparameter (Pulsoximetrie, Blutdruck, EKG, Atemfrequenz) und der Diagnostik bezüglich auslösender Faktoren (Arrhythmien, hypertensive Krise, akutes Koronarsyndrom, Lungenembolie, Klappenschäden), wird das weitere klinische Vorgehen evaluiert. Liegt eine hämodynamische Instabilität oder starke Dyspnoe vor, sollte dem Patienten oder der Patientin ein Setting mit der Möglichkeit zur Wiederbelebung gewährleistet werden. Eine intensivmedizinische Therapie ist indiziert, wenn die Atemfrequenz über 25/min, die Herzfrequenz unter 40/min oder über 130/min oder der systolische Blutdruck unter 90 mmHg liegt. Auch eine Sauerstoffsättigung unter 90%, das Nutzen der Atemhilfsmuskulatur, Anzeichen der Minderdurchblutung (kaltschweißige Extremitäten, Oligurie und Bewusstseinsstörungen) und die Notwendigkeit zur Intubation sind Indikationen zur Behandlung auf der Intensivstation. Als initiale Behandlungsschritte und -möglichkeiten stehen bei der akuten Herzinsuffizienz die Sauerstoff- und Beatmungstherapie, Nierenersatzverfahren, Diuretika, Vasodilatoren, inotrop wirksame Medikamente, Vasopressoren und verschiedene Verfahren des Mechanical Circulatory Supports zur Verfügung. (14)

## 5. Mechanical Circulatory Support

### 5.1 Historische Übersicht

Eine wichtige Figur in Hinblick auf die Entwicklung von MCS ist Dr. Michael DeBakey. Im Jahr 1932 legte er mit der Erfindung der medizinisch nutzbaren Rollenpumpe den Grundstein für eine bis heute andauernde technische Evolution im Bereich der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme. (23) In den darauffolgenden Jahrzehnten wurden unterschiedliche ventrikuläre Unterstützungssysteme bis hin zu kompletten Kunstherzen bei verschiedenen Patienten und Patientinnen implantiert. Allerdings dauerte es bis ins Jahr 1994, um in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) die offizielle Erlaubnis für die Nutzung einiger Systeme als *Bridge to Transplant* (siehe auch Kapitel 5.2) zu bekommen. Das erste LVAD-System mit dieser Zulassung war das pulsatil arbeitende HeartMate® XVE (Thoratec Corp.), welches ab 2003 auch als *Destination Therapy* (siehe auch Kapitel 5.2), also ohne die Option auf eine Transplantation, eingesetzt werden durfte. (1,23) Ausschlaggebend dafür war eine Studie aus dem Jahre 2001, die vielleicht zu den wegweisendsten Publikationen im Bereich des MCS gehört. Unter dem Titel „The Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure“ (REMATCH) wurde das Überleben von Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz betrachtet, denen entweder ein LVAD (HeartMate® XVE) eingesetzt wurde, oder die weiterhin rein pharmakologisch behandelt wurden. Nach einem Jahr war die Überlebensrate bei den Patienten und Patientinnen, die eine MCS-Therapie erhielten mit 52% um 27% höher als bei der Gruppe, die ausschließlich medikamentös eingestellt worden war (25% Überlebensrate). Auch nach zwei Jahren zeigte sich die Überlegenheit des LVAD Ansatzes in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich. Dies ebnete den Weg für weitere Entwicklungen im Bereich des MCS. (1,23–25) Darauf folgende Studien bestätigten später die Überlegenheit der mit kontinuierlichem Blutfluss arbeitenden Pumpen gegenüber pulsatilen Geräten. Damit war eine klare technische Richtung für die weitere Entwicklung von LVAD Systemen vorgegeben. (1,24) Mittlerweile gibt es bereits eine 3. Generation von LVADs, deren Zulassungsstudien im Jahre 2014 starteten. (23) Diese sind so klein, dass auch eine längerfristige intraperikardiale, biventrikuläre Unterstützung möglich ist. (26)

Ein ebenfalls wichtiger Schritt für die Optimierung des VAD-Einsatzes und die Etablierung der Geräte in den klinischen Alltag war die Einführung zentraler

Datensammlungen über entsprechende Patienten und Patientinnen. Seit dem Jahr 2005 ermöglicht eine darauf beruhende Profilerstellung die bestmögliche Auswahl der VAD-Kandidaten und -Kandidatinnen. Diese Register heißen in Nordamerika „Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support“ (INTERMACS) und in Europa „European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support“ (EUROMACS). (1,23,24)

Einen besonderen Status im Bereich des MCS nimmt das Total Artificial Heart (TAH) ein. Anfangs noch Hauptaugenmerk der Forschung, wurden mit der Zeit VAD-Systeme immer zentraler in der Anwendung und Weiterentwicklung. Trotzdem gibt es nach wie vor Indikationen für das TAH und es wurden und werden auch hier technologische Fortschritte erzielt. So erfolgten in den Jahren 1969 und 1981 die ersten beiden Implantationen eines TAH bei einem Menschen. Die genutzten Geräte waren das „Liotta Heart“ und 12 Jahre später das „Akutsu III“. In beiden Fällen wurden sie erfolgreich als *Bridge to Transplant* genutzt und verblieben 64 Stunden bzw. 55 Stunden im Körper der Patienten. (27) Das erste Mal als *Destination Therapy* wurde ein TAH im Jahr 1982 verwendet. Dabei handelte es sich um ein „Jarvik 7“, das, nachdem es etwa 400 Mal eingesetzt wurde und in einem Fall über 600 Tage im Körper arbeitete, weiter verbessert und erst unter dem Namen „CardioWest“ und anschließend mit der Bezeichnung „SynCardia TAH“ weitergeführt wurde. (26,27) Mittlerweile ist dieses Gerät, das als einziges TAH von der FDA genehmigt ist, bereits über 1.600 Mal verwendet worden. Fortschritte der TAH-Technologie sind vor allem auf die Innenverkleidung der Systeme und eine sensorgesteuerte, die natürliche Physiologie nachahmende, Funktion ausgerichtet. Auch eine mit kontinuierlichem Fluss arbeitende Mechanik wird erforscht. (26)

Eine weitere wichtige Innovation in der neueren MCS-Geschichte ist die Entwicklung von Kunstherzen und VAD-Systemen, die ohne ein Kabel durch die Bauchwand zur Energieversorgung des Geräts auskommen. Aufgrund der bisher hohen Infektionsgefahr, wird die Forschung auf diesem Gebiet als äußerst wichtig angesehen. Genutzt werden können dabei sogenannte „Transcutaneous Energy-Transfer Systems“ (TETS), bei denen die Energie durch induktive Übertragung, ohne eine Schädigung des Gewebes, von außen ins Körperinnere geleitet wird. Besonders hoffnungsvoll werden dabei moderne TETS betrachtet, die mit Resonanzverstärkung arbeiten und dadurch deutlich anwendungsoptimierter (Energieübertragung in der Dimension von Metern, wenig Gewebeinteraktion) sind. (26)

Auch die Erforschung des MCS zur Unterstützung des Herzens bei akutem Herzversagen

mit kurzfristig einsetzbaren Systemen über das Prinzip der Gegenpulsation begann in den frühen 1960er Jahren. Die Idee mündete in der Erfindung der IABP. (28)

## **5.2 Ziele des Short-Term-Mechanical Circulatory Support**

Beim Short-Term-MCS werden Geräte verwendet, die einige Tage bis wenige Wochen im Körper des Patienten oder der Patientin verweilen und dort kreislaufunterstützend wirken. Zu den regelmäßig eingesetzten Systemen gehören ECMO, IABP, Impella®, TANDEM-Heart® und CentriMag®. (2,29) Eine unkomplizierte Handhabung und rasch durchzuführende Inbetriebnahme sind in den meist akuten Gebrauchssituationen dieser Geräte unabdingbare Eigenschaften. (29) Mit Hilfe von Short-Term-MCS wird der mangelhaften Sauerstoffversorgung der Organe, die aufgrund der akuten kardialen Dekompensation besteht, durch eine Steigerung des Schlagvolumens und einer Verminderung von Vor- und Nachlast entgegengewirkt. Je nach System kann die Funktion einzelner oder beider Ventrikel unterstützt oder übernommen werden. (2) Die Durchblutung des Myokards wird dadurch verbessert, während die Belastung des Herzens verringert wird. (6) Durch eine ECMO-Anwendung kann auch die Lunge maschinell ersetzt werden. (2) Short-Term MCS wird klinisch angewendet, um Patienten und Patientinnen die notwendige Zeit bis zur eigenständigen Herzkreislaufregeneration bei verschiedenen Krankheitszuständen (z.B. Myokarditis, Infarkt, Herzversagen in Folge eines kardiochirurgischen Eingriffs, Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation, Eskalation einer Herzinsuffizienz) zu gewährleisten, oder die Lücke bis zum Einsatz eines Long-Term-MCS-Geräts zu schließen. Auch als Stabilisierung bei einigen risikoreichen Herzinterventionen kommt es zum Einsatz. (2) Bedingt durch seine klinische Bedeutung, fällt die Nutzung von Short-Term-MCS in vielen Fällen unter die Begriffe *Bridge to Decision* oder *Bridge to Recovery*. (29)

## **5.3 Ziele des Long-Term-Mechanical Circulatory Support**

Wie eingangs bereits erwähnt, werden MCS-Systeme zur Überbrückung verschiedener Zustände im Rahmen einer sich kontinuierlich verschlechternden Herzinsuffizienz genutzt, bei der medikamentös oder klassisch-chirurgisch keine Erfolge mehr erzielt werden können. (29) Die für den längerfristigen Einsatz bestimmten Geräte, also LVADs, RVADs, BiVADs und TAHs, werden dabei insbesondere als *Bridge to Transplant*, *Bridge to*

*Candidacy* und, vor dem Hintergrund immer besser werdender Systeme, als *Destination Therapy* eingesetzt. Etwa 50% aller VADs werden als *Bridge to Transplant* verwendet, wie aus dem siebten INTERMACS Bericht hervorgeht. (24,30) Patienten und Patientinnen, deren Organismus die verschlechterte Herzfunktion auch mit Hilfe von inotrop wirksamen Medikamenten nicht mehr kompensieren kann, profitieren von dieser Methode. Der Allgemeinzustand kann damit vor der Transplantation maßgeblich verbessert werden. (3) Das Überleben und die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen während der Wartezeit auf ein passendes Organ werden signifikant gesteigert. (24)

In einigen Fällen gibt es temporäre Kontraindikationen für eine Herztransplantation. Diese müssen erst beseitigt werden, um einen Platz auf der Warteliste für ein neues Organ zu erhalten. Ein häufiger Grund für einen solchen Status ist beispielsweise eine pulmonale Hypertonie. Die Nutzung von VAD-Systemen in diesem Zusammenhang nennt man *Bridge to Candidacy*. (29)

Für Patienten und Patientinnen, die eine Herztransplantation für ein längerfristiges Überleben benötigen würden, diese aber aus unterschiedlichen Gründen nicht erhalten können, ist der Einsatz eines Long-Term-MCS-Systems die endgültige Therapie. In diesem Zusammenhang wird der Begriff *Destination Therapy* verwendet. Das Alter, Begleiterkrankungen, immunologische Gründe oder die persönliche Haltung des Erkrankten oder der Erkrankten zum Thema Organspende können eine Herztransplantation ausschließen. (29) Die Versorgung mit einem LVAD als *Destination Therapy* ist eine in den letzten Jahren immer häufiger gewählte Option für Patienten und Patientinnen im Endstadium der Herzinsuffizienz. So geht abermals aus dem siebten INTERMACS Bericht hervor, dass 2014 45,7% aller eingesetzten LVADs mit der Intention der *Destination Therapy* verwendet wurden, während dies 2008 bis 2011 nur bei 28,6% der Fall war. Diese Entwicklung ist das Resultat von immer zuverlässigeren MCS-Geräten und einem weiterhin bestehenden Mangel an zu transplantierenden Herzen. (24,30) Laut Slaughter et al. (2009) profitieren dabei Patienten und Patientinnen von einem LVAD als *Destination Therapy*, die sich im NYHA Stadium IIIB oder IV befinden, deren EF 25% unterschritten hat, die ohne eine Behandlung mit inotropen Medikamenten oder IABP nicht lebensfähig wären und deren maximale Sauerstoffaufnahme 14 mL/kg/min nicht mehr überschreitet. (31)

## **6. Short-Term-Systeme**

### **6.1 Perkutan einsetzbare Systeme**

#### **6.1.1 ECMO**

Die intensivmedizinische Behandlung eines Patienten oder einer Patientin mit ECMO kann bis zu 30 Tage am Stück durchgeführt werden und hat gegenüber anderen MCS-Systemen den Vorteil, dass neben der ventrikulären Unterstützung auch der Gasaustausch der Lunge übernommen werden kann. (6,32-34) Die wichtigsten Bestandteile eines ECMO-Systems sind eine zentrifugale Pumpe und ein Membranoxygenator, die beide extern des Körpers platziert sind. (2,33,34) Es gibt zwei Kreislaufkonfigurationen um den Zu- und Abfluss des Blutes zu regulieren. Ist die Lunge geschädigt, das Herz aber in der Lage den Kreislauf eigenständig aufrecht zu erhalten, werden die Ein- und Ausflusskanülen veno-venös (VV-ECMO) eingesetzt. Ist zusätzlich zu dem Lungenersatz auch eine funktionelle Unterstützung des Herzens indiziert, wird das Blut aus einer Vene gepumpt und in eine Arterie wieder eingelassen (VA-ECMO), womit eine vollständige kardiopulmonale Überbrückung erreicht wird. (2,6) Häufig genutzte Gefäße für die Kanülierung sind die Vena femoralis, die Arteria femoralis, die Vena jugularis interna, die Arteria subclavia und das rechte Atrium. (2,32,34,35) Eine Unterkühlung wird durch die Integration eines Wärmetauschers in den künstlichen Kreislauf vermieden. (6,33,34) Da ein ECMO-System relativ schnell (in weniger als 30 Minuten) angeschlossen werden kann und dies normalerweise auch perkutan möglich ist, eignet es sich gut für den Einsatz in Notfallsituationen. In einer Minute kann es mehr als 6 Liter Volumen transportieren. (36) Eine ECMO-Therapie ist belastend für das Blut. So werden zelluläre Bestandteile, wie Thrombozyten und Erythrozyten, zerstört und die Gerinnungsfähigkeit ist durch die Gabe von Heparin herabgesetzt. Unerwünschte Nebeneffekte des ECMO-Einsatzes sind deshalb häufig Blutungen. (32,34,37) Weitere Komplikationen können Infektionen, Schlaganfälle, Extremitätenischämien oder eine Hypoxie des Kopf- oder Koronarbereichs sein. (34,36,37) Eine Volumenüberladung des linken Ventrikels kann auftreten, wenn dieser nicht mehr eigenständig pumpt und die Entlastung durch das ECMO-System nicht suffizient ist. (38,39)

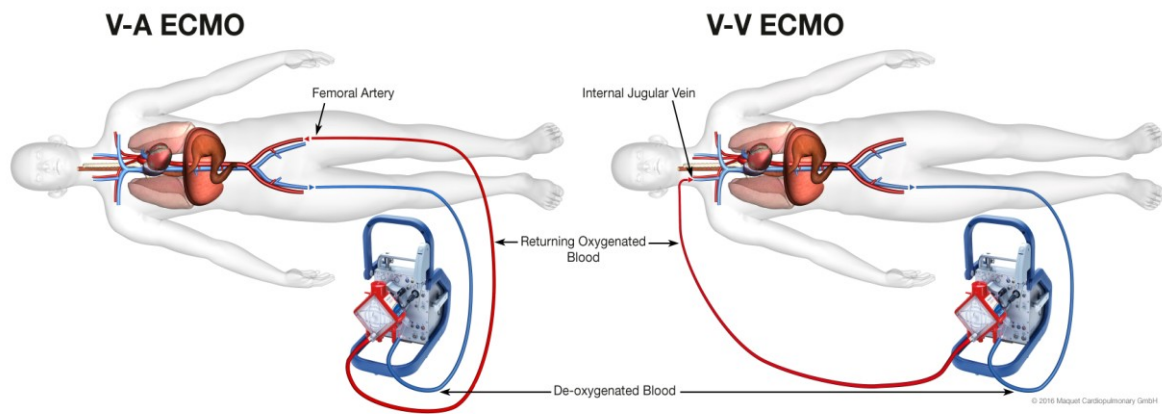
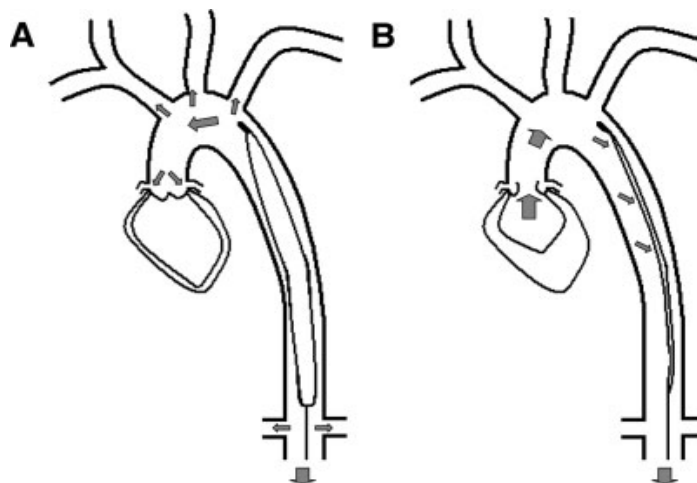


Abbildung 1 - ECMO [Mit freundlicher Genehmigung der Maquet Cardiopulmonary GmbH]

### 6.1.2 IABP

Das Einsetzen der IABP gilt als relativ sicher und ist kathetergestützt schnell durch eine/n geschulte/n Arzt oder Ärztin durchzuführen. (2) Außerdem entstehen durch diese Therapie verhältnismäßig wenig Kosten. (36) Das System besteht aus einem Ballon, in den über einen Katheter Helium ein- und abgepumpt werden kann, und eine externe Kontrolleinheit, die den Herzzyklus überwacht, um diesen Pumpvorgang passend zur Systole und Diastole zu steuern. (28,40) Die IABP arbeitet mit einem Gegenpulsationsmechanismus. (28) Um die entsprechende Wirkung zu entfalten, muss der Ballon in die Aorta descendens vorgeschoben werden (meist geschieht dies über die Arteria femoralis). (2) Durch das Aufpumpen während der Diastole, wird der Druck in der Aorta zwischen dem Ballon und dem Herzen erhöht und damit die koronare Durchblutung optimiert. Während der Systole wird das Helium nun plötzlich abgesaugt. Dies führt zu einem kurzfristig vorhandenen Unterdruck in der Aorta mit dem Effekt einer Nachlastverkleinerung. (2,40) Der Pumpvorgang wird für den linken Ventrikel somit vereinfacht und das Herzminutenvolumen kann um 0,5 bis 1,0 Liter gesteigert werden. (2,36) Der Patient oder die Patientin profitiert insgesamt von einer verringerten Nachlast des linken Ventrikels, einer weniger starken Belastung für das Myokard, einer Herzfrequenzverringerung, einer Minimierung des kapillaren Pulmonaldrucks und einer Stabilisierung des systemischen Blutdruckes. (2,40) Um eine möglichst gute Herzkreislaufunterstützung zu erreichen, sollte der Ballon etwa die gleiche Länge haben, wie die Wegstrecke von der linken Arteria subclavia bis zum Truncus coeliacus, sowie einen aufgepumpten Volumendurchmesser aufweisen, der 90% bis 95% des Lumens der Aorta descendens entspricht. In der klinischen Anwendung bei erwachsenen Patienten und Patientinnen entsprechen diese

Maße meist einer Länge von 22-27,5 cm, einem gasgefüllten Durchmesser von 15-18 mm und einem Volumen von 40 ccm (allerdings gibt es Größen, die von 25 ccm bis 50 ccm reichen). Zu liegen kommen sollte der Ballon in dem Bereich zwischen der Abzweigung zur linken Arteria subclavia und den Abzweigungen zu den Nierenarterien. (28) Komplikationen, die in etwa 7% der Fälle auftreten, sind, aufgrund des arteriellen Zugangsweges, häufig vaskulärer Natur. Dazu zählen Ischämien des Beines (bei zu geringem Gefäßdurchmesser), die Verletzung eines Gefäßes und Blutungen. Spinal oder viszeral kann es zu Minderdurchblutung kommen. Außerdem können Infektionen, embolische Vorfälle, eine Sepsis, eine Hämolyse, eine periphere Neuropathie oder eine Ruptur des Ballons auftreten. (40-42) Die Therapie mit einer IABP kann kontraindiziert sein, wenn der Patient oder die Patientin septisch ist, eine Aortenklappeninsuffizienz vorliegt, eine Aortendissektion oder ein Aortenaneurysma entdeckt wurde, eine Blutungsneigung zu Grunde liegt oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit begleitend vorhanden ist. Die Nutzungsdauer orientiert sich am Zustand des Patienten oder der Patientin. (40)



*Abbildung 1* - IABP. A: während der Diastole. B: während der Systole. [Entnommen aus (43). Mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons]

### **6.1.3 Impella® Recover pVAD (Abiomed, Inc.)**

Das Impella® System setzt sich aus einem Katheter und einer an dessen Spitze angebrachten Axialpumpe zusammen. (2,44) Über einen perkutanen Zugang in die Arteria femoralis wird dieses pVAD durch die Aortenklappe im linken Ventrikel des Herzens positioniert. (2,32,44) Dieser Vorgang wird fluoroskopisch kontrolliert. Durch die Verbindung des Katheters zu einer außerhalb des Patienten oder der Patientin liegenden

Steuer- und Energieeinheit, können nun Rotordrehgeschwindigkeiten zwischen 2.000 und 50.000 Umdrehungen/Minute erreicht werden, womit ein Minutenvolumen von bis zu 2,5 Litern in die Aorta ascendens transportiert werden kann. (32,36) Die Anwendung des Impella®-Systems sollte unter Antikoagulation mit Heparin stattfinden. (2,32) Mit diesem pVAD assoziierte Komplikationen sind Hämolyse, Gefäßverletzungen, Blutungen, Infektionen und eine Ablösung der Pumpe von dem Katheter. Kontraindikationen sind eine Insuffizienz oder Stenose der Aortenklappe, ischämische Ereignisse des Gehirns, Schäden an der Aorta oder ein Thrombus in der linken Herzseite. (2) Neben der Impella 2.5 gibt es die Impella 5.0, die in der Lage ist 5 Liter Blut/Minute zu pumpen, jedoch aufgrund ihrer Größe nur unter chirurgischer Freilegung der Arteria femoralis eingesetzt werden kann. (32,45,46) Die Verwendung der Impella®-Systeme übersteigt eine Dauer von fünf Tagen normalerweise nicht. (2)

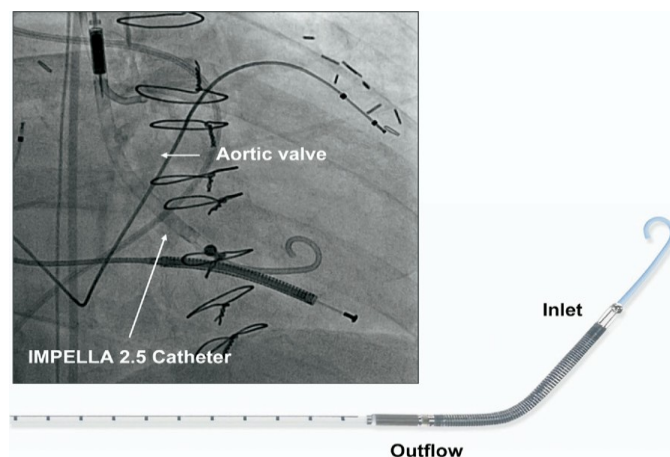
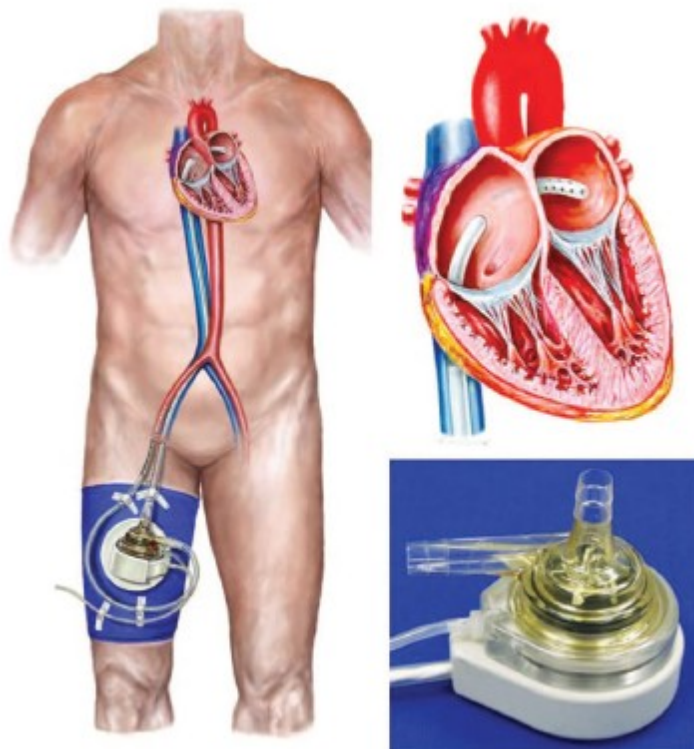


Abbildung 3 - Impella® 2.5 [Entnommen aus (47). Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier]

#### 6.1.4 TandemHeart® pVAD (CardiacAssist, Inc.)

Das TandemHeart® besteht aus einer außerhalb des Patienten oder der Patientin liegenden Zentrifugalpumpe (deren rotierendes Element zur Reibungsminimierung von einer geringen Menge heparinisiertem, sterilem Wasser umgeben ist und mit einer elektromagnetischen Technologie angetrieben wird), einer venös eingeführten Einflusskanüle, die nach dem Durchstoßen des Vorhofseptums im linken Atrium platziert wird, und einer Ausflusskanüle, die von der Pumpe in die Femoralarterie führt. (2,32,48-50) Das Herz wird durch diese den linken Ventrikel umgehende Konfiguration mit Pumpvolumina zwischen 3 und 5 Litern/Minute entlastet. (32,36,48,49) Bedingt durch die Tatsache, dass dieses pVAD das Blut aus dem linken Vorhof entnimmt, ist für den

Betrieb eine gewisse Vorlast notwendig. Der pulmonale Blutdruck des Patienten oder der Patientin sollte deshalb zwischen 18 und 20 mmHg liegen. (2) Beim Einsatz des TandemHeart® besteht die Gefahr einer Blutung, einer Infektion, einer Extremitätenischämie, eines embolischen Zwischenfalls und einer bei der Punktion des Vorhofseptums ausgelösten Tamponade. (2,36,51) Die Unterstützung mit dem TandemHeart® wird unter Antikoagulation durchgeführt. (51) Eine Aortenklappeninsuffizienz, eine periphere Gefäßkrankheit oder ein Defekt des ventrikulären Septums (Gefahr des Rechts-Links-Shunts während des Pumpvorgangs) sollten vor der Verwendung ausgeschlossen werden. (2) Das System kann auch als Unterstützung für den rechten Ventrikel fungieren. Dafür wird die Einflusskanüle im rechten Atrium positioniert und die Ausflusskanüle in der Pulmonalarterie. (2,36) Die Gebrauchsdauer des TandemHearts® liegt normalerweise bei bis zu 6 Stunden, allerdings gab es bereits Situationen in denen es bis zu 3 Wochen in dem Patienten oder der Patientin verblieben ist. (36,48,52)



*Abbildung 42* - TandemHeart® [Entnommen aus (53). Mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.]

## 6.2 Nicht-perkutan einsetzbare zentrifugale Short-Term-Systeme

### 6.2.1 CentriMag® (Thoratec Corp.)

Der zentrale Bestandteil dieses, für den kurz- und mittelfristigen Gebrauch (Stunden bis Wochen) entwickelten VADs ist eine magnetisch aufgehängte Zentrifugalpumpe, die, wie die Steuereinheit des Systems, extrakorporal liegt. (2,32,36) Mit Rotorgeschwindigkeiten zwischen 500 und 5.500 Umdrehungen/Minute können bis zu 10 Liter/Minute transportiert werden. Eine Unterstützung des linken, des rechten oder beider Ventrikel (hierfür sind zwei Pumpen notwendig) ist mit diesem System möglich. Die Ein- und Ausflusskanülen des CentriMag® VADs werden chirurgisch, mit Nähten gesichert, unter Eröffnung des Thorax positioniert. Um eine linksventrikuläre Unterstützung zu erreichen, wird das Blut aus dem linken Atrium oder Ventrikel entnommen und in die Aorta ascendens geleitet. Für die Funktion als RVAD liegt die Einflusskanüle im rechten Atrium und die Ausflusskanüle wird in der Pulmonalarterie platziert. (32,36,54,55) Das für ein Short-Term-System hohe Minutenvolumen ermöglicht den linken Ventrikel komplett zu entlasten und thrombotische Komplikationen gering zu halten. (36,56) Trotzdem zählen embolisch-neurologische Zwischenfälle, neben Blutungen und Infektionen zu den möglichen unerwünschten Begleiteffekten einer CentriMag®-Anwendung. (2,36,55) Eine Antikoagulation mit Heparin ist deshalb erforderlich. (32,54) Das System kann auch als Pumpe eines ECMO-Kreislaufs fungieren. (36)



Copyright 2006 Thoratec Corporation



**Abbildung 5** - CentriMag®. Links: austauschbare Pumpe. Rechts: Pumpe mit Motor. [Mit freundlicher Genehmigung von St. Jude Medical, Inc.]

### **6.2.2 Biomedicus Bio-Pump® (Medtronic Bio-Medicus, Inc.)**

Auch dieses bereits seit der Mitte der 1980er Jahre existierende System arbeitet mit einer zentrifugalen, extrakorporalen Pumpentechnologie und kann für die Links- oder Rechtsherzunterstützung genutzt werden. Die Ein- und Ausflusskanülen werden normalerweise chirurgisch eingesetzt, allerdings ist eine katheteregestützte Positionierung (über die Femoralgefäße) theoretisch ebenfalls möglich. Die Bio-Pump® kann als VAD, im Zuge einer ECMO-Anwendung oder als kardiopulmonaler Bypass genutzt werden. (32,57)

### **6.2.3 C-Pulse® (CHF Solutions, Inc.)**

Ebenfalls auf dem Prinzip der Gegenpulsation basierend (siehe auch Kapitel 6.1.2) ist das für den längerfristigen Einsatz entwickelte C-Pulse®-System. Dieses arbeitet mit einer die ascendierende Aorta umschließenden, aufpumpbaren Manschette und ist deshalb als „Extra-aortic-Ballon-Counterpulsation“ zu bezeichnen. Das C-Pulse® bedarf einer chirurgischen Implantation, die jedoch weniger aufwändig, als bei klassischen LVADs ist. Ein weiterer Vorteil besteht in der Tatsache, dass dieses System keinen Kontakt zum Blut hat und eine Antikoagulation deshalb nicht notwendig ist. Nachteilig anzumerken sind die Kontraindikationen (u.a. vorhergegangene Herzoperationen, das Marfansyndrom, eine Aortenklappeninsuffizienz, schwere Arteriosklerose der ascendierenden Aorta und aortokoronare Bypässe), die noch nicht evaluierten (negativen) Langzeiteffekte des C-Pulse® und die Limitationen des Systems bei der Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums IV. (58)

### **6.2.4 Weitere nicht-perkutan einsetzbare zentrifugale Short-Term-Systeme**

Andere für die kurzfristige Herzunterstützung entwickelten Geräte, die auf einer zentrifugalen Pumpentechnologie basieren, sind die Sarns® Pumpe (Terumo Cardiovascular Group), das Maquet Rotaflow® System (Maquet GmbH) und die Capiiox® SP Pumpe (Terumo Cardiovascular Group). (59,60)

## **7. Long-Term-Systeme**

### **7.1 Ventrikuläre Unterstützungssysteme (VADs)**

Ventrikuläre Unterstützungssysteme für den längerfristigen Einsatz werden, abhängig von ihrem medizinhistorischen Entwicklungsstand und ihrer mechanischen Funktionsweise, in verschiedene Gerätegenerationen eingeteilt. (3,24) Die Geräte der 1. Generation haben mit dem Mechanismus der Volumenverdrängung gearbeitet. Das im System befindliche Blut wird dabei, angelehnt an die Physiologie des Herzens, pulsatil ausgestoßen. (24) Dafür bewegen sich in den Kammern der Geräte elektrohydraulisch oder pneumatisch betriebene Pumpen. Künstliche Klappen sorgen für einen kontrollierten Fluss des Blutes. (1) Dieser Mechanismus ist technisch jedoch anfällig; in der REMATCH Studie kam es in einem Zeitraum von 2 Jahren in 35% der Fälle zu einem Pumpenausfall. (1,24,25) Weitere Schwierigkeiten mit dieser Art von Geräten waren die Größe des perkutanen Energiekabels, der hohe operative Aufwand, der zum Einsetzen nötig war, der geräuschintensive Pumpenbetrieb und die Limitation der Verwendung bei zu geringen Körpermaßen, aufgrund der schieren Größe des VADs. (3)

Die folgenden beiden VAD-Generationen konnten in vielerlei Hinsicht optimiert werden. Die Pumpen erzeugen einen kontinuierlichen, pulslosen Blutfluss und verursachen einen deutlich verringerten Geräusch- und Vibrationspegel. Aufgrund der unidirektionalen Bewegung des Blutes, das der Rotation der Pumpe folgt, kann außerdem auf die Integration von verschleißanfälligen künstlichen Herzklappen verzichtet werden. (1) Bedingt durch den weniger komplexen Aufbau und die deutlich zurückgegangene Größe dieser neueren Geräte, ist der Operationsaufwand für das Einsetzen der Systeme im Vergleich zu VADs der 1. Generation minimiert worden. (24) Die Langlebigkeit konnte durch das reibungsfreiere Zusammenspiel von insgesamt weniger Einzelteilen deutlich gesteigert werden. Unter optimierten Laborbedingungen haben die Geräte eine Laufzeit von über 10 Jahren; im Körper können sie länger als 8 Jahre arbeiten. (26) Trotz diverser modellindividueller Unterschiede, folgt der grundsätzliche Aufbau moderner VADs immer einem ähnlichen Prinzip. Sie bestehen aus einer Ein- und Ausflusskanüle, einer den Pumpenmechanismus beinhaltenden Komponente, einer Steuereinheit (die außerhalb des Körpers liegt und von Patient oder Patientin und Arzt oder Ärztin bedient werden kann) und einem perkutanen Kabel, das die im Körperinneren liegenden Bestandteile mit der Steuereinheit und den ebenfalls von den Patienten oder Patientinnen getragenen Akkus verbindet. Meistens - im Falle einer LVAD-Verwendung - wird das Blut, nachdem es in

der Lunge oxygeniert wurde, an der Herzspitze aus dem linken Ventrikel heraus, in das künstliche Pumpensystem geleitet. Hier wird es beschleunigt und zur Versorgung des Körpers in die aufsteigende Aorta abgelassen. (23) Ein Hauptunterschied zwischen Geräten der 2. und der 3. Generation liegt in der Technologie der Pumpe. Zwar erzeugen beide einen kontinuierlichen Blutfluss, dieser kommt jedoch bei den älteren Systemen mit Hilfe eines sich axial drehenden Impellers zustande, bei dem sich das beschleunigte Volumen parallel zu der rotierenden Einheit ausbreitet. Bei den VADs der 3. Generation hingegen wird häufig eine Zentrifugalpumpe genutzt, bei der das Blut, der vom Drehelement generierten Zentrifugalkraft folgend, aus der Pumpenkammer ausgeworfen wird. (3,24,26) Der Drehmechanismus der Pumpe ist der einzige für Verschleiß anfällige Bestandteil von Geräten der 2. und 3. Generation. (3) Durch eine hydromagnetische (schwebende) Aufhängung des Rotors bei Systemen der 3. Generation wird dem entgegengewirkt. (1) Auch das Risiko einer Thrombusbildung soll durch diese Kontaktminimierung verkleinert werden. (24)

Die VAD-Nutzung kann für die betroffenen Patienten und Patientinnen mit einer Reihe von typischen Komplikationen verbunden sein. Sehr häufig kommen dabei Infektionen im Zusammenhang mit dem perkutanen Energiekabel vor. (29) Die Wahrscheinlichkeit, einen solchen entzündlichen Prozess zu entwickeln, kann nach einem Jahr Gerätebetrieb bei bis zu 94% liegen. (61) Blutungen, die insbesondere gastrointestinal vorkommen, werden durch verschiedene Effekte der VAD-Therapie begünstigt. Die im Vergleich zur natürlichen Herzkreislaufphysiologie erhöhten Gefäßdrücke und das veränderte Pulsverhalten können Angiodysplasien hervorrufen. Die Gefahr der von-Willebrand-Faktor Zerstörung bei impellerbetriebenen Systemen und die bei VAD-Patienten und -Patientinnen notwendige Antikoagulation erhöhen außerdem das Blutungsrisiko. (23,24)

Die Bildung von Thromben ist ebenfalls ein Faktor der VAD-Patienten und -Patientinnen gefährdet. Besonders im Fokus stehen dabei Ereignisse innerhalb der Pumpe selbst sowie die Entstehung eines Schlaganfalls. Letzterer tritt bei 12% der Betroffenen auf. Die Inzidenz scheint verflochten mit dem Antikoagulationsmanagement, Begleiterkrankungen und der Länge der VAD-Nutzung. (62)

In der Zeit kurz nach der Geräteimplantation ist der rechte Ventrikel einem besonderen Risiko ausgesetzt. Die Kombination aus einem plötzlichen Anstieg der venösen Blutbewegung und der Entlastung des linken Ventrikels kann eine zu hohe Belastung für das Myokard der rechten Herzseite darstellen. In der postoperativen Versorgung hat dies eine wichtige klinische Bedeutung. (1,29)

Eine Gefahr nach längerfristigem LVAD-Gebrauch ist zudem die Aortenklappeninsuffizienz. Diese wirkt sich negativ auf die Funktion der Pumpe aus und muss deshalb gegebenenfalls beobachtet werden, um die Systemleistung entsprechend einzustellen oder operative Maßnahmen vorzunehmen. (63)

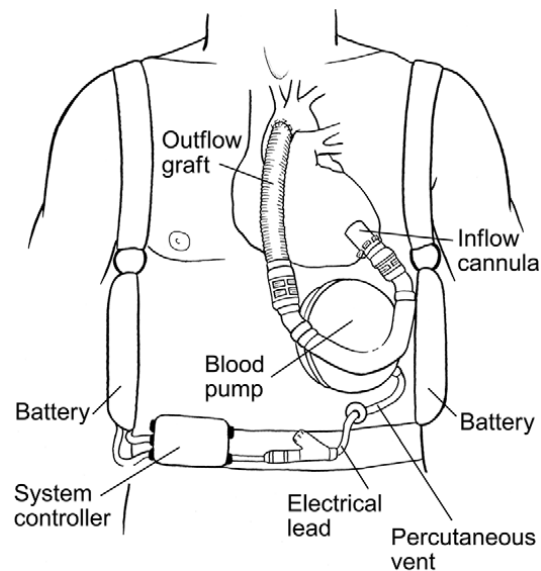
Bei der Nachsorge für MCS Patienten und Patientinnen sollten entsprechend geschulte Kardiologen und Kardiologinnen anhand verschiedener Laborparameter den Zustand der einzelnen Organe, die Antikoagulation und das Vorhandensein von Begleiterkrankungen beurteilen. Das Herz sollte echokardiographisch untersucht, die Eintrittsstelle des perkutanen Energiekabels begutachtet und gesundheitsfördernde Verhaltensweisen besprochen werden. Die Pflege des Energiekabels liegt zu großen Teilen im Verantwortungsbereich des Patienten oder der Patientin selbst. Aufgrund der Anfälligkeit für bakterielle Infektionen, ist die Aufklärung über die möglichst sterile Handhabung des VAD-Kabels ein zentraler Punkt. Um das Risiko für ein thrombotisches Ereignis zu schmälern, müssen VAD-Patienten und -Patientinnen mit Phenprocoumon oder Warfarin eingestellt werden. Die International Normalized Ratio (INR) ist dabei zwar gerätespezifisch individuell, liegt häufig aber zwischen 2,0 bis 3,0. Thrombozytenaggregationshemmer werden bei vielen VAD-Patienten und -Patientinnen zusätzlich prophylaktisch verwendet. Für die Einstellung der VAD-Leistung ist die Kontrolle des Blutdruckes, neben der Rechtsherzfunktion, dem Flüssigkeitshaushalt und der Herzklappenfunktion, außerdem ein entscheidender Faktor. Für viele LVADs, vor allem die mit einer zentrifugalen Mechanik arbeitenden Geräte, ist ein zu hoher systemischer Blutdruck technisch problematisch. (23,64)

## **7.2 Systeme der 1. Generation**

### **7.2.1 HeartMate® I (Thoratec Corp.)**

Das Gerät, mit dem über 5.000 Erkrankte versorgt wurden, arbeitet mit einer pulsatilen Mechanik. (3) Die im Abdominalbereich, unterhalb des Zwerchfells, positionierte Pumpe verbindet den linken Ventrikel mit der aufsteigenden Aorta unter Verwendung von zwei Schweineherzklappen und Dacron®-Leitungen. Die aufgeraute Innenauskleidung der Pumpenkammer wirkt durch die Entstehung einer Pseudointima der Bildung von Thromben entgegen. (65,66) Eine Antikoagulation ist deshalb normalerweise nicht notwendig. (66) Im Laufe der Zeit wurde das HeartMate® I einigen technischen Änderungen unterzogen. Das pneumatisch angetriebene, in eine Luft- und eine

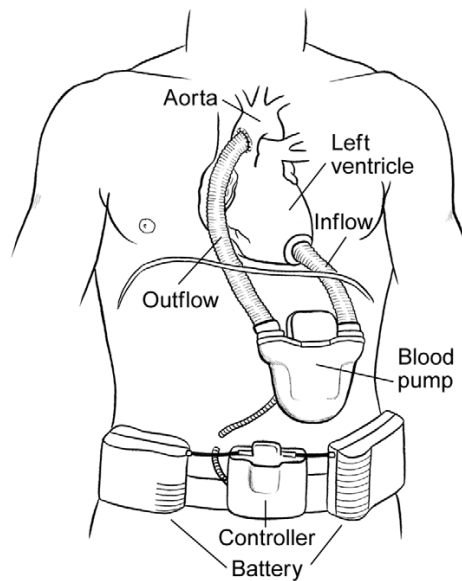
Blutkammer unterteilte HeartMate® IP war das erste Modell dieses Gerätetyps. Zwar war hiermit ein als sicher und effektiv geltendes implantierbares LVAD entwickelt worden, allerdings bedeutete das Mitführen der rollbaren Energie- und Drucklufteinheit eine Einschränkung für die Betroffenen. (65,67) Das nachfolgende HeartMate® XVE, bei dem die pulsatil arbeitende Mechanik ohne Druckluft, rein elektrisch angetrieben wird, erlaubt den Patienten und Patientinnen durch das Wegfallen der druckluftversorgenden Einheit einen größeren Bewegungsfreiraum und eine Entlassung aus dem Krankenhaus. Ein Betrieb von ca. 6 Stunden ist mit am Körper getragenen Batterien möglich. Mit einem Schlagvolumen von 83 ml kann ein Blutfluss von bis zu 10 Liter/Minute erzeugt werden. (66,67) Mittlerweile wurden die HeartMate® I-Modelle durch die folgenden Gerätegenerationen vom Markt verdrängt. (3)



*Abbildung 6* - HeartMate® der ersten Generation [Entnommen aus (68). Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier]

### **7.2.2 Novacor® (World Heart Corp.)**

Wie die anderen Systeme der 1. VAD-Generation arbeitet das implantierbare Novacor® mit der pulsatilen Technologie der Volumenverdrängung und erreicht dabei ein Schlagvolumen von 70 ml. Auch das Novacor® beinhaltet Schweineherzklappen zur Steuerung der Blutflussrichtung. Bei einem der über 1.600 Trägern und Trägerinnen unterstützte dieses Modell den (linken) Ventrikel über sechs Jahre mit dem elektrisch betriebenen Pumpenmechanismus. Heute wird das 1984 erstmalig verwendete Novacor® nicht mehr vertrieben, da es mit einer erhöhten Schlaganfallgefährdung assoziiert ist. (3,69)



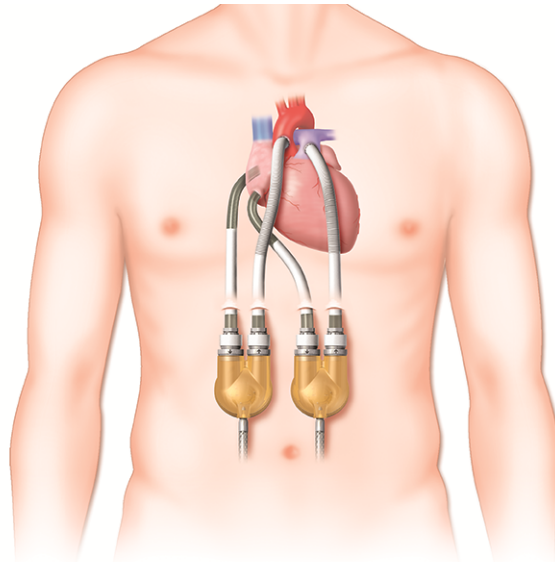
*Abbildung 7* - Novacor® LVAD [Entnommen aus (68). Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier]

### **7.2.3 Thoratec Ventricular Assist Device® (parakorporal) (Thoratec Corp.)**

Dieses Thoratec VAD-System ist eine pneumatisch betriebene Pumpe, die parakorporal angebracht wird. Der Blutfluss wird durch im Herzen liegende Kanülen und zwei künstliche Herzklappen (Antikoagulation ist deshalb notwendig) gelenkt und kann mit einer Pumpenkammergröße von 65 ml ein Minutenvolumen von 5 bis 6,5 Litern erreichen. (3,70) Die Druckluft- und Steuereinheit existiert als unmobile, für den innerklinischen Gebrauch entwickelte Variante, oder als bewegliches System, mit dem der Patient oder die Patientin nach Hause entlassen werden kann. (70)

Unter dem Namen IVAD® wurde eine implantierbare Version des Thoratec VADs entwickelt, die, ebenfalls mit einer pneumatisch angetriebenen Pumpe, 4-7 Liter Blut in der Minute bewegen kann. Auch das IVAD kann mit einer mobilen Druckluft- und Steuereinheit verwendet werden. Im Gegensatz zum parakorporalen Thoratec VAD, das für akute bis mittelfristige Zeiträume eingesetzt wird, kann das IVAD für die langfristige ventrikuläre Unterstützung genutzt werden. (70)

Die Thoratec VAD Systeme bieten die Möglichkeit der univentrikulären oder der biventrikulären Herzersatztherapie und wurden schon in über 240 Herzzentren weltweit verwendet. (70)

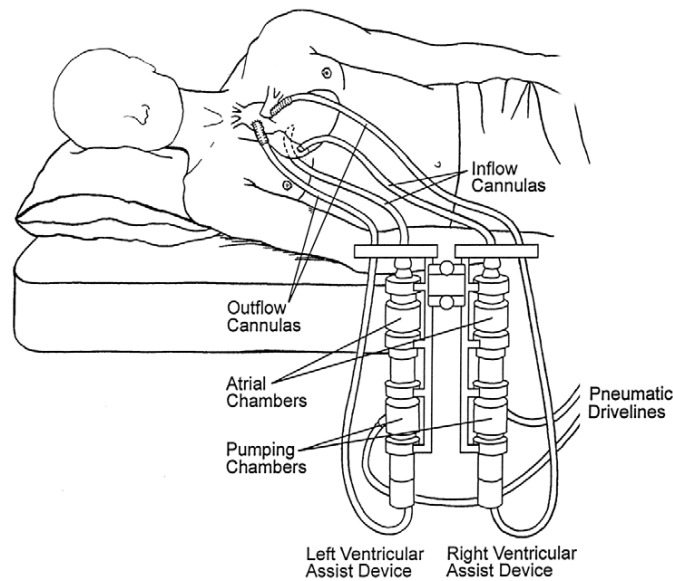


Copyright 2008 Thoratec Corporation

**Abbildung 8** - Parakorporales Thoratec VAD in biventrikulärer Konfiguration [Mit freundlicher Genehmigung von St. Jude Medical, Inc.]

#### **7.2.4 Abiomed BVS 5000® und Abiomed AB 5000® (Abiomed Inc.)**

Das Abiomed BVS 5000® (extrakorporal) und das Nachfolgemodell Abiomed AB 5000® (parakorporal) sind pneumatisch betriebene, pulsatil arbeitende Pumpen, die zur rechtsventrikulären, linksventrikulären oder biventriculären Unterstützung genutzt werden können. Die Einflusskanülen werden nach einer Sternotomie in den Vorhöfen oder Kammern platziert, die Ausflusskanülen in der Pulmonalarterie oder der Aorta. Der unidirektionale Blutfluss wird durch Kunststoffklappen (Antikoagulation ist deshalb notwendig) gewährleistet. Beide Geräte können ein Minutenvolumen von 5 bis 6,5 Litern generieren. Aufgrund ihrer Technologie werden sie in dieser Arbeit im Zuge der VAD Geräte der 1. Generation genannt. Allerdings wurden sie primär für die kurzzeitige Nutzung entwickelt. So war das Abiomed BVS 5000®, das erste von der FDA zugelassene VAD zur Postkardiotomietherapie. (70–72)



**Abbildung 9** - Abiomed BVS 5000® [Entnommen aus (68). Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier]

## 7.2.5 Weitere Systeme der 1. Generation

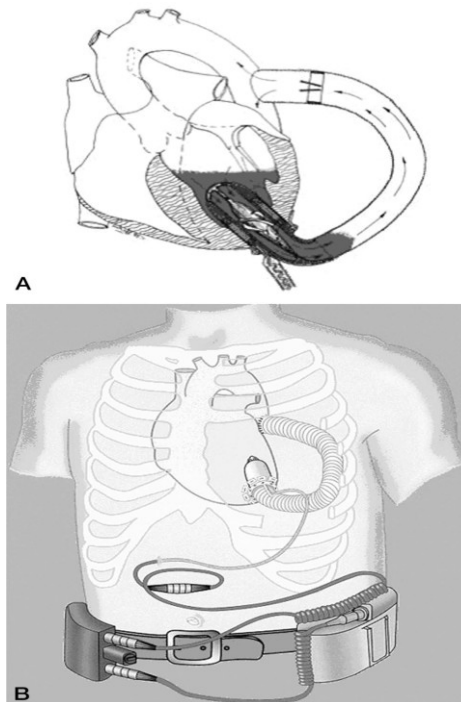
Neben den hier aufgeführten Modellen wurden noch eine Reihe weitere VADs entwickelt, die mit der Technologie der Volumenverdrängung arbeiten, sich in ihrer Funktionsweise jedoch teilweise erheblich unterscheiden. Dazu gehören u.a. folgende Geräte: LionHeart® LVAD (Arrow International, Inc.), BestBeat® LVAD (NewCorTec Srl.), POLVAD (Professor Zbigniew Religa Foundation of Cardiac Surgery Development), Toyobo Heart® (Toyobo Co., Ltd.), MEDOS/HIA® VAD (Medos Medizintechnik AG) und BerlinHeart EXCOR® VAD (Berlin Heart GmbH). (70,73-76)

## 7.3 Systeme der 2. Generation

### 7.3.1 Jarvik 2000 Heart® (Jarvik Heart, Inc.)

Das aus Titan bestehende Jarvik 2000 Heart® ist 2,5 cm x 5,5 cm groß und wiegt 90 g. Es wird direkt in den Apex des linken Ventrikels implantiert, von wo das Blut (anders als bei anderen Assist-Systemen) in die absteigende Aorta geleitet wird. Die Herzfunktion kann mit 8.000 bis 12.000 Umdrehungen/Minute unterstützt werden, wobei der axial drehende, nahezu geräuschlos arbeitende Impeller einen kontinuierlichen Blutfluss von 3-8 Litern/Minute erzeugt. Der elektromagnetische Antrieb der Pumpe wird durch ein Stromkabel versorgt, das entweder durch die Bauchwand, oder, nach der Passage von Thorax und Hals, am Hinterkopf ausgeleitet wird und zu den am Körper getragenen Batterien führt. Der Patient oder die Patientin kann die Pumpengeschwindigkeit manuell

den körperlichen Erfordernissen anpassen. (77-79)



**Abbildung 10** - Jarvik 2000 Heart® [Entnommen aus (77). Mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.]

### 7.3.2 BerlinHeart INCOR® (Berlin Heart GmbH)

Dieses, mit kontinuierlichem Blutfluss arbeitende und aus Titan gebaute Modell verfügt über einen magnetisch aufgehängten, axial orientierten Impeller, der durch die kontaktfreie Bewegung besonders verschleißfrei rotiert. Die Pumpe, deren Innenwände heparinbeschichtet sind, ist 200 g schwer, 120 mm lang und hat einen äußeren Durchmesser von 30 mm. Das im perikardialen Raum positionierte Gerät kann mit 5.000 bis 10.000 Umdrehungen/Minute ein Blutvolumen von bis zu 6 Litern/Minute vom Apex des linken Ventrikels in die aufsteigende Aorta befördern. Mit Hilfe von in die Pumpe integrierten Leiträdern wird ein laminarer Blutfluss im Einflussbereich und zusätzlicher Druck im Ausflussbereich erzeugt. Sensoren innerhalb des Systems registrieren physiologische Daten und ermöglichen die Einstellung funktionsoptimierender Modi. Dies bezieht sich insbesondere auf die Ausrichtung des Impellers, dessen Position innerhalb des elektromagnetischen Feldes optimiert werden kann. Sollte die linke Herzkammer noch mitarbeiten, ist ein pulsatile Blutfluss möglich. Ein Kabel verbindet das VAD auf perkutanem Wege mit der Batterie und der Kontrollereinheit. Das INCOR® kann als *Bridge*

to *Transplant*, *Bridge to Recovery* oder als *Destination Therapy* verwendet werden und aufgrund seiner geringen Größe auch bei Kindern eingesetzt werden. (3,80-83)

### 7.3.3 HeartMate® II (Thoratec Corp.)

Das HeartMate® II transportiert mit einer axialen Pumpentechnologie bis zu 10 Liter Blut in der Minute. Es liegt parallel zum Diaphragma im abdominalen Bereich (zwischen den Bauchmuskeln oder präperitoneal) und verbindet den Apex des linken Ventrikels und die aufsteigende Aorta. Die Ausmaße betragen 6 cm in der Länge und 4 cm im Durchmesser bei einem Gewicht von etwa 375 g. Der elektromagnetisch angetriebene Rotor ist der einzige bewegliche Anteil des HeartMate® II. Der Blutfluss wird durch Führungsflügel geradlinig auf den mit drei geschwungenen Blättern konstruierten Rotor geleitet. Die dort entstehende radiale Energie wird durch die gewundenen Ausflussflügel in eine axiale Flussrichtung umgewandelt. Das Pumpensystem ist mit Titanoberflächen ausgekleidet; die Ein- und Ausflusskanüle besteht aus gewebtem Dacron. Mit einem perkutanen Kabel ist das VAD mit seiner tragbaren Kontrolleinheit und der Energiequelle (tragbare Batterien oder feste Basis) verbunden. (77,84) Das HeartMate® II ist von der FDA als *Bridge to Transplant* und als *Destination Therapy* zugelassen. (29)

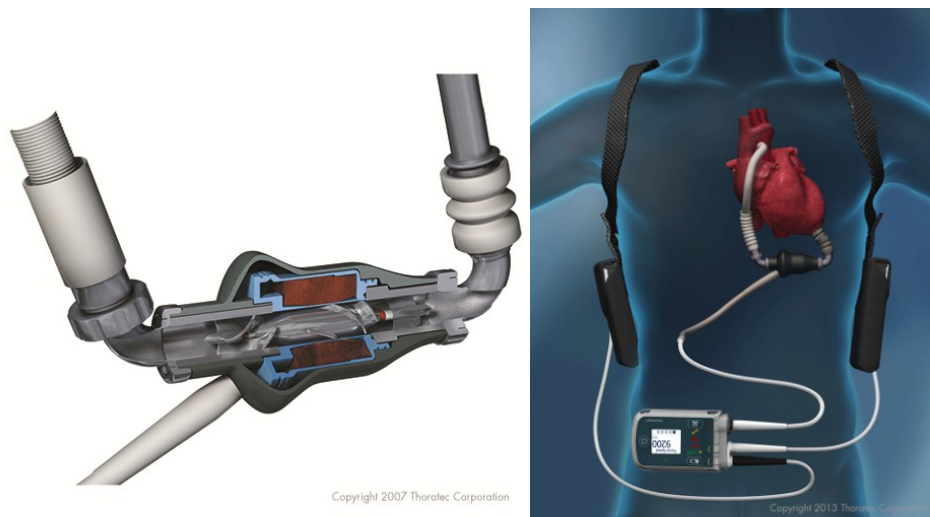


Abbildung 11 - HeartMate® II [Mit freundlicher Genehmigung von St. Jude Medical, Inc.]

### 7.3.4 Weitere Systeme der 2. Generation

Es wurden weitere VADs mit axialer Pumpentechnologie auf den Markt gebracht. Dazu gehören u.a. folgende Geräte: Hemopump® (Medtronic PLC), MicroMed DeBakey

VAD® (MicroMed Technology Inc.), Streamliner VAD® (LaunchPoint Technologies, University of Pittsburgh), Valvopump® (Yasuhisa Manufacturing Company, Keio University School of Medicine, Hokkaido Tokai University) und HeartAssist 5® (ReliantHeart, Inc.). (26,77,85) Letztgenanntes wird aufgrund seines Entwicklungsstands in dieser Arbeit im Zuge der Systeme der 3. Generation noch nähergehend beschrieben.

## **7.4 Systeme der 3. Generation und nachfolgende Entwicklungen**

### **7.4.1 HeartMate® III (Thoratec Corp.)**

Das HeartMate® III ist das neuste Modell der HeartMate®-Reihe der Firma Thoratec Corp./St. Jude Medical. In Europa ist es als *Destination Therapy*, *Bridge to Transplant* und *Bridge to Recovery* zugelassen, die FDA-Zulassung in den USA wird nach der erfolgreichen MOMENTUM 3 Studie (Vergleich mit dem HeartMate® II, veröffentlicht im Februar 2017) demnächst erwartet. (86,87) Mit einem Durchmesser von 69 mm und einer Höhe von 30 mm ist das scheibenförmige, aus verschiedenen mit Titan ausgekleideten Gehäuseelementen aufgebaute Gerät klein genug, um in den perikardialen Raum implantiert zu werden, wo es an der Spitze der linken Herzkammer das Blut aufnimmt und dieses mit einer zentrifugalen Pumpenmechanik beschleunigt und in die Aorta abgibt. Dabei generiert das System mit 4.800 bis 6.500 Umdrehungen/Minute einen Blutfluss von bis zu 10 Litern. Die komplett magnetisch aufgehängte Pumpe soll dem Geräteverschleiß vorbeugen und schonend für die Erythrozyten sein. (3,23,88,89) Auch ein Puls kann mit dem HeartMate® III simuliert werden. Man erhofft sich davon, einen positiven Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil von mit kontinuierlichem Fluss arbeitenden VADs. (26)

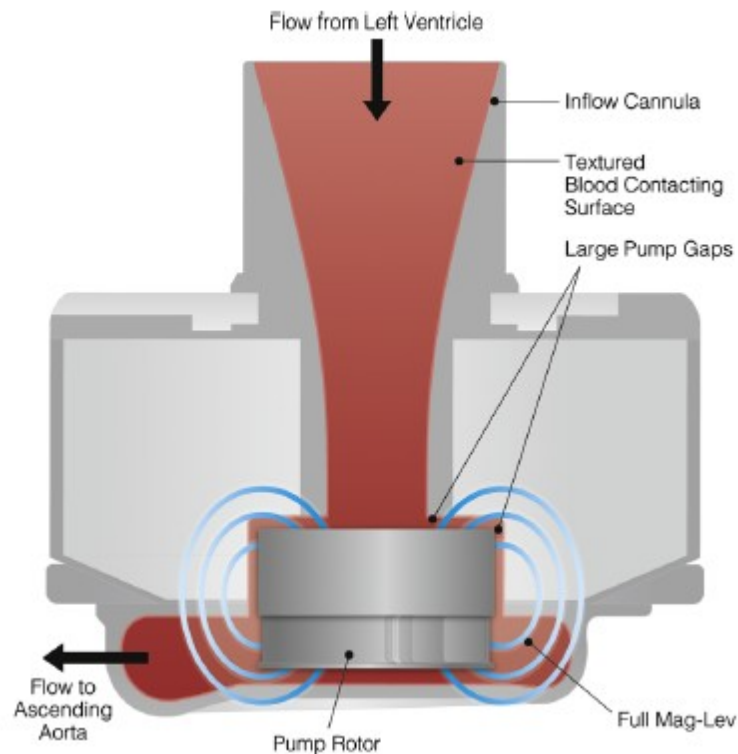


Abbildung 12 - HeartMate® III [Entnommen aus (90). Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier]

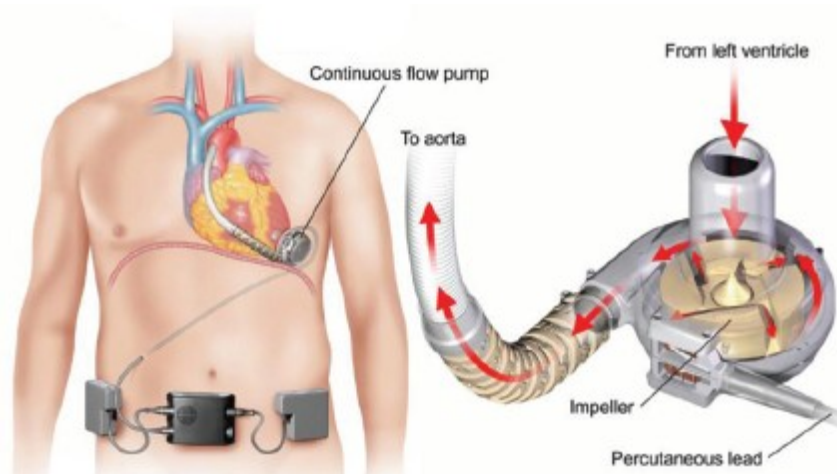
#### 7.4.2 HeartAssist 5® (Reliant Heart, Inc.)

Dieses Modell nutzt zwar eine axiale Pumpentechnologie, die herstellende Firma (ReliantHeart Inc.) bezeichnet es aufgrund seiner Größe, seinem Gewicht und der modernen technischen Ausstattung aber als ein Gerät der „5. Generation“. So wiegt die Pumpe, die ein Minutenvolumen von 2 bis 10 Litern erreichen kann, bei Ausmaßen von 71 mm x 38 mm nur 92 g. Daten zur aktuellen Pumpenleistung, die von Dopplerflusssensoren bei der Nutzung des HeartAssist5® erfasst werden, können über eine drahtlose Verbindung an die betreuende medizinische Einrichtung versendet werden. Patienten und Patientinnen können durch diese Technologie engmaschig überwacht werden. (26,91) Die intraperikardial eingesetzte Pumpe soll durch einen optimiert geleiteten Blutfluss innerhalb der Impellerkammer schonend im Zusammenhang mit den Blutbestandteilen sein und damit auch Thrombosen vorbeugen. (92,93)

#### 7.4.3 HeartWare HVAD® (HeartWare International, Inc.)

Dieses Modell weist einen Durchmesser von 53 mm und ein Gewicht von 140 g auf und wird intraperikardial implantiert. Mit einem Zentrifugalpumpenmechanismus, der 1.800

bis 4.000 Umdrehungen/Minute erreicht, fördert das System bis zu 10 Liter Blut/Minute. (3,23) Bedingt durch eine magnetische Aufhängung und die hydrodynamisch geformten Rotorblätter, dreht sich der Impeller dieses Geräts vollkommen kontaktfrei in der Pumpenkammer. Das Blut bildet beim Durchfluss eine Flüssigkeitsgrenze zwischen dem rotierenden Element und der Gehäusewand. Die Kanüle, durch die das Blut vom Ventrikel in das System fließt, ist direkt in die Pumpenkammer eingearbeitet. Dies erleichtert das chirurgische Einsetzen und soll sich vorteilhaft auf die Pumpdynamik auswirken. Das Gerät soll besonders langlebig sein und das thrombotische und hämolytische Komplikationsrisiko minimieren. (3) HeartWare® arbeitet zurzeit an dem System HeartWare MVAD®. Der Trend der Geräteentwicklung geht dabei in die Richtung einer weiteren Verkleinerung, mit der Möglichkeit, ein solches VAD auch minimalinvasiv einsetzen zu können. (94) Dieses Modell soll mit einer axialen Pumpentechnologie 1 bis 7 Liter Blut/Minute vorantreiben können und nur 58 g wiegen. Auch hier wird die Impelleraufhängung mit Magnetismus und hydrodynamischen Eigenschaften optimiert, während die Belastung für das Blut durch die Form des Rotors minimiert werden soll. (26,95)



**Abbildung 13** - HeartWare HVAD® [Entnommen aus (96). Mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.]

#### 7.4.4 Weitere Systeme der neuesten Generation

Weitere Systeme, die der neueren Generation von Long-Term-VADs zugerechnet werden, weil sie besonders klein oder durch hydromagnetisch aufgehängte Rotorsysteme sehr langlebig sind, oder zentrifugal pumpen, sind u.a. folgende: EVAHEART LVAS®

(Evaheart Medical USA, Inc.), Jarvik 2000 Flowmaker® (Jarvik Heart, Inc.), CorAide® (Arrow International, Inc.), HeartQuest® VAD (MedQuest Products, Inc.), MagneVAD® (Gold Medical Technologies, Inc.), MiTiHeart® (MiTiHeart Corporation) und DuraHeart LVAS® (Terumo Heart, Inc.). (26,82,97)

## **7.5 Biventrikuläre Unterstützungssysteme (BiVADs)**

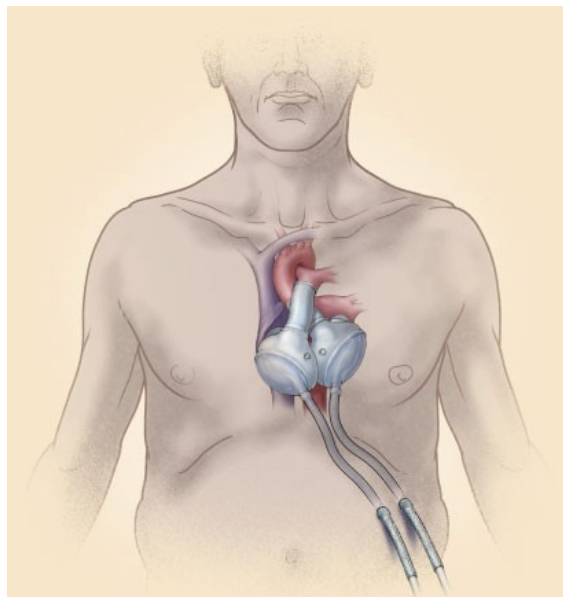
Biventrikuläre Herzunterstützung kann notwendig werden, wenn neben einer schweren linksventrikulären Schwäche auch das rechte Herz insuffizient oder das gesamte Organ kongenital geschädigt ist. (3) Es besteht die Möglichkeit, dieser klinischen Situation entweder mit zwei parallel arbeitenden VAD Systemen oder einem TAH zu begegnen. Ein Vorteil der ersten Option ist das Verbleiben des Herzens im Körper und eine potentiell mögliche Organerholung. Außerdem sind Geräteschäden weniger gravierend und es bleibt oft mehr Zeit in einem solchen Fall medizinisch zu intervenieren. Ein Vorteil bei der Nutzung eines TAH hingegen ist, dass das System einen bereits abgestimmten Herzzyklus vorweist und auf die häufig komplizierte Abstimmung der unabhängig voneinander agierenden VADs verzichtet werden kann. (26) Bei der Verwendung von zwei Geräten eignen sich aufgrund ihrer geringen Größe und ihrer damit vereinfachten Platzierung vor allem Systeme der 3. Generation, wie HeartWare HVADs®, die bereits als biventrikuläre Unterstützung genutzt wurden. Allerdings hat man auch schon zwei HeartMate® II-Pumpen eingesetzt, um Patienten und Patientinnen mit beidseitigem Herzversagen zu helfen. Ist der Einsatz für einen kürzeren Zeitraum geplant und kann eine eingeschränkte Mobilität hingenommen werden, eignet sich auch der parakorporale Thoratec Ventricular Assist Device® als doppelt eingesetztes VAD-System. (3,26)

## **7.6 Total Artificial Hearts**

### **7.6.1 SynCardia® Temporary Total Artificial Heart (SynCardia Systems, LLC)**

Dieses, pneumatisch betriebene, aus relativ flexiblen Kunststoff bestehende TAH ersetzt den linken und den rechten Ventrikel, indem zwei künstliche Pumpenkammern (jeweils bestehend aus einer Blut- und einer Luftkammer) an die jeweiligen Vorhöfe und die zu der Herzseite gehörenden abführenden Gefäße (links an die Aorta, rechts an die Pulmonalarterie) angebracht werden. Alle vier Herzklappen sind scheibenförmige, künstliche Bestandteile des SynCardia®. Die Pumpenkammern des 160 g wiegenden

Systems fassen jeweils 70 ml Volumen und ermöglichen ein Herzminutenvolumen von bis zu 9,5 Litern. Die Maße des Geräts schließen Patienten und Patientinnen mit einer Körperoberfläche von weniger als 1,7 qm und einem zu kleinen perikardialen Raum (der Bereich von der Wirbelsäule bis zum Sternum muss punktuell über 10 cm breit sein) von der Implantation aus. Abhilfe soll hier die Entwicklung eines weniger voluminösen SynCardia®-TAHs schaffen, dessen Kammern nur 50 ml fassen. Mittlerweile gibt es neben der stationären Steuer-, Kontroll- und Antriebseinheit (180 kg) auch eine deutlich leichtere Konsole für das SynCardia®, sodass Patienten und Patientinnen zuhause mit dem Gerät leben können. Die künstlichen Ventrikel stehen durch die Thoraxwand hindurch über Schläuchen mit dem pneumatischen Motor in Verbindung. (2,3,98) Unerwünschte klinische Nebeneffekte des TAH-Einsatzes stehen mit der operativen Implantation, dem mechanischen Einfluss des Systems auf die Blutbestandteile und der notwendigen Antikoagulation im Zusammenhang. So zählen Schlaganfälle (7,9%), Blutungen (42,6%), Infektionen (63,4%), eine Anämie und Thrombosen zu den häufigeren Zwischenfällen (die Zahlen beziehen sich auf eine Studie mit 101 Patienten und Patientinnen, die durchschnittlich für einen Zeitraum von 87 Tagen mit dem TAH versorgt wurden). (27,99) Auch eine Niereninsuffizienz wird in bis zu 15% der Verläufe festgestellt, was u.a. mit dem Wegfall der ventrikulären BNP-Produktion in Verbindung gebracht wird. (27) Das SynCardia® wird als *Bridge to Transplant* (das einzige von der FDA zugelassene TAH) und als *Destination Therapy* (momentan noch im Zuge der Zulassungsstudie) genutzt. (2,27)



**Abbildung 14** - SynCardia® TAH [Mit freundlicher Genehmigung von (98), Copyright Massachusetts Medical Society]

## 7.6.2 Weitere TAHs

Neben dem SynCardia® gibt es eine Reihe von weiteren TAHs, die sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien befinden. Das BiVACOR®-TAH (BiVACOR, Inc.) zeichnet sich durch einen besonders verschleißarmen, magnetisch aufgehängten Rotor aus, der den einzigen beweglichen Anteil des Systems bildet. Das Gerät passt sich mit seiner Pumpfunktion automatisch den gegebenen Druckverhältnissen an und soll sehr energiesparend arbeiten. (26) Das AbioCor®-TAH (Abiomed, Inc.) wird zwar nicht mehr verwendet, ist aber erwähnenswert, weil es das erste TAH war, das zur Energieversorgung TETS nutzte und dadurch, ohne von einer perkutanen Verbindung abhängig zu sein, vollständig implantiert werden konnte. (27,100) Das pulsatile CARMAT®-TAH (CARMAT) ist ebenfalls ein Kunstherz der neusten Generation. Von dem zur Innenauskleidung genutzten Rinderperikardium und der eigenständigen Leistungsregulation bei veränderter körperlicher Aktivität des Patienten oder der Patientin, erhofft man sich Vorteile im Bezug auf Komplikationen und Nutzbarkeit. (26) An der RWTH Aachen wird momentan das ReinHeart® (ReinHeart TAH GmbH) entwickelt. Auch dieses volumenverdrängend pumpende Kunstherz soll mit TETS versorgt werden und durch möglichst verschleißresistente Technologie eine lange Lebensdauer gewährleisten. (101)

## **8. Bewertungsversuch**

### **8.1 Short-Term-Systeme**

#### ***Systemauswahl***

Eine evidenzbasierte Empfehlung oder Leitlinie zur indikationsgerechten Short-Term-MCS-System-Auswahl gibt es momentan nicht, da randomisierte Studien in diesem Zusammenhang (Patienten und Patientinnen mit kardiogenem Schock) kaum durchgeführt werden (können) und die Erkenntnisse der existierenden Single-Center-Studien nicht allgemein übertragbar sind, weil sich die klinischen Vorgehensweisen zum Teil erheblich unterscheiden. (32,44) Die Auswahl eines geeigneten MCS Systems sollte nach der Bewertung des aktuellen Schockgeschehens erfolgen. Diese Einschätzung steht in engem Zusammenhang mit dem hämodynamischen Status, der pulmonalen Beteiligung, dem betroffenen Ventrikel, der Endorganfunktion und den Begleiterkrankungen des Patienten oder der Patientin. Grob lässt sich der akute kardiogene Schock in drei verschiedene Schweregrade unterteilen. Für die schwerste Form, die weder auf eine IABP noch auf hochdosierte Vasopressoren oder inotrope Wirkstoffe reagiert, beschreiben Kar et al. einen Entscheidungsalgorithmus, bei dem Patienten und Patientinnen anhand der Ursache ihres Schocks - kardial, pulmonal oder kardiopulmonal - eingeteilt werden. Bei einer pulmonalen oder kardiopulmonalen Ätiologie wird hier die Verwendung der ECMO empfohlen, wobei ein bi- oder linksventrikuläres Versagen eine veno-arterielle Konfiguration indiziert. Ist die Lunge nicht an dem Schockgeschehen beteiligt, werden perkutane VADs oder eine ECMO (wenn beide Ventrikel betroffen sind) für die Behandlung vorgeschlagen. (51) Ein weiterer Algorithmus, der diese Aussagen mit zusätzlichen Spezifizierungen unterstützt, wurde von Sayer et al. dargestellt. Sollte eine Stabilisierung des Patienten oder der Patientin mit einer medikamentösen Therapie oder einer IABP nicht gelingen, wird hier bei einem isolierten rechtsventrikulären Versagen die Nutzung einer veno-arteriellen ECMO, eines CentriMag®- RVADs oder eines TandemHeart®-RVADs empfohlen. Im Falle einer linksventrikulären Insuffizienz soll auf eine Impella® 5.0, eine veno-arterielle ECMO, ein TandemHeart® LVAD oder ein CentriMag® zurückgegriffen werden. Die beste Option bei biventrikulärem Herzversagen soll, laut diesem Algorithmus, die veno-arterielle ECMO sein, jedoch gibt es auch die Möglichkeit zur Linksherzunterstützung eine Impella® 5.0, ein TandemHeart® LVAD oder ein CentriMag® in Kombination mit einer rechtsventrikulären Versorgung durch ein TandemHeart RVAD oder ein CentriMag RVAD zu verwenden. Liegt zusätzlich ein

pulmonales Versagen vor, soll die veno-arterielle ECMO das Verfahren der Wahl sein. (36) Der Schwierigkeitsgrad der Implantation in Relation zur kreislauftechnischen Effektivität des MCS Systems ist beim Entscheidungsprozess ebenfalls von Bedeutung. Eine IABP ist dabei verhältnismäßig einfach anzuwenden, bietet jedoch nur eine geringe Unterstützung. Das TandemHeart® hingegen entlastet den Kreislauf deutlich stärker, ist aber auch schwieriger einzusetzen. Die Impella® 2.5-pVAD liegt bei beiden Parametern zwischen der IABP und dem TandemHeart®. Ein besonders günstiges Verhältnis, also eine relativ einfache Applikation bei einer hohen Unterstützungskraft, ist bei der ECMO gegeben. (36,44) Um ein möglichst positives Outcome zu erreichen, wird außerdem empfohlen, Short-Term Systeme im sogenannten *Window of Opportunity* zu implantieren. Dies ist der Zeitraum, bevor der akute kardiogene Schock zu irreversiblen Schäden der Endorgane geführt hat. Eine schnelle klinische Entscheidung ist dementsprechend wichtig. (44)

### **ECMO**

Die veno-arterielle ECMO gilt als eine der initial wirkungsvollsten MCS-Methoden beim schweren kardiogenen Schock und zählt zu den leistungsstärksten pVADs auf dem Markt. (7,36,102) Das klinische Outcome von Patienten und Patientinnen, die mit einer ECMO behandelt wurden, ähnelt den Therapieresultaten von anderen perkutan einsetzbaren Systemen, wie aus einer retrospektiven Studie hervorgeht, in der das System mit dem TandemHeart und der Impella 5 LP beim kardiogenen Schock (bei Kardiomyopathie, dekompensiert oder nach einem Infarktgeschehen) verglichen wurde. (103) Zwar fehlen für eine eingehende wissenschaftliche Bewertung randomisierte Studien, in einer retrospektiven Datenanalyse aus dem Jahr 2012 konnte jedoch gezeigt werden, dass die ECMO bei einem durch einen Myokardinfarkt ausgelösten kardiogenen Schock das Überleben verbessern könnte, wenn die Therapie zügig eingeleitet wird. (innerklinisches Überleben: 16/27, 59.3%) (104) Die ECMO ist eine gängige MCS Option für die Therapie des Postkardiotomie-Syndroms. In einer Gruppe von 517 Patienten und Patientinnen, die Rastan et al. im Bezug auf diese Indikation untersuchten (2/3 wurden zusätzlich mit einer IABP unterstützt), lag die durchschnittliche Nutzungsdauer bei 3,28 Tagen. Obwohl 63,3% der Erkrankten im Laufe der Behandlung unabhängig von der ECMO wurden, konnten insgesamt nur 24,8% wieder aus dem Krankenhaus entlassen werden. Die wenig zufriedenstellende Überlebensrate (17,6% nach 6 Monaten, 16,5% nach einem Jahr, 13,7% nach 5 Jahren) und vor allem die hohe innerklinische Mortalität zeigen auf, dass es trotz

leistungsstarker und erprobter MCS Systeme wie der ECMO, noch weiterer technischer Entwicklung und verbesserter Patientenselektion bedarf, um in solch hochkomplexen Situationen das Outcome zu optimieren. (105) Ein wichtiges Einsatzgebiet der ECMO ist außerdem die Rechtsherzunterstützung, insbesondere, wenn zusätzlich die Lunge betroffen ist. (Perkutan eingesetztes) Short-Term MCS hat in der Überbrückung der rechtsventrikulären Insuffizienz einen hohen Stellenwert, da häufig eine schnellere Erholung, als im Falle des Linksherzversagens möglich ist. (2,106)

### ***IABP***

In den existierenden, größtenteils retrospektiven Studien zum Nutzenvergleich verschiedener MCS-Systeme, wird häufig die IABP den diversen pVAD-Modellen gegenübergestellt. Bedingt durch die verhältnismäßig einfache klinische Handhabung und das relativ geringe Risikopotential der IABP Nutzung, hatte sich dieses System lange als eine Standardtherapieoption beim kardiogenen Schock etabliert. Die Ergebnisse von Metaanalysen und der SHOCK II Studie zeigten allerdings, dass die Anwendung einer IABP keinen Mortalitätsvorteil für die entsprechenden Patienten und Patientinnen mit Myokardinfarkt erbringt. (107-110) Die Empfehlung zur Verwendung der IABP beim kardiogenen Schock im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts wurde in neueren Guidelines von „should be performed“ zu „reasonable to perform“ heruntergestuft, was als Reflektion des unklaren Wirkungsprofils gewertet werden kann. (111)

Die Studienlage zum Vergleich der IABP-Therapie gegenüber dem pVAD-Einsatz beim kardiogenen Schock offenbart eine hämodynamische Überlegenheit (Herzindex, mittlerer arterieller Druck, Pulmonaldruck) der gängigen Systeme TandemHeart® und Impella® über das Prinzip der intraaortalen Gegenpulsation, zeigt aber gleichzeitig auch, dass eine Verbesserung der Mortalität nach 30 Tagen bei den pVAD Patienten und -Patientinnen nicht erreicht werden kann. (112–115) Komplikationen kommen bei den pVAD-Behandelten häufiger vor, als in dem IABP-Kollektiv. Dabei stehen im Falle des TandemHearts® Blutungen im Vordergrund, wohingegen die Hämolyse ein Problem ist, das insbesondere bei der Impella®-Verwendung auftritt. (112,115) Die Nutzung von pVADs ist zudem teurer als ein IABP-Einsatz. (115)

### ***Impella***

Die Impella® 2.5 wurde in Bezug auf ihre Effizienz beim akuten Myokardinfarkt mit kardiogenen Schock außerdem im Rahmen einer retrospektiven Studie über Daten aus dem

EUROSHOCK Register untersucht. Bei diesen 120 Patienten und Patientinnen verblieb die 30-Tage-Mortalität trotz Hinweisen auf eine gesteigerte Organdurchblutung (die Laktatwerte waren nach 48 Stunden gesunken) mit 64,2% hoch. (116) Bei STEMI Patienten und Patientinnen ohne kardiogenen Schock beschreiben Sjauw et al. einen positiven Effekt auf das Remodeling des Ventrikels und dessen hämodynamische Entlastung bei Verwendung der Impella 2.5. (117) Eine weitere Indikation der Impella® 2.5 ist die Kreislaufunterstützung bei risikoreichen Herzkatheterinterventionen. Verschiedene Studien zeigten hier eine sichere und effektive Anwendung. (47,118,119) Im direkten Vergleich mit der IABP ergeben sich vor diesem Hintergrund Vorteile für die Impella® 2.5. In der prospektiven und randomisierten PROTECT II Studie war die Anzahl an unerwünschten kardiovaskulären Nebenwirkungen im Rahmen von Koronarkatheterinterventionen nach 30 Tagen mit beiden Systemen zwar ähnlich hoch, nach 90 Tagen Beobachtungszeitraum zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied: in der Impella® 2.5 Gruppe hatten 40% an unerwünschten kardiovaskulären Nebenwirkungen gelitten, in der IABP Gruppe hingegen 51%. (120) Auch im Indikationsbereich des Postkardiotomie-Syndroms wurde das Impellasytem mit der IABP verglichen. In den Fällen, in denen eigenständig noch ein Herzminutenvolumen von über einem Liter gegeben war, konnte ein Überlebensvorteil zu Gunsten der Impellagruppe festgestellt werden. (121) Weitere Studien weisen auf die vorteilhafte Anwendung der Impella® 2.5 im Rahmen von Ablationen bei ventrikulären Tachykardien hin. (122–124) Durch retrospektiv erhobene Daten von Miller et al. konnte gezeigt werden, dass eine zeitliche Verlängerung der für die Ablation induzierten ventrikulären Tachykardie möglich ist. Diese Zeitspanne lag ohne Impellanutzung bei durchschnittlich 27,5 Minuten und mit dem System bei 66,7 Minuten. (123) In der PERMIT1 Studie wurde ein Patientenkollektiv mit narben-assoziierten ventrikulären Tachykardien und linksventrikulärer Dysfunktion untersucht. Bei der Ablation wurde die zerebrale Oxygenierung gemessen und ein Schwellenwert von 55% eingestellt. Während dieser Grenzbereich von 53% der Patienten und Patientinnen ohne Impella® 2.5-Unterstützung unterschritten wurde, war dies nur bei 5% der pVAD Gruppe der Fall. (124)

Die Differenzierung und der Vergleich zwischen dem Impella® 2.5 Modell und dem Impella® 5.0 Modell erscheint interessant und wichtig. Die Impella® 5.0 verfügt über einen volumenstärkeren Einflussbereich und erzeugt damit eine weniger stark ausgeprägte Hämolyse. (36) Auch die klinischen Ergebnisse beim kardiogenen Schock sind mit dem leistungsstärkeren Gerät besser, als mit der 2.5 Variante. In einer Studie von Engstrom et

al. wurden 34 Patienten und Patientinnen mit STEMI und kardiogenen Schock beobachtet. Von den 9 Betroffenen, die mit einer Impella® 5.0 versorgt wurden, überlebten 3 länger als 30 Tage. In 25 Fällen wurde primär die Impella® 2.5 verwendet. In dieser Gruppe lebten nach 30 Tagen noch 6 Patienten und Patientinnen, wobei 3 davon nachträglich ein 5.0 System erhalten hatten (bei insgesamt 8 Erkrankten wurde im Verlauf von dem 2.5 Modell auf das 5.0 Modell gewechselt). Die unmittelbare Entscheidung für die Impella® 5.0 kann in der akuten Situation deshalb vorteilhaft sein, allerdings ist der (chirurgische) Einsatz komplizierter als bei der Impella® 2.5, weshalb letztgenanntes Gerät auch als Überbrückung zum stärkeren System verwendet werden kann. (125)

### ***TandemHeart***

Das TandemHeart®, das als pVAD einen ähnlichen Indikationsbereich wie die Impella® aufweist, bietet im Vergleich zum 2.5 Modell zwar eine leistungsstärkere Möglichkeit der zirkulatorischen Stabilisierung, das Einführen des Systems ist allerdings auch zeitaufwändiger und mit einem höheren Komplikationsrisiko behaftet. (36) Eine Gegenüberstellung des TandemHearts® und der Impella® 5.0 wäre in diesem Zusammenhang interessant.

Zum Einsatz des TandemHearts® beim kardiogenen Schock existiert eine Studie mit 117 Patienten und Patientinnen. Die 30-Tage Mortalität wurde hier mit 40,2% angegeben, was niedriger ist, als man bei dieser intensivpflichtigen Population (mittlerer arterieller Druck von 45 mmHg, Herzindex von 0,52 l/min/m<sup>2</sup>, Laktat von 24,5 mg/dl) erwartet hätte. Die hämodynamischen Parameter hatten sich durch die MCS-Therapie, bei einer durchschnittlichen Nutzungsdauer von 5,8 Tage, deutlich verbessert (mittlerer arterieller Druck: 81 mmHg, Herzindex: 3,0 l/min/m<sup>2</sup>, Laktat: 11 mg/dl). Eine Kontrollgruppe gab es nicht. (51) Als Kreislaufunterstützung während Katheterinterventionen wird das TandemHeart® ebenfalls erfolgreich eingesetzt. (44,126,127) Das Outcome scheint in diesem Indikationsbereich ähnlich dem der Impella® 2.5 zu sein. Randomisierte Studien zum direkten Vergleich der Systeme vor dem Hintergrund dieser Fragestellung gibt es jedoch nicht, weshalb eine wissenschaftliche Verifizierung schwierig ist. (128) Verwendet wird das TandemHeart® außerdem als Überbrückungssystem in verschiedenen klinischen Situationen. (129) La Francesca et al., Gregoric et al. und Bruckner et al. beschreiben die erfolgreiche Nutzung des TandemHearts® als Überbrückung zur Herztransplantation oder zur Implantation eines Long-Term LVAD in Fallberichten über 1, 9 und 5 Patienten und Patientinnen. (48,49,130) Eine andere klinische Überbrückungsindikation, die akute

Myokarditis, wurde ebenfalls mehrfach als Anwendungsgebiet für das TandemHeart® beschrieben. So berichteten Chandra et al. und Khalife und Kar von 3 bzw. 2 Patienten und Patientinnen mit diesem Krankheitsbild, bei denen unter der MCS Therapie eine Erholung des Herzmuskels erreicht werden konnte. (131,132) Mit dem TandemHeart® kann außerdem die rechte Herzseite effektiv unterstützt werden. Kapur et al. veröffentlichten im Jahr 2013 die Ergebnisse einer retrospektiven Multicenterstudie mit 46 Patienten und Patientinnen, in denen das System in seiner Funktion als pRVAD untersucht wurde. Wichtige hämodynamische Parameter (Steigerung des mittleren arteriellen Drucks, Steigerung des Herzindex, Senkung des rechtsventrikulären Drucks, Steigerung des rechtsventrikulären Schlagvolumens, Erhöhung der gemischt venösen Sauerstoffsättigung) konnten durch die MCS Behandlung verbessert werden. (133) Wie die Impella®, kann auch das TandemHeart® zur kardialen Unterstützung nach Eingriffen am offenen Herzen und anschließender Myokardinsuffizienz eingesetzt werden. (134) Auch während Ablationen zeigte sich der Einsatz des TandemHearts® als erfolgreiche Option. (135) Die Nutzung erscheint also in vielen Indikationsbereichen sinnvoll und durch Studien bestätigt, aus Mangel an randomisierten Vergleichsdaten verbleibt die Entscheidung für das TandemHeart, in Hinblick auf andere Short-Term Systeme, trotzdem auch immer zentrumsindividuell.

### ***CentriMag***

E. Ziemba und R. John veröffentlichten im Jahr 2010 ihre Erfahrungen mit dem CentriMag®-System an der University of Minnesota. Das Gerät wurde dort als *Bridge to Decision* in ätiologisch unterschiedlichen Fällen des kardiogenen Schocks genutzt. Die Autoren beschreiben das CentriMag® als sicher, kosteneffizient und mit einem guten kurzfristigen Überleben assoziiert, weisen aber auch auf die wissenschaftlichen Schwächen von „Single-Center“-Erfahrungen hin. Nachteile, die pVAD Systeme wie das TandemHeart® und die Impella® gegenüber dem CentriMag® mit sich bringen, sind laut Ziemba und John die klassischen Gefahren des peripheren Zugangs (Ablösen der Kanüle, Ischämien der Extremitäten) und die limitierte Nutzungsdauer der pVAD Modelle. (32) Mit dem CentriMag® wurden schon Nutzungsdauern von über 100 Tagen erreicht, in denen es weder zu technischen Schwierigkeiten, noch zu thrombotischen Zwischenfällen gekommen ist. (136,137) Das CentriMag® gehört zu den leistungsstärkeren Optionen im kurzfristigen MCS-Bereich. Die Tatsache, dass zur Anwendung eine herzchirurgische

Implantation nötig ist, muss bei der Abwägung gegenüber einem pVAD-Einsatz allerdings situationsbedingt in den Entscheidungsprozess einfließen. (32)

## **8.2 Long-Term Systeme**

Nachdem durch die REMATCH Studie die grundsätzliche Erkenntnis gewonnen wurde, dass die LVAD Therapie der rein medikamentösen Behandlung bei schwerer Herzinsuffizienz in Hinblick auf die Überlebensrate überlegen ist, erhalten Ein- und Ausschlusskriterien für die Nutzung von MCS zu Beginn des Therapiepfades einen hohen Stellenwert. Kontraindikationen für eine LVAD Implantation können Erkrankungen sein, die den Patienten oder die Patientin kognitiv einschränken, schwere Organschädigungen oder systemische Grunderkrankungen, Aneurysmen der Bauchaorta, Gerinnungsprobleme oder das Fehlen eines stabilen sozialen Umfeldes. (25,138)

### ***Implantationszeitpunkt***

Um die richtige Indikationsstellung und vor allem den optimalen Zeitpunkt für die Implantation zu identifizieren, hat es sich als hilfreich erwiesen, die erhobenen klinischen Befunde mit Scores oder Klassifikationen zu bewerten. Mit der Einteilung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz in 7 Schweregrade, hat das INTERMACS-Register (bereits mehr als 10.000 MCS-Patienten und -Patientinnen sind in dieser Datenbank vermerkt) ein wertvolles Werkzeug zur Auswahl von potentiellen LVAD-Empfängern geschaffen (Tabelle 8-1). (139-141) Etwa 80% der Patienten und Patientinnen erhalten ein LVAD, wenn sie sich in den INTERMACS-Profilen 2 bis 4 befinden. (24,30) Das hängt damit zusammen, dass Betroffene, die Profil 1 zugeordnet werden, zu instabil für den Einsatz eines Long-Term-LVADs sind und akut eher von kurzfristigen, weniger aufwändig zu implantierenden MCS profitieren. Zur LVAD-Unterstützung bei Patienten und Patientinnen in den Profilen 4 bis 7 gibt es hingegen nur wenige Erkenntnisse. (23,139) Aus der ROADMAP-Studie weiß man, dass diese Patienten und Patientinnen zwar eine erhöhte Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit und körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu konservativ behandelten Erkrankten aufweisen, jedoch auch deutlich mehr Komplikationen erleiden. (142-144) Die Abwägung, wann der Nutzen eines LVAD-Einsatzes die unerwünschten Begleiteffekte überwiegt und die daraus resultierende Definition eines optimalen Implantationszeitpunkts, bleiben deshalb weiterhin unklar. (24) Mit der Implementierung einer neuen Datenbank, die den Namen MedaMACS (Medical

Arm of Mechanically Assisted Circulatory Support) trägt, versucht das INTERMACS-Register eine Hilfestellung für die Einschätzung einer LVAD Unterstützung in frühen Stadien der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz zu schaffen. (26)

<b>Profil 1</b>	Akuter kardiogener Schock
<b>Profil 2</b>	Zustand verschlechtert sich trotz der Gabe von inotrop wirksamer Pharmakotherapie
<b>Profil 3</b>	Kreislaufstabil unter Abhängigkeit von inotrop wirksamer Pharmakotherapie
<b>Profil 4</b>	Herzinsuffizienz mit Ruhesymptomen
<b>Profil 5</b>	Symptome der Herzinsuffizienz bei geringster körperlicher Anstrengung
<b>Profil 6</b>	Geringe körperliche Anstrengung ist symptomfrei möglich
<b>Profil 7</b>	Fortgeschrittenes NYHA Stadium III

*Tabelle 3* - INTERMACS Profile (14)

### ***Kontinuierlicher Fluss versus pulsatiler Fluss***

Nachdem ein Patient oder eine Patientin nun als geeignet für eine LVAD Implantation identifiziert wurde, wird ein entsprechendes System ausgewählt. Grundsätzlich haben sich dabei Pumpen, die mit einem kontinuierlichen Blutfluss arbeiten, gegenüber den pulsatilen Geräten der 1. Generation durchgesetzt. Dies hängt mit den Ergebnissen einer Reihe von Vergleichsstudien zusammen. Ein großer Nachteil der pulsatilen LVAD-Systeme der 1. Generation waren ihre hohen Komplikationsraten. In der REMATCH-Studie überstiegen diese die der medikamentös behandelten Gruppe um mehr als das Doppelte. Mit den Geräten der 2. Generation konnte dieses Problem minimiert und zusätzlich das Überleben gesteigert werden. (25,31) Während die 1-Jahres-Überlebensrate mit dem pulsatilen HeartMate® XVE in der REMATCH Studie bei 52% lag, konnte sie in der HeartMate®-II-BTT-Studie auf 68% gesteigert werden. (25,145) Nach zunehmender Etablierung des HeartMate®-II konnte die Überlebensrate weiter verbessert werden. In der später durchgeführten Registerstudie lag sie bei 85% nach 12 Monaten. (146) In der ADVANCE Studie, die das mit kontinuierlichem Fluss arbeitende HVAD® untersuchte, kam man zu ähnlichen Ergebnissen. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag hier bei 86%. (96) Auch das längerfristig (über einen Zeitraum von 2 Jahre) bessere Überleben, die geringere Schlaganfallrate und die durchschnittlich deutlich längere Nutzungsdauer weisen auf einen besseren Gesundheitsstatus der Betroffenen unter der Verwendung von kontinuierlicher Flusstechnologie hin. (31) Neben der weniger aufwändigen Implantation führt dies zu einer kosteneffizienteren Nutzung als im Falle von pulsatilen Systemen. (147)

## **2. versus 3. Gerätegeneration**

Innerhalb der Gruppe von LVAD Systemen, die ein kontinuierliches Flussprofil aufweisen, scheinen die neueren Modelle der 3. Generation denen der 2. Generation überlegen zu sein. Vergleicht man das HeartMate® II (2. Generation) mit dem HVAD® (3. Generation), ergibt sich für das letztgenannte System nicht nur der Vorteil, dass eine abdominale Operation wegfällt, auch die Überlebenswahrscheinlichkeit ist mit dem Gerät der 3. Generation höher, wie aus Daten der „UK Blood and Transplant Data Base“ hervorgeht. In einer retrospektiven Studie über LVAD Implantationen zwischen Mai 2002 und Dezember 2011 als *Bridge to Transplant*, *Bridge to Decision* oder *Bridge to Recovery* mit insgesamt 235 Patienten und Patientinnen von denen 125 ein HVAD® und 82 ein HeartMate® II erhielten, waren nach 12 Monaten 20,5% der HVAD®-Empfänger und -Empfängerinnen und 24% der HeartMate® II-Gruppe verstorben. Nach 24 Monaten wurden diese Anteile mit 22% und 31,5% angegeben. 750 Tagen nach der Implantation lebten noch 63% der HVAD®-Kohorte, jedoch nur 40% der HeartMate® II-Patienten und -Patientinnen. Die Betrachtung dieser Daten muss allerdings vor dem Hintergrund eines möglichen Zeit- und Selektionsbias erfolgen. So fanden die Implantationen des HVAD® größtenteils später innerhalb des beobachteten Zeitraumes statt, als die des HeartMate® II, was zu einem therapeutischen Erfahrungsgewinn zugunsten des moderneren Systems geführt haben könnte. Außerdem handelt es sich hierbei nicht um randomisiert entstandene Ergebnisse. (148) Es gibt jedoch weitere Daten, die auf eine Überlebensüberlegenheit zugunsten des HVAD® hinweisen. So ergaben zwei Multicenter Studien mit 50 und 140 Patienten und Patientinnen (unter anderem die bereits erwähnte ADVANCE Studie) für das HVAD® 1-Jahres-Überlebensraten von 84% und 86%. (96,149) Dies steht im Vergleich zu der genannten FDA Zulassungsstudie für das HeartMate® II (68% der Betroffenen überlebten das erste Jahr). (145) Die Tatsache, dass dieser Wert in den darauffolgenden Erweiterungsstudien auf 73%, 76% und im weiteren Verlauf, nach der offiziellen FDA Zulassung, sogar auf 85% gesteigert werden konnte, zeigt jedoch abermals auf, dass bei der initialen Beurteilung der Daten ein Zeit-/Erfahrungsbias zu beachten ist. (150,151) Neben dem reinen Überleben steht bei der Nutzung und Bewertung von MCS die Lebensqualität während der Unterstützung im Fokus. Diese ist eng mit dem Auftreten von einschränkenden Komplikationen verbunden. Mit dem HVAD® konnte in Bezug auf die Schlaganfallwahrscheinlichkeit weder eine signifikante Überlegenheit, noch eine Unterlegenheit gegenüber dem HeartMate® II festgestellt werden. (152) Bei einem anderen System der neusten VAD Generation, dem HeartAssist® 5, konnte jedoch mit

Hilfe der „Device Thrombogenicity Emulation“ (DTE) Methode, bei der Computersimulationen und in-vitro Tests in einem „Hemodynamic Shearing Device“ (HSD) kombiniert werden, der Blutfluss innerhalb des Geräts soweit optimiert werden, dass sich in dem System weniger hämodynamisch kritische Stellen befinden als im HeartMate® II. Die Prädisposition für die Entwicklung von Thromben ist damit verringert. (153,154) Hier zeigt sich, wie Verbesserungspotenzial mit modernster Simulationstechnologie ausgeschöpft werden kann. Ein Innovationsfeld, das auch in Zukunft von großer Bedeutung sein könnte

### ***Komplikationsmanagement und perioperative Überlegungen***

Um eine möglichst erfolgreiche VAD Therapie zu gewährleisten, ist es sinnvoll, die Implantationen an speziell dafür vorgesehenen Zentren durchzuführen, die entsprechend hohe Fallzahlen vorweisen können. (155) Vor dem Geräteeinsatz sollten pathologische Zustände am Herzen, die zu unerwünschten Volumenbewegungen führen könnten, behoben werden. Dazu zählen Defekte des Septums (Gefahr eines Rechts-Links-Shunts mit folgender Hypoxämie) oder die Insuffizienz der Aorten- oder Trikuspidalklappe. (29) Simulationen von May-Newman et al. aus dem Jahr 2004 haben außerdem ergeben, dass die Blutbestandteile den geringsten Scherkräften ausgesetzt sind, wenn die Ausflusskanüle in einem Winkel von 30 Grad in der Aorta eingesetzt wird. (24,156) Wichtig ist auch eine patientenindividuelle Einstellung der Pumpengeschwindigkeit. Laut Slaughter et al. ist diese gut gewählt, wenn die Größe des linken Ventrikels und der Herzindex (Herzminutenvolumen/Körperoberfläche in  $\text{qm}$ ) keine Auffälligkeiten zeigen. Außerdem sollte sich das Septum weder nach rechts (Drehzahl des LVADs zu gering) noch nach links (Drehzahl des LVADs zu hoch) ausbuchten und eine Öffnung der Aortenklappe mit konsekutiver Pulserzeugung im besten Falle möglich sein. (157) Bedingt durch die bereits erwähnte Empfindlichkeit der kontinuierlichen Flusstechnologie gegenüber einem zu hohen systemischen Blutdruck, sollte dieser, laut der International Society for Heart and Lung Transplantation, einen mittleren arteriellen Wert von 80 mmHg nicht übersteigen (wobei diese Empfehlung nicht empirisch belegt ist). (23,64) Um der standardmäßigen Antikoagulationseinstellung (siehe Kapitel „Ventrikuläre Unterstützungssysteme“) eine evidenzbasierte Grundlage zu geben, müssen offene Forschungsfragen bearbeitet werden. In einer Studie von John et al. (2008) kam es bei Patienten und Patientinnen, die mit einem HeartMate® II versorgt wurden, trotz verminderter Antikoagulationsbehandlung über längere Zeiträume (insgesamt 352,13 Patientenmonate), nur zu einem einzigen

thromboembolischen Zwischenfall. (158) Vor dem Hintergrund der ohnehin erhöhten Blutungsgefahr von MCS Patienten und Patientinnen, wäre es erstrebenswert hier umfassendere Antworten zu finden. Pumpenthrombosen können frühzeitig festgestellt werden, indem Hämolyseparameter (LDH, freies Hämoglobin), der Energieverbrauch des VADs und Auffälligkeiten im Herzultraschall überwacht werden. (159,160)

### ***Biventrikuläre Unterstützung***

Im Hinblick auf biventrikuläre Herzunterstützung steht der Kliniker oder die Klinikerin vor zwei grundlegenden Fragestellungen: Zum einen muss eine Einschätzung erfolgen, ob der Patient oder die Patientin von einer solchen Therapie profitieren würden, weil der rechte Ventrikel zusätzlich zu dem linken beeinträchtigt ist. Zum anderen muss eine Entscheidung in Richtung eines TAH, oder alternativ, für einen biventrikulären VAD Einsatz getroffen werden. Als Hilfestellung zur Identifizierung der entsprechenden Patienten und Patientinnen wurden verschiedene Scores entwickelt. Anhand von retrospektiv erhobenen Daten zu LVAD-Implantationen, suchten Drakos et al. 2010 beispielsweise nach Faktoren, die präoperativ auf ein späteres Rechtsherzversagen hinweisen könnten. Aus den Ergebnissen leitete er sechs Kriterien (Übergewicht, inotrope Abhängigkeit, *Destination Therapy* als Indikation, Nutzung einer IABP, erhöhter Pulmonaldruck und Nutzung von ACE-Hemmern) ab, die zusammengezählt als Entscheidungsinstrument fungieren sollen. (161) Matthews et al. entwickelten 2008 ein Scoringssystem, das größtenteils auf Laborparametern basiert und ebenfalls eine Aussage darüber erlauben soll, wie wahrscheinlich ein Rechtsherzversagen bei LVAD Patienten und Patientinnen sein wird. Dabei werden folgende Faktoren miteinbezogen: eine erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhtes Bilirubin, erhöhtes Kreatinin und die Abhängigkeit von Vasopressoren. (162) Wichtig wäre in diesem Zusammenhang eine Beurteilung darüber, ob der Zustand des Rechtsherzversagens zeitlich von einer Short-Term-MCS Therapie oder einer Long-Term Option profitieren würde. Diese Differenzierung scheint nicht immer eindeutig bewertbar. Ob im weiteren Verlauf, nach der Entscheidung für ein Long-Term-System, nun ein TAH- oder der biventrikuläre VAD-Einsatz die vorteilhaftere Option darstellt, bleibt eine bislang nicht vollständig beantwortete Frage der Forschung. In einer 2012 mit französischen Daten durchgeführten retrospektiven Studie von Kirsch et al. wurden 383 Patienten und Patientinnen betrachtet, die entweder mit einem parakorporalen/implantierbaren BiVAD oder einem CardioWest®-TAH als *Bridge to Transplant* versorgt wurden. Hinsichtlich der Mortalität gab es keine signifikanten Unterschiede bei den verschiedenen versorgten

Patienten und Patientinnen, allerdings lag die Schlaganfallrate in der BiVAD Gruppe bei 57% bis 61%, in der TAH-Kohorte hingegen nur bei 16%. (27,163) INTERMACS-Daten weisen darauf hin, dass der Einsatz eines TAHs bessere Ergebnisse beim kurzfristigen Überleben aufweist, als dies bei der Nutzung von BiVADs der Fall ist. (164) Für eine abschließende Bewertung der Thematik sind trotz dieser Tendenzen mehr Daten und randomisierte, prospektive Studien nötig. (27)

## **9. Konklusion**

Im Bereich des langfristigen MCS konnte durch die kontinuierliche Verkleinerung, verbesserte Langlebigkeit und die schonendere Pumpentechnologie der Systeme, eine deutliche Minimierung der Komplikationen und eine Steigerung des Überlebens erreicht werden. Auch die Mobilität und die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen konnte durch diesen Prozess, zusätzlich zu ökonomischen Gesichtspunkten, positiv beeinflusst werden. Diese Entwicklung ist weiterhin im Gange und für die nächsten Jahre ist zu erwarten, dass die neusten Modelle der 3. oder späteren Generationen zum weltweiten klinischen Standard werden. Damit könnten bis heute bestehende Probleme, wie Infektionen oder thromboembolische Zwischenfälle, reduziert werden. Mit modernsten technischen Errungenschaften wie TETS, computeroptimierten Strömungsverhältnissen und reibungsfreien Rotorsystemen, könnte aktuellen Problembereichen der LVAD-Therapie vorgebeugt werden.

In Hinblick auf die für den kurzfristigen Gebrauch bestimmten MCS-Systeme gilt es zwischen dem Nutzen, der Leistungsstärke und dem Komplikationsrisiko der verschiedenen Geräte abzuwägen. Die Tatsache, dass klassische pVADs zwar einen hämodynamisch überlegenen Effekt gegenüber der IABP haben, jedoch vermutlich keinen Überlebensvorteil in der Situation des kardiogenen Schocks erbringen, bleibt ebenso zu bedenken wie die fragliche langfristige Mortalitätsverbesserung im Zuge einer IABP-Behandlung gegenüber der rein medikamentösen Therapie. Die ECMO scheint einen relativ großen Indikationsbereich und eine günstige Relation zwischen Wirkung und praktischen Anwendungsaspekten vorzuweisen.

Um ebensolche Aussagen vor einem evidenzbasierten Hintergrund zu betrachten, ist die Durchführung von randomisierten Studien essentiell. Dies ist insbesondere im Bereich des kurzfristigen, akuten MCS nicht einfach zu realisieren und könnte auch in Zukunft zu einer

unspezifischen und zentrumsindividuellen Nutzung der entsprechenden Systeme führen. Weiter wachsende Erfahrungswerte, die durch Datenbanken wie INTERMACS oder EUROMACS gebündelt werden, können jedoch vermutlich die Genauigkeit der Indikationsstellung in den kommenden Jahren weiter verbessern und die mechanische Unterstützung des Herzens fortlaufend als Therapie der ventrikulären Dysfunktion im klinischen Alltag festigen.

## 10. Literaturverzeichnis

1. Ujeyl A, Krüger M. „Rise of the machines?“ Linksventrikuläre Unterstützungssysteme zur Behandlung der schweren Herzinsuffizienz. *Herz*. 2015;40:972–9.
2. Gilotra NA, Stevens GR. Temporary Mechanical Circulatory Support: A Review of the Options, Indications, and Outcomes. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8(S1):75–85.
3. Birks EJ. Intermediate- and long-term mechanical circulatory support. In: Post TW, editor. *UptoDate*. Waltham, MA: UptoDate; 2015.
4. Matsumiya G, Saitoh S, Sawa Y. Extracorporeal Assist Circulation for Heart Failure. *Circ J*. 2009;Supplement:A – 42 – A – 47.
5. Koerner MM, Jahanyar J. Assist devices for circulatory support in therapy-refractory acute heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:399–406.
6. Aroesty JM, Jeevanandam V, Eisen HJ. Short-term mechanical circulatory assist devices. In: Post TW, editor. *UptoDate*. Waltham, MA: UptoDate; 2015.
7. Brugts JJ, Manintveld O, Constantinescu A, et al. Preventing LVAD implantation by early short-term mechanical support and prolonged inodilator therapy: A case series with acute refractory cardiogenic shock treated with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation and optimised medical strategy. *Netherlands Hear J*. 2014;22:176–81.
8. Tortora GJ, Derrickson BH. *Anatomie und Physiologie*. 11th ed. Wiley-VCH; 2006. 853 p.
9. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 3rd ed. Georg Thieme Verlag KG; 2009. 190, 238-43, 246 p.
10. Hamsch D-Y. *BASICS Physiologie*. 1st ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2009. 24-25,34 p.
11. Andreß B. Nachlast [Internet]. DocCheck Flexikon. [cited 2016 Sep 2]. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Nachlast>
12. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet*. 2009;373(9667):941–55.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – Web Addenda. *Eur Heart J*. 2016;
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
15. Lasek R, Berthold H, Ludwig W-D. Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz - Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 3. ed. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; 2008.12, 14, 23, 46 p.
16. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett Jr JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202.
17. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 1999;20:421–8.
18. Gheorghide M, Pang PS. Acute Heart Failure Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):557–73.
19. Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, et al. Right Ventricular Function and Failure, Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation*. 2006;114:1883–91.
20. Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, et al. Acute Heart Failure Syndromes in Patients

- With Coronary Artery Disease: Early Assessment and Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(3):254–63.
21. Louridas GE, Lourida KG. Systems Biology and Clinical Phenotypes of Heart Failure Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(12):1269–70.
  22. Hummel A, Empen K, Dörr M, et al. Diagnostik der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz. *Internist.* 2014;55:647–54.
  23. Englert JAR, Davis JA, Krim SR. Mechanical Circulatory Support for the Failing Heart: Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Ochsner J.* 2016;16(3):263–9.
  24. Kadakia S, Moore R, Ambur V, et al. Current status of the implantable LVAD. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(9):501–8.
  25. Rose E, Gelijns A, Moskowitz A, 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. Mallidi HR, Anand J, Cohn WE. State of the Art of Mechanical Circulatory Support. *Texas Hear Inst J.* 2014;41(2):115–20.
  27. Cook JA, Shah KB, Quader MA et al. The total artificial heart. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2172–80.
  28. Parissis H, Graham V, Lampridis S, et al. IABP: history-evolution-pathophysiology-indications: what we need to know. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:122.
  29. Carrel T, Englberger L, Martinelli MV, et al. Continuous flow left ventricular assist devices: a valid option for heart failure patients. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13701.
  30. Kirklin J, Naftel D, Pagani FD, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(12):1495–504.
  31. Slaughter M, Rogers J, Milano C, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2241–51.
  32. Ziemba EA, John R. Mechanical circulatory support for bridge to decision: Which device and when to decide. *J Card Surg.* 2010;25:425–33.
  33. Magovern GJ, Simpson K. Extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiac support: the allegheny experience. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(2):655–61.
  34. Doll N, Kiaii B, Borger M, et al. Five-Year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(1):151–7.
  35. Risnes I, Wagner K, Nome T, et al. Cerebral Outcome in Adult Patients Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(4):1401–6.
  36. Sayer GT, Baker JN, Parks KA. Heart rescue: the role of mechanical circulatory support in the management of severe refractory cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:409–16.
  37. Luo X, Wang W, Hu S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiac failure in adult patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(2):296–300.
  38. Swartz M, Smith F, Byrum C, et al. Transseptal Catheter Decompression of the Left Ventricle During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(1):185–7.
  39. Guirgis M, Kumar K, Menkis A, et al. Minimally invasive left-heart decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: an alternative to a percutaneous approach. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(5):672–4.
  40. Laham RJ, Aroesty JM. Intraaortic balloon pump counterpulsation. In: Post TW,

- editor. UptoDate [Internet]. Waltham, MA: UptoDate; 2015. Available from: [www.uptodate.com/store](http://www.uptodate.com/store).
41. Ferguson J 3rd, Cohen M, Freedman RJ, et al. The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the Benchmark Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1456–62.
  42. Rastan A, Tillmann E, Subramanian S, et al. Visceral Arterial Compromise During Intra-Aortic Balloon Counterpulsation Therapy. *Circulation*. 2010;122:S92–9.
  43. Santa-Cruz R, Cohen M, Ohman E. Aortic counterpulsation: A review of the hemodynamic effects and indications for use. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(1):68–77.
  44. Basra SS, Loyalka P, Kar B. Current status of percutaneous ventricular assist devices for cardiogenic shock. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26:548–54.
  45. Samoukovic G, Rosu C, Giannetti N, et al. The Impella® LP 5.0 as a bridge to long-term circulatory support. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8(6):682–3.
  46. Samoukovic G, Al-Atassi T, Rosu C, et al. Successful Treatment of Heart Failure due to Acute Transplant Rejection With the Impella LP 5.0. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):271–3.
  47. Dixon S, Henriques J, Mauri L, et al. A Prospective Feasibility Trial Investigating the Use of the Impella 2.5 System in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention (The PROTECT I Trial): Initial U.S. Experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):91–6.
  48. Gregoric I, Jacob L, La Francesca S, et al. The TandemHeart as a Bridge to a Long-Term Axial-Flow Left Ventricular Assist Device (Bridge to Bridge). *Texas Hear Inst J*. 2008;35(2):125–9.
  49. Bruckner B, Jacob L, Gregorio I, et al. Clinical Experience with the TandemHeart Percutaneous Ventricular Assist Device as a Bridge to Cardiac Transplantation. *Texas Hear Inst J*. 2008;35(4):447–50.
  50. Mulukutla SR, Cohen HA. Percutaneous Mechanical Assist Devices. In: Howard C. Herrmann, editor. *Interventional Cardiology: Percutaneous Noncoronary Intervention*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. p. 243.
  51. Kar B, Gregoric I, Basra S, et al. The Percutaneous Ventricular Assist Device in Severe Refractory Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):688–96.
  52. Velez-Martinez M, Rao K, Warner J, et al. Successful Use of the TandemHeart Percutaneous Ventricular Assist Device as a Bridge to Recovery for Acute Cellular Rejection in a Cardiac Transplant Patient. *Transplant Proc*. 2011;43(10):3882–4.
  53. Naidu SS. Novel Percutaneous Cardiac Assist Devices - The Science of and Indications for Hemodynamic Support. *Circulation*. 2011;123(5):533–43.
  54. John R, Liao K, Lietz K, et al. Experience with the Levitronix CentriMag circulatory support system as a bridge to decision in patients with refractory acute cardiogenic shock and multisystem organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(2):351–8.
  55. John R, Long J, Massey H, et al. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(4):932–9.
  56. Barbone A, Malyindi P, Sorabella R, et al. 6 Months of “Temporary” Support by Levitronix Left Ventricular Assist Device. *Artif Organs*. 2012;36(7):639–42.
  57. Noon G, Lafuente J, Irwin S. Acute and temporary ventricular support with BioMedicus centrifugal pump. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):650–4.
  58. Solanki P. Aortic Counterpulsation: C-Pulse and Other Devices for Cardiac Support. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(3):292–300.

59. Keyser A, Hilker M, Diez C, et al. Prospective Randomized Clinical Study of Arterial Pumps Used for Routine on Pump Coronary Bypass Grafting. *Artif Organs*. 2011;35(5):534–42.
60. Nishida H, Uesugi H, Nishinaka T, et al. Clinical Evaluation of Pulsatile Flow Mode of Terumo Capiiox Centrifugal Pump. *Artif Organs*. 1997;21(7):816–21.
61. Zierer A, Melby S, Voeller R, et al. Late-Onset Driveline Infections: The Achilles' Heel of Prolonged Left Ventricular Assist Device Support. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2):515–20.
62. Morgan J, Brewer R, Nemeh H, et al. Stroke While on Long-Term Left Ventricular Assist Device Support: Incidence, Outcome, and Predictors. *ASAIO J*. 2014;60(3):284–9.
63. Jorde U, Uriel N, Nahumi N, et al. Prevalence, Significance, and Management of Aortic Insufficiency in Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Recipients. *Circ Hear Fail*. 2014;7:310–9.
64. Feldman D, Pamboukian S, Teuteberg J, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32(2):157–87.
65. Frazier O, Rose E, Macmanus Q, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(6):1080–90.
66. Dowling R, Park S, Pagani F, et al. HeartMate® VE LVAS design enhancements and its impact on device reliability. *Eur J Cardio-thoracic Surg* . 2004;25(6):958–63.
67. Maher T, Butler K, Poirier V. HeartMate Left Ventricular Assist Devices: A Multigeneration of Implanted Blood Pumps. *Artif Organs*. 2001;25(5):422–6.
68. Hirsch DJ, Cooper, Jr JR. Cardiac failure and left ventricular assist devices. *Anesthesiol Clin North America*. 2003;21:625–38.
69. Garatti A, Bruschi G, Colombo T, et al. Clinical outcome and bridge to transplant rate of left ventricular assist device recipient patients: comparison between continuous-flow and pulsatile-flow devices. *Eur J Cardio-thoracic Surg* . 2008;34(2):275–80.
70. Hsu P, Parker J, Egger C, et al. Mechanical Circulatory Support for Right Heart Failure: Current Technology and Future Outlook. *Artif Organs*. 2012;36(4):332–47.
71. Jett G. Abiomed BVS 5000: Experience and potential advantages. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(1):301–4.
72. Samuels L, Holmes E, Garwood P, et al. Initial Experience With the Abiomed AB5000 Ventricular Assist Device System. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(1):309–12.
73. Patel S, Throckmorton A, Untaroiu A, et al. The Status of Failure and Reliability Testing of Artificial Blood Pumps. *ASAIO J*. 2005;51(4):440–51.
74. Gazzoli F, Viganò M, Pagani F, et al. Initial results of clinical trial with a new left ventricular assist device (LVAD) providing synchronous pulsatile flow. *Int J Artif Organs*. 2009;32(6):344–53.
75. Nadziakiewicza P, Borkowskia J, Szygula-Jurkiewicz B, et al. Right Ventricular Function in Patients With Left Ventricular Assist Device Support by Pulsatile Polvad MEV and Continuous-Flow Pumps Heartware and Heartmate II. *Transplant Proc*. 2016;48(5):1786–90.
76. Suwa H, Seguchi O, Fujita T, et al. Paracorporeal ventricular assist device as a bridge to transplant candidacy in the era of implantable continuous-flow ventricular assist device. *J Artif Organs*. 2014;17(1):16–22.
77. Song X, Throckmorton A, Untaroiu A, et al. Axial Flow Blood Pumps. *ASAIO J*. 2003;49:355–64.

78. Frazier O, Myers T, Jarvik R, et al. Research and development of an implantable, axial-flow left ventricular assist device: the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):S125–32.
79. Westaby S, Banning A, Jarvik R, et al. First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet.* 2000;356(9233):900–3.
80. INCOR® [Internet]. Berlin Heart®. [cited 2016 Oct 12]. Available from: <http://www.berlinheart.de/index.php/mp/content/produkte/incor>
81. INCOR® -Pumpe- [Internet]. Berlin Heart®. [cited 2016 Oct 10]. Available from: [http://www.berlinheart.de/index.php/mp/content/produkte/incor/incor\\_pumpen](http://www.berlinheart.de/index.php/mp/content/produkte/incor/incor_pumpen)
82. Hoshi H, Shinshi T, Takatani S. Third-generation Blood Pumps With Mechanical Noncontact Magnetic Bearings. *Artif Organs.* 2006;30(5):324–38.
83. Huber C, Tozzi P, Hurni M, et al. No drive line, no seal, no bearing and no wear: magnetics for impeller suspension and flow assessment in a new VAD. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004;3(2):336–40.
84. Griffith B, Kormos R, Borovetz H, et al. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):S116–20.
85. Noon G, Morley D, Irwin S. Clinical experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):S133–8.
86. Mehra M, Naka Y, Uriel N, et al. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;376(5):440–50.
87. St. Jude Medical Inc. HeartMate 3™ Left Ventricular Assist System (LVAS) Fact Sheet [Internet]. <http://www.sjm.com>. [cited 2017 Aug 15]. Available from: [https://www.thoratec.com/medical-professionals/vad-product-information/heartmate3/HeartMate3\\_PressKit-UK.pdf](https://www.thoratec.com/medical-professionals/vad-product-information/heartmate3/HeartMate3_PressKit-UK.pdf)
88. Loree HI, Bourque K, Gernes D, et al. The HeartMate III: Design and In Vivo Studies of a Maglev Centrifugal Left Ventricular Assist Device. *Artif Organs.* 2001;25(5):386–91.
89. Bourque K, Gernes D, Loree HI, et al. HeartMate III: Pump Design for a Centrifugal LVAD with a Magnetically Levitated Rotor. *ASAIO J.* 2001;47(4):401–5.
90. Schmitto JD, Hanke JS, Rojas SV, et al. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(6):858–60.
91. HeartAssist5® -Smallest Size and Weight- [Internet]. ReliantHeart Inc. . [cited 2016 Oct 13]. Available from: <http://reliantheart.com/new-heart-assist-5/smallest-size-and-weight/>
92. HeartAssist5® -Implants Above the Diaphragm- [Internet]. ReliantHeart Inc. [cited 2016 Oct 13]. Available from: <http://reliantheart.com/new-heart-assist-5/implants-above-the-diaphragm/>
93. HeartAssist5® -Reduced Platelet Activation- [Internet]. ReliantHeart Inc. [cited 2016 Oct 13]. Available from: <http://reliantheart.com/new-heart-assist-5/reduced-platelet-activation/>
94. Tamez D, LaRose J, Shambaugh C, et al. Early Feasibility Testing and Engineering Development of the Transapical Approach for the HeartWare MVAD Ventricular Assist System. *ASAIO J.* 2014;60(2):170–7.
95. McGee EJ, Chorpenning K, Brown M, et al. In vivo evaluation of the HeartWare MVAD Pump. *J Hear Lung Transplant.* 2014;33(4):366–71.
96. Aaronsson K, Slaughter M, Miller L, et al. Use of an Intrapericardial, Continuous-Flow, Centrifugal Pump in Patients Awaiting Heart Transplantation. *Circulation.* 2012;125(25):3191–200.
97. Saeed D, Arusoglu L, Gazzoli F, et al. Results of the European Clinical Trial of

- Arrow CorAide Left Ventricular Assist System. *Artif Organs*. 2013;37(2):121–7.
98. Copeland J, Smith R, Arabia F, et al. Cardiac Replacement with a Total Artificial Heart as a Bridge to Transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(9):859–67.
  99. Copeland J, Copeland H, Gustafson M, et al. Experience with more than 100 total artificial heart implants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(3):727–34.
  100. Dowling R, Gray LJ, Etoch S, et al. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(1):131–41.
  101. Laumen M, Pelletier B. Projekt ReinHeart: Lebensretter Kunstherz. *Dtsch Arztebl*. 2013;110(46):11–5.
  102. Westaby S, Anastasiadis K, Wieselthaler G, et al. Cardiogenic shock in ACS. Part 2: role of mechanical circulatory support. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(4):195–208.
  103. Chamogeorgakis T, Rafael A, Shafii A, et al. Which Is Better: A Miniaturized Percutaneous Ventricular Assist Device or Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients With Cardiogenic Shock? *ASAIO J*. 2013;59(6):607–11.
  104. Kim H, Lim S-H, Hong J, et al. Efficacy of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Resuscitation*. 2012;83(8):971–5.
  105. Rastan A, Dege A, Mohr M, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):302–11.e1.
  106. Takayama H, Naka Y, Kodali S, et al. A novel approach to percutaneous right-ventricular mechanical support. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2012;41(2):423–6.
  107. Sjauw K, Engström A, Vis M, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J*. 2009;30(4):459–68.
  108. Thiele H, Zeymer U, Neumann F, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1287–96.
  109. Thiele H, Zeymer U, Neumann F, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382(9905):1638–45.
  110. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD007398.
  111. O’Gara P, Kushner F, Ascheim D, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78–140.
  112. Thiele H, Sick P, Boudriot E, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1276–83.
  113. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, et al. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2006;152(3):469.e1–469.e8.
  114. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Percutaneous Left Ventricular Assist Device Versus Intra-Aortic Balloon Pumping for Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Myocardial

- Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1584–8.
115. Cheng J, Den Uil C, Hoeks S, et al. Percutaneous left ventricular assist devices versus intraaortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: A meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2102–8.
  116. Lauten A, Engstrom A, Jung C, et al. Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry. *Circ Hear Fail*. 2013;6(1):23–30.
  117. Sjaauw K, Rimmelink M, Baan JJ, et al. Left Ventricular Unloading in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Is Safe and Feasible and Provides Acute and Sustained Left Ventricular Recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):1044–6.
  118. Henriques J, Rimmelink M, Baan JJ, et al. Safety and Feasibility of Elective High-Risk Percutaneous Coronary Intervention Procedures With Left Ventricular Support of the Impella Recover LP 2.5. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):990–2.
  119. Sjaauw K, Konorza T, Erbel R, et al. Supported High-Risk Percutaneous Coronary Intervention With the Impella 2.5 Device: The Europella Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2430–4.
  120. O’Neill W, Kleiman N, Moses J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation*. 2012;126(14):1717–27.
  121. Siegenthaler M, Brehm K, Strecker T, et al. The Impella Recover microaxial left ventricular assist device reduces mortality for postcardiotomy failure: a three-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(3):812–22.
  122. Abuissa H, Roshan J, Lim B, et al. Use of the Impella microaxial blood pump for ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(4):458–61.
  123. Miller M, Dukkipati S, Mittnacht A, et al. Activation and Entrainment Mapping of Hemodynamically Unstable Ventricular Tachycardia Using a Percutaneous Left Ventricular Assist Device. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(13):1363–71.
  124. Miller M, Dukkipati S, Chinitz J, et al. Percutaneous Hemodynamic Support With Impella 2.5 During Scar-Related Ventricular Tachycardia Ablation (PERMIT 1). *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2013;6(1):151–9.
  125. Engstrom A, Cocchieri R, Driessen A, et al. The Impella 2.5 and 5.0 devices for ST-elevation myocardial infarction patients presenting with severe and profound cardiogenic shock: The Academic Medical Center intensive care unit experience. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2072–9.
  126. Thomas J, Al-Ameri H, Economides C, et al. Use of a percutaneous left ventricular assist device for high-risk cardiac interventions and cardiogenic shock. *J Invasive Cardiol*. 2010;22(8):360–4.
  127. Aragon J, Lee M, Kar S, et al. Percutaneous left ventricular assist device: “TandemHeart” for high-risk coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65(3):346–52.
  128. Kovacic J, Nguyen H, Karajgikar R, et al. The Impella Recover 2.5 and TandemHeart Ventricular Assist Devices are Safe and Associated with Equivalent Clinical Outcomes in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(1):E28–37.
  129. Brinkman W, Rosenthal J, Eichhorn E, et al. Role of a Percutaneous Ventricular Assist Device in Decision Making for a Cardiac Transplant Program. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1462–6.

130. La Francesca S, Palanichamy N, Kar B, et al. First use of the TandemHeart percutaneous left ventricular assist device as a short-term bridge to cardiac transplantation. *Texas Hear Inst J.* 2006;33(4):490–1.
131. Chandra D, Kar B, Idelchik G, et al. Usefulness of Percutaneous Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Recovery from Myocarditis. *Am J Cardiol.* 2007;99(12):1755–6.
132. Khalife W, Kar B. The TandemHeart® pVAD™ in the Treatment of Acute Fulminant Myocarditis. *Texas Hear Inst J.* 2007;34(2):209–13.
133. Kapur N, Paruchuri V, Jagannathan A, et al. Mechanical Circulatory Support for Right Ventricular Failure. *JACC Hear Fail.* 2013;1(2):127–34.
134. Pitsis A, Visouli A, Burkhoff D, et al. Feasibility Study of a Temporary Percutaneous Left Ventricular Assist Device in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(6):1993–9.
135. Bunch T, Darby A, May H, et al. Efficacy and safety of ventricular tachycardia ablation with mechanical circulatory support compared with substrate-based ablation techniques. *Europace.* 2012;14(5):709–14.
136. Haj-Yahia S, Birks E, Amrani M, et al. Bridging patients after salvage from bridge to decision directly to transplant by means of prolonged support with the CentriMag short-term centrifugal pump. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(1):227–30.
137. De Robertis F, Rogers P, Amrani M, et al. Bridge to Decision Using the Levitronix CentriMag Short-term Ventricular Assist Device. *J Hear Lung Transplant.* 2008;27(5):474–8.
138. Lietz K, Long J, Kfoury A, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation.* 2007;116(5):497–505.
139. Kirklin J, Naftel D, Kormos R, et al. Second Intermacs Annual Report: More Than 1000 Primary LVAD Implants. *J Hear Lung Transplant.* 2010;29(1):1–10.
140. Holman W, Pae W, Teutenberg J, et al. INTERMACS: Interval Analysis of Registry Data. *J Am Coll Surg.* 2009;208(5):755–61; discussion 761–2.
141. Stevenson L, Pagani F, Young J, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Hear Lung Transplant.* 2009;28(6):535–41.
142. Starling R, Estep J, Horstmanshof D, 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 Hear Fail.* 2017;5(7):518–27.
143. Estep J, Starling R, Horstmanshof D, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(16):1747–61.
144. Rogers J, Boyle A, O’Connell J, et al. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: Design and rationale of the ROADMAP clinical trial. *Am Heart J.* 2015;169(2):205–10.e20.
145. Miller L, Pagani F, Russel S, et al. Use of a Continuous-Flow Device in Patients Awaiting Heart Transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(9):885–96.
146. Starling R, Naka Y, Boyle A, et al. Results of the Post-U.S. Food and Drug Administration-Approval Study With a Continuous Flow Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Heart Transplantation: A Prospective Study Using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(19):1890–8.

147. Rogers J, Bostic R, Tong K, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices as Destination Therapy. *Circ Hear Fail.* 2012;5(1):10–6.
148. Pulikottil-Jacob R, Suri G, Connock M, et al. Comparative cost-effectiveness of the HeartWare versus HeartMate II left ventricular assist devices used in the United Kingdom National Health Service bridge-to-transplant program for patients with heart failure. *J Hear Lung Transplant.* 2014;33(4):350–8.
149. Strueber M, O’Driscoll G, Jansz P, et al. Multicenter Evaluation of an Intrapericardial Left Ventricular Assist System. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(12):1375–82.
150. Pagani F, Miller L, Russel S, et al. Extended Mechanical Circulatory Support With a Continuous-Flow Rotary Left Ventricular Assist Device. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):312–21.
151. John R, Naka Y, Smedira N, et al. Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Outcomes in Commercial Use Compared With the Prior Clinical Trial. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(4):1406–13.
152. Rogers J, Pagani F, Tautoles A, et al. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;376(5):451–60.
153. Chiu W-C, Girdhar G, Xenos M, et al. Thromboresistance Comparison of the HeartMate II Ventricular Assist Device With the Device Thrombogenicity Emulation-Optimized HeartAssist 5 VAD. *J Biomech Eng.* 2014;136(2):0210141–9.
154. Girdhar G, Xenos M, Alemu Y, et al. Device Thrombogenicity Emulation: A Novel Method for Optimizing Mechanical Circulatory Support Device Thromboresistance. *PLoS One.* 2012;7(3):e32463.
155. Lietz K, Long J, Kfoury A, et al. Impact of center volume on outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy: analysis of the Thoratec HeartMate Registry, 1998 to 2005. *Circ Hear Fail.* 2009;2(1):3–10.
156. May-Newman K, Hillen B, Sirona C, et al. Effect of LVAD outflow conduit insertion angle on flow through the native aorta. *J Med Eng Technol.* 2004;28(3):105–9.
157. Slaughter M, Pagani F, Rogers J, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Hear Lung Transplant.* 2010;29(4 Supplement):S1–39.
158. John R, Kamdar F, Liao K, et al. Low thromboembolic risk for patients with the Heartmate II left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(5):1318–23.
159. Mehra M, Stewart G, Uber P, et al. The vexing problem of thrombosis in long-term mechanical circulatory support. *J Hear Lung Transplant.* 2014;33(1):1–11.
160. Starling R, Moazami N, Silvestry S, et al. Unexpected Abrupt Increase in Left Ventricular Assist Device Thrombosis. *N Engl J Med.* 2014;370(1):33–40.
161. Drakos S, Janicki I, Horne B, et al. Risk Factors Predictive of Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Am J Cardiol.* 2010;105(7):1030–5.
162. Matthews J, Koelling T, Pagani F, et al. The Right Ventricular Failure Risk Score: A Pre-Operative Tool for Assessing the Risk of Right Ventricular Failure in Left Ventricular Assist Device Candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(22):2163–72.
163. Kirsch M, Mazzucotelli J, Roussel J, et al. Survival after biventricular mechanical circulatory support: Does the type of device matter? *J Hear Lung Transplant.* 2012;31(5):501–8.
164. Kirklin J, Naftel D, Pagani F, et al. Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-

patient database. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(6):555–64.