

# Il paziente portatore di supporto meccanico al circolo: quello che ogni cardiologo dovrebbe conoscere per la gestione delle problematiche acute

Marco Marini<sup>1</sup>, Claudia Raineri<sup>2</sup>, Giuseppe Di Tano<sup>3</sup>, a nome dell'Area Scopenso Cardiaco ANMCO (vedi Appendice)

con il contributo di Manlio Cipriani<sup>4</sup>, Fabrizio Oliva<sup>4</sup> e Renata De Maria<sup>5</sup>

<sup>1</sup>S.C. di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Ospedali Riuniti, Ancona

<sup>2</sup>Divisione di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

<sup>3</sup>U.O. di Cardiologia, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona

<sup>4</sup>S.C. di Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianto, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

<sup>5</sup>Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Dipartimento Cardioracovasculari, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Patients with advanced heart failure refractory to optimal medical treatment have a high mortality and a poor quality of life with frequent hospital admissions. The lack of alternative treatment options has prompted the development of mechanical circulatory support (MCS) devices, first as bridge to heart transplant and subsequently as destination therapy as a valid alternative to transplant.

Last generation MCS devices are mechanically reliable and their management has become increasingly less complex. Nowadays, medium-term survival does not significantly differ between MCS and heart transplant recipients. MCS management programs require a multidisciplinary team to optimize the pathway leading to rehabilitation and improved quality of life and decrease the frequent occurrence of complications. However, in the near future with the growing number of implants, the chances for clinical cardiologists to come across a MCS recipient will increase. The management of general or acute problems will no longer be limited to tertiary implanting centers. A key issue to improve patient outcomes is the provision of a smooth and careful transition from the hospital environment to home care.

The aim of this review is to start this process by providing basic notions and general indications through several scenarios of MCS recipients presenting to the emergency room for acute clinical problems.

**Key words.** Complications; Heart failure; Mechanical circulatory support.

G Ital Cardiol 2013;14(10):659-668

## PREMESSA

I pazienti con scompenso cardiaco refrattario nonostante terapia medica ottimizzata hanno una mortalità a 1 anno estremamente elevata e una scadente qualità di vita gravata da accessi ripetuti in ospedale. Per anni il trapianto cardiaco ha rappresentato l'unica opzione per migliorare sopravvivenza e qualità di vita di questi pazienti<sup>1-3</sup>. La discrepanza tra domanda ed offerta, per la cronica carenza di donatori che rende il trapianto cardiaco praticabile solo in una bassa percentuale di pazienti, ha guidato lo sviluppo ed il miglioramento di terapie alternative, come il supporto meccanico al circolo (MCS)<sup>1-3</sup>.

Negli ultimi 10 anni la terapia di MCS ha compiuto enormi progressi. Migliaia di pazienti nel mondo sono stati sottoposti

ad impianto di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD), assistenza biventricolare o più genericamente a MCS (Figura 1)<sup>4</sup>. In Italia nel triennio 2010-2012 sono stati impiantati 200 pazienti adulti e 35 pediatrici con una crescita esponenziale negli ultimi 12 mesi (<http://www.trapianti.salute.gov.it>) con una stima di potenziali candidati pari a circa 600 l'anno (1/1 200 000 abitanti; Martinelli L, comunicazione personale).

## CARATTERISTICHE GENERALI DEI DISPOSITIVI DI ASSISTENZA VENTRICOLARE SINISTRA

Il LVAD viene posizionato per via sternotomica nel mediastino anteriore generalmente in posizione sovradiaframmatica. Il dispositivo è costituito da una pompa che aspira tramite una cannula di afflusso il sangue dal ventricolo sinistro e lo immette in aorta attraverso una cannula di efflusso. La pompa è connessa alla fonte di alimentazione e alla console di comando attraverso un cavo che abitualmente viene tunnelizzato sino ad una porta di uscita cutanea abitualmente a livello addominale (Figura 2)<sup>5</sup>.

Alimentati elettricamente, i moderni dispositivi si basano su un sistema ruotante che determina un'energia propulsiva

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 17.05.2013; nuova stesura 29.08.2013; accettato 05.09.2013.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Giuseppe Di Tano** U.O. di Cardiologia, Azienda Istituti Ospitalieri, Largo Priori 1, 26100 Cremona  
e-mail: giditano@tin.it

## CHIAVE DI LETTURA

**Ragionevoli certezze.** Il progresso nelle tecnologie di supporto meccanico al circolo (MCS) nella selezione dei pazienti e nella gestione postoperatoria ha portato a un continuo miglioramento della sopravvivenza a breve e medio termine dei pazienti impiantati. Il registro INTERMACS, comprendente più di 6000 pazienti impiantati con dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD), evidenzia una sopravvivenza dell'82% ad 1 anno e del 74% a 2 anni. L'approvazione dei LVAD come "destination therapy" si è fondata sui risultati degli studi REMATCH ed INTRIPID, che hanno evidenziato un significativo aumento della sopravvivenza e una migliore qualità di vita nei pazienti trattati con LVAD rispetto a coloro che hanno ricevuto il solo trattamento medico ottimale. Il successo a lungo termine della terapia con LVAD è legato al coinvolgimento attivo del paziente e dei familiari e alla capacità di gestione delle complicanze e delle problematiche connesse alla terapia concomitante da parte dell'equipe medica chiamata a gestirle.

**Questioni aperte.** Per ottimizzare la sopravvivenza a lungo termine dopo l'impianto di un LVAD è necessario garantire un passaggio lineare e consapevole tra l'ambiente ospedaliero e quello domestico. I pazienti devono essere educati a rispettare un regime farmacologico complesso e specifico per la malattia cardiaca sottostante e per il trattamento delle eventuali comorbidità. Purtroppo ad oggi le complicanze, che includono emorragie, infezioni, scompenso del ventricolo destro, patologia valvolare, trombosi e disturbi del ritmo, rimangono le problematiche che maggiormente incidono sulla sopravvivenza a lungo termine e sulla qualità di vita.

**Le ipotesi.** Il progressivo aumento di impianti di LVAD, anche alla luce di un buon rapporto costo/beneficio che potrebbe ulteriormente migliorare, ci porterà a confrontarci con crescente frequenza con pazienti impiantati e con possibili complicanze più o meno urgenti. La cura di questi pazienti complessi resterà centralizzata negli ospedali "impiantatori" e specialistici di riferimento, ma per ragioni organizzative e per migliorare gli esiti complessivi, dovrà per forza di cose essere estesa, dopo la dimissione, ai Centri periferici più vicini al domicilio dei portatori di MCS. L'obiettivo futuro sarà da un lato l'ottimizzazione della selezione dei pazienti e dei tempi di impianto e dall'altro un'appropriata gestione dei pazienti impiantati nel lungo periodo, affinché l'impianto di LVAD divenga una valida e definitiva alternativa al trapianto cardiaco.

con cui viene generato un flusso continuo di sangue. Queste caratteristiche (flusso continuo) comportano spesso nei pazienti portatori di LVAD un polso appena apprezzabile (pressione arteriosa differenziale di circa 10 mmHg), tanto che la rilevazione della pressione risulta spesso molto difficoltosa, sia con lo sfigmomanometro a bracciale che attraverso le tecniche automatiche, in quanto si valuta la sola pressione media mediante il tono di Korotkoff. Valori pressori medi compresi tra 70 e 90 mmHg sono da ritenersi normali, mentre valori al di sotto di tale range potrebbero essere dovuti a un malfunzionamento acuto del dispositivo o ad una cattiva interazione con il sistema pompante<sup>5</sup>. Per una precisa valutazione dei valori pressori è in genere raccomandato l'impiego della flussimetria Doppler. L'assenza di polso pressorio rende ragione inoltre dell'assenza all'auscultazione cardiaca del secondo tono.

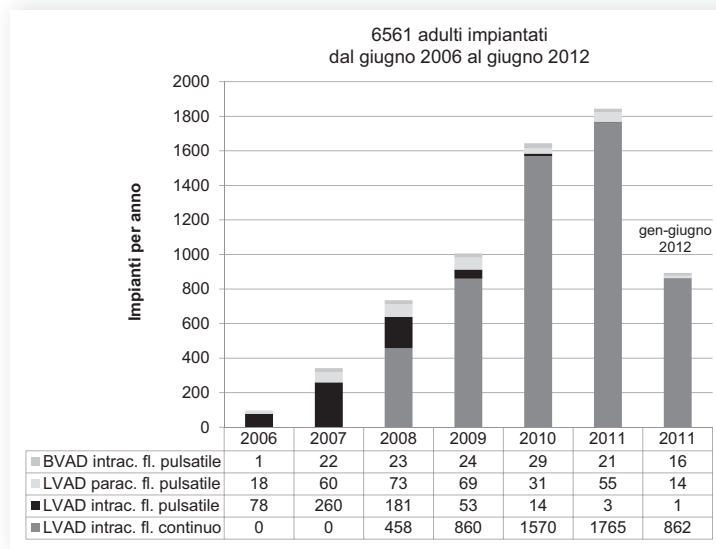
## LA TERAPIA DI ASSISTENZA VENTRICOLARE OGGI

Le iniziali indicazioni all'impianto di un LVAD come "bridge to transplant" (BTT) si sono recentemente estese con risultati positivi in termine di sopravvivenza e qualità di vita<sup>2,6</sup> alla "destination therapy" (DT), in particolare per pazienti che presentino ancora una buona aspettativa di vita, ma siano persistentemente sintomatici, con alto tasso di riospedalizzazioni (>3 nei 12 mesi) senza ovvie cause precipitanti.

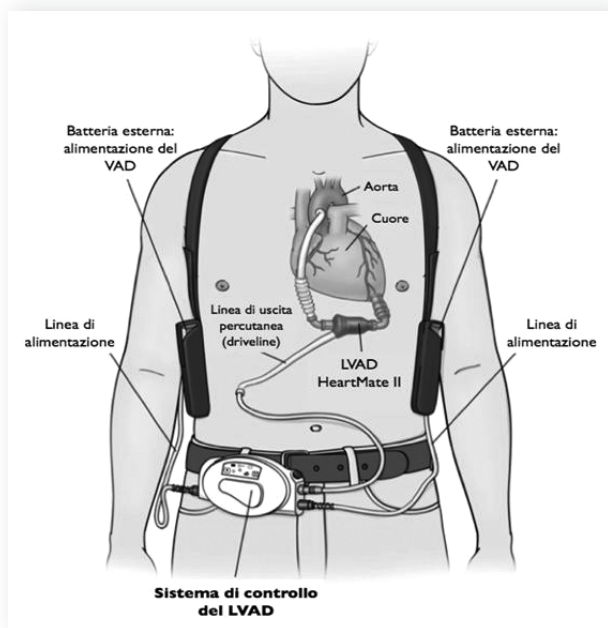
Il progresso nelle tecnologie adottate nella selezione dei pazienti e nella gestione postoperatoria ha portato a un continuo miglioramento della sopravvivenza a breve e medio termine dei pazienti impiantati<sup>7-11</sup>. Gli ultimi dati pubblicati relativi a più di 6000 pazienti arruolati nel registro nord-americano INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) mostrano una sopravvivenza dell'80% a 1 anno e del 70% a 2 anni, percentuale rilevante anche se si sottraggono i pazienti BTT (Figura 3)<sup>4</sup>. Anche rispetto ai pazienti trapiantati la sopravvivenza, seppur tendenzialmente minore nei pazienti con LVAD, non appare significativamente diversa. Dati italiani recentemente pubblicati sono del tutto in linea con tali risultati<sup>12</sup>, pur se è necessario sottolineare che i pazienti con LVAD sono generalmente più anziani e presentano una storia di malattia più lunga, maggiori comorbidità e controindicazioni assolute/relative al trapianto.

I *device* di ultima generazione sono dispositivi con una buona affidabilità meccanica e con una complessità gestionale minore. Se la prognosi a breve termine dopo impianto di LVAD è ora già prossima a quella del trapianto di cuore, la non necessità di una terapia immunosoppressiva è un potenziale vantaggio tanto che ben presto l'impianto di un LVAD potrebbe essere giudicato una valida alternativa alla sostituzione d'organo. Ulteriori progressi tecnici, come la possibilità di eliminare la *driveline* esterna, creando sistemi in grado di ricaricarsi con un trasferimento di energia transcutaneo, potrebbero a breve migliorare ancora l'accettabilità degli impianti. Sulla base di tali evidenze e risultati, l'impianto di LVAD anche come DT è stato incluso e raccomandato nelle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (Tabella 1)<sup>13</sup>; in Italia nel triennio 2010-2012 la DT ha rappresentato il 36.5% degli impianti di LVAD.

La Società Internazionale di Trapianto Cardiaco e Polmonare si è impegnata a redigere le prime linee guida complete per tutte le fasi di valutazione, di impianto e gestione dei pazienti



**Figura 1.** Numero di impianti di sistemi di assistenza meccanica dal giugno 2006 al giugno 2012 nel registro INTERMACS. BVAD, dispositivo di assistenza biventricolare; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra. Modificata da Kirklin et al.<sup>4</sup>.



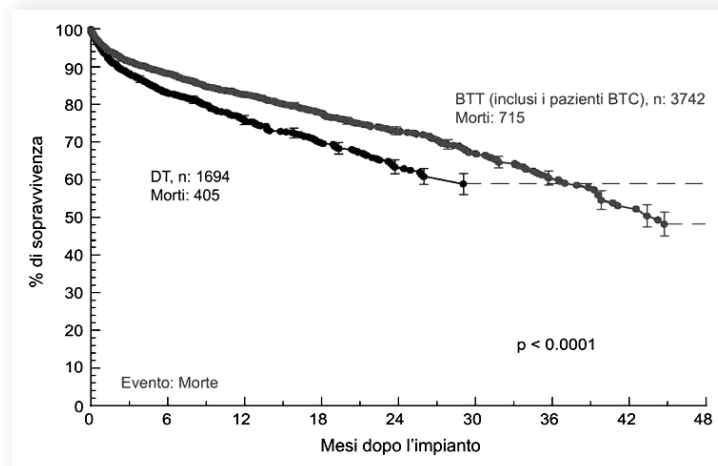
**Figura 2.** Schematizzazione di un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra. LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare. Modificata da Klein e Jacob<sup>5</sup>.

gime farmacologico complesso, comprensivo di anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici, farmaci specifici per la cardiopatia sottostante e farmaci per il trattamento delle eventuali comorbidità<sup>8,14</sup>.

Requisito cruciale per ottimizzare la sopravvivenza a lungo termine dopo l'impianto di un LVAD è garantire una transizione organizzata tra l'ambiente ospedaliero e quello domiciliare. Con il miglioramento degli esiti nell'immediato postoperatorio, si è creata una popolazione di pazienti portatori di LVAD lungo-sopravviventi, numericamente ristretta ma ad alto impegno economico e organizzativo. Oltre due terzi dei pazienti portatori di LVAD, infatti, presentano almeno una complicanza maggiore ad 1 anno: il registro INTERMACS riporta per i sistemi a flusso continuo un tasso complessivo di eventi avversi nel primo anno dall'impianto pari a 36.2/100 mesi-paziente<sup>4</sup> con un'incidenza di riospedalizzazioni entro 6 mesi pari a circa il 50%. Le più comuni complicanze, che comprendono infezioni, emorragie, disturbi del ritmo, disfunzione del ventricolo destro, degenerazione valvolare aortica, tromboembolie e malfunzionamento del dispositivo, sono sinteticamente riassunte per frequenza, mortalità e trattamento nelle Tabelle 2<sup>15-34</sup> e 3<sup>35-43</sup>. La letteratura poi riporta nel 6% dei casi problematiche legate a complicanze non strettamente specifiche, ma comunque tali da indurre il paziente a ricorrere all'ospedale, quali "maladattabilità" del paziente con il dispositivo, ansietà eccessiva, assenza di riferimenti nel territorio<sup>44</sup>. Il tasso di riospedalizzazione decresce rapidamente dopo i primi 6 mesi dall'impianto e si stabilizza a 12 mesi intorno a valori pari a 1/anno-paziente<sup>45</sup>.

Nel prossimo futuro è prevedibile un numero sempre maggiore di impianti e conseguentemente sarà sempre più probabile, anche da parte dei Centri non impiantatori, doversi occupare di pazienti portatori di un LVAD. Per rispondere a queste esigenze, le società scientifiche italiane coinvolte sull'argomento, ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), SICCH (Società Italiana di Chirurgia Car-

che ricevono un'assistenza ventricolare<sup>14</sup> con l'obiettivo, oltre che di indirizzare la corretta selezione dei pazienti, anche di affrontare le questioni generali di uso e gestione a lungo termine dei MCS. Un programma di gestione delle assistenze ventricolari prevede un team multidisciplinare (*Heart Team*) impegnato anche in un'attenta e puntuale formazione del paziente e dei suoi familiari che devono essere educati a rispettare un re-



**Figura 3.** Sopravvivenza a 2 anni in 5436 pazienti nel registro INTERMACS sottoposti ad impianto di sistemi di assistenza meccanica a flusso continuo (giugno 2006-giugno 2012).

BTC, ponte alla candidatura (*bridge to candidacy*); BTT, ponte al trapianto (*bridge to transplant*); DT, terapia di destinazione (*destination therapy*). Modificata da Kirklin et al.<sup>4</sup>.

**Tabella 1.** Pazienti potenzialmente candidabili a LVAD come *destination therapy* secondo le linee guida europee 2012 sullo scompenso cardiaco<sup>13</sup>.

Pazienti con sintomi severi da più di 2 mesi nonostante terapia medica ottimizzata compresi eventuali impianti di dispositivi (CRT, ICD) ed almeno 2 delle seguenti condizioni:

- FEVS <25% e, se valutato, VO<sub>2</sub> al picco <12 ml/kg/min
- ≥3 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco negli ultimi 12 mesi senza una causa precipitante evidenziabile
- dipendenza dalla terapia inotropica per via endovenosa
- progressiva disfunzione multiorgano (peggioramento della funzione renale e/o epatica) secondaria ad una ridotta perfusione e non ad una inadeguata pressione di riempimento ventricolare (PCWP ≥20 mmHg e PAS ≤80-90 mmHg o IC ≤2 l/min/m<sup>2</sup>)
- peggioramento della funzione ventricolare destra

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IC, indice cardiaco; ICD, defibrillatore impiantabile; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; PAS, pressione arteriosa sistolica; PCWP, pressione di incuneamento polmonare; VO<sub>2</sub>, consumo di ossigeno al test cardiopolmonare.

diaca), GICR-IACPR (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa), hanno sviluppato un programma educazionale (VAD-EMECUM) per l'implementazione delle conoscenze sui sistemi di assistenza ventricolare meccanica, dalla selezione del paziente alla sua gestione domiciliare, che prevede una serie di incontri macroregionali e la pubblicazione di un documento dedicato.

Scopo della nostra rassegna è proprio quello di iniziare questo processo culturale fornendo alcune modalità di comportamento e delle nozioni base, che dovrebbero diventare patrimonio culturale di ogni cardiologo, attraverso l'esemplificazione di possibili scenari clinici pratici, riguardanti pazienti portatori di LVAD che si presentano presso i nostri Pronto Soccorso (PS) per problematiche acute relative a complicanze del LVAD. Rimane comunque indubbia la necessità di interagire sempre con il Centro impiantatore, per concordare la gestione

**Tabella 2.** Principali complicanze in pazienti portatori di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra, incidenza e tassi di mortalità associati.

Complicanze	Incidenza	Mortalità
Infettive		
Dispositivo e sistemiche	15-25% <sup>15</sup>	27% <sup>16</sup>
Driveline	37-58% <sup>15-17</sup>	0-12% <sup>17-19</sup>
Sepsi	2-13% <sup>3,15-17</sup>	60% <sup>18-20</sup>
Insufficienza aortica		18-39% <sup>21-23</sup>
Lieve	80% <sup>21,22</sup>	
Moderata	50% <sup>21,22</sup>	
Severa	0% <sup>21,22</sup>	
Aritmie ventricolari	43% <sup>24 a</sup>	11-54% <sup>24,25</sup>
Aritmie sopraventricolari	24% <sup>26 b</sup>	
Scompenso del ventricolo destro	20-50% <sup>27</sup>	19-43% <sup>28,29</sup>
Sanguinamenti gastrointestinali	20-40% <sup>30-32</sup>	0% <sup>31-33</sup>
Ictus ischemico	6-13% <sup>3-17</sup>	NN
Trombosi del dispositivo	2-3% <sup>3-17</sup>	NN
Malfunzionamento del dispositivo	3% <sup>31-34</sup>	<5% <sup>28</sup>

NN, dato non noto.

<sup>a</sup>incidenza cumulativa tra precoce (entro 30 giorni) e tardiva (entro 12 mesi); <sup>b</sup>incidenza a 60 giorni.

più appropriata del paziente, fino all'eventuale rapido trasferimento.

## CASI CLINICI

### Complicanze infettive

Un uomo di 70 anni, obeso, affetto da cardiomiopatia dilatativa a coronarie indenni, portatore da circa 6 mesi di un LVAD come DT, si reca al PS per comparsa da alcuni giorni di febbre e dolenzia addominale a livello della *driveline* in corrispondenza della quale la cute appare arrossata ed edematosa. Gli esami ematochimici evidenziano leucocitosi e indici di flogosi (velocità di eritrosedimentazione e proteina C-reattiva) elevati.

**Domande all'esperto**

- Quale è l'iter diagnostico da seguire nel sospetto di infezione della *driveline* o del dispositivo?
- È sempre necessario eseguire un'ecocardiografia transesofagea o transtoracica per escludere un'endocardite?
- Come valutare un'eventuale infezione del dispositivo o della *driveline*?
- È indicato eseguire esami colturali e/o una tomografia computerizzata (TC) *total-body* prima di iniziare una terapia antibiotica empirica? Se iniziamo una terapia antibiotica empirica quali gli antibiotici da utilizzare?
- Come comportarsi di fronte ad un iniziale "aspecifico" episodio febbrile?

Gli episodi infettivi nei portatori di LVAD vengono classificati come infezione del MCS, correlate al MCS o non correlate al MCS<sup>16,46</sup>. L'infezione del cavo esterno di alimentazione del dispositivo, come nel caso clinico descritto, rappresenta di gran lunga la complicanza infettiva più frequente (82% nello studio di Gordon et al.<sup>16</sup>). Diversamente dalle altre complicanze infettive che raggiungono un picco nel periodo postoperatorio, l'infezione del cavo presenta un'incidenza costante durante il follow-up, è dovuta per la maggior parte a patogeni comuni, *Staphylococcus aureus* con maggior frequenza e *Pseudomonas aeruginosa*, seguiti da altri Gram negativi, e presenta una tendenza alla cronicizzazione con oscillazione dei parametri infiammatori in risposta alla terapia antibiotica mirata che deve frequentemente essere continuata per lunghi periodi.

Di fronte al sospetto di infezione in un paziente portatore di LVAD è indicato eseguire un set di almeno tre coppie di emocolture, delle quali almeno una da catetere venoso centrale, se in sede. È inoltre indicato eseguire ricerche colturali più specifiche per orientarsi sulla possibile origine dell'infezione. Indagini radiologiche mirate in base ai sintomi e/o alla sospetta fonte infettiva sono raccomandate ma non vi è indicazione all'esecuzione di routine di una TC *total-body*<sup>14</sup>. L'ecocardiografia deve essere eseguita per escludere fonti infettive intracardiache, eventualmente anche con approccio transesofageo.

Nell'attesa dei risultati degli esami colturali la terapia antibiotica empirica consigliata consiste in vancomicina associata a chinolonico e fluconazolo per via endovenosa<sup>35,36</sup>.

**Disturbi del ritmo: aritmie ventricolari**

Un uomo di 52 anni portatore di un LVAD e defibrillatore (ICD) monocamerale per una cardiomiopatia dilatativa postischemica, giunge al PS per episodi sincopali recidivanti e scariche dell'ICD. All'ingresso in PS il paziente continua ad essere sintomatico per cardiopalmo e astenia, appare sudato e tachipnoico. L'ECG evidenzia una tachicardia ventricolare (TV) monomorfa a 140 b/min e l'ICD è scarico dopo aver effettuato durante le ultime 3h diversi interventi appropriati di stimolazione antitachicardica e shock su TV.

**Domande all'esperto**

- Qual è l'incidenza e quali sono le cause di aritmie ipercinetiche ventricolari nei pazienti con LVAD?
- Quando è necessario ricorrere al DC-shock esterno?
- È possibile utilizzare l'ICD esterno nei pazienti con LVAD?
- La presenza di un ICD riduce la mortalità nei pazienti con LVAD?

- Cosa valutare ecocardiograficamente?
- Quando disattivare l'ICD?

L'incidenza di aritmie ventricolari postimpianto è riportata tra il 22% e il 36% e la loro frequenza è maggiore nel primo mese<sup>25,47</sup>.

Le aritmie ventricolari sono spesso legate a fattori reversibili quali disionie e utilizzo di farmaci che allungano il QT. Causa frequente sono anche episodi di suzione determinati da eccessivo svuotamento della camera ventricolare e possibile ostruzione da parte del setto interventricolare o di lembi valvolari della cannula di afflusso. Importanti riduzioni della volemia legate a eccessiva diuresi, sanguinamenti, disidratazione secondaria a emesi o diarrea, possono provocare fenomeni di suzione. Anche fattori irreversibili quali malposizionamento della cannula intraventricolare possono essere responsabili di TV sostenute. L'ecocardiografia può essere d'aiuto nelle valutazioni di episodi di suzione, evidenziando *shift* del setto interventricolare verso sinistra o fenomeni di ostruzione della cannula di afflusso, che possono essere responsabili di aritmie ventricolari.

I pazienti in LVAD sono in grado di tollerare TV sostenute per lunghi periodi, anche alcune ore, in maniera asintomatica o paucisintomatica<sup>48</sup>. Le aritmie ventricolari sostenute possono comunque compromettere l'*output* dell'assistenza meccanica per disfunzione del ventricolo destro e aumentare il rischio trombotico. In presenza di aritmie incessanti, con compromissione dell'emodinamica del paziente e del corretto funzionamento della MCS, non vi sono controindicazioni ad eseguire una defibrillazione esterna mediante cardioversione elettrica (DC-shock)<sup>14</sup> e non è necessario disconnettere il paziente dalle batterie. Non vi sono controindicazioni a utilizzare pacing esterno in presenza di bradiaritmie.

In due recenti trial (HeartMate II BTT e DT) il 76% e l'82% dei pazienti erano portatori di ICD<sup>32,33</sup>. In letteratura è segnalata una mortalità inferiore dei pazienti in LVAD portatori di ICD rispetto a quelli senza ICD (24 vs 37%, p=0.026)<sup>49,50</sup>. Nei pazienti candidati a MCS è pertanto auspicabile l'impianto di ICD prima dell'assistenza meccanica, pur con la consapevolezza che per il regime anticoagulante di questi pazienti, l'eventuale sostituzione dell'ICD per malfunzionamento o esaurimento è gravata da un rischio maggiore di complicanze emorragiche/infettive<sup>39</sup>.

La disattivazione permanente dell'ICD è indicata solo nei pazienti portatori di assistenza biventricolare con flusso stabile e aritmie ventricolari persistenti e intrattabili (indicazione di classe IIb e livello di evidenza C)<sup>14</sup>.

**Disturbi del ritmo: aritmie sopraventricolari**

Una donna di 40 anni portatrice di LVAD ed ICD per una cardiomiopatia secondaria a miocardite, giunge al PS per palpitazioni. Obiettivamente la paziente presenta edemi declivi e turgore giugulare. L'ECG evidenzia un ritmo atriale multifocale a elevata risposta ventricolare, aritmia non precedentemente nota. L'*international normalized ratio* (INR) è 3.4.

**Domande all'esperto**

- Una tachiaritmia sopraventricolare deve essere sempre cardiovertita?
- Utilizziamo come prima scelta un DC-shock esterno, interno o una cardioversione farmacologica?
- Per la presenza di congestione sistemica è sufficiente la terapia diuretica?

- La funzione ventricolare destra deve essere sempre valutata ed eventualmente come?

La prevalenza di fibrillazione atriale nei portatori di MCS è segnalata intorno al 20%<sup>51</sup>. Raramente l'aritmia sopraventricolare interferisce con il corretto funzionamento dell'assistenza, tuttavia tachiaritmie atriali con scarso controllo della risposta in frequenza possono comunque condizionare negativamente la funzione ventricolare destra e portare a un alterato riempimento del ventricolo sinistro. La disfunzione del ventricolo destro va sospettata in presenza di ipotensione e segni di scompenso destro quali edemi periferici, ascite, turgore giugolare, disfunzione epatica legata alla congestione, disfunzione renale. L'ecocardiografia può mettere in evidenza disfunzione del ventricolo destro e insufficienza tricuspide. La disfunzione del ventricolo destro può essere all'origine di frequenti episodi di suzione. In questi casi si può ricorrere a cardioversione dell'aritmia sia farmacologicamente che mediante DC-shock.

Nei pazienti in cui si è ottenuta una cardioversione farmacologica efficace, è raccomandato il proseguimento della terapia antiaritmica, soprattutto se si è usato l'amiodarone. Sono segnalati in letteratura casi trattati con successo mediante ablazione in radiofrequenza dell'aritmia atriale<sup>40</sup>. Nei pazienti con fibrillazione atriale persistente il *target* di INR deve essere spostato verso 2-3 piuttosto che <2.

### Complicanze emorragiche

Una donna di 56 anni, portatrice di LVAD, di dispositivo per terapia di resincronizzazione cardiaca ed ICD per una cardiomiopatia dilatativa ipocinetica a coronarie indenni, si reca al PS per comparsa da alcuni giorni di astenia marcata e dispnea ingravescente. All'esame obiettivo non sono presenti segni di scompenso cardiaco, l'ECG mostra un ritmo sinusale regolare. I risultati di laboratorio documentano una marcata anemia microcitica (emoglobina 6.8 g/dl, ematocrito 21%); il valore di INR è 2.3.

#### Domande all'esperto

- Quali sono, al di là di un evento traumatico o iatrogeno, le cause principali delle complicanze emorragiche nei pazienti con LVAD?
- Quando va sospesa la terapia anticoagulante e antiaggregante?
- Esiste uno score di rischio emorragico e/o trombotico in pazienti portatori di LVAD?
- Il rischio trombotico dipende anche dal tipo di LVAD o è solo in relazione al periodo di sospensione dell'anticoagulante?

I sanguinamenti gastrointestinali rappresentano la complicanza emorragica più frequente dopo impianto di LVAD<sup>30-32,52,53</sup>. Sono considerati espressione di una malattia sistemica legata ai cambiamenti microvascolari ed ematologici indotti dalla circolazione a flusso continuo e frequentemente correlati alla comparsa di malformazioni artero-venose e alla sindrome acquisita di von Willebrand<sup>30,54</sup>. Quest'ultima sindrome è caratterizzata dalla riduzione dei multimeri ad alto peso molecolare del fattore von Willebrand che, come già descritto nella sindrome di Heyde caratterizzata da sanguinamenti gastrointestinali in pazienti portatori di stenosi aortica calcifica severa, si frammentano per l'elevato stress attraverso la valvola calcifica o, nel caso dei portatori di MCS, attraverso la turbina della pompa a flusso continuo<sup>54,55</sup>. Nei pazienti con MCS a flusso

continuo il tasso di recidiva di sanguinamenti gastrointestinali dopo il primo episodio varia tra il 22% e il 44%<sup>53,56</sup>. La distribuzione delle sedi di sanguinamenti gastrointestinali, evidenziati con metodiche endoscopiche, è la seguente: gastrite erosiva 54%, malformazioni artero-venose gastriche 15%, ulcere gastriche 15%, ulcere cecali e rettali 37%, angiodisplasia del piccolo intestino 37%<sup>53</sup>.

Nei pazienti portatori di MCS la riduzione o la sospensione della terapia anticoagulante e antiplastrica dipende dall'entità del sanguinamento e dalla sede. Se l'entità del sanguinamento è rilevante, tanto da ridurre significativamente i valori di ematocrito, in attesa di evidenziare la sede del sanguinamento e di predisporre le manovre per arginarlo, è indicato sospendere completamente la terapia anticoagulante e antiplastrica<sup>14</sup>.

Per valori sovra-terapeutici di INR vi è indicazione alla correzione rapida con plasma fresco congelato. Supplementi di vitamina K vanno considerati con cautela vista la variabilità dose-risposta e la possibilità pertanto che aumenti il rischio di trombotosi del dispositivo. Non esistono evidenze in letteratura sull'uso di complessi protrombinici o di concentrati di fattori della coagulazione nel trattamento delle emorragie maggiori nei portatori di LVAD.

Alcune considerazioni vanno fatte sul tipo di MCS e il regime raccomandato di terapia anticoagulante. Le assistenze di ultima generazione (terza generazione - flusso centrifugo) permettono range di scoagulazione più bassi rispetto alle assistenze a flusso pulsatile (prima generazione) e assiale (seconda generazione), sia per le caratteristiche di flusso del dispositivo che per i materiali usati a sempre più basso profilo trombotico. Pertanto il rischio trombotico è minore per i LVAD di ultima generazione anche dopo sospensione prolungata della terapia anticoagulante. Alcuni dati in letteratura (HeartMate II BTT trial) indicano un rischio di eventi trombotici aumentato per INR  $\leq 1.5$  e un aumentato rischio emorragico per INR  $\geq 2.5$ , mentre eventi emorragici e trombotici hanno simile incidenza con un range di scoagulazione per INR tra 1.5-2 e 2-2.5. Questo dato ha condotto alla raccomandazione in alcuni Centri di meno intensi regimi di scoagulazione (INR da 2.5-3.0 a 1.5-2.5) soprattutto di fronte a problemi emorragici ricorrenti<sup>57,58</sup>.

### Complicanze trombotiche

Una donna di 58 anni portatrice di LVAD giunge al PS tramite il 118, allertata dai familiari della paziente per la comparsa di emiplegia destra e disartria. All'arrivo in PS, dopo 35 min dalla comparsa di sintomi, l'INR è 2 ed il resto degli esami nella norma. La paziente è in ritmo sinusale.

#### Domande all'esperto

- È possibile eseguire una trombolisi sistemica?
- Se la trombolisi non fosse fattibile, è comunque opportuno sospendere la terapia anticoagulante con warfarin pur nel sospetto di genesi tromboembolica?
- Va controllata e come l'eventuale trombotosi del dispositivo?

Il profilo di rischio e la sicurezza della terapia fibrinolitica per un ictus cerebrale nei portatori di MCS non sono mai stati valutati e la fibrinolisi è sicuramente controindicata nelle fasi peroperatorie. L'utilizzo selettivo di terapia trombolitica alla presenza di un ictus cerebrale in pazienti portatori di LVAD è indicato solo dopo esclusione di emorragie alla TC cerebrale (indicazione di classe IIb e livello di evidenza C)<sup>13</sup> e con livelli di INR  $\leq 1.741$ . Dopo un evento cerebrale ischemico, i livelli *target* di INR e la te-

rapia antiplastrinica vanno riconsiderati per il rischio di infarctico emorragico dell'area ischemica. In caso di ictus emorragico è raccomandata la sospensione della terapia anticoagulante (indicazione di classe I e livello di evidenza B)<sup>14</sup>.

L'ecocardiografia e la TC cardiaca sono indicate e possono aiutare nella ricerca di fonti emboligene extracardiache e intracardiache, consentendo di visualizzare trombi nel ventricolo sinistro, all'ingresso della cannula o in altre camere cardiache.

### Rianimazione cardiopolmonare

Un uomo di 67 anni, portatore di un MCS per una cardiomiopatia dilatativa idiopatica, viene soccorso per strada dal 118, allertato da alcuni passanti che hanno iniziato la rianimazione cardiopolmonare, dopo un episodio sincopale. All'arrivo del 118 dopo 10 min il paziente è senza polso apprezzabile e privo di coscienza, il LVAD emette un segnale di allarme.

### Domande all'esperto

- Quando eseguire una rianimazione cardiopolmonare?
- Quali sono gli allarmi più frequenti nei portatori di LVAD e quali interventi eventualmente effettuare?
- In caso di malfunzionamento-blocco dell'MCS ha senso "escludere" il dispositivo?
- Nel caso in cui un paziente giunge con la batteria del LVAD scarica cosa bisogna fare?
- Qual è l'autonomia dei dispositivi?

La rianimazione cardiopolmonare nei pazienti portatori di MCS non va praticata, se non è assolutamente necessaria, in considerazione degli evidenti danni provocabili al dispositivo e al tessuto cardiaco dalle compressioni toraciche<sup>14</sup>.

I segni vitali di un paziente portatore di un dispositivo di assistenza a flusso continuo sono valutabili mediante:

- stato di coscienza;

**Tabella 3.** Principali complicanze in pazienti portatori di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra e azioni appropriate.

Complicanze	Cosa fare	Cosa non fare
Infettive		
Dispositivo e sistemiche	Terapia antibiotica empirica ad ampio spettro (inizialmente), poi terapia antibiotica mirata su microbiologia <sup>35-38</sup>	Aspettare i risultati della microbiologia per iniziare una terapia antibiotica <sup>35-38</sup>
Driveline	Inizialmente terapia medica locale poi sistemica se non si ottiene risposta alla terapia iniziale <sup>35-38</sup>	Iniziare una terapia antibiotica sistemica in prima battuta per le forme di infezione isolate della driveline <sup>35-38</sup>
Sepsi	Terapia antibiotica empirica ad ampio spettro (inizialmente), poi terapia antibiotica mirata su microbiologia <sup>35-38</sup>	Aspettare i risultati della microbiologia per iniziare una terapia antibiotica <sup>35-38</sup>
Insufficienza aortica		
Lieve o moderata	Follow-up ed eventuale terapia medica di supporto <sup>38</sup>	Aspettare un eccessivo rimodellamento eccentrico del ventricolo sinistro <sup>38</sup>
Severa	Intervento di sostituzione valvolare o upgrading nella lista d'urgenza al trapianto <sup>38</sup>	
Aritmie ventricolari	Terapia medica; shock da ICD o DC-shock esterno; ottimizzazione parametri LVAD; valutare per impianto di ICD nei pazienti non portatori <sup>14,39</sup>	Ritardare il trattamento delle aritmie ben tollerate, che comunque predispongono a riduzione della gittata cardiaca e a complicanze trombotiche <sup>14,39</sup>
Aritmie sopraventricolari	Terapia medica; CVE da ICD o esterna; ablazione con RF <sup>40</sup>	Qualora si sia scelto l'approccio di controllo della frequenza, non trattare frequenze cardiache elevate che predispongono allo scompenso cardiaco destro <sup>40</sup>
Scompenso del ventricolo destro	Terapia medica di supporto (incluso sildenafil in caso di ipertensione polmonare), eventuale upgrading nella lista d'urgenza al trapianto <sup>38</sup>	Non correggere eventuale ipossia o ipercapnia, condizioni favorevoli a un aumento delle resistenze vascolari polmonari. Somministrare PEEP elevate in corso di NIV o ventilazione invasiva. Somministrare eccessivo precarico al ventricolo destro con importanti aumenti della pressione telediastolica <sup>37</sup>
Sanguinamenti gastrointestinali	Trasfusioni; riduzione dei valori di INR eventualmente fino alla sospensione; eventuale terapia endoscopica o chirurgica specifica; rimpiazzo dei fattori della coagulazione (plasma fresco). In caso di vWF desmopressina o fattore vWF. Sospensione anche degli antiaggreganti in caso di emorragie maggiori <sup>14,37</sup>	Tralasciare il dosaggio del vWF e sospendere l'INR come primo approccio in caso di emorragie minori <sup>14,37</sup>
Ictus ischemico	Terapia medica; raramente trombolisi; riduzione temporanea della terapia anticoagulante (valori di INR inferiori) <sup>13,14,37,41</sup>	Tollerare eccessivi rialzi dei valori di INR e/o ipotensioni marcate (favorevoli basso flusso cerebrale) <sup>13,14,37,41</sup>
Trombosi del dispositivo	Terapia antiaggregante con tirofiban e trombolitica con alteplase; eventuale espianto del dispositivo <sup>42,43</sup>	Non considerare in certe condizioni l'inattendibilità dei dati emodinamici forniti dal LVAD <sup>37,42,43</sup>
Malfunzionamento del dispositivo	Valutazione specialistica ed eventuale espianto/reimpianto <sup>43</sup>	Procrastinare invio al Centro impiantatore

CVE, cardioversione elettrica esterna; ICD, defibrillatore impiantabile; INR, international normalized ratio; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; NIV, ventilazione non invasiva; PEEP, pressione positiva telesipiratoria; RF, radiofrequenza; vWF, fattore von Willebrand.

- pressione arteriosa media misurabile con Doppler e solo raramente con bracciale esterno. Valori di pressione arteriosa media pari a 70-90 mmHg vengono considerati accettabili. Valori inferiori o un decremento improvviso rispetto a valori precedentemente stabili possono essere indicativi di un nuovo processo patologico;
- ECG di superficie, che non è modificato dal dispositivo.

Gli allarmi dipendono dal tipo e dal modello impiantato e richiedono una conoscenza specifica della macchina difficilmente acquisibile durante un primo soccorso, pertanto il paziente deve essere rapidamente trasferito presso il Centro di riferimento più vicino.

Non vi è mai indicazione a disconnettere il paziente dalle batterie. A fronte di un allarme batteria scarica è bene riconnettere rapidamente il paziente a delle batterie cariche o a una fonte di energia elettrica attraverso il controller dell'assistenza. Assistenze ventricolari di ultima generazione a flusso continuo permettono autonomia in batteria tra le 8h e le 10h e la possibilità di connettersi a fonti di energia elettrica a corrente continua a basso amperaggio (accendisigari dell'automobile).

Possono essere somministrati al paziente con MCS tutti i farmaci per il supporto cardiaco avanzato (ACLS).

La Tabella 3 sintetizza i comportamenti più appropriati per la gestione delle complicanze più frequenti.

## COMMENTI CONCLUSIVI

La prognosi infausta dei pazienti con scompenso cardiaco refrattario, la scarsità di reali alternative terapeutiche e il costante e continuo miglioramento dei dispositivi di MCS porterà nel prossimo futuro anche nel nostro Paese ad un aumento degli impianti di LVAD, anche in relazione ad un auspicabile rapporto costo/beneficio più conveniente, una volta ridotte le spese di impianto e le complicanze, con costi simili a quelli dell'emodialisi<sup>36,59</sup>.

La cura di questi pazienti, attualmente centralizzata negli ospedali impiantatori ed affidata a non molti specialisti di riferimento, dovrà, proprio per migliorare gli esiti complessivi e la qualità di vita, essere estesa, dopo la dimissione, anche ai Centri periferici. Dovremo quindi abituarci a visitare e trattare pazienti in cui un polso non sarà ben apprezzabile e la pressione arteriosa sarà di difficile misurazione. Dovremo saper gestire le più frequenti complicanze tenendo in considerazione, come i casi esemplificativi sopra descritti evidenziano che l'osservazione clinica può essere ingannevole. Dobbiamo ricordare, infine, che l'ecocardiografia riveste un ruolo fondamentale, in quanto insostituibile strumento diagnostico per valutare oltre che le dimensioni ventricolari e la funzionalità valvolare anche l'efficienza/funzionamento del dispositivo stesso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report - 2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1052-64.
2. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al.; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive

Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.

3. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al.; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-51.

In conclusione, nei prossimi anni i sistemi di LVAD avranno un ruolo sempre più importante. Sarà quindi necessario da un lato approfondire le modalità di appropriata selezione dei candidati e dei tempi di impianto del dispositivo, anche alla luce delle prevedibili relative problematiche socio-economiche, e dall'altro sviluppare le competenze per la gestione di questi pazienti nel lungo periodo a livello periferico, dove il paziente si troverà a continuare la sua vita.

È necessario pertanto che il mondo cardiologico italiano si prepari prima di tutto culturalmente a questa nuova sfida per la cura dello scompenso cardiaco avanzato.

## RIASSUNTO

I pazienti con scompenso cardiaco avanzato nonostante terapia medica ottimizzata hanno una mortalità estremamente elevata e una scadente qualità di vita gravata da accessi ripetuti in ospedale. La mancanza di reali alternative ha guidato lo sviluppo di dispositivi di supporto meccanico al circolo (MCS) dapprima come ponte al trapianto di cuore e quindi come terapia di destinazione, recentemente rivelatasi una valida alternativa al trapianto stesso.

I MCS di ultima generazione sono dispositivi con una buona affidabilità meccanica dalla non complessa gestione e la sopravvivenza a medio termine non appare ormai significativamente diversa nei pazienti impiantati rispetto ai trapiantati. Un programma di gestione di MCS prevede un team multidisciplinare per ottimizzare l'intero percorso, che va dalla riabilitazione al miglioramento della qualità di vita, e ridurre al minimo le frequenti complicanze. Nel prossimo futuro, per il crescente numero di impianti, sarà sempre più probabile imbattersi in un paziente con un MCS. Gestire problematiche generali ed acute in pazienti portatori di MCS diventerà un impegno non solo necessariamente dei Centri "impiantatori". Requisito cruciale per ottimizzare la sopravvivenza a lungo termine dopo l'impianto sarà infatti quello di garantire un passaggio lineare e consapevole tra l'ambiente ospedaliero e quello domiciliare.

Scopo di questa rassegna è iniziare questo processo fornendo indirizzi di comportamento e nozioni base attraverso l'esemplificazione di possibili scenari clinici riguardanti pazienti portatori di MCS che si presentano presso i nostri Pronto Soccorso per problematiche acute.

**Parole chiave.** Complicanze; Scompenso cardiaco; Supporto meccanico al circolo.

## APPENDICE

### Area Scompenso Cardiaco ANMCO

*Chairperson:* Giuseppe Di Tano (Cremona)

*Co-Chairperson:* Nadia Aspromonte (Roma)

*Comitato di Coordinamento:* Marco Marini (Ancona), Massimo Milli (Firenze), Claudia Raneri (Pavia), Giulia Russo (Trieste).

4. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:141-56.

**Il lavoro riassume i primi 6 anni di impianti di dispositivi di supporto meccanico al circolo (MCS) in Nord-America,**



relativi ad oltre 6000 pazienti e analizza i fattori di rischio per esiti sfavorevoli, dando indicazioni dirette ed indirette per la selezione e gestione dei pazienti con MCS.

5. Klein T, Jacob MS. Management of implantable assisted circulation devices: emergency issues. *Cardiol Clin* 2012;30:673-82.
  6. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, et al.; INTRIPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTRIPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:741-7.
  7. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2010;12:434-43.
  8. Park SJ, Milano CA, Tatroles AJ, et al.; HeartMate II Clinical Investigators. Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. *Circ Heart Fail* 2012;5:241-8.
  9. Wilson SR, Mudge GH, Stewart GC, Givertz MM. Evaluation for a ventricular assist device: selecting the appropriate candidate. *Circulation* 2009;119:2225-32.
  10. Stewart GC, Stevenson LW. Keeping left ventricular assist device acceleration on track. *Circulation* 2011;123:1559-68.
  11. Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1209-21.
  12. Ammirati E, Oliva F, Colombo T, et al. Evoluzione delle indicazioni al trapianto cardiaco e all'impianto di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra. *G Ital Cardiol* 2013;14:110-9.
- Rassegna italiana su dati nazionali. La rassegna segnala, sulla base dell'esperienza nazionale, una proposta di aggiornamento dei criteri per l'indicazione al trapianto cardiaco e per l'impianto di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra in pazienti con scompenso cardiaco acuto e cronico avanzato.**
13. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
  14. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:157-87.
- Le prime linee guida internazionali per la gestione completa dei pazienti candidabili ad impianto di dispositivi di supporto meccanico al circolo. Dà chiare indicazioni sulla selezione e gestione del paziente dalla fase preimpianto, alla gestione perimpianto fino alla ges-**

**stione del postimpianto. Indica le complicanze più frequenti, suggerendo i trattamenti correlati.**

15. Schaffer JM, Allen JG, Weiss ES, et al. Infectious complications after pulsatile-flow and continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:164-74.
  16. Gordon RJ, Weinberg AD, Pagani FD, et al.; Ventricular Assist Device Infection Study Group. Prospective, multicenter study of ventricular assist device infections. *Circulation* 2013;127:691-702.
- Questo studio prospettico, multicentrico dimostra che l'infezione complica frequentemente il posizionamento dei dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) ed è un problema grave e persistente, nonostante le dimensioni sempre più ridotte dei nuovi dispositivi. La depressione e disfunzione renale possono aumentare il rischio di infezione dei VAD.**
17. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al.; HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:885-96.
  18. Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, et al. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1270-7.
  19. Holman WL, Park SJ, Long JW, et al.; REMATCH Investigators. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1359-65.
  20. Goldstein DJ, Naftel D, Holman W, et al. Continuous-flow devices and percutaneous site infections: clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1151-7.
  21. Aggarwal A, Raghuvir R, Eryazici P, et al. The development of aortic insufficiency in continuous-flow left ventricular assist device-supported patients. *Ann Thorac Surg* 2013;95:493-8.
  22. Cowger J, Pagani FD, Haft JW, Romano MA, Aaronson KD, Kolas TJ. The development of aortic insufficiency in left ventricular assist device-supported patients. *Circ Heart Fail* 2010;3:668-74.
  23. Toda K, Fujita T, Domae K, Shimahara Y, Kobayashi J, Nakatani T. Late aortic insufficiency related to poor prognosis during left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* 2011;92:929-34.
  24. Raasch H, Jensen BC, Chang PP, et al. Epidemiology, management, and outcomes of sustained ventricular arrhythmias after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *Am Heart J* 2012;164:373-8.
  25. Bedi M, Kormos R, Winowich S, McNamara DM, Mathier MA, Murali S. Ventricular arrhythmias during left ventricular assist device support. *Am J Cardiol* 2007;99:1151-3.

26. Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, et al. Incidence and patterns of adverse event onset during the first 60 days after ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1162-70.
27. Meineri M, Van Rensburg AE, Vegas A. Right ventricular failure after LVAD implantation: prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012;26:217-29.
28. Aissaoui N, Morshuis M, Diebold B, Guerot E, Gummert J. Heart failure while on ventricular assist device support: a true clinical entity? *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:44-51.
29. Kormos R, Teuteberg J, Pagani FD, et al.; HeartMate II Clinical Investigators. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1316-24.
30. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, et al. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:849-53.
31. Morgan JA, Paone G, Neme HW, et al. Gastrointestinal bleeding with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:715-8.
32. Stern DR, Kazam J, Edwards P, et al. Increased incidence of gastrointestinal bleeding following implantation of the HeartMate II LVAD. *J Card Surg* 2010;25:352-6.
33. Kushnir VM, Sharma S, Ewald GA, et al. Evaluation of GI bleeding after implantation of left ventricular assist device. *Gastrointest Endosc* 2012;75:973-9.
34. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, et al.; HeartMate II Investigators. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:312-21.
35. Gordon RJ, Quagliarello B, Lowy FD. Ventricular assist device-related infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:426-37.
36. Rogers JG, Bostic RR, Tong KB, Adamson R, Russo M, Slaughter MS. Cost-effectiveness analysis of continuous-flow left ventricular assist devices as destination therapy. *Circ Heart Fail* 2012;5:10-6.
37. Allen SJ, Sidebotham D. Postoperative care and complications after ventricular assist device implantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012;26:231-46.
38. Potapov EV, Stepanenko A, Krabatsch T, Hetzer R. Managing long-term complications of left ventricular assist device therapy. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:237-44.
39. Oswald H, Schultz-Wildelau C, Gardwal A, et al. Implantable defibrillator therapy for ventricular tachyarrhythmia in left ventricular assist device patients. *Eur J Heart Fail* 2010;12:593-9.
40. Maury P, Delmas C, Trouillet C, et al. First experience of percutaneous radio-frequency ablation for atrial flutter and atrial fibrillation in a patient with HeartMate II left

ventricular assist device. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;29:63-7.

**41.** Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996;94:1167-74.

**42.** Potapov E V, Krabatsch T, Ventura HO, Hetzer R. Advances in mechanical circulatory support: year in review. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:487-93.

**43.** Pepper JR. Update on mechanical circulatory support in heart failure. *Heart* 2012;98:663-9.

**44.** Bonde P, Dew MA, Meyer D, et al. National trends in readmission (REA) rates following left ventricular assist device (LVAD) therapy [abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(Suppl 1):S9.

**45.** Hasin T, Marmor Y, Kremers W, et al. Readmissions after implantation of axial flow left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:153-63.

**46.** Hannan MM, Husain S, Mattner F, et al. Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:375-84.

**47.** Ziv O, Dizon J, Thosani A, Naka Y, Magnano AR, Garan H. Effects of left ventricular

assist device therapy on ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1428-34.

**48.** Refaat M, Chemaly E, Lebeche D, Gwathmey JK, Hajjar RJ. Ventricular arrhythmias after left ventricular assist device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1246-52.

**49.** Shirazi JT, Lopshire JC, Gradus-Pizlo I, Hadi MA, Wozniak TC, Malik AS. Ventricular arrhythmias in patients with implanted ventricular assist devices: a contemporary review. *Europace* 2013;15:11-7.

**50.** Cantillon DJ, Tarakji KG, Kumbhani DJ, Smedira NG, Starling RC, Wilkoff BL. Improved survival among ventricular assist device recipients with a concomitant implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2010;7:466-71.

**51.** Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745.

**52.** Adzic A, Patel SR, Maybaum S. Impact of adverse events on ventricular assist de-

vice outcomes. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:89-100.

**53.** Aggarwal A, Pant R, Kumar S, et al. Incidence and management of gastrointestinal bleeding with continuous flow assist devices. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1534-40.

**54.** Crow S, Chen D, Milano C, et al. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1263-9.

**55.** Meyer AL, Malehsa D, Bara C, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 2010;3:675-81.

**56.** Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, et al.; HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. *Circulation* 2012;125:3191-200.

**57.** John R, Kamdar F, Liao K, et al. Low thromboembolic risk for patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1318-23.

**58.** Boyle AJ, Russell SD, Teuteberg JJ, et al. Low thromboembolism and pump thrombosis with the HeartMate II left ventricular assist device: analysis of outpatient anti-coagulation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:881-7.

**59.** Rogers JG, Milano CA. Ramping up evidence-based ventricular assist device care. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1776-7.