

Ruolo attuale dell'assistenza cardiocircolatoria nel trattamento dell'insufficienza cardiaca

Massimo Bonacchi¹, Massimo Massetti², Guido Sani¹

¹Cardiologia, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università degli Studi, Firenze,

²Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, Centre Hospitalier et Universitaire, Caen, Francia

Key words:

End-stage heart failure;
Heart transplantation;
Ventricular assist devices.

Patients with end-stage heart failure have poor quality of life and a poor prognosis. These patients are usually burdened by symptoms at rest, the need for frequent hospital admissions, complex pharmacological therapies and a 1-year mortality rate of about 50%. Therapeutic options are scarce and not available for all. Only few patients can be transplanted. Alternative medical and surgical therapies have shown limited ability to influence prognosis and quality of life. In the past years, technological progress has brought to the clinician mechanical devices capable of providing short/medium and long-term circulatory assistance. Clinical evidence of long-term survival without device-correlated adverse events using last generation small axial pumps, allows us to evaluate its use in patients with contraindications or inaccessibility to transplantation.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (3): 182-191)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 25 maggio 2009; nuova stesura il 3 giugno 2009; accettato il 10 giugno 2009.

Per la corrispondenza:

Prof. Guido Sani

Cardiologia
Dipartimento di Area
Critica Medico-Chirurgica
Università degli Studi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail: sanig@unifi.it

Introduzione

L'insufficienza cardiaca terminale può presentarsi come evento acuto oppure come ultimo stadio di una cardiopatia cronica.

Nella forma acuta la scelta della necessità di iniziare l'assistenza meccanica si basa molto sulla valutazione della possibilità del recupero della funzione cardiaca e sul fatto che il paziente sia un possibile candidato al trapianto o no. Lo scopo dell'assistenza meccanica è comunque quello di preservare la funzione d'organo per non precludersi successive opzioni terapeutiche. La scelta della modalità di assistenza spesso è condizionata dal tipo di dispositivo disponibile e dall'esperienza specifica dell'ambiente in cui il paziente viene trattato. In una fase precoce è buona norma privilegiare sistemi relativamente semplici che permettono di fare un bilancio della situazione clinica per poi passare a soluzioni terapeutiche più mirate. Queste ultime possono e devono prevedere il trasferimento in centri con maggior esperienza con possibilità di procedere ad un eventuale trapianto in emergenza.

Nel caso di un paziente cronico con insufficienza cardiaca terminale, l'iter terapeutico è maggiormente codificato. Siamo di fronte a pazienti che hanno una prognosi ed una qualità di vita pessima e sono gravati da presenza di sintomi anche a riposo. Necessitano di frequenti ricoveri, di terapie farmacologiche complesse di difficile gestione, hanno una mortalità ad 1 anno di circa il 50%^{1,2}. L'opzione terapeutica principale era ed è il trapianto cardiaco. Le altre soluzioni, sia mediche che chirurgiche, han-

no mostrato limitata capacità di influenzare la prognosi e la qualità della vita, peraltro, in gruppi rigorosamente selezionati^{3,4}.

L'introduzione, abbastanza recente, di dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) sinistra di nuova generazione, che garantiscono, grazie alle innovazioni biotecnologiche, sicurezza di funzionamento per lunghi periodi, ingombro ridotto e ottima qualità di vita, ha cambiato le prospettive terapeutiche di questi soggetti⁵⁻⁷.

Sulla base di esperienze cliniche ormai sufficientemente consolidate esiste, quindi, la possibilità di impiantare questi "ventricoli artificiali" a pazienti che hanno controindicazioni al trapianto o che per loro caratteristiche (età, controindicazioni relative) hanno scarsissime probabilità di essere trapiantati. La prospettiva è quella di realizzare la *destination therapy*, con buone probabilità di farli ritornare ad una vita molto vicina alla normalità.

D'altronde è ormai evidente che il trapianto da solo non può far fronte a tutte le necessità e che la disponibilità dei cuori per i trapianti sarà sempre una risorsa limitata. Anche ottimizzando il tasso di donazioni per milione di abitanti, infatti, l'incremento avverrà con l'apporto di donatori anziani e non aumenterà la disponibilità di cuori trapiantabili³. Dimostrazione evidente è l'andamento delle donazioni in un sistema estremamente organizzato come quello della Regione Toscana (Figura 1) che ha raggiunto nel 2008 i 32.6 donatori utilizzati per milione di abitanti. Nonostante questo alto tasso di donazione, solo 4.6 per milione di abitanti sono i donatori di cuore utilizzati a causa del-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. L'insufficienza cardiaca terminale, gravemente sintomatica (stadio D o classe NYHA IV) è un problema in continua espansione, con prognosi pessima e con limitate opzioni terapeutiche. L'allograpianto cardiaco, che costituisce oggi il trattamento *gold standard*, risulta incapace di rispondere a tutte le esigenze e tanto meno lo potrà in futuro.

Questioni aperte. Lo studio REMATCH ha dimostrato che la prima generazione di dispositivi impiantabili, seppur con un alto numero di complicazioni (infezioni ed eventi tromboembolici), permette di ottenere vantaggi in termini di qualità e durata di vita rispetto alla terapia medica.

Le ipotesi. Nell'ultimo decennio, la ricerca biotecnologica ha portato alla realizzazione di nuovi ed evoluti dispositivi di assistenza meccanica impiantabili: le pompe rotative a flusso continuo, entrate in uso clinico recentemente, sembra che possano costituire una promettente soluzione all'insufficienza cardiaca cronica terminale permettendo assistenze di lunga durata (*destination therapy*). Ulteriori e rigorosi studi sono necessari per confermare i dati iniziali e per porre le basi teorico-culturali di tale terapia.

l'alta età media dei donatori stessi (63 anni) e l'alto tasso di morte per cause cardiovascolari (dal report dell'Associazione InterRegionale Trapianti del 2008)⁸.

Si deve infine considerare che i trapiantati cardiaci non sono immuni da complicanze, come è evidente dai dati del registro della International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), che ne condizionano la prognosi e qualità di vita (Tabelle 1 e 2)⁹.

Per queste considerazioni, in selezionate categorie di pazienti, bisogna iniziare a prevedere l'utilizzo delle alternative meccaniche oggi disponibili e nel contempo organizzare strumenti per determinare il beneficio di queste terapie valutando non solo il dato della mortalità, ma anche la qualità di vita ed il peso economico gestionale.

Tabella 1. Prevalenza di complicanze a 5 e 10 anni nei pazienti cardiocardiocircolatori⁹.

Complicanza	Dopo 5 anni	Dopo 10 anni
Iperensione	8266 (93.8%)	1586 (98.5%)
Disfunzione renale	8859 (32.6%)	1829 (38.7%)
Creatininemia <2.5 mg/dl	21.2%	24.4%
Creatininemia >2.5 mg/dl	8.4%	8.2%
Dialisi cronica	2.5%	4.9%
Trapianto renale	0.5%	1.2%
Dislipidemia	9237 (87.1%)	1890 (93.3%)
Diabete	8219 (34.8%)	1601 (36.7%)
Rigetto cronico	5944 (31.5%)	896 (52.7%)

Tabella 2. Prevalenza di tumori maligni ad 1, 5 e 10 anni dal trapianto di cuore⁹.

Neoplasia	A 1 anno	A 5 anni	A 10 anni
Assenza di neoplasie	20 441 (97.1%)	7780 (84.9%)	1264 (68.1%)
Neoplasia di qualsiasi tipo	612 (2.9%)	1389 (15.1%)	592 (31.9%)
Tipo di neoplasia			
Cutanea	282	937	360
Linfatica	142	127	38
Altre	132	359	108
Non specificata	56	39	126

Sviluppo dei dispositivi di assistenza cardiocircolatoria

La possibilità di sostituire gli organi umani con organi artificiali ha stimolato la ricerca medica sin dagli inizi del XX secolo. Negli anni '60, in seguito all'avvento della macchina cuore-polmoni e l'aumentato numero di interventi cardiocirchirurgici sempre più complessi, si determinò un impulso allo sviluppo di sistemi di assistenza ventricolare temporanea: nel 1963,

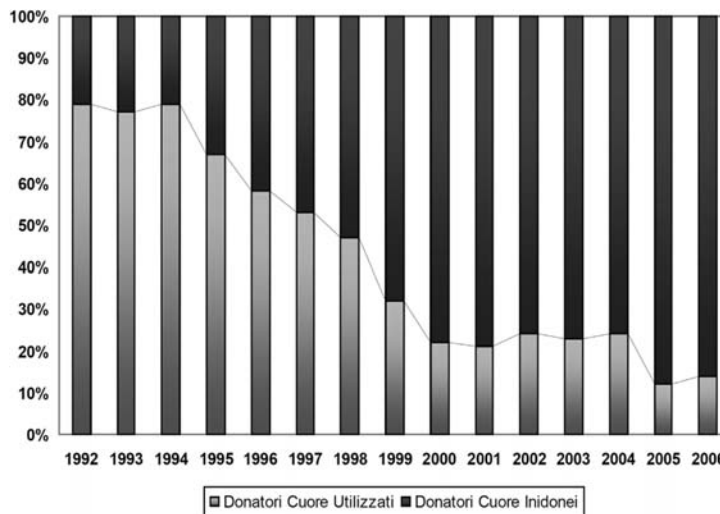


Figura 1. Le "donazioni utili" di cuore in Toscana dal 1992 al 2006 (dati AIRT 2008). Come si evince dal grafico i donatori di cuore sono passati da quasi l'80% del 1992 a poco più del 10% nel 2006. Questo in seguito a modifiche sostanziali nelle caratteristiche della popolazione dei donatori, ed in particolare età media dei donatori, passata da 48.7 (1999) a 63 anni (2007) e causa morte vascolare, passata dal 30% (1994) al 78% (2007).

DeBakey impiantò la prima pompa intratoracica in un uomo di 42 anni sottoposto a sostituzione valvolare aortica complicata da sindrome postcardiotomica. Subito è apparso evidente che vi erano una serie di problematiche che rendevano difficile l'applicazione di un principio in teoria semplice. Per molti anni i miglioramenti sono stati solo parziali e di fatto le assistenze sia di breve che di lunga durata sono state patrimonio di pochi centri dedicati, che, in malati selezionati, riuscivano ad ottenere risultati soddisfacenti.

I problemi maggiori riscontrati erano legati a una serie di fattori specifici che evidenziavano il non sufficiente sviluppo biotecnologico dei dispositivi ed in particolare la non ancora adeguata biocompatibilità (Tabella 3).

In seguito all'evoluzione molte di queste problematiche sono state risolte, e vari sono stati i dispositivi ideati, realizzati ed entrati nell'uso clinico.

Tabella 3. Problematiche dei dispositivi di assistenza cardiocircolatoria.

La fonte energetica, costituita da compressori enormi e molto pesanti
Le batterie voluminose e di breve durata
La trombogenicità della superficie di contatto con il sangue
Le dimensioni del dispositivo, troppo grande per pensare ad un impianto intratoracico di lunga durata
La necessità di ampie comunicazioni con l'esterno per connettere l'apparecchio con la fonte energetica e ai sistemi di controllo
L'alto tasso di complicanze emorragiche e infettive

Dispositivi di assistenza cardiocircolatoria a flusso pulsatile

La prima idea è stata quella di costruire dei sistemi di assistenza meccanica che generassero il flusso il più vicino possibile alla fisiologia e cioè pulsatile. Il volume sanguigno era spostato per mezzo di un sistema pneumatico alimentato da un compressore.

Le prime applicazioni cliniche sono state con sistemi extracorporei, in cui la pompa e la fonte di energia erano collocate al di fuori del paziente. I ventricoli erano collegati per mezzo di cannule posizionate a livello periferico o centrale e potevano sostituire la funzione ventricolare sinistra, destra o entrambe a seconda delle necessità cliniche. L'assistenza poteva durare periodi relativamente brevi (al massimo alcune settimane), era gravata da un alto tasso di complicanze ed obbligava il paziente a rimanere nel proprio letto (Figura 2).

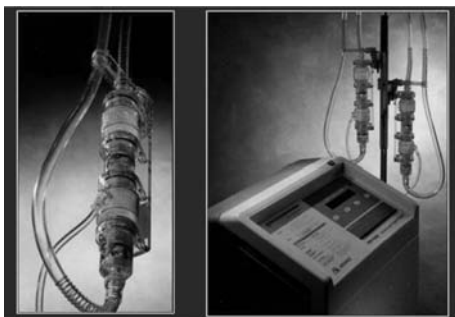


Figura 2. Sistema paracorporeo di assistenza cardiocircolatoria (Abiomed BVS 5000): a sinistra il sistema pneumatico che svolge le funzioni di pompa ventricolare e a destra l'ingombrante consolle/compressore. Fonte: Abiomed, www.abiomed.com.

L'evoluzione successiva è stata rappresentata dai sistemi paracorporei, in cui la fonte di energia era esterna, ma la pompa era adesa alla superficie del paziente che poteva, grazie anche allo sviluppo di compressori più piccoli e mobili, alzarsi dal letto e deambulare. In teoria il paziente poteva essere dimesso al proprio domicilio. Questi sistemi, ancor oggi in uso, permettono un'assistenza sia mono- che biventricolare e possono essere utilizzati sia come ponte al trapianto che come *bridge to recovery*. I dispositivi di questa categoria più impiegati sono il Berlin Heart Excor ed il Thoratec (Figure 3 e 4).

Ulteriore e significativo avanzamento è rappresentato dai sistemi intracorporei, cioè pompe a flusso pulsatile totalmente impiantabili, alimentate prima tramite sistemi pneumatici e, successivamente, elettricamente. Si tratta di dispositivi per assistenza esclusivamente sinistra, forniti di valvole unidirezionali. L'impianto, viste le dimensioni, è addominale e può essere intra- o extraperitoneale. La connessione con le camere cardiache avviene con cannule connesse al ventricolo ed all'aorta. Un cavo percutaneo collega il dispositivo ad un'unità esterna di controllo ed alimentazione. I modelli più evoluti impiegati fino ad oggi sono l'Heartmate I XVE ed il Novacor (Figura 5). I problemi maggiori presentati sono le dimensioni, che ne hanno reso difficoltoso l'impianto, la presenza di ampie linee esterne di collegamento causa di frequenti infezioni (30-50% dei casi) e l'alto tasso di eventi tromboembolici^{10,11}. Per la prima volta è stato possibile sviluppare il ponte al trapianto con migliaia di casi trattati ed una sopravvivenza che in uno ha raggiunto più di 6 anni¹².



Figura 3. Impianto di sistema a flusso pulsatile paracorporeo pneumatico tipo Berlin Heart Excor per un'assistenza ventricolare sinistra. Fonte: Berlin Heart, www.berlinheart.com.



Figura 4. Paziente con sistema a flusso pulsatile paracorporeo pneumatico tipo Berlin Heart Excor impiantato in modalità per assistenza ventricolare destra e sinistra.

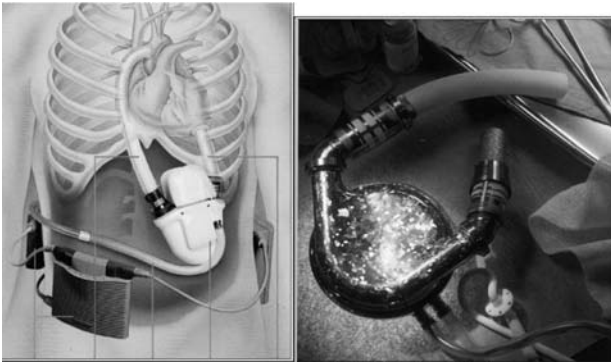


Figura 5. Dispositivi pulsatili di assistenza ventricolare totalmente impiantabili: a sinistra il Novacor, a destra l'HeartMate I XVE.
Fonti: WordHeart, www.wordheart.com; Thoratec, www.thoratec.com.

Dispositivi di assistenza cardiocircolatoria a flusso continuo

Parallelamente ai dispositivi a flusso pulsatile sono stati sviluppati quelli a flusso continuo. Alimentati elettricamente, si basano su un sistema ruotante che determina un'energia propulsiva con cui viene generato un flusso continuo di sangue. Per molti anni si è ritenuto che questo tipo di flusso non fosse tollerabile per lunghi periodi dai mammiferi ma tale "presunzione" è stata sconsigliata da tutti gli studi preclinici e clinici effettuati^{13,14}. Ne esistono diversi tipi e i più semplici derivano dai sistemi impiegati per la circolazione extracorporea. Sono sistemi extracorporei e paracorporei, chiamati comunemente "pompe centrifughe", impiegate essenzialmente come sistemi di supporto cardiocircolatorio a breve/medio termine, cioè come ponte a trattamenti definitivi (Jostra Rotaflow, TandemHeart, Levitronix CentriMag).

Lo sviluppo successivo è stato quello di realizzare sistemi totalmente impiantabili.

I dispositivi di assistenza ventricolare impiantabili a flusso continuo: una nuova generazione di dispositivi di assistenza ventricolare

Si tratta di pompe a flusso continuo di tipo rotatorio con sospensione meccanica o no (in questo caso generalmente centrifuga), che si sono dimostrate efficaci nell'uso clinico e particolarmente indicate per assistenze di media e lunga durata (*destination therapy*). Sono dispositivi di dimensioni limitate con un rotore ad alette che ruota a velocità variabili (5000/12 000 giri/min), e genera una portata che può arrivare a 10/12 l/min. Visto il flusso continuo, non contengono valvole. Questa nuova generazione di pompe presenta notevoli vantaggi rispetto ai VAD a flusso pulsatile, mentre i possibili svantaggi sembrano avere un'importanza clinica relativa¹⁵⁻¹⁸ (Tabella 4).

Il principale vantaggio di questi dispositivi è rappresentato dalle dimensioni contenute che permettono tecniche di impianto mini-invasive (senza circolazione extracorporea) con notevole riduzione del trauma chirurgico (Figura 6). Per quanto riguarda l'impatto a lungo termine, sembra che il flusso continuo sia ben tollerato. Inizialmente, per alcune settimane, possono verificarsi alterazioni dell'attività dei barocettori, del rilascio di catecolamine, della pompa linfatica, del flusso corticale renale, della permeabilità vasale. Tutto questo

Tabella 4. Principali differenze tra dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) a flusso continuo e VAD a flusso pulsatile.

Vantaggi dei VAD a flusso continuo rispetto ai VAD pulsatili

Dimensioni più limitate (miglior compliance ed impianto più semplice)
Maggior semplicità strutturale, con minori parti in movimento (minor rischio di malfunzionamento)

Assenza di camera di riempimento (minor possibilità di stasi ematica e minori eventi tromboembolici)

Minor consumo energetico (batterie più piccole e maggiore autonomia)

Svantaggi ipotetici (con implicazioni cliniche negative ad oggi non dimostrate)

Un certo grado di emolisi, di solito ben tollerata dai pazienti

Gli effetti a lungo termine del flusso sistemico non pulsatile non sono tutt'ora conosciuti

Meccanismi di controllo (feedback) della velocità delle pompe e quindi del flusso generato sono complessi e non ancora ottimizzati

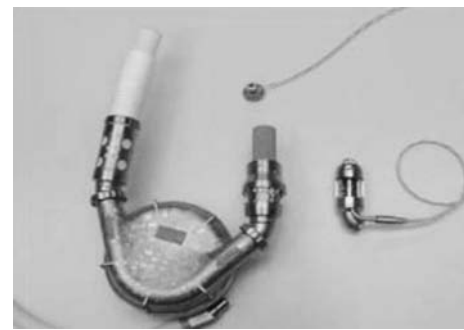


Figura 6. Confronto dimensionale tra dispositivi di assistenza ventricolare a flusso pulsatile (a sinistra) e a flusso continuo (a destra).

può contribuire ad un certo grado di ritenzione idrica ed edema diffuso che di solito si risolve in breve tempo. Sono stati anche dimostrati una riduzione del consumo di ossigeno del 20% e un aumento del flusso coronarico¹³.

I dispositivi maggiormente utilizzati appartenenti a questa categoria sono:

- l'HeartMate II. Pompa del peso di 375 g di 4 cm di diametro e 6 cm di lunghezza. Presenta un rotore a sospensione meccanica ad alta velocità (6-15 000 giri) capace di generare un flusso di oltre 10 litri. È collegato all'esterno da una sottile linea di alimentazione e controllo, con passaggio del cavo transparietale a livello addominale. Ha un sistema di controllo del flusso in rapporto all'attività svolta dal paziente. Esiste una batteria "da passeggio" con un'autonomia di alcune ore (Figura 7);
- il Berlin Heart Incor, pompa a sospensione magnetica tale da impedire ogni contatto tra rotore e componenti fisse. Pesa 200 g, ha un diametro di 3 cm ed una lunghezza di 12 cm. La velocità di rotazione può variare dai 5000 a 10 000 giri/min generando un flusso di sangue fino a 14 l/min. La linea di connessione alla batteria ed alla centralina di controllo attraversa la parete addominale. La superficie interna del dispositivo presenta un rivestimento con eparina (Figura 8);
- il Jarvik 2000 FlowMaker (5.5 cm di lunghezza, 90 g di peso) è un sistema per molti aspetti peculiare nell'ambito dei dispositivi assiali, con vantaggi che lo rendono oggi uno dei dispositivi più avanzati in termini di sicurezza ed affidabili-

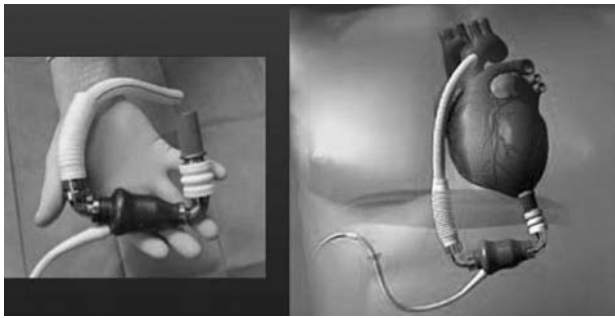


Figura 7. L'HeartMate II.
Fonte: Thoratec, www.thoratec.com.



Figura 8. Il Berlin Heart Incor.
Fonte: Berlin Heart, www.berlinheart.com.

tà (Figura 9): il dispositivo è completamente alloggiato all'interno del ventricolo sinistro con un condotto di efflusso anastomizzato in aorta discendente: questo rende il dispositivo estremamente "integrato" sia anatomicamente che funzionalmente al ventricolo stesso^{7,17,19}, riducendo in mo-

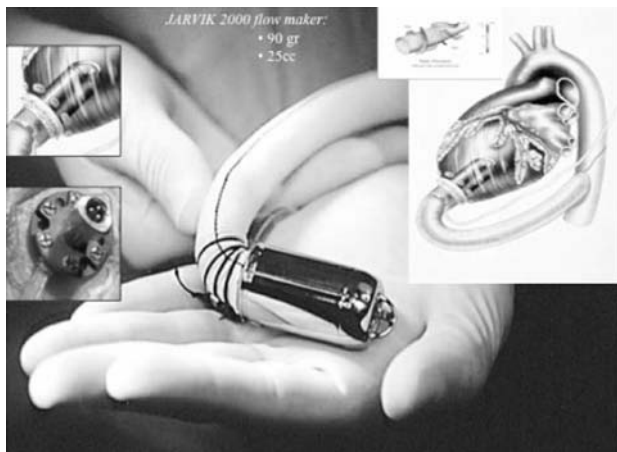


Figura 9. Jarvik 2000 Flowmaker. Nei riquadri gli aspetti specifici del dispositivo: impianto intraventricolare, raccordo retroauricolare, connessione aorta toracica discendente.
Fonte: JarvikHeart, www.jarvikheart.com.

do sostanziale lo spazio occupato e le superfici a contatto con il sangue. Negli Stati Uniti è approvato per l'uso clinico solo con sistema di alimentazione per mezzo di cavo addominale, mentre in Europa si può già utilizzare un cavo con impianto di raccordo retroauricolare, fissato sulla squama dell'osso temporale sinistro. Questo sistema (derivato dagli impianti cocleari) ha mostrato notevoli vantaggi in termini di resistenza alle infezioni e di gestione da parte del paziente, con conseguente miglioramento della qualità di vita.

Il cuore artificiale totale

È il sistema più evoluto di pompa impiantabile. Sostituisce il cuore e quindi la funzione di tutti e due i ventricoli. L'impiego è fondamentalmente quello di ponte al trapianto. È necessario garantire un equilibrio fra la gettata sistolica dei due ventricoli ed adeguare il flusso generato alle necessità fisiologiche dell'organismo. Tra i cuori artificiali totali disponibili due sono in avanzato stato di sperimentazione ed approvati dalla Food and Drug Administration (FDA): l'AbioCor Total Artificial Heart e il Jarvik 7-CardioWest (Figura 10). Il loro impiego clinico è limitatissimo, ma se ne prevede uno sviluppo importante nel prossimo futuro. Le indicazioni sono riservate a pazienti in attesa di trapianto cardiaco per i quali non è possibile nessun altro tipo di assistenza. Il centro cardiocirurgico che vanta una maggiore esperienza con il cuore artificiale totale è quello tedesco di Bad Oeynhausen, con più di 160 CardioWest impiantati e con mortalità operatoria molto alta (del 67% circa) a causa delle condizioni estremamente gravi dei pazienti sottoposti ad impianto²⁰.

Modalità di impiego clinico dei dispositivi di assistenza cardiocircolatoria: indicazioni e strategie di impianto

È vero che i criteri per l'indicazione all'impianto di un'assistenza cardiocircolatoria non sono completamente definiti poiché

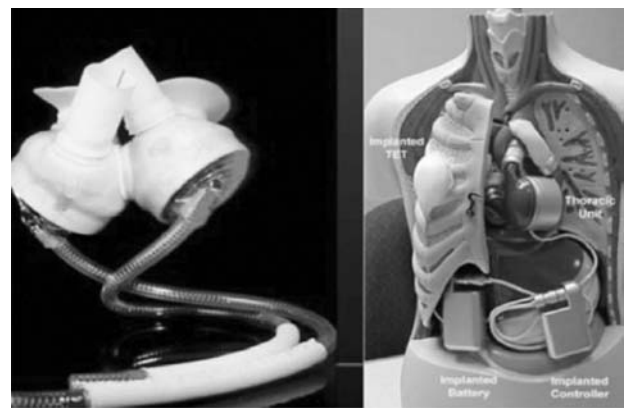


Figura 10. Due dispositivi approvati dalla Food and Drug Administration per la sostituzione completa del cuore: il Jarvik-7 CardioWest (a destra), pneumatico, e l'AbioCor (a sinistra), approvato solo nel 2006, sistema ruotante centrale, con batteria e controller impiantabili e con trasferimento di energia transcutaneo.
TET = tubo endotracheale.
Fonti: JarvikHeart, www.jarvikheart.com; AbioCor, www.abiomed.com.

non esistono studi clinici in grado di stabilire con certezza risultati, costi e benefici ottenibili in termini di sopravvivenza e qualità di vita²¹⁻²³. Esistono, però, evidenze forti che possono servire da linea guida. L'assistenza meccanica è utilizzata soprattutto in casi di shock postcardiotomico o altre situazioni potenzialmente reversibili, in cui si valuta possibile il recupero della funzione cardiaca (*bridge to recovery*)²⁴⁻²⁶ o nei pazienti in condizioni terminali non trapiantabili per lo stato critico, con lo scopo quindi di recuperarli dallo shock multiorganico e renderli candidabili al trapianto (*bridge to transplantation*)^{16,26,27}. In questi casi può essere necessario fare un'assistenza mono- o biventricolare ed i risultati dipendono dalle complicanze connesse all'assistenza meccanica e dalle condizioni cliniche del paziente preimpianto.

I risultati incoraggianti ottenuti con VAD pulsatili elettrici^{5,10,23}, ulteriormente migliorati con l'utilizzo delle pompe a flusso continuo^{6,14,17,18}, permettono di prendere in considerazione l'utilizzo dei VAD come terapia definitiva, *destination therapy* o meglio di "lunga durata" con lo scopo di ottenere un ritorno alla vita normale. Esiste anche la possibilità, per ora dimostrata in una selezionata categoria di pazienti, di ottenere un *inverse remodeling* favorito dalla decompressione e riposo funzionale delle cavità cardiache e dall'impiego di terapie specifiche in modo che, ritrovata una stabile funzione cardiaca, si possa espantare il VAD²⁴⁻³⁰.

In base a questi criteri si possono dividere le assistenze (Figura 11) in:

- assistenze di breve durata: generalmente <30 giorni, sono necessarie per sostenere acutamente il circolo. Permettono il potenziale recupero della funzione cardiaca autonoma o un ulteriore trattamento. In genere un dispositivo di assistenza di maggior durata (*bridge to bridge*) o il trapianto cardiaco (*bridge to transplantation*). Sono tecniche definite ECLS (*extracorporeal life support*) eseguite con pompe centrifughe extracorporee e cannulazione periferica o centrale;
- assistenze di media durata: da alcune settimane a diversi mesi. Si utilizzano in pazienti in lista d'attesa per trapianto con deterioramento emodinamico tale da richiedere un supporto meccanico (15% di tutti i pazienti in lista) o nei

pazienti diventati cronici e trapiantabili dopo assistenza più semplice. I dispositivi utilizzati includono sia sistemi paracorporei mono- e biventricolari che intracorporei, questi ultimi con costi maggiori^{16,21,26};

- assistenza permanente, quando il VAD è usato in alternativa al trapianto. Si applica a pazienti con insufficienza cardiaca terminale che non possono essere sottoposti a trapianto: l'impianto è considerato definitivo (*destination therapy*). Si utilizzano dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) di nuova generazione al fine di garantire una qualità di vita e sopravvivenza accettabile.

Percezione attuale dell'assistenza meccanica cardiocircolatoria ed implicazioni cliniche nell'impiego come *destination therapy*

Le stime più attendibili valutano attorno a 250 000 negli Stati Uniti e 10 000 in Italia il numero di pazienti di età <65 anni con insufficienza cardiaca cronica in fase preterminale. Solo 2000-2300 negli Stati Uniti e 200-250 in Italia sono i trapianti di cuore effettuati ogni anno^{1,3,8,9}. La differenza, teoricamente, dovrebbe essere coperta dai dispositivi meccanici. Questi numeri aumenteranno in maniera esponenziale se si considerano possibili candidati i pazienti in classe NYHA IIIb⁵ e si sposta il limite di età a 75 anni (Figura 12).

Raramente si valuta la possibilità di un impianto di VAD come una possibile alternativa al trapianto, spesso a ragione, in quanto si valuta solo l'elevato costo iniziale, senza considerare il risparmio in termini di ricoveri e terapie, rispetto sia ai pazienti trattati con terapie mediche che, probabilmente, a quelli trapiantati. Inoltre vi è una scarsa fiducia nei risultati attesi in quanto in letteratura non esistono studi randomizzati che stratifichino i pazienti e comparino i differenti dispositivi disponibili. Esistono, però, studi osservazionali estremamente significativi.

Lo studio REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure)¹⁰ e INTREPID (Investigation of Non-Transplant-Eligible Patients

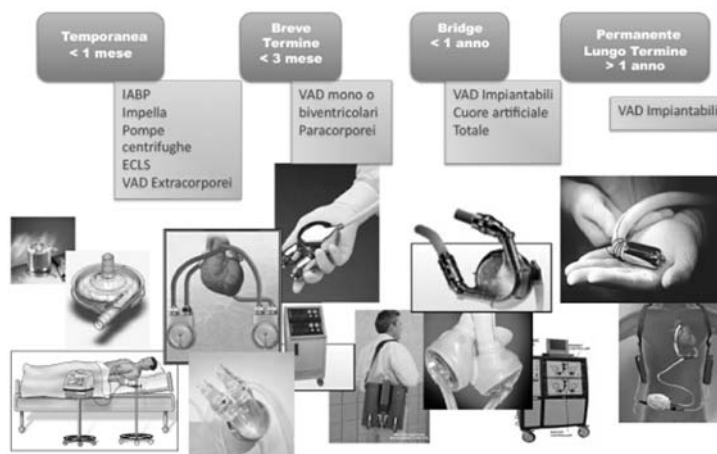


Figura 11. Dispositivi di assistenza cardiocircolatoria e modalità di impiego clinico: per assistenze di breve durata (<30 giorni) vengono impiegati dispositivi extracorporei semplici e capaci di sostenere completamente la funzione cardiocircolatoria; per applicazioni di media durata (<1 anno) sono impiegati dispositivi paraintracorporei mono- o biventricolari; per assistenze definitive sono usati dispositivi totalmente impiantabili.

ECLS = supporto extracorporeo; IABP = contropulsazione aortica; VAD = dispositivo di assistenza ventricolare.

Fonti: JostraRotaflow, www.maquet.com; LevitronicsCentrimag, www.levitronics.com; Abiomed, www.abiomed.com; Berlin Heart, www.berlinheart.com; JarvikHeart, www.jarvikheart.com; Thoratec, www.thoratec.com.

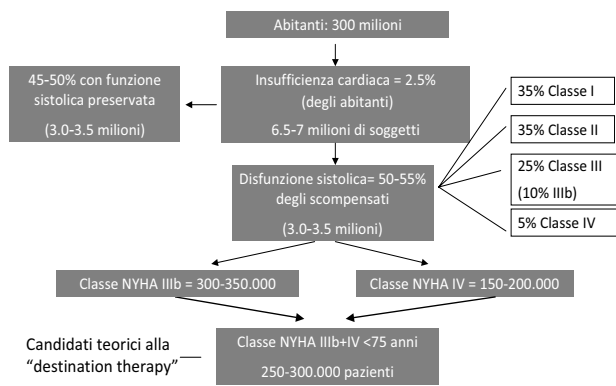


Figura 12. Stima dei pazienti con insufficienza cardiaca presenti attualmente negli Stati Uniti e delle conseguenti necessità di dispositivi di assistenza ventricolare.

Da Costanzo MR, dati non pubblicati.

who are Inotropic Dependent Study)³¹ valutano, a questo proposito, i due VAD pulsatili elettrici totalmente impiantabili che hanno avuto il maggior impiego clinico: l'HeartMate I ed il Novacor.

I risultati dello studio REMATCH¹⁰ dimostrano che la sopravvivenza del gruppo VAD rispetto al gruppo in terapia medica è, ad 1 anno, del 52 vs 25% (p = 0.002), e a 2 anni del 23 vs 8% (p = 0.09). Inoltre vi è un netto miglioramento nella qualità della vita dei pazienti con VAD (Tabella 5). Questi risultati paragonati a quelli del trapianto non sembrano entusiasmanti³; bisogna, però, considerare la particolare gravità dei pazienti e l'età più avanzata (l'età media è di 65 anni). In questo studio, inoltre, diverse morti sono correlate a disfunzioni del dispositivo stesso (35%), infezioni della *drive-line* percutanea addominale (41%) ed eventi cerebrovascolari maggiori (10%) (Tabella 6). Analoghi risultati sono stati riportati dallo studio INTREPID³¹.

Tabella 5. Valutazione della qualità di vita nel gruppo con dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) e gruppo terapia medica tramite scale di valutazione del benessere psicofisico.

Scala impiegata	Valutazione a 1 anno		p
	Pazienti valutati/totali	Punteggio	
<i>Short Form 36 Questionnaire</i>			
Status fisico			0.01
Gruppo LVAD	23/24 (96%)	46 ± 19	
Gruppo terapia medica	6/11 (55%)	21 ± 21	
Status emotivo			0.001
Gruppo LVAD	23/24 (96%)	64 ± 45	
Gruppo terapia medica	6/11 (55%)	17 ± 28	
<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>			
Gruppo LVAD	23/24 (96%)	41 ± 22	0.11
Gruppo terapia medica	6/11 (55%)	58 ± 21	
<i>Beck Depression Inventory</i>			
Gruppo LVAD	22/24 (92%)	8 ± 7	0.04
Gruppo terapia medica	5/11 (45%)	13 ± 7	
<i>Classe NYHA media</i>			
Gruppo LVAD	22/24 (100%)	II	<0.001
Gruppo terapia medica	7/11 (64%)	IV	

Da Rose et al.¹⁰, modificata.

Tabella 6. Cause di morte nel gruppo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) e nel gruppo terapia medica.

Cause di morte	Gruppo LVAD (n=41)	Gruppo terapia medica (n=54)	Totale (n=95)
Disfunzione ventricolare sinistra	1	50	51
Sepsi	17	1	18
Malfunzionamento LVAD	7	0	7
Cause non cardiovascolari	5	0	5
Eventi cerebrovascolari	4	0	4
Altre cause cardiovascolari	2	1	3
Embolia polmonare	2	0	2
Infarto miocardico acuto	0	1	1
Procedure cardiache	0	1	1
Sanguinamento perioperatorio	1	0	1
Sconosciute	2	0	2

Da Rose et al.¹⁰, modificata.

Uno studio successivo⁵ su 309 pazienti impiantati tra il novembre 2001 e il dicembre 2005 e inclusi nel FDA Destination Therapy Registry, divide i pazienti in due categorie, a basso ed alto rischio. La sopravvivenza è rispettivamente dell'81% e dell'11% ad 1 anno e del 48% e 0% a 2 anni, dimostrando la necessità di una più oculata (o, meglio, più precoce) selezione dei pazienti stessi.

Un altro studio²³, utilizzando il database dello studio REMATCH, ha diviso i pazienti in due gruppi in base al periodo di impianto (1998-1999 e 2000-2001) ed ha valutato gli outcome e gli eventi avversi. Ha così evidenziato che una gestione più attenta dei pazienti nella fase di selezione, impianto e follow-up, permette di ottenere sopravvivenze migliori (rispettivamente, ad 1 anno del 59 vs 44%; a 2 anni del 38 vs 21%, $p = 0.029$).

Implicazioni cliniche della nuova generazione di dispositivi di assistenza ventricolare: i dispositivi a turbina con flusso assiale continuo

L'introduzione nell'uso clinico dei dispositivi a turbina o "pompe a turbina", ha permesso di confermare i dati preclinici sul possibile utilizzo del flusso continuo¹³⁻¹⁵ e sui notevoli vantaggi in termini di efficienza, durata, complicità tromboemboliche ed infettive^{6,7,14,16}. Questi vantaggi sono confermati da uno studio su 133 pazienti (in classe NYHA IV e status UNOS 1 ed un'età media di 50 anni) in cui venivano impiantati pompe assiali di tipo HeartMate II. Dopo 180 giorni, 100 pazienti (75%) avevano raggiunto uno dei principali outcome dello studio (trapianto cardiaco, recupero della funzione cardiaca o sopravvivenza con supporto meccanico attivo). Inoltre, rispetto al REMATCH diminuivano notevolmente le complicanze: le infezioni passavano da 3.49 a 0.37, gli ictus da 0.67 a 0.26, gli eventi neurologici non ictus da 0.67 a 0.26, lo scompenso ventricolare destro da 0.30 a 0.08. Questi dati costituiscono il presupposto per poter ipotizzarne l'utilizzo come alternativa al trapianto soprattutto in soggetti sintomaticamente e clinicamente stabili^{16,19}. L'affidabilità è dimostrata dall'esperienza dell'impianto effettuato nel 2000 con un dispositivo Jarvik, su un paziente maschio di 60 anni¹⁷, affetto da cardiomiopatia dilatativa idiopatica con grave scompenso terminale. Subito dopo l'impianto il paziente riacquisì una condizione clinica accettabile e, dopo circa 3 mesi, era in classe NYHA I, rimanendo paucisintomatico e libero da eventi correlati al dispositivo per 7.5 anni. La sua qualità di vita era eccellente. La causa di morte non è stata correlata al dispositivo, come confermato dall'autopsia che ha dimostrato la perfetta integrità della pompa e l'assenza di apposizioni trombotiche sulla stessa^{6,17}.

Stato attuale dell'assistenza meccanica come trattamento definitivo dell'insufficienza cardiaca

Il miglioramento dei risultati connesso all'utilizzo dei VAD di ultima generazione spinge a riconsiderare i percorsi clinico-assistenziali dei pazienti per poter trovare un maggior numero di soluzioni.

I pazienti relativamente giovani in attesa di trapianto o che comunque presentano i criteri per entrare nelle liste di attesa, che si aggravano fino allo shock cardiogeno devono es-

sere sottoposti ad assistenza meccanica perché altrimenti avranno una prognosi pessima^{3,21,32}. L'assistenza può essere di breve, media o lunga durata e deve avere come fine o il recupero della funzione cardiaca (*bridge to recovery*) o il trapianto (*bridge to transplantation*). Utilizzando una pompa assiale, i pazienti possono rimanere in assistenza anche per lunghi periodi (anni) e si può decidere il momento dell'eventuale trapianto con maggiore accortezza e serenità.

I pazienti più anziani (60-65 anni) in lista di trapianto da lungo tempo, gravemente sintomatici, che necessitano di frequenti ricoveri, con qualità di vita scadente e prognosi infuata a breve termine (1-2 anni)³¹, hanno poche speranze di essere trapiantati ed in ogni caso lo sarebbero con "cuori marginali". Anche in questi casi si ha una chiara indicazione all'impianto di VAD a flusso continuo come terapia definitiva o comunque di lunga durata (*destination therapy*). Ugualmente i pazienti che hanno controindicazione assoluta o relativa al trapianto (ipertensione polmonare, malattie sistemiche, neoplasie già operate, ecc.) hanno una ben definita indicazione all'assistenza di lungo termine^{16,33}.

Nonostante tutto, però, ancora non si considera l'impianto di un VAD all'interno di un complesso, ma possibile, programma terapeutico per pazienti con insufficienza cardiaca. In genere si ha ancora la percezione dei VAD, basata sull'esperienza dei sistemi di prima generazione, caratterizzati da diffezioni meccaniche, difficoltà gestionali e frequenti eventi avversi^{5,6,11,21}. La non completa conoscenza dei risultati attuali fa sì che il possibile impianto di VAD venga preso in considerazione, abitualmente, nei pazienti terminali già in insufficienza multiorganica^{32,34,35}. Quasi mai si valuta l'indicazione in soggetti in condizioni cliniche stabili, che trarrebbero i maggiori benefici dall'uso di un VAD. Un atteggiamento più aggressivo troverebbe conforto anche nella letteratura che suggerisce l'impiego estensivo dell'assistenza con pompe assiali nei pazienti in status UNOS 2 o in classe 4, 5 e 6 INTERMACS³⁵ (Tabella 7). Al contrario, purtroppo, attualmente circa l'80% dei VAD vengono impiegati in pazienti classificabili come categoria 1 e 2 INTERMACS.

Altro fattore che spiega la difficoltà nel diffondersi dei VAD come *destination therapy* è che il loro utilizzo è spesso limitato ai centri di trapianto, mentre gli individui non trapiantabili ma che potrebbero essere candidati per la *destination therapy* non vengono inviati a tali centri e quindi non vengono valutati in quest'ottica. Per garantire quindi la migliore assistenza a questi pazienti, sarebbe necessaria una rete per lo scompenso "piramidale", che partendo dalla base inquadrasse il paziente e lo indirizzasse alla struttura in grado di affrontare i problemi relativi allo stato clinico³⁶.

Conclusioni

Viste le recenti evoluzioni tecnologiche ed i risultati in termini di qualità e durata della vita ottenibili con VAD di ultima generazione, c'è da domandarsi quale sarà il loro impiego nel prossimo futuro e se mai potranno essere preferiti all'allograpianto cardiaco. Il loro rapido sviluppo in termini di miniaturizzazione, affidabilità, biocompatibilità ed adattabilità li fa avvicinare molto alle caratteristiche di un "VAD ideale" (Tabella 8) e bisogna anche considerare che, superate le problematiche economiche iniziali, hanno il vantaggio di essere disponibili per tutti i pazienti senza liste d'attesa.

Tabella 7. Categorizzazione dei pazienti per l'indicazione all'impianto di dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) secondo lo US-Based Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (INTERMACS).

Livello di indicazione all'impianto di VAD	Definizione - caratteristiche cliniche
Livello 1	<i>Crash and burn</i> - pazienti con ipotensione refrattaria ai trattamenti convenzionali con segni di ipoperfusione di organi che richiedono l'impianto di un sistema di assistenza cardiocircolatoria adeguato entro poche ore.
Livello 2	<i>Sliding on inotropes</i> - pazienti con una funzione cardiaca in peggioramento nonostante il trattamento inotropo, che richiedono l'impianto di un sistema di assistenza cardiocircolatoria adeguato entro pochi giorni.
Livello 3	<i>Dependent stability</i> - pazienti stabili con supporto inotropico endovenoso che non può essere discontinuato, che richiedono l'impianto di un sistema di assistenza cardiocircolatoria adeguato entro poche settimane.
Livello 4	<i>Frequent flyer</i> - pazienti che richiedono l'impianto in elezione di un sistema di assistenza cardiocircolatoria adeguato entro mesi e comunque prima che i trattamenti convenzionali diventino inadeguati a curare gli eventi acuti con ripristino delle condizioni di base, incluso lo stato nutrizionale.
Livello 5	<i>Housebound</i> - pazienti con limitazione alle attività domiciliari quotidiane. Il "timing" appropriato per l'impianto è molto variabile e dipende dal mantenimento dello stato nutrizionale, della funzione di organi e della qualità di vita del soggetto.
Livello 6	<i>Walking wounded</i> - pazienti asintomatici durante le attività quotidiane anche fuori casa. Il "timing" appropriato per l'impianto è molto variabile e dipende dal mantenimento dello stato nutrizionale, della funzione di organi e della tolleranza all'esercizio.
Livello 7	<i>Too well</i> - pazienti stabili clinicamente con terapia medica ed attività fisica solo moderatamente limitata. Il supporto con VAD non è indicato (come il trapianto).

Tabella 8. Caratteristiche di un dispositivo di assistenza ventricolare (VAD) impiantabile ideale.

Biocompatibile (superfici di contatto atrombogene, totalmente automatico ed adattabile, pulsatile (?), silenzioso)
Di piccole dimensioni
Assenza di linee percutanee
Affidabile (10 milioni di battiti/anno o 4 miliardi di giri/anno)
Di bassi consumi
Facile da impiantare e da espantare
Permette la dimissione del paziente
Di basso costo

L'assenza di trial prospettici ampi e ben strutturati che dimostrino in modo inequivocabile l'efficacia e l'efficienza dei nuovi VAD rende arduo persuadere i cardiologi a porre indicazione all'impianto di VAD e gli amministratori a finanziare programmi numericamente importanti³⁷. Per ovviare a questo



Figura 13. L'integrazione multidisciplinare nell'assistenza, oltre all'evoluzione tecnologica dei dispositivi di assistenza ventricolare, sarà essenziale nei prossimi anni per rendere la terapia di assistenza meccanica paragonabile al trapianto in termini di sopravvivenza e qualità di vita.

sono in corso diversi studi, tra cui un trial multicentrico italiano, il DAVID (Dispositivo di Assistenza Ventricolare Impiantabile e ritorno a Domicilio), che hanno lo scopo di valutare la sopravvivenza, qualità di vita ed impatto economico delle pompe assiali utilizzate come *destination therapy*. In attesa di questi risultati è necessario avere un approccio multidisciplinare con una stretta collaborazione tra varie figure professionali in modo da migliorare tutte le fasi della terapia (Figura 13): dall'ideazione alla produzione del dispositivo, dalla valutazione preimpianto all'impianto, fino alla gestione postoperatoria ed al reinserimento del paziente nella vita attiva e produttiva. Tale approccio sembra oggi l'unico anello mancante per una completa attuazione e successiva riuscita di questa impegnativa ma affascinante strategia terapeutica.

Riassunto

I pazienti con insufficienza cardiaca nelle fasi terminali presentano una qualità di vita ed una prognosi pessima, in quanto gravati da sintomi anche a riposo, necessità di frequenti ricoveri ospedalieri, terapie farmacologiche complesse ed una mortalità ad 1 anno di circa il 50%. Le opzioni terapeutiche sono scarse e non disponibili per tutti. Pochi soggetti possono essere trapiantati e le terapie "alternative" mediche e chirurgiche hanno mostrato limitata capacità di influenzare prognosi e qualità di vita. Lo sviluppo tecnologico degli ultimi anni ha messo a disposizione del clinico dispositivi cardiocircolatori di supporto utilizzabili sia per assistenza di breve/media durata che di lunga durata. L'evidenza clinica di sopravvivenze di lunga durata senza eventi avversi correlabili al dispositivo, ottenuta con piccole pompe assiali di ultima generazione, permette di valutarne l'impiego in pazienti con controindicazioni o poche possibilità di accedere al trapianto.

Parole chiave: Insufficienza cardiaca terminale; Sistemi di assistenza ventricolare; Trapianto cardiaco.

Bibliografia

1. Redfield MM. Heart failure - an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med* 2002; 347: 1442-44.
2. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More "malignant" than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315-22.
La prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca terminale è peggiore della media dei tumori maligni con una sopravvivenza ad 1 anno del 50%.
3. Hunt SA. Taking heart - cardiac transplantation past, present and future. *N Engl J Med* 2006; 355: 231-5.

4. Westaby S. Surgery for heart failure: now something for everyone? *Heart Fail Clin* 2007; 3: 139-57.
5. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. **Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection.** *Circulation* 2007; 116: 497-505.
Valutazione delle conseguenze dell'evoluzione tecnologica dei dispositivi di assistenza ventricolare sul miglioramento dei risultati ottenibili con la destination therapy.
6. Westaby S. Ventricular assist devices as destination therapy. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 91-123.
7. Bonacchi M, Acquafresca M, Maiani M, Sani G. Implanted Jarvik 2000 FlowMaker left ventricular assist device: three-dimensional computed tomography reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 731.
8. Report AIRT 2008. <http://www.airt.it/Attivita/Resoconti.html> [accessed November 27, 2009].
9. Report ISLHT 2008. www.islht.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry&year=2008 [accessed November 27, 2009].
10. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al, for the 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; 345: 1435-43.
Primo trial che ha dimostrato l'efficacia dei dispositivi di assistenza ventricolare di prima generazione impiegati come destination therapy nel migliorare sopravvivenza e qualità di vita rispetto alla terapia medica.
11. Pae WE, Connel JM, Adelowo A, et al, for the 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; 26: 1-8.
12. Faggian G, Santini F, Franchi G, Portner PM, Mazzucco A. Insights from continued use of a Novacor Left Ventricular Assist System for a period of 6 years. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1444.
13. Wakisaka Y, Taenaka Y, Chikanari K, et al. Long-term evaluation of a nonpulsatile mechanical circulatory support system. *Artif Organs* 1997; 21: 639-44.
14. Haft J, Armstrong W, Dyke DB, et al. **Hemodynamic and exercise performance with pulsatile and continuous-flow left ventricular assist devices.** *Circulation* 2007; 116 (Suppl 11): I8-I15.
Studio comparativo tra dispositivi di assistenza ventricolare pulsatili e a flusso continuo che dimostra l'efficacia del flusso continuo nel perfondere organi e tessuti anche in cronico senza effetti avversi correlabili al tipo di flusso.
15. John R. Current axial-flow devices – the HeartMate II and Jarvik 2000 left ventricular assist devices. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20: 264-72.
16. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al, for the HeartMate II Clinical Investigators. **Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation.** *N Engl J Med* 2007; 357: 885-96.
Evidenza chiaramente la riduzione di eventi avversi correlati al dispositivo di assistenza ventricolare ottenibile con dispositivi a flusso continuo rispetto ai risultati storici ottenuti con dispositivi di assistenza ventricolare pulsatili.
17. Westaby S, Frazier OH, Banning A. Six years of continuous mechanical circulatory support. *N Engl J Med* 2006; 335: 325-7.
18. Potapov EV, Jurmann MJ, Drews T, et al. Patients supported for over 4 years with left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 756-9.
19. Siegenthaler MP, Frazier OH, Beyersdorf F, et al. Mechanical reliability of the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1752-8.
20. Koerfer R. Risk factor analysis for bridge to transplantation with the CardioWest total artificial heart. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1645.
21. Boyle A. Current status of cardiac transplantation and mechanical circulatory support. *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6: 28-33.
22. Messori A, Trippoli S, Bonacchi M, Sani G. Left-ventricular assist devices as destination therapy: application of the payment by-results approach for the device reimbursement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 480-5.
23. Park SJ, Tector A, Piccioni W, et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 9-17.
24. Holman WL, Bourge RC, Kirklin JK. Case report: circulatory support for seventy days with resolution of acute heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 932-4.
25. Mancini DM, Beniaminovitz A, Levin H, et al. Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2383-9.
26. Bonacchi M, Maiani M, Harmelin G, Sani G. Intractable cardiogenic shock in stress cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction: is extra-corporeal life support the best treatment? *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 721-7.
27. Frazier OH, Rose EA, McCarthy P, et al. Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist system. *Ann Surg* 1995; 222: 327-36.
28. 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; 68: 742-9.
29. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006; 255: 1873-84.
30. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, et al. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation* 2007; 115: 2497-505.
31. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, et al, for the INTREPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTREPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 741-7.
32. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290: 2581-7.
33. Zimpfer D, Zrunek P, Sandner S, et al. Post-transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 698-702.
34. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007; 116: 392-8.
35. Stevenson WL, Couper G. On the fledgling field of mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 748-51.
36. Westaby S. Lifetime circulatory support must not be restricted to transplant centers. *Heart Fail Clin* 2007; 3: 369-75.
37. Poole-Wilson PA. Focus on mechanical assist devices for the treatment of heart failure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 59.