

Die mechanische linksventrikuläre Unterstützung als valable und immer verfügbare Alternative

Herztransplantation quo vadis?

David Reineke^a, Lars Englberger^a, Paul Mohacsi^b, Thierry Carrel^a

^a Universitätsklinik für Herz- und Gefässchirurgie; ^b Universitätsklinik für Kardiologie; Inselspital Bern und Universität Bern

Weltweit leiden bis zu 25 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz, deren steigende Prävalenz auf die Fortschritte der Medizin und die höhere Lebenserwartung der Bevölkerung zurückzuführen ist. Während es in den letzten 30 Jahren zu einer Reduktion der Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen kam, stieg parallel markant die Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz (Abb. 1) [1].

Sind sämtliche konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, stellt die Herztransplantation auch heute noch die beste und anerkannteste Option für die Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz dar. Von knapp 200 000 Menschen mit einer Herzinsuffizienz in der Schweiz befinden sich etwa 5000 Patienten in der funktionellen Klasse NYHA III–IV [2]. Dieser Patientengruppe stehen schweizweit jährlich etwa 36 Spenderherzen zur Verfügung (Abb. 2).

Während diese Zahl nun schon über mehrere Jahre stabil bleibt, haben sich hingegen die Anzahl derjenigen Patienten, die auf ein Organ warten, und die Wartezeit bis zum Erhalt eines passenden Organes allein in den letzten vier Jahren fast verdoppelt. Im Jahr 2002 betrug die durchschnittliche Wartezeit 79 Tage – und war damit die kürzeste der letzten 15 Jahre. Im Jahr 2008 waren es 257 Tage, im Jahr 2013 312 Tage (Abb. 3). Somit erklärt sich auch der wachsende Anteil von Patienten, die im Status der Hochdringlichkeit transplantiert werden müssen.



David Reineke

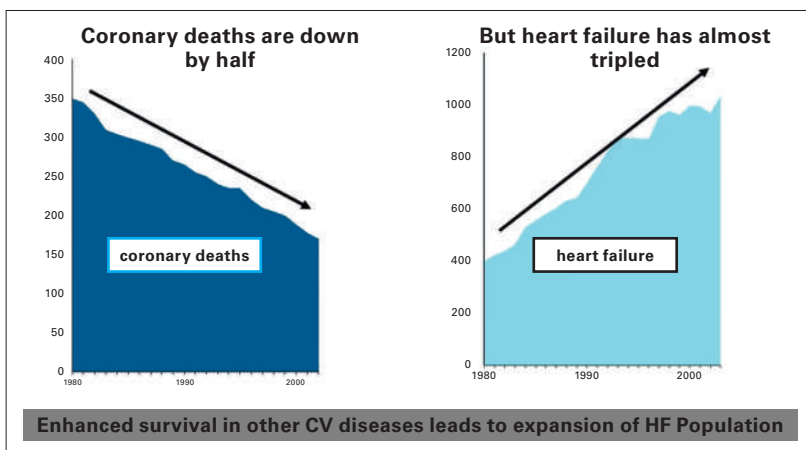


Abbildung 1: Abnahme der Mortalität bei kardiovaskulären Erkrankungen und parallel Zunahme der Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz.

Abkürzungen: CV = cardiovascular; HF = heart failure. Quelle: CDC National Center for Health Statistics and National Heart, Lung and Blood Institute.

Diskrepanz zwischen Spenderorganen und Menschen auf der Warteliste

Betrachten wir Wartezeiten, Organangebote und Epidemiologie, wird in Zukunft ein Spenderherz nur noch einer sehr umschriebenen Gruppe von Menschen zugeweiht werden können. Diese zunehmende Diskrepanz zwischen benötigten Spenderorganen und Patienten auf der Warteliste hat in den letzten Jahren als Alternative und zur Überbrückung bis zur Herztransplantation die Implantation mechanischer Unterstützungssysteme hervorgebracht.

Während sowohl kurzfristige als auch langfristige Kunstherzsysteme existieren, werden wir uns hier auf Systeme des langfristigen Organersatzes beschränken, die in Zukunft auch als Konkurrenzverfahren gelten und somit die Ablösung der klassischen Therapie bei schwerster Form der Herzinsuffizienz, der Herztransplantation also, bedeuten könnten.

Erst durch die kontinuierliche Miniaturisierung der Systeme ist hier von einer wahren Konkurrenz im Bereich des Herzersatzverfahrens zu sprechen. Während frühere Systeme pulsatil arbeiteten, pneumatisch betrieben wurden und allein aufgrund ihrer Dimension ausserhalb des Körpers liegen mussten (Abb. 4), bedeutete die Entwicklung axialer Rotationspumpen mit kontinuierlichem Blutfluss den Beginn einer neuen Zeitrechnung.

Endgültige Lösung für die Patienten

Diese Systeme können nun direkt an der Herzspitze des linken Ventrikels angeschlossen werden und finden

Anzahl der Herztransplantationen pro Zentrum/ davon im Urgent-Status						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Bern	10/4	10/3	10/3	12/3	9/4	14/2
CURT Lausanne	13/2	12/2	14/2	11/2	11/4	12/2
Zürich	12/2	14/3	11/3	10/2	16/4	14/3
Total	35/8	36/8	35/8	33/7	36/12	40/7

Abbildung 2: Herztransplantationen in der Schweiz zwischen 2010 und 2015; in Klammern die Fälle, die mit hoher Dringlichkeit transplantiert wurden.

Aus: Swisstransplant-Jahresbericht 2015, www.swisstransplant.org. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

1. Anzahl Patienten auf der Warteliste nach Organ (eingeschrieben am 1. Januar)										
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Herz	24	23	23	19	20	31	36	57	59	69

2. Durchschnittliche Wartezeit der Patienten auf der Warteliste bis zur Transplantation nach Organ (in Tagen)										
	2010 Ø	2010 Median	2011 Ø	2011 Median	2012 Ø	2012 Median	2013 Ø	2013 Median	2014 Ø	2014 Median
Herz	210	107	242	202	172	94	312	276	302	287

Abbildung 3: Anzahl Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation in der Schweiz zwischen 2006 und 2015 sowie Entwicklung der durchschnittlichen Wartezeit.

Aus: Swisstransplant-Jahresbericht 2014, www.swisstransplant.org. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

erstmalig intrathorakal im Perikard Platz. Ein transkutan ausgeleitetes Steuerkabel ermöglicht die Stromversorgung und die Steuerung über ein handliches Kontrollgerät. Der klinische Erfolg spiegelt sich vor allem in der langfristigen Entlassung nach Hause wider und in der Zulassung der Systeme für die *Destination-Therapie*. Im Gegensatz zur *Bridge to Transplant-Therapie*, die als überbrückende Massnahme bis zum Erhalt eines geeigneten Organs gedacht ist, handelt es sich bei der *Destination-Therapie* um eine endgültige Lösung für den Patienten.



Abbildung 4: Extrakorporelles biventrikuläres pulsationales Herzunterstützungssystem (wird heute nur noch sehr selten eingesetzt). Bildquelle: Universitätsspital Bern.

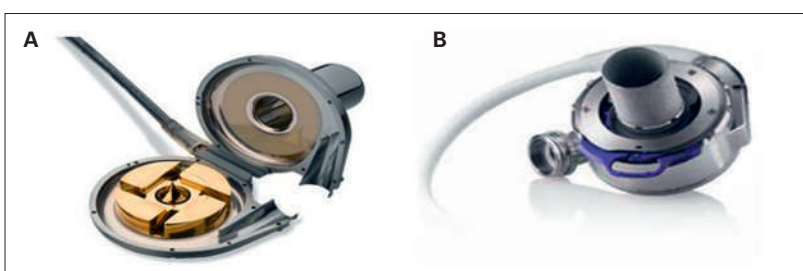


Abbildung 5: Beispiel von zwei intrakorporellen Systemen mit kontinuierlichem Fluss. A: HeartWare® HVAD® Pump. B: HeartMate 3™ von Thoratec/St Jude Medical. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma HeartWare.

Der weitere Schritt der Miniaturisierung gipfelte in den Systemen der dritten Generation. Diese Zentrifugalpumpen sind kombiniert elektromagnetisch und hydrodynamisch gelagerte Impeller, die abhängig von Vor- und Nachlast Flussraten von bis zu 8–10 l/min erreichen und auch eine gewisse Pulsatilität erzeugen können, die vor allem bei sehr langen Unterstützungszeiträumen vor Blutungskomplikationen und Klappenundichtigkeiten schützen soll. Hauptvertreter sind hier das HeartWare®-System und in naher Zukunft auch das Thoratec HeartMate 3™ (Abb. 5).

Da die Transplantatsergebnisse durch den zunehmend hohen Anteil an Patienten im Hochdringlichkeitsstatus leiden werden, stellt sich die Frage, inwiefern in den nächsten Jahren die aktuelle und kommende Generation der Unterstützungssysteme der Transplantation Konkurrenz machen wird. In aller Regel gilt bei Patienten nach Herztransplantation ein Einjahresüberleben von über 80% als anzustrebendes Minimalziel, das in den letzten Jahren in den internationalen Statistiken konstant erreicht werden konnte [3]. Hierbei muss betont werden, dass der Anteil der USA mit grossem Spenderpool und niedrigen Wartezeiten diese Ergebnisse massgeblich positiv beeinflusst. Betrachtet man hingegen deutsche Ergebnisse mit eklatantem Spenderrückgang und grossem Anteil an Transplantation im Hochdringlichkeitsstatus, sieht man eine erschreckende Ergebnisverschlechterung mit unter 80% Überleben im ersten Jahr (Abb. 6).

Diese Ergebnisverschlechterung liegt zum einen an dem schlechteren Allgemeinzustand von einem überproportional grossen Anteil von Spendern im Hochdringlichkeitszustand und gleichzeitig natürlich auch am Organangebot und der Akzeptanz von qualitativ schlechteren Organen bei allgemein schlechtem Angebot. Vergleicht man diese Zahlen mit den schweizerischen Transplantatsergebnissen, so sieht man, dass sich die Ergebnisse genau an dieser «magischen» Grenze von 80% befinden und somit auch beginnen, dem internationalen Vergleich hinterherzuhinken (Abb. 7) [4].

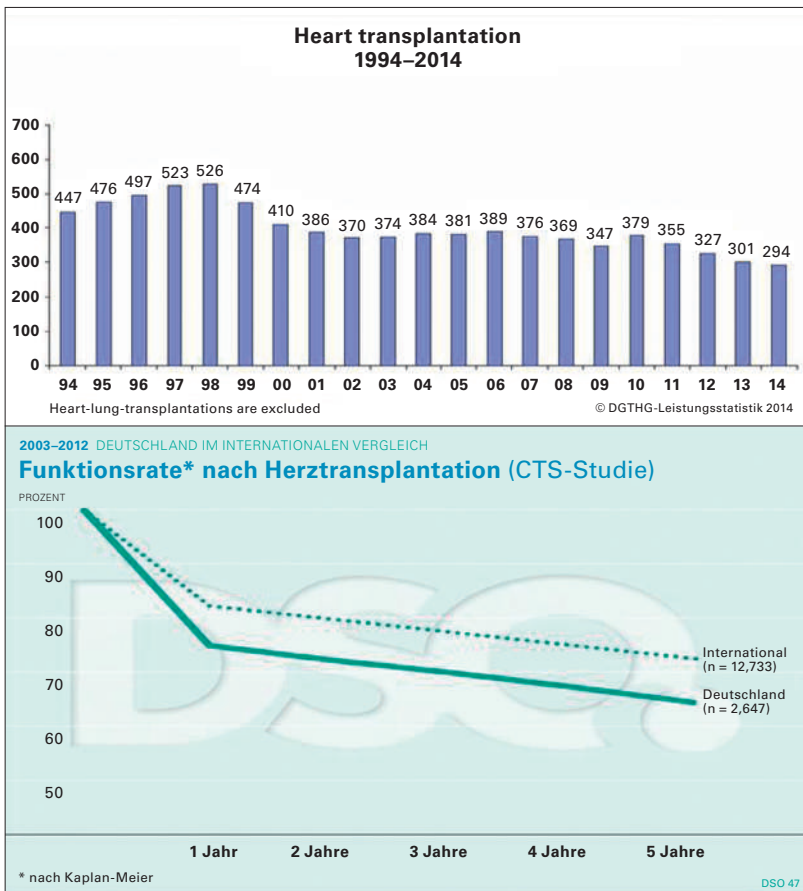


Abbildung 6: Deutliche Abnahme der Anzahl Herztransplantationen in Deutschland und Funktionsraten in Abhängigkeit der Zeit nach der Transplantation.
 Aus: www.dso.de, Deutsche Stiftung für Organtransplantation.
 Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Wie kann der Trend von schlechteren Transplantationsergebnissen aufgehoben werden?

Somit scheint uns die Frage berechtigt, wie und mit welcher Technologie dieser Trend aufgehoben werden kann. Wie schneiden im Vergleich Patienten mit modernen Kunstherzen der 3. Generation ab? Hier ist es sinnvoll, Langzeitergebnisse, aber auch beeindruckende Kurzzeitergebnisse zu beleuchten. Während bei Patienten mit Kunstherzen der 1. und beginnenden 2. Generation das Operationstrauma samt Blutungskomplikation zu einer recht hohen Morbidität und Mortalität geführt hat, zeigen aktuelle Studien, dass die Implantation bei Geräten der 3. Generation extrem problemlos ist. Exemplarisch kann man die gerade abgeschlossene Zulassungsstudie des HeartMate 3™ anführen. Von 50 Patienten, die überbrückend oder als Destination-Lösung dieses Kunstherz der letzten Generation erhielten, überlebten 92% die ersten sechs Monate. Hierfür sind natürlich auch die minimalinvasiven Implantationsmöglichkeiten über eine anterolaterale Thorakotomie mit partieller Sternotomie mitverantwortlich, die das operative Trauma massgeblich verringern können.

Auch die 1-, 3- und 5-Jahres-Ergebnisse mit Systemen der jüngeren 2. und frühen 3. Generation sind vielversprechend. Hier leben nach einem Jahr weit über 80%, nach drei Jahren 75% und nach fünf Jahren 61% der Patienten. Am Langzeitüberleben werden sich, um von einer wirklichen Konkurrenzfähigkeit sprechen zu können, vor allem aktuelle Gerätegenerationen messen müssen.

Blick in die Zukunft

Somit stellt sich die Frage, wie die Zukunft der Herztransplantation aussieht. Wie ist der aufgeführte Negativtrend aufzuhalten? Eine Änderung der Gesetzgebung bei der Organspende von der gegenwärtig gültigen Zustimmungsregel hin zur erweiterten Widerspruchslösung ist aktuell nicht zu erwarten. Hierdurch könnten gegebenenfalls die Anzahl der Multiorganspenderrinnen und -spender zunehmen.

Denkbar ist vielmehr, den Zuteilungsalgorithmus zu überdenken. Hier könnte in Erwägung gezogen werden, in Zukunft keine Patienten mehr im Hochdringlichkeitsstatus zu transplantieren, sondern diese zunächst überbrückend oder auch ad ultimo mit einem Kunstherzen zu versorgen. Würden lediglich stabile, für die Transplantation geeignete Patienten ein Spenderorgan erhalten, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Herztransplantation schnell

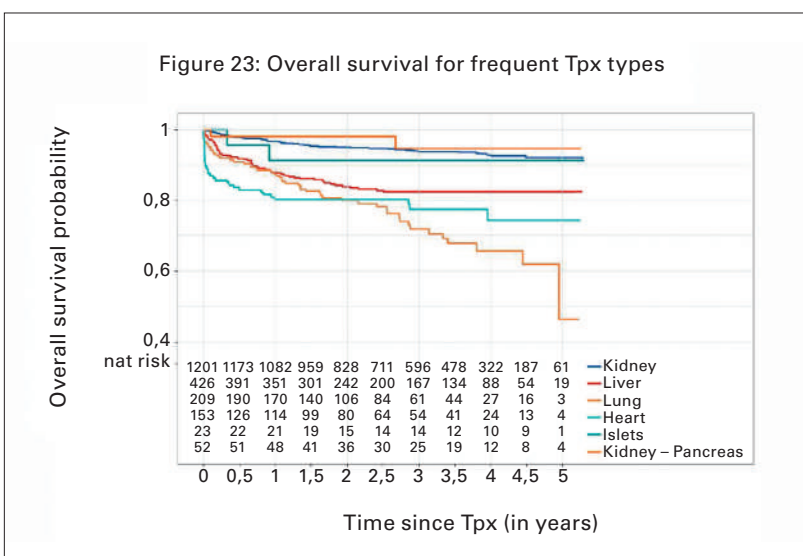


Abbildung 7: Ergebnisse der Herztransplantation in der Schweiz im Vergleich mit der Transplantation anderer Organe. Die Überlebensrate nach Herztransplantation beträgt ca 80% nach 5 Jahren.
 Aus: Annual Swiss Transplant Cohort Study report (May 2008–Dec 2012), August 2013.
 Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

HeartWare® HVAD® and MVAD®



Flow 2–10 l/min
RPM 1,800–4,000



1–8 l/min
12,000–24,000

Abbildung 8: Weitere Miniaturisierung bei den intrakorporellen Pumpen (HVAD® und MVAD® von HeartWare®). RPM = revolutions per minute. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma HeartWare.

wieder die internationalen Vergleichszahlen erreichen würden.

Mit Hilfe des klugen Einsatzes der modernen Kunstherztherapie wird es möglich sein, den medizinischen Druck auf der Warteliste zu reduzieren und die Anzahl der Patienten, die im Hochdringlichkeitsstatus mit schlechter Aussicht eine Transplantation erhalten würden, zu verringern. Bei lediglich 36 Spenderherzen im Jahr ist es fraglich, inwiefern diese in Situationen mit sehr unklarem Ausgang eingesetzt werden dürfen. Das sind wir den Spendern schuldig.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Thierry Carrel
Universitätsklinik für Herz-
und Gefässchirurgie
Inselspital und
Universität Bern
CH-3010 Bern
thierry.carrel[at]insel.ch

Technischer Ausblick

Mit der neuesten Generation der Kunstherzen ist ein Niveau der Implantierbarkeit erreicht, das bei den kurz- und mittelfristigen Ergebnissen kaum zu übertreffen ist. Eine weitere Miniaturisierung ist geplant, wird jedoch auch kritisch beäugt. Die Fortentwicklung der letzten HeartWare®-Generation, das sogenannte MVAD® (Abb. 8), ist sicherlich verführerisch klein, bringt aber durch extrem hohe Drehzahlen (RPM) und technische Komplexität das Risiko grösserer Fehleranfälligkeit im Langzeitgebrauch mit sich; ein Bereich, in dem sich zeigen wird, ob die moderne Kunstherztherapie eine Alternative zum Goldstandard werden kann. Verbesserungsbedarf besteht vor allem in der Entwicklung der Batterien zur Erhöhung der Autonomie des Patienten und in der Beseitigung des Antriebskabels als grosser Infektquelle. Hier wäre die kabellose Daten- und Energieübertragung eine wichtige Zielsetzung.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

Literatur

- 1 McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
- 2 Swisstransplant Jahresbericht 2013, www.swisstransplant.org
- 3 ISHLT Transplant Registry Quarterly Reports for Heart: Survival Rates for Transplants performed between April 1, 2010 and March 31, 2014. Based on UNOS/ISHLT data as of March 27, 2015.
- 4 Annual Swiss Transplant Cohort Study report (May 2008–Dec 2012), August 2013.
- 5 Takeda K, Takayama H, Kalesan B, et al. Long-term outcome of patients on continuous-flow left ventricular assist device support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:1606–14.
- 6 Sabashnikov A, Mohite P, Weymann A et al. Outcomes after implantation of 139 full-support continuous-flow left ventricular assist devices as a bridge to transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:e59–66.