

Aus dem  
Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für Angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie  
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Felix Berger

## **Habilitationsschrift**

### **Anwendung permanenter implantierbarer Rotationspumpen im Kindes- und Jugendalter in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Kinderkardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Dr. med. Oliver Miera

Eingereicht:	August 2020
Dekan:	Prof. Dr. Axel R. Pries
1. Gutachter/in	Prof. Dr. Ingo Dähnert
2. Gutachter/in	Prof. Dr. Oliver Kretschmar

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>4</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
<b><u>1.1 FORMEN DER MECHANISCHEN KREISLAUFUNTERSTÜTZUNG</u></b>	<b>5</b>
<b><u>1.2 LANGZEIT - VENTRIKULÄRE UNTERSTÜTZUNGSSYSTEME</u></b>	<b>7</b>
<u>1.2.1 ENTWICKLUNG VON VENTRIKULÄREN ASSISTENZSYSTEMEN DER ERSTEN GENERATION</u>	7
<u>1.2.2 VENTRIKULÄRE ASSISTENZSYSTEME DER ERSTEN GENERATION FÜR KINDER</u>	7
<u>1.2.3 VENTRIKULÄRE ASSISTENZSYSTEME DER ZWEITEN UND DRITTEN GENERATION FÜR ERWACHSENE</u>	9
<u>1.2.4 VENTRIKULÄRE ASSISTENZSYSTEME DER ZWEITEN UND DRITTEN GENERATION FÜR KINDER</u>	12
<b><u>1.3 FRAGESTELLUNG</u></b>	<b>13</b>
<b>2 EIGENE ARBEITEN</b>	<b>14</b>
<b><u>2.1 VERBESSERTES ÜBERLEBEN VON KINDERN MIT EINEM GERINGEN GEWICHT AM BERLIN HEART EXCOR</u></b>	
<b><u>HERZUNTERSTÜTZUNGSSYSTEM</u></b>	<b>14</b>
<b><u>2.2 ERSTE ERFAHRUNGEN MIT DEM HEARTWARE VENTRICULAR ASSIST SYSTEM BEI KINDERN</u></b>	<b>22</b>
<b><u>2.3 EINE MULTIZENTRISCHE STUDIE ÜBER DIE ANWENDUNG DES HEARTWARE VENTRIKULÄREN</u></b>	
<b><u>UNTERSTÜTZUNGSSYSTEMS BEI KLEINEN KINDERN</u></b>	<b>28</b>
<b><u>2.4 AMBULANTE BEHANDLUNG VON KINDERN MIT IMPLANTIERBAREM LINKS - VENTRIKULÄREN</u></b>	
<b><u>UNTERSTÜTZUNGSSYSTEM: MULTIZENTRISCHE ERFAHRUNGEN</u></b>	<b>33</b>
<b><u>2.5 WELTWEITE ERFAHRUNGEN MIT EINEM LANGZEIT CF - VAD BEI KINDERN</u></b>	<b>42</b>
<b><u>2.6 SCHLAGANFÄLLE BEI KINDERN AN IMPLANTIERBAREN HERZUNTERSTÜTZUNGSSYSTEMEN: EINE ANALYSE DES</u></b>	
<b><u>EUROMACS REGISTERS</u></b>	<b>52</b>
<b><u>2.7 DAS EUROPÄISCHE REGISTER FÜR PATIENTEN AN MECHANISCHER KREISLAUFUNTERSTÜTZUNG (EUROMACS):</u></b>	
<b><u>ERSTER EUROMACS PÄDIATRIE (PAEDI - EUROMACS) BERICHT</u></b>	<b>59</b>
<b>3 DISKUSSION</b>	<b>69</b>
<b><u>3.1 KREISLAUFUNTERSTÜTZUNG MIT DEM PARAKORPORALEN PULSATILEN VENTRIKULÄREN ASSISTENZSYSTEM BERLIN</u></b>	
<b><u>HEART EXCOR PEDIATRIC</u></b>	<b>69</b>
<b><u>3.2 MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN DER LANGFRISTIGEN KREISLAUFUNTERSTÜTZUNG MIT KONTINUIERLICHEN</u></b>	
<b><u>FLUSSPUMPEN IN DER PÄDIATRIE</u></b>	<b>70</b>
<u>3.2.1 ERSTE ERFAHRUNGEN MIT CF - VAD ZUR HERZUNTERSTÜTZUNG BEI KINDERN</u>	70
<u>3.2.2 ANWENDBARKEIT CF - VAD BEI KINDERN MIT EINER KÖRPEROBERFLÄCHE UNTER 1 M<sup>2</sup></u>	71
<u>3.2.3 AMBULANTE BEHANDLUNG VON KINDERN AN CF - VAD</u>	73
<u>3.2.4 ÜBERLEBENS RATEN VON KINDERN AN CF - VAD: WELTWEITE DATENANALYSE</u>	74
<u>3.2.5 SCHLAGANFÄLLE BEI KINDERN AN CF - VAD: EUROPÄISCHE REGISTERDATEN</u>	75
<u>3.2.6 VAD THERAPIE BEI KINDERN: ERSTER BERICHT AUS DEM EUROMACS REGISTER</u>	76
	2

---

**4 ZUSAMMENFASSUNG** **78**

---

**LITERATURANGABEN** **80**

---

**DANKSAGUNG** **87**

---

**ERKLÄRUNG** **88**

---

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CI	Konfidenzintervall
CF - VAD	Kontinuierlichen Fluss erzeugendes ventrikuläres Unterstützungssystem (continuous flow ventricular assist device)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EUROMACS	European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard ratio
HVAD	HeartWare Ventrikuläres Unterstützungssystem (ventricular assist device)
IDE	Investigational Device Exemption
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support
INR	International Normalized Ratio
PEDIMACS	Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support
VAD	Ventrikuläres Unterstützungssystem (ventricular assist device)

# 1 Einleitung

Herzinsuffizienz kann als „*das Versagen des Herzens Blut mit einer adäquaten Flussrate für die systemische oder pulmonale Zirkulation zu pumpen oder den venösen Blutrückfluss mit angemessenen Füllungsdrücken aufzunehmen*“ definiert werden (Übersetzung durch den Autor).<sup>1</sup> Etwa 14,5 - 17,9/100.000 Kinder unter 18 Jahren werden jährlich in den Vereinigten Staaten wegen Herzinsuffizienz in ein Krankenhaus aufgenommen.<sup>2</sup> Die häufigsten Erkrankungen, die in den entwickelten Ländern zur Herzinsuffizienz bei Kindern führen, sind Kardiomyopathien, Myokarditis und angeborene Herzfehler.<sup>2,3</sup> In der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz können nach Ausschöpfung medikamentöser, interventioneller und chirurgischer Verfahren mechanische Kreislaufersatzverfahren angewendet werden.<sup>1,4</sup> Diese werden mit dem Ziel der Organerholung (bridge to recovery), als Überbrückung zur Herztransplantation (bridge to transplantation), zur Entscheidungsfindung (bridge to decision) oder - im Kindesalter derzeit als Rarität - als endgültige Therapieform (destination therapy) implantiert.

## 1.1 Formen der mechanischen Kreislaufunterstützung

Prinzipiell kann das Herz - Kreislaufsystem durch veno - arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA - ECMO), ventrikuläre Assistenzsysteme (ventricular assist device, VAD) oder Kunstherzen (total artificial heart, TAH) mechanisch unterstützt werden.

Bei der VA - ECMO werden Kanülen in die Hohlvenen bzw. den rechten Ventrikel eingebracht, um das systemvenöse Blut über eine Pumpe aus dem Körper zu entnehmen und durch einen Membranoxygenator (künstliche Lunge) wieder über eine arteriell liegende Kanüle in den Kreislauf zu pumpen. Mit der VA - ECMO können somit sowohl die Lungenfunktion als auch die Pumpfunktion des Herzens teilweise oder komplett ersetzt werden. Sie ist schnell - auch während einer laufenden Reanimation - implantierbar, erfordert aber intensivmedizinische Behandlung und hat mit zunehmender Behandlungsdauer zahlreiche Komplikationen. Insbesondere Blutungen, thromboembolische Ereignisse, Hämolyse und Infektionen begrenzen die Therapiedauer häufig. So betragen in einer Kohorte von 96 Kindern im Herzversagen mit intakter Lungenfunktion die medianen Unterstützungszeiten 5 Tage; kein Kind überlebte länger als 28 Tage mit VA - ECMO.<sup>5</sup>

Im Gegensatz zur VA - ECMO wird bei einem *ventrikulären Assistenzsystem (VAD)* ausschließlich die Pumpfunktion des Herzens unterstützt bzw. ersetzt. Für die Unterstützung des linken Ventrikels wird eine Kanüle in den linken Vorhof oder den linken Ventrikel eingebracht und das Blut von einer

Pumpe über eine weitere Kanüle in die Aorta gepumpt (vgl. Abbildung 1, Seite 8). Bei Versagen des rechten Ventrikels wird analog der rechte Vorhof und die Pulmonalarterie kanüliert, somit bleibt die Lungenperfusion komplett erhalten. Die Implantation von VAD – Systemen bei angeborenen Herzfehlern muss entsprechend der Anatomie unter Umständen modifiziert werden. Liegt ein biventrikuläres Herzversagen vor, sind zwei Pumpen erforderlich. Man unterscheidet bei VAD Systeme für die temporäre Unterstützung, die in der Regel bis zu einem Monat – in Einzelfällen auch länger – verwendet werden von Systemen für die langfristige Unterstützung von Monaten bis mehreren Jahren. Diese Langzeit – VAD sind daher besonders auf die Erfordernisse Langlebigkeit der Komponenten, Mobilisierbarkeit der Patienten, lange Akkulaufzeiten und niedrige Komplikationsraten in der Langzeitanwendung ausgelegt.

Als Kunstherz (*total artificial heart, TAH*) bezeichnet man ein Unterstützungssystem, das nach Entnahme des menschlichen Herzens an seine Stelle implantiert wird und auch für die langfristige Therapie implantiert wird.

Patienten, die hämodynamisch zu instabil für eine VAD - Implantation oder gleichzeitig im Lungenversagen sind, benötigen zur Kreislaufunterstützung eine VA - ECMO. Daneben wird die VA - ECMO mit dem Therapieziel der kurzfristigen myokardialen Erholung oder zur Entscheidungsfindung implantiert, beispielsweise bei möglicher neurologischer Schädigung des Patienten. Typische kardiale Indikationen sind die Unmöglichkeit nach Herzoperationen von der Herz-Lungenmaschine zu entwöhnen oder ein frühes postoperatives low - cardiac - output Syndrom,<sup>6,7</sup> im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation<sup>8</sup> sowie im kardiogenen Schock (INTERMACS Profil 1) bei Kardiomyopathie, Myokarditis und anderen Ätiologien.<sup>9</sup> Die Letalität der VA - ECMO Therapie im Kindesalter beträgt in Abhängigkeit vom Alter und der Grunderkrankung 38 - 61%.<sup>10-12</sup> Aufgrund des Organmangels und die dadurch zunehmenden Wartezeiten auf ein Spenderorgan von Monaten bis Jahren ist die Überbrückung zur Herztransplantation mit einem ECMO System in aller Regel unrealistisch geworden.<sup>5,13</sup> Darüber hinaus sind die Überlebensraten von Kindern, die mit ECMO zur Herztransplantation überbrückt werden, signifikant niedriger als bei VAD - Therapie.<sup>5,14</sup>

Temporäre VAD werden sowohl nach Chirurgie angeborener Herzfehler<sup>15-17</sup> als auch bei Myokarditis/Kardiomyopathie<sup>13,17</sup> mit dem Therapieziel der Organerholung implantiert. Die mediane Anwendungsdauer von temporären VAD bei Kindern beträgt 19 Tage, Unterstützungszeiten von 2 Monaten sind häufig.<sup>14</sup> Die Mehrheit der Kinder mit terminaler Herzinsuffizienz kann wegen der langen Wartezeiten nicht mit einem temporären VAD bis zur Transplantation überbrückt

werden. In einer Kohortenstudie des PEDIMACS - Registers betrug die Letalität der temporären VAD - Therapie bei Kardiomyopathie 12%, zusätzlich mussten 44% der Kinder auf ein Langzeit - VAD umgestellt werden.<sup>17</sup> Temporäre Systeme sind zudem nur für die Anwendung von maximal 30 Tagen zugelassen, was die längere Unterstützung aus regulatorischer Sicht begrenzt. Die Überlebensraten bei Therapie mit temporären VAD sind gegenüber permanenten VAD zudem signifikant niedriger.<sup>18</sup>

Sofern bei Implantation davon ausgegangen wird, dass die mechanische Kreislaufunterstützung für mehrere Wochen notwendig wird, oder wenn die myokardiale Erholung am temporären Unterstützungssystem ausbleibt, dann ist die Implantation eines Langzeit - VAD die therapeutische Option. Dies ist bei Kindern insbesondere beim Therapieziel Herztransplantation der Fall.

## **1.2 Langzeit - Ventrikuläre Unterstützungssysteme**

### **1.2.1 Entwicklung von ventrikulären Assistenzsystemen der ersten Generation**

DeBakey hat 1971 erstmals die erfolgreiche klinische Anwendung von Herzunterstützungssystemen bei Erwachsenen und Jugendlichen publiziert.<sup>19</sup> VAD der ersten Generation waren pneumatisch betriebene, pulsatile, Volumen verdrängende Pumpen, die als parakorporale oder abdominell zu implantierende Systeme zur Kreislaufunterstützung eingesetzt wurden. Am weitesten verbreitet waren: Thoratec percutaneous VAD (Thoratec Inc., Pleasanton, California, USA), Berlin Heart Excor (Berlin Heart GmbH, Berlin, Deutschland), HeartMate XVE LVAS (Thoratec Inc., Novacor VAD, WorldHeart Inc., Oakland, California, USA).<sup>20</sup> Mit VAD der ersten Generation betrug die Letalität bei Erwachsenen, die für 4 bis 6 Monate bis zur Herztransplantation unterstützt wurden, 30% - 40%.<sup>21-23</sup> Typische, zum Teil herstellerabhängige Komplikationen der ersten VAD - Generation waren technisches Versagen (bis zu 35% in zwei Jahren), neurologische Ereignisse (8 - 27%, 0,4 - 1,4/1000 Behandlungstage), Blutungen (33 - 48%, 1,5/1000 d) und Infektionen (28 - 45% bei medianer Unterstützungszeit von 3 - 5 Monaten).<sup>21-25</sup> Vgl. hierzu Tabelle 1, Seite 11.

### **1.2.2 Ventrikuläre Assistenzsysteme der ersten Generation für Kinder**

Für Kinder wurden parakorporale VAD entwickelt, die in Bezug auf Schlagvolumina/Pumpengrößen und Kanülen auf die Erfordernisse der verschiedenen Altersgruppen vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen abgestimmt waren. Zugelassen wurden das Berlin Heart Excor Pediatric (Berlin Heart GmbH, Berlin, Deutschland; Zulassung 1992 in Europa und 2011 in den USA) und das Medos

HIA - VAD (Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Germany; Zulassung 1994 in Europa). Die hohe Letalität der Kreislaufunterstützung mit dem Medos HIA - VAD von 63%<sup>26</sup> sowie die hohe Morbidität mit einer Häufigkeit von Schlaganfällen von 43% und Blutungen von 38%<sup>27-31</sup> führten letztlich dazu, dass das Medos - System vom Markt genommen wurde.

1990 wurden die ersten Berlin Heart Excor VAD für Erwachsene bei Jugendlichen und Kindern<sup>32</sup> und 1992 weltweit das erste speziell für Kinder entwickelte Excor Pediatric am Deutschen Herzzentrum Berlin bei einem Neugeborenen implantiert. Technische und prozedurale Weiterentwicklungen, wie Heparinbeschichtung der inneren Oberfläche des VAD, Entwicklung von speziellen Kanülen (press button cannula, Apexkanülen), Bevorzugung ventrikulärer statt atrialer Kanülierung, Vermeidung biventrikulärer Unterstützung sowie die Fortentwicklung des Anti-koagulationsprotokolls, wurden bis 2000 implementiert und sind mit der signifikanten Senkung der Letalität von 50% auf 32% in Verbindung gebracht worden.<sup>33</sup>



**Abbildung 1:** Implantation des pulsatilen, parakorporalen Berlin Heart EXCOR Herzunterstützungssystems. Im Schema links ist die linksventrikuläre Unterstützung mit Kanülierung des linksventrikulären Apex und der Aorta dargestellt. Die Pumpkammer liegt parakorporal und wird pneumatisch angetrieben. Foto (Mitte): Kind an der biventrikulären Unterstützung während der Wartezeit auf ein Spenderorgan. Foto (rechts): Schulkind mit linksventrikulärem VAD und der mobilen Antriebseinheit EXCOR mobil. Die mobile Antriebseinheit ermöglicht eine ambulante Behandlung. (Schema entnommen aus<sup>34</sup> mit Genehmigung von Elsevier, Mosby Inc.. Fotos: Mit freundlicher Genehmigung der Sorgeberechtigten.)

In Nordamerika wurden wegen der fehlenden Zulassung pädiatrischer parakorporaler VAD noch länger die für Erwachsene entwickelten VAD, insbesondere das parakorporale Thoratec - VAD auch bei Jugendlichen und Kindern implantiert.<sup>35-38</sup> Wegen ihrer Größe waren diese VAD auf die Verwendung bei größeren Kindern mit einer Körperoberfläche von über 0,73 m<sup>2</sup> limitiert. Die Letalität der

VAD - Therapie bei Kindern stieg jedoch mit abnehmender Größe der Patienten. Sie betrug bei einer medianen Körperoberfläche von  $1,5 \text{ m}^2$  10%<sup>38</sup> und bei 6 - 12 jährigen Kindern mit einer Körperoberfläche von  $0,73 - 1,29 \text{ m}^2$  53%.<sup>35</sup> Neurologische Komplikationen (Schlaganfall, zerebrale Blutung) traten in der Gruppe der kleineren Kinder häufiger auf (13% versus 44%).<sup>35,38</sup> Daher war in Nordamerika die Unterstützung mit VA - ECMO oder temporären VAD bei kleineren Kindern unter 6 Jahren bis 2005 die Regel.<sup>38</sup>

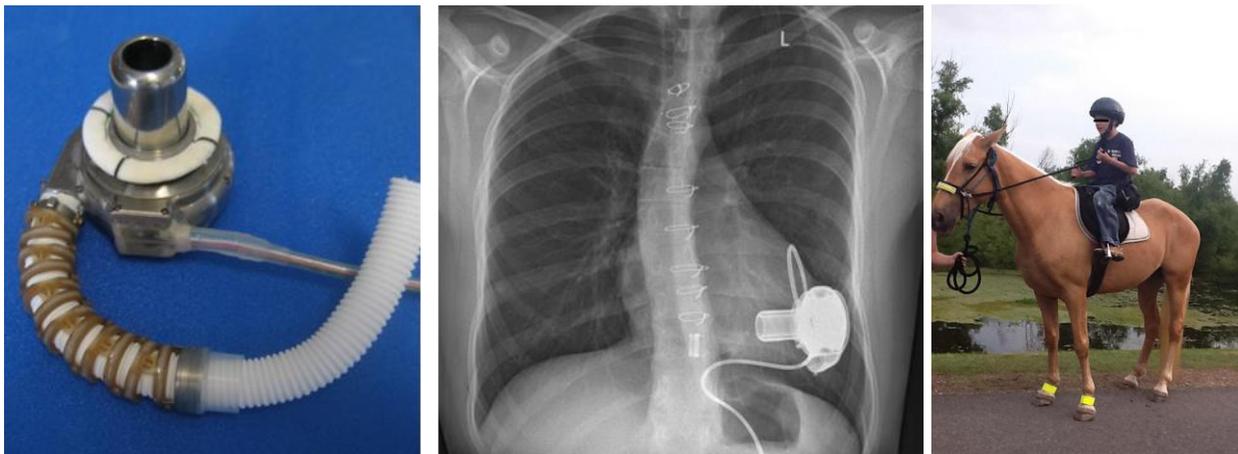
Die bis 2011 publizierten Ergebnisse der VAD - Therapie im Kindesalter waren monozentrische, retrospektive Fallserien oder deren Zusammenfassungen.<sup>33,39-43</sup> Weitere methodische Limitationen dieser Studien, die die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschweren, sind das Fehlen eines einheitlichen, standardisierten Antikoagulationsprotokolls, die fehlende Definition von Komplikationen und fehlendes Monitoring der Zentren.<sup>44</sup> Zur Erlangung der Zulassung des Berlin Heart Excor Pediatric VAD in Nordamerika wurde daher eine prospektive Studie („investigational device exemption (IDE) - trial“) an 48 Kindern in 17 Zentren durchgeführt.<sup>5</sup> Parallel dazu wurden unter dem gleichen Protokoll mit erweiterten Einschlusskriterien weitere 156 Kinder behandelt.<sup>45</sup> Bei Anwendung von restriktiven Einschlusskriterien der IDE - Studie war die Letalität bis zur Explantation nur 8%,<sup>5</sup> in der Gesamtkohorte betrug sie 25%.<sup>45</sup> Mit dieser prospektiven Studie wurde zudem erstmalig systematisch das Auftreten von Komplikationen nach prospektiv festgelegten Definitionen unter einem standardisierten Antikoagulationsprotokoll erfasst. Hauptursache der Morbidität waren neurologische Komplikationen, die bei 29% der Kinder und mit einer Rate von 5 Ereignissen pro 1000 Unterstützungstage auftraten. Ursächlich waren in der überwiegenden Mehrzahl thromboembolische (ischämische) zerebrale Ereignisse.<sup>46</sup> In der prospektiven Post-Market Clinical Follow-up Studie war die Rate der neurologischen Komplikationen unverändert.<sup>47</sup>

Die Implantation eines pulsatilen Kunsterzen (SynCardia, SynCardia Systems, Tuscon, Arizona) anstelle des Herzens des Patienten wird wegen der Größe des Systems und der komplexen Chirurgie in der Pädiatrie nur in Ausnahmefällen durchgeführt.<sup>18</sup>

### **1.2.3 Ventrikuläre Assistenzsysteme der zweiten und dritten Generation für Erwachsene**

Mit der Notwendigkeit Erwachsene länger mit einem VAD zu unterstützen ging die technische Weiterentwicklung der VAD einher. Ursachen für die Verlängerung der Unterstützungszeit waren zunehmende Wartezeiten bis zur Herztransplantation<sup>48</sup> und die wachsende Gruppe von Patienten, die als nicht-transplantierbar mit einem VAD langfristig unterstützt werden sollten (destination

therapy).<sup>49</sup> Neben der Verbesserung der Überlebensraten und der Verminderung von Komplikationen war das Ziel, durch eine Miniaturisierung eine leichtere Mobilisierbarkeit und höhere Lebensqualität für die Patienten zu erreichen. Die Miniaturisierung konnte vor allem durch Umstellung von pulsatilen auf rotierende Antriebe, die einen kontinuierlichen Blutfluss erzeugen, realisiert werden. Erste miniaturisierte VAD mit einem kontinuierlichen Fluss (CF - VAD) für die Langzeitunterstützung hatten Pumpen mit mechanischen Lagern. Die am häufigsten verwendeten VAD dieser Bauart hatten axiale Pumpen. Beispiele für VAD der zweiten Generation sind HeartMate 2 VAD (Thoratec Inc., jetzt Abbott), Berlin Heart Incor (Berlin Heart) und MicroMed DeBakey (MicroMed). In VAD der dritten Generation wurde der Rotor durch ein magnetisches oder hydrodynamisches Schwebesystem gelagert. Die aktuell am weitesten verbreiteten VAD der dritten Generation für die Langzeitunterstützung arbeiten als Zentrifugalpumpe (HeartWare, Medtronic; HeartMate 3, Abbott).<sup>50,51</sup> Durch die Miniaturisierung können VAD der zweiten und dritten Generation thorakal implantiert werden, nur das Steuerungskabel tritt durch die Haut und wird mit einer tragbaren Einheit zur Steuerung und Stromversorgung verbunden (vgl. Abbildung 2, Seite 10).



**Abbildung 2:** HeartWare VAD, Foto (links) und Röntgen-Thoraxaufnahme nach Implantation in den linksventrikulären Apex. Die Pumpe kann intraperikardial implantiert werden. Das Steuerungskabel wird subkostal ausgeleitet und mit einem tragbaren Controller (Gesamtgewicht mit Batterien 1,8 kg) verbunden. Der Controller kann in einer Tasche getragen werden oder im Rucksack mitgeführt werden und erlaubt Treppensteigen oder sportliche Aktivität. Foto (rechts) Kind an einem CF - VAD beim Reiten. Foto aus<sup>52</sup> mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons).

Mit den neuen VAD für Erwachsene konnten die Überlebensraten verbessert, die Häufigkeit von Komplikationen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden (vgl. hierzu Tabelle 1, Seite 11).

Daher wurde die Implantation von VAD der ersten und zweiten Generation im Erwachsenenalter bis auf wenige Ausnahmen verlassen.

**Tabelle 1:** Randomisierte, kontrollierte Studien zur VAD - Therapie bei Erwachsenen

Autor, Jahr	VAD	Gen.	Pumpen- thrombose	Schlaganfall	1-Jahres Überleben	2-Jahres Überleben
			% oder pro 1000 Behandlungstage			
Rose, 2001 <sup>24</sup>	Med.	-		0,25	25%	8%
	HM XVE	1	35% <sup>1</sup>	1,07	52%	23%
Slaughter, 2009 <sup>53</sup>	HM XVE	1	-	0,6	55%	11% <sup>2</sup>
	HM II	2	0,05	0,35	68%	46% <sup>2</sup>
Rogers, 2017 <sup>54</sup>	HM II	2	13%	0,24		59% <sup>2</sup>
	HVAD	3	8%	1,36		55% <sup>2</sup>
Mehra, 2019 <sup>55</sup>	HM II	2	14% 0,33	0,49	75% <sup>3</sup>	65% <sup>2</sup>
	HM 3	3	1,4% 0,03	0,22	84% <sup>3</sup>	77% <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Innerhalb von 2 Jahren wegen technischen Versagens

<sup>2</sup> Überleben ohne schweren Schlaganfall oder Pumpenwechsel

VAD, Ventricular Assist Device; Gen., Generation; Med., medikamentöse Therapie; HM XVE, HeartMate XVE; HM II, HeartMate II; HVAD, HeartWare Ventricular Assist Device; HM 3, HeartMate 3

#### **1.2.4 Ventrikuläre Assistenzsysteme der zweiten und dritten Generation für Kinder**

Die einzigen für die Anwendung bei Kindern ausgelegten implantierbaren CF - VAD waren das DeBakey VAD Child (MicroMed Technology, Houston, Texas) und das Pediatric Jarvik 2000 (Jarvik Heart, New York) bzw. seine Modifikationen. Die 2005, 2006 und 2012 publizierten Fälle dokumentieren, dass es in der klinischen Anwendung zu erheblichen technischen Problemen sowie Komplikationen wie Hämolyse, Blutungen und Pumpenthrombosen kam.<sup>56-58</sup> Auch mit dem Jarvik 2015, das gegenüber dem Vorgängermodell durch Vergrößerung des Pumpendurchmessers, neue Konfiguration der Turbinenflügel und der Ausstromkanüle verändert wurde, kam es vermehrt zu Komplikationen, so dass eine prospektive Beobachtungsstudie abgebrochen wurde, die erst nach Modifikationen des Protokolls wieder aufgenommen werden konnte.<sup>59</sup> Erfolgreiche Anwendungen des Jarvik 2015 VAD sind in Einzelfällen berichtet.<sup>60</sup> Entwicklungen von CF - VAD für Kinder anderer Hersteller (z.B. PediaFlow VAD; HeartWare, Medtronic) befinden sich derzeit noch in der präklinischen Forschungsphase.<sup>61,62</sup>

Somit stehen bis heute für die Routinebehandlung der terminalen Herzinsuffizienz mit CF - VAD von Kindern und Jugendlichen nur die für Erwachsene konzipierten VAD zur Verfügung.

### 1.3 Fragestellung

Thema der Habilitationsschrift sind neue Entwicklungen in der Therapie mit Langzeit - VAD bei Kindern. Neben der Darstellung aktueller Ergebnisse mit parakorporalen pulsatilen VAD wird insbesondere die Neueinführung und Etablierung von VAD der dritten Generation (continuous flow ventricular assist device, CF - VAD) zur Therapie der terminalen Herzinsuffizienz von Kindern vorgestellt.

Die Fragestellungen der in der Habilitationsschrift vorgestellten Publikationen waren:

1. Haben sich die Überlebensraten der VAD - Therapie im Kindesalter mit VAD der ersten Generation in den letzten 5 Jahren verbessert?
2. Lassen sich miniaturisierte VAD der dritten Generation, die einen kontinuierlichen Blutfluss erzeugen (CF - VAD) und für das Erwachsenenalter konzipiert sind, auch im Jugend- und ggfs. Kindesalter erfolgreich anwenden?
3. Welches Nebenwirkungsprofil ist unter der Therapie mit CF - VAD im Kindes- und Jugendalter zu beobachten?
4. Treten unter der CF - VAD Therapie bei besonders kleinen Kindern ( $< 1 \text{ m}^2$  Körperoberfläche) verglichen mit größeren Kindern und Jugendlichen vermehrt Komplikationen auf?
5. Welche Rolle spielen CF - VAD der dritten Generation für Erwachsene im Kindes- und Jugendalter international in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz?

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Verbessertes Überleben von Kindern mit einem geringen Gewicht am Berlin Heart EXCOR Herzunterstützungssystem

**Oliver Miera, David L.S. Morales, Josef Thul, Antonio Amodeo, Ares K. Menon und Tilman Humpf**  
*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 55 (2019) 913-919*

Das Berlin Heart EXCOR Pediatric ist das einzige für Kinder adaptierte und zugelassene VAD - System. Es erlaubt die Herzunterstützung ab dem Neugeborenenalter (Körpergewicht > 2 kg) und kann durch Verwendung verschieden großer Kanülen und Pumpkammern bis in das Erwachsenenalter angewendet werden.<sup>63</sup> Als parakorporales pulsatile System gehört es zu den VAD der ersten Generation. In mehreren Studien zu den Ergebnissen des Berlin Heart EXCOR VAD war ein Körpergewicht unter 10 kg als Risikofaktor für das Versterben identifiziert worden,<sup>45,64,65</sup> mit besonders schlechter Prognose bei der Anwendung unter einem Körpergewicht von 5 kg.<sup>64</sup>

In der hier vorgestellten ersten weltweiten und größten Registerstudie wurde der Einfluss des Körpergewichtes und der Risikofaktoren angeborener Herzfehler, ECMO vor VAD - Implantation und biventrikuläre Unterstützung untersucht sowie analysiert, ob sich die Letalität im zeitlichen Verlauf verbessert hat. Dazu wurden Daten aus dem prospektiven Berlin Heart EXCOR Register (n = 1832) extrahiert. Die Patienten wurden in die Gewichtsgruppen A (< 5 kg, n = 204), B (5 - 10 kg, n = 633) und C (> 10 kg, n = 995) eingeteilt und nach Implantationszeitraum 1 (2000 - 2012, n = 1089) und 2 (2013 - 2017, n = 743) ausgewertet. Es ließ sich nachweisen, dass das Überleben im späteren Implantationszeitraum 2 verglichen mit dem ersten Implantationszeitraum bei Kindern der Gewichtsgruppe A und B signifikant verbessert war (Gruppe A von 51% nach 65%, p < 0,001; Gruppe B von 74% nach 78%, p = 0,001) und bei Gruppe C unverändert blieb (78% bzw. 73%, p = 0,85). In der multivariaten Analyse konnten Körpergewicht unter 5 kg (HR 2,448, CI 1,895 - 3,157), angeborener Herzfehler (HR 2,011, CI 1,648 - 2,454), präoperative ECMO Unterstützung (HR 1,413, CI 1,174 - 1,701) sowie biventrikuläre Unterstützung (HR 1,997, CI 1,654 - 2,413) als Risikofaktoren für das Versterben identifiziert werden. Die Ergebnisse belegen, dass sich die Prognose der VAD - Therapie bei Kindern unter 10 kg Körpergewicht signifikant verbessert haben und ein Körpergewicht unter 5 kg nicht als Kontraindikation für die Implantation eines Langzeit - VAD vom Typ Berlin Heart EXCOR angesehen werden kann.

Verweis auf Originalarbeit 1 (Seiten 15-21 der Habilitationsschrift)

**Improvement of survival in low - weight children on the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device support**

**Oliver Miera, David L.S. Morales, Josef Thul, Antonio Amodeo, Ares K. Menon and Tilman Humpl**

***European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 55 (2019) 913-919***

<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy394>

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von Oxford University Press)

## 2.2 Erste Erfahrungen mit dem HeartWare Ventricular Assist System bei Kindern

Oliver Miera, Evgenij V. Potapov, Matthias Redlin, Alexander Stepanenko, Felix Berger, Roland Hetzer, and Michael Hübler

*Ann Thorac Surg 91 (2011) 1256-1260*

VAD für Erwachsene sind von Pumpen der ersten Generation (pulsatile, Volumen verdrängende Pumpen) weiterentwickelt worden zu VAD der dritten Generation, bei denen es sich um Rotationspumpen mit einem magnetisch bzw. hydrodynamisch gelagerten Impeller handelt.<sup>51</sup> Mit der technischen Weiterentwicklung ging eine Miniaturisierung der Systeme einher. Für erwachsene Patienten konnte durch die Weiterentwicklung der Pumpen eine Verbesserung der Überlebensraten und Verminderung der Komplikationsraten erreicht werden.<sup>53,55</sup> Eines der kleinsten intrakorporalen VAD für Erwachsene dieser Bauart, das HeartWare VAD, bekam 2009 die Marktzulassung in Europa.<sup>66</sup> Aufgrund der im Vergleich zu anderen CF - VAD geringen Abmessungen (Gesamtvolumen der Pumpe 50 ml, kurze Einflusskanüle) erschien dieses VAD am ehesten dazu geeignet zu sein, die anatomisch - chirurgischen Anforderungen für eine Verwendung bei Kindern zu erfüllen.

In der vorgestellten Fallserie wurden die weltweit ersten Anwendungsbeobachtungen bei Kindern mit dem HeartWare VAD publiziert. Das VAD wurde sieben Kindern in einem Alter von 6 bis 16 Jahren und einem minimalen Gewicht von 17 kg (Körperoberfläche 0,7 m<sup>2</sup>) implantiert. Sechs Kinder hatten eine dilatative Kardiomyopathie, eines war wegen eines hypoplastischen Linksherzsyndroms mehrfach operiert worden (Stadium der Fontanzirkulation mit extrakardialen Konduit). Zum Zeitpunkt der Publikation waren sechs Kinder herztransplantiert worden und eines noch an der mechanischen Kreislaufunterstützung. Die mediane Unterstützungszeit betrug 75 Tage (1 - 136 Tage). Keines der Kinder erlitt ein thromboembolisches Ereignis, eine zerebrale Blutung oder eine Infektion des Verbindungskabels. Ein hämorrhagischer Perikarderguss bei einem Kind musste operativ entlastet werden. Somit konnte in dieser Erstbeschreibung nachgewiesen werden, dass ab einer Körperoberfläche von 0,7 m<sup>2</sup> die Überbrückung bis zur Herztransplantation mit einem miniaturisierten CF - VAD möglich ist.

Verweis auf Originalarbeit 2 (Seiten 23-27 der Habilitationsschrift)

### **First experiences with the HeartWare Ventricular Assist System in children**

**Oliver Miera, Evgenij V. Potapov, Matthias Redlin, Alexander Stepanenko, Felix Berger, Roland Hetzer, and Michael Hübler**

***Ann Thorac Surg 91 (2011) 1256-1260***

<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.12.013>

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von Elsevier)

### 2.3 Eine multizentrische Studie über die Anwendung des HeartWare ventrikulären Unterstützungssystems bei kleinen Kindern

Oliver Miera, Richard Kirk, Holger Buchholz, Katharina R.L. Schmitt, Christina VanderPluym, Ivan M. Rebeyka, Neil Wrightson, Felix Berger, Massimo Griselli, and Jennifer Conway

*J Heart Lung Transplant 35 (2016) 679-81*

Mit der Etablierung der VAD der dritten Generation zur Überbrückungsbehandlung von Erwachsenen mit terminaler Herzinsuffizienz bis zur Herztransplantation<sup>67</sup> und den zunehmenden Anwendungen dieser Systeme bei Kindern<sup>68</sup> entstand die Notwendigkeit zu überprüfen, welche Rolle das für Erwachsene konzipierte HeartWare VAD bei kleinen Kindern spielen kann. Etwa ein Drittel der mit einem VAD zur Herztransplantation überbrückten Kinder wiegt unter 20 kg.<sup>68</sup> Diese Kinder werden erfolgreich mit einem parakorporalen pulsatilen VAD behandelt, allerdings ist die Mobilisierbarkeit erschwert und die Rate an thromboembolischen Ereignissen unbefriedigend hoch.<sup>5,46</sup> Die Ergebnisse der CF-VAD-Behandlung von Kindern mit einer Körperoberfläche unter 1 m<sup>2</sup> in Bezug auf Überleben und Komplikationen waren wegen der seltenen Anwendung bisher noch nicht systematisch untersucht worden.

In der hier vorgestellten multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie wurden die Ergebnisse der Behandlung von Kindern mit einer Körperoberfläche unter 1 m<sup>2</sup> mit dem HeartWare VAD zusammengefasst, die in dem Zeitraum von 2010 bis 2015 an vier großen Zentren (Deutsches Herzzentrum Berlin, Freeman Hospital Newcastle, Stollery Children's Hospital Edmonton, Boston Children's Hospital) unterstützt worden waren. Die Kohorte bestand aus 13 Kindern mit einem medianen Körpergewicht von 18,6 kg (13,5 - 20 kg) und einer Körperoberfläche von 0,8 (0,6 - 0,9) m<sup>2</sup>. Die Letalität war mit 7,7% in dieser Kohorte niedrig. Neurologische Komplikationen bei 15,4% der Patienten (0,96 pro 1000 Behandlungstage) und eine erhöhte Rate an Pumpenthrombosen (30,8% der Patienten, 1,92 pro 1000 Patiententage) waren als relevante Komplikation auffällig. Die Pumpenthrombosen wurden durch Lysetherapie (n = 1), Pumpenaustausch (n = 1), oder Stilllegung des VAD bei myokardialer Erholung (n = 1) behandelt. Weitere häufige Komplikation waren Blutungen (2,41 pro 1000 Behandlungstage) und Notwendigkeit für Beatmung über mehr als 6 Tage nach Implantation (38,5% der Patienten). Die Therapie mit einem CF-VAD vom Typ HeartWare hat auch bei einer Körperoberfläche von 0,6 - 0,9 m<sup>2</sup> eine niedrige Letalität und verspricht eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu parakorporalen Systemen. Die Beobachtung von vermehrten Pumpenthrombosen wirft

die Frage auf, ob eine Intensivierung des Antikoagulationsprotokolls bei kleineren Kindern sinnvoll sein könnte oder die technischen Grenzen des verwendeten VAD erreicht sind.

Verweis auf Originalarbeit 3 (Seiten 30-32 der Habilitationsschrift)

**A multicenter study of the HeartWare ventricular assist device in small children**

Oliver Miera, Richard Kirk, Holger Buchholz, Katharina R.L. Schmitt, Christina VanderPluym, Ivan M. Rebeyka, Neil Wrightson, Felix Berger, Massimo Griselli, and Jennifer Conway

*J Heart Lung Transplant* 35 (2016) 679-81

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.019>

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von Elsevier)

## 2.4 Ambulante Behandlung von Kindern mit implantierbarem links-ventrikulären Unterstützungssystem: multizentrische Erfahrungen

M. Schweiger, C. Vanderpluym, A. Jeewa, C. E. Canter, P. Jansz, P. E. Parrino, O. Miera, J. Schmitto, M. Mehegan, I. Adachi, M. Hübler, D. Zimpfer

*American Journal of Transplantation 15 (2015) 453-460*

Eines der Therapieziele bei Kindern am VAD ist die frühe Mobilisierung und idealerweise die Entlassung nach Hause, um die motorische, kognitive und emotionale Entwicklung so weit wie möglich zu fördern und eine größtmögliche Lebensqualität zu erreichen. Während die Entlassung nach Hause für Erwachsene am VAD die Regel ist, gab es für die wachsende Gruppe von Kindern an CF - VAD nur sehr wenig Erfahrung.

Für die hier vorgestellte Kohortenstudie wurden über das Datenregister des Herstellers HeartWare Inc. 14 Zentren identifiziert, die ein HeartWare VAD im Zeitraum von 2011 bis 2013 bei Kindern implantiert hatten. Diese Zentren wurden eingeladen an einer retrospektiven Datenerhebung teilzunehmen, um Erfahrungen mit der ambulanten Betreuung von Kindern am CF - VAD zu erheben. Neun Zentren partizipierten an der Datenerhebung. Von insgesamt 20 in diesen Zentren betreuten Kindern wurden 12 (60%) nach Hause entlassen. Das mittlere Alter der am CF - VAD entlassenen Kinder war 11,9 Jahre (8 - 15 Jahre). Im Mittel konnten die Kinder 56 Tage (19 - 95 Tage) nach Implantation entlassen und für weitere 290 Tage (42 - 790 Tage) ambulant weiter betreut werden. Es kam zu 2,5 ungeplanten Wiedervorstellungen pro Patient. Die Hauptgründe waren Infektion des Verbindungskabels (23%), subtherapeutische INR (20%) und Alarmer des VAD (20%). Gründe, die die Entlassung verhinderten waren Herztransplantation vor Entlassung (20% aller Patienten) und fehlende Sicherheit im Umgang mit dem System (20% aller Patienten). Die Studie belegt, dass die ambulante Behandlung von Kindern am CF - VAD nach entsprechender Vorbereitung möglich ist und nicht zu einer Zunahme von Komplikationen führt. Kinder können unter der VAD - Therapie die Schule besuchen.

Verweis auf Originalarbeit 4 (Seiten 34-41 der Habilitationsschrift)

**Outpatient Management of Intra-Corporeal Left Ventricular Assist Device System in Children: A Multi - Center Experience**

**M. Schweiger, C. Vanderpluym, A. Jeewa, C. E. Canter, P. Jansz, P. E. Parrino, O. Miera, J. Schmitto, M. Mehegan, I. Adachi, M. Hübler, D. Zimpfer**

***American Journal of Transplantation 15 (2015) 453-460***

<https://doi.org/10.1111/ajt.13003>

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von John Wiley and Sons)

## 2.5 Weltweite Erfahrungen mit einem Langzeit CF - VAD bei Kindern

Jennifer Conway, Oliver Miera, Iki Adachi, Katsuhide Maeda, Pirooz Eghtesady, Heather T. Henderson, Kristine Guleserian, Chu-Po S. Fan, Richard Kirk, und Pediatric VAD Investigators

*Semin Thoracic Surg 30 (2018) 327-335*

Nach der Publikation der ersten Fallserie über die Anwendung des für Erwachsene konzipierten CF - VAD der dritten Generation vom Typ HeartWare VAD im Kindesalter<sup>69</sup> sind diese VAD zunehmend bei Kindern implantiert worden. Damit ergab sich die Möglichkeit, Ergebnisse der Therapie in einer großen internationalen, multizentrischen Kohorte zu analysieren.

Für diese Studie wurde an 42 Zentren weltweit, die CF - VAD vom Typ HeartWare implantieren, ein Fragebogen zur Datenerhebung gesendet. Daten von 205 Patienten unter 18 Jahren aus 34 Zentren konnten ausgewertet werden, 50 Kinder hatten eine Körperoberfläche unter 1 m<sup>2</sup>. Ein Jahr nach Implantation des VAD waren 65,4% der Kinder transplantiert, 10,7% verstorben und 20,8% noch an der mechanischen Kreislaufunterstützung. Bei 3,2% konnte das VAD wegen myokardialer Erholung explantiert werden. 55% aller Patienten wurden nach Hause entlassen und ambulant betreut. Ein höheres Lebensalter war positiv korreliert mit Entlassung aus der stationären Behandlung. Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr stieg die Wahrscheinlichkeit aus dem Krankenhaus entlassen zu werden um 8,1% (HR 1,081; CI 1,042 - 1,121; p < 0,001). Wegen der großen Fallzahl war es möglich in einem multivariablen Regressionsmodell folgende Risikofaktoren für das Versterben am CF - VAD zu identifizieren: Notwendigkeit für temporäre mechanische Rechtsherzunterstützung (HR 10,65; CI 2,53 - 44,8; p = 0,001) und Notwendigkeit für Pumpentausch (HR 7,86; CI 1,8 - 34,2; p = 0,006). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Alter und Körperoberfläche unter 1 m<sup>2</sup> in der untersuchten Kohorte kein Risikofaktor für Versterben war. Mit dieser weltweiten multizentrischen Kohortenstudie an einer großen Kohorte konnte nachgewiesen werden, dass die Überbrückung zur Herztransplantation mit einem CF - VAD mit niedriger Letalität möglich ist und bereits breite Anwendung gefunden hat. Bei Kindern mit relevanter Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion besteht ein signifikantes Letalitätsrisiko. Die Indikation zur Implantation eines CF - VAD vom Typ HeartWare muss daher in diesen Fällen kritisch geprüft werden.

Verweis auf Originalarbeit 5 (Seiten 43-51 der Habilitationsschrift)

### **Worldwide experience of a durable centrifugal flow pump in pediatric patients**

Jennifer Conway, Oliver Miera, Iki Adachi, Katsuhide Maeda, Pirooz Egtesady, Heather T. Henderson, Kristine Guleserian, Chu-Po S. Fan, Richard Kirk, and the Pediatric VAD Investigators

*Semin Thoracic Surg* 30 (2018) 327-335

<https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.03.003>

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von Elsevier)

## 2.6 Schlaganfälle bei Kindern an implantierbaren Herzunterstützungssystemen:

### Eine Analyse des EUROMACS Registers

Martin Schweiger\*, Oliver Miera\*, Theo M.M.H. de By, Michael Hübler, Felix Berger, Mustafa Özbarand, Antonio Loforte, Burkhardt Seifert, Gaetano Gargiulo, Jan Gummert and Paul Mohacsi, für die EUROMACS Mitglieder

\* Geteilte Erstautorenschaft

*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 53 (2018) 416-421*

Bei Kindern am VAD sind Schlaganfälle die Hauptursache für Morbidität<sup>5,18,46</sup> und Letalität.<sup>18,45</sup> Für Erwachsene konnte die Häufigkeit von neurologischen Komplikationen mit der Weiterentwicklung der VAD von der ersten bis zur dritten Generation signifikant gesenkt werden.<sup>24,53,55,70</sup> Da die zur Kreislaufunterstützung erforderlichen absoluten Flussraten bei Kindern an CF - VAD wegen des niedrigeren Gewichtes in der Regel geringer sind als bei Erwachsenen sowie die Funktion des Gerinnungssystems altersabhängig ist, können Ergebnisse aus Studien an Erwachsenen nicht auf Kinder übertragen werden.<sup>71-73</sup> Mit zunehmenden Implantationszahlen von CF - VAD bei Kindern wurde es möglich die in kleinen Fallserien gemachten Erfahrungen zu überprüfen und Schlaganfallsraten in einer größeren pädiatrischen Kohorte zu berechnen.

Für diese Registerstudie des European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) wurde die Häufigkeit von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen bei Patienten unter 19 Jahren, die mit einem intrakorporalen CF - VAD unterstützt wurden, analysiert. Von 51 behandelten Patienten hatten 8% (n = 4) einen Schlaganfall, der bei drei Patienten zum Tode führte. Bei drei der Patienten ging dem Schlaganfall eine Pumpenthrombose voraus. Die beobachtete Schlaganfallsrate war 0,27 pro 1000 Behandlungstage. In einer Subgruppenanalyse ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Schlaganfallswahrscheinlichkeit bei Kindern mit einer Körperoberfläche unter 1,2 m<sup>2</sup> bzw. von 1,2 m<sup>2</sup> und größer (p = 0,26). Nach den Daten des EUROMACS - Registers ist die Schlaganfallsrate bei CF - VAD niedrig und nicht abhängig von der Körperoberfläche.

Verweis auf Originalarbeit 6 (Seiten 53-58 der Habilitationsschrift)

## **Cerebral strokes in children on intracorporeal ventricular assist devices: analysis of the EUROMACS Registry**

**Martin Schweigert†, Oliver Miera†, Theo M.M.H. de By, Michael Hübler, Felix Berger, Mustafa Özbarand, Antonio Loforte, Burkhardt Seifert, Gaetano Gargiulo, Jan Gummert and Paul Mohacsi, on behalf of the EUROMACS members**

† contributed equally

*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 53 (2018) 416-421

<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx342>

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von Oxford University Press)

## 2.7 Das Europäische Register für Patienten an Mechanischer Kreislaufunterstützung (EUROMACS): Erster EUROMACS Pädiatrie (Paedi - EUROMACS) Bericht

Theo M.M.H. de By, Martin Schweiger, Hina Waheed, Felix Berger, Michael Hübler, Mustafa Özbaran, Bohdan Maruszewski, Carlo Pace Napoleone, Antonio Loforte, Bart Meyns und Oliver Miera

*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 54 (2018) 800-808*

Im Europäischen Register für Patienten an Mechanischer Kreislaufunterstützung (EUROMACS) werden seit 2012 prospektiv Daten von Patienten jeden Alters an mechanischer Kreislaufunterstützung mit Langzeit - VAD und Kunstherzen gesammelt.<sup>74</sup> In dem Register werden neben demographischen Daten, VAD - Typ und Ergebnis der Therapie bei Explantation auch der prä- und postoperative Status (Dringlichkeit, Hämodynamik, Organfunktion usw.) sowie nach internationalem Konsensus definierte Komplikationen systematisch erfasst.<sup>75</sup>

Ziel der hier vorgestellten prospektiven, multizentrischen, europäischen Registerstudie war es, einen ersten Überblick über die Rolle des mechanischen Kreislaufersatzes bei Kindern in Europa zu geben. Aus 25 teilnehmenden Krankenhäusern in 14 Ländern wurden 210 Kinder in das Register eingeschlossen. 71,4% litten an einer Kardiomyopathie und 18,6% an einem angeborenen Herzfehler. Die mediane Unterstützungszeit am VAD betrug 11,6 Monate, 82,4% überlebten bis zur Transplantation, Organerholung, oder wurden bei Auswertung noch mit einem VAD behandelt. 17,6% verstarben an der Kreislaufunterstützung. In der competing risk Analyse betrug die Letalität 15% am Ende des ersten Unterstützungsjahres und 17% am Ende des zweiten Jahres. Häufigste Komplikationen waren Fehlfunktion des VAD bzw. Austausch einer Pumpkammer aufgrund von Pumpenthrombose (1,3 pro 1000 Behandlungstage). Weitere häufige Komplikationen waren Infektionen (früh, in den ersten drei Behandlungsmonaten 0,94/1000 d; spät, ab dem vierten Behandlungsmonat 0,37/1000 d), Blutungen (früh 0,94/1000 d; spät 0,04/1000 d) und neurologische Ereignisse (früh 0,51/1000 d; spät 0,06/1000 d). Mit zunehmendem Alter wuchs der relative Anteil der Kinder, die mit einem CF - VAD statt einem pulsatilem VAD unterstützt wurden (< 6 Jahre 6%, 6 - 10 Jahre 56%, über 10 Jahre 83%). Als wesentliche Ergebnisse dieser ersten Analyse pädiatrischer Daten aus dem EUROMACS - Register sind die niedrigen Transplantationsraten im ersten Jahr der mechanischen Kreislaufunterstützung und die zunehmende Akzeptanz von CF - VAD im Kindesalter, die eine langfristige ambulante Therapie erlauben, hervorzuheben.

Verweis auf Originalarbeit 7 (Seiten 60-70 der Habilitationsschrift)

**The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first EUROMACS Paediatric (Paedi - EUROMACS) report**

**Theo M.M.H. de By, Martin Schweiger, Hina Waheed, Felix Berger, Michael Hübler, Mustafa Özbaran, Bohdan Maruszewski, Carlo Pace Napoleone, Antonio Loforte, Bart Meyns and Oliver Miera on behalf of the clinicians who contributed data**

***European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 54 (2018) 800-808***

<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy298>

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von Oxford University Press)

## 3 Diskussion

### 3.1 Kreislaufunterstützung mit dem parakorporalen pulsatilen ventrikulären Assistenzsystem Berlin Heart EXCOR Pediatric

Mit zunehmender Erfahrung in der Therapie mit pädiatrischen VAD - Systemen sowie technischen und prozeduralen Modifikationen ging eine Senkung der Letalität einher.<sup>33,34,38-42,63,76</sup> In einer nordamerikanischen prospektiven Kohorte war jedoch nachzuweisen, dass das Risiko zu versterben bei Kindern unter 10 kg Körpergewicht und gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren angeborener Herzfehler oder erhöhtes Bilirubin, signifikant höher war, und dass Kinder am VAD unter 5 kg besonders häufig verstarben.<sup>45,64</sup> Die Autoren haben daher in Frage gestellt, ob bei kleinen Kindern mit Risikofaktoren alternative Behandlungsstrategien im Sinne von palliativer Therapie oder andere Unterstützungsformen bevorzugt werden sollten.<sup>64</sup> Da diese Schlussfolgerung auf den Ergebnissen einer Kohorte beruhten, die vor 2011 behandelt worden war und viele der teilnehmenden Zentren noch wenig Erfahrung mit Implantationen von VAD bei Kindern hatten,<sup>45</sup> sollten diese Befunde an einer aktuellen Kohorte überprüft werden. Die Hypothese war, dass sich die Ergebnisse mit weiteren technischen Neuerungen, wie der Einführung der 15 ml Pumpkammer<sup>77</sup> und zunehmender Zentrums Erfahrung weiter verbessert haben. So betrug bei Kindern unter 10 kg mit dilatativer Kardiomyopathie, die an einem erfahrenen VAD - Zentrum behandelt worden waren, die Letalität nur 9%.<sup>78</sup> Die in der nordamerikanischen postapproval Studie von 2011 bis 2015 beobachtete geringere Letalität der VAD Therapie bei einer weniger selektionierten Kohorte von 36% auf 22% lässt ebenfalls einen positiven Einfluss zunehmender Zentrums Erfahrung vermuten.<sup>47</sup>

Die Befunde der hier vorgestellten Studie an der größten weltweit publizierte Kohorte von 1832 Kindern konnten die Hypothese bestätigen: In beiden niedrigen Gewichtsgruppen unter 5 kg und zwischen 5 bis 10 kg sank die Letalität signifikant bei Implantation nach 2013.<sup>79</sup> Aufgrund der Struktur des ausgewerteten Registers konnte die Analyse der Ursachen für die Verbesserung der Ergebnisse jedoch nur hypothetisch bleiben. Zum präoperativen Zustand der Kinder, Differenzierung des Herzfehlers und Komplikationen lagen nur wenige Daten vor. Ein wichtiges Ergebnis der Studie war darüber hinaus, dass die Anwendung von ECMO bei Kindern unter 5 kg und die Notwendigkeit für biventrikuläre Kreislaufunterstützung bei Kindern unter 10 kg im aktuellen Implantationszeitraum seit 2013 signifikant abnahm. Dies kann darauf hinweisen, dass Implantationen früher im Krankheitsverlauf erfolgt sind. Eine VAD - Implantation vor Auftreten von

sekundären Organschädigungen, der Notwendigkeit für ECMO oder biventrikuläre Unterstützung ist von mehreren Autoren als entscheidend für die Prognose beschrieben worden.<sup>34,43,45,64,80</sup>

Die große Patientenkohorte der vorgestellten Studie ermöglichte neben der Auswertung der Veränderungen über die Zeit auch die Berechnung von Risikofaktoren für das Versterben in einer multivariablen Analyse. Die Quantifizierung des Risikos ist von Bedeutung in der Indikationsstellung zur VAD - Implantation und zur Beratung der Eltern.<sup>64</sup> Die in dieser Studie nachgewiesene Senkung der Letalität von 49% auf 35% bei Kindern unter 5 kg Körpergewicht unterstreicht, dass die VAD - Therapie auch bei kleinen Kindern erfolgreich angewendet werden kann. Die Entscheidung zur Implantation eines Langzeit - VAD sollte daher nicht vom Körpergewicht allein abhängig gemacht werden, sondern unter Einbeziehung aller Risikofaktoren individuell abgewogen werden.

## **3.2 Möglichkeiten und Grenzen der langfristigen Kreislaufunterstützung mit kontinuierlichen Flusspumpen in der Pädiatrie**

### **3.2.1 Erste Erfahrungen mit CF - VAD zur Herzunterstützung bei Kindern**

Bis 2010 waren drei Fallserien publiziert worden, in denen die Anwendung von verschiedenen CF - VAD bei Jugendlichen über 40 kg beschrieben wurden. Verwendet wurden Systeme vom Typ deBakey (n = 9),<sup>56</sup> VentrAssist (n = 3)<sup>81</sup> und HeartMate II (n = 4).<sup>82</sup> Für zwei der untersuchten CF - VAD, dem DeBakey und dem VentrAssist kam jedoch eine Routineanwendung wegen hoher Letalität (44% bzw. 33%) und häufiger infektiologischer und neurologischer Komplikationen<sup>81</sup> - auch bei Erwachsenen<sup>83</sup> - nicht in Frage. In der dritten Fallserie beschrieben Owens und Mitarbeiter die Ergebnisse mit dem HeartMate II VAD bei vier Jugendlichen, die alle eine Körperoberfläche von mindestens 1,5 m<sup>2</sup> hatten.<sup>82</sup> Begrenzend in der Anwendung für Kinder war beim HeartMate II vor allem die Größe des Systems. So kam es beim kleinsten Patienten (53 kg, 1,5 m<sup>2</sup>) zu einer Erosion der internen Brustwand durch die Einlasskanüle des VAD.

Somit war die Anwendung von implantierbaren CF - VAD im Kindesalter im Wesentlichen auf große Jugendliche mit einer Körperoberfläche über 1,5 m<sup>2</sup> begrenzt.<sup>82,84</sup> Die Hoffnung durch Anwendung von CF - VAD die für Erwachsene in Studien belegte Verbesserung der Überlebensraten und Lebensqualität sowie eine Verminderung von Komplikationen auch für Kinder unter 1,5 m<sup>2</sup> Körperoberfläche zu erreichen, konnte mit diesen CF - VAD nicht erfüllt werden.

Mit der vorgestellten Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass die Überbrückung von Kindern bis zur Herztransplantation mit dem CF - VAD vom Typ HeartWare bis zu einer Körperoberfläche

von 0,7 m<sup>2</sup> möglich ist.<sup>69</sup> Die medianen Flussraten des VAD lagen bei einer Umdrehungszahl von 2400 bis 2800/min bei 2,1 - 5,8 l/min und somit zum Teil im unteren des vom Hersteller spezifizierten zulässigen Bereich.<sup>85</sup> Außerdem konnte gezeigt werden, dass das VAD auch für die Unterstützung von Kindern mit komplexen angeborenen Herzfehlern anwendbar sein kann. Durch Modifikation der Implantationstechnik (Insertion der Einflusskanüle an der diaphragmalen Oberfläche des rechten Ventrikels) war es technisch möglich, ein Kind mit univentrikulärem Herzen zu unterstützen.

Die Ergebnisse dieser ersten Anwendungsbeobachtung waren in Bezug auf Letalität (0%) und Komplikationsraten vielversprechend und rechtfertigten daher die weitere Anwendung dieses VAD im Kindesalter. Aufgrund der kleinen Kohorte konnten allerdings noch keine belastbaren Zahlen zum Auftreten von Komplikationen, insbesondere bei besonders kleinen Kindern, erhoben werden. Diese Erkenntnisse mussten im Rahmen von retrospektiven multizentrischen Kohortenstudien<sup>86,87</sup> und prospektiven Registern<sup>18,65,88,89</sup> gewonnen werden.

Durch die Anwendung des VAD vom Typ HeartWare konnte der Anwendungsbereich von CF - VAD im Kindesalter auf die Gruppe mit einer Körperoberfläche von 0,7 - 1,5 m<sup>2</sup> erweitert werden, entsprechend einem Körpergewicht von 20 - 50 kg oder einem Alter von etwa 6 bis 13 Jahren. Für diese Kinder waren bis zur Publikation präferenziell parakorporale VAD implantiert worden.<sup>34,38</sup> Tatsächlich ließ sich in den Folgejahren aus den Daten der amerikanischen VAD - Register INTERMACS und PEDIMACS nachvollziehen, dass sich der Anteil parakorporaler VAD in der Altersgruppe von 6 - 10 Jahren mehr als halbierte: Bis zum Jahr 2013 waren noch 40% aller implantierten VAD in dieser Altersgruppe parakorporale pulsatile VAD<sup>90</sup> während ihr Anteil 2019 auf 18% sank.<sup>18</sup>

### **3.2.2 Anwendbarkeit CF - VAD bei Kindern mit einer Körperoberfläche unter 1 m<sup>2</sup>**

Während die Ergebnisse der Therapie mit CF - VAD bei größeren Kindern und Jugendlichen mit einer Körperoberfläche über 1,2 - 1,5 m<sup>2</sup> in Bezug auf Überleben und Komplikationen ausreichend gut dokumentiert waren<sup>84,91</sup> konnten in dieser Studie erstmalig Besonderheiten in der Anwendung bei kleinen Kindern mit einer Körperoberfläche von 0,6 - 0,9 m<sup>2</sup> ausgewertet werden.<sup>86</sup> Die Ergebnisse konnten wegen des Studiendesigns als retrospektive Kohortenstudie mit einer geringen Fallzahl von 13 Kindern nur deskriptiv ausgewertet werden und waren nicht geeignet für die exakte Berechnung von Komplikations- und Überlebensraten. Das Konzept der Studie war, wegen des beobachtbaren Trends zu Implantationen des CF - VAD vom Typ HeartWare in immer kleinere Patienten, die Erfahrungen zusammenzufassen und mögliche Grenzen der Therapie frühzeitig zu identifizieren.

Die in der Kohorte beobachtete Letalität war niedrig (7,7%). Sie ist vergleichbar mit der Letalität von größeren Kindern und jungen Erwachsenen am CF - VAD<sup>84</sup> oder mit der von selektionierten Patientenkohorten an pulsatilen parakorporalen VAD.<sup>5,45</sup> Die höhere Letalität bei parakorporalen pulsatilen VAD in nicht selektionierten Patientengruppen von etwa 20 - 30%<sup>45,47,79</sup> lässt sich mit der Tatsache erklären, dass bei diesen Patienten häufiger Risikofaktoren wie niedriges Alter bzw. Gewicht, präoperative ECMO - Therapie oder die Notwendigkeit für biventrikuläre Unterstützung vorhanden waren. Darüber hinaus ist von einem Selektionsbias zu Gunsten des CF - VAD auszugehen, da anzunehmen ist, dass initial nur Kinder mit einem besonders niedrigen Risikoprofil als Kandidaten für eine Implantation des HeartWare - VAD ausgewählt wurden.

Bei der in der Publikation beschriebenen Kohorte schien auffallend häufiger die Komplikation einer Pumpenthrombose aufzutreten (1,92/1000 Behandlungstage),<sup>86</sup> als das in Studien an jugendlichen Patienten mit einer Körperoberfläche über 1,5 m<sup>2</sup> nachzuweisen war.<sup>84</sup> Cabrera und Mitarbeiter gaben die Rate von Pumpenthrombosen des HeartMate II bei Jugendlichen unter 19 Jahren mit einer Körperoberfläche von über 1,46 m<sup>2</sup> mit 0,11/1000 Behandlungstage und mit 0,08/1000 Behandlungstage für junge Erwachsene bis 39 Jahre an. In einer kürzlich publizierten Studie aus dem PEDIMACS - Register wurde die Rate früher und später Pumpenthrombosen bei 192 Kindern mit 1,0/1000 bzw. 0,8/1000 Behandlungstage beziffert. In der in dieser Studie beschriebenen Subgruppe von 12 Kindern unter 20 kg lag die Rate früher Pumpenthrombosen mit 1,2/1000 Behandlungstage im vergleichbaren Bereich.<sup>92</sup> Bei älteren Erwachsenen sind für das HeartMate II Pumpenthromboseraten von 0,05 bis 0,33/1000 d publiziert worden. Letztlich müssen für Kinder und Jugendliche die Ergebnisse von größeren Kohortenstudien abgewartet werden, um das altersspezifische Risiko von Pumpenthrombosen genauer quantifizieren zu können.

Die Entwicklung von Pumpenthrombosen von Kindern am HeartWare VAD muss als multifaktorielles Geschehen betrachtet werden. Neben der antithrombotischen Therapie sind insbesondere prä-existierende Thromben im linken Herzen,<sup>93</sup> wie sie auch bei einem Patienten der vorgestellten Studie nachweisbar waren, myokardiale Erholung,<sup>94-96</sup> anatomische Restriktionen bei kleinen Kindern mit konsekutiven Ansaughänomenen des VAD und auch technische Grenzen des VAD zu beachten. Der von Zentrifugalpumpen generierte Fluss ist abhängig vom Druckunterschied zwischen Einlass- und Auslasskanüle. Die Pumpenkennlinien (HQ - Kurven) des HVAD verlaufen im Bereich von 0 bis 2 l/min flach, was die Pumpe in diesem Bereich besonders nachlastabhängig macht.<sup>97</sup> In der Konsequenz heißt dies für Patienten, die im unteren Flussbereich des HeartWare VAD von 2 l/min unterstützt werden, dass geringe Steigerungen des Druckgradienten über die Pumpe, wie sie bei leichten Blutdruckanstiegen oder im Rahmen von myokardialer Kontraktilität vorkommen, zu einem Abfall des Flusses bis zur Stase oder retrogradem Fluss führen können.<sup>98</sup>

Solche Phasen niedrigen Flusses könnten eine erhöhte Inzidenz von Pumpenthrombosen begünstigen. Diese Befunde sind relevant, da Pumpenthrombosen zu neurologischen Komplikationen führen können.<sup>88</sup> Die Rate an Schlaganfällen war in der kleinen, hier vorgestellten Kohorte mit 0,96/1000 d<sup>86</sup> vergleichbar mit denen aus Publikationen jüngeren Datums.<sup>91</sup>

Schließlich konnte mit der Studie belegt werden, dass Implantationen von CF - VAD vom Typ HeartWare bei Kindern mit einer Körperoberfläche von 0,6 - 0,9 m<sup>2</sup> chirurgisch möglich sind. Die Pumpe wird in der Regel in den linksventrikulären Apex implantiert, die Einflussskanüle ist nach Implantation auf den linksventrikulären Einstrom/Mitralklappe ausgerichtet.<sup>99</sup> Ein in der Diastole im apikalen Vierkammerblick gemessener Abstand von 3,5 cm zwischen linksventrikulärem Apex und Spitze der Mitralklappe war ausreichend, um eine Einflussostruktion der Pumpe zu vermeiden. Bei grenzwertig kleinen anatomischen Verhältnissen sind außerdem verschiedene Modifikationen der Implantationstechnik wie die Verwendung von Silikonringen als Abstandhalter<sup>100</sup> oder die Implantation in einer infra - diaphragmalen Position<sup>101</sup> beschrieben worden.

### 3.2.3 Ambulante Behandlung von Kindern an CF - VAD

Auch für Kinder wird angenommen, dass sich die Lebensqualität mit Entlassung aus der stationären Behandlung nach VAD Implantation verbessere, wie dies für Erwachsene in Studien belegt ist.<sup>102</sup> Im Idealfall lassen sich mit der Entlassung beispielsweise Vorteile in Bezug auf die Rehabilitation, die Selbständigkeit im täglichen Leben oder der Teilnahme am Schulunterricht realisieren. Während über 94% der erwachsenen Patienten nach VAD - Implantation nach Hause entlassen werden<sup>55</sup> lag der Anteil bei Kindern in der vorgestellten Studie mit 60% deutlich niedriger.<sup>52</sup> Auch in neueren Publikationen betrug der Anteil der entlassenen Kinder nur zwischen 47 - 59%.<sup>18,87,103</sup> Die niedrigere Rate bei Kindern könnte neben dem Alter<sup>87</sup> unter anderem damit zusammenhängen, dass die komplexen Strukturen, die eine Entlassung erlauben, bisher noch nicht überall etabliert worden sind. Mit Hilfe standardisierter Prozesse<sup>104,105</sup> kann versucht werden, den Anteil der Entlassungen zu erhöhen. Neben dem Training der Kinder und Familien im Umgang mit dem VAD, der anti-thrombotischen Therapie und Verbandswechseln sind auch niedergelassene Ärzte, die lokalen Rettungseinrichtungen (Feuerwehr) oder die Schule in den Entlassungsprozess mit einzubeziehen.<sup>106,107</sup> Daneben müssen auch in der entlassenden Klinik entsprechende Strukturen, wie VAD - Ambulanz und Telefon Hotline aufgebaut werden.<sup>108,109</sup> Mit dem Aufbau solcher Strukturen und der zunehmenden Erfahrung in der ambulanten Therapie von Kindern an CF - VAD lassen sich Entlassungsraten über 70% realisieren.<sup>88</sup>

In der vorgestellten Studie konnte zudem nachgewiesen werden, dass eine Entlassung in die ambulante Behandlung nicht zu einer Zunahme der Letalität oder Morbidität führte.<sup>88</sup> In kleinen Kohortenstudien waren stationäre Wiederaufnahmen mit einer Frequenz von 0,25/Monat notwendig.<sup>52,103</sup> Besonders häufige Anlässe waren Infektionen des Steuerungskabels, Pumpenthrombose und Blutungsereignisse.<sup>110</sup> Die Rate an Komplikationen scheint im Vergleich zu stationär behandelten Kindern nicht erhöht zu sein.<sup>103</sup> Die ambulante Betreuung ist darüber hinaus ökonomisch günstiger.<sup>111,112</sup> Für Erwachsene wird in Nordamerika eine Kosteneinsparung von etwa 90% gegenüber der stationären Therapie kalkuliert.<sup>111</sup>

### 3.2.4 Überlebensraten von Kindern an CF - VAD: Weltweite Datenanalyse

Diese Studie stellte die erste und größte weltweite Datenerhebung über die Anwendung des CF - VAD vom Typ HeartWare bei Kindern dar und führte Erfahrungen aus Nordamerika und Europa zusammen.<sup>87</sup> Der größte Teil der Kohorte hatte eine Körperoberfläche über 1 m<sup>2</sup> (76%) und als Diagnose eine dilatative Kardiomyopathie (64%), zusätzlich konnten die Ergebnisse von 50 Kindern (24% der Gesamtkohorte) mit einer Körperoberfläche unter 1 m<sup>2</sup> ausgewertet werden. Die Letalität beider Kohorten nach einem Jahr war sich statistisch nicht signifikant unterschiedlich (9,4% versus 14,8%, p = 0,25). Bei größerer Fallzahl könnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar werden. Die Letalität der Therapie bei Unterstützung mit parakorporal pulsatilen VAD (Berlin Heart EXCOR) liegt bei etwa 25%.<sup>18,45,47,79</sup> Diese kann durch das wesentlich höhere Risikoprofil in diesen Patientenkohorten mit begründet sein. Die Häufigkeit von biventrikulärer Unterstützung lag beispielsweise bei 24 - 37% und von angeborenen Herzfehlern bei 21 - 29%.<sup>18,45,79</sup> während in dieser CF - VAD Studie weniger als 2% eine permanente biventrikuläre Unterstützung und nur 11% einen angeborenen Herzfehler hatten. Darüber hinaus waren die Kinder aus den EXCOR - Studien jünger als die Kinder dieser Studie (1,6 bis 3,3 Jahre versus 13 Jahre).<sup>18,45</sup> In hoch selektionierten Patientengruppen ähnlichen Alters ist eine Letalität von 8% bei der Anwendung parakorporaler pulsatiler VAD beschrieben.<sup>5</sup>

Eine temporäre rechtsventrikuläre Unterstützung war nach LVAD Implantation bei 12% der Patienten erforderlich und der größte identifizierbare Risikofaktor für Versterben. Die Bedeutung der rechtsventrikulären Funktionseinschränkung als Risikofaktor ist aus Studien an Erwachsenen gut belegt<sup>113</sup> und es ist versucht worden Prädiktoren für das rechtsventrikuläre Versagen bei Erwachsenen<sup>114,115</sup> und Kindern<sup>116</sup> zu definieren. In der hier vorgestellten Studie war eine Analyse echokardiographischer und hämodynamischer Parameter nicht möglich, da diese Daten retrospektiv nicht erhoben werden konnten. Insofern muss offen bleiben, ob spezifische auf den

VAD - Typ bezogene Faktoren für die Notwendigkeit der passageren mechanischen rechtsventrikulären Unterstützung eine Rolle spielen.

### 3.2.5 Schlaganfälle bei Kindern an CF - VAD: Europäische Registerdaten

Ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle gehören zu den häufigsten zu Morbidität und Letalität führenden Komplikation der VAD - Therapie bei Kindern.<sup>18,45,47</sup> In der vorgestellten Studie wurde die Relevanz dieser Komplikation in dem sich rasch entwickelnden Feld der Kreislaufunterstützung mit CF - VAD bei Kindern in einer europäischen Kohorte untersucht.<sup>88</sup> Aus den Ergebnissen der zuvor publizierten kleinen pädiatrischen Fallserien zum HeartWare VAD<sup>69,86,117</sup> und Registerdaten zum HeartMate II,<sup>84</sup> konnte angenommen werden, dass die Schlaganfallsraten zumindest unter denjenigen von kleineren Kindern<sup>45</sup> an parakorporalen pulsatilen VAD liegen. Da außerdem unklar war, ob bei kleineren Kindern unter 1 m<sup>2</sup> Körperoberfläche ein erhöhtes Schlaganfallsrisiko besteht, wurde diese Gruppe in der Studie gesondert ausgewertet. Die in dieser Studie erhobene Schlaganfallsrate von 0,27/1000 d ist niedriger, als diejenige von in der Folgezeit publizierten Registerstudien (Ereignisse in den ersten drei Behandlungsmonaten 1,0 - 1,4/1000 Behandlungstage bzw. 0,27 - 0,6/1000 Behandlungstage für späte Ereignisse).<sup>18,91,92</sup> Die Patientenkohorten waren im Risikoprofil (Alter, Größe, Häufigkeit angeborener Herzfehler, Notwendigkeit für ECMO - Therapie u.ä.) vergleichbar. Mögliche Erklärungen für die niedrige Schlaganfallsrate sind Unterschiede in der antithrombotischen Therapie oder unvollständige Erfassung von Komplikationen im Register. Um eine hohe Datenqualität zu gewährleisten werden die Daten des EUROMACS - Registers regelmäßig auf Konsistenz geprüft und zufällige Audits vor Ort durchgeführt.<sup>88</sup> Unvollständige Dokumentation in den Quelldaten können allerdings nicht in den Audits festgestellt werden.

Der Befund, dass sich die Letalität und die Schlaganfallshäufigkeit in der Subgruppe der kleinen Kinder nicht signifikant von der Gruppe der größeren Kinder unterscheiden muss mit Zurückhaltung interpretiert werden. Die kleine Fallzahl erlaubt keine robuste Analyse der Komplikationsraten. VanderPluym und Mitarbeiter haben kürzlich aus einer Subgruppe des PEDIMACS - Registers die Ergebnisse bei Kindern, die mit einem CF - VAD vom Typ HeartWare unterstützt wurden, publiziert.<sup>92</sup> In dieser Studie konnten signifikant erhöhte Schlaganfallsraten bei Kindern (von 1,2/1000 d früh bzw. 0,6/1000 d spät) im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen (von 1,1/1000 d bzw. 0,13/1000 d) nachgewiesen werden. Die Beobachtungen, dass bei Kindern mit 64% ischämische Infarkte überwogen und bei jüngeren Erwachsenen bis 30 Jahren mit 56% hämorrhagische, können als Hinweise darauf gewertet werden, dass die antithrombotische

Therapie für jüngere Patienten nicht ausreichend intensiv war. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Tatsache, dass in einer Subkohorte von 12 Kindern unter 20 kg Körpergewicht die Schlaganfallsrate mit 3,7/1000 d in den ersten drei Monaten und 2,4/1000 d danach nochmals höher war.<sup>92</sup> Wegen der kleinen Fallzahl war eine statistische Auswertung für die Gruppe unter 1 m<sup>2</sup> nicht möglich. Altersspezifische Protokolle zur antithrombotischen Therapie bei CF - VAD sind bisher nicht etabliert, und in der Regel werden die Empfehlungen für Erwachsene übernommen oder leicht modifiziert. Aus den Erfahrungen mit parakorporalen pulsatilen VAD ist ebenfalls bekannt, dass ischämische bzw. thromboembolische zerebrale Komplikationen bei Kindern unter VAD Therapie deutlich häufiger auftreten als zerebrale Blutungen.<sup>46</sup> Dies hat international zu einer Intensivierung der antithrombotischen Therapie bei Kindern am Berlin Heart EXCOR geführt.<sup>118-120</sup> Zur Senkung der Komplikationsraten müssen zukünftig altersadaptierte Protokolle zur antithrombotischen Therapie von Kindern am CF - VAD etabliert und prospektiv evaluiert werden. Letztlich ist zurzeit ungeklärt, ob die Anwendung von CF - VAD bei kleinen Kindern mit einer Körperoberfläche unter 1 m<sup>2</sup> im Vergleich zu größeren Patienten mit einer erhöhten Rate von Schlaganfällen einhergeht und welchen Stellenwert technische Ursachen und patientenbezogene bzw. prozedurale Faktoren wie Alter und Antikoagulationsprotokoll haben. Da ein Schlaganfall die häufigste Ursache für das Versterben am VAD ist,<sup>88</sup> kommt der Prävention dieser Komplikation nicht nur zur Vermeidung von Morbidität sondern auch in der Senkung der Letalität eine wesentliche Bedeutung zu.

### **3.2.6 VAD Therapie bei Kindern: Erster Bericht aus dem EUROMACS Register**

Internationale Register sind wegen der im Kindesalter niedrigen jährlichen Implantationszahlen pro Zentrum eine der besten Möglichkeiten Therapieergebnisse wissenschaftlich auszuwerten. Der wesentliche Unterschied der europäischen Kohorte im Vergleich zur nordamerikanischen ist die längere Wartezeit auf die Herztransplantation und die damit verbundenen langen Unterstützungszeiten.<sup>89</sup> Nach den Daten aus dem nordamerikanischen PEDIMACS - Register<sup>18,65,68</sup> waren nach 6 Monaten bereits 52% der Kinder transplantiert während in Europa zu diesem Zeitpunkt erst 33% und mit 12 Monaten 38% ein Organ erhalten hatten. 15% der Kinder werden in Europa länger als zwei Jahre mit einem VAD unterstützt. Ein wichtiger Befund ist, dass die kumulative Letalität im zweiten Behandlungsjahr um nur 2% - Punkte auf 17% ansteigt. Dies belegt, dass Langzeitunterstützung über mehrere Jahre im Kindesalter eine Option mit akzeptablen Überlebensraten sein kann, solange keine alternativen Behandlungsverfahren zur Verfügung stehen. Die Perspektive der Langzeitunterstützung rückt Fragen der Morbidität und Lebensqualität in den Fokus. Etwa 60% der pädiatrischen Patienten, die mit einem VAD unterstützt werden sind 6 Jahre oder älter, davon

werden etwa 85% mit einem linksventrikulären VAD unterstützt.<sup>65,89</sup> Somit sind derzeit etwa 50 - 60% aller Patienten in der Pädiatrie Kandidaten für implantierbare linksventrikuläre CF - VAD. Nach den Daten des EUROMACS - Registers sind im Implantationszeitraum von 2011 - 2017 bereits 40% permanente CF - VAD implantiert worden. Es ist zu erwarten, dass ihr Anteil in der nächsten Zeit weiter steigen wird. Der relative Anteil permanenter CF - VAD von 74% bei Schulkindern ab 6 Jahren, was in etwa einer Körperoberfläche von 1 m<sup>2</sup> und mehr entspricht, beweist dass sich die Therapie mit CF - VAD in dieser Altersgruppe als Standard durchgesetzt hat,<sup>18</sup> solange eine biventrikuläre Unterstützung nicht notwendig ist.

## 4 Zusammenfassung

Die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz mit mechanischen Unterstützungssystemen im Erwachsenenalter hat sich in den vergangenen 20 Jahren durch technische Innovationen, chirurgische und prozedurale Weiterentwicklungen und Standardisierung wesentlich verbessert.

In der vorgelegten Studie über die Anwendung von VAD der ersten Generation bei Kindern konnte nachgewiesen werden, dass sich die Überlebensraten der Therapie mit parakorporalen pulsatilen VAD bei kleinen Kindern unter 10 kg in den letzten 5 Jahren signifikant verbessert haben. Neben der Einführung der 15 ml Pumpe scheinen insbesondere prozedurale Faktoren wie frühzeitige Implantation vor Auftreten von sekundären Organschäden und kritische Indikation zu einer Verbesserung der Überlebensraten beigetragen zu haben. Darüber hinaus belegen die Daten, dass Kinder mit einem geringen Körpergewicht unter 5 kg zwar weiterhin ein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko haben, das niedriges Körpergewicht als alleiniges Kriterium zur Entscheidung gegen eine Implantation jedoch nicht ausreichend ist, sondern eine individuelle Abwägung unter Einbeziehung von Risikofaktoren empfohlen werden kann.

Eine zentrale Rolle in der Verbesserung der Ergebnisse der VAD - Therapie von Erwachsenen nimmt die Anwendung implantierbarer CF - VAD ein. Für sie ist in randomisierten Studien eine Verbesserung der Überlebensraten und Senkung der Komplikationsraten nachweisbar. Bis heute sind jedoch keine speziell für den pädiatrischen Bereich entwickelte CF - VAD zugelassen. In der Folge sind zunehmend die für Erwachsene geprüften CF - VAD bei Jugendlichen und auch Kindern implantiert worden. Schwerpunkt der vorliegenden Habilitationsschrift ist die Analyse der Möglichkeiten und Limitationen der Therapie mit diesen CF - VAD in der Pädiatrie.

In den Publikationen zur Anwendung der CF - VAD im Kindes- und Jugendalter konnten die weltweit ersten Patienten bis zu einer minimalen Körperoberfläche von  $0,6 \text{ m}^2$  beschrieben werden, die erfolgreich mit einem miniaturisierten, für Erwachsene entwickelten CF - VAD der dritten Generation behandelt wurden. Zuvor war die Therapie mit CF - VAD auf Jugendliche limitiert. Mit der Erweiterung des Anwendungsbereichs auf Kinder ab etwa 6 Jahre realisiert sich nun zunehmend die Entlassung dieser Kinder aus der stationären Behandlung nach Hause inklusive der Möglichkeit eine Schule zu besuchen. Die Arbeiten zeigen aber auch kritisch auf, dass anatomische und physiologische Unterschiede zu Erwachsenen und insbesondere auch technische Grenzen der CF - VAD bestehen. Wichtige Aspekte sind hierbei Hinweise auf das erhöhte Auftreten von Pumpenthrombosen bei Kindern unter  $1 \text{ m}^2$  Körperoberfläche, Notwendigkeit für zusätzliche passagere rechtsventrikuläre Unterstützung und eine höhere Rate an Schlaganfällen im Vergleich zu

jugendlichen Patienten. Als Ursachen sind neben der bauartbedingten Charakteristik mit flachen Pumpenkennlinien im niedrigen Flussbereich von 2 Litern/min auch das Fehlen von altersadaptierten Protokollen zur antithrombotischen Therapie zu diskutieren. Eine weitere Limitation ist die potenzielle Notwendigkeit zur langfristigen biventrikulären VAD - Therapie von Kindern. Diese wird bei etwa 25% der Patienten erforderlich und ist für kleine Kinder derzeit nicht ausreichend sicher mit CF - VAD realisierbar.

Weltweite Anwendungsbeobachtungen und Auswertungen aus prospektiven Registern (EUROMACS, PEDIMACS) zeigen, dass sich die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz mit CF - VAD ab dem Schulalter in den letzten Jahren durchgesetzt hat. Die Letalität ist unter  $1 \text{ m}^2$  Körperoberfläche - bei selektionierten Patienten, die diese Therapie erhalten - nicht erhöht. Um die genannten Limitationen zu überwinden ist die Entwicklung von spezifischen für Säuglinge und Kinder geeigneten CF - VAD erforderlich.

## Literaturangaben

1. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1535-1552.
2. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, et al. Prevalence, Morbidity, and Mortality of Heart Failure–Related Hospitalizations in Children in the United States: A Population-Based Study. *J Card Fail*. 2012;18(6):459-470.
3. Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clin Cardiol*. 2008;31(8):388-391.
4. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(9):888-909.
5. Fraser CD, Jaquiss RDB, Rosenthal DN, et al. Prospective Trial of a Pediatric Ventricular Assist Device. *N Engl J Med*. 2012;367(6):532-541.
6. Gupta P, Robertson MJ, Rettiganti M, et al. Impact of Timing of ECMO Initiation on Outcomes After Pediatric Heart Surgery: A Multi-Institutional Analysis. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(5):971-978.
7. Mascio CE, Austin EH, Jacobs JP, et al. Perioperative mechanical circulatory support in children: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(2):658-665.
8. Lasa JJ, Rogers RS, Localio R, et al. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (E-CPR) during pediatric In-Hospital Cardiopulmonary Arrest is associated with improved survival to discharge. *Circulation*. 2016;133(2):165-176.
9. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):535-541.
10. Sznycer-Taub NR, Lowery R, Yu S, Owens ST, Hirsch-Romano JC, Owens GE. Hyperoxia is associated with poor outcomes in pediatric cardiac patients supported on venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(4):350-358.
11. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, et al. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017;63(4):456-463.
12. Werho DK, Pasquali SK, Yu S, et al. Epidemiology of stroke in pediatric cardiac surgical patients supported with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(5):1751-1757.
13. Dipchand AI, Kirk R, Naftel DC, et al. Ventricular Assist Device Support as a Bridge to Transplantation in Pediatric Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):402-415.
14. Yarlagadda VV, Maeda K, Zhang Y, et al. Temporary Circulatory Support in U.S. Children Awaiting Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(18):2250-2260.
15. Thuys CA, Mullaly RJ, Horton SB, et al. Centrifugal ventricular assist in children under 6 kg. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13(2):130-134.
16. del Nido PJ, Duncan BW, Mayer JE, Jr., Wessel DL, LaPierre RA, Jonas RA. Left ventricular assist device improves survival in children with left ventricular dysfunction after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(1):169-172.
17. Lorts A, Eghtesady P, Mehegan M, et al. Outcomes of children supported with devices labeled as “temporary” or short term: A report from the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(1):54-60.
18. Morales DLS, Rossano JW, VanderPluym C, et al. Third Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) Report: Preimplant Characteristics and Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(4):993-1004.

19. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol.* 1971;27(1):3-11.
20. Lahpor JR. State of the art: implantable ventricular assist devices. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(5):554-559.
21. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, et al. Novacor left ventricular assist system versus Heartmate vented electric left ventricular assist system as a long-term mechanical circulatory support device in bridging patients: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(3):581-587.
22. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(6):1186-1195.
23. Slaughter MS, Tsui SS, El-Banayosy A, et al. Results of a multicenter clinical trial with the Thoratec Implantable Ventricular Assist Device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(6):1573-1580.e1572.
24. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-1443.
25. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era. *Circulation.* 2007;116(5):497-505.
26. Reinhartz O, Stiller B, Eilers R, Farrar DJ. Current clinical status of pulsatile pediatric circulatory support. *ASAIO J.* 2002;48(5):455-459.
27. Konertz W, Hotz H, Schneider M, Redlin M, Reul H. Clinical experience with the MEDOS HIA-VAD system in infants and children: a preliminary report. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(4):1138-1144.
28. Kaczmarek I, Sachweh J, Groetzner J, et al. Mechanical circulatory support in pediatric patients with the MEDOS Assist Device. *ASAIO J.* 2005;51(5):498-500.
29. Schmid C, Debus V, Gogarten W, et al. Pediatric assist with the Medos and Excor systems in small children. *ASAIO J.* 2006;52(5):505-508.
30. Arabia F, Tsau P, Smith R, et al. Pediatric bridge to heart transplantation: Application of the Berlin Heart, Medos and Thoratec Ventricular Assist Devices. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(1):16-21.
31. Gilmore H, Millar KJ, Weintraub RG, et al. Australian Experience with VAD as a bridge to paediatric cardiac transplantation. *Heart, Lung Circ.* 2010;19(1):26-30.
32. Warnecke H, Berdjis F, Hennig E, et al. Mechanical left ventricular support as a bridge to cardiac transplantation in childhood. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5(6):330-333.
33. Hetzer R, Potapov EV, Stiller B, et al. Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):917-925.
34. Hetzer R, Potapov EV, Alexi-Meskishvili V, et al. Single-center experience with treatment of cardiogenic shock in children by pediatric ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):616-623.e611.
35. Reinhartz O, Copeland JG, Farrar DJ. Thoratec Ventricular assist devices in children with less than 1.3 m<sup>2</sup> of body surface area. *ASAIO J.* 2003;49(6):727-730.
36. Reinhartz O, Hill JD, Al-Khalidi A, Pelletier MP, Robbins RC, Farrar DJ. Thoratec Ventricular Assist Devices in pediatric patients: Update on clinical results. *ASAIO J.* 2005;51(5):501-503.
37. Reinhartz O, Keith FM, El-Banayosy A, et al. Multicenter experience with the Thoratec Ventricular Assist Device in children and adolescents. *J Heart Lung Transplant.* Apr 2001;20(4):439-448.
38. Blume ED, Naftel DC, Bastardi HJ, Duncan BW, Kirklin JK, Webber SA. Outcomes of children bridged to heart transplantation with ventricular assist devices. *Circulation.* 2006;113(19):2313-2319.

39. Malaisrie SC, Pelletier MP, Yun JJ, et al. Pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children: Initial Stanford experience. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(2):173-177.
40. Gandhi SK, Huddleston CB, Balzer DT, Epstein DJ, Boschert TA, Canter CE. Biventricular assist devices as a bridge to heart transplantation in small children. *Circulation*. 2008;118(14\_suppl\_1):S89-S93.
41. Rockett SR, Bryant JC, Morrow WR, et al. Preliminary single center North American experience with the Berlin Heart Pediatric EXCOR Device. *ASAIO J*. 2008;54(5):479-482.
42. Humpl T, Furness S, Gruenwald C, Hyslop C, Van Arsdell G. The Berlin Heart EXCOR Pediatrics-The SickKids experience 2004-2008. *Artif Organs*. 2010;34(12):1082-1086.
43. Amodeo A, Brancaccio G, Michielon G, et al. Pneumatic pulsatile ventricular assist device as a bridge to heart transplantation in pediatric patients. *Artif Organs*. 2010;34(11):1017-1022.
44. Almond CS, Buchholz H, Massicotte P, et al. Berlin Heart EXCOR Pediatric ventricular assist device Investigational Device Exemption study: Study design and rationale. *Am Heart J*. 2011;162(3):425-435.e426.
45. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, et al. Berlin Heart EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device for bridge to heart transplantation in US Children. *Circulation*. 2013;127(16):1702-1711.
46. Jordan LC, Ichord RN, Reinhartz O, et al. Neurological complications and outcomes in the Berlin Heart EXCOR Pediatric Investigational Device Exemption Trial. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1).
47. Jaquiss RDB, Humpl T, Canter CE, Morales DLS, Rosenthal DN, Fraser CD. Postapproval outcomes: The Berlin Heart EXCOR Pediatric in North America. *ASAIO J*. 2017;63(2):193-197.
48. Hsich EM. Matching the Market for Heart Transplantation. *Circ Heart Fail*. 2016;9(4).
49. Stevenson LW, Rose EA. Left Ventricular assist devices. Bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation*. 2003;108(25):3059-3063.
50. Kirklin JK, Naftel DC. Mechanical Circulatory Support: Registering a therapy in evolution. *Circ Heart Fail*. 2008;1(3):200-205.
51. Han J, Trumble D. Cardiac Assist Devices: Early concepts, current technologies, and future innovations. *Bioengineering*. 2019;6(1):18.
52. Schweiger M, Vanderpluym C, Jeewa A, et al. Outpatient management of intra-corporeal left ventricular assist device system in children: A Multi-Center Experience. *Am J Transplant*. 2015;15(2):453-460.
53. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. Dec 3 2009;361(23):2241-2251.
54. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376(5):451-460.
55. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A Fully magnetically levitated left ventricular assist device — Final report. *N Engl J Med*. 2019;380(17):1618-1627.
56. Morales DLS, DiBardino DJ, McKenzie ED, et al. Lessons learned from the first application of the DeBakey VAD Child: An intracorporeal ventricular assist device for children. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(3):331-337.
57. Fraser CD, Carberry KE, Owens WR, et al. Preliminary experience with the MicroMed DeBakey Pediatric Ventricular Assist Device. *Sem Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann*. 2006;9(1):109-114.
58. Brancaccio G, Filippelli S, Michielon G, et al. Ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation or as destination therapy in pediatric patients. *Transplant Proc*. 2012;44(7):2007-2012.
59. Adachi I. Current status and future perspectives of the PumpKIN trial. *Transl Pediatr*. 2018;7(2):162-168.

60. Adachi I, Spinner JA, Tunuguntla HP, Elias BA, Heinle JS. The miniaturized pediatric continuous-flow device: A successful bridge to heart transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(7):789-793.
61. Maul TM, Kocyildirim E, Johnson CA, et al. In vitro and in vivo performance evaluation of the second developmental version of the PediaFlow Pediatric Ventricular Assist Device. *Cardiovasc Eng Technol*. 2011;2(4):253-262.
62. Olia SE, Wearden PD, Maul TM, et al. Preclinical performance of a pediatric mechanical circulatory support device: The PediaFlow ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(4):1643-1651.e1647.
63. Hetzer R, Loebe M, Potapov EV, et al. Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(5):1498-1506.
64. Conway J, St. Louis J, Morales DLS, Law S, Tjossem C, Humpl T. Delineating survival outcomes in children <10 kg bridged to transplant or recovery with the Berlin Heart EXCOR Ventricular Assist Device. *J Am Coll Cardiol HF*. 2015;3(1):70-77.
65. Blume ED, VanderPluym C, Lorts A, et al. Second annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMacs) report: Pre-implant characteristics and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(1):38-45.
66. Wieselthaler GM, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Strueber M. Initial clinical experience with a novel left ventricular assist device with a magnetically levitated rotor in a multi-institutional trial. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(11):1218-1225.
67. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(12):1495-1504.
68. Blume ED, Rosenthal DN, Rossano JW, et al. Outcomes of children implanted with ventricular assist devices in the United States: First analysis of the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(5):578-584.
69. Miera O, Potapov EV, Redlin M, et al. First experiences with the HeartWare Ventricular Assist System in children. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(4):1256-1260.
70. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(9):885-896.
71. Ignjatovic V, Mertyn E, Monagle P. The coagulation system in children: Developmental and pathophysiological considerations. *Sem Thromb Hemost*. 2011;37(07):723-729.
72. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int Jnl Lab Hem*. 2016;38:66-77.
73. Huang JY, Monagle P, Massicotte MP, VanderPluym CJ. Antithrombotic therapies in children on durable ventricular assist devices: A literature review. *Thromb Res*. 2018;172:194-203.
74. de By TMMH, Mohacsi P, Gummert J, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first annual report. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(5):770-777.
75. Rosenthal DN, Almond CS, Jaquiss RD, et al. Adverse events in children implanted with ventricular assist devices in the United States: Data from the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(5):569-577.
76. Morales DLS, Almond CSD, Jaquiss RDB, et al. Bridging children of all sizes to cardiac transplantation: The initial multicenter North American experience with the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(1):1-8.
77. De Rita F, Griselli M, Sandica E, et al. Closing the gap in paediatric ventricular assist device therapy with the Berlin Heart EXCOR 15-ml pump. *Interac CardioVasc Thorac Surg*. 2017:768-771.
78. Karimova A, Van Doorn C, Brown K, et al. Mechanical bridging to orthotopic heart transplantation in children weighing less than 10kg: feasibility and limitations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(3):304-309.

79. Miera O, Morales DLS, Thul J, Amodeo A, Menon AK, Humpl T. Improvement of survival in low-weight children on the Berlin Heart EXCOR Ventricular Assist Device support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(5):913-919.
80. Zafar F, Jefferies JL, Tjossem CJ, et al. Biventricular Berlin Heart EXCOR Pediatric use across the United States. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(4):1328-1334.
81. Ruygrok PN, Esmore DS, Alison PM, et al. Pediatric experience with the VentrAssist LVAD. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(2):622-626.
82. Owens WR, Bryant Iii R, Dreyer WJ, Price JF, Morales DLS. Initial clinical experience with the HeartMate II Ventricular Assist System in a pediatric institution. *Artif Organs.* 2010;34(7):600-603.
83. Esmore D, Kaye D, Spratt P, et al. A prospective, multicenter trial of the VentrAssist Left Ventricular Assist Device for bridge to transplant: Safety and efficacy. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(6):579-588.
84. Cabrera AG, Sundareswaran KS, Samayoa AX, et al. Outcomes of pediatric patients supported by the HeartMate II left ventricular assist device in the United States. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(11):1107-1113.
85. Medtronic. Heartware HVAD System, Instructions for Use. 2020, Feb; <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/ventricular-assist-devices/heartware-hvad-system.html>. Accessed 2020, Mar 05.
86. Miera O, Kirk R, Buchholz H, et al. A multicenter study of the HeartWare ventricular assist device in small children. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(5):679-681.
87. Conway J, Miera O, Adachi I, et al. Worldwide experience of a durable centrifugal flow pump in pediatric patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(3):327-335.
88. Schweiger M, Miera O, de By TMMH, et al. Cerebral strokes in children on intracorporeal ventricular assist devices: analysis of the EUROMACS Registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(2):416-421.
89. de By TMMH, Schweiger M, Waheed H, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first EUROMACS Paediatric (Paedi-EUROMACS) report. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(5):800-808.
90. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(6):555-564.
91. Rossano JW, Lorts A, VanderPluym CJ, et al. Outcomes of pediatric patients supported with continuous-flow ventricular assist devices: A report from the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(5):585-590.
92. VanderPluym CJ, Adachi I, Niebler R, et al. Outcomes of children supported with an intracorporeal continuous-flow left ventricular assist system. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(4):385-393.
93. Strickland KC, Watkins JC, Couper GS, Givertz MM, Padera RF. Thrombus around the redesigned HeartWare HVAD inflow cannula: A pathologic case series. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(7):926-930.
94. Sifain AR, Schwarz KQ, Hallinan W, Massey HT, Alexis JD. Ventricular assist device thrombosis following recovery of left ventricular function. *ASAIO J.* 2014;60(2):243-245.
95. Hurst TE, Moazami N, Starling RC. Left ventricular assist device thrombosis in the setting of left ventricular recovery. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(4):622-623.
96. Yang F, Kormos RL, Antaki JF. High-speed visualization of disturbed pathlines in axial flow ventricular assist device under pulsatile conditions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(4):938-944.
97. LaRose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design concepts and principle of operation of the HeartWare ventricular assist system. *ASAIO J.* 2010;56(4):285-289.

98. Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, et al. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: A translation from pump mechanics to clinical practice. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(1):1-11.
99. Gregoric ID, Cohn WE, Frazier OH. Diaphragmatic implantation of the HeartWare ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(4):467-470.
100. Krabatsch T, Stepanenko A, Schweiger M, et al. Alternative Technique for implantation of biventricular support with HeartWare implantable continuous flow pump. *ASAIO J*. 2011;57(4):333-335.
101. Adachi I, Guzmán-Pruneda FA, Jeewa A, Fraser CD, Dean McKenzie E. A modified implantation technique of the HeartWare ventricular assist device for pediatric patients. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):134-136.
102. Grady KL, Meyer PM, Mattea A, et al. Change in quality of life from before to after discharge following left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(3):322-333.
103. Chen S, Lin A, Liu E, et al. Outpatient outcomes of pediatric patients with left ventricular assist devices. *ASAIO J*. 2015:1.
104. Conway J, VanderPluym C, Jeewa A, Sinnadurai S, Schubert A, Lorts A. Now how do we get them home? Outpatient care of pediatric patients on mechanical circulatory support. *Pediatr Transplant*. 2016;20(2):194-202.
105. MacIver J, Ross HJ, Delgado DH, et al. Community support of patients with a left ventricular assist device: The Toronto General Hospital experience. *Can J Cardiol*. 2009;25(11):e377-e381.
106. Schweiger M, Vierecke J, Stiegler P, Prenner G, Tscheliessnigg KH, Wasler A. Prehospital Care of Left Ventricular Assist Device Patients by Emergency Medical Services. *Prehosp Emerg Care*. 2012;16(4):560-563.
107. Bramstedt KA, Simeon DJ. The challenges of responding to "high-tech" cardiac implant patients in crisis. *Prehosp Emerg Care*. 2002;6(4):425-432.
108. Biefer HR, Sundermann SH, Emmert MY, et al. Experience with a "hotline" service for outpatients on a ventricular assist device. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62(5):409-413.
109. Schlöglhofer T, Horvat J, Moscato F, et al. A Standardized Telephone Intervention Algorithm Improves the Survival of Ventricular Assist Device Outpatients. *Artif Organs*. 2018;42(10):961-969.
110. Hollander SA, Chen S, Murray JM, et al. Rehospitalization Patterns in Pediatric Outpatients with Continuous-Flow VADs. *ASAIO J*. 2017;63(4):476-481.
111. Morales DL, Catanese KA, Helman DN, et al. Six-year experience of caring for forty-four patients with a left ventricular assist device at home: safe, economical, necessary. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Feb 2000;119(2):251-259.
112. Evers PD, Villa C, Wittekind SG, Hobing R, Morales DLS, Lorts A. Cost-utility of continuous-flow ventricular assist devices as bridge to transplant in pediatrics. *Pediatr Transplant*. 2019;23(8).
113. Kirklin JK, Cantor R, Mohacsi P, et al. First Annual IMACS Report: A global International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(4):407-412.
114. Bellavia D, Iacovoni A, Scardulla C, et al. Prediction of right ventricular failure after ventricular assist device implant: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(7):926-946.
115. Soliman OII, Akin S, Muslem R, et al. Derivation and validation of a novel right-sided heart failure model after implantation of continuous flow left ventricular assist devices. *Circulation*. 2018;137(9):891-906.

116. Redlin M, Miera O, Habazettl H, et al. Incidence and echocardiographic predictors of early postoperative right ventricular dysfunction following left ventricular assist implantation in paediatric patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2017;25(6):887-891.
117. Padalino MA, Bottio T, Tarzia V, et al. HeartWare Ventricular Assist Device as bridge to transplant in children and adolescents. *Artif Organs*. 2014;38(5):418-422.
118. Rosenthal DN, Lancaster CA, McElhinney DB, et al. Impact of a modified anti-thrombotic guideline on stroke in children supported with a pediatric ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(11):1250-1257.
119. Miera O, Schmitt KL, Akintuerk H, et al. Antithrombotic therapy in pediatric ventricular assist devices: Multicenter survey of the European EXCOR Pediatric Investigator Group. *Int J Artif Organs*. 2018;41(7):385-392.
120. May LJ, Lorts A, VanderPluym C, et al. Marked practice variation in antithrombotic care with the Berlin Heart EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device. *ASAIO J*. 2019;65(7):731-737.

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Felix Berger, Direktor der Klinik für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, möchte ich sehr herzlich danken für die vertrauensvolle Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Laufbahn. Er hatte stets ein offenes Ohr für meine Belange und ich konnte mir immer seines uneingeschränkten Rückhaltes sicher sein.

Herrn Prof. em. Dr. Peter E. Lange bin ich zu großem Dank verpflichtet. Mit seiner positiven, motivierenden und kritischen Art war er Vorbild für viele Kinderkardiologen in ganz Deutschland – so auch für mich. Es war eine Freude und Ehre bei ihm arbeiten zu können.

Ich danke meinen Kolleginnen und Kollegen am Deutschen Herzzentrum Berlin für die Unterstützung. Ihre Kollegialität, Professionalität und der fachliche Austausch haben mir sehr geholfen. Namentlich erwähnen möchte ich Wolfgang Böttcher, Dr. Mathias Redlin, Friedrich Kaufmann, Prof. Katharina Schmitt, Dr. Björn Peters, Prof. Stanislav Ovrutskiy, Prof. Evgenij Potapov und Prof. Joachim Photiadis, Direktor der Abteilung für Chirurgie Angeborener Herzfehler/Kinderherzchirurgie.

Die vertrauensvolle Zusammenarbeit mit einer Vielzahl internationaler Kolleginnen und Kollegen hat es mir ermöglicht die multizentrischen Studien durchzuführen. Insbesondere Dr. Martin Schweiger, Theo deBy, Prof. Jennifer Conway, Dr. Richard Kirk, Prof. Christina VanderPlyum und Prof. Iki Adachi bin ich für ihre motivierende Kooperation sehr dankbar.

Mein ganz besonderer und liebevoller Dank geht an meine Frau Sabina, die mich all die Jahre unterstützt und zu mir gestanden hat, an Leon und Carla, die oft auf mich verzichten mussten.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift