

Mechanische Herzkreislaufunterstützung

Künftig eine echte Alternative zur Herztransplantation?

Das seit Jahren eingeschränkte Angebot an Spenderherzen und die damit verbundenen länger werdenden Wartezeiten hat die Suche nach therapeutischen Alternativen ausgelöst. In den vergangenen 30 Jahren haben mechanische Herz- und Kreislaufunterstützende Systeme an Bedeutung zugenommen. Gegenwärtig wird zunehmend an miniaturisierten, voll implantierbaren Geräten gearbeitet, denn ausser hoher technischer Zuverlässigkeit und Effektivität sollen diese Geräte den Patienten auch eine annehmbare Lebensqualität ermöglichen.

☞ **L'offre limitée depuis des années de coeurs de donneurs et les allongements des temps d'attente associés a déclenché la recherche d'alternatives thérapeutiques. Au cours des 30 dernières années, les systèmes mécaniques de soutien du système cardio-vasculaire sont devenus plus importants. On travaille actuellement avec des dispositifs pleinement implantables de plus en plus miniaturisés, car en dehors de la haute fiabilité technique et l'efficacité ces dispositifs devront aussi permettre aux patients une qualité de vie acceptable.**

Mit den neuesten Systemen ist nach einer Hospitalisationszeit von ca. 3 bis 4 Wochen in der Regel eine ambulante Nachsorge möglich. Nebst dem kurzfristigen Einsatz zur Kreislaufunterstützung nach einer herkömmlichen Herzoperation und der klassischen Indikation als Überbrückungsoption bis zur Herztransplantation wird seit einigen Jahren dank der hohen Zuverlässigkeit dieser Systeme auch der langfristige Einsatz als echte Therapiealternative zur Transplantation (sog. „destination therapy“) überprüft (7).

Dabei wird die linke Kammer, die rechte Kammer oder beide Kammern unterstützt. Das native Herz verbleibt dabei im Körper, im Gegensatz zu kompletten Kunstherzsystemen, bei denen es weitgehend entfernt werden muss, um Platz für die Ersatzkammer zu erlauben.

Rückschau auf die Entwicklung von „künstlichen Unterstützungssystemen“

1982 wurde an der University of Utah erstmals ein totales Kunstherz, genannt Jarvik-7, bei einem Patienten implantiert. Er überlebte 112 Tage. Zwischenzeitlich erfolgte eine enorme Entwicklung. Einerseits ist das Konzept des totalen Kunstherzens (Total Artificial Heart = TAH) im klinischen Alltag kaum mehr relevant und nur noch einer kleinen Zahl von Indikationen vorbehalten, andererseits haben Herzunterstützungspumpen (sog. ventricular assist devices) einen echten „Boom“ ausgelöst, da sie – bei rechtzeitiger Anwendung - in linksventrikulärer Position bezüglich Ueberlebenschance und Lebensqualität sehr effektiv eingesetzt werden können. Die zu-



Prof. Dr. med. Paul Mohacsi
Bern



Prof. Dr. med. Thierry Carrel
Bern

erst pulsatilen VADs wurden in den letzten zehn Jahren zusehends durch Pumpen mit kontinuierlichem Fluss, sei es mit axialem oder zentrifugalem Impeller, ersetzt.

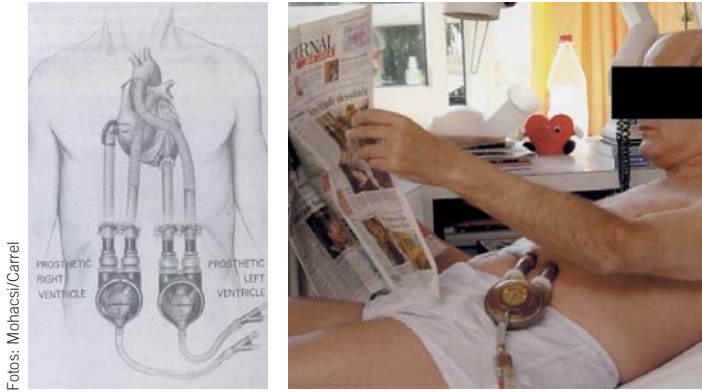
Die linksventrikulären Unterstützungspumpen können den Kreislauf mit 4–8 Liter / Minuten im Sinne einer vollen Unterstützung unterstützen. Die neuste Generation solcher zusehends miniaturisierten Herzunterstützungspumpen führen zwar lediglich zu einer partiellen Kreislaufunterstützung (2–4 Liter/Minuten), können jedoch ohne grossen Aufwand (zum Beispiel ohne Herzlungemaschine) implantiert werden.

Heute ist die Überbrückungsoption mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem die häufigste Indikation zur Implantation eines solchen Gerätes. In der amerikanischen REMATCH-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer mechanischen Herzunterstützung gegenüber denen mit ausgeschöpfter medikamentöser Behandlung, einen deutlichen Überlebensvorteil aufweisen, sowohl nach einem wie nach zwei Jahren (4).

In den letzten Jahren ist die dritte Generation von Unterstützungssystemen erfolgreich eingeführt worden. Es handelt sich dabei um kleinere Rotationspumpen, die ohne Lager und mit magnetisch gelagertem Rotor (ähnlich einer Schiffschraube) konstruiert sind. Diese Pumpen sind daher zuverlässiger, und gleichzeitig weniger schädlich für Blutzellen, sodass einige bisher bekannte Komplikationen wie Hämolyse und Thromboembolien verringert werden konnten.

Indikationen zur Herzunterstützungstherapie

Eine mechanische Kreislaufunterstützung ist indiziert bei Patienten mit sog. fortgeschrittenem Herzversagen sowie bei Patienten mit einem akuten kardiogenen Schock unterschiedlicher Ursache, bei denen alle herkömmlichen Therapiemassnahmen (medikamentös,



Fotos: Mohacsi/Carrel

Abb. 1: Das PVAD Thoratec-System

konventionell chirurgisch) ausgeschöpft worden sind. Die möglichen Ziele einer Kreislaufunterstützung sind:

- ▶ Überbrückung bis zur Entscheidung, wie weiter (bridge to decision)
- ▶ Überbrückung bis zur Organerholung (bridge to recovery)
- ▶ Überbrückung mittels Kurzzeit-Unterstützung bis zur Implantation eines Langzeit VADs (bridge to bridge)
- ▶ Überbrückung bis zur Möglichkeit der aktiven Leistung, z.B. bei pulmonaler Hypertonie (bridge to candidacy)
- ▶ Überbrückung bis zur Herztransplantation (bridge to transplant)
- ▶ Definitive Unterstützung (destination therapy als Alternative to transplantation)

Bei Patienten im Endstadium einer chronischen Herzerkrankung (z.B. ischämische, dilatative, valvuläre oder angeborene Kardiomyopathie) bei denen eine Indikation zur Transplantation besteht, ist die Überbrückung zur Transplantation mit einer Kreislaufpumpe die häufigste Indikation. Sie ist gegeben, wenn eine drohende, fortschreitende Schädigung anderer Organe (Leber, Nieren und Lungen) verhindert werden muss. Die Erfahrung hat gezeigt, dass eine möglichst frühe Implantation den Erfolg der Therapie am ehesten garantiert. Der Zeitpunkt für ein Herzersatzverfahren ist gegeben, wenn die Nierenfunktion sich verschlechtert (GFR < 60 mL/min), eine pulmonale Hypertonie sich entwickelt, resp. der klinische Zustand das INTERMACS-Niveau 4–5 unterschreitet. Liegt eine Dysfunktion des rechten Ventrikels oder, noch schlimmer, eine kardiale Kachexie vor, so wurde mit der Zuweisung zu lange gewartet. Die sogenannten NICE-Herzinsuffizienz-Guidelines aus England empfehlen richtigerweise die frühzeitige Zuweisung eines Herzinsuffizienz-Patienten an einen in der Betreuung der Herzinsuffizienz speziell geschulten Kardiologen. Die fortgeschrittene Herzinsuffizienz hat eine gleich schlechte Mortalität und Morbidität, wie die bösartigsten Tumoren. Patienten mit einem Malignom wird die rasche Zuweisung zu einem Onkologen auch nicht verwehrt.

Für eine Überbrückung bis zur Organerholung (bridge-to-recovery) qualifizieren allenfalls Patienten die an einem Myokardinfarkt oder einer Myokarditis erkranken. Inwieweit die vorübergehende Entlastung durch eine mechanische Unterstützung zu einer Erholung des erkrankten Herzens führen kann, ist noch unklar. Insbesondere gibt es bis heute keinen Konsens über anerkannte Biomarkers, die den Erholungsprozess zuverlässig anzeigen können.

Bei der Not-Überbrückung bis zu einem Entscheid (bridge-to-decision) handelt es sich um Patienten, bei denen sich zum

Zeitpunkt der Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung noch nicht endgültig abschätzen lässt, ob es sich um eine Überbrückung bis zu einer allfälligen Transplantation oder bis zur Erholung handeln wird. Die Mehrzahl dieser Patienten befindet sich im kardiogenen Schock und häufig erfolgt die Implantation eines Herzunterstützungssystems unter Reanimationsbedingungen. Häufig besteht zu Beginn der Therapie ein unklarer neurologischer Status. Durch die Unterstützung gewinnt man Zeit, um das Ausmass der Endorganschädigung und ein mögliches Erholungspotential des Herzens zu beurteilen. Dank diesem Zeitgewinn kann man in der Folge „in Ruhe“ bei den Angehörigen und beim Hausarzt evaluieren, welche therapeutische Massnahme wohl am ehesten im Sinn des Patienten ist. Es kann nämlich auch sein, dass der Patient nur schon wegen seiner Compliance für ein Herzersatzverfahren nicht qualifiziert. Ferner besteht die Möglichkeit, dass eine Patientenverfügung vorliegt oder andere Umstände (schwerwiegende Begleiterkrankungen) ein Herzersatzverfahren „nicht indiziert“ machen.

Zielgruppe für eine definitive Organersatztherapie (destination therapy) sind Menschen, bei denen eine „bridge to transplant“ Indikation besteht, die jedoch eine Kontraindikation zur Herztransplantation aufweisen, wie zum Beispiel höheres Alter, Unverträglichkeit einer immunsuppressiven Therapie aufgrund anderer Krankheiten oder an einer schweren zusätzlichen Krankheit leiden. Neueste Studienergebnisse zeigen eine zunehmende Verlässlichkeit der Pumpensysteme mit einer Einjahrüberlebensrate von bis zu 86%; diese Ergebnisse sind mit den Resultaten nach Herztransplantation vergleichbar (8,9). Bereits in naher Zukunft mag die Destination-Behandlung für eine immer grössere Patientenzahl eine echte Alternative zur Herztransplantation darstellen.

Trotz grosser Anstrengungen, die Herzunterstützungsgeräte fortlaufend zu optimieren, kann es während einer kurz- oder langfristigen Unterstützung zu unerwünschten und gefährlichen Komplikationen kommen (9-15):

- ▶ Blutungen sind in der perioperativen Phase eine häufige Komplikation, da viele Patienten Gerinnungsstörungen aufweisen. Zudem können die Fremdoberflächenmaterialien der Systeme eine Verbrauchskoagulopathie bewirken.
- ▶ Luft- oder Partikelembolien sind sehr selten, können aber in der nativen Kammer oder im künstlichen Ventrikel ausgelöst werden. Zusätzlich können die negativen Pumpendrucke durch poröse Conduits der Verbindungskanülen Luft ansaugen.
- ▶ Neurologische Komplikationen und Thromboembolien: die Bildung von Blutgerinnsel kann durch den Kontakt von Blut mit dem Fremdmaterial des Pumpensystems oder durch unphysiologische Strömungsverhältnisse im Pumpensystem entstehen. Die eingesetzten Systeme sollten deshalb eine optimale Biokompatibilität und eine anti-thrombogene Oberfläche aufweisen. Neurologische Komplikationen treten relativ häufig auf und sind oft schwerwiegend. Zur Vorbeugung von Thromboembolien mit neurologischen Komplikationen ist die Einhaltung einer genügenden Blutverdünnung zwingend erforderlich.
- ▶ Infekte sind bei Patienten mit einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem die häufigste Komplikation und stehen häufig ursächlich mit dem System in Zusammenhang. So können sich chirurgische Wunden, die Pumpentasche oder die perkutanen Zugänge zur Pumpe entzünden und/oder infizieren. Derarti-

ge Infekte lassen sich nur durch komplett implantierbare Systeme deutlich reduzieren. Septische Komplikationen können häufig zum Tod des Patienten in der frühpostoperativen Phase führen. Diese Infekte sind meistens durch den schlechten Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Implantation oder durch Anwesenheit von schweren Zusatzdiagnosen bedingt.

Pulsatiles extra- oder intrakorporelles System

Thoratec LVAD oder PVAD

Bei parakorporellen Systemen wird das Herz direkt kanüliert: die eigentliche Pumpe liegt ausserhalb des Körpers und ist über Ein- und Ausfluss-Conduits intrathorakal mit dem Herzen des Patienten verbunden. Auch der Antrieb der Pumpen befindet sich ausserhalb des Körpers (Abbildung 1).

Das Thoratec PVAD kann als links- oder rechtsventrikuläres und als biventrikuläres System eingesetzt werden. Es wurde zu Beginn der 1980er Jahre entwickelt und 1984 zum ersten Mal als erfolgreiche Überbrückung bis zur Transplantation eingesetzt. Die künstliche Kammer hat ein starres Aussengehäuse, in welchem eine weiche, glatte und nahtlose Pumpenkammer eingebettet ist. Dieser Blutsack besteht aus Thoralon, einem Polyurethanmaterial, das die Bildung von Blutgerinnseln verhindern soll, und die mechanischen Belastungen dauerhaft verkraftet. Zwei mechanische Klappen bestimmen die Richtung des Blutflusses. Ein Sensor erkennt wenn die Pumpe mit Blut gefüllt ist, und gibt der Konsole das Signal, das Blut aus der Pumpe in den Kreislauf auszuwerfen. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass ein effektives Schlagvolumen von bis zu 65 ml erreichbar ist und bei einer Pulsrate von ca 70 bis 100/Minute ein Herzminutenvolumen von 4 bis 7 l/min erzielt werden kann.

Der Blutfluss zur Pumpe erfolgt über eine im Ventrikel gelegene Kanüle. Von der Pumpe wird das Blut über eine arterielle Kanüle zur Aorta geleitet. Das gleiche System kann bei Versagen der rechten Kammer eingesetzt werden. Die Firma Thoratec hat auch ein implantierbares Thoratec IVAD auf dem Markt. Es besteht im Wesentlichen aus den gleichen Komponenten wie das PVAD System. Allerdings ist die implantierbare Pumpe kleiner und besteht aus einem Titan-Gehäuse, das in der Hülle des grossen geraden Bauchmuskels (Rectus abdominis) gelagert wird. Eine ambulante Nachbehandlung der Patienten ist mit diesem System möglich.

Intrakorporelle axiale Rotationspumpen

Mit den Rotationspumpen mit axialem Fluss entstand eine weitere Generation von teilweise implantierbaren Herzunterstützungssystemen. Die Grösse dieser Rotationspumpen konnte im Vergleich mit den bisherigen pulsatilen Systemen, deutlich reduziert werden. Die Pumpen arbeiten nicht mit einem pulsatilen sondern mit einem kontinuierlichen Blutfluss; das Konzept basiert auf dem Prinzip der Archimedes Schraube, die von einem rotierenden Impeller angetrieben wird. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zur ersten Generation der pulsatilen Systeme ist die Abwesenheit von Klappen zur Flussregulierung und von Compliance-Kammern (als Windkesselfunktion). Ausserdem sind diese Geräte wesentlich leiser als die pulsatilen Systeme. Sie erlauben eine rasche Mobilisierung der Patienten und fast ausnahmslos eine anschliessende ambulante Langzeit-Nachbehandlung. Dadurch steigern sie die Lebensqualität der Patienten (16–21). Infektionen und Blutungen treten seltener auf als bei pulsatilen Pumpen.

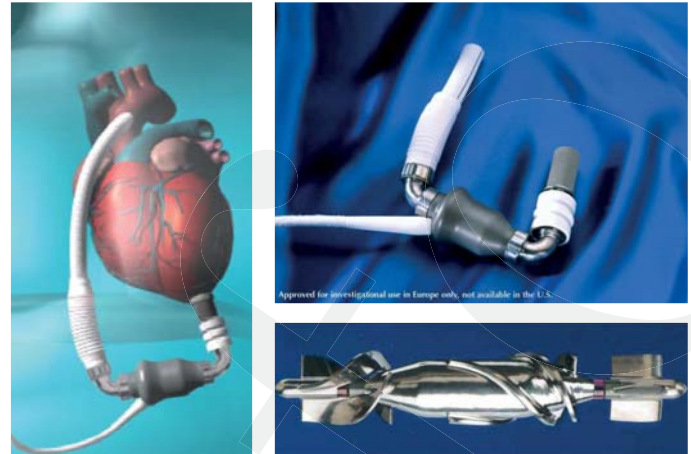


Abb. 2: Das Thoratec HeartMate II intrakorporelle System

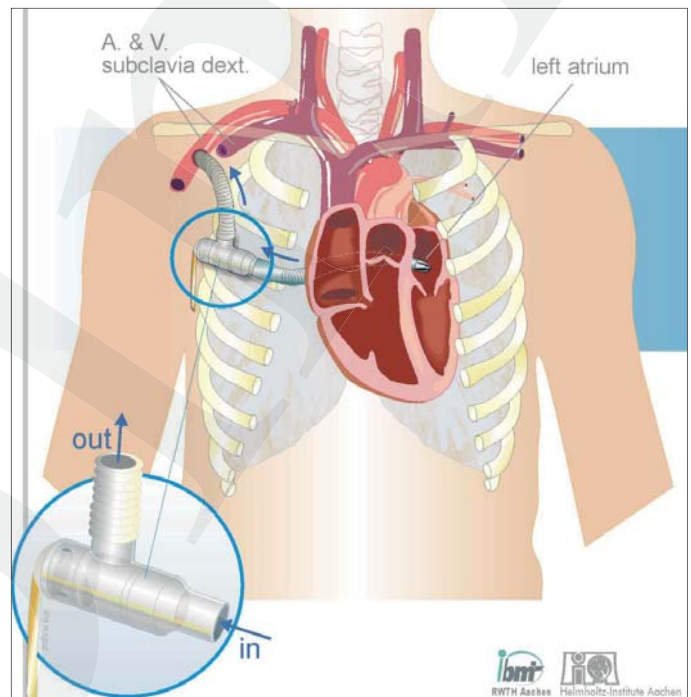


Abb. 3: Circulite Synergy System: die kleinste verfügbare Pumpe

Heart Mate II

Das HeartMate II System wurde zum ersten Mal im Jahre 2000 klinisch verwendet. Bei den ersten Patienten traten schwere Komplikationen auf, meistens durch Bildung von Blutgerinnseln in der Pumpe selber. In den folgenden Jahren wurden das Pumpendesign und die Oberflächenkontaktstellen überarbeitet. Das neue System wurde 2003 eingeführt und seither wurde es an mehr als 2500 Patienten weltweit angewandt. Auch diese Pumpe mit axialem Blutfluss wird elektrisch angetrieben. Die Pumpe wiegt 300 g und wird an der Spitze der linken Kammer angeschlossen; sie befindet sich in einem Titangehäuse und besteht aus einem einzigen drehenden Impeller, der bis zu 15000 Umdrehungen pro Minute leisten kann und damit Blutflüsse bis zu 10 l/min ermöglicht. Die Rotorbaugruppe wird mittels der vom Motor erzeugten elektromotorischen Kraft bewegt. Die Drehung des Rotors leistet die Antriebskraft, mit der das Blut in den nativen Kreislauf bewegt wird.

Die Leistung ist von der Drehgeschwindigkeit des Rotors und von der Druckdifferenz zwischen Eingang und Ausgang der Pumpe abhängig. Die Energieversorgung stammt entweder aus einer externen Stromquelle oder aus wiederaufladbaren Batterien. Auch das Heart Mate II ist relativ klein, arbeitet weitgehend geräuschlos und erlaubt eine schnelle Mobilisierung und selbstständige Versorgung durch den Patienten (Abbildung 2).

Miniaturisierte Zentrifugalpumpen

Die neueste Generation von Herzunterstützungssystemen sind die miniaturisierten Zentrifugalpumpen. Wie die Pumpen der zweiten Generation, arbeiten sie nichtpulsatil und sorgen somit für einen kontinuierlichen Blutfluss. Dieser ist jedoch nicht axial, da Ein- und Ausflusskanülen im 90° Winkel angeordnet sind. Ausserdem laufen sie mit einer geringeren Geschwindigkeit, d.h. mit geringeren Umdrehungsraten von 2000 bis 3200 pro Minute.

HeartWare

Das HeartWare System ist eine zentrifugale Rotationspumpe der dritten Generation, deren „Einlasskanüle“ direkt in den linken Ventrikel implantiert wird. Das Blut fliesst durch die Pumpe, in welcher der Rotor, als einziger beweglicher Teil vollkommen berührungsfrei im Gehäuse in einem Magnetfeld schwebt, und wird durch eine Gefässprothese in die Aorta ascendens zurückgebracht. Im HeartWare System entstehen dank einer klugen Kombination von elektromagnetischen und hydrodynamischen Mechanismen weder mechanische Abnutzung noch Verschleiss. Als Besonderheit ist das HeartWare System mit zwei Elektromotoren versehen; dies bietet eine zusätzliche Sicherheit. Die Pumpe ist über eine relativ dünne Driveline, die durch die Muskulatur tunneliert wird, mit dem Controller verbunden. Sie verlässt den Körper im rechten oberen Quadranten des Abdomens.

Diese Pumpe wurde erstmalig in der Schweiz in Bern im Mai 2010 implantiert. Die bisherigen Erfahrungen sind sehr ermutigend.

Circulite Micro-Pumpe

Im Gegensatz zu den axialen, resp. zentrifugalen Rotationspumpen, weist das Mini-Circulite System eine Kombination beider Techniken auf. Mit einem Gewicht von knapp 25 g und der Möglichkeit, die Pumpe minimal-invasiv einzubauen, stellt das Circulite System die kleinste Pumpe, die für eine Langzeitunterstützung klinisch verwendet werden kann. Die Einlasskanüle wird durch eine kleine Thorakotomie in den linken Vorhof eingeführt und der arterielle Rückfluss findet in die rechte Arteria subclavia statt. Die Pumpe selber wird in einer submuskulären, oder subkutanen Tasche infraklavikulär positioniert (ähnlich wie eine Schrittmacherbatterie) (Abbildung 3). Die Pumpe erlaubt einen maximalen Blutfluss von ca 2.5 bis 3.5 l/min; dies heisst, das ein solches System nur bei Patienten mit einem ausreichenden eigenen Herzzeitvolumen verwendet werden kann. Diese Pumpe wurde erstmalig in der Schweiz im November 2012 in Bern eingepflanzt. Die bisherigen 2 Patienten haben den Eingriff komplikationslos überstanden und konnten nach 2, resp. 3 Wochen aus der Spitalbehandlung entlassen werden.

Prof. Dr. med. Paul Mohacsi

Universitätsklinik für Kardiologie
Inselspital, 3010 Bern
paul.mohacsi@insel.ch

Prof. Dr. med. Thierry Carrel

Direktor der Universitätsklinik für Herz- und Gefässchirurgie
Inselspital, 3010 Bern
thierry.carrel@insel.ch

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Obwohl die medikamentöse, kardiologisch-interventionelle und herkömmliche chirurgische Therapie für die Behandlung des fortgeschrittenen Herzversagens weiterhin Fortschritte macht, sind Herzunterstützungssysteme als Therapieoption fest etabliert und nicht mehr wegzudenken. Sie werden in den nächsten Jahren eine zunehmende Bedeutung erlangen
- ◆ Die Unterstützung des Kreislaufes mit einem ventrikulären, mechanischen System, als Überbrückung bis zur Transplantation bedeutet einen zusätzlichen Eingriff mit den entsprechenden Risiken
- ◆ Die laufende Verbesserung und Miniaturisierung der Herzunterstützungspumpen ist eingeleitet. Die Option zur definitiven Unterstützung (sog. Destinationstherapie) wird künftig eine echte Alternative zur Herztransplantation sein (22)

Message à retenir

- ◆ Bien que la thérapie médicamenteuse, la cardiologie interventionnelle et le traitement chirurgical conventionnel pour le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée continue de faire des progrès, les dispositifs d'assistance ventriculaire comme une option thérapeutique sont bien établies et sont indispensables. Ils vont acquérir une importance croissante dans les prochaines années
- ◆ Le support de la circulation avec un système ventriculaire mécanique comme court-circuitage jusqu'à la transplantation est une intervention supplémentaire avec les risques associés.
- ◆ L'amélioration continue et la miniaturisation de la pompe d'assistance cardiaque est lancée. L'option de soutien définitif (thérapie destination soi-disant) continuera à être une alternative véritable à la transplantation cardiaque (22).

Literatur:

7. Jeevanandam V: The evolution of cardiac assist device technology. *J Heart Lung Transplant* 2011, 29:11-12.
8. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, Pierson RN 3rd. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INtREPID Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:741-7.
9. Backes D, van den Bergh WM, van Duijn AL, Lahpor JR, van Dijk D, Slooter AJ. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Jun 1. [Epub ahead of print]
10. Krishan K, Nair A, Pinney S, Adams D, Anyanwu AC. Low incidence of bleeding-related morbidity with left ventricular assist device implantation in the current era. *Artif Organs.* 2012;36:746-51.
11. Kurien S, Hughes KA. Anticoagulation and bleeding in patients with ventricular assist devices: walking the tightrope. *AACN Adv Crit Care.* 2012;23:91-8.
12. Califano S, Pagani FD, Malani PN. Left ventricular assist device-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:77-87.
13. Boyle A. Arrhythmias in patients with ventricular assist devices. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:13-8.
14. Mangi AA. Right ventricular dysfunction in patients undergoing left ventricular assist device implantation: predictors, management, and device utilization. *Cardiol Clin.* 2011;29:629-37.
15. Uriel N, Pak S-W, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, Ennezat P-V, Cappelman S, Naka Y, Mancini D. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1207-1213.
16. Lahpor J, Khaghani A, Hetzer R, Pavie A, Friedrich I, Sander K, Strüber M. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart failure patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010, 37:357-361
17. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Talooes AJ, Delgado RMr, Long JW et al: Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009, 361:2241-2251.
18. Strueber M, O'Driscoll G, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM, Investigators H: Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol* 2011, 57:1375-1382.
19. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, Edwards BS, Park S, John R, Conte JV, Farrar DJ, Slaughter MS; HeartMate II Investigators. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1826-34.
20. Osorio J. Device therapy: continuous flow LVAD improves quality of life. *Nature Review Cardiology* 2010;7:360.
21. Felix SE, Martina JR, Kirkels JH, Klöpping C, Nathoe H, Sukkel E, Hulstein N, Ramjankhan FZ, Doevendans PA, Lahpor JR, de Jonge N. Continuous-flow left ventricular assist device support in patients with advanced heart failure: points of interest for the daily management. *Eur J Heart Fail* 2012;14:351-6.
22. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Ullisley KL, Baldwin JT, Young JB: Third INTERMACS annual report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011, 30:115-123.