

## Indice

---

Riassunto della tesi (italiano –inglese)	pag. 2
I SISTEMI DI ASSISTENZA MECCANICA AL CIRCOLO:	
1. cenni storici	pag. 7
2. terminologia e classificazione	pag. 8
3. funzionamento dei VAD	pag. 9
4. impianto di LVAD:tecnica chirurgica	pag. 10
5. impianto di TAH : tecnica chirurgica	pag. 13
6. scelta del candidato al VAD	pag. 16
7. terapia farmacologia associata	pag. 21
8. complicanze dei VAD	pag. 22
9. descrizione dei principali VAD :	pag. 23
1) pompe centrifughe	pag. 24
2) ECMO	pag. 25
3) pompe miniaturizzate	pag. 27
4) pompe assiali	pag. 32
4.1) pompa assiale extracorporea	pag. 33
4.2 )pompe assiali intracorporee	pag.36
5) dispositivi a flusso pulsato	pag.39
6) altri sistemi paracorporei pulsati	pag.46
7) pompe a flusso pulsato totalmente impiantabili	pag.49
10. total artificial heart: TAH	pag.51
L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO DI CARDIOCHIRURGIA DELL'UNIVERSITA' DI PADOVA	
1. Novacor LVAS	pag. 59
2. Excor VAD	pag. 63
3. Incor LVAD	pag. 65
4. Cardiowest TAH	pag. 70
5. ECMO (shock cardiogeno acuto)	pag. 71
DISCUSSIONE	pag. 73
CONCLUSIONI	pag. 82
BIBLIOGRAFIA	pag. 83

SISTEMI DI ASSISTENZA MECCANICA AL CIRCOLO  
L'ESPERIENZA DELL'UNIVERSITA' DI PADOVA.

GIUSEPPE FELTRIN

---

**Riassunto della tesi**

Per fare fronte alla necessità di fornire una opportunità terapeutica al numero crescente di pazienti affetti da scompenso severo, negli ultimi dieci anni si è assistito alla rinascita di un fervido interesse intorno ai dispositivi di assistenza meccanica al circolo. Oggi, l'offerta terapeutica è sufficientemente differenziata e consente di proporre dispositivi adeguati alle condizioni cliniche di ciascun paziente tenendo nella giusta considerazione il rispetto di un livello più che adeguato di qualità della vita.

Viene fornita una revisione completa dei criteri di classificazione dei VAD (ventricular assist device), della loro tecnica di impianto chirurgico, e una descrizione di tutti i dispositivi attualmente disponibili nonché di quelli in fase di sviluppo clinico. Scopo della tesi è di analizzare l'esperienza dell'Istituto di Cardiocirurgia dell'Università di Padova nell'ambito dei VAD dal 1993 sino ai giorni odierni. I device maggiori impiantati sono stati:

Periodo	VAD	N° impianti
1993- 1994	Heart Mate 1	2
1993- 2000	Novacor LVAS	10
1996 – 2007	Excor L-RVAD	18
2003- 2005	Incor 1 LVAD	7
2007	Cardowest TAH	1

Vengono analizzate per i seguenti tipi per i VAD Novacor, Excor, Incor, Cardowest, Ecmo le caratteristiche demografiche della popolazione di pazienti trattati, e gli outcome immediati e di follow-up. Novacor LVAD è dotato di protesi biologiche pericardiche all'inflow ed all'outflow e di una driveline esterna, è un dispositivo a propulsione elettromeccanica guidata da un sistema a solenode che comprime una sacca di raccolta in poliuretano. Incor è una pompa assiale contenuta all'interno di un piccolo box di titanio del peso di 200 grammi. La turbina dell'Incor, ruotando ad un massimo di 13000 giri riesce a produrre flussi sino a 5 litri/minuto, ed è completamente sospesa all'interno di un campo magnetico, pertanto non è soggetta ad alcun tipo di attrito meccanico e può oscillare in senso assiale avvicinandosi rispettivamente al diffusore e al raddrizzatore di flusso che sono immobili. Di recente il produttore di Incor ha messo in atto una serie di implementazioni sul device che hanno riguardato il disegno delle lame del diffusore. Excor è un VAD paracorporeo che può essere utilizzato sia come L che R VAD. Si tratta di un dispositivo caratterizzati

dall'utilizzo di cannule che, una volta anastomizzate al cuore, vengono tunnellizzate al di fuori del torace e qui connesse ai ventricoli artificiali. L'inflow può essere ottenuto anastomizzando le cannule sia ai ventricoli che agli atri, a differenza dei VAD intracorporei. La propulsione è pneumatica con la tecnologia della pompa a sacco. L'ECMO è un VAD extracorporeo, attraverso il quale non solo si vicaria per intero alla funzione biventricolare ma anche si provvede al controllo degli scambi gassosi, esso rappresenta pertanto un VAD "sui generis" tanto che lo si può considerare come una estensione della circolazione extracorporea. Un ECMO è costituito da:

- ossigenatore a fibre cave con scambiatore di calore integrato, che permettono un buon controllo della ossigenazione del sangue e della sua temperatura
- un rotore a pompa centrifuga, per la propulsione dei flussi ematici: è evidente che nel caso di un ECMO veno-arterioso totale, l'inflow del sistema sarà una cannula a livello atriale destro (posizionata direttamente nell'atrio o fatta avanzare da una vena femorale ad es.) e l'outflow sarà una cannula in aorta ascendente o in un altro grande ramo arterioso (arteria femorale ad es, con perfusione sistemica ottenuta per via retrograda).

L'utilizzo di circuiti biocompatibili prepreparati consente un certo controllo della elevata trombogenicità di un sistema extracorporeo così complesso, sebbene l'incidenza delle classiche complicanze dei VAD resti particolarmente elevata anche con l'ECMO.

Questi dispositivi consentono di effettuare dei tentativi di svezzamento da essi attraverso una progressiva riduzione dei flussi generati e monitoraggio emodinamico ed ecocardiografico della ripresa dell'attività contrattile cardiaca e quindi una valutazione prognostica ed eventualmente l'attuazione di terapie alternative.(bridge to decision).

Risultati pazienti Novacor: abbiamo avuto un totale di 4 decessi nei primi 30 giorni dalla procedura chirurgica(mortalità perioperatoria = 40%), dovuti in 3 casi ad emorragia intracranica e in un paziente a MOF. Abbiamo avuto 3 decessi al follow up verificatisi in media a 305 giorni di distanza dalla chirurgia (da 210 a 395): per questi pazienti la causa di morte è stata l'emorragia intracranica in 2 casi la sepsi da Pseudomonas Maltophilia in 1 caso (a partenza dalla driveline infetta). 3 pazienti sono sopravvissuti al device e sono stati sottoposti a trapianto cardiaco con successo rispettivamente dopo 150, 210, 1512 giorni. Tutti e 3 i pazienti erano vivi al primo anno di follow-up post-trapianto.

Risultati pazienti Incor: Abbiamo avuto un totale di 5 decessi (mortalità globale =71% dei casi), dei quali 3 verificatisi rispettivamente a 13, 9, 19 giorni dalla procedura(mortalità perioperatoria =42%). Per questi 3 pazienti le cause di decesso sono state:sepsi batterica, multiorgan failure. In 2 pazienti, originariamente candidati alla destination therapy per età, il decesso è avvenuto rispettivamente dopo: 403 giorni nel paziente di 72 anni per batteriemia settica da Pseudomonas Aeruginosa e dopo 426 giorni nel paziente di 73 per multiorgan failure. 2 pazienti sono vivi e sono stati sottoposti a trapianto cardiaco rispettivamente dopo 107 e 252 di follow-up.

Risultati pazienti Excor: Si è verificato il decesso durante il periodo di supporto in 9 pazienti (50% dei casi ), un paziente in LVAD è a domicilio in attesa di trapianto cardiaco da circa 300 giorni. Nei 9 pazienti deceduti

il follow-up medio è stato di 25 giorni (range da 4 a 90): la causa di decesso è stata la MOF, complicata da infezione in 3 casi. I restanti 8 pazienti sono stati sottoposti con successo a trapianto cardiaco dopo un periodo di supporto medio di 47 giorni (range da 8 a 210). Tutti i pazienti sottoposti al trapianto erano vivi al primo anno di follow-up.

Risultato paziente Cardiowest: Il nostro centro vanta il primo impianto di Cardiowest in Italia in un soggetto di 53 anni giunto a nostra osservazione in condizioni di grave scompenso cardiaco dopo esecuzione nei mesi precedenti di due interventi cardiocirurgici con sostituzione di aorta ascendente e valvola aortica (secondo tecnica di Bentall de Bono).

Risultati pazienti ECMO: sono stati eseguiti 8 impianti per shock cardiogeno acuto. Dopo il posizionamento dell'ECMO, sono sopravvissuti 4 pazienti (50%). In 4 casi vi è stato il decesso durante l'assistenza ECMO per infarto intestinale in corso di MOF in un caso, MOF in 2 pazienti, emorragia cerebrale in un altro caso (si trattava della giovane paziente di 28 anni, in terapia intensiva da un giorno per miocardite). Dei 4 pazienti sopravvissuti, 3 sono andati incontro a trapianto cardiaco con successo: 2 di essi risultano vivi ad un anno di follow up, mentre l'altro è deceduto dopo altri 20 giorni per insufficienza epatica acuta. Il quarto paziente è stato convertito da ECMO ad excor dopo 3 giorni ma è deceduto 7 giorni più tardi per MOF.

I risultati sono stati confrontati tra loro tenendo conto delle innovazioni tecnologiche intercorse. Vengono analizzati i vantaggi del cuore artificiale totale. Viene proposto un nuovo protocollo operativo per la gestione dello shock cardiogeno acuto nell'ambito di un network di cardiologie di tipo hub and spoke.

## Abstract

The growing number of patients affected by end-stage heart failure has led to an enormous increase of interest in developing new ventricular assist devices (VAD). Nowadays, heart surgeons have various therapeutical options for their patients' health, always taking into account their increasing requests for a good quality of life.

This paper offers a complete review of all existing VADs and of those ones under development, starting from device classification and surgical techniques description. Aim of this paper is to analyze the experience of the Department of Cardiac Surgery of the University of Padua in VAD application since 1993. Major devices that were implanted are

Period	VAD	N° of implants
1993- 1994	Heart Mate 1	2
1993- 2000	Novacor LVAS	10
1996 – 2007	Excor L-RVAD	18

2003- 2005	Incor 1 LVAD	7
2007	Cardowest TAH	1

Demographics, early and late outcomes of patients on Novacor, Excor, Incor, Cardiowest, Ecmo are described. Novacor LVAD is an electromechanically driver LVAD, with a poliuretano blood collection chamber compressed by an external solenoid. Pericardial bioprotheses are placed on device inflow and outflow. Incor LVAS is an axial flow pump contained in a small titanium box of 200 grams. Incor propeller is magnetically levitated and can rotate at a speed of 13000 rpm to generate up to 5liters/minute of flow. Magnetical levitation allows no mechanical tears, and no bearings are needed. Recently the producer of Incor has implemented some new device features regarding diffuser blades. Excor is a paracorporeal VAD that may be used both as a L or VAD. Inflow and outflow cannulas are anastomosed to the heart and tunnelized through patient's chest to be connected to excor ventricles. Left Inflow cannulas can be anastomosed both to the atrium and ventricle. Excor is pneumatically driven. ECMO is an extracorporeal VAD acting both as an artificial blood pump and lung. ECMO è composed by:

- a fiber oxygenator, with integrated heat exchanger
- a centrifugal pump. In a total ECMO the inflow cannula will be connected to the right atrium and the outflow cannula will be connected to ascending aorta or to a femoral artery

biocompatible preclotted circuits partially reduce the thrombogenicity of the device, although the incidence of complications on this device is rather high. ECMO allows weaning attempts to evaluate myocardial recovery by means of a continuous haemodynamic and echo observation. Ecmo allows to plan different therapeutic strategies in unclear patients (bridge to decision).

Novacor recipients results: we had 4 perioperative deaths (= 40%), due to brain haemorrhage in 3 pts and MFO in 1. We had 3 deaths at follow up, 305 days after surgery in the average(range 210 to 395 days). Causes of death in this group were: brain haemorrhage in 2 pts, sepsis by Pseudomonas Maltophilia infection in 1(starting from the driveline ). 3 pts survived to the device and were successfully transplanted 150, 210, 1512 days Novacor Implant. All 3 pts are alive , at 1-year follow-up after HTx.

Incor recipients results: We had 5 deaths in total (overall mortality =71% ). There were 3 perioperative deaths (42%) after 13, 9, 19 days from surgery. Causes of death in these 3 pts were:sepsis, multiorgan failure. 2 patients, originally candidate to destination therapy died respectively after: 403 days because of sepsis by Pseudomonas Aeruginosa and 426 days because of multiorgan failure. 2 pts are alive and underwent HTx after 107 e 252 days on Incor.

Incor recipients results: death on support occurred in 9 patients (50% ),. 1 pt is on LVAD at home and is listed for htX Since 300 Days. In the 9 dead pts mean follow up was 25 days (range 4 - 90): main cause of death was MOF, complicated by an infection in 3 pts cases. The remaining 8 pts successfully underwent HTx after an average support time of 47 days (range 8 -210). All HTX patients are alive after 1 year.

Cardiowest recipient result: our center was the first in Italy to perform a cardiowest implantation. The recipient is 53year old male in severe congestive heart failure after Bentall de Bono operation followed by

aortic mechanic prosthesis implantation. Special features and advantages of total artificial heart are discussed.

ECMO results: 8 pts were treated with ECMO because of acute cardiogenic shock. 5 pts survived to ECMO (50%). Causes of death in this group were: bowel infarction in 1 pt, MOF in 2 pts, brain hemorrhage in 1. 3 of the 4 survivors underwent HTx : 2 are alive at 1 year follow-up, the other pt died 20 days after htx because of acute liver failure. Another survivor to ECMO was upgraded to excor but died 3 days after because of MOF.

Results are discussed also in the light of new incoming technologies between different vaders. A new operative protocol for the management of acute cardiogenic shock is proposed to be adopted in an “hub and spoke” network between different regional Cardiac Care Units.

## **Cenni Storici**

La storia delle assistenze meccaniche alla circolazione parte da molto lontano: il primo ad ipotizzare il loro utilizzo fu Cesar Legallois, medico francese, che nel 1812 scriveva così: “se si potesse sostituire il cuore con una sorta di iniezione e nello stesso tempo si fosse potuta fornire all’iniezione in modo continuo una

provvista di sangue arterioso sia naturale sia artificiale, si sarebbe arrivati a mantenere la vita indefinitamente”.

Dalla teoria alla pratica, il passo fu però molto lungo: solo nel 1953 Gibbon mise a punto la macchina per la circolazione extracorporea che diede avvio alla grande “avventura” della cardiocirurgia e che rappresentava di fatto una assistenza meccanica al circolo “ante litteram”.

Già da allora si iniziò ad osservare che un dispositivo meccanico in grado di produrre flussi ematici adeguati poteva garantire una buona perfusione multiorganica e vicariare la defaillance cardiaca. Poco più tardi nel 1963, De Bakey, fu il primo ad applicare un dispositivo di assistenza meccanica al circolo in un paziente affetto da scompenso terminale.

Negli anni 70 e 80 la ricerca e lo sviluppo di nuovi dispositivi meccanici subirono un notevole incremento, culminando nel 1982 con l’impianto da parte di De Vries del Jarvik-7, il primo cuore artificiale totale del mondo. Successivamente, l’implementazione di queste tecnologie subì un netto rallentamento dovuto sia allo sviluppo esponenziale del trapianto cardiaco, favorito dalla scoperta della Ciclosporina A, che alla eccessiva incidenza di complicanze osservate durante i vari tentativi di applicazione di questi dispositivi.

Negli ultimi decenni, nonostante i notevoli progressi sia in ambito medico che chirurgico, la mortalità legata allo scompenso cardiaco non ha accennato a ridursi. Si calcola che negli Stati Uniti il numero di decessi per scompenso cardiaco grave sia di 250000casi/anno con una mortalità del 50% ad un anno e del 70% a 5anni.

Le grandi aspettative alimentate dai risultati estremamente confortanti del trapianto cardiaco, unica vera scelta terapeutica definitiva e radicale, si sono ridimensionate di fronte alla limitatezza, meramente numerica, di questa procedura. Nonostante un innegabile sforzo organizzativo di tutta la comunità scientifica finalizzato a diffondere la mentalità della donazione, ancora oggi il numero dei donatori di cuore disponibili riesce a soddisfare non più del 35-40% delle richieste/anno (casistica personale).

Per fare fronte alla necessità di fornire una opportunità terapeutica al numero crescente di pazienti affetti da scompenso severo, negli ultimi dieci anni si è assistito alla rinascita di un fervido interesse intorno ai dispositivi di assistenza meccanica al circolo. Oggi, l’offerta terapeutica è sufficientemente differenziata e consente di proporre dispositivi adeguati alle condizioni cliniche di ciascun paziente tenendo nella giusta considerazione il rispetto di un livello più che adeguato di qualità della vita.

## **Terminologia e classificazione**

Prima di procedere in un excursus sui principali dispositivi attualmente disponibili, è importante chiarire alcuni elementi terminologici e classificativi impiegati nella pratica comune.

In linea generale l’abbreviazione comunemente utilizzata per definire i dispositivi di assistenza meccanica al circolo è VAD che è l’acronimo del termine inglese “ventricular assist device”, il quale, a sua volta, può

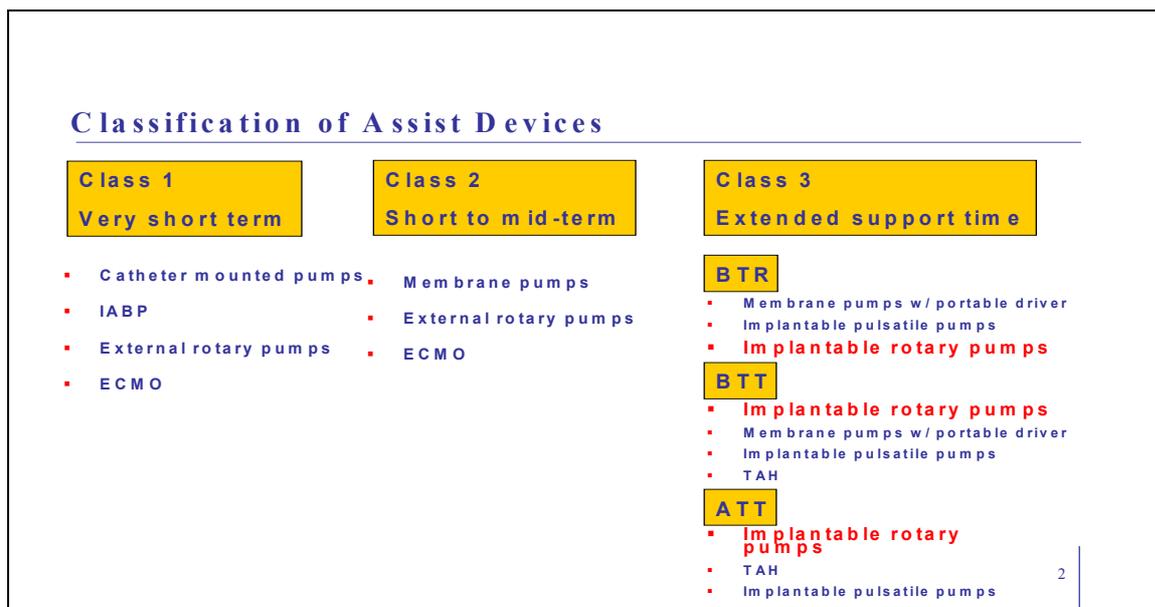
essere preceduto dalle lettere L o R a seconda che l'assistenza supporti il cuore sinistro o il destro (o entrambi, eventualmente).

Un dispositivo meccanico in grado di sostituire per intero la funzione del cuore e che venga impiantato in posizione anatomica, ovvero dopo cardiectomia completa, si definisce cuore artificiale totale, TAH (total artificial heart).

Accanto a questa classificazione più semplice ve ne sono altre mirate a definire i VAD tenendo conto di alcune loro caratteristiche:

- posizione del VAD rispetto al paziente: intracorporei (dispositivi totalmente impiantati all'interno del paziente), paracorporei (dispositivi visibili all'esterno del paziente ma connessi al cuore da corte cannule e quindi trasportabili dal paziente), extracorporei (dispositivi connessi al paziente da lunghe cannule connessi con sistemi di propulsione totalmente esterni)
- caratteristiche del flusso ematico generato: pulsatile (dotato di una vera e propria escursione sistodiastolica misurabile), assiale o lineare (ovvero continuo, esprimibile come una pressione media di perfusione in assenza di una escursione sistodiastolica);
- durata potenziale, si veda la tabella 1
- in funzione della loro finalità terapeutica: il sottogruppo dei VAD di classe 3 (tabella 1) è quello che per le proprie caratteristiche di durata si presta a strategie terapeutiche a lungo termine sul paziente affetto da scompenso cardiaco, consentendo di identificare tre categorie: BTT (bridge to transplant) (si utilizza il VAD come "ponte" in attesa di un trapianto cardiaco), BTR (bridge to recovery) (si utilizza il VAD in attesa di un recupero della funzione cardiaca, soprattutto nello scompenso che insorge acutamente come nei casi secondari a miocardite ad es.), BTB (bridge to bridge) (il VAD è utilizzato come "ponte" per un altro VAD, con caratteristiche differenti), ATT (alternative to transplant) (il VAD diventa il trattamento definitivo per il paziente non candidabile ad altre alternative, nella cosiddetta destination therapy).

Tabella 1: Classificazione delle Assistenze Meccaniche



## Funzionamento dei VAD

I VAD sostituiscono i ventricoli nella loro funzione propulsiva sfruttandone, in molti casi, la funzione di camere di raccolta del sangue. Tutti i VAD sono dotati di una via di connessione al cuore chiamata “via di inflow” attraverso la quale sarà prelevato il sangue proveniente dagli atri: si tratta di una cannula anastomizzata chirurgicamente o all’atrio di pertinenza del ventricolo disfunzionante o al ventricolo stesso (solitamente tramite un abboccamento a livello dell’apice ventricolare, nel caso del sinistro). Attraverso la via preferenziale dell’inflow il sangue viene convogliato al sistema propulsivo del VAD da dove verrà reindirizzato verso il paziente. La via di uscita dal VAD è denominata “outflow”: anch’essa è costituita da una cannula anastomizzata chirurgicamente ai grandi vasi del paziente: al tronco dell’arteria polmonare nel caso di un RVAD o all’aorta (sia essa ascendente o, in alcuni casi, discendente toracica) nel caso di un LVAD. Il flusso ematico attraverso l’outflow di un LVAD raggiungerà per via anterograda (o retrograda nel caso della cannulazione dell’aorta ascendente) tutti i rami arteriosi che si staccano dall’aorta, includendo anche le coronarie. Il mantenimento di una adeguata perfusione coronarica è la premessa per la preservazione della funzione contrattile residua nonché, nel caso di un BTR, il punto di partenza per un tentativo di recupero ventricolare.

Il TAH, invece, prevede un concetto fondamentalmente diverso, dal momento che esso viene impiantato in posizione ortotopica rispetto al cuore e cioè dopo una cardiectomia completa: in questo caso pertanto sarà lo stesso TAH a fungere da camera di raccolta e propulsione del sangue. Dal punto di vista chirurgico il TAH verrà anastomizzato allo stesso modo di un trapianto cardiaco: due anastomosi atriali, e le anastomosi ai grossi vasi. (Fig 1).

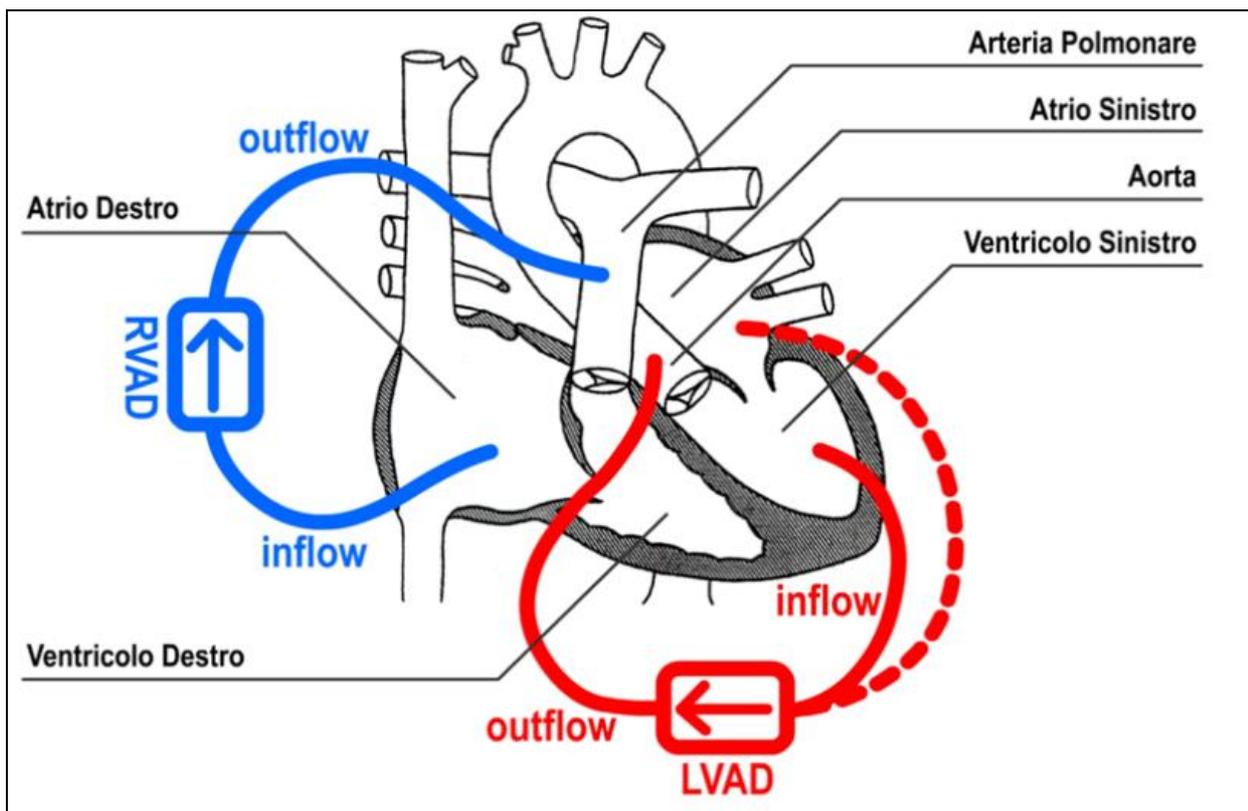


Figura 1

Rappresentazione schematica delle anastomosi e della posizione di RVAD e LVAD

### Impianto di LVAD: tecnica chirurgica

L'impianto di un VAD prevede la preparazione del paziente con anestesia generale e monitoraggio completo dei parametri emodinamici per via cruenta. L'accesso chirurgico usuale è quello sternotomico sebbene per alcune pompe assiali di piccole dimensioni si possa utilizzare anche la toracotomia laterale sinistra. Dopo la sternotomia, si procede alla pericardiotomia longitudinale mediana con esposizione del cuore e dei grossi vasi. Vengono confezionate le borse di tabacco utilizzate per l'istituzione della circolazione extracorporea che, nel caso di un LVAD, prevede la cannulazione dell'atrio destro e dell'aorta ascendente. Una volta attivata la circolazione extracorporea, si induce elettricamente una fibrillazione ventricolare che consente di operare su un cuore fermo sebbene non in arresto cardioplegico. Si procede al confezionamento della via di inflow mediante una piccola ventricolectomia apicale sinistra attraverso la quale verrà suturato l'estremo prossimale della cannula di inflow. Si procederà poi all'anastomosi termino laterale tra l'estremo distale della cannula di outflow e l'aorta ascendente.

La fase finale della procedura chirurgica prevede la connessione di inflow ed outflow al device, una attenta esecuzione delle manovre di allontanamento dell'aria rimasta intrappolata nel sistema e l'attivazione del

sistema stesso con progressivo svezzamento dalla circolazione extracorporea. L'emostasi dovrà essere particolarmente curata al fine di limitare l'incidenza di sanguinamenti postoperatori. (Fig 2, 3, 4, 5 e 6)

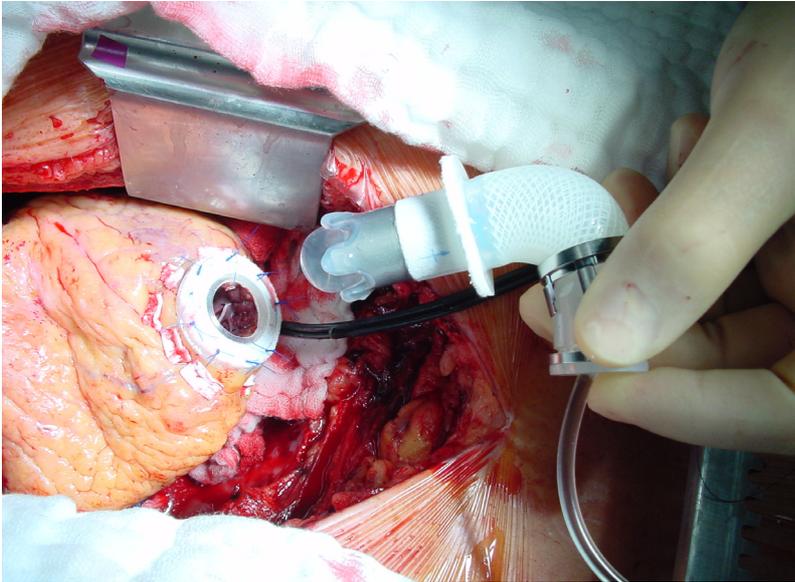


Fig.2(si noti la ventricolectomia apicale sinistra alla quale viene anastomizzato l'anello di imbocco della cannula di inflow mediante numerosi punti staccati)

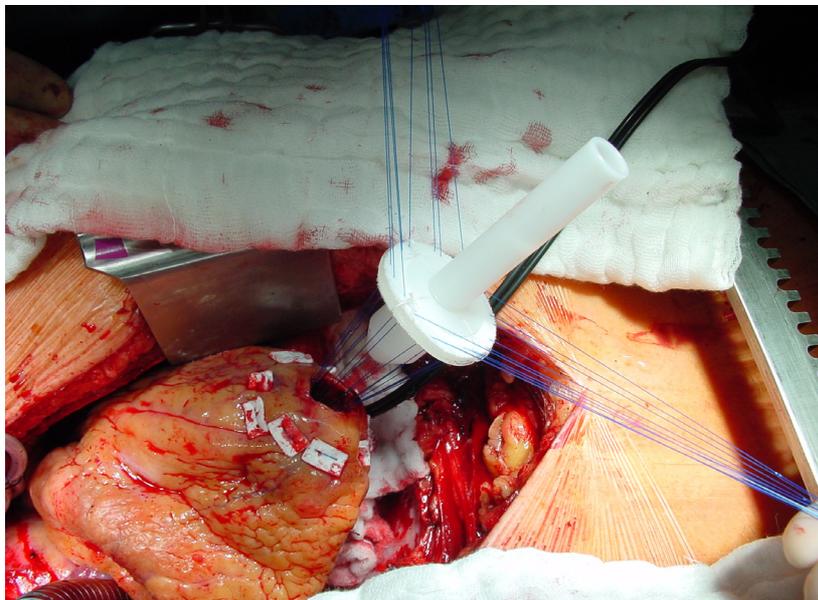


Fig. 3 (posizionamento della cannula di inflow sull'anello)

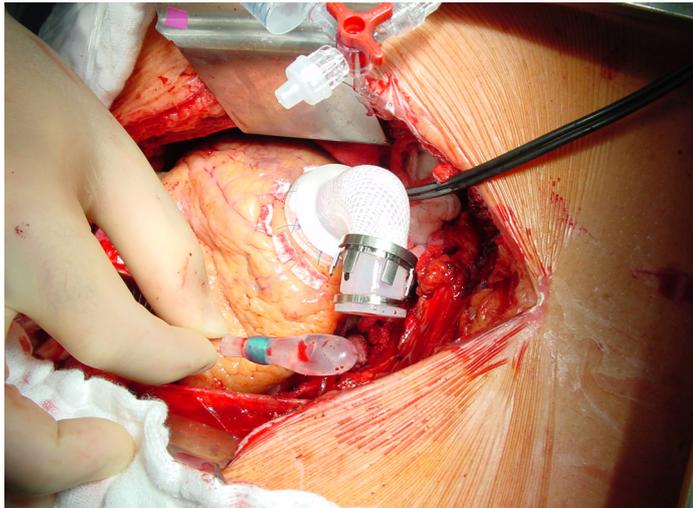


Fig. 4(la cannula di inflow è in sede)

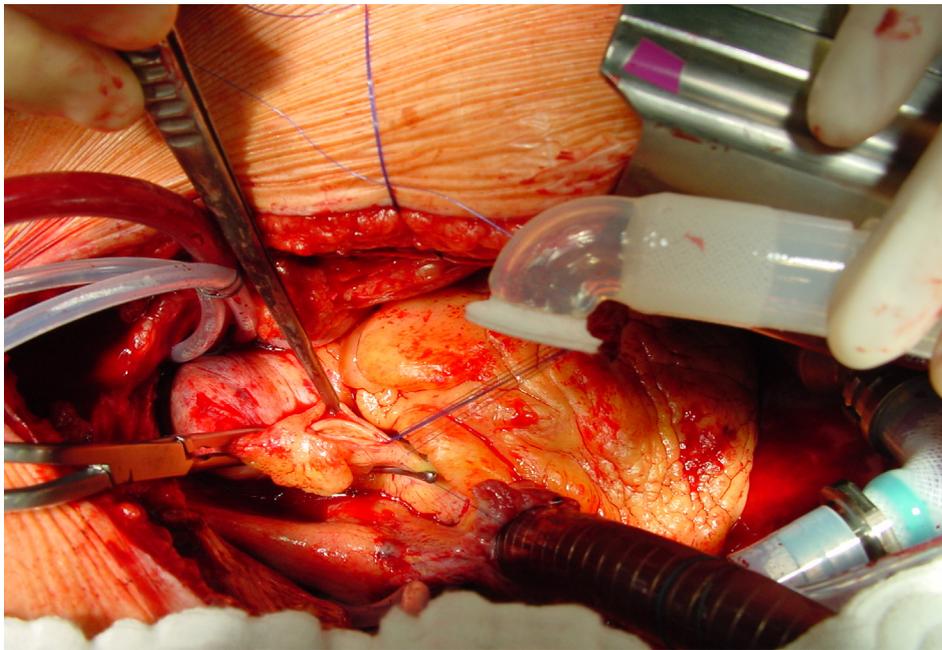


Fig. 5 (anastomosi termino- laterale tra aorta ascendente e cannula di outflow in silicone, in clampaggio tangenziale)

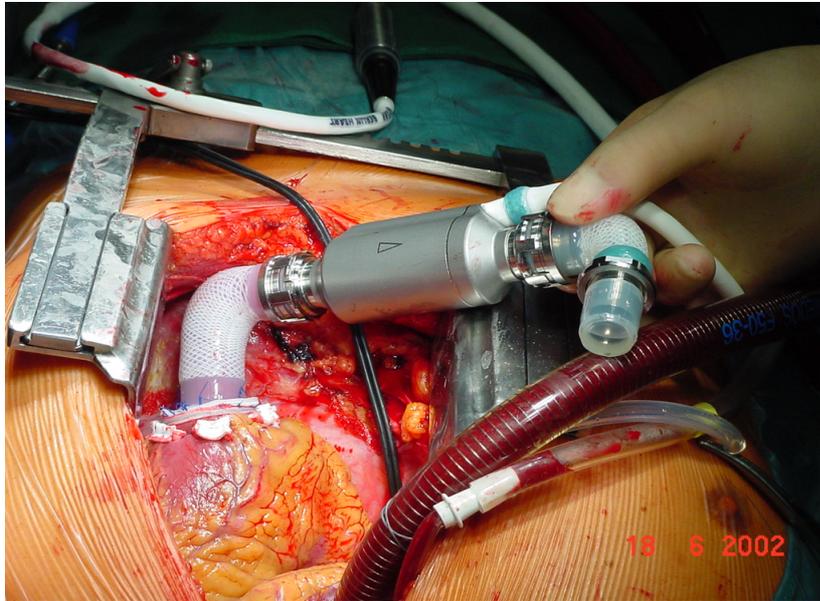
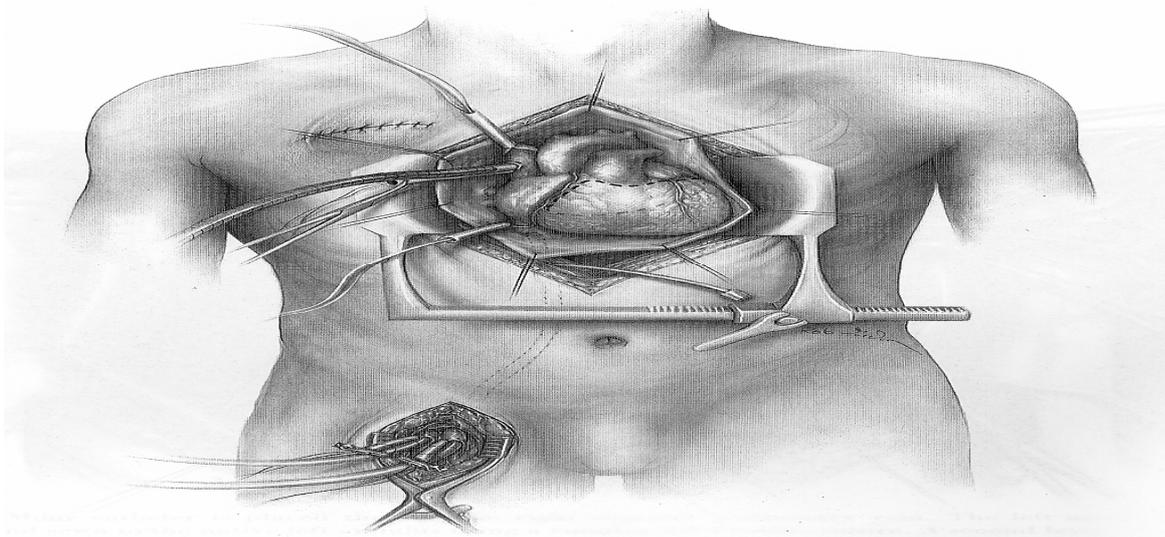


Fig. 6 (il VAD viene connesso all' inflow e poi all'outflow)

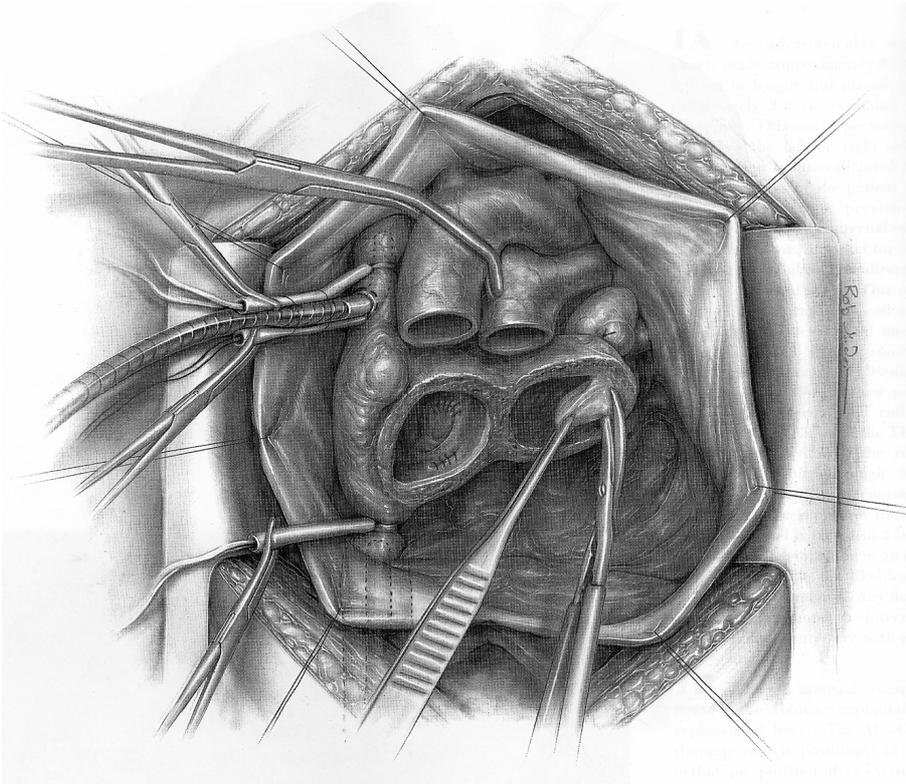
### **Impianto di TAH: tecnica chirurgica**

Come già accennato in precedenza la differenza principale dal punto di vista tecnologico e di conseguenza chirurgico è che l'impianto di un TAH prevede la cardiectomia totale del ricevente.

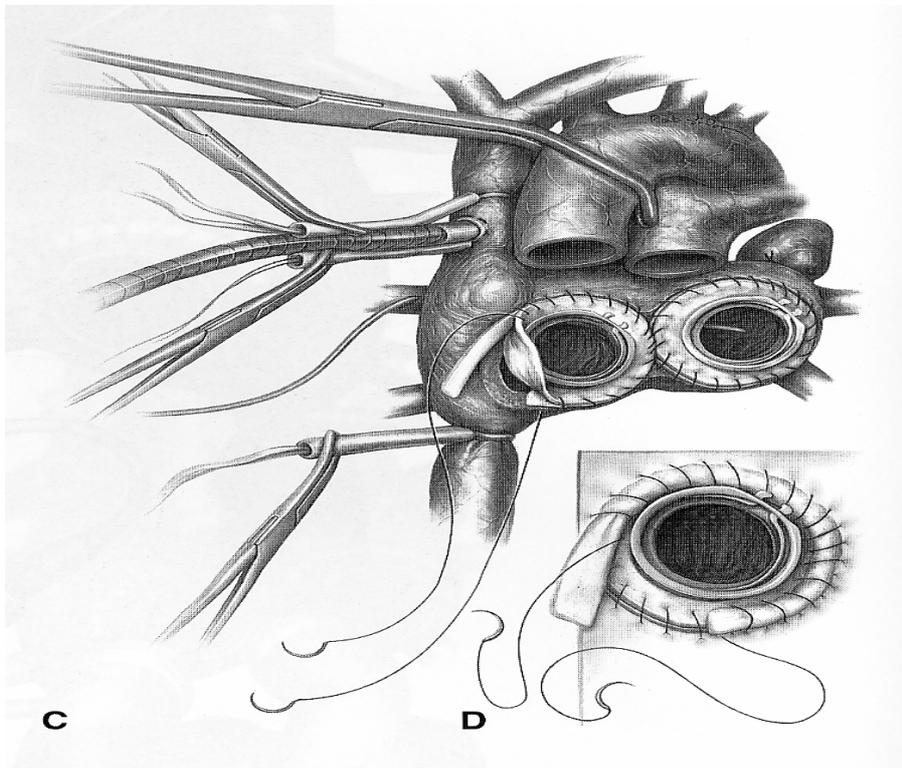
La preparazione del campo chirurgico prevede l'accesso sternotomico, e la cannulazione dei vasi femorali (arteria e vena) e della vena cava superiore per l'istituzione della circolazione extracorporea.



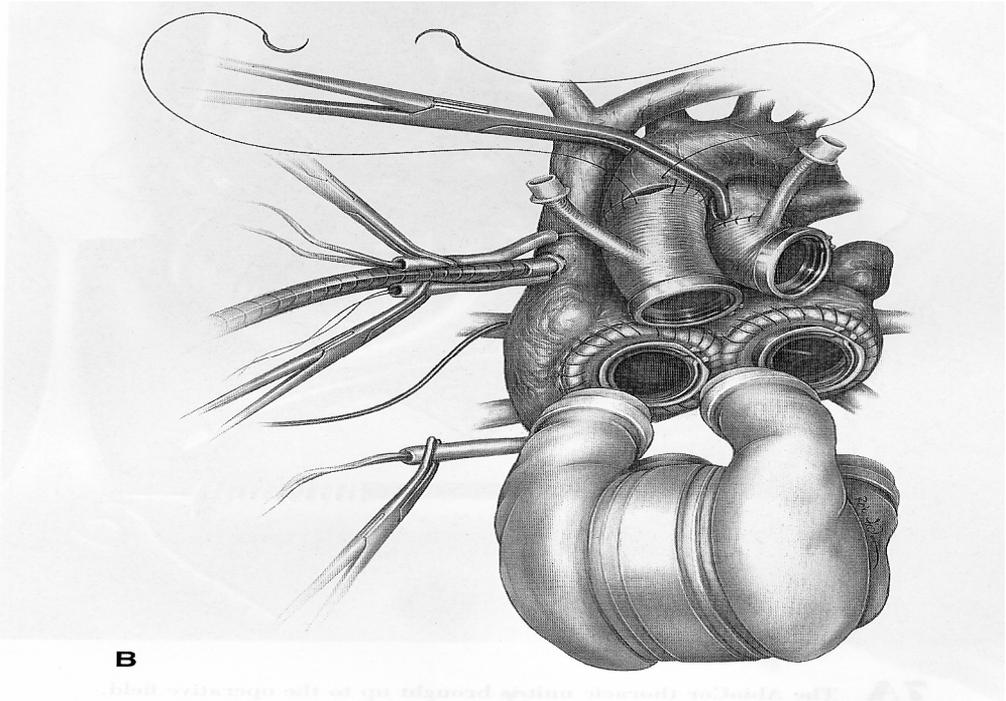
Dopo il clampaggio aortico, si procede alla cardiectomia completa che viene eseguita con tecnica simile al trapianto cardiaco. Al termine, vengono esposte le due cuffie atriali unite tra loro dal residuo del setto interatriale e i monconi dei due grossi vasi.



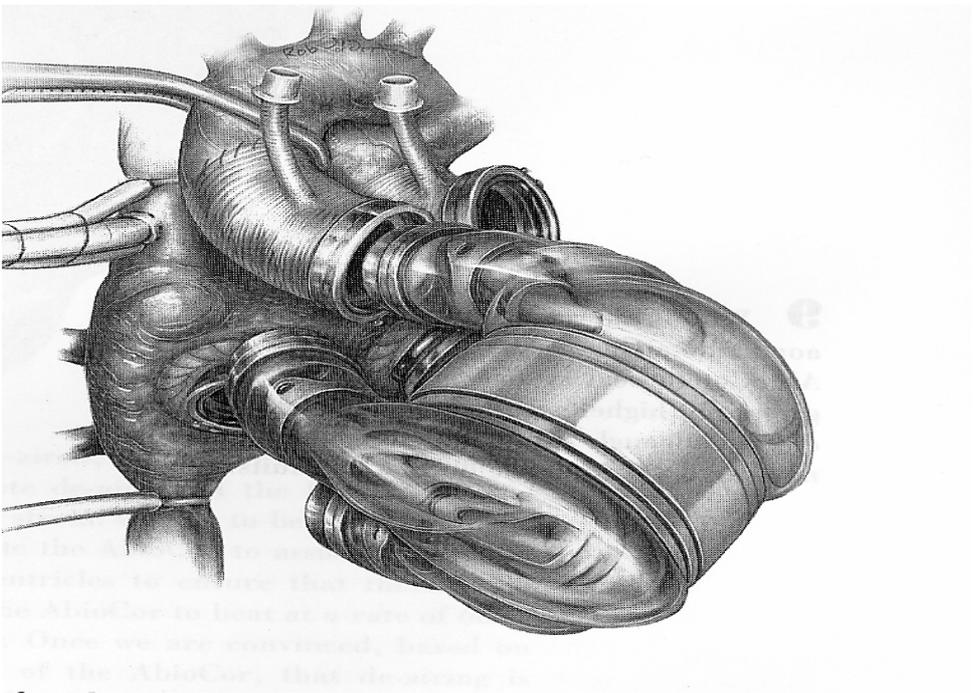
Vengono anastomizzate ai due atrî con due suture continue separate le cuffie di ancoraggio della via di inflow del TAH



Vengono anastomizzate ai monconi dei due grossi vasi le protesi che fungeranno da via di outflow del TAH.



Si procede alla connessione del TAH e alla sua riperfusione con particolare attenzione alle manovre di rimozione dell'aria, prima del declampaggio e dello svezamento dalla circolazione extracorporea.



## Scelta del candidato al VAD

La selezione corretta dei candidati rappresenta la chiave del successo dell'impianto di qualsiasi VAD (1-9). L'efficacia terapeutica di tali dispositivi è stata ampiamente dimostrata nel corso di trials clinici prospettici di grande valore scientifico. Al tempo stesso, questi studi hanno messo in evidenza l'importante incidenza di complicanze correlate all'utilizzo di questi dispositivi, delle quali si discuterà di seguito. La corretta valutazione delle comorbidità del potenziale candidato al VAD può d'altronde consentire un maggiore controllo sulla comparsa di complicanze che potrebbero pesantemente inficiare i risultati terapeutici. In questa ottica la valutazione del candidato al VAD non potrà prescindere da una attenta analisi di:

-parametri emodinamici: il paziente deve essere in shock cardiogeno nonostante terapia farmacologica infusiva massimale, eventuale contropulsazione intraaortica ed ottimizzazione del precarico. I criteri emodinamici per la diagnosi di shock sono i classici:

- Indice Cardiaco  $< 2 \text{ L/m}^2/\text{min}$
- Resistenze Vascolari Sistemiche  $> 2100 \text{ dynes/cm}^3$
- Wedge  $> 20 \text{ mmHg}$
- Diuresi oraria  $< 20 \text{ mL/h}$

-funzione ventricolare destra: la valutazione di questa variabile rappresenta un elemento cruciale nella selezione dei pazienti. La maggior parte dei dispositivi intracorporei disponibili è infatti del tipo LVAD, il cui corretto funzionamento ha come postulato una buona funzione ventricolare destra. Un fallimento in questa valutazione è la premessa di un insuccesso terapeutico. I parametri di funzione ventricolare destra sono rappresentati da:

- pressione venosa centrale
- presenza o assenza di insufficienza tricuspide
- resistenze vascolari polmonari  $\text{PVR} > 3.8 \text{ UW}$

-coronaropatia associata: la presenza di coronaropatia, come accade nella cardiomiopatia dilatativa postischemica, non controindica l'impianto di un VAD: per contro, il miglioramento della perfusione coronarica garantito dal device dovrebbe ridurre l'ischemia miocardica. In ogni caso dopo l'impianto deve essere mantenuta una adeguata terapia antischemica, finalizzata prima di tutto alla protezione del miocardio ventricolare destro.

La Società Internazionale per il trapianto di cuore e di polmoni ha di recente pubblicato le prime linee guida per la gestione del paziente candidato all'impianto di VAD(10). Si tratta di una pubblicazione che interessa i punti cruciali nel processo clinico di selezione dei pazienti alla luce della esperienza disponibile. In questo

capitolo intendiamo presentare il contenuto di tale lavoro, alla cui lettura rimandiamo il lettore in ogni caso, affiancandola ad alcune note derivanti dalla nostra personale esperienza.

-Età (raccomandazione di Classe 1): nei pazienti maggiori di 60 anni di età la valutazione preimpianto non può prescindere da considerazioni legate all'esistenza di cofattori di rischio (livello di evidenza C). In ogni caso l'età elevata per se non dovrebbe essere considerata una controindicazione al VAD (livello di evidenza C). Date le premesse poste in questo capitolo sulla riduzione relativa del numero delle donazioni a fronte dell'incremento esponenziale dello scompenso cronico soprattutto nell'età avanzata è comunque lecito attendersi che l'impegno della comunità scientifica sia nei prossimi anni orientato alla espansione del pool dei candidati ai device ben oltre i 60 anni di età, posto che tale terapia si dimostri vantaggiosa in termini di costo/beneficio.

-Dimensioni corporee (raccomandazione di Classe 1): i dispositivi pulsatili intracorporei (HeartMate XVE, Novacor LVAS) dovrebbero essere utilizzati esclusivamente nei pazienti con superficie corporea  $> 1.5 \text{ m}^2$ . Nei pazienti più piccoli è suggerito l'uso di dispositivi paracorporei o a flusso assiale (livello di evidenza C). Come verrà successivamente evidenziato oggi la tendenza è quella di privilegiare VAD di piccole dimensioni in ogni caso, tanto che i dispositivi intracorporei pulsatili stanno attualmente patendo un periodo di obsolescenza. La prospettiva futura è quella di un'ulteriore miniaturizzazione non solo dei VAD ma anche di tutti i dispositivi di controllo sino alla loro totale impiantabilità.

-Funzionalità renale (raccomandazione di Classe 1): in tutti i candidati al VAD la funzionalità renale deve essere accuratamente studiata. Il rischio è aumentato nei candidati con Creatinina preoperatoria  $>3\text{mg/dl}$ . Tali livelli di Creatinina sierica possono essere non considerati una controindicazione nei casi in cui essi derivino da una insufficienza renale sviluppatasi acutamente e dove si possa presumere un grado di recupero (ad esempio nel paziente in giovane età e con una buona funzione renale prima dell'aggravamento della sua condizione emodinamica (livello di evidenza C)". La funzionalità renale preoperatoria è determinate di rischio in tutte le procedure catdichirurgiche. In particolare, nel paziente candidato al VAD la disfunzione renale assieme alla più banale valutazione dell'output urinario su base oraria sono in maniera empirica dei buoni criteri di valutazione dello stato di perfusione degli organi e quindi del livello della disfunzione cardiaca. Nella nostra esperienza, l'output urinario rappresenta una guida per un corretto timing chirurgico: riteniamo che l'oligo-anuria prolungata per oltre 3-4 ore debba imporre l'impianto urgente di un device.

- Funzionalità polmonare (raccomandazione di Classe 1): tutti i candidati al VAD debbono eseguire una radiografia del torace corredata di spirometria, quando possibile. Per il paziente intubato senza storia di pregressa pneumopatia non vi è controindicazione assoluta al VAD. E' suggerito un approfondimento di studio polmonare mediante esecuzione di TC del torace, soprattutto per escludere condizioni patologiche eventualmente non rilevate dalla semplice radiografia (livello di evidenza C). Raccomandazione di classe 3: non dovrebbero essere considerati candidabili al VAD i pazienti con pneumopatia severa già esclusi dalla lista per trapianto cardiaco (livello di evidenza C).

- Funzionalità epatica (raccomandazione di Classe 1): è suggerita una valutazione preoperatoria della funzione epatica in tutti i casi. I pazienti con livelli ematici di ALT o AST di 3 volte superiori al normale

sono a rischio elevato. Nel caso in cui la disfunzione epatica sia primariamente attribuibile ad una disfunzione ventricolare destra, si dovrà valutare in prima istanza l'indicazione ad un BiVAD (livello di evidenza C). Raccomandazione di classe 3: la cirrosi epatica e l'ipertensione portale sono controindicazioni al VAD (livello di evidenza C). Secondo la nostra personale esperienza, raccomandiamo una attenta valutazione preoperatoria degli indici epatici di sintesi (albumina ed INR) oltre che della bilirubinemia. La presenza di epatite ischemica associata ad insufficienza epatica dovute ad una bassa gittata cardiaca prolungata, rappresentano un importante fattore di rischio di mortalità perioperatoria nei pazienti sottoposti ad impianto di VAD.

- Disordini della coagulazione (raccomandazione di Classe 1): in ogni caso dovrebbe essere eseguita una valutazione preoperatoria del sistema emocoagulativo del candidato al VAD. I pazienti con INR spontaneo > 2.5 sono a rischio elevato di sanguinamento postoperatorio (livello di evidenza C). Raccomandazione di classe 3: i pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia indotta da eparina non sono candidabili al VAD. Completiamo tali informazioni con la nostra convinzione che in un'epoca caratterizzata da una sempre maggiore complessità dei device e dall'utilizzo di modalità di propulsione del flusso ematico "parafisiologiche" con evidenti modificazioni della tradizionale reologia ematica, la valutazione dello stato di coagulazione preoperatorio di ciascun paziente deve includere anche un attento studio della funzione piastrinica mediante l'ausilio di tecniche come la tromboelastografia e l'aggregometria.

- Infezioni e patologie autoimmuni (raccomandazione di Classe 1): ogni focolaio infettivo dovrebbe essere identificato e trattato prima dell'impianto di un VAD. Raccomandazione di classe 3: i pazienti con una sepsi acuta non dovrebbero essere candidati al VAD (livello di evidenza C).

- Aritmie (raccomandazione di Classe 1): l'uso di un BiVAD in caso di aritmie maligne recidivanti trova un razionale esclusivamente nel trattamento delle cardiopatie aritmogeniche sottostanti, ad esempio nella miocardite gigantocellulare. Durante il supporto con un LVAD una terapia antiaritmica adeguata, l'ablazione di foci aritmici o un AICD sono solitamente in grado di controllare adeguatamente eventuali aritmie" (le linee guida in questo paragrafo fanno riferimento alla osservazione comune secondo la quale eventi aritmici gravi ed emodinamicamente rilevanti sono ben tollerati anche nei pazienti con solo LVAD, citando la circolazione secondo Fontan. Fontan aveva infatti osservato che negli interventi di cardiocirurgia pediatrica per la correzione di patologie congenite complesse era possibile anastomizzare direttamente le vene cave alla arteria polmonare bypassando totalmente il ventricolo destro ma ottenendo in ogni caso delle buone portate attraverso il circolo polmonare. La spiegazione di tale circolazione sarebbe da attribuirsi alla forza propulsiva esercitata "a tergo" dal ventricolo sinistro in condizioni di normali pressioni nel circolo polmonare, ndr).

- Funzione ventricolare destra (raccomandazione di Classe 1): dovrebbe essere eseguita una valutazione sul grado dell'ipertensione polmonare preVAD e sulla sua irreversibilità. L'utilizzo di un supporto biventricolare è suggerito nei casi di ipertensione polmonare irreversibile, o di disfunzione ventricolare destra. Nei pazienti > 65 anni di età esiste un rischio aumentato di scompenso ventricolare destro, che deve suggerire particolare cautela.

La valutazione della funzione ventricolare destra rappresenta infatti, un vero e proprio bivio sia nella scelta della strategia chirurgica che conseguentemente della tipologia di VAD. E' raccomandabile l'integrazione di più informazioni sul ventricolo destro provenienti dalla ecocardiografia (cinetica, caratteristiche del setto interventricolare, determinazione delle pressioni intracavitarie, continenza della valvola tricuspide) dall'emodinamica mediante il posizionamento di un catetere di Swan Ganz, e più di recente dalla cine RMN cardiaca. A questo proposito, Ochiai e coll. hanno pubblicato una analisi retrospettiva condotta su 245 pazienti sottoposti ad impianto di LVAD identificando il sesso femminile, l'etiologia non ischemica della cardiopatia e la necessità di un supporto meccanico al circolo pre-VAD come predittori di scompenso ventricolare destro acuto.

- Valvulopatia associata (raccomandazione di Classe 1): l'insufficienza aortica di grado superiore al moderato deve essere corretta nel caso in cui si utilizzi un VAD pulsatile in grado di detendere completamente il ventricolo sinistro. Il razionale di tale affermazione è intuibile richiamando il posizionamento della cannula di outflow delle assistenze alla camera ventricolare sinistra: tale cannula posizionata in aorta ascendente infatti, promuove un flusso di sangue anterogrado in direzione dell'aorta stessa e dei suoi rami, e un flusso di sangue diretto verso la valvola aortica e il ventricolo sinistro. Solo se tale valvola è competente nella chiusura il sangue potrà irrorare le coronarie (fondamentale soprattutto la perfusione della coronaria destra in un paziente con LVAD) e non refluire nel ventricolo sinistro sovraccaricandolo. Si dovrebbe considerare inoltre la sostituzione con bioprotesi di una eventuale protesi aortica meccanica nel candidato al VAD prima di procedere all'assistenza meccanica (livello di evidenza C). La terapia anticoagulante è fortemente consigliata nei pazienti portatori simultaneamente di VAD e protesi valvolare (livello di evidenza C). In particolare tale raccomandazione va applicata nei pazienti con bioprotesi dove spesso il trattamento è esclusivamente antiaggregante. La stenosi mitralica severa dovrebbe essere trattata, l'insufficienza mitralica dovrebbe essere corretta, nei casi in cui si possa ipotizzare un futuro svezzamento dal VAD (livello di evidenza C)". Non esiste un parere consensuale sulla necessità di trattare una eventuale insufficienza tricuspide severa.

- Status neurologico (raccomandazione di Classe 1): il paziente candidato al VAD deve eseguire una valutazione neurologica completa per escludere eventuali controindicazioni. In particolare si deve definire l'impatto sulla qualità della vita di eventuali deficit motori o cognitivi secondari a fenomeni ischemici cerebrali. Un ictus recente o non stabilizzato clinicamente è controindicazione temporanea al VAD. Nel caso in cui si debba ricorrere al posizionamento urgente di un VAD in un paziente nel quale diviene impossibile procedere ad una valutazione neurologica completa è suggerito l'utilizzo di VAD di breve durata, con il quale ricompensare il circolo del paziente e successivamente portare a termine l'assessment neurologico. (livello di evidenza C). In questo contesto, un esempio tipico è quello dei pazienti in shock cardiogeno acuto, intubati e sedati, dove si può ricorrere al posizionamento urgente di un ECMO come salvavita, durante o dopo un massaggio cardiaco esterno. In questi casi la valutazione dell'esito neurologico di tali procedure non può che essere demandata ad un momento successivo.

- Stato nutrizionale (raccomandazione di Classe IIb): la cachessia dovrebbe essere considerata un grande fattore di rischio nell'impianto di un VAD (livello di evidenza C). A ribadire la necessità di un timing adeguato al VAD, tenendo conto che la cachessia cardiaca è l'espressione clinicamente più evidente di uno stato di perfusione tissutale cronicamente insufficiente e tale da inficiare pesantemente l'outcome di un VAD, ndr
- Insufficienza multiorgano (MOF) (raccomandazione di Classe III): la MOF dovrebbe essere considerata una forte controindicazione all'impianto di un VAD (livello di evidenza C). Dalla nostra esperienza, e da quanto si evince dalla letteratura internazionale, l'utilizzo di un VAD come rescue therapy è un concetto da proscrivere: quando un paziente è eccessivamente compromesso a causa della lunga durata della patologia cardiaca l'impatto dell'impianto di un device, e dello stress chirurgico associato, raramente si rivela favorevole.
- Neoplasie (raccomandazione di Classe IIb): i pazienti con neoplasie potenzialmente curabili possono essere candidati al VAD, come bridge al trapianto (livello di evidenza C).
- Stato psicologico (raccomandazione di Classe I): dovrebbe essere eseguita una attenta valutazione preoperatoria del candidato al VAD al fine di evidenziare fattori di rischio psichico che possano controindicare i VAD. Raccomandazione di Classe III: un disordine psichiatrico in fase acuta deve essere considerato controindicazione al VAD, dal momento che potrebbe compromettere la compliance del paziente alla terapia.

Le succitate linee guida riservano alcune raccomandazioni all'interessante capitolo della destination therapy. L'evidenza del vantaggio di tale strategia terapeutica deriva dall'analisi dei dati provenienti dallo studio REMATCH(11-12). La sopravvivenza dei pazienti randomizzati alla terapia inotropa cronica veniva confrontata con quella dei pazienti con caratteristiche equivalenti sottoposti all'impianto del device Thoratec Heart Mate. A 6 e 12 mesi la sopravvivenza era del 39% e del 24% nel gruppo in terapia medica mentre nei pazienti destinati all'impianto di un Thoratec la sopravvivenza era del 60% e del 49%. Dallo stesso studio emerge che la sopravvivenza nei pazienti con scompenso cronico senza necessità di terapia inotropa cronica era del 67% e del 40% a 6 e 12 mesi: tali dati riguardavano una fetta di pazienti con una età media di 68 anni in IV classe NYHA. Da questi dati deriva la giustificazione razionale all'impiego della destination therapy nei pazienti in età avanzata, quindi non altrimenti candidabili al trapianto, e dipendenti dalla terapia inotropa, consentendo di ottenere un buon guadagno in termini di sopravvivenza.

Lo stato clinico del paziente è l'elemento dirimente per la scelta di un VAD nell'ambito delle varie classi: in questo senso i pazienti possono essere inquadrati in 4 categorie cliniche:

- 1) Elettivo deterioramento emodinamico CRONICO in pz già in lista di attesa per Trapianto Cardiaco (TC)
- 2) Permanente Scompenso cardiaco refrattario in pz con controindicazioni al TC
- 3) Urgente deterioramento emodinamico ACUTO in pz già in lista di attesa per TC
- 4) Emergente Shock cardiogenico ACUTO in pz non in lista di attesa per TC (IMA, miocardite, post-CEC)

Per i pazienti elettivi e per i pazienti con controindicazioni al trapianto (categorie 1 e 2), la scelta cadrà preferibilmente sui device di classe 3 e, allo scopo di garantire la migliore qualità della vita a domicilio, saranno privilegiati i dispositivi intracorporei. In questo caso le finalità terapeutiche saranno BTT e ATT. I pazienti appartenenti a queste due categorie presentano i segni emodinamici dello scompenso cronicizzato (Wedge > 20 mmHg, pressione sistolica media < 60 mmHg), iponatriemia (Na sierico < 135 mmol/L), segni di cattiva perfusione poliorganica. In questi casi, l'intolleranza agli ACE inibitori costituisce ulteriore criterio di indicazione all'impianto di un VAD.

Nelle categoria clinica 3 rientrano tutti i pazienti già in lista d'attesa per trapianto cardiaco nei quali lo scompenso degenera acutamente: Si tratta di pazienti che necessitano di ricovero presso un'Unità di Terapie Intensive e che vengono considerati per un VAD solo dopo la dimostrazione di un fallimento della terapia farmacologica, eventualmente associata all'utilizzo di contropulsatore aortico. Per questa categoria di malati si preferirà un VAD di classe 2 (come BTT, o BTR o BTB) di breve durata e, nel caso in cui non si rendesse rapidamente disponibile un cuore per il trapianto, si potrà passare ad un VAD di classe 3 con il quale perseguire la finalità del BTT su tempi più lunghi.

Nel paziente della categoria 4, data la acuzie del quadro clinico, lo spazio delle varie opzioni terapeutiche si riduce necessariamente: in questi casi sono da preferirsi dispositivi prontamente disponibili in una sala operatoria cardiocirurgia e, possibilmente, di facile impianto. I VAD di classe 1 sono quelli che meglio si prestano allo scopo: tra questi ricordiamo l'ECMO, le pompe centrifughe e più di recente i sistemi Impella. Si tratta in tutti i casi di dispositivi extracorporei, a flusso continuo, utilizzabili come BTR o come BTB verso VAD di classe superiore, dal momento che essi possono svolgere la loro funzione per periodi non molto lunghi.

### **Terapia Farmacologica Associata**

Non è possibile stabilire una linea di condotta terapeutica applicabile a tutti i device, tenuto conto che ognuno di questi presenta caratteristiche reologiche e meccaniche diverse per la propulsione del sangue oltre ad utilizzare superfici caratterizzate da differenti gradi di biocompatibilità (13-17). In linea generale però, si può affermare che i tre pilastri su cui fonda la terapia del paziente in VAD, a prescindere dalla finalità terapeutica per cui il device è stato applicato sono:

- terapia anticoagulante
- terapia antiaggregante
- terapia antiscompenso

Per quasi tutti i VAD l'anticoagulazione è indispensabile: essa è solitamente condotta con eparina in infusione endovenosa nel primo periodo postoperatorio, per essere poi traslata ai dicumarolici. Usualmente il target di INR nel paziente in mantenimento è intorno ai 2.5-3.

La necessità di una antiaggregazione spesso ottenuta con polifarmacoterapia è un'acquisizione particolarmente recente, resasi necessaria dall'introduzione dei VAD a flusso assiale caratterizzati da un

maggiore grado di trombogenicità. Presso il nostro Istituto stiamo applicando metodiche di monitoraggio laboratoristico della funzionalità piastrinica dopo terapia che prevedono l'utilizzo di vecchie metodiche riviste in chiave attuale quali il tromboelastogramma e i test di aggregazione piastrinica. L'utilizzo di questi ausili ha consentito di ottimizzare ma soprattutto di personalizzare la quantità di antiaggreganti utilizzata e quindi di contenere le complicanze.

Esistono numerose evidenze in letteratura che i VAD con la loro azione meccanica consentono una riduzione sostanziale del sovraccarico di pressione e volume cui il ventricolo sinistro malato è sottoposto. Questa azione favorevole dei VAD è alla base dell'attivazione di una serie di meccanismi molecolari che prevengono il remodeling ventricolare proprio dello scompenso. Oggi si ritiene che i pazienti in VAD possano ottenere il massimo beneficio terapeutico in termini di recupero o quantomeno preservazione della funzione ventricolare residua con l'associazione di una buona terapia antiscompenso portata ai massimi regimi consentiti (18-30). Recenti lavori dimostrano inoltre la possibilità di regressione dell'insufficienza cardiaca nella forme di miocardiopatia dilatativa dopo un periodo di unloading del ventricolo sinistro e terapia farmacologica con alfa-bloccanti (31-35)

### **Complicanze dei VAD**

Come è intuitivo, la maggior parte delle complicanze sono legate sia alla terapia cui i pazienti in VAD sono sottoposti sia alle limitazioni delle soluzioni tecnologiche attualmente adottate in questi dispositivi.

#### **Emorragie**

La frequenza dei sanguinamenti postoperatori è piuttosto elevata dopo l'impianto di un VAD: la frequenza di eventi emorragici di rilevanza tale da richiedere una revisione chirurgica oscilla nelle varie casistiche tra il 20 ed il 50% (11,12,36-42). Tali eventi sono fatali nel 15% dei casi. Come già accennato, l'utilizzo di regimi di anticoagulazione particolarmente importanti predispone i pazienti in VAD ad un rischio maggiore di fenomeni emorragici: tra questi, i più preoccupanti sono quelli intracranici. Una recente revisione su 24 casi autoptici di pazienti sottoposti ad impianto di VAD ha dimostrato una incidenza di eventi emorragici cerebrali del 14.4%, rivelatisi fatali solo nel 24% dei casi.

#### **Infezioni**

I pazienti in VAD sono frequentemente affetti da infezioni batteriche che possono scaturire da contaminazioni localizzate di parte dei device ed evolvere in una successiva disseminazione sistemica (38-43). Numerosi sono i punti suscettibili di aggressione batterica: le cannule dei device paracorporei, le drivelines dei device intracorporei, le tasche di alloggiamento dei VAD ed infine i VAD stessi. L'incidenza di tali complicanze va dal 12 al 55% dei casi. L'evoluzione in sepsi porta a decesso nel 25% dei casi.

#### **Eventi tromboembolici**

Si tratta di una complicanza di grande rilievo(44), la cui eziopatogenesi è strettamente legata alla attivazione di una serie di processi coagulativi anomali dovuti alla interazione tra il sangue e le superfici dei VAD, nonché alla formazione di turbolenze a livello delle cannule o dei device stessi. Sebbene la biocompatibilità

di questi dispositivi sia oggetto di continui miglioramenti, l'incidenza di fatti embolici varia tra il 7% ed il 47% nelle varie casistiche, anche in relazione al tipo di VAD. Gli eventi cerebrovascolari rappresentano il 25% dei casi.

Failure meccanica.

Il malfunzionamento dei device con eventuale blocco completo del sistema è oramai, fortunatamente, un evento sempre più raro grazie alla continua implementazione delle tecnologie applicate alle pompe e ai dispositivi di controllo(11-12,45-48) Va detto comunque che la interruzione del funzionamento di un VAD per periodi ridotti non comporta necessariamente la morte dei pazienti, in quanto il cuore stesso può temporaneamente supplire alla funzione di pompa. In questo senso si deve segnalare che il blocco dei device pulsatili è meglio tollerato dai pazienti poiché non comporta reflusso di sangue all'interno del ventricolo assistito data la costante presenza in questi dispositivi di valvole sia all'inflow che all'outflow. Per contro, il blocco di una pompa assiale che, per sue caratteristiche tecniche e dimensionali non può essere dotata di valvole, si associa ad un reflusso massivo ed acuto di sangue all'interno del ventricolo assistito con conseguente sovraccarico di volume ed "impairment" della già precaria funzione di pompa.

Insufficienza ventricolare destra.

Nel programmare l'impianto di una assistenza ventricolare solo sinistra, è necessario cercare di limitare il più possibile il rischio di incorrere in una insufficienza ventricolare destra acuta. L'esperienza attuale ha limitato l'incidenza di questa infausta ("the usual nightmare" di americana memoria) evenienza al 10% dei casi di LVAD. Va detto che un supporto inotropo mirato nel postoperatorio in associazione all'unloading del ventricolo sinistro da parte del VAD, consentono in molti casi il recupero di ventricoli destri con funzione contrattile ai limiti inferiori.

Multiorgan failure

Rappresenta il 30% delle cause di decesso dei pazienti in VAD: spesso è l'evento finale di un percorso complicato da sepsi e sanguinamenti ma talora può essere il punto di partenza. Infatti essa può insorgere ex novo nei pazienti giunti al VAD in condizioni non ottimali e con i segni di una iniziale disfunzione d'organo dovuta ad una lunga storia di scarsa portata cardiaca.

## **Descrizione dei principali VAD**

In questa rapida e esaustiva analisi dei VAD attualmente disponibili nella pratica clinica corrente cercheremo di descriverne le loro principali caratteristiche partendo dalla loro classificazione.

Dispositivi a flusso continuo

Si definiscono dispositivi a flusso continuo tutte quelle assistenze al circolo capaci di generare un flusso ematico continuo privo di una escursione sisto-diastolica. Tra questi ricordiamo le pompe centrifughe (a rotazione meccanica, a levitazione magnetica), l'ECMO, le pompe miniaturizzate e le pompe assiali.

### **1. Pompe centrifughe**

Differiscono dalle pompe a flusso assiale poiché il flusso ematico entra dall'inlet della pompa e viene spinto dal rotore in maniera tale da fuoriuscirne attraverso l'outlet che si trova orientato con un angolo di  $90^\circ$  (pompe radiali) o di  $45^\circ$  (pompe diagonali) rispetto all'outlet.

Si tratta di dispositivi extracorporei che funzionano da L o R o BiVAD di breve durata, a flusso continuo la cui peculiarità è rappresentata dal fatto che il sangue è pompato sfruttando il movimento rotatorio di superfici dotate di "pale": i rotori delle pompe centrifughe sono impiegati anche per l'esecuzione della circolazione extracorporea di routine. Nella fig 6 si osservano le pale del cono blu che, messe a rotazione grazie all'azione di un motore esterno, mettono in movimento il sangue raccolto all'interno del sistema

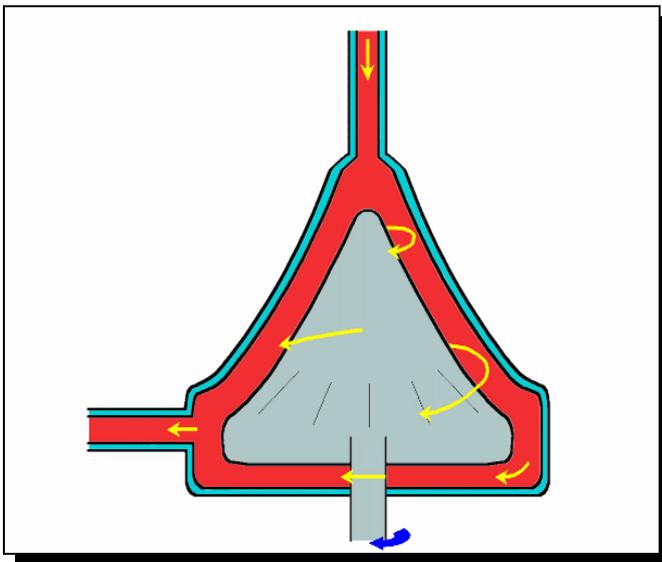


Fig. 6

Sono di recente introduzione clinica dispositivi centrifughi a levitazione magnetica nei quali cioè il rotore non è direttamente connesso tramite un giunto al motore ma levita all'interno di un campo magnetico la cui modificazione delle forze ne attiva a sua volta il movimento. Il vantaggio di questi dispositivi è l'assenza di guarnizioni, cuscinetti e principalmente dell'albero di rotazione con conseguente eliminazione di tutti i processi che producono forze inerziali e conseguente usura dei componenti.

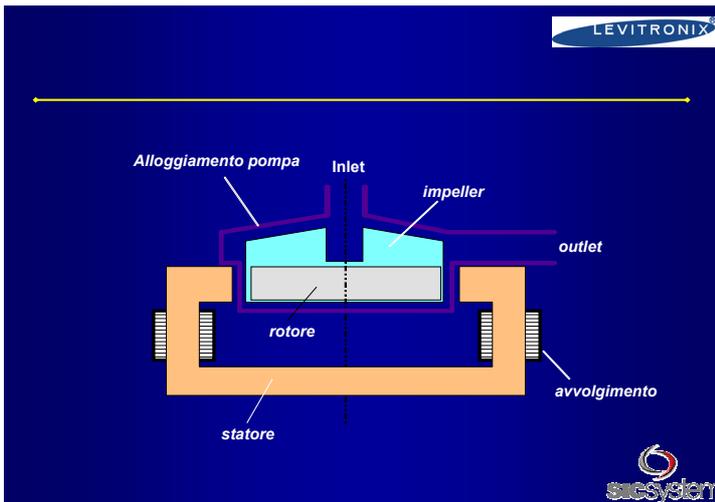


Fig 7

Nella Fig 7 è possibile visualizzare il rotore, completamente privo di alcuna connessione meccanica con lo statore dove sono presenti gli avvolgimenti che generano il campo magnetico di supporto (49-50).

L'eliminazione dell'attrito inoltre comporta la riduzione della produzione di energia termica e di riscaldamento del sangue circolante nel dispositivo, riducendo di fatto il rischio di emolisi e di formazione di trombi. La levitazione del rotore per altro limita i movimenti dello stesso attorno all'asse principale favorendo un lavaggio uniforme della superficie rotante e minimizzando le zone di potenziale stagnazione del sangue e di creazione di turbolenze con significativo miglioramento della reologia all'interno del device.

Questi VAD sono classicamente connessi agli atri per le vie di inflow e ai rami principali di aorta ed arteria polmonare per gli outflow., ma possono essere utilizzati anche attraverso cannulazioni dei rami vascolari periferici. La principale limitazione di questi VAD è la mancanza di autoregolazione: i flussi generati dipendono completamente dalle resistenze incontrate sulla via dell'outflow e dalle pressioni di riempimento.

I pazienti trattati con questi VAD debbono essere sottoposti ad anticoagulazione completa, spesso condotta con eparina sodica in infusione.

## 2. ECMO

Si tratta di un VAD extracorporeo, attraverso il quale non solo si vicaria per intero alla funzione biventricolare ma anche si provvede al controllo degli scambi gassosi, esso rappresenta pertanto un VAD "sui generis" tanto che lo si può considerare come una estensione della circolazione extracorporea.

Un ECMO è costituito da:

- ossigenatore a fibre cave con scambiatore di calore integrato, che permettono un buon controllo della ossigenazione del sangue e della sua temperatura
- un rotore a pompa centrifuga, per la propulsione dei flussi ematici: è evidente che nel caso di un ECMO veno-arterioso totale, l'inflow del sistema sarà una cannula a livello atriale destro (posizionata direttamente nell'atrio o fatta avanzare da una vena femorale ad es.) e l'outflow sarà una

cannula in aorta ascendente o in un altro grande ramo arterioso (arteria femorale ad es, con perfusione sistemica ottenuta per via retrograda).

L'utilizzo di circuiti biocompatibili prepreparati consente un certo controllo della elevata trombogenicità di un sistema extracorporeo così complesso, sebbene l'incidenza delle classiche complicanze dei VAD resti particolarmente elevata anche con l'ECMO.

Sia le pompe centrifughe che l'ECMO consentono il mantenimento di perfusioni multiorganiche adeguate grazie alla produzione di flussi lineari e permettono l'unloading del cuore e, possibilmente, il recupero della sua funzione contrattile. Il management dei pazienti portatori di questi VAD è eseguito in terapia intensiva e prevede un monitoraggio completo di tutti i parametri emodinamici e della volemia efficace. Nel caso dell'ECMO, inoltre, sarà necessario un attento controllo dei dati emogasanalitici e la riduzione al minimo del supporto ventilatorio meccanico, solo ai fini della prevenzione di fenomeni di atelettasia polmonare. Questi dispositivi consentono di effettuare dei tentativi di svezzamento da essi attraverso una progressiva riduzione dei flussi generati e monitoraggio emodinamico ed ecocardiografico della ripresa dell'attività contrattile cardiaca e quindi una valutazione prognostica ed eventualmente l'attuazione di terapie alternative.(bridge to decision).

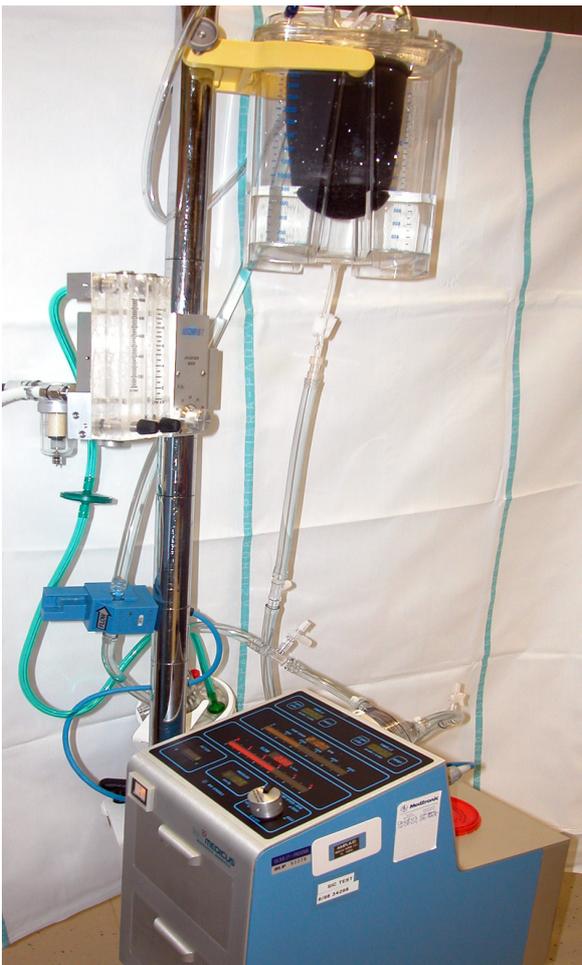


Fig 8: ECMO completo: si noti dall'alto: un reservoir per il di ritorno venoso, un flussimetro per la somministrazione dell'O2, l'ossigenatore, la pompa centrifuga



Fig 9: Particolare dell'ossigenatore a fibre cave

### 3. Pompe miniaturizzate (di terza generazione)

Tra queste ricordiamo il dispositivo Tandem Heart e il dispositivo AB 180 iVAD (posizionato con tecnica chirurgica avendo come inflow l'atrio sinistro ed outflow l'aorta toracica discendente. Attualmente, dopo i primi impianti il dispositivo pare sia stato abbandonato e comunque non sono reperibili su di esso altre informazioni). Il tandem heart è invece un VAD extracorporeo di breve durata con posizionamento periferico attraverso cannulazione chirurgica o percutanea dei vasi femorali che utilizza una arteria femorale come outflow e la vena femorale come inflow, mediante cannulazione dell'atrio di sinistra con approccio transettale da destra. La letteratura riporta di recente dati particolarmente favorevoli sul suo utilizzo in particolare nel trattamento dello shock cardiogeno acuto postinfartuale nell'ambito di uno studio multicentrico randomizzato dove il supporto in VAD veniva confrontato con il supporto mediante contropulsazione aortica.(51-54) Dallo studio emerge un miglioramento dell'emodinamica a favore dei pazienti in Tandem Heart sebbene non sia apprezzabile una differenza significativa in termini di sopravvivenza.

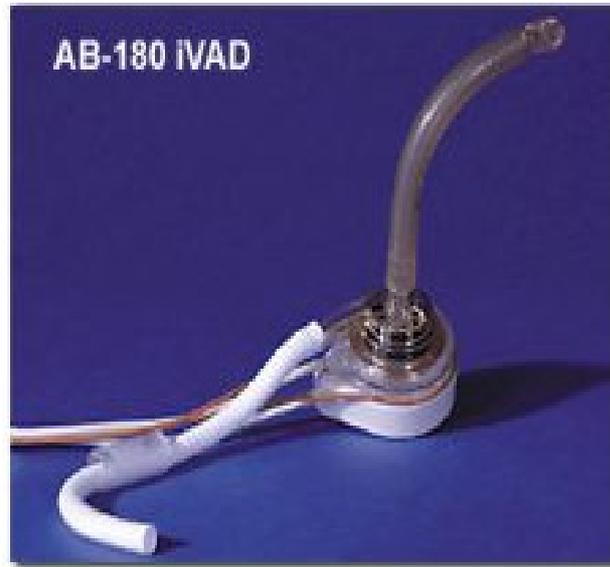


Fig 10:dispositivo AB 180 IVAD

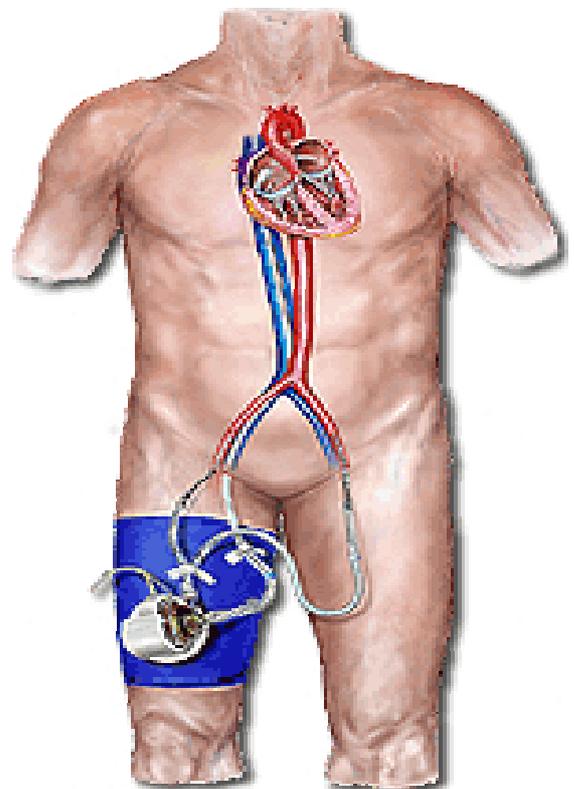
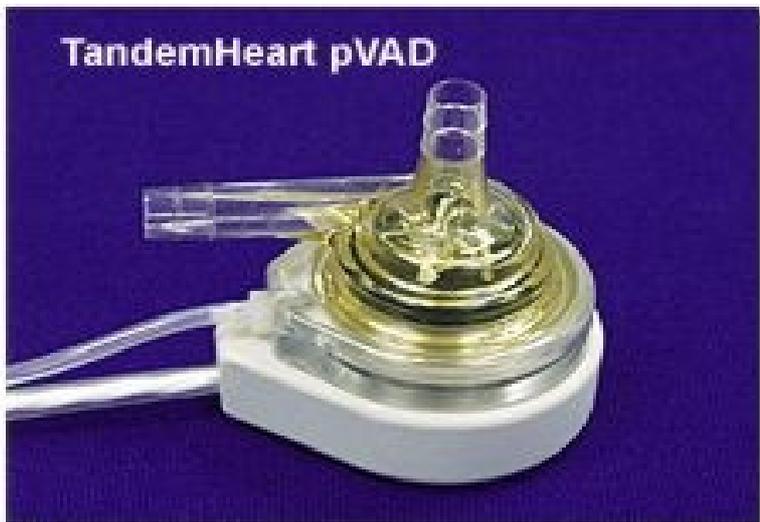


Fig11: dispositivo Tandem Heart e schema di posizionamento percutaneo

La miniaturizzazione dei dispositivi centrifughi ha raggiunto livelli applicativi particolarmente interessanti e tali da consentirne l'impiego anche come VAD intracorporei con interessanti premesse in termini di durata a lungo termine e di possibile riduzione della terapia anticoagulante/antiaggregante. Tra questi citiamo il Ventracor ventrassist LVAD(55-63), dispositivo intracorporeo con possibili applicazioni di lunga durata. Si tratta di una pompa centrifuga a propulsione magnetica con un rotore sospeso passivamente per via idrodinamica e rivestito in carbonio al fine di limitare i processi di formazione e deposizione di aggregati piastrinici e di limitare la necessità di anticoagulanti nella gestione cronica. Il VAD viene posizionato in sede sottodiaframmatica ma preperitoneale, con inflow all'apice del ventricolo sinistro mediante cannula in silicone ed outflow con tubo protesico in aorta ascendente. Allo stato attuale sono stati eseguiti 100 impianti nel mondo di questo LVAD, dei quali il più lungo è di oltre 2 anni. Il dispositivo ha ottenuto il marchio CE nel dicembre 2006, a seguito di un trial su 33 pazienti caratterizzato da una mortalità a 30 giorni del 6%, e una sopravvivenza cumulativa del 85%, confermandone l'efficacia e l'affidabilità come VAD per il BTT. Sono attualmente in corso trials sia in Europa che negli Stati Uniti per ottenere l'approvazione da parte di FDA del VAD sia nel BTT che nella DT.



Fig 12 dispositivo Ventracor e simulazione di posizionamento

Ricordiamo inoltre il dispositivo CorAIDE prodotto da Arrow: anche esso è una pompa centrifuga a levitazione magnetica la cui valutazione clinica è iniziata con alterne vicende nel dicembre 2002 e risulta attualmente sospesa sino a nuova definizione. Allo stato attuale non sono disponibili in letteratura i risultati clinici relativi ai 12 impianti eseguiti in Europa, tranne la recente pubblicazione di un report sui 2 pazienti impiantati presso l'Università di Pavia con un follow up di oltre 6 mesi dal quale emerge un miglioramento della classe funzionale NYHA, in assenza di complicanze tromboemboliche, infettive o failure meccanica del dispositivo (64-69).



Fig 13:dispositivo Cor AIDE

Dispositivo Dura Heart (prodotto da Terumo marchio CE ottenuto nel febbraio 2007) : si tratta di un LVAD intracorporeo a flusso continuo per applicazione come BTT o DT nel medio-lungo termine. L'inflow a cannulazione apicale sinistra è garantito da un condotto in titanio disponibile in 4 differenti taglie, il device pesa 540 grammi e misura 7.2 X 4.5 cm, l'outflow in aorta ascendente è ottenuto mediante l'impiego di un condotto protesico e il posizionamento del device è in una tasca addominale preperitoneale. Anche in questo caso la tecnologia è quella della pompa centrifuga a levitazione magnetica. Nel 2006, l'università di Vienna (70-72) ha pubblicato il primo report clinico disponibile su 4 casi, tutti sopravvissuti alla procedura chirurgica e dimessi al domicilio in terapia anticoagulante e antiaggregante. Tutti i pazienti di questo gruppo sono stati trapiantati con successo ad una distanza massima di 202 giorni di followup.

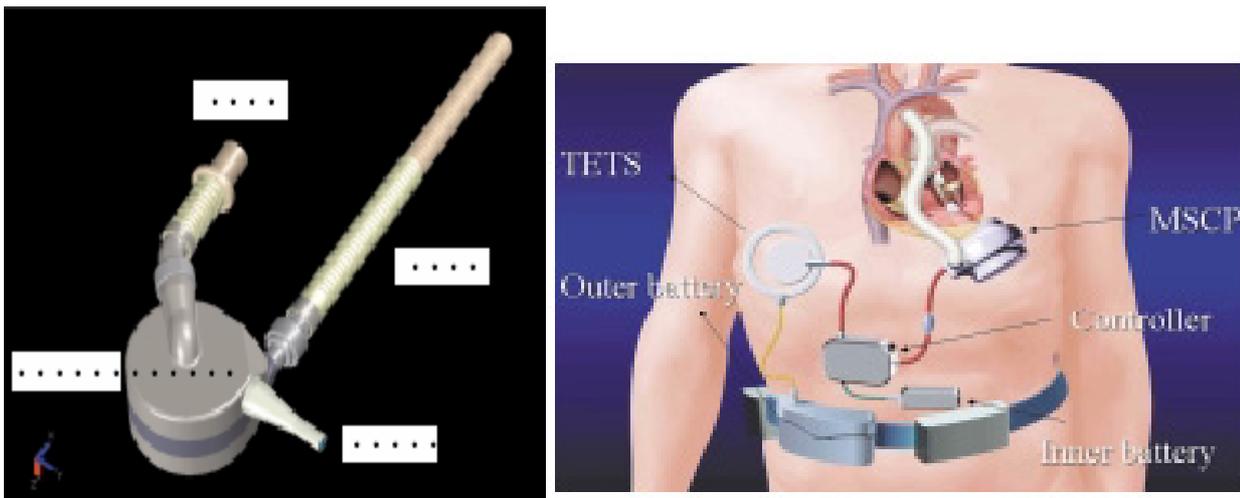


Fig 14:dispositivo Dura Heart Terumo.

Un nuovo LVAD è il dispositivo HeartWARE HVAD prodotto dalla ditta HeartWare: si tratta anche in questo caso di una pompa centrifuga a posizionamento intracorporeo, o meglio intra pericardico, in prossimità del cuore in virtù delle sue ridottissime dimensioni. Infatti la cannula di inflow in questo caso fa parte del device stesso garantendo una riduzione dello spazio occupato e riducendo di fatto lo spazio che intercorre tra la cavità ventricolare sinistra e il sistema propulsivo del VAD. Il rotore è sospeso all'interno della pompa mediante forze magnetiche ed idrodinamiche, e ruota a 2000-3000 rpm producendo flussi sino a 10 L/min. Il sistema è sotto validazione clinica per l'ottenimento del marchio CE: al febbraio 2007, risultavano 8 impianti eseguiti: endpoint primario dello studio è la sopravvivenza del paziente a 180 giorni o il trapianto cardiaco.

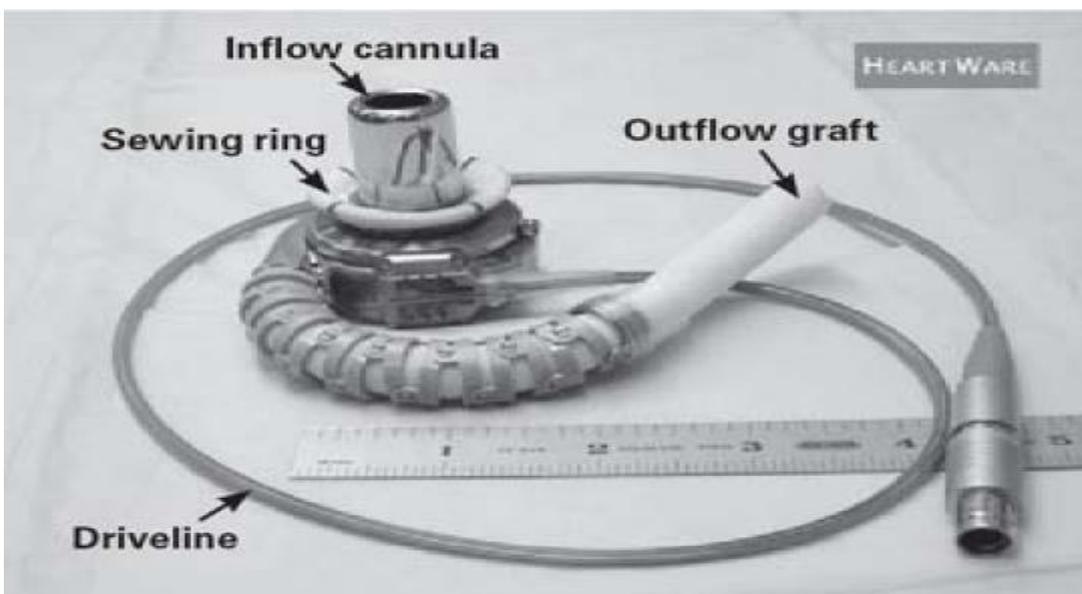


Fig 15: dispositivo Heart Ware HVAD

Citiamo inoltre per completezza il device HeartMate III, lvad, centrifugo, intracorporeo in fase di sviluppo attualmente solo su animali e prodotto da Thoratec e il Levacor prodotto da world Heart, LVAD intracorporeo centrifugo con rotore sostenuto da cuscinetti ad attivazione magnetica del quale risulta in corso un trial dal Marzo 2006. Di tale device è inoltre in fase di sviluppo una versione totalmente impiantabile sia per ciò che riguarda il controller che la batteria di backup con trasmissione transcutanea dell'energia da una cintura esterna indossabile dal paziente.

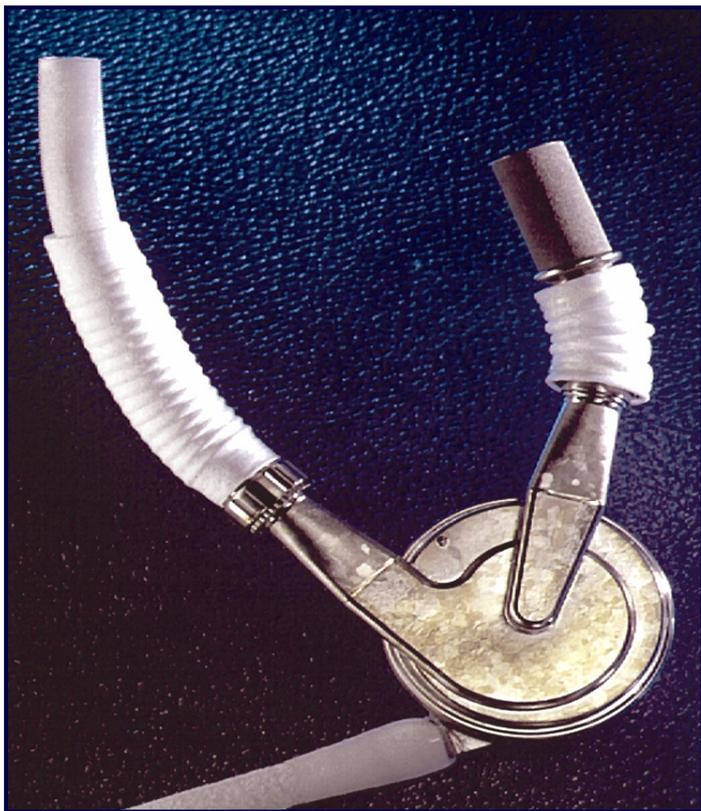


Fig 16 dispositivo Heart Mate 3

#### 4. Pompe assiali

Appartengono a questo gruppo tutti device di seconda generazione a flusso continuo caratterizzati dall'esistenza di un sistema propulsore che accoglie il sangue dal suo inlet posteriore attraverso la via di inflow e lo spinge, con modalità propulsive differenti, all'outlet anteriore del device : tutte queste componenti si trovano allineate lungo un unico asse longitudinale attraverso il quale il sangue si muove con flusso lamellare. Per mantenere il corretto allineamento longitudinale del sangue ed evitare di conseguenza forze tangenziali che potrebbero favorire fenomeni di emolisi marcata, questi device sono dotati di raddrizzatori di flusso all'inlet, e di diffusori di flusso all'outlet. Ciascun device inoltre si caratterizza per le peculiarità della configurazione delle lamine applicate ai rotori, i quali lavorano ad elevati regimi (tra i 12.000 e i 20.000 RPM).

Distingueremo questa categoria di VAD in funzione del loro posizionamento, ricordando da un lato il sistema impella (extracorporeo) e dall'altro le pompe assiali più note (intracorporee).

#### 4.1 Pompa assiale extracorporea (sistema montato su catetere)

##### Impella

Si tratta di un VAD extracorporeo per supporto di breve durata che può essere sia mono che biventricolare. . La caratteristica innovativa di questo dispositivo è rappresentata dalle dimensioni estremamente contenute e dalla possibilità di impianto attraverso i vasi femorali, evitando così l'accesso chirurgico.

L'elemento tecnologico che ha consentito una tale miniaturizzazione è un motore del diametro di soli 6.4 mm che, mettendo in rotazione una piccola turbina, è in grado di produrre flussi dai 5 ai 6 L/min.

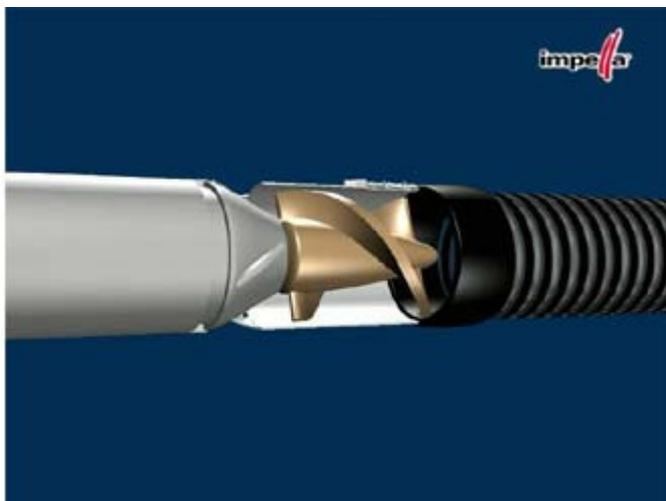


Fig: 17 : particolare del rotore dell'Impella

Nel caso di impianto chirurgico, ad esempio per uno shock cardiogeno postpericardiotomico, si utilizza il sistema Impella Recover LD, posizionato a cavallo della valvola aortica attraverso una piccola incisione dell'aorta ascendente: in questa maniera la parte aspirante e propulsiva del VAD svuoteranno il contenuto del ventricolo sinistro al di sopra della valvola aortica stessa. La driveline del sistema sarà quindi tunnelizzata al di fuori del torace che potrà essere completamente chiuso in attesa del recupero ventricolare, limitando il rischio di processi infettivi.

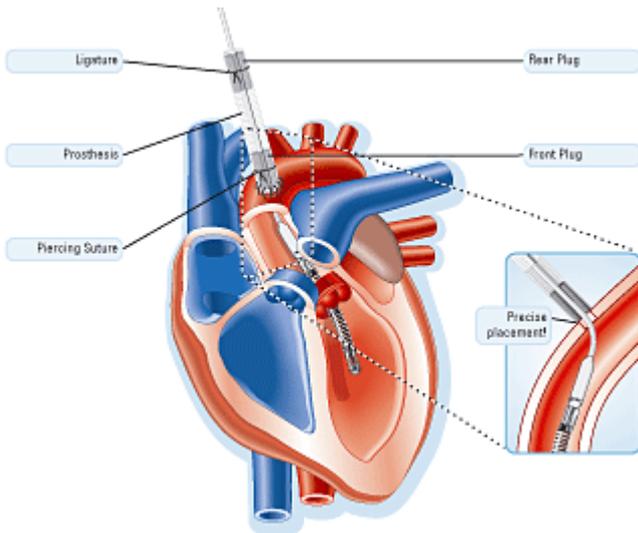


Fig: 18 diagramma di posizionamento dell'Impella

Al momento della rimozione , si tratterà di sfilare il VAD dall'aorta e suturarne il punto di ingresso, ovviamente tramite un riaccesso sternotomico.

La versione REcover LP del sistema , funge allo stesso modo da LVAD me viene posizionato a cavaliere della valvola aortica facendolo progredire dall'arteria femorale, sotto guida fluoroscopica, evitando cosi' la sternotomia: questo device trova la sua massima applicazione in tutte le condizioni di shock cardiogeno acuto non suscettibili di trattamento chirurgico associato (IMA massivo acuto, miocardite...).

E' disponibile anche la versione RVAD denominata Impella Recover RD: il suo impianto richiede l'esposizione chirurgica delle sezioni destre del cuore e prevede l'inserimento di una estremità del VAD nell'atrio destro (inflow) e dell'altra estremità nel tronco dell'arteria polmonare (outflow), con tunnellizzazione extratoracica della piccola driveline.

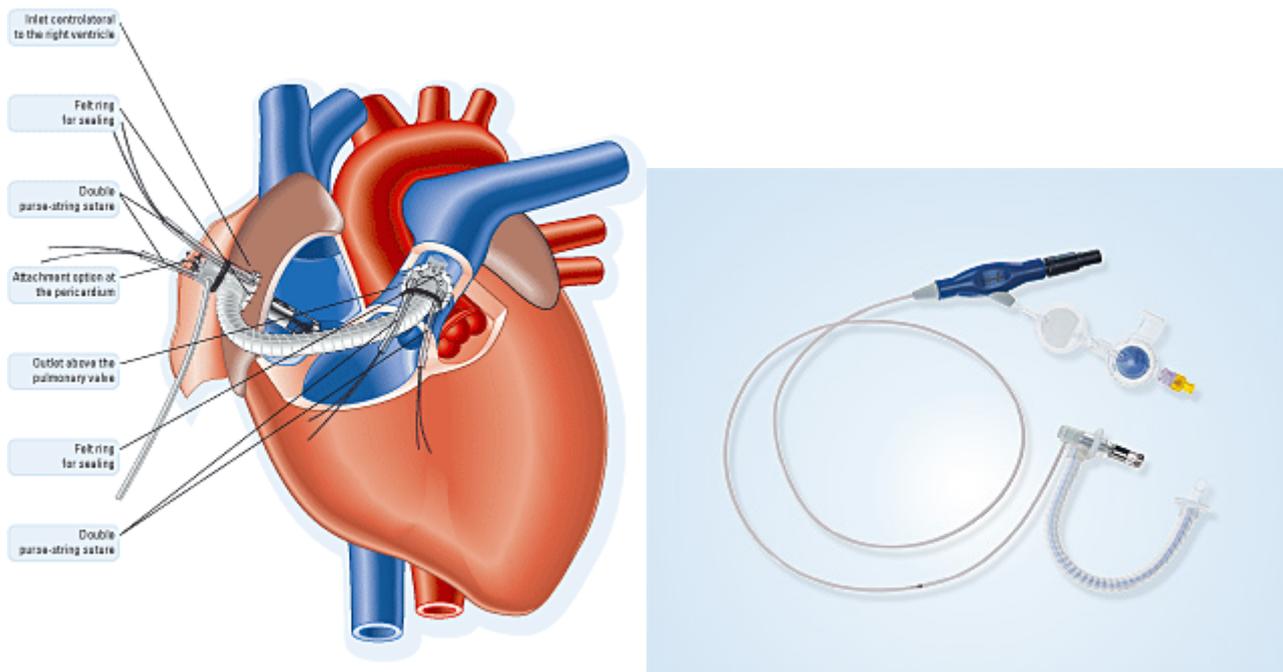


Fig 19 Impella RVAD

Anche in questo caso la rimozione dell'RVAD dovrà essere chirurgica per riaccesso sternotomico. In tutti i casi la parte extracorporea del VAD è costituita da:

- una piccola consolle esterna attraverso la quale viene alimentato e controllato il propulsore intracorporeo
- una pompa siringa ad alta pressione, che inietta eparina nel sistema, garantendo un adeguato lavaggio della turbina e prevenendo fenomeni embolici: si noti che l'eparina somministrata in questa maniera non raggiunge dosaggi sistemici permettendo così il lavoro corretto del dispositivo senza una completa anticoagulazione del paziente.



Fig: 20 La consolle del sistema Impella

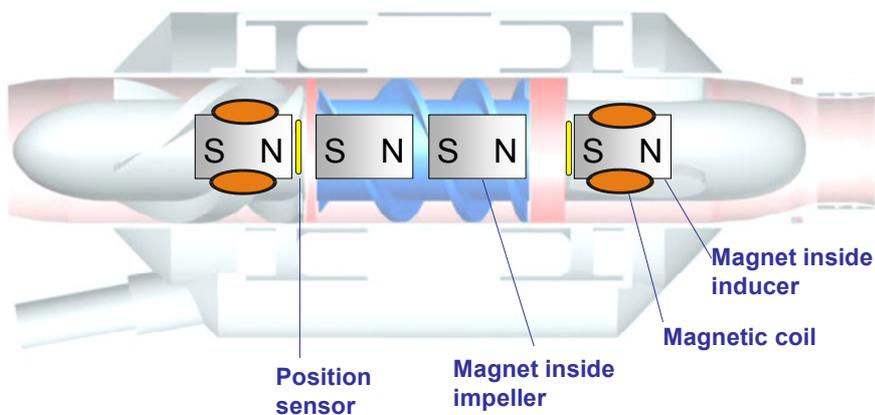
#### 4.2 Pompe assiali intracorporee.

Questi VAD si caratterizzano per il fatto di produrre flussi ematici lineari, cioè privi di pulsatilità: allo stato attuale non sono ancora del tutto noti gli effetti prodotti da tali flussi sui vari organi, soprattutto quando impiegati per tempi prolungati. Vi sono tuttavia evidenze in letteratura, suffragate peraltro da osservazioni personali, del fatto che nei pazienti portatori di pompe assiali non vi sia una totale abolizione della escursione sisto-diastolica, in parte per azione delle sistoli residue del ventricolo sinistro assistito, in parte per l'energia elastica accumulata dai grandi vasi arteriosi che verrebbe restituita al torrente sanguigno sotto forma di piccoli picchi pressori. La parziale dipendenza di questi dispositivi dai gradienti transpompa (intesi come differenza di pressione tra inflow ed outflow, che saranno ovviamente tanto più bassi quanto maggiore sarà la pressione prodotta dal ventricolo residuo, a sua volta dipendente dalla capacità di produrre lavoro da parte del cuore) in termini di flussi prodotti, suggerisce il loro utilizzo laddove sia garantita una minima funzione ventricolare sinistra residua e tenendo ben presente che in ogni caso essi sono solo LVAD. I VAD assiali rappresentano pertanto una reale alternativa ai VAD pulsatili nelle condizioni meno severe di scompenso, offrendo peraltro il vantaggio di non necessitare di tasche chirurgiche extratoraciche create ad hoc. Le loro piccole dimensioni li rendono estremamente interessanti anche nella prospettiva della destination therapy. Tra vari device ricordiamo: Micromed De Bakey, Jarvik 2000, Heartmate II, Incor.

Esistono delle differenze sulla meccanica e le modalità di connessione al paziente dei vari VAD, ma per motivi di semplificazione si può accomunare le loro caratteristiche alla descrizione più dettagliata di uno di questi. Si tratta in ogni caso di dispositivi intracorporei di medio-lunga durata tutti con funzione di LVAD. Ci occuperemo di seguito di INCOR LVAD, prodotto da Berlin Heart, poiché esso rappresenta il VAD di questa categoria più utilizzato dal nostro Centro che detiene fra l'altro il primato del primo impianto nonché del maggior numero di impianti consecutivi in Italia.

La via di inflow è ottenuta mediante cannulazione apicale del ventricolo sinistro, mentre l'outflow può essere posizionato in aorta ascendente o in aorta toracica discendente. L' Incor è alloggiato totalmente nel torace, al di sopra del diaframma e possiede una driveline che viene tunnellizzata all'esterno per emergere sul fianco destro del paziente. IL sistema poi comprende una unità di controllo e due batterie che il paziente trasporta con se su una borsa a tracolla del peso di circa 2 Kg.

## Magnetic bearing



8

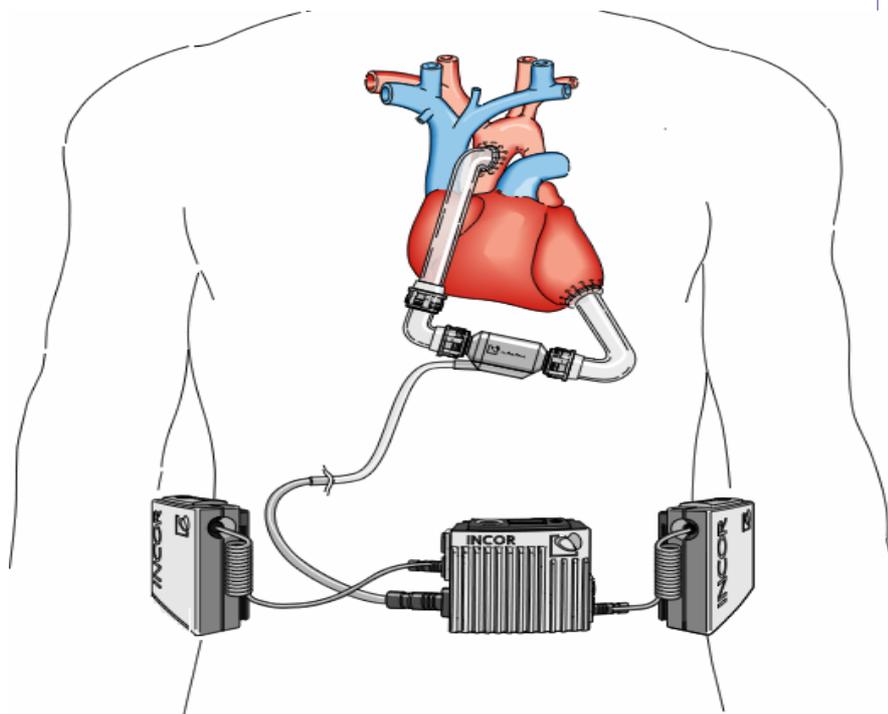


Fig 21 sistema Incor 1. Spaccato del device dove risulta evidente il rotore a levitazione magnetica

L'aspetto più innovativo dell'Incor è rappresentato dal sistema propulsivo, contenuto all'interno di un piccolo box di titanio del peso di 200 grammi. La turbina è dell'Incor, che ruotando ad un massimo di 13000 giri riesce a produrre flussi sino a 5 litri/minuto, è infatti completamente sospesa all'interno di un campo magnetico, e pertanto non è soggetta ad alcun tipo di attrito meccanico e può oscillare in senso assiale avvicinandosi rispettivamente al diffusore e al raddrizzatore di flusso che sono immobili. Di recente il produttore di Incor ha messo in atto una serie di implementazioni sul device che hanno riguardato il disegno delle lame del diffusore. Queste peculiarità tecniche consentono di ipotizzare una potenziale durata

“infinita” del VAD e lo rendono particolarmente attraente per la destination therapy. Altro aspetto innovativo di questo VAD è la possibilità di ottenere in tempi brevissimi ampie variazioni della velocità di rotazione permettendo in questo modo al sistema di adeguarsi correttamente alle oscillazioni del riempimento ventricolare sinistro in funzione dell’attività fisica svolta dal paziente.

In antitesi all’Incor si pone HeartMate II LVAD, prodotto da Thoratec, LVAD intracorporeo a flusso assiale con sedi di inflow ed outflow identiche a quelle dell’Incor. Dal punto di vista tecnico il dispositivo si differenzia dall’Incor per la presenza di:

- uno snodo flessibile sulla cannula di inflow che grazie alla particolare elasticità dovrebbe muoversi in maniera solidale con la sistole cardiaca residua riducendo la formazione di flussi turbolenti. Inoltre, esso dovrebbe garantire il corretto allineamento parallelo del maggior asse della cannula di inflow con il setto interventricolare anche in caso di ulteriore dilatazione ventricolare;
- una turbina bloccata in senso assiale poiché imperniata ai suoi estremi al diffusore ed al raddrizzatore di flusso per mezzo di cuscinetti ceramica-rubino e azionato magneticamente. L’interfaccia rubino-ceramica viene continuamente irrigata da un film di sangue, minimizzando così l’attrito tra i due materiali e limitando la produzione di calore. Tale accorgimento permetterebbe di contenere da un lato l’emolisi, anche in virtù della particolare configurazione assunta dal flusso attraverso le lame del rotore e dall’altro limiterebbe i fenomeni di aggregazione piastrinica ( va segnalato che tale dispositivi necessita nella pratica clinica di una anticoagulazione minore rispetto all’incor e di un controllo meno rigoroso della terapia antiaggregante)



Fig 22 sistema Heart Mate 2.

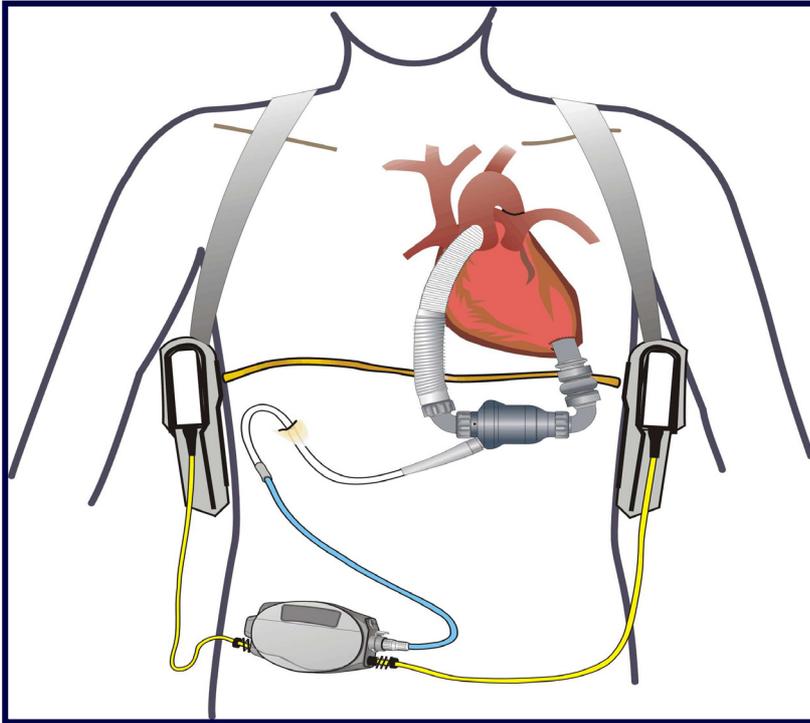


Fig 22 sistema Heart Mate 2.

Dal punto di vista tecnico, è ancora in discussione l'impatto sulla trombogenicità dei due VAD dovuto alla presenza di un rotore libero sull'asse maggiore (nel caso dell'Incor) oppure vincolato. I sostenitori del concetto del rotore libero, ritengono che tale dispositivo consenta un migliore lavaggio del sangue attraverso la pompa ed una migliore adattabilità ai gradienti transpompa. Dall'altra i fautori del rotore fisso ritengono che sia proprio l'eccessiva mobilità di quest'ultimo la causa principale della formazione di trombi all'interno del device stesso e considerano pertanto l'immobilità del rotore di fronte alle variazioni dei gradienti transpompa come un fatto favorevole.

##### 5) Dispositivi a flusso pulsato

Questi VAD sono caratterizzati dalla capacità di produrre un flusso pulsato tale da determinare escursioni sistole-diastoliche della pressione sanguigna, molto simili a quelle fisiologiche. Dal punto di vista del loro funzionamento, essi sono costituiti da una camera di riempimento all'interno della quale il sangue si raccoglie proveniente dall'inflow e da cui viene eiettato con propulsione pneumatica o elettromeccanica nella via di outflow.

Distinguiamo due tipi di pompe:

- pompa a pistone (Fig 23) nella quale la camera di riempimento è circondata dal sistema di compressione solitamente costituito da piatti rigidi azionati da energia pneumatica o elettromeccanica o idraulica.
- pompa a sacco (Fig 24) nella quale la camera di riempimento è un sacco delimitato da un diaframma mobile che viene alternativamente compresso e rilasciato con la conseguente espulsione o riempimento del sangue contenuto. La propulsione del diaframma è ottenuta mediante l'applicazione su di esso di energia pneumatica, attraverso compressori dedicati;

L'adeguato direzionamento del flusso in entrata o in uscita all'interno della camera di riempimento è garantito da un sistema di valvole unidirezionali posizionate all'inlet e all'outlet della camera stessa. Risulta inoltre evidente che, trattandosi di dispositivi che debbono generare una gittata sistolica adeguata in relazione ad una frequenza di lavoro, la camera di riempimento non potrà avere dimensioni virtuali ma dovrà occupare uno spazio adeguato che limiterà necessariamente la possibilità di miniaturizzare il VAD.

Verranno qui di seguito descritti i principali VAD a flusso pulsato, con particolare attenzione per quelli utilizzati nel nostro Centro.

Fig 23 diagramma di pompa a pistone

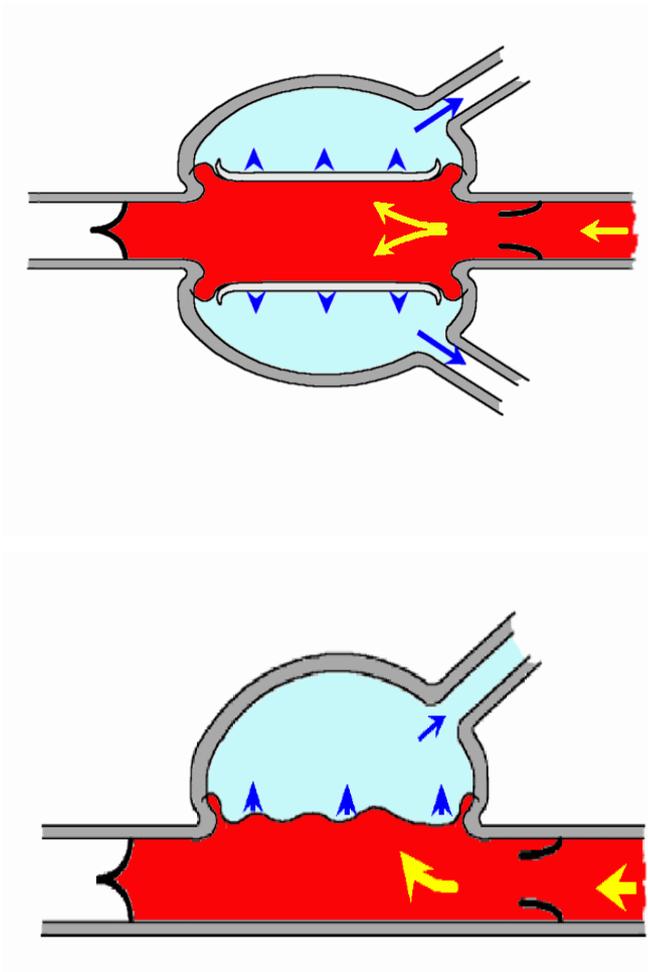


Fig 24 diagramma di pompa a sacco

## 1. HEARTMATE

HEARTMATE XVE è prodotto da Thoratec, si tratta di un LVAD, intracorporeo a propulsione meccanica.

Il modello attualmente disponibile è il risultato di una serie di continue implementazioni che hanno portato progressivamente al ritiro dal mercato della versione solo pneumatica (HeartMate IP) all'attuale versione XVE (Vented electric), passando attraverso una serie di interventi di miglioramenti che hanno riguardato la via di outflow, il controllore, la valvola di inflow ed altri componenti ancora. Si tratta di un device in lega di titanio, con via di inflow e di outflow dotate di valvole porcine ciascuna del diametro di 25mm. La camera di raccolta del sangue proveniente dalla cannula di inflow è realizzata con materiali unici nel suo genere (fibra di titanio e di poliuretano): questa particolare composizione permette una elevata biocompatibilità favorendo la deposizione di una matrice di fibrina che forma una sorta di pseudointima.

L'endotelizzazione della camera di propulsione rappresenta una condizione para-fisiologica che riduce in maniera significativa la tendenza alla formazione di trombi e consente, pertanto la riduzione dei livelli di anticoagulazione. I pazienti con questo device sono gli unici che in mantenimento possono essere trattati esclusivamente con Aspirina. Il device è intracorporeo e, una volta anastomizzate le cannule di inflow all'aorta ascendente e di outflow all'apice del ventricolo sinistro, viene alloggiato in posizione intra o preperitoneale a livello del quadrante addominale superiore di sinistra.

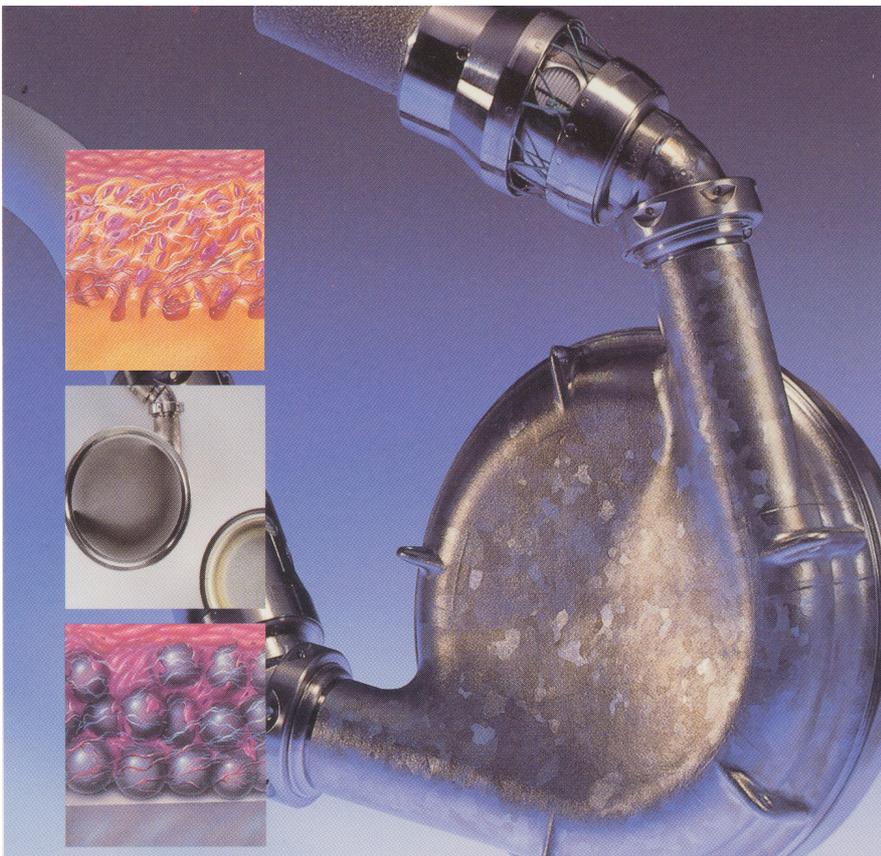


Fig: 25 dispositivo HeartMate XVE

Il flusso ematico è pulsatile grazie all'azione un rotore collegato mediante una camma ad un pusher plate che alternativamente comprime (sistole) e rilascia (diastole) la camera di raccolta ematica in poliuretano.

Il reflusso durante la sistole meccanica lungo l'inflow è impedito dalla valvola cui si accennava precedentemente, che consente il transito di sangue esclusivamente in direzione del device. La rotazione

della camma è dovuta ad un complesso sistema elettromeccanico totalmente inserito nel device stesso e alimentato dall'esterno mediante una driveline. La driveline è un cavo che viene tunnelizzato all'esterno del torace, solitamente emergendo nel quadrante addominale superiore di destra e che contiene i cavi per il segnale elettrico. La driveline è a sua volta connessa ad una unità elettronica di controllo e a due batterie. L'unità di controllo e le due batterie pesano un paio di chilogrammi e possono essere trasportate con una tracolla dal paziente, con una autonomia elettrica di 4-6 ore. Dal novembre 2002, Heartmate è stato approvato dalla FDA come LVAD nella destination Therapy (ATT), in considerazione dei risultati emersi dallo storico REMATCH trial (11-12)(Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) che metteva a confronto la terapia medica ai VAD nel trattamento dello scompenso terminale, dimostrando una sopravvivenza significativamente maggiore nel gruppo dei pazienti in VAD.

## 2. NOVACOR

Il NOVACOR LVAD è prodotto da World Heart, fu sviluppato a Stanford ed utilizzato per la prima volta nell'uomo nel 1984 come BTT. Simile all'Heartmate poiché pulsatile intracorporeo, dotato di protesi biologiche pericardiche all'inflow ed all'outflow e di una driveline esterna, si distingue da questo poiché la sacca di raccolta è in poliuretano, a propulsione elettromeccanica guidata da un sistema a solenode.

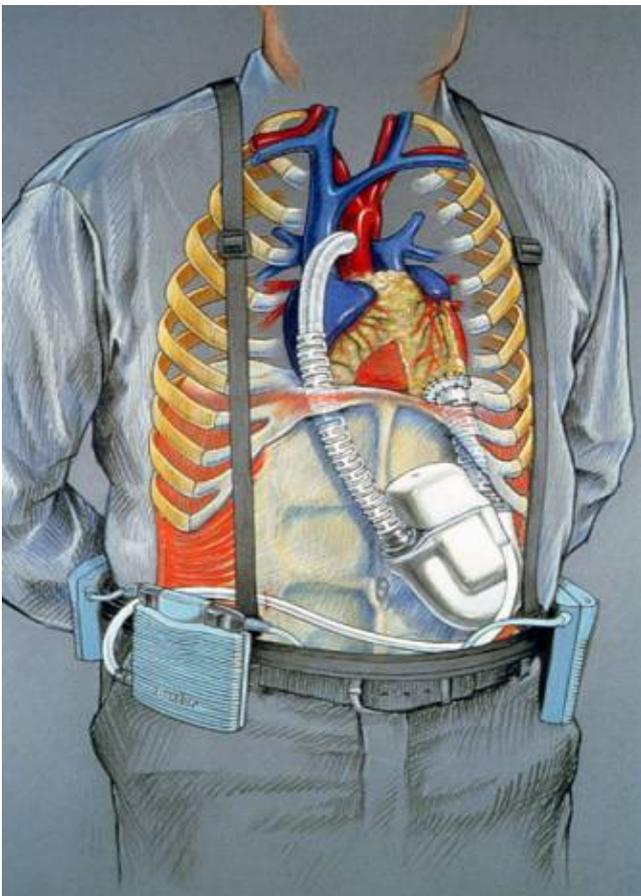


Fig 26: il dispositivo Novacor LVAD

Questa caratteristica impone l'utilizzo dell'anticoagulazione per il mantenimento dei portatori di Novacor data la potenziale trombogenicità.

Anche per Novacor è in corso un trial multicentrico chiamato RELIANT (Randomized Evaluation of the Novacor® LVAS In A Non-Transplant Population) Destination Therapy Trial, per poter ottenere l'approvazione di FDA per la ATT, destination therapy.

### 3. BEST BEAT

Il Best BEAT LVAD prodotto dalla italiana Newcortec è un device a flusso pulsato intracorporeo a posizionamento addominale extraperitoneale per via transdiaframmatica con inflow in apice ventricolare sinistro ed outflow in aorta ascendente. Si tratta di una pompa a pistone con camera compressa da un piattello attivato da un rotore. La sua progettazione è il risultato di studi in vitro e su animale eseguiti presso il Centro di Chirurgia Sperimentale del CNR di Pisa. E' in corso un trial multicentrico europeo per la validazione del sistema come BTT, che ha già portato al primo impianto nel Marzo 2007 in germania. L'aspetto innovativo del dispositivo è la riduzione delle dimensioni rispetto a device analoghi (560 gr di peso, 10X5cm di dimensioni) e la possibilità di modulare le pressioni di riempimento del VAD nell'ottica di un eventuale tentativo di possibile svezzamento, come nel BTR



Fig 27:dispositivo Best Beat

### 4. ABIOMED BVS500

Descriviamo in questo paragrafo il device BVS 500 prodotto da Abiomed in quanto è il primo e anche l'unico esempio di L/RVAD pulsato extracorporeo di breve durata (massimo 7-10 giorni), da intendersi pertanto come BTR o come Bridge to decision o come BTB, dal momento che le stesse cannule di BVS500 possono essere utilizzate per la connessione diretta senza necessità di procedure chirurgiche supplementari del paziente al sistema AB5000, pulsato paracorporeo, di media durata. Il ventricolo artificiale è costituito da un dispositivo a doppia camera di riempimento: la camera superiore, passiva, funge da reservoir e si riempie

per gravità. La camera inferiore, attiva, si riempie grazie allo svuotamento della camera superiore che avviene in conseguenza dell'apertura della valvola di inflow interposta: lo spostamento dell'aria circostante alla camera inferiore attiva la consolle pneumatica esterna dando avvio alla compressione d'aria che genera la sistole del sistema. Durante la sistole meccanica si verifica la contemporanea chiusura della valvola di inflow, impedendo il reflusso di sangue alla camera superiore e l'apertura della valvola di outflow posizionata distalmente alla camera inferiore, regolando il flusso di sangue al paziente. La capacità del device è di produrre una gittata sistolica di circa 100cc.

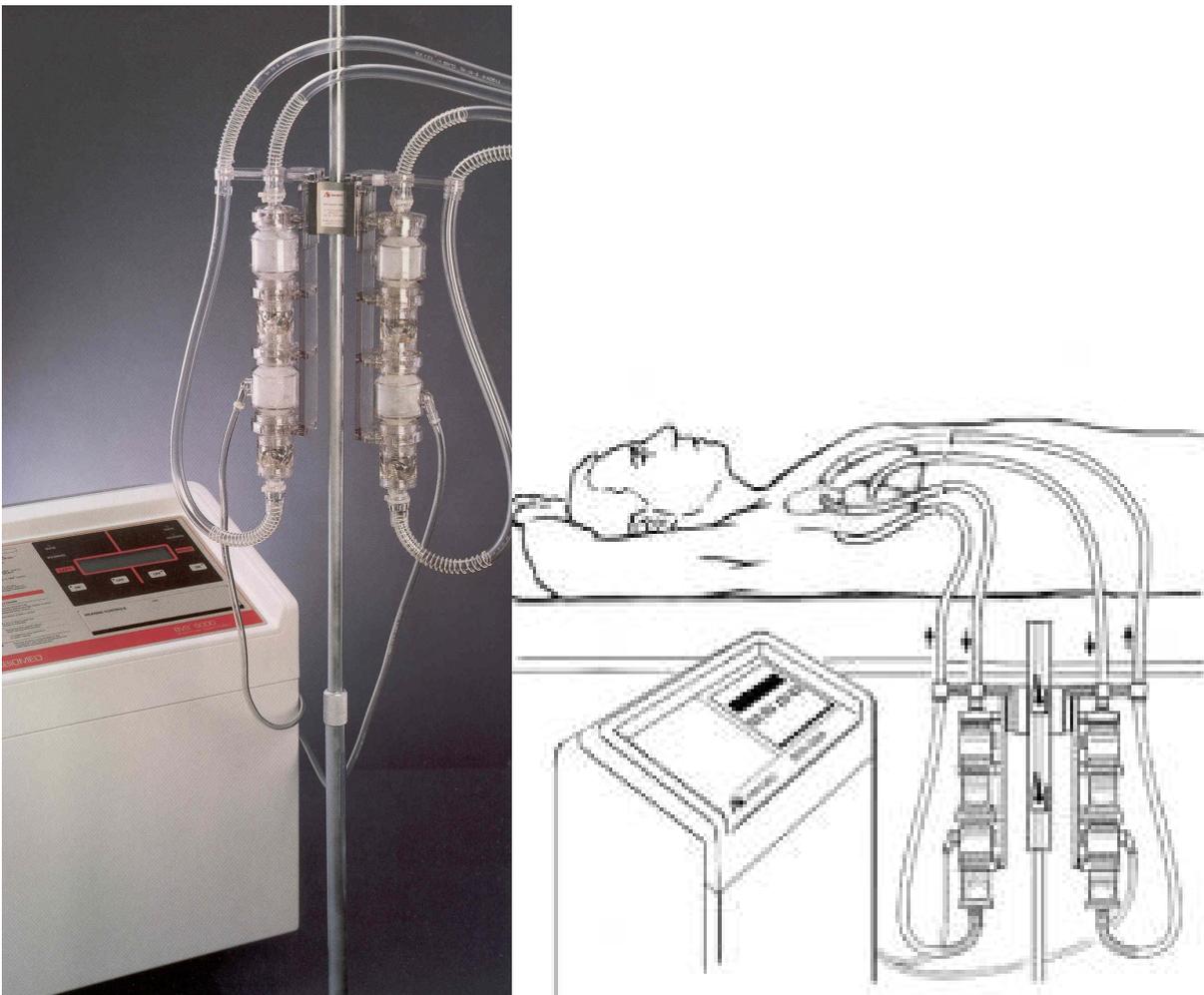


Fig 28:dispositivo BVS500 e diagramma di posizionamento

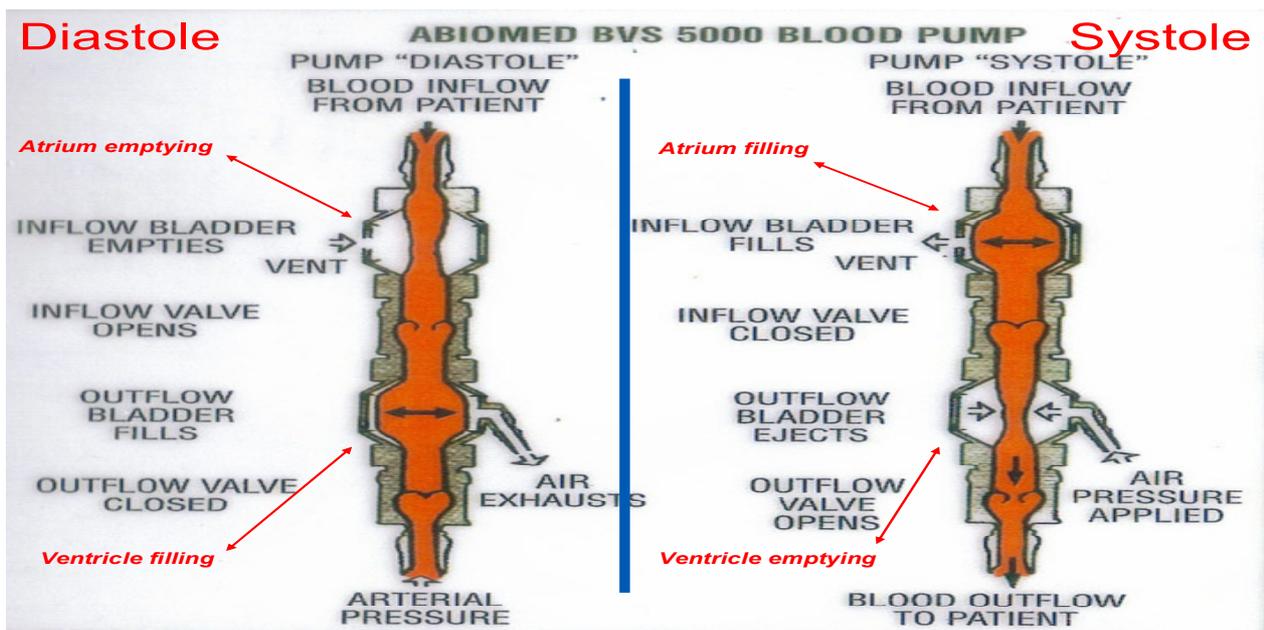


Fig 29: dispositivo BVS500 e diagramma di funzionamento

#### 6) Altri sistemi paracorporei pulsati

I sistemi paracorporei possono essere utilizzati sia come L che R VAD. Si tratta di dispositivi caratterizzati dall'utilizzo di cannule che, una volta anastomizzate al cuore, vengono tunnellizzate al di fuori del torace e qui connesse ai ventricoli artificiali. L'inflow può essere ottenuto anastomizzando le cannule sia ai ventricoli che agli atri, a differenza dei VAD intracorporei. La propulsione è pneumatica con la tecnologia della pompa a sacco.

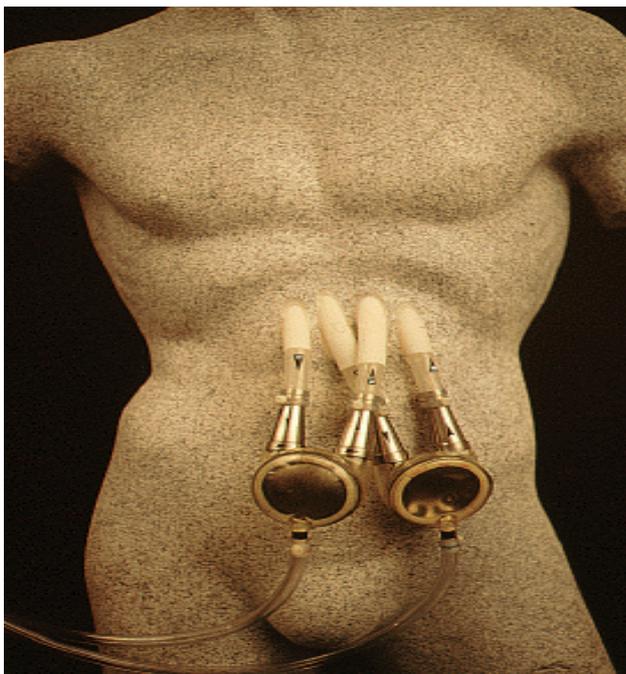


Fig 30 : Bivad tipo Berlin heart a posizionamento paracorporeo

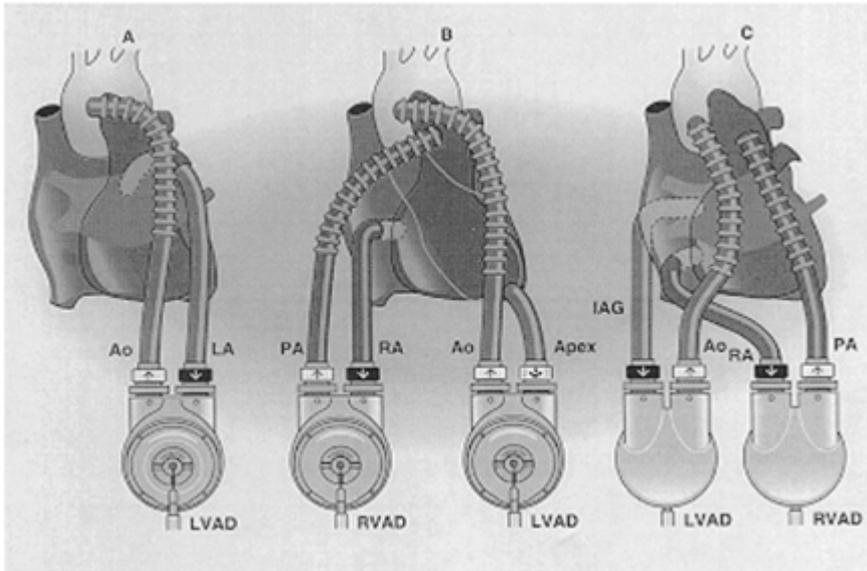


Fig 31 esempi di possibili anastomosi al cuore di LVAD e BiVAD paracorporeo



Fig 32 ventricolo artificiale del sistema Berlin heart

Il vantaggio di questi dispositivi è dovuto alla possibilità di utilizzo anche nei pazienti pediatrici e la possibilità di fornire un supporto biventricolare. Lo svantaggio principale di questi device è la scarsa “portabilità” dal momento che il paziente che ne è portatore deve gestire non solo la presenza dei ventricoli esterni ma anche le consolle pneumatiche. Si tratta pertanto di dispositivi utili per le seguenti finalità: BTT, BTR.

Tra i vari dispositivi ricordiamo, Medos, Abiomed AB5000, Thoratec PVAD, Berlin Heart Excor. Per gli ultimi 2 tipi di VAD sono disponibili delle drive pneumatiche portatili che consentono una discreta mobilitazione dei pazienti, anche in caso di supporto biventricolare. Per tutti questi VAD è necessario un trattamento che prevede l’uso sia di anticoagulanti che di antiaggreganti nella fase di mantenimento.



Fig 33: esempio di paziente con driver portatile

Segnaliamo la recente introduzione nel mercato dei dispositivi Thoratec IVAD, che si differenzia dal PVAD poiché il ventricolo è più piccolo e totalmente impiantabile: dal punto di vista tecnico si tratta in ogni caso di un L/RVAD pulsatile pneumatico: la riduzione delle dimensioni ne estende l'utilizzo anche a pazienti con superficie corporea ridotta ( $1.3 \text{ m}^2$ ) e basso peso corporeo. Di fatto allo stato dell'arte esso si configura come l'unico supporto biventricolare intracorporeo a flusso pulsato sebbene necessiti in ogni caso di connessione pneumatica con la drive esterna attraverso cavi tunnelizzati nel sottocute: il suo campo di utilizzo è stato quello del BTR e del BTT di medio-lunga durata (oltre 500 giorni, comunicazione personale).



Fig 34 dispositivo Thoratec Ivad

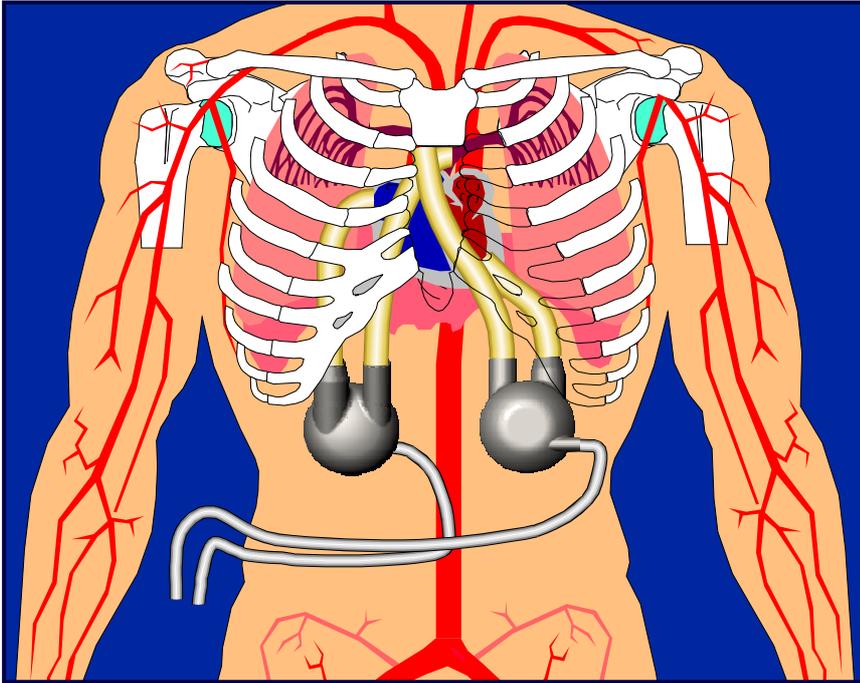


Fig 35 diagramma di posizionamento di BiVAD tipo Thoratec IVAD

#### 7. POMPE A FLUSSO PULSATO TOTALMENTE IMPIANTABILI

I VAD intracorporei rappresentano sicuramente una conquista tecnologica di grande rilievo, ma la presenza di una soluzione di continuo cutanea attraverso la quale fuoriesce la driveline rappresenta una limitazione per la qualità di vita del paziente, costretto a regolari medicazioni della stessa, nonché un punto di facile attacco infettivo. La possibilità di eliminare la driveline, utilizzando sistemi alternativi di trasmissione energetica ai VAD è oggi uno dei principali territori di sfida dei grandi costruttori di questi dispositivi. Al momento attuale, l'unico VAD che rispondeva a queste requisiti era il LION HEART prodotto da Arrow, del quale forniamo descrizione ricordando però che da oltre un anno è stato ritirato dal mercato.

Si tratta di un dispositivo LVAD intracorporeo sviluppato presso l'Università della Pennsylvania, totalmente impiantabile poiché sfrutta un sistema di trasmissione transcutaneo dell'energia elettrica, realizzato attraverso una piastra trasduttrice posizionata sottocute. Il peso totale del sistema è di circa 1.5 chilogrammi e

comprende:



Fig 36: dispositivo Lion Heart

- il ventricolo artificiale, in grado di produrre un flusso pulsatile, dotato di valvole e connesso alla circolazione del paziente mediante la classica cannulazione apicale del ventricolo sinistro per l'inflow e di una anastomosi con l'aorta ascendente per l'outflow. La camera di raccolta del sangue è in poliuretano. In sistema è in grado di generare flussi che variano dai 3 ai 7 litri/minuto in funzione della richiesta. La camera di raccolta è svuotata da un singolo piatto movimentato da un complesso rotore a vite infinita che si muove alternativamente in senso orario ed antiorario.



Fig 37: particolare dell'inflow ed outflow del Lion Heart

- l'unità di controllo, anche essa totalmente impiantabile a differenza di tutte le altre dei dispositivi precedentemente discussi. Connessa a questa unità si trova la spirale capace di ricevere energia dall'esterno grazie al fenomeno fisico della elettroinduzione. L'unità di controllo inoltre è dotata di una piccola batteria di

backup che permette al dispositivo di funzionare senza le batterie esterne per una ventina di minuti: utile espediente soprattutto durante l'igiene personale dei pazienti.

- una camera di compliance, impiantabile, che fornisce aria sotto pressione per riempire gli spazi vuoti che si generano all'interno del ventricolo ogni volta che la camera di raccolta del sangue viene svuotata.. Per evitare che la pressione gassosa del sistema si abbassi tanto da ostacolare il movimento del rotore del ventricolo, la camera di compliance deve essere riempita di aria dall'esterno attraverso il port sottocutaneo posizionato nel torace del paziente ogni 4 settimane.

- una trasmettitore di energia, connesso a due batterie per un peso totale di 3 chili circa, che attraverso cede energia dall'esterno al sistema a cute integra.

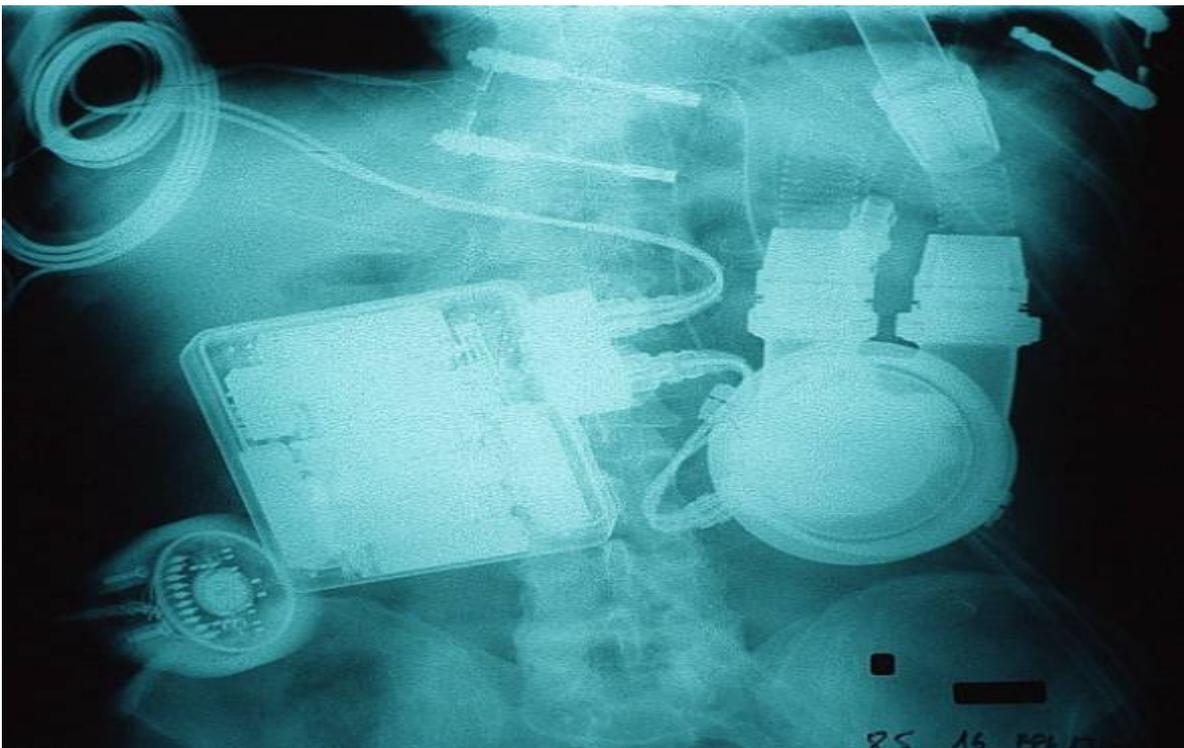


Fig 38 radiogramma di portatore di Lion Heart

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial europeo su questo VAD che hanno dimostrato una incidenza di complicanze sovrapponibile a quella del REMATCH trial ed una minima percentuale di infezioni a carico della tasca del VAD(73-77). LION HEART risulta attualmente ritirato dal mercato dal 2005.

### **Total Artificial Heart: TAH**

La storia del TAH inizia nel 1969 con l'impianto del primo dispositivo del genere eseguito da Cooley. Il device era il Liotta TAH, era alimentato da un sistema pneumatico, a doppia camera con cuffie in dacron per l'anastomosi alle cuffie atriali del ricevente e di 4 valvole meccaniche a disco oscillante. IL TAH funzionò correttamente per 64 ore e permise il successivo trapianto del paziente.

CARDIOWEST TAH

Il Cardiowest rappresenta il primo ed unico cuore artificiale impiantabile con marchio di approvazione CE e riconosciuto dalla FDA come BTT. Il sistema è composto da due camere ventricolari del peso totale di 160 grammi e di volume di 70 ml di poliuretano provviste ognuna di due valvole meccaniche monodisco tipo Medtronic del diametro di 27 mm sul versante inflow e di 25 mm sul versante outflow. Il cuore artificiale Cardiowest funziona con un meccanismo pulsatile ad aria compressa: ogni camera ventricolare è separata da un diaframma di 4 strati di poliuretano in uno spazio dedicato al sangue e di uno dedicato all'aria: quest'ultimo è connesso mediante dei condotti che vengono tunnellizzati sulla superficie del corpo ad una consolle esterna che fornisce l'energia per spingere l'aria verso la cavità ventricolare (creando così una fase di sistole in cui il sangue viene spinto verso l'outflow) o per creare un vuoto d'aria che permette al versante ematico del ventricolo di riempirsi di sangue attraverso la valvola di inflow. (fase diastolica del ciclo cardiaco).



Fig 39: i due ventricoli del Cardiowest. Si notino le due cuffie proteiche di sutura gli atri, le due protesi vascolari di outflow, i due tubi di alimentazione pneumatica.

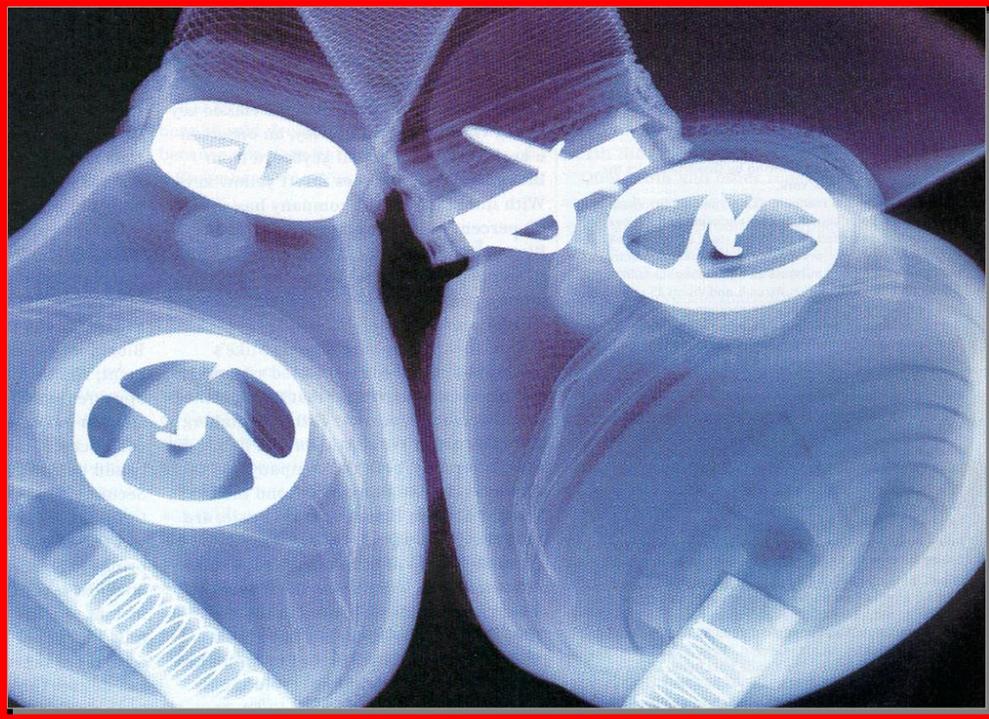


Fig. 40: immagine ai raggi X dei ventricoli con le 4 valvole meccaniche monodisco Medtronic Hall.



Fig 41: la drive pneumatica fissa del Cardiowest, accanto quella portatile.

Mediante questo meccanismo il Cardiowest è in grado di generare flussi di sangue fino a 9.5 litri/minuto.

La tecnica di impianto di questo dispositivo prevede la completa rimozione del cuore nativo del paziente lasciando in sede solo una cuffia dell'atrio di sinistra e di destra su cui vengono eseguite le suture dei versanti di inflow dei ventricoli rispettivamente sinistro e destro. Questi devono essere quindi disposti all'interno della cavità toracica nel sacco pericardio e orientati in modo da permettere la connessione dell'outflow del device con rispettivamente l'aorta e il tronco dell'arteria polmonare.

La necessità di disporre il Cardiowest nella cavità toracica impone dei requisiti anatomici imprescindibili per il paziente di natura anatomica al fine di poter fisicamente ospitare i due ventricoli: l'impianto del TAH è infatti approvato solo in soggetti con una superficie corporea superiore a 1,7 metri quadrati e con una distanza tra corpo della vertebra di T10 e faccia posteriore dello sterno (misurato in una TC torace) maggiore di 10 centimetri.

Dai due ventricoli dipartono dei tubi contenenti l'aria che serve da propulsore per il movimento del diaframma che vengono tunnellizzati nel sottocute per emergere a livello dell'epigastrio e successivamente essere connessi con la driveunit esterna che garantisce il movimento dell'aria compressa all'interno delle vie del TAH.

L'indicazione attuale con cui il Cardiowest è stato riconosciuto ed approvato con marchio CE e dalla FDA è il Bridge to Transplant. Va ricordata la pubblicazione nel 2004 sul New England Journal of Medicine(79-86), del Cardiowest Trial. Si trattava di uno studio prospettico non randomizzato, condotto in 5 centri cardiocirurgici degli Stati Uniti il cui scopo era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del CardioWest TAH nei pazienti candidati a trapianto cardiaco e a rischio di morte imminente per disfunzione biventricolare irreversibile. Gli end-points primari includevano la quota di sopravvissuti che arrivano al trapianto e la sopravvivenza dopo il trapianto. Nel gruppo A dello studio vi erano 81 pazienti sottoposti ad impianto di TAH. Il gruppo B comprendeva 35 controlli che avevano le stesse caratteristiche del primo gruppo ma non avevano ricevuto il TAH. Lo studio ha dimostrato una sopravvivenza del 79% nel gruppo A contro il 46% del gruppo B ( $p<0.001$ ). La sopravvivenza globale ad un anno nel gruppo A era del 70% e del 31% nel gruppo B ( $p<0.001$ ). Inoltre la sopravvivenza ad 1 anno e a 5 anni, dopo trapianto cardiaco, nel gruppo A è del 86% e 64%, mentre scendeva nel gruppo di controllo al 69% e 34% rispettivamente.

La possibilità di garantire alti flussi ha due effetti benefici: da una parte permette, in soggetti particolarmente defedati che giungono all'indicazione di posizionamento di un device come BTT, un'ottima irrorazione sanguigna a riposo di tutti gli organi evitando conseguenze come multi organ failure da ipoperfusione; in secondo luogo, l'elevato lavaggio di sangue che si istituisce attraverso le valvole di inflow e di outflow abbassa il rischio di complicanze tromboemboliche permettendo quindi un migliore management della terapia anticoagulante e antiaggregante.

Esiste in commercio un unico dispositivo TAH finalizzato alla ATT, utilizzato per la prima volta nel 2001 nel Kentucky in un 58-enne affetto da scompenso cardiaco terminale(87-89). L'Abiocor 1 TAH è totalmente impiantabile e viene rifornito di energia dall'esterno mediante elettroinduzione transcutanea e viene gestito

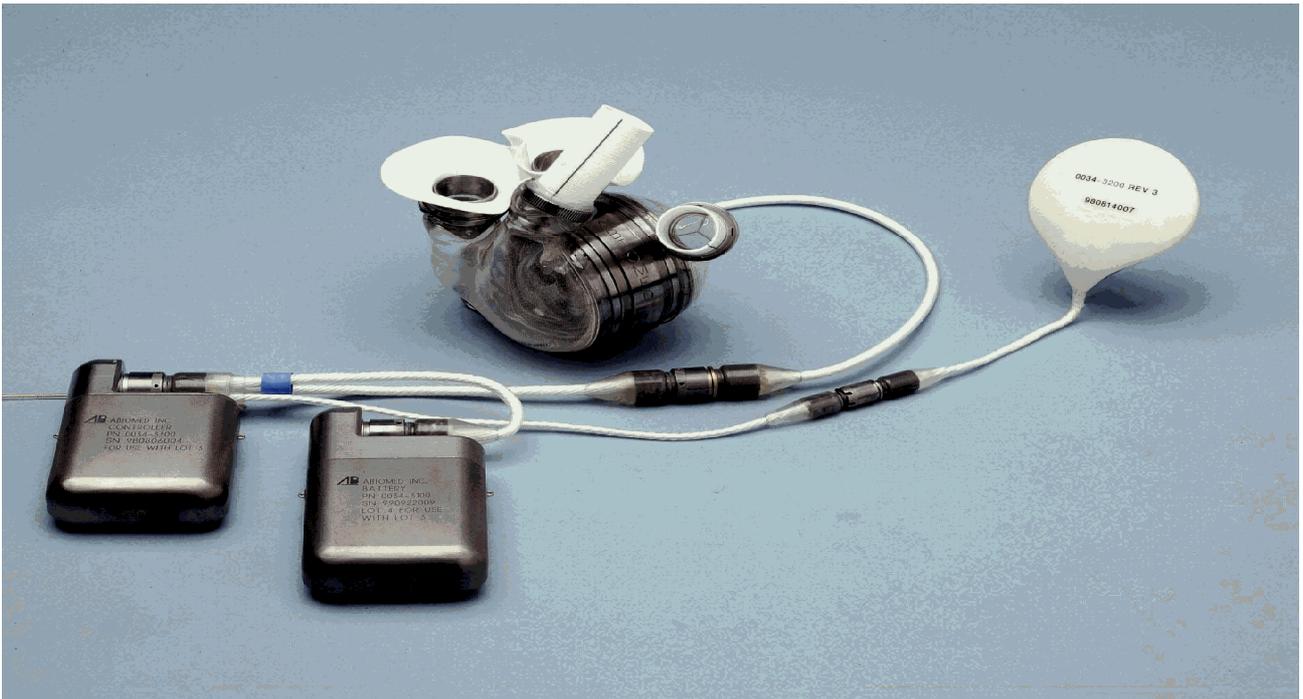
da una unità di controllo che comunica con questo mediante radiofrequenze. Le componenti interne del sistema sono costituite da:

- doppio sistema ventricolare, senza necessità di camera di compliance, a propulsione elettroidraulica, mediante un rotore meccanico che oscilla a 6000-8000 giri al minuto comprimendo la camera idraulica di raccolta di un ventricolo e rilasciando contemporaneamente la controlaterale . Il riempimento della camera avviene in maniera attiva, cioè mediante la creazione di un gradiente pressorio. Le valvole di inflow ed outflow sono trileaflet in poliuretano
- controllore interno
- sistema per la trasduzione del segnale
- batteria di backup per circa 30 minuti .

All'esterno ancora una volta troviamo un controllore e due batterie che il paziente indossa a mò di cintura



Fig 42 Immagine in dettaglio di Abior 1



.- Fig 43: Il sistema Abiocor 1 TAH e tutte le sue componenti impiantabili.-



Fig 44: Il sistema Abiocor 1 TAH e tutte le sue componenti esterne.

Al momento, ABIOCOR 1 TAH è stato impiantato in 14 pazienti ed esclusivamente negli USA, presso il Cardiovascular Innovation Institute di Luisville. Lo studio di validazione dell'Abiocor prevedeva l'inclusione di pazienti adulti affetti da insufficienza biventriolare severa in terapia medica ottimale e non candidabili al trapianto. I pazienti dovevano essere giudicati ad elevata probabilità di morte in 30 giorni o non svezabili da un VAD temporaneo. Tutti i potenziali candidati sono stati ulteriormente selezionati in base alle loro dimensioni toraco/mediastiniche escludendo coloro che per motivi anatomici non si presentavano adeguati alla procedura chirurgica. Erano criteri di esclusione una mortalità predetta a 30 giorni

inferiore al 30%, una condizione inadeguata di supporto socio/familiare, la presenza di insufficienza d'organo irreversibile. I pazienti dello studio erano stati giudicati non trapiantabili per.

- Ipertensione polmonare (5/14)
- Eta elevata (6/14)
- neoplasia (2/14)
- Diabete, Neuropatia, disfunzione d'organo (1/14)

Si sono verificati 2 decessi perioperatori, mentre 12 pazienti sono stati trattati con successo. 12 pazienti sono stati sottoposti a revisione chirurgica per sanguinamento. Di questi, 9 sono stati seguiti con followup ambulatoriale ma non hanno lasciato il campus ospedaliero, e due sono stati dimessi a domicilio. La sopravvivenza piu' lunga e' stata di 512 giorni (range da 53 a 512 giorni, media 5.4 mesi). 13 pazienti hanno richiesto una tracheotomia nel postoperatorio per lo svezzamento dalla ventilazione meccanica, 6 pazienti su 8 in insufficienza renale hanno recuperato una diuresi spontanea dopo trattamento dialitico temporaneo, 6 pazienti su 7 hanno recuperato una normale funzione epatica. Non si sono verificati casi di infezione del device, nessun paziente ha avuto emolisi. Dal punto di vista tecnico vi e' stata la necessita' di sostituzione della batteria di backup in un caso, e si sono verificati rispettivamente un caso di usura della membrana idraulica e di malfunzionamento del motore.

E' gia' in sviluppo e dovrebbe essere disponibile per la fine del 2008 il modello Abiocor 2 TAH caratterizzato da dimensioni piu' ridotte. L'Abiocor 2 garantirà flussi di circa 8 l/min come il predecessore, non sarà più dotato di una camera idraulica per garantire il corretto bilanciamento dei flussi tra destra e sinistra ma di una camera ad aria. Inoltre il sistema si riempirà passivamente, cioè a caduta, e monterà valvole meccaniche bileaflet. I progettisti intendono spostare la massima durata teorica di Abiocor 2 dai 2 anni di Abiocor 1 sino a 5 anni.



Fig Immagine di Abiocor 2

Le complicanze sono sovrapponibili per incidenza e caratteristiche a quelle indicate per i VAD. Sebbene il TAH rappresenti la soluzione ideale nella destination therapy intesa come vera e propria alternativa al trapianto, i costi estremamente elevati di questo dispositivo, soprattutto se messi in relazione al fatto che i principali fruitori sono i pazienti più anziani e quindi più compromessi, impongono la dimostrazione della loro reale efficacia terapeutica mediante trials prospettici.

L'Istituto di cardiocirurgia dell'Università di Padova ha iniziato la propria esperienza nel settore delle assistenze meccaniche al circolo nei primi anni '90. In questa rassegna verranno presentati i tipi di dispositivi maggiori utilizzati, con una analisi dettagliata dei risultati di quelli di piu' recente impiego.

Periodo	VAD	N° impianti	N° VAD trapiantati
1993- 1994	Heart Mate 1	2	1
1993- 2000	Novacor LVAS	10	4
1996 – 2007	Excor L-RVAD	18	8
2003- 2005	Incor 1 LVAD	7	2
2007	Cardowest TAH	1	0

### 1) Novacor LVAS

Presso il nostro Centro sono stati posizionati tra il 1993 e il 2000 10 dispositivi di tipo Novacor LVAS in totale. La popolazione era composta da maschi adulti con età media di 47.8 anni (range da 28 a 65). Indicazione all'intervento era la cardiopatia postinfartuale in 4 casi (40%), la cardiomiopatia dilatativa primitiva in 5 (50%), la cardiomiopatia secondaria a trattamento chemioterapico in 1 (10%). In tutti i casi il Novacor era stato impiantato con finalità di bridge al trapianto. (Tab Novacor 1)

paziente	età	sesso	indicazione	goal
B.L.		52 M	CMD post IMA	bridge
Z:G:		60 M	DCM	bridge
B.G.		64 M	DCM	bridge
R.G:		65 M	CMD post IMA	bridge
B.L.		60 M	DCM	bridge
C.M.		53 M	CMD post IMA	bridge
O.S..		28 M	DCM	bridge
D.M		49 M	DCM	bridge
C.E:		63 M	CMD post IMA	bridge
B.M		32 M	DCM secondaria	bridge

Tab Novacor 1: anagrafica dei pazienti con Novacor  
 CMD post IMA= cardiopatia postinfartuale  
 DCM= cardiomiopatia dilatativa

7 pazienti erano ricoverati in terapia intensiva al momento della chirurgia, gli altri 3 si trovavano in Reparto di degenza, di questi 1 era in infusione continua di catecolamine. Nel gruppo dei pazienti in terapia intensiva la degenza media è stata di 13 giorni (range da 3 a 24): di questi, 2 (28%) erano ventilati meccanicamente, 5 (71%) erano trattati con contropulsazione aortica, tutti erano in infusione endovenosa di associazioni differenti di catecolamine maggiori, un paziente era in trattamento con ultrafiltrazione continua veno-venosa (Tab 2. Novacor)

paziente	giorni icu	vam	iabp	cateco	CVVH
B.L.	24	no	si	si	no
Z.G:	3	no	no	si	no
B.G.	0	no	no	si	no
R.G:	22	no	si	si	si
B.L.	0	no	no	no	no
C.M.	10	si	si	si	no
O.S..	3	no	si	si	no
D.M	9	no	no	si	no
C.E:	0	no	no	no	no
B.M	20	si	si	si	no

Tab 2. Novacor: dati preoperatori dei candidati al VAD

Giorni ICU= giorni degenza in TIPO

VAM= ventilazione assistita meccanica

IABP= contropulsazione aortica

Cateco= infusione di catecolamine

CVVH= ultrafiltrazione veno-venosa continua

La frazione di eiezione media del ventricolo sinistro misurata all'ecocardiografia preoperatoria era di 27.1% (range da 11 a 36), la pressione arteriosa sistolica media del gruppo era di 91.5 mmHg (range da 70 a 110). La pressione polmonare media era di 40 mmHg (range da 21 a 45). La pressione venosa centrale media era 14.4 mmHg (range da 4 a 25) . La creatininemia media preimpianto era di 131.4 umol/l (range da 61 a 213). La bilirubina totale media preimpianto era di 14.86 umol/l (range da 5.3 a 23.7). La AST media era di 36.8 U/l (range da 8 a 129), la ALT media era di 56.5 U/l (range da 8 a 320).(Tab 3 Novacor)

paziente	FEVS %	PA sist	PAP media	cvp	creat	bil tot	AST	ALT
B.L.	36	80	43	11	61	16	16	8
Z:G:	27	75	45	20	151	20	23	37
B.G.	11	105	30	10	105	23,7	11	16
R.G:	34	85	28	14	148	5,3	129	320
B.L.	33	100	40	12	116	9,4	22	23
C.M.	25	100	22	13	174	15	48	33
O.S..	33	90	41	23	85	14	35	43
D.M	25	100	34	25	104	17,5	32	18
C.E:	23	110	21	4	213	6,4	8	9
B.M	24	70	35	12	157	21,3	44	58

Tab 3 Novacor: parametri emodinamici e biochimici preoperatori

FEVS %= Frazione eiezione ventricolo sinistro

PA= pressione arteriosa

PAP media= pressione arteria polmonare

CVP= pressione venosa centrale

Creat= creatininemia

## Risultati.

Non vi sono state complicanze intraoperatorie, ne tantomeno la necessità di conversione intraoperatoria ad assistenza biventricolare. In 2 pazienti il sanguinamento postoperatorio è stato tale da richiedere revisione chirurgica. . Abbiamo avuto un totale di 4 decessi nei primi 30 giorni dalla procedura chirurgica(mortalità perioperatoria = 40%), dovuti in 3 casi ad emorragia intracranica e in un paziente a MOF. Abbiamo avuto 3 decessi al follow up verificatisi in media a 305 giorni di distanza dalla chirurgia (da 210 a 395): per questi pazienti la causa di morte è stata l'emorragia intracranica in 2 casi la sepsi da Pseudomonas Maltophilia in 1 caso (a partenza dalla driveline infetta). 3 pazienti sono sopravvissuti al device e sono stati sottoposti a trapianto cardiaco con successo rispettivamente dopo 150, 210, 1512 giorni. Tutti e 3 i pazienti erano vivi al primo anno di follow-up post-trapianto. Abbiamo avuto 2 casi di stroke ischemico di probabile natura embolica , con reliquati. In 4 casi (40%) si è verificata infezione della driveline con progressione alla tasca del device in 2.(Tab 4 Novacor)

paziente	fup in VAD	esito	causadec	complicanze al fup	infez driveline
B.L.	150	tx		stroke	si
Z.G:	210	decesso	e.c.		no
B.G.	20	decesso	e.c		no
R.G:	310	decesso	e.c		si
B.L.	210	tx			no
C.M.	30	decesso	MOF		no
O.S..	15	decesso	e.c.		no
D.M	23	decesso	e.c.		no
C.E:	395	decesso	sepsi	stroke	si
B.M	1512	tx			si

Tab 4 Novacor: risultati

Fup in VAD= Follow up in VAD

Causadec= causa di decesso

Complicanze al fup= complicanze durante il periodo in VAD

E.c.=emorragia intracranica

Merita un approfondimento il caso del paziente trapiantato dopo 1512 giorni, in quanto si tratta di uno degli intervalli di assistenza con questo device tra i piu' lunghi al mondo(90-91). Si trattava di un paziente affetto da malattia di Castleman e per questo sottoposto a cicli di chemioterapia con Mitoxantrone, Ciclofosfamide, Vincristina. Dopo un periodo di remissione dalla malattia, il paziente veniva ricoverato presso il nostro Istituto con segni conclamati di scompenso cardiaco e veniva posta diagnosi di miocardiopatia dilatativa da chemioterapici. Per la progressione verso lo shock cardiogeno, si procedeva all'impianto del Novacor LVAD nel Novembre 96. Il decorso negli anni successivi è stato complicato da una infezione del punto di ingresso delle driveline, progredita sino alla tasca sottocutanea addominale del device, che ha richiesto importanti trattamenti antibiotici prolungati e medicazioni giornaliere e che ha creato una soluzione di continuo della cute con parziale esterizzazione del device stesso. Dopo 4 anni e 52 giorni, giustificati dalla necessità di escludere con assoluta certezza eventuali recidive della malattia neoplastica di base, il giovane paziente è stato sottoposto con successo al trapianto cardiaco e tuttora gode di ottima salute.

L'incidenza di emorragia subaracnoidea è particolarmente elevata ed è responsabile di esiti fatali nella nostra popolazione in Novacor: essa è da riferirsi ad un atteggiamento eccessivamente aggressivo nella anticoagulazione con dicumarolici che rappresentava l'unico approccio terapeutico in questi pazienti. E' da sottolineare inoltre come nei pazienti con i piu' lunghi follow-up la driveline esterna sia stata frequentemente fonte di infezione.

## 2) Excor VAD

Presso il nostro Centro l' Excor VAD è stato impiantato in 25 pazienti, dei quali 18 erano adulti. Si trattava di 17 maschi e 1 femmina, con età media al momento dell'impianto di 50 anni (range da 18 a 65). Le indicazioni all'impianto: la cardiopatia postinfartuale in 9 casi (50%), la cardiomiopatia dilatativa in 6 casi (33%), la miocardite acuta in 2 casi (11%), la graft failure post trapianto in 1 caso (6%). In 13 casi (72%) il sistema è stato utilizzato come supporto biventriolare, mentre nei restanti è stato utilizzato come LVAD. . (Tab Excor 1).

N°	Data	Iniziali	BVAD/LVAD	Diagnosi
	impianto	paziente	volume	
1	06/06/96	Z.V.	BVAD 60.80	CMP post IMA
2	03/11/97	D.P.M.	BVAD 60-80	CMP post IMA
3	04/03/98	B.S.	BVAD 60-80	CMP post IMA
4	08/05/98	P.F.	BVAD 60-80	CMP dilatat.
5	28/05/98	M.M.	BVAD 60-80	CMP dilatat.
6	04/06/98	M.C.	BVAD 60-80	CMP post IMA
7	08/06/98	P.G.	BVAD 60-80	CMP post IMA
8	14/02/01	P.F.	LVAD 60	CMP post IMA
9	22/01/02	C.D.	BVAD 60-80	CMP dilatat.
10	23/04/04	F.E.	BVAD 60-80	CMP. post IMA
11	14/03/05	B.F.	BVAD 60-80	CMP dilatat
12	17/11/05	A.F.	LVAD 80	CMP dilatat
13	28/04/06	D.C.G.	LVAD 80	CMP post IMA
14	05/07/06	D.R.O.	BVAD 60-80	Miocardite
15	28/12/06	F.G.	LVAD 80	CMP post IMA
16	06/02/07	F.B.	LVAD 80	Miocardite
17	14/07/07	R.R.	BVAD 60-80	POST-HTX
18	26/11/07	H.F.	BVAD 60-80	CMP dilatat.

Tab Excor 1. anagrafica dei pazienti con Excor

BVAD= assistenza biventriolare

CMP post IMA= cardiomiopatia postinfartuale

Si è verificato il decesso durante il periodo di supporto in 9 pazienti (50% dei casi ), un paziente in LVAD è a domicilio in attesa di trapianto cardiaco da circa 300 giorni. Nei 9 pazienti deceduti il follow-up medio è stato di 25 giorni (range da 4 a 90): la causa di decesso è stata la MOF, complicata da infezione in 3 casi.

I restanti 8 pazienti sono stati sottoposti con successo a trapianto cardiaco dopo un periodo di supporto medio di 47 giorni (range da 8 a 210). Tutti i pazienti sottoposti al trapianto erano vivi al primo anno di follow-up (Tab Excor 2)

Iniziali paziente	Esito trapianto	esito decesso	Vivo a domicilio	fup In VAD	fup al Tx
Z.V.		Si		6	-
D.P.M.	Si	-		-	23
B.S.	Si	-		-	19
P.F.	Si	-		-	13
M.M.	Si	-		-	8
M.C.	Si	-		-	26
P.G.	-	Si		4	-
P.F.	Si	-		-	210
C.D.	Si	-		-	15
F.E.	-	Si		45	-
B.F.	-	Si		25	-
A.F.	Si	-		-	30
D.C.G.	-	-	Si,da 300 gg	-	-
D.R.O.	-	Si		90	-
F.G.	-	Si		9	-
F.B.	-	Si		30	-
R.R.	-	Si		7	-
H.F.	-	Si		38	-

Tab Excor 2: risultati del trattamento

### 3)Incor LVAD

Il 3 giugno 2003 presso il nostro Istituto abbiamo eseguito il primo impianto in Italia di Incor 1 (vedi parte introduttiva per la descrizione del device). La nostra esperienza con questo dispositivo è stata di 7 impianti in totale sino al 29 settembre 2005 (Tab Incor 1).

PAZIENTE	1	2	3	4	5	6	7
SESSO	M	M	M	M	M	M	M
INDICAZIONE	ICM	DCM	ICM	DCM	ICM	ICM	ICM
NYHA	4	4	4	4	4	4	4
INOTROPI	Si	No	Si	No	Si	Si	Si
FEVS (%)	25	15	20	18	28	25	20
ETA'	72	62	67	73	59	52	69
GOAL	Dest	Bridge	Bridge	Dest	Bridge	Candidacy	Dest

Tab incor 1:anagrafica dei pazienti con Incor

DCM= cardiomiopatia dilatativa

ICM= cardiomiopatia ischemica

GOAL= Finalità terapeutica

La popolazione dei pazienti trattati era composta di 7 maschi, con età media di 64.4 anni (range da 52 a 72 anni) affetti da cardiomiopatia dilatativa in 2 casi e da cardiomiopatia post-infartuale in 5 casi. Tutti i pazienti erano in 4 classe NYHA al momento dell'impianto. In 3 casi , cioè nel paziente con 69 anni e nei due pazienti con oltre 70 anni di età l'impianto del device era inteso come destination therapy, cioè come supporto a lungo termine in alternativa al trapianto cardiaco, dato che il nostro Centro condivide il protocollo Nitp sulla candidatura al trapianto cardiaco che prevede come età massima i 70 anni. In 3 casi l'impianto dell'Incor era finalizzato al bridge to transplant, trattandosi in tutti i casi di pazienti che non presentavano controindicazioni al trapianto. Nel paziente di 52 anni di età, era presente ipertensione polmonare di grado moderato-severo poco responsiva al trattamento farmacologico: in questo caso il posizionamento del device aveva un significato di impianto "compassionevole", finalizzato al conseguimento della " bridge to transplant candidacy" con l'intento terapeutico cioè di ottenere una sorta di retraining del ventricolo destro e dell'emodinamica del circolo polmonare che potesse portare alla candidatura al trapianto.

Strategia di anticoagulazione:

qui di seguito viene schematizzata la nostra strategia terapeutica per i pazienti in Incor: essa rappresenta una modificazione sulla scorta dell'esperienza del centro di quanto suggerito dal gruppo di Hetzer a Berlino.

Prima dell'impianto: screening coagulativo di base completo, piastrinemia, esecuzione di tromboelastografia ed aggregometria piastrinica, ottimizzazione dell'attività ematica dell' Antitrombina III (AT3) con eventuale somministrazione di AT3 per raggiungere un target di attività >90%.

Durante l'intervento di impianto: eparinizzazione completa per la CEC, antagonizzazione completa con protamina al termine della CEC, Trasilolo

Nelle prime 6 ore postoperatorie : nessuna anticoagulazione, correzione di eventuali deficit di coagulazione dopo screening di laboratorio ed infusione di plasma o piastrine (target > 80.000) se richiesto.

Dopo le prime 6 ore, e comunque a drenaggi mediastinici non produttivi: infusione di eparina con target di PTT 60-80 e target di R determinata al tromboelastogramma di 10 - 15 min. Infusione endovenosa continua di ATII con target di attività >90%.

Dopo la 3-5 giornata e comunque a drenaggi mediastinici non produttivi o in assenza di versamento pericardico: aspirina (100mg/day) con piastrinemia >100.000 , e livelli target  $56 < MA < 70$  determinato al tromboelastogramma, per raggiungere un target di inibizione piastrinica con il test all'acido arachidonico <25-30% al test con aggregometro.

Dopo la 8-10 giornata: Clopidogrel ± Dipyridamolo in aggiunta se  $MA > 70$  al tromboelastogramma , a per raggiungere un target di inibizione piastrinica con il test all'ADP arachidonico <25-30% al test con aggregometro.

Dopo la 15-20 giornata: alla sospensione completa della terapia antibiotica e e nel paziente con buon recupero generale e ripresa di alimentazione completa per via entrale viene avviata terapia con dicumarolici per un target di INR tra 2.8-3.3.

Dati emodinamici preoperatori:

Al momento dell'impianto 5 pazienti erano in infusione di inotropi. Nessun paziente giungeva all'impianto in condizioni di multiorgan failure con segni biochimici di compromissione d'organo o necessità di ventilazione meccanica o ultrafiltrazione. La frazione di eiezione media del VSin era di 21.7% (range da 15 a 26%), il diametro telediastolico ventricolare sinistro medio era di 71.4 mm (range da 62 a 80 mm), l'indice cardiaco medio era di 1.5 l/min/m<sup>2</sup> (range da 1.5 a 2 l/min/m<sup>2</sup>). La pressione media in arteria polmonare del gruppo era di 40 mmHg (range da 18 a 90 mmHg). La pressione venosa centrale media era di 10.7 mmHg (range da 7 a 15 mmHg).(Tab Incor 2)

Data impianto	LVEF	LVEDD	CI	PAP_media	CVP
03-giu-03	25	70	2	25	7
18-giu-03	15	71	1,5	27	9
09-lug-03	20	63	2	18	10
03-mar-04	18	74	1,6	28	14
28-mar-04	25	72		40	12
12-nov-04	26	80	1,9	90	15
29-set-05	23	70	1,7	50	8

Tab Incor 2: emodinamica preoperatoria dei candidati ad Incor Risultati.

Non vi sono state complicanze intraoperatorie, ne tantomeno la necessità di conversione intraoperatoria ad assistenza biventricolare. In 3 pazienti il sanguinamento postoperatorio è stato tale da richiedere revisione chirurgica. Il tempo medio di intubazione è stato di 70 ore (range da 18 a 216 ore), il tempo medio di degenza in Terapia intensiva è stato di 15 giorni (range da 6 a 28 giorni). Non vi è stata evidenza biochimica di emolisi. Abbiamo avuto un totale di 5 decessi (mortalità globale =71% dei casi), dei quali 3 verificatisi rispettivamente a 13, 9, 19 giorni dalla procedura (mortalità perioperatoria =42%). Per questi 3 pazienti le cause di decesso sono state:

- sepsi batterica nel paziente di 67 anni morto a 13 giorni,
- multiorgan failure conseguente a bassa portata da disfunzione ventricolare destra postoperatoria nel paziente di 52 anni e complicata da infarto intestinale come evento terminale dopo 19 giorni di follow up
- multiorgan failure dopo insufficienza ventricolare destra acuta nel paziente di 69 anni deceduto dopo 9 giorni.

Negli altri 2 pazienti, originariamente candidati alla destination therapy per età, il decesso è avvenuto rispettivamente dopo:

- 403 giorni nel paziente di 72 anni per batteriemia settica da Pseudomonas Aeruginosa a verisimile partenza dalla uscita cutanea della driveline per infezione maturata in ambiente ospedaliero. Questo paziente era stato infatti ricoverato circa due mesi prima del decesso presso il nostro Centro per ematoma subdurale da caduta accidentale.
- 426 giorni nel paziente di 73 per multiorgan failure.

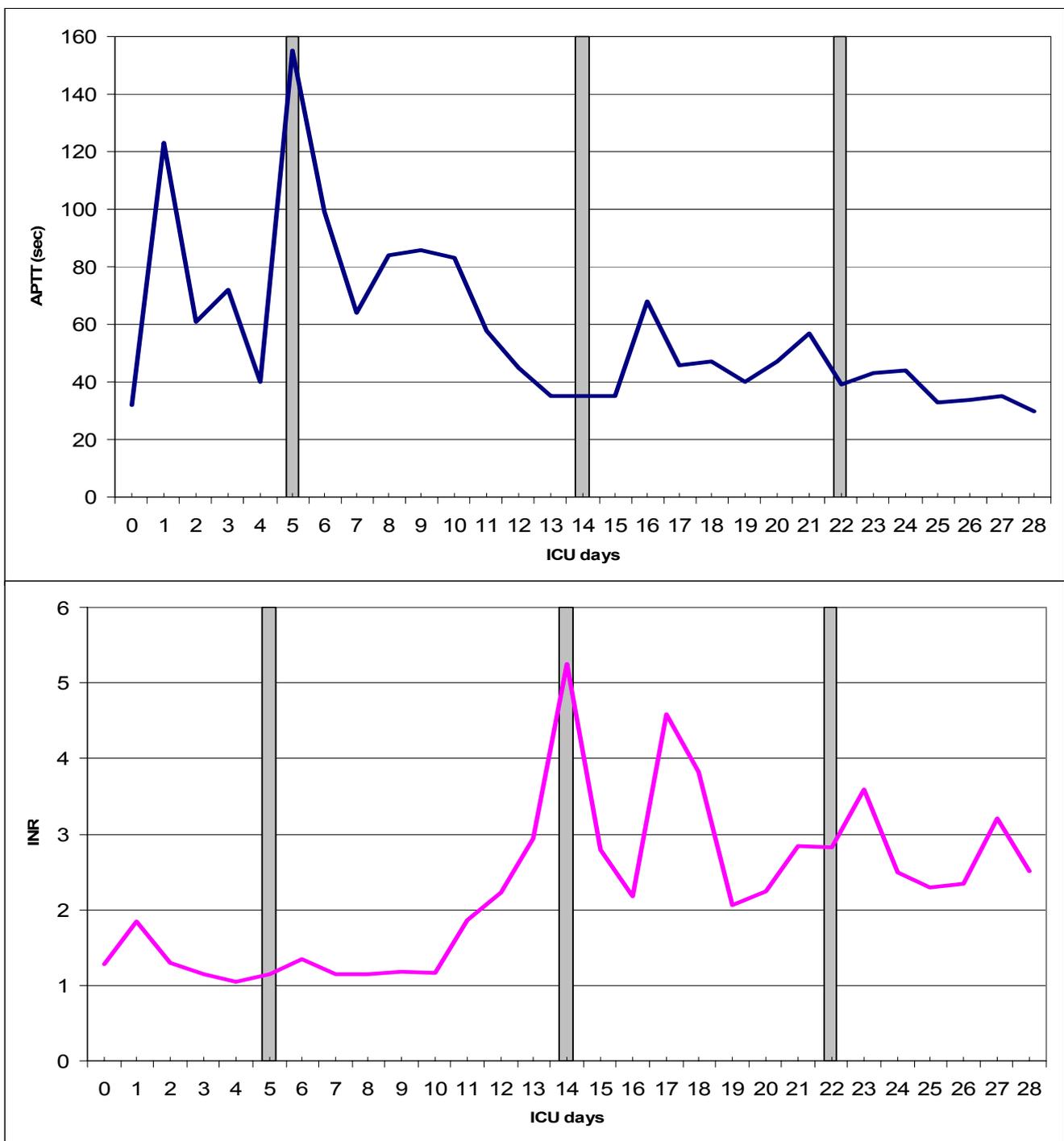
2 pazienti sono vivi e sono stati sottoposti a trapianto cardiaco rispettivamente dopo 107 e 252 di follow-up con il device e sono attualmente in buone condizioni di salute. Abbiamo avuto 2 episodi di stroke cerebrale nei due pazienti successivamente sottoposti a trapianto: in un caso lo stroke si è verificato ad un mese dal trapianto con successiva evoluzione in senso emorragico ed emisindrome destra con successivo buon recupero. Nell'altro caso lo stroke si è verificato nel postoperatorio precoce ed ha comportato un rallentato risveglio con emisindrome sinistra residua. (Tab Incor 3)

PAZIENTE	1	2	3	4	5	6	7
FUP (GIORNI)	403	107	13	426	252	19	9

STROKE	no	yes	no-	no	yes	no	no
CT SCAN	+	-	-	+	-	-	-
SEQUELE	-	COMPL	-	-	Emisindr. sin	-	-
HTX	no	yes	-	no	yes	-	-
ESITO	Morto	Vivo	Morto	Morto	Vivo	Morto	morto
CAUSA DEC	Sepsi	-	Sepsi	MOF	-	Infarto intestinale	MOF

Tab Incor 3:risultati

E' di particolare rilievo la storia clinica del paziente in destination therapy con 426 giorni di follow-up, giunto originariamente alla nostra osservazione all' età di 68 anni ed inserito in lista d'attesa per trapianto cardiaco poichè affetto da miocardiopatia dilatativa, con LVEF stimata del 18% e fibrillazione atriale cronica, con anamnesi positiva per ipertensione di lunga durata, tabagismo e potus. Non essendo stato trapiantato nell'intervallo utile di tempo per indisponibilità di un organo adeguato, il paziente era stato successivamente escluso dalla lista trapianto a 71 anni per sopraggiunti limiti di età. A 73 anni tornava nuovamente alla nostra attenzione per scompenso cardiaco prevalentemente sinistro esacerbato da una recente infezione polmonare: dopo bonifica della infezione e data la cronicità del quadro cardiologico veniva candidato all'impianto di Incor, eseguito nel marzo 2004. L'intervento risultava esente da complicanze intaroperatorie, consentendo la precoce estubazione dopo 24 ore. La degenza in terapia intensiva è stata di 40 giorni ed è stata complicata da 2 episodi di sanguinamento con necessità di revisione chirurgica rispettivamente in 5 e 14 giornata postoperatoria, e dalla necessità di una pleurocentesi per versamento ematico in 22 giornata. Nelle tabelle qui di seguito viene mostrato l'andamento del PTT e dell'INR in relazione agli episodi sopra descritti, evidenziati con delle barre. E' da notare come i due interventi chirurgici di revisione siano facilmente correlabili a picchi di PTT ed INR.



Dopo il trasferimento in reparto di degenza in condizioni di buon recupero generale e con ripresa completa di autonomia nella deambulazione, il paziente presentava alcuni episodi di melena a partire dalla 50 giornata postoperatoria. La coloscopia dimostrava una neoformazione del colon destro compatibile con lesione neoplastica sanguinante. Pertanto in 60 giornata il paziente veniva sottoposto emicolectomia destra con anastomosi termino terminale e colecistectomia per idrope con iniziale evidenza di colecistite acuta. L'analisi istologica dimostrava un adenoma villosa con displasia di grado elevato, contenente 2 spot di adenocarcinoma. Il decorso postoperatorio è risultato esente da complicanze di rilievo permettendo al paziente la ricanalizzazione e la ripresa di alimentazione per via enterale in 70 giornata. Il paziente veniva definitivamente dimesso a domicilio in 100° giornata in terapia con dicumarolico, aspirinetta, clopidogrel. Da quella data il paziente viene seguito dal nostro con controlli ambulatoriali bimestrali nei quali vengono eseguiti i test di aggregazione piastrinica e riverificata la terapia con dicumarolici, gestita dal suo cardiologo. Al nono mese di followup, il paziente viene ritrasferito al nostro centro per la comparsa di cefalea severa con

vomito in assenza di segni di lato e con stato di coscienza conservato. La TAC cerebrale dimostra un ematoma subdurale con shift ventricolare per il quale dato l'elevato rischio di una procedura neurochirurgica si decide di adottare un trattamento conservativo con sospensione del dicumarolico e di tutta la terapia antiaggregante e switch alla sola eparina a basso peso molecolare. Data la persistenza del quadro TAC ed in virtù di un progressivo obnubilamento del sensorio in 14° giornata di ricovero il paziente veniva sottoposto in sola anestesia topica ed infusione di propofol ad evacuazione del ematoma con tecnica del foro di trapano senza complicanze. Il paziente poteva nuovamente mobilizzarsi 25 giorni più tardi ed esitava un deficit motorio all'arto superiore destro.

La riabilitazione risultava compromessa e non consentiva la dimissione del paziente complicandosi nella 396° giornata di follow-up per la comparsa di un quadro di ileo paralitico da occlusione ileale su verisimile base embolica che richiedeva re-laparotomia urgente con resezione ileale e confezionamento di anastomosi ileo colica. Il paziente decedeva per MOF 30 giorni più tardi.

Questo caso clinico raccoglie numerosi spunti di riflessione in merito:

- al significato del device come destination therapy, data la lunghezza significativa del follow-up,
- al valore del device di vera e propria alternativa al trapianto per l'età del paziente ed il riscontro della neoplasia,
- alla creazione da parte del device di una vera e propria finestra di opportunità terapeutica dopo il riscontro della neoplasia del colon in un paziente che altrimenti non sarebbe mai stato sottoposto a laparotomia a causa della sua condizione cardiologica,
- all'impiego per la prima volta nell'esperienza europea con tale device di un regime terapeutico rescue con eparina a basso peso molecolare e sospensione completa dell'antiaggregazione
- alla necessità di promuovere studi finalizzati non solo all'analisi dell'efficacia della terapia con device nel setting della destination therapy ma anche al suo impatto in termini di rapporto costo beneficio in una popolazione che essendo per sua natura più complessa, data l'età elevata, può presentare nel corso del follow up patologie legate alle comorbidità presenti.

#### **4) Cardiowest TAH**

Il nostro centro vanta il primo impianto di Cardiowest in Italia in un soggetto di 53 anni giunto a nostra osservazione in condizioni di grave scompenso cardiaco dopo esecuzione nei mesi precedenti di due interventi cardiocirurgici con sostituzione di aorta ascendente e valvola aortica (secondo tecnica di Bentall de Bono).

La necessità dell'utilizzo di un TAH è derivata dalle condizioni anatomiche con cui il paziente è giunto a nostra osservazione che impedivano la possibilità tecnica di adottare altri sistemi di supporto al circolo fino ad ora utilizzati: la presenza di una patologica comunicazione periprotetica tra il ventricolo di sinistra e uno pseudoaneurisma del tratto ascendente dell'aorta, hanno costretto a dover rimuovere le cavità ventricolari sostituendole con un dispositivo tipo TAH. Inoltre il paziente si presentava in gravi condizioni di

malnutrizione da cachessia cardiaca, in franco shock cardiogeno in supporto con IABP. Il soggetto attualmente gode di buone condizioni di salute ed è inserito nelle liste di attesa per il trapianto cardiaco del nostro Centro.

### 5) ECMO (shock cardiogeno acuto)

Lo sviluppo tecnologico dei vari VAD ha notevolmente elevato i livelli di attenzione su problematiche di ordine cardiologico consentendo di proporre delle valide alternative terapeutiche. Lo shock cardiogeno è un ambito nel quale si è assistito a notevoli progressi terapeutici legati all'utilizzo precoce dei VAD con finalità di BTR o BTB o BTT. Proponiamo qui di seguito una breve analisi dei casi di shock cardiogeno trattati in condizioni di urgenza/ emergenza presso il nostro Centro.

Abbiamo analizzato i risultati di 8 pazienti trattati presso il nostro Centro con posizionamento in emergenza di ECMO come procedura rescue con accesso vascolare periferico dal dicembre 2001 al luglio 2007. Si trattava di 6 maschi e 2 femmine con età media di 42.8 anni (range da 25 a 63 anni) (Tab ECMO 1) affetti da shock cardiogeno conclamato secondario a:

- Miocardiopatia dilatativa primitiva in 4 casi
- Infarto miocardico acuto in 3
- Miocardite acuta in 1

paziente	sex	età	patologia
1	M	46	DCM
2	M	50	CMD post IMA
3	M	41	DCM
4	M	47	CMD post IMA
5	F	28	miocardite
6	M	63	DCM
7	M	25	DCM
8	M	43	CMD post IMA

Tab ECMO 1: anagrafica dei pazienti in ECMO

Il periodo di ricovero pre-impianto presso la Terapia intensiva cardiologica era in media di 7.5 giorni (range da 1 a 19).

5 pazienti erano ventilati meccanicamente da 4.4 giorni in media (range da 1 a 17). 5 pazienti inoltre erano già assistiti da contropulsatore aortico. In tutti i casi erano impiegati inotropi in associazione (dopamina o dobutamina + adrenalina o noradrenalina). 5 pazienti erano oligurici al momento della decisione di impianto

dell'ECMO e di questi 2 erano già in CVVH. La pressione venosa centrale media era di 12.5 mmHg (range da 8 a 18). La pressione sistolica media alla determinazione cruenta era di 80 mmHg (range da 60 a 110 ). La creatininemia media preimpianto era di 147 umol/l (range da 104 a 185 ). La AST media era di 253 U/l (range da 71 a 315 ), la ALT media era di 621 U/l (range da 55 a 2240). Una sola paziente presentava una infezione da Candida ed Enterococco al momento della chirurgia. Dopo il posizionamento dell'ECMO, sono sopravvissuti di 4 pazienti (50%). In 4 casi vi è stato il decesso durante l'assistenza ECMO per infarto intestinale in corso di MOF in un caso, MOF in 2 pazienti, emorragia cerebrale in un altro caso (si trattava della giovane paziente di 28 anni, in terapia intensiva da un giorno per miocardite). Dei 4 pazienti sopravvissuti, 3 sono andati incontro a trapianto cardiaco con successo: 2 di essi risultano vivi ad un anno di follow up, mentre l'altro è deceduto dopo altri 20 giorni per insufficienza epatica acuta. Il quarto paziente è stato convertito da ECMO ad excor dopo 3 giorni ma è deceduto 7 giorni più tardi per MOF.

paziente	esito: trapianto	esito decesso in ECMO :causa
	1	infarto intestinale
	2 si	
	3 excor	
	4	MOF
	5	esa
	6	MOF
	7 si	
	8 si	

Questa breve analisi non consente a causa delle piccole dimensioni del campione inferenze di carattere statistico, ma permette di ribadire che nei casi in cui il supporto ECMO è stato applicato precocemente ed in assenza di avanzata compromissione d'organo, esso si è rivelato un efficace strumento "salvavita", con una sopravvivenza alla procedura del 62%. L'ECMO inoltre ha agito da ponte al trapianto con efficacia in 3 casi , permettendo la sopravvivenza posttrapianto in 2 pazienti. Nel terzo caso deceduto dopo il trapianto, è verisimile pensare che l'insufficienza epatica acuta sia stata la progressione dell'iniziale MOF presente durante il supporto ECMO.

Questa breve esperienza permette di ribadire che lo shock cardiogeno e la conseguente ipoperfusione di tutti gli organi rappresenta una condizione grave in grado di automantenersi con un meccanismo a spirale. Risulta evidente dalla letteratura che ,una volta innescati, i meccanismi di danno multiorgano dello shock possono essere invertiti con successo esclusivamente se non viene superato il "punto di non ritorno". Nelle revisione delle raccomandazioni dell'ISHLT per la scelta del candidato al trapianto cardiaco, abbiamo elencato una serie di considerazioni relative ai parametri clinici e bioumorali dotati del maggiore impatto prognostico

sull'outcome dei VAD. Risulta comunque acclarato che un intervento precoce mirato a correggere lo stato emodinamico si associa a risultati clinici migliori.

## DISCUSSIONE

L'esperienza della Cardiocirurgia dell'Università di Padova con i VAD spazia in un ambito temporale , e quindi di evoluzione tecnologica, particolarmente ampio. Questo ha permesso di utilizzare VAD differenti , sfruttandone da un lato i vantaggi ma mettendone dall'altro in evidenza le eventuali limitazioni tecniche legate anche allo stato delle conoscenze scientifiche .

Nell'esperienza con il Novacor il dato piu' evidente è l'elevata incidenza di complicanze emorragiche, rivelatesi fatali in tutti i casi. E' significativo sottolineare come tali episodi abbiano riguardato l'immediato postoperatorio ed il follow up in eguale maniera e come in nessun caso essi abbiano avuto alcun margine di trattamento chirurgico. La causa è da ricercarsi nell'uso eccessivamente aggressivo della terapia anticoagulante con dicumarolici che, d'altro canto, era l'unica opzione terapeutica. Oggi, le migliorate conoscenze farmacologiche, la disponibilità di strumenti diagnostici per lo studio completo dei fenomeni della coagulazione e la comprensione del ruolo non marginale dell'aggregazione piastrinica hanno consentito un maggiore controllo sulla terapia dei pazienti in VAD. Difatti oggi è possibile proporre un approccio multifarmacologico e mirato alla riduzione dei livelli di anticoagulazione in associazione con una adeguata antiaggregazione. La disponibilità di presidi quali la tromboelastografia e la aggregometria piastrinica permettono di definire la posologia dei farmaci anticoagulanti ed antiaggreganti e la loro corretta associazione, contenendone in maniera significativa gli effetti collaterali. Già infatti nella successiva esperienza con Incor LVAD, nonostante la necessità per le caratteristiche del device di una importante terapia anticoagulante, si è verificato un solo episodio di emorragia cerebrale spontanea, peraltro in un paziente di età particolarmente elevata e quindi con maggiori fattori di rischio. In questo caso, però, non solo l'evento all'esordio non è stato fatale ma abbiamo avuto la possibilità di monitorare l'assetto coagulativo con l'utilizzo delle nuove tecnologie e quindi l'opportunità di procedere alla sospensione completa dei dicumarolici e allo switch in eparina a basso peso molecolare. Questi provvedimenti hanno permesso anche un approccio neurochirurgo alla patologia, contenendone la morbilità.

Le esperienze in Novacor ed in Incor, hanno messo in evidenza una certa incidenza di stroke, manifestatasi nei pazienti con follow-up piu' lunghi ed in alcuni casi complicato da sequele: tali eventi si allineano sia in termini di numerosità sia nella modalità di presentazione tardiva a quanto già espresso in letteratura (97).

Va detto che nell'esperienza con Incor l'incidenza di fatti embolici ha subito una drastica riduzione dopo l'introduzione di una nuova cannula di inflow allungata, adottata in tutti i nostri pazienti.

Sia nell'esperienza in Novacor che in Incor vi sono stati casi con follow-up particolarmente lunghi: in questo senso entrambi i VAD hanno fornito un supporto emodinamico di buona affidabilità in assenza di complicanze di tipo meccanico e garantendo ai portatori una buona qualità di vita, dimostrandone l'efficacia come bridge al trapianto o come long term support. Sono in questo senso assolutamente rimarchevoli sia il caso del paziente in Novacor nel quale per la prima volta al mondo si è potuta tangibilmente verificare

l'affidabilità di questo device su un intervallo temporale così rilevante, ma anche l'esperienza dei due pazienti destination in Incor. In particolare, nel caso del paziente descritto è di rilievo il fatto che questi dopo l'impianto dell'Incor abbia potuto essere sottoposto a chirurgia addominale maggiore, altrimenti improponibile per la situazione cardiologica di base.

Altro punto di particolare rilievo è il dato della mortalità periooperatoria: essa si attesta su valori del 40% in Novacor ed Incor e raggiunge il 50% nel caso di Excor. Tale dato risulta in linea con quanto proposto dalla letteratura internazionale, così come lo sono le cause di mortalità. L'implementazione dei risultati preoperatori è l'elemento sulla quale si focalizza l'attenzione del nostro Centro: riteniamo che dei significanti correttivi a tale parametro possano venire da:

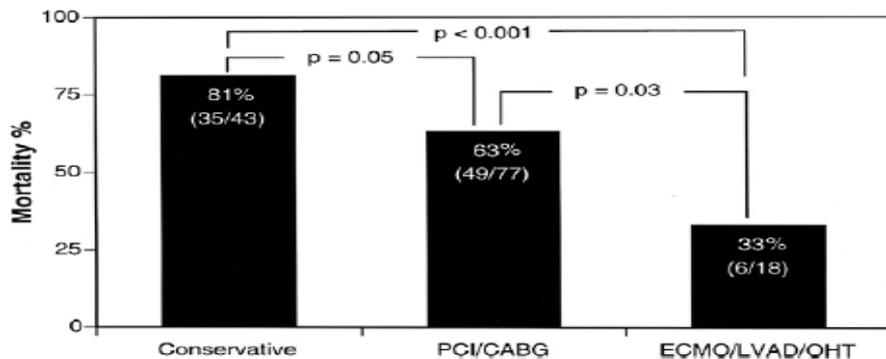
- una migliore standardizzazione dei criteri di selezione, dai quali deriva
- una migliore gestione del timing di impianto
- una "personalizzazione" del device al paziente.

Sia nell'esperienza con Incor che in quella con Excor in alcuni casi il device è stato applicato in condizioni di "uso compassionevole" e "salvavita" avendo come motivazione principale la giovane età dei candidati, a prescindere dalle loro condizioni generali. Risulta evidente che queste scelte, assolutamente condivisibili dal punto di vista clinico ed etico, hanno sicuramente avuto un impatto sfavorevole sui risultati a breve termine che, depurati da questi particolari casi, sarebbero altrimenti lusinghieri. Se da un lato è vero che è e sarà assolutamente impossibile evitare situazioni di impianto in condizioni che a priori hanno scarsa prognosi, riteniamo che lo sforzo debba essere quello di sviluppare una maggiore sensibilità nella selezione attenta e precoce dei pazienti da candidare a VAD.

Riteniamo che, nel caso dell'Ecmo, una sopravvivenza alla procedura del 62% nonché una funzione di bridge efficace al trapianto rappresentino un risultato di notevole interesse e suscettibile di ulteriore perfezionabilità. Nel particolare setting di una condizione acuta per definizione quale lo shock cardiogeno il rispetto della piccola finestra terapeutica esistente diventa ancor più essenziale.

Esiste evidenza in letteratura che nello specifico setting dello shock postinfartuale la sopravvivenza sia in ogni caso condizionata dall'utilizzo di un VAD per il mantenimento di una emodinamica adeguata a mantenere una buona perfusione d'organo.

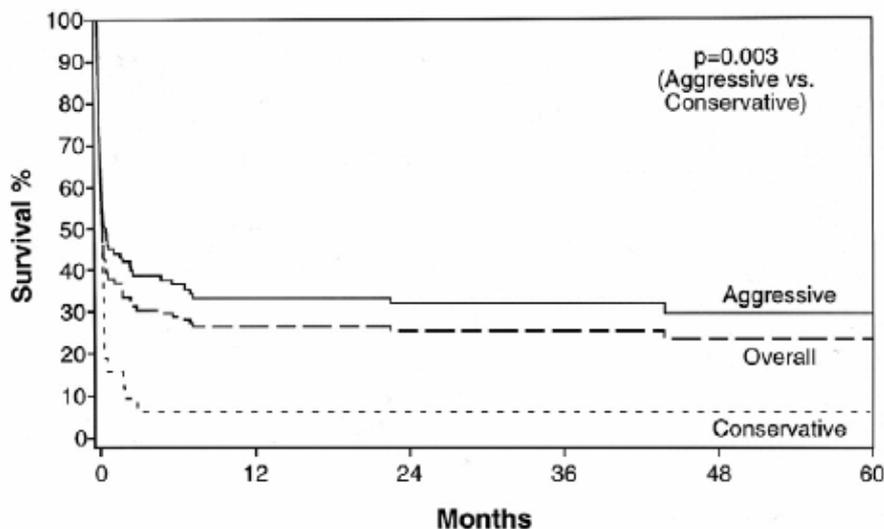
Tayara (92) conferma tali benefici sia sul breve che sul lungo termine, ritenendo il posizionamento di un device superiore nell'outcome alla sola terapia medica e alla sola rivascolarizzazione



**Figure 1.** In-hospital mortality rates for the conservative and aggressive groups of patients. PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass graft; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; LVAD, left ventricular assist device; OHT, orthotopic heart transplant.

miocardica.

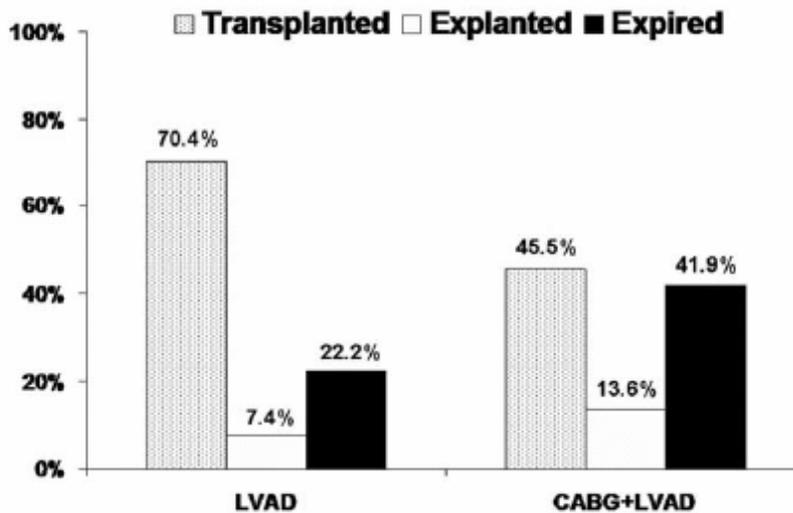
da Tayara et al. – J Heart Lung Transplant 2006; 25: 504-9.



**Figure 2.** Kaplan–Meier 5-year survival for the overall patient population and the conservative and aggressive groups.

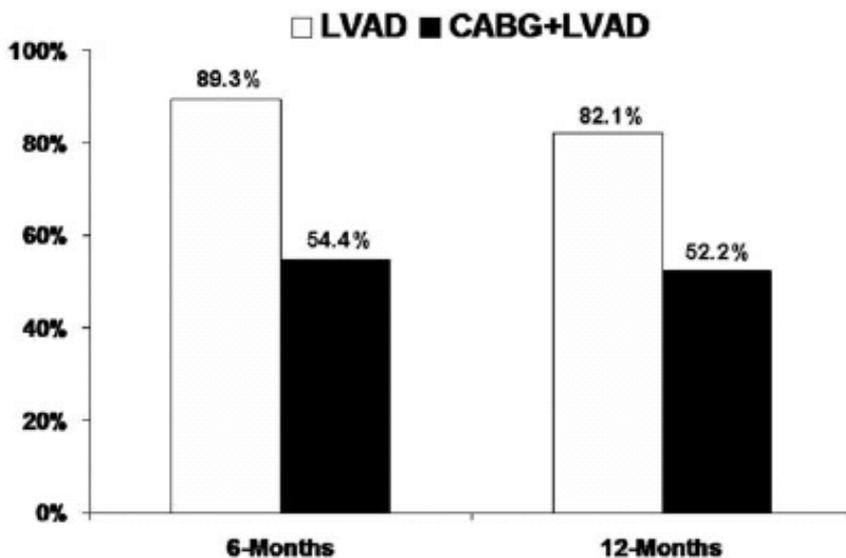
Da Tayara et al. – J Heart Lung Transplant 2006; 25: 504-9.

Peraltro secondo Dang (93), la rivascolarizzazione chirurgica del miocardio nello shock cardiogeno potrebbe avere effetti sfavorevoli sulla sopravvivenza sebbene associata al posizionamento di un VAD, se confrontata con la sopravvivenza dopo il posizionamento isolato di un VAD sia nel breve che nel lungo termine (Fig. 3 e Fig. 4)



**Figure 1. Clinical outcomes of patients receiving LVADs: LVAD versus CABG plus LVAD groups.**

Da Dang – The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery – September 2005.



**Figure 3. Post-LVAD survivals in the LVAD and CABG plus LVAD groups.**

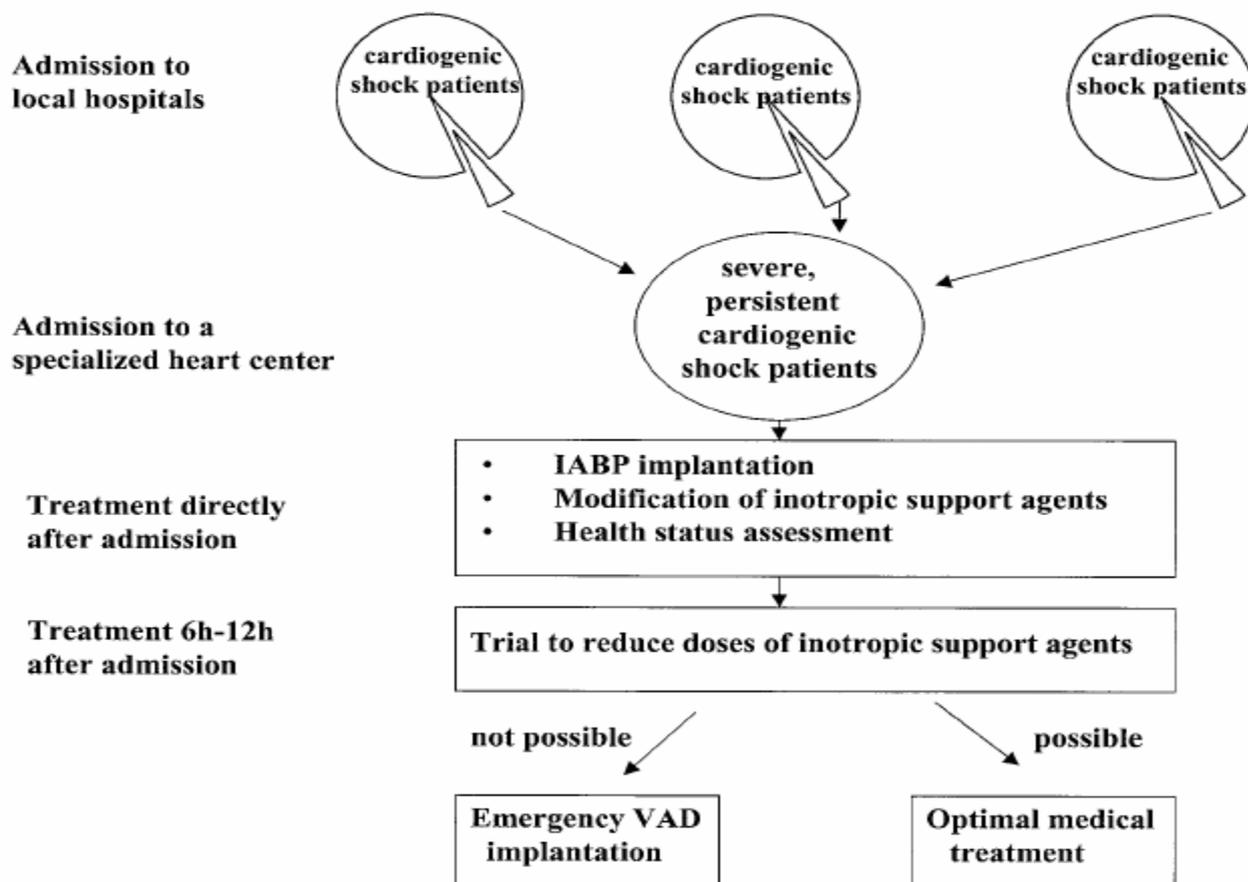
Da Dang – The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery – September 2005.

El Banayosi (94) propone che il paziente in shock venga trattato con

- impianto di contropulsatore aortico
- ottimizzazione del supporto inotropo

con la finalità di ottenere un indice cardiaco > 2,4 L/min/m<sup>2</sup>, una pressione arteriosa media superiore a 60 mmHg ed un output urinario > 30 ml/ora. L'autore suggerisce che tale tentativo di ottimizzazione

dell'emodinamica non venga protratto oltre le 12 ore al termine delle quali, in caso di insuccesso consiglia il posizionamento urgente di un device.



*Fig 1. Management protocol for severe, persistent cardiogenic shock patients. (IABP = intra-aortic balloon pump; VAD = ventricular assist device.)*

Da El Banayosi et al. – Ann Thorac Surg 2005; 80: 543-7.

Oz d'altro canto ribadisce la necessità di un intervento entro 12 ore dallo shock e individua una serie di fattori di rischio preoperatori per mortalità dopo l'impianto di un VAD creando un sistema di score:

output urinario < 30 ml/	3
pressione venosa centrale > 20 mmHg	2
ventilazione meccanica	2
PT > 16 secondi	2
Reintervento cardiocirurgico	1
Globuli bianchi >15000	0

Oz (ritiene che il paziente con uno score >5 sia a maggior rischio di mortalità postVAD. Risulta evidente che un impianto precoce di VAD rappresenta una modalità per abbattere lo score e favorire migliori outcome postoperatori.

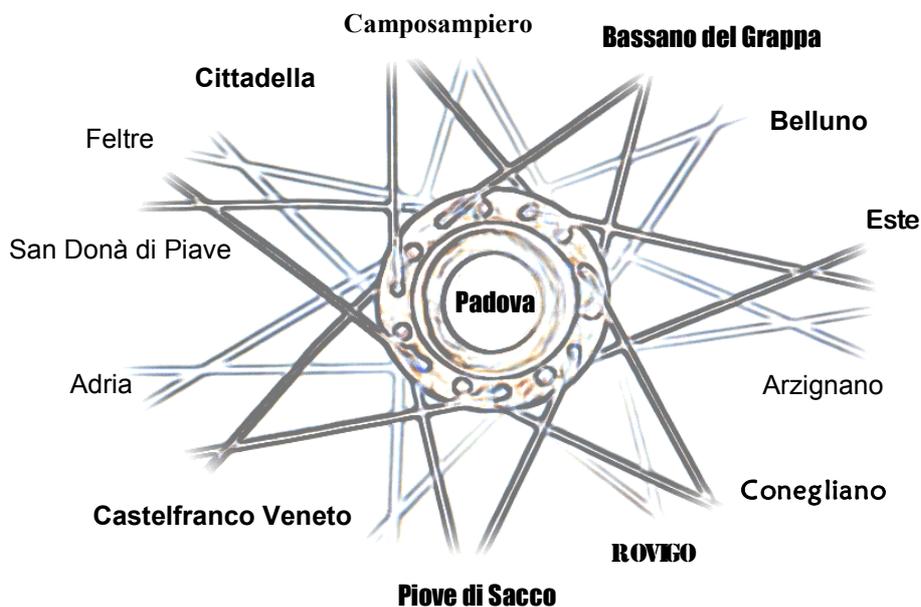
Hausmann (95) ha analizzato l'outcome dei pazienti con shock pospericardiotomico trattati con inotropi e con contropulsazione aortica: l'analisi multivariata di questa popolazione ha dimostrato che la presenza alla prima ora : di adrenalina a dosaggi > 5  $\gamma$ / Kg/min, una diuresi inferiore a 100ml, la SVO2 < 60 % e un a pressione atriale sinistra>15 mmHg si associano ad una mortalità postoperatoria elevata. Hausmann ha proposto l'utilizzo di uno IABP score così calcolabile:

$I (\gamma / \text{Kg/min}) \times 2 + I (\text{UO} < 100\text{ml}) + I (\text{SVO2} < 60\%) + I (\text{LAP} > 15\text{mmHg})$ , dove I è uguale a 1 se il parametro è presente, oppure è uguale a 0 e dove UO è il flusso urinario alla prima ora, SVO2 e la saturazione venosa mista alla prima ora, LAP è la pressione atriale sinistra alla prima ora. Lo stesso autore ha dimostrato una sopravvivenza inferiore al 30% per score maggiori di 3 , suggerendo in questi casi l'applicazione precoce di un VAD. Tali concetti possono trovare applicazione estensiva nel timing terapeutico dello shock cardiogeno, anche quello non chirurgico.

Vi è uniformità di vedute sul fatto non solo i giorni di terapia inotropica ma anche il dosaggio e il numero di farmaci utilizzati hanno un impatto rilevante sulla prognosi del paziente in scompenso acuto: Samuels (96) infatti ritiene che l'utilizzo di uno o più inotropi a dose elevata si associ ad una mortalità preoperatoria superiore al 21% sino a raggiungere l'80% nel caso dell'utilizzo contemporaneo di 3 farmaci a dosaggio elevato. Nello stesso lavoro Samuels mette in evidenza che l'esistenza di un protocollo condiviso per la gestione dello shock cardiogeno, come quello presente, abbia un impatto estremamente rilevante sull'outcome sia in termini di possibile svezzamento dai device che di dimissione dei pazienti post procedura, con abbattimento significativo della incidenza di MOF, correlata all'inadeguatezza del timing chirurgico.

Il nostro Centro ha proposto alle Cardiologie del Veneto un protocollo finalizzato alla cura dei pazienti in shock cardiogeno acuto presso i vari nosocomi secondo il modello di assistenza denominato hub and spoke. Introdotto dalla ingegneria gestionale applicata all'ambito aeronautico tale modello rappresenta un tentativo di integrazione e razionalizzazione delle risorse: lo scopo è quello di connettere stazioni aeroportuali periferiche (spoke) tra di loro non attraverso voli diretti ma grazie a voli in partenza dall'aeroporto centrale (hub). Tale modello consente di massimizzare i flussi di traffico aereo in partenza ed in arrivo dagli spoke senza correre il rischio di disperdere risorse come potrebbe accadere invece nel caso in cui ciascuno spoke gestisse autonomamente voli verso gli altri spoke. Tale modello favorirà cioè il trasferimento dei pazienti ricoverati nei vari ospedali spoke presso il nostro Centro per il trattamento dello Shock cardiogeno con

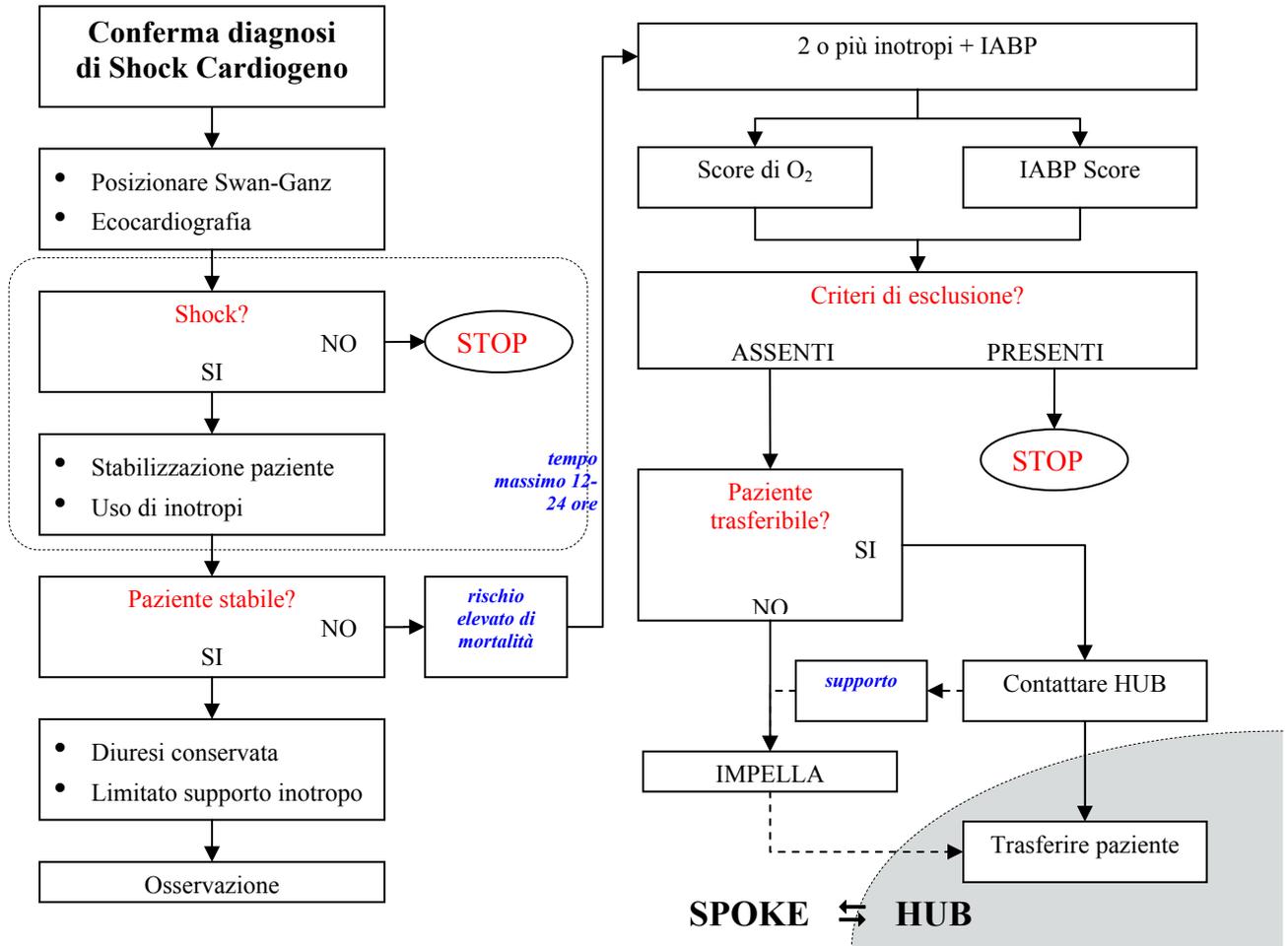
dispositivi di assistenza meccanica al circolo posizionati anche in situazioni di urgenza/emergenza.



Al fine di ottimizzare il risultato terapeutico, ed in relazione alla nostra esperienza nonché ai dati di letteratura verrà applicata la seguente flow chart operativa. In essa vengono ribaditi i tempi entro i quali intervenire e alcuni criteri di esclusione dei pazienti all'assistenza meccanica urgente che vengono qui di seguito elencati:

- shock prolungato oltre le 24 ore
- MOF conclamata
- Acidosi lattica severa con  $\text{pH} < 7.1$
- Oliguria (diuresi di 20-30 cc/h) protratta per oltre 6-8 ore
- Danno neurologico maggiore (ictus ischemico o emorragico) dimostrato con neuroimaging
- Utilizzo di 3 inotropi maggiori a dosi elevate per oltre 48 ore
- vasculopatia critica dei tronchi sovraortici, dell'asse aorto bisiliaco, degli arti inferiori
- discoagulopatie gravi
- cirrosi epatica
- paziente in emodialisi pre-shock
- obesità con  $\text{BMI} > 35$

# Flow chart operativa



L'esperienza con il TAH rappresenta una ulteriore evoluzione per il nostro Centro poichè essa ha consentito di verificarne i vantaggi. A differenza del passato, l'impatto delle recenti acquisizioni tecnologiche ha reso i TAH molto più appetibili mettendo in evidenza alcune caratteristiche estremamente vantaggiose che li differenziano dai tradizionali VAD. Un aspetto di primaria importanza è che di fatto, allo stato dell'arte e fatto salvo il caso specifico del Toratec IVAD, non esiste alcun VAD intracorporeo pensato per il supporto biventricolare di medio e lungo termine. Il TAH consente di fatto di eliminare alcune limitazioni proprie dei BiVAD tradizionali, potendo di fatto essere posizionato a prescindere dalla presenza di

- protesi meccaniche in posizione aortica o mitralica
- difetti congeniti o acquisiti del setto interventricolare
- trombosi murale del ventricolo sinistro
- insufficienza ventricolare destra
- supporto isotropo elevato
- aritmie ventricolari non controllate

Inoltre, dal confronto in letteratura (78) tra la sopravvivenza posttrapianto nei pazienti precedentemente portatori di VAD, il TAH sembrerebbe garantire la migliore in assoluto.(tab 1 )

<b>Device</b>	<b>Date</b>	<b>% Survival to transplantation</b>
CardioWest TAH™ (1)	2004	79% (68-87%)
Thoratec BVAD (8)	1997	58%
Novacor (9)	2000	70%
Thoratec (10)	2000	61%
Novacor (10)	2000	54%
HeartMate (10)	2000	51%
Novacor (11)	2000	65%
HeartMate (11)	2000	60%
CardioWest (12)	2003	74%
HeartMate VE (13)	2001	71%
HeartMate (4)	1995	75%

Tab1: sopravvivenza posttrapianto nei portatori di vari device

<b>Risk Factor</b>	<b>LVAD</b>	<b>BVAD</b>	<b>TAH</b>
Urine output < 30 ml/h	++++	?	?
BUN > 40 mg/dl	-	++++	-
Creatinine > 2 mg/dl	-	-	-
Prothrombin time > 16 sec	++	?	+
Total Bilirubin > 2 or > 4 mg/dl	-	+	-
Central venous pressure > 16 mm Hg	+++	?	-
Mechanical ventilation	+++	++++	-
Reoperation	++	-	-
History of Smoking	?	?	+++
Age > 60	+	+++	+
“Right Ventricle Failure”	+++	-	-

Tab 2: confronto tra LVAD, BiVAD e TAH sui principali fattori di rischio pre impianto

Inoltre il TAH sembrerebbe coprire la zona piu estrema delle indicazioni all impianto di un VAD permettendo di abbattere il peso prognostico negativo di alcuni parametri clinici tradizionalmente cruciali.

(tab 3)

L'outcome del paziente in TAH sembrerebbe svincolato dall'oliguria reimpianto, la disfunzione renale ed epatica, la funzione ventricolare destra.

Si ritiene che il ruolo favorevole del TAH rispetto ai VAD tradizionali anche nelle situazioni di impianto rescue, sia da attribuirsi alla sua potenzialità di gestione totale ed ideale dell'emodinamica con conseguente immediato beneficio sulla perfusione degli organi bersaglio. L'utilizzo di questa categoria di device permetterebbe così di potersi muovere nella direzione di una vera e propria personalizzazione del device secondo le necessità del singolo caso e tenendo conto:

- della finalità terapeutica
- delle condizioni generali reimpianto
- della pianificazione del timing.

## CONCLUSIONI

- Nella nostra esperienza l'utilizzo dei VAD ha consentito di ottenere risultati significativi sia come BTT che come DT. L'impiego di device e di tecnologie allo stato dell'arte è in grado di fornire notevole supporto al chirurgo nella scelta del device adeguato al singolo caso e nel tentativo di contenimento delle complicanze. Sebbene nei Centri piu' esperti la mortalità perioperatoria si mantenga su valori condivisi, resta la necessità di un ulteriore miglioramento, così come è necessario un miglioramento sull'outcome di questi pazienti nel lungo termine. Il nostro Centro sta intervenendo sui principali parametri che condizionano i risultati ossia nella standardizzazione dei criteri di selezione e nella gestione del timing di impianto, anche con la proposta di protocolli operativi da condividere con piu' centri. Grande attesa è riposta sull'impiego dei dispositivi TAH sia

nella prospettiva del bridge al trapianto sia come alternativa al trapianto con i device di nuova generazione.

## BIBLIOGRAFIA

1) Aaronson KD, Patel H, Pagani FD.

Patient selection for left ventricular assist device therapy.

Ann Thorac Surg. 2003 Jun;75(6 Suppl):S29-35. Review.

2) Mielniczuk L, Mussivand T, Davies R, Mesana TG, Masters RG, Hendry PJ, Keon WJ, Haddad HA.

Patient selection for left ventricular assist devices.

Artif Organs. 2004 Feb;28(2):152-7. Review.

3) Entwistle JW 3rd.

Short- and long-term mechanical ventricular assistance towards myocardial recovery.

Surg Clin North Am. 2004 Feb;84(1):201-21. Review.

4) Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, Rogers JG, Naka Y, Mancini D, Miller LW.

Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection.

Circulation. 2007 Jul 31;116(5):497-505. Epub 2007 Jul 16.

5) Miller LW, Lietz K.

Candidate selection for long-term left ventricular assist device therapy for refractory heart failure.

J Heart Lung Transplant. 2006 Jul;25(7):756-64. Review. No abstract available

Patient selection for the use of ventricular assist devices as a bridge to transplantation.

Ann Thorac Surg. 2003 Jun;75(6 Suppl):S66-71. Review.

6) Topkara VK, Dang NC, Martens TP, Cheema FH, Liu JF, Liang LM, Cheema AF, Barili F, Oz MC, Naka Y.

Effect of diabetes on short- and long-term outcomes after left ventricular assist device implantation.

J Heart Lung Transplant. 2005 Dec;24(12):2048-53. Epub 2005 Sep 15

7) Butler J, Howser R, Portner PM, Pierson RN 3rd.

Body mass index and outcomes after left ventricular assist device placement.

Ann Thorac Surg. 2005 Jan;79(1):66-73.

8) Butler J, Howser R, Portner PM, Pierson RN 3rd.

Diabetes and outcomes after left ventricular assist device placement.

J Card Fail. 2005 Sep;11(7):510-5.

9) McCampbell B, Wasif N, Rabbitts A, Staiano-Coico L, Yurt RW, Schwartz S.

Diabetes and burns: retrospective cohort study.

J Burn Care Rehabil. 2002 May-Jun;23(3):157-66.

10) Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, Deng M, Mancini D, Martinelli L, Torre-Amione G, O'Hara ML, Chambers S.

Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006.

J Heart Lung Transplant. 2006 Sep;25(9):1043-56.

11) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group.

Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure.

N Engl J Med. 2001 Nov 15;345(20):1435-43.

12) Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, Ascheim DD, Parides MK, Renlund DG, Oren RM, Krueger SK, Costanzo MR, Wann LS, Levitan RG, Mancini D; REMATCH Investigators.

Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure).

Circulation. 2004 Aug 24;110(8):975-81. Epub 2004 Aug 16.

13) Drews T, Stiller B, Hübler M, Weng Y, Berger F, Hetzer R.

Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support.

ASAIO J. 2007 Sep-Oct;53(5):640-5

14) Fries D, Innerhofer P, Streif W, Schobersberger W, Margreiter J, Antretter H, Hörmann C.

Coagulation monitoring and management of anticoagulation during cardiac assist device support.

Ann Thorac Surg. 2003 Nov;76(5):1593-7.

15) Meuris B, Arnout J, Vlasselaers D, Schetz M, Meyns B.

Long-term management of an implantable left ventricular assist device using low molecular weight heparin and antiplatelet therapy: a possible alternative to oral anticoagulants.

16) Ghez O, Liesner R, Karimova A, Ng C, Goldman A, van Doorn C.

Subcutaneous low molecular weight heparin for management of anticoagulation in infants on excor ventricular assist device.

ASAIO J. 2006 Nov-Dec;52(6):705-7

17) Dang NC, Naka Y.

Perioperative pharmacotherapy in patients with left ventricular assist devices.

Drugs Aging. 2004;21(15):993-1012. Review

18) Drakos SG, Terrovitis JV, Anastasiou-Nana MI, Nanas JN.

Reverse remodeling during long-term mechanical unloading of the left ventricle.

J Mol Cell Cardiol. 2007 Sep;43(3):231-42. Epub 2007 Jun 6. Review.

19) Milting H, Kassner A, Arusoglu L, Meyer HE, Morshuis M, Brendel R, Klauke B, El Banayosy A, Körfer R.

Influence of ACE-inhibition and mechanical unloading on the regulation of extracellular matrix proteins in the myocardium of heart transplantation candidates bridged by ventricular assist devices.

Eur J Heart Fail. 2006 May;8(3):278-83. Epub 2005 Nov 23.

20) Morawietz H, Szibor M, Goettsch W, Bartling B, Barton M, Shaw S, Koerfer R, Zerkowski HR, Holtz J.

Deloading of the left ventricle by ventricular assist device normalizes increased expression of endothelin ET(A) receptors but not endothelin-converting enzyme-1 in patients with end-stage heart failure.

Circulation. 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III188-93.

21) Milting H, Jacob M, Kassner A, Heimann P, Mannherz HG, Becker G, Meyer HE, Böthig D, Arusoglu L, Morshuis M, Körfer R, El Banayosy A.

The structural examination of myocardial samples from patients with end-stage heart failure supported by ventricular assist devices using electron microscopy and amino acid analysis reveals low degree of reverse remodeling.

J Heart Lung Transplant. 2004 Apr;23(4):396-404.

22) Klotz S, Naka Y, Oz MC, Burkhoff D.

Biventricular assist device-induced right ventricular reverse structural and functional remodeling.

J Heart Lung Transplant. 2005 Sep;24(9):1195-201.

23) Rodrigue-Way A, Burkhoff D, Geesaman BJ, Golden S, Xu J, Pollman MJ, Donoghue M, Jeyaseelan R, Houser S, Breitbart RE, Marks A, Acton S.

Sarcomeric genes involved in reverse remodeling of the heart during left ventricular assist device support.

J Heart Lung Transplant. 2005 Jan;24(1):73-80.

24) Burkhoff D, Holmes JW, Madigan J, Barbone A, Oz MC.

Left ventricular assist device-induced reverse ventricular remodeling.

Prog Cardiovasc Dis. 2000 Jul-Aug;43(1):19-26. Review.

25) Bruggink AH, van Oosterhout MF, de Jonge N, Ivangh B, van Kuik J, Voorbij RH, Cleutjens JP, Gmelig-Meyling FH, de Weger RA.

Reverse remodeling of the myocardial extracellular matrix after prolonged left ventricular assist device support follows a biphasic pattern.

J Heart Lung Transplant. 2006 Sep;25(9):1091-8. Epub 2006 Aug 2.

26) Burkhoff D, Klotz S, Mancini DM.

LVAD-induced reverse remodeling: basic and clinical implications for myocardial recovery.

J Card Fail. 2006 Apr;12(3):227-39. Review.

27) Jugdutt BI, Butler C.

Ventricular unloading, tissue angiotensin II, matrix modulation, and function during left ventricular assist device support.

J Am Coll Cardiol. 2007 Mar 20;49(11):1175-7. Epub 2007 Mar 6.

28) Latif N, Yacoub MH, George R, Barton PJ, Birks EJ.

Changes in sarcomeric and non-sarcomeric cytoskeletal proteins and focal adhesion molecules during clinical myocardial recovery after left ventricular assist device support.

J Heart Lung Transplant. 2007 Mar;26(3):230-5.

29) Birks EJ, Hall JL, Barton PJ, Grindle S, Latif N, Hardy JP, Rider JE, Banner NR, Khaghani A, Miller LW, Yacoub MH.

Gene profiling changes in cytoskeletal proteins during clinical recovery after left ventricular-assist device support.

Circulation. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I57-64.

30) Rodrigue-Way A, Burkhoff D, Geesaman BJ, Golden S, Xu J, Pollman MJ, Donoghue M, Jeyaseelan R, Houser S, Breitbart RE, Marks A, Acton S.

Sarcomeric genes involved in reverse remodeling of the heart during left ventricular assist device support.

J Heart Lung Transplant. 2005 Jan;24(1):73-80.

31) Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH.

Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure.

N Engl J Med. 2006 Nov 2;355(18):1873-84

32) Hetzer R, Müller JH, Weng YG, Loebe M, Wallukat G.

Midterm follow-up of patients who underwent removal of a left ventricular assist device after cardiac recovery from end-stage dilated cardiomyopathy.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Nov;120(5):843-53.

33) Barton PJ, Felkin LE, Birks EJ, Cullen ME, Banner NR, Grindle S, Hall JL, Miller LW, Yacoub MH.

Myocardial insulin-like growth factor-I gene expression during recovery from heart failure after combined left ventricular assist device and clenbuterol therapy.

Circulation. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I46-50.

34) Müller J, Wallukat G, Weng YG, Dandel M, Spiegelsberger S, Semrau S, Brandes K, Bieda H, Hummel M, Loebe M, Meyer R, Hetzer R.

[Temporary mechanical left heart support. Recovery of heart function in patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy]

Herz. 1997 Oct;22(5):227-36. German.

35) Hetzer R, Müller J, Weng Y, Wallukat G, Spiegelsberger S, Loebe M.

Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device.

Ann Thorac Surg. 1999 Aug;68(2):742-9.

36) Drews TN, Loebe M, Jurmann MJ, Weng Y, Wendelmuth C, Hetzer R.

Outpatients on mechanical circulatory support.

Ann Thorac Surg. 2003 Mar;75(3):780-5;

37) Hoy FB, Clemson BS, Geiss DM, Bond LM, Linett CE, Gomez RC.

Intracranial bleed during bridge to transplant may not preclude a successful result.

J Heart Lung Transplant. 2001 Aug;20(8):901-3.

38) Slaughter MS, Tsui SS, El-Banayosy A, Sun BC, Kormos RL, Mueller DK, Massey HT, Icenogle TB, Farrar DJ, Hill JD; IVAD Study Group.

Results of a multicenter clinical trial with the Thoratec Implantable Ventricular Assist Device.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Jun;133(6):1573-80. Erratum in: J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Sep;134(3):A34.

39) Samuels LE, Holmes EC, Hagan K, Gopalan R, Droogan C, Ferdinand F.

The Thoratec Implantable Ventricular Assist Device (IVAD): initial clinical experience.

Heart Surg Forum. 2006;9(4):E690-2.

40) Farrar DJ, Reichenbach SH, Rossi SA, Weidman JR.

Development of an intracorporeal Thoratec ventricular assist device for univentricular or biventricular support.

ASAIO J. 2000 May-Jun;46(3):351-3.

41) Deng MC, Tjan TD, Asfour B, Gradaus R, Böcker D, Loick HM, Baba HA, Breithardt G, Scheld HH, Borggrefe M, Hammel D.

Combining nonpharmacologic therapies for advanced heart failure: the Münster experience with the assist device-defibrillator combination.

Am J Cardiol. 1999 Mar 11;83(5B):158D-160D.

PMID: 10089859 [PubMed - indexed for MEDLINE]

42) Farrar DJ, Buck KE, Coulter JH, Kupa EJ.

Portable pneumatic biventricular driver for the Thoratec ventricular assist device.

ASAIO J. 1997 Sep-Oct;43(5):M631-4.

43) Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Ewald GA, Shelton K, Pasque MK, Moon MR, Damiano RJ Jr, Moazami N.

Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support.

Ann Thorac Surg. 2007 Aug;84(2):515-20

44) Tsukui H, Ablal A, Teuteberg JJ, McNamara DM, Mathier MA, Cadaret LM, Kormos RL.

Cerebrovascular accidents in patients with a ventricular assist device.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Jul;134(1):114-23. Epub 2007 Jun 4

45) Pagani FD, Long JW, Dembitsky WP, Joyce LD, Miller LW.

Improved mechanical reliability of the HeartMate XVE left ventricular assist system.

Ann Thorac Surg. 2006 Oct;82(4):1413-8.

- 46) Dembitsky WP, Tector AJ, Park S, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ronan NS, Piccione W Jr, Holman WL, Furukawa S, Weinberg AD, Heatley G, Poirier VL, Damme L, Long JW.  
Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial.  
Ann Thorac Surg. 2004 Dec;78(6):2123-9; discussion 2129-30.
- 47) Gambino A, di Marco F, Feltrin G, Toscano G, Gerosa G, Angelini A, Thiene G.  
Mechanical and biologic analysis of a 1,512-day-long implanted Novacor left ventricular assist device.  
J Heart Lung Transplant. 2006 Apr;25(4):492-4. Epub 2006 Feb 8. No abstract available.
- 48) Dohmen PM, Laube H, de Jonge K, Konertz W.  
A reliable test to detect impending pump failure during long-term support on the Novacor N100 Left Ventricular Assist System.  
Tex Heart Inst J. 2001;28(2):139-41.  
PMID: 11453127 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 49) John R, Liao K, Lietz K, Kamdar F, Colvin-Adams M, Boyle A, Miller L, Joyce L.  
Experience with the Levitronix CentriMag circulatory support system as a bridge to decision in patients with refractory acute cardiogenic shock and multisystem organ failure.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Aug;134(2):351-8.
- 50) De Robertis F, Birks EJ, Rogers P, Dreyfus G, Pepper JR, Khaghani A.  
Clinical performance with the Levitronix Centrimag short-term ventricular assist device.  
J Heart Lung Transplant. 2006 Feb;25(2):181-6. Epub 2006 Jan 6.
- 51) Thiele H, Smalling RW, Schuler GC.  
Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock.  
Eur Heart J. 2007 Sep;28(17):2057-63. Epub 2007 Jun 22.
- 52) Ottervanger JP, de Feijter P, Gardien M, Serruys PW.  
[Percutaneous insertion of a left ventricular assist device for cardiogenic shock in a patient with a myocardial infarction]  
Ned Tijdschr Geneeskd. 2003 Jan 25;147(4):164-6. Dutch.
- 53) Gacioch GM, Ellis SG, Lee L, Bates ER, Kirsh M, Walton JA, Topol EJ.  
Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the use of coronary angioplasty and the integration of the new support devices into patient management.  
J Am Coll Cardiol. 1992 Mar 1;19(3):647-53.
- 54) Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, Schuler G.  
Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock.  
Eur Heart J. 2005 Jul;26(13):1276-83. Epub 2005 Feb 25.
- 55) Watterson PA, Woodard JC, Ramsden VS, Reizes JA.  
VentrAssist hydrodynamically suspended, open, centrifugal blood pump.

- Artif Organs. 2000 Jun;24(6):475-7.
- 56) James NL, Wilkinson CM, Lingard NL, van der Meer AL, Woodard JC.  
Evaluation of hemolysis in the VentrAssist implantable rotary blood pump.  
Artif Organs. 2003 Jan;27(1):108-13.
- 57) Tansley G, Vidakovic S, Reizes J.  
Fluid dynamic characteristics  
Artif Organs. 2000 Jun;24(6):483-7.
- 58) Chung MK, Zhang N, Tansley GD, Woodard JC.  
Impeller behavior and displacement of the VentrAssist implantable rotary blood pump.  
Artif Organs. 2004 Mar;28(3):287-97.
- 59) Ayre PJ, Vidakovic SS, Tansley GD, Watterson PA, Lovell NH.  
Sensorless flow and head estimation in the VentrAssist rotary blood pump.  
Artif Organs. 2000 Aug;24(8):585-8.
- 60) Yoshino M, Uemura M, Takahashi K, Watanabe N, Hoshi H, Ohuchi K, Nakamura M, Fujita H, Sakamoto T, Takatani S.  
Design and evaluation of a single-pivot supported centrifugal blood pump.  
Artif Organs. 2001 Sep;25(9):683-7.
- 61) James NL, van der Meer AL, Edwards GA, Snelling SR, Begg JD, Esmore DS, Woodard JC.  
Implantation of the VentrAssist Implantable Rotary Blood Pump in sheep.  
ASAIO J. 2003 Jul-Aug;49(4):454-8.
- 62) Mitamura Y, Kido K, Yano T, Sakota D, Yambe T, Sekine K, OKamoto E.  
A hydrodynamically suspended, magnetically sealed mechanically noncontact axial flow blood pump: design of a hydrodynamic bearing.  
Artif Organs. 2007 Mar;31(3):221-4.
- 63) Vidakovic S, Ayre P, Woodard J, Lingard N, Tansley G, Reizes J.  
Paradoxical effects of viscosity on the VentrAssist rotary blood pump.  
Artif Organs. 2000 Jun;24(6):478-82.
- 64) Fukamachi K.  
New technologies for mechanical circulatory support: current status and future prospects of CorAide and MagScrew technologies.  
J Artif Organs. 2004;7(2):45-57. Review.
- 65) Doi K, Golding LA, Massiello AL, Kopcak MW Jr, Gerhart RL, Schenk S, Inoue M, Ootaki Y, Fukamachi K.  
Preclinical readiness testing of the Arrow International CorAide left ventricular assist system.  
Ann Thorac Surg. 2004 Jun;77(6):2103-10.
- 66) Gerhart RL, Horvath DJ, Ochiai Y, Krogulecki AY, Golding LA.  
The effects of impact on the CorAide ventricular assist device.

ASAIO J. 2002 Jul-Aug;48(4):449-52.

67) Fukamachi K, Ochiai Y, Doi K, Massiello AL, Medvedev AL, Horvath DJ, Gerhart RL, Chen JF, Krogulecki AY, Takagaki M, Howard MW, Kopcak MW Jr, Golding LA.

Chronic evaluation of the Cleveland Clinic CorAide left ventricular assist system in calves.

Artif Organs. 2002 Jun;26(6):529-33.

68) Ochiai Y, Golding LA, Massiello AL, Medvedev AL, Horvath DJ, Gerhart RL, Chen JF, Krogulecki AY, Takagaki M, Doi K, Howard MW, Fukamachi K.

Cleveland clinic CorAide blood pump circulatory support without anticoagulation.

ASAIO J. 2002 May-Jun;48(3):249-52.

69) Ochiai Y, Golding LA, Massiello AL, Medvedev AL, Gerhart RL, Chen JF, Takagaki M, Fukamachi K.

In vivo hemodynamic performance of the Cleveland Clinic CorAide blood pump in calves.

Ann Thorac Surg. 2001 Sep;72(3):747-52

70) Nishinaka T, Schima H, Roethy W, Rajek A, Nojiri C, Wolner E, Wieselthaler GM.

The DuraHeart VAD, a magnetically levitated centrifugal pump: the University of Vienna bridge-to-transplant experience.

Circ J. 2006 Nov;70(11):1421-5

71) Komoda T, Weng Y, Nojiri C, Hetzer R.

Implantation technique for the DuraHeart left ventricular assist system.

J Artif Organs. 2007;10(2):124. Epub 2007 Jun 20.

72) Nojiri C.

[Left ventricular assist system with a magnetically levitated impeller technology]

Nippon Geka Gakkai Zasshi. 2002 Sep;103(9):607-10. Review. Japanese.

73) Pae WE, Connell JM, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, Hetzer R, Vigano M, Pavie A; CUBS Study Group.

Neurologic events with a totally implantable left ventricular assist device: European LionHeart Clinical Utility Baseline Study (CUBS).

J Heart Lung Transplant. 2007 Jan;26(1):1-

74) Lazar RM, Shapiro PA, Jaski BE, Parides MK, Bourge RC, Watson JT, Damme L, Dembitsky W, Hosenpud JD, Gupta L, Tierney A, Kraus T, Naka Y.

Neurological events during long-term mechanical circulatory support for heart failure: the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) experience.

Circulation. 2004 May 25;109(20):2423-7. Epub 2004 May 3.

PMID: 15123534 [PubMed - indexed for MEDLINE]

75) Thomas CE, Jichici D, Petrucci R, Urrutia VC, Schwartzman RJ.

Neurologic complications of the Novacor left ventricular assist device.

Ann Thorac Surg. 2001 Oct;72(4):1311-5.

PMID: 11603452 [PubMed - indexed for MEDLINE]

76) Pae WE, Connell JM, Adelowo A, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, Hetzer R, Vigano M, Pavie A; Clinical Utility Baseline Study (CUBS) Group.

Does total implantability reduce infection with the use of a left ventricular assist device? The LionHeart experience in Europe.

J Heart Lung Transplant. 2007 Mar;26(3):219-29

77) Holman WL, Park SJ, Long JW, Weinberg A, Gupta L, Tierney AR, Adamson RM, Watson JD, Raines EP, Couper GS, Pagani FD, Burton NA, Miller LW, Naka Y; REMATCH Investigators.

Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial.

J Heart Lung Transplant. 2004 Dec;23(12):1359-65.

PMID: 15607664 [PubMed - indexed for MEDLINE]

78) Copeland JG 3rd, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Mehta VK, McCarthy MS, Chisholm KA.

Comparison of the CardioWest total artificial heart, the novacor left ventricular assist system and the thoratec ventricular assist system in bridge to transplantation.

Ann Thorac Surg. 2001 Mar;71(3 Suppl):S92-7; discussion S114-5.

79) Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ; CardioWest Total Artificial Heart Investigators.

Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation.

N Engl J Med. 2004 Aug 26;351(9):859-67.

80) Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Banchy ME.

The CardioWest total artificial heart as a bridge to transplantation.

Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Jul;12(3):238-42.

81) Copeland JG, Arabia FA, Smith RG, Sethi GK, Nolan PE, Banchy ME.

Arizona experience with CardioWest Total Artificial Heart bridge to transplantation.

Ann Thorac Surg. 1999 Aug;68(2):756-60.

82) Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, McClellan D, Tsau PH, Sethi GK, Bose RK, Banchy ME, Covington DL, Slepian MJ.

Total artificial heart bridge to transplantation: a 9-year experience with 62 patients.

J Heart Lung Transplant. 2004 Jul;23(7):823-31.

83) Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ; CardioWest Total Artificial Heart Investigators.

Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation.

N Engl J Med. 2004 Aug 26;351(9):859-67.

84) Copeland JG 3rd, Arabia FA, Banchy ME, Sethi GK, Foy B, Long J, Kormos RL, Smith RG.

The CardioWest total artificial heart bridge to transplantation: 1993 to 1996 national trial.

Ann Thorac Surg. 1998 Nov;66(5):1662-9.

85) Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Banchy ME.

- The CardioWest total artificial heart as a bridge to transplantation.  
Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Jul;12(3):238-42.
- 86) Arabia FA, Copeland JG, Smith RG, Sethi GK, Arzouman DA, Pavie A, Duveau D, Keon WJ, Masters R, Foy B, Carrier M, Dembitsky W, Long J, Kormos R.  
International experience with the CardioWest total artificial heart as a bridge to heart transplantation.  
Eur J Cardiothorac Surg. 1997 Apr;11 Suppl:S5-10.
- 87) Frazier OH, Dowling RD, Gray LA Jr, Shah NA, Pool T, Gregoric I.  
The total artificial heart: where we stand.  
Cardiology. 2004;101(1-3):117-21
- 88) Nakatani T.  
[Artificial heart]  
Kyobu Geka. 2007 May;60(5):365-71. Japanese.
- 89) Copeland JG, Arabia FA, Tsau PH, Nolan PE, McClellan D, Smith RG, Slepian MJ.  
Total artificial hearts: bridge to transplantation.  
Cardiol Clin. 2003 Feb;21(1):101-13. Review.
- 90) Casarotto D, Bottio T, Gambino A, Testolin L, Gerosa G.  
The last to die is hope: prolonged mechanical circulatory support with a Novacor left ventricular assist device as a bridge to transplantation.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Feb;125(2):417-8. No abstract available
- 91) Bottio T, Gambino A, Casarotto D, Gerosa G, Thiene G.  
Are valve bioprostheses more prone to structural valve deterioration in mitral than in aortic position? An answer derived from a prolonged experience with the novacor left ventricular assist device.  
J Heart Lung Transplant. 2004 Apr;23(4):507-9
- 92) Tayara W, Starling RC, Yamani MH, Wazni O, Jubran F, Smedira N.  
Improved survival after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock with circulatory support and transplantation: comparing aggressive intervention with conservative treatment.  
J Heart Lung Transplant. 2006 May;25(5):504-9. Epub 2006 Mar 30.
- 93) Dang NC, Topkara VK, Leacche M, John R, Byrne JG, Naka Y.  
Left ventricular assist device implantation after acute anterior wall myocardial infarction and cardiogenic shock: a two-center study.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Sep;130(3):693-8
- 94) El-Banayosy A, Cobaugh D, Zittermann A, Kitzner L, Arusoglu L, Morshuis M, Milting H, Tenderich G, Koerfer R.  
A multidisciplinary network to save the lives of severe, persistent cardiogenic shock patients.  
Ann Thorac Surg. 2005 Aug;80(2):543-7.
- 95) Hausmann H, Potapov EV, Koster A, Krabatsch T, Stein J, Yeter R, Kukucka M, Sodian R, Kuppe H, Hetzer R.

Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score.

Circulation. 2002 Sep 24;106(12 Suppl 1):I203-6

96) Samuels LE, Kaufman MS, Thomas MP, Holmes EC, Brockman SK, Wechsler AS.

Pharmacological criteria for ventricular assist device insertion following postcardiotomy shock: experience with the Abiomed BVS system.

97) Kirklin JK, Holman WL.

Mechanical circulatory support therapy as a bridge to transplant or recovery (new advances).

Curr Opin Cardiol. 2006 Mar;21(2):120-6

