

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS CESENA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA
E DELL'INFORMAZIONE '*GUGLIELMO MARCONI*'

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**I dispositivi di assistenza ventricolare wireless:
stato dell'arte e prospettive future**

Elaborato in

Fondamenti di strumentazione biomedica e ingegneria
clinica

Relatore

Prof.ssa Cristiana Corsi

Presentata da

Elie François Jaumin

Anno accademico 2021/22

Sommario

INTRODUZIONE	3
ABSTRACT	5
1. L'ORGANO CARDIACO	7
LIVELLO CELLULARE	7
ANATOMIA.....	8
FISIOLOGIA FUNZIONALE	9
PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI	11
2. I VENTRICULAR ASSIST DEVICE - VAD	13
INTRODUZIONE STORICA	13
STRUTTURA GENERALE E COMPONENTI DEI VAD.....	14
TIPOLOGIE DI VAD	15
<i>Parte del cuore supportata</i>	15
<i>Destinazione terapeutica</i>	17
<i>Tipologia di flusso e di pompa utilizzata</i>	17
<i>Tecnologia</i>	20
QUALITÀ E PROSPETTIVE DI VITA	22
PROBLEMATICHE LEGATE AI VAD.....	25
<i>Problematiche fisiologiche</i>	26
<i>Complicazioni meccaniche</i>	28
<i>Problematiche psicologiche</i>	29
3. ANALISI COMPARATIVA DI ALCUNI MODELLI DI VAD	30
HEARTMATE II - THORATEC	31
HEARTMATE 3 - THORATEC.....	32
HEARTWARE HVAD - MEDTRONIC	33
JARVIK 2000 – JARVIK HEART.....	34
TABELLA 3.1: ANALISI COMPARATIVA DEI QUATTRO MODELLI VAD PRESENTATI.....	37
4. SVILUPPI IN CORSO E FUTURI	39
DURATA	39
BIOCOMPATIBILITÀ	40
IMPIANTABILITÀ TOTALE.....	40
CONCLUSIONI	49
IMMAGINI	51
BIBLIOGRAFIA	52

Introduzione

Nel 2019, l'organizzazione mondiale della sanità ha stilato la lista delle dieci cause di decesso più frequenti a livello globale. Il campione considerato, che includeva il 55% dei 55,4 milioni di morti di quell'anno, è stato diviso in tre classi: i decessi di origine cardiovascolare, respiratoria e prenatale. (1)

Questa statistica mette in evidenza che le problematiche cardiovascolari risultano essere la principale causa di morte, con 17,9 milioni di decessi nel 2019. (2)

Un altro studio, a livello europeo, riporta che, dei 5,18 milioni di decessi nel 2020, il 33% è imputabile a malattie di origine cardiovascolare. Per avere un termine di paragone, solo l'8% del totale è stato conseguenza diretta del virus COVID-19. (3)

I dati disponibili mettono in chiara evidenza il trend crescente di decessi legati a patologie di questa categoria, in forte aumento in tutto il mondo, sia nei Paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo.

Le patologie cardiovascolari sono malattie che interessano il cuore e il sistema circolatorio e provocano un'insufficiente irrorazione di sangue negli organi e tessuti corporei, con conseguente sofferenza delle cellule del corpo. Questi disturbi vengono identificati come insufficienza cardiaca che, nei casi più acuti, può evolvere in scompenso cardiaco. La ricerca farmacologica ha messo a punto terapie efficaci in diversi casi di insufficienza cardiaca, ma esistono ancora limiti importanti all'intervento nel caso di scompenso cardiaco. La nuova classificazione introdotta dalle ultime linee guide della Società Europea di Cardiologia (ESC) distingue lo **scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta** (frazione d'eiezione < 40%), in cui il ventricolo sinistro presenta una ridotta capacità di espellere il sangue, dallo **scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata** (frazione d'eiezione > 50%), caratterizzato da un compromesso riempimento ventricolare. C'è poi

una condizione intermedia, quando la frazione d'eiezione si colloca tra il 40 e il 49%. (4) Questa classificazione permette di calibrare al meglio le terapie farmacologiche, anche se attualmente esistono farmaci di comprovata efficacia solo per lo scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta. Questi farmaci agiscono sulle interazioni negative tra l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico, che caratterizza lo scompenso cardiaco, e la progressione della disfunzione ventricolare, riducendo la mortalità. La ricerca continua ad investire molte risorse per individuare nuove molecole e mettere a punto nuovi farmaci più efficaci. Parallelamente al progresso delle terapie farmacologiche, a partire dagli anni '60, la ricerca in ambito cardiologico si è rivolta anche allo sviluppo di dispositivi biomedici in grado di supportare o sostituire la funzione del cuore come pompa. Fu così messo a punto il primo dispositivo di assistenza ventricolare, cui è stata attribuita la denominazione di VAD. I VAD sono dispositivi elettromeccanici che, dopo essere stati impiantati chirurgicamente, permettono di alleggerire lo sforzo muscolare o di sostituire la funzione di pompa nei cuori scompensati. La durata dell'utilizzo di un VAD può variare molto, da alcuni giorni a un tempo indeterminato, a dipendenza di vari fattori. Dagli anni '60 ad oggi si sono succedute differenti tecnologie e i dispositivi sono stati continuamente migliorati e aggiornati, rendendoli sempre più funzionali, tecnologici, affidabili e duraturi. Oggi i VAD funzionano come pompe che generano un flusso ematico continuo che, prelevato dal ventricolo compromesso, viene pompato nell'aorta o nell'arteria polmonare. Possono dunque supportare sia il ventricolo sinistro che quello destro, anche se nella maggior parte dei casi si impiantano nel ventricolo sinistro. I VAD sono alimentati da batterie alle quali sono collegati attraverso un cavo che fuoriesce dal corpo (driveline) e che serve anche per effettuare il collegamento con il controller, un computer esterno che ha lo scopo di tenere monitorati i parametri. Il crescente numero di casi di insufficienza e scompenso cardiaco e la scarsa disponibilità di cuori per il trapianto, hanno causato

il ricorso sempre più diffuso a questo tipo di dispositivi, che in molti casi si sono rivelati decisivi per la sopravvivenza del paziente. D'altra parte, purtroppo, si riscontrano ancora complicanze associate ai VAD, sia di natura fisiologica che meccanica. Inoltre, un limite di questi dispositivi è costituito dalla complessità della loro gestione. La presenza della driveline complica molto la vita di chi li porta ed espone il paziente al rischio di infezione. Le batterie devono essere regolarmente ricaricate e la presenza di componenti esterne richiede una gestione attenta e continua che condiziona parzialmente i ritmi di vita.

L'obiettivo di questa tesi è quello di rispondere alla seguente domanda:

In che fase di sviluppo si trova la ricerca sui dispositivi di assistenza ventricolare wireless e quali sono le differenze fra i modelli attualmente disponibili e quelli in sperimentazione?

Abstract

Il testo ha lo scopo di fare il punto sullo stato dell'arte dei dispositivi di assistenza ventricolare e di prendere in esame gli sviluppi attuali e futuri, con un particolare focus sull'applicazione della tecnologia wireless.

Dopo una descrizione del cuore come pompa e dell'apparato circolatorio, nel secondo paragrafo del primo capitolo si prendono in esame brevemente le patologie cardiovascolari che possono essere trattate con l'impianto di VAD. Segue la descrizione della struttura generale dei dispositivi e la suddivisione dei modelli esistenti, secondo quattro diversi criteri di classificazione. Sono poi riportati alcuni dati statistici sulla qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti portatori di VAD. Il secondo capitolo esamina i possibili eventi avversi, la loro frequenza e il periodo di insorgenza. Viene poi presentata un'analisi comparativa di quattro modelli attualmente in uso, appartenenti alla seconda e alla terza generazione di VAD. Il quarto capitolo analizza gli sviluppi attuali

e futuri, secondo i tre principali obiettivi perseguiti dalla ricerca: la durevolezza, la biocompatibilità e la totale impiantabilità. Un particolare approfondimento riguarda la tecnologia wireless, che viene riconosciuta come la frontiera più promettente degli attuali studi. Si confrontano dettagliatamente la tecnologia di trasferimento di energia transcutaneo (TET) e la sua evoluzione in trasferimento di energia complanare (CET).

1. L'organo cardiaco

Il sistema cardiocircolatorio ha il compito di trasportare in tutti i distretti il necessario per il corretto funzionamento cellulare.

A livello funzionale, il sistema cardiovascolare umano è composto da cuore, vasi e sangue.

Il cuore costituisce la pompa che, applicando una pressione, attraverso la contrazione muscolare, permette al sangue di circolare nei vasi.

Il sangue, passando dai polmoni e dall'intestino, riceve ossigeno e nutrienti che poi distribuisce alle cellule. Contemporaneamente, trasporta tutti gli scarti cellulari che verranno successivamente eliminati, come illustrato nella figura 1.

Il cuore è un organo la cui funzione principale è quella di generare la forza per pompare il sangue nei vasi sanguigni.

Livello cellulare

A livello cellulare, il cuore è un organo formato da cellule muscolari cardiache o cardiociti che insieme formano il tessuto cardiaco o miocardio.

I cardiociti sono legati tra loro da giunzioni meccaniche chiamate dischi intercalari.

Questa particolare struttura cellulare, molto differente da quella muscolare scheletrica e muscolare liscia, permette alle cellule di comunicare tra loro a livello delle giunzioni.

Il miocardio è un tessuto eccitabile, caratteristica che permette la sua contrazione.

Una piccola parte delle cellule del miocardio (1%) risultano essere delle cellule specializzate nel creare spontaneamente potenziale d'azione.

(5) Queste cellule vengono anche chiamate cellule pacemaker e creano un sistema di conduzione.

Il cuore ha dunque la capacità di contrarsi in maniera spontanea, senza che sia necessario un segnale esterno. Risulta comunque collegato al sistema nervoso vegetativo che ne regola la frequenza di contrazione.

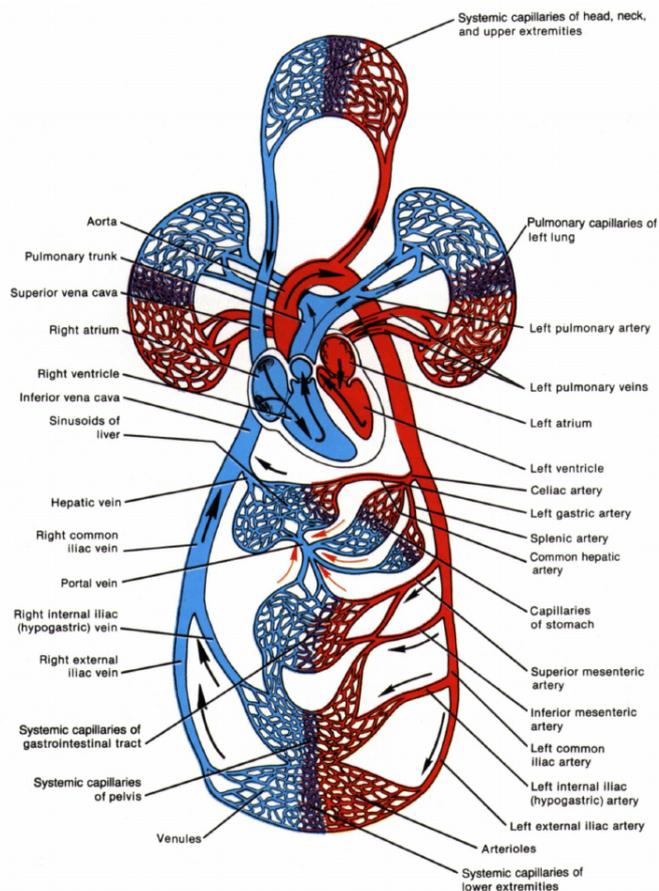


Figura 1: L'immagine illustra in modo schematico il sistema cardiocircolatorio, con alcuni degli organi che vengono irrorati dal sangue.

Anatomia

Il cuore anatomicamente è diviso sagittalmente in due parti, destra e sinistra, da un setto membranoso muscolare. Ognuna di queste due parti funziona come una pompa indipendente.

L'organo è inoltre separato sul piano trasversale da due valvole, creando così una separazione atrio-ventricolare.

Il cuore risulta quindi composto da quattro camere: due ventricoli (destro e sinistro) e due atrii (destro e sinistro).

Le valvole che separano gli atri dai ventricoli sono dette atrio-ventricolari e sono:

- Tricuspide, tra atrio destro e ventricolo destro
- Bicuspide o mitrale, tra atrio sinistro e ventricolo sinistro

Queste due valvole permettono l'accesso dalla camera superiore, l'atrio, a quella inferiore, il ventricolo.

Sono presenti, inoltre, altre due valvole che sono chiamate valvole semilunari e permettono il passaggio di sangue dagli atri alle arterie:

- Polmonare, tra ventricolo destro e arterie polmonari
- Aortica, tra ventricolo sinistro e aorta

Queste valvole, anche se strutturalmente differenti da quelle atrio-ventricolari, hanno la stessa funzione di impedire il flusso inverso del sangue rispetto al senso del circolo.

Il cuore viene irrorato da un sistema di vasi chiamati coronarie, che si sviluppano appoggiate esternamente al tessuto cardiaco. Tutte le componenti anatomiche citate sono identificabili nella figura 2.

Fisiologia funzionale

Funzionalmente la circolazione cardiaca è schematizzabile in due circuiti, la circolazione polmonare e la circolazione sistemica.

Il sangue povero di ossigeno arriva all'atrio destro attraverso la vena cava superiore e quella inferiore.

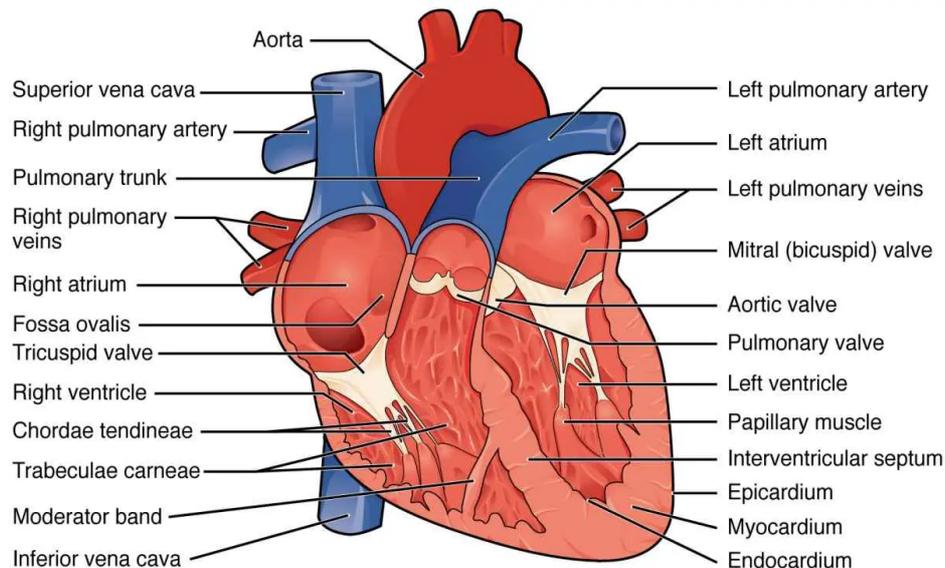


Figura 2: schema del cuore: camere cardiache, valvole e vasi collegati.

Durante la prima fase della contrazione cardiaca, il sangue passa dall'atrio al ventricolo attraversando la valvola tricuspide, dando inizio alla circolazione polmonare.

Finita questa prima fase, la valvola tricuspide si chiude e, con l'inizio della contrazione ventricolare, la pressione nel ventricolo aumenta e il sangue viene eiettato attraverso la valvola semilunare polmonare, arrivando così ai polmoni. Qui l'anidride carbonica di scarto viene scambiata con l'ossigeno. Il sangue ossigenato può quindi tornare all'atrio sinistro, chiudendosi così la circolazione polmonare.

A questo punto il sangue ossigenato, attraverso lo stesso processo di contrazione, passa dall'atrio sinistro, attraverso la valvola mitrale, nel ventricolo sinistro e nell'aorta (attraversando la valvola aortica), dando inizio alla circolazione sistemica.

Durante una contrazione muscolare, il cuore pompa contemporaneamente il sangue che si trova nei due atri, durante la prima parte di contrazione, e quello presente nei due ventricoli, nella seconda parte.

Dal punto di vista meccanico, il cuore funziona esattamente come una pompa che, con il suo lavoro, riesce a spingere circa 5-6 litri di sangue

al minuto (circa 0,7-1 decilitro per battito), ma in casi di attività fisica può arrivare fino a 25 litri al minuto. (6)

Data la natura impulsiva della pompa, la pressione presente nel sistema cardiovascolare risulterà non costante sia tra istanti di tempo (a dipendenza della fase di contrazione) sia tra i diversi punti fisici del sistema in cui viene misurata.

Nel sistema circolatorio, la pressione massima a livello dell'aorta, in pazienti sani, è pari a 120 mmHg. (6)

Patologie cardiovascolari

Le diverse patologie cardiache possono dipendere da malfunzionamenti che interessano:

- Il sistema elettrico del cuore
- le valvole cardiache
- le arterie coronarie

Le prime sono legate al sistema di conduzione elettrico del cuore. Questo tipo di problemi fa sì che il cuore non batta come dovrebbe, intaccando di conseguenza la corretta funzione di pompaggio. Esempi di problemi elettrici sono la tachicardia, la bradicardia e la fibrillazione atriale.

Le patologie legate alle valvole sono quelle in cui una o più valvole non funzionano correttamente. Ciò può essere dovuto a una malformazione congenita o alla loro usura anomala e precoce dovuta a cause esterne quali infezioni, febbri reumatiche o altri fattori.

Allo stato attuale, è possibile intervenire, per correggere il funzionamento di una valvola difettosa, con la riparazione valvolare oppure con la sostituzione. In quest'ultimo caso, è possibile sostituire la valvola difettosa con una meccanica o di natura biologica di origine animale.

Le arterie coronarie sono vasi appoggiati alla parete esterna del miocardio che hanno la funzione di portare i nutrienti alla pompa cardiaca. Patologie legate ad esse sono: coronaropatie o infarti. Le coronaropatie consistono nel restringimento di una delle arterie coronarie, che possono diminuire o fermare l'afflusso di sangue al cuore. Questo, nel tempo, porta all'affaticamento e alla morte dei cardiomiociti. L'infarto è causato dallo stesso meccanismo delle coronaropatie, quindi dall'occlusione di una delle arterie coronarie, ma in maniera improvvisa, con conseguente necrosi cellulare. Se il paziente sopravvive alla fase acuta, il sistema rimuove i tessuti morti e li sostituisce con tessuto cicatriziale. Questo meccanismo, in funzione della zona in cui si verifica e delle dimensioni dell'area di tessuto interessato, può compromettere la funzionalità del cuore in maniera più o meno grave.

Nei casi in cui la patologia cardiovascolare comporti una riduzione della capacità di perfusione non trattabile farmacologicamente, si può valutare la possibilità di impiantare un dispositivo di assistenza ventricolare. L'obiettivo è quello di compensare, momentaneamente o in maniera definitiva, l'incapacità del cuore di pompare la quantità di sangue necessaria per il fabbisogno dell'organismo. Questa condizione viene detta insufficienza cardiaca e può sopraggiungere per diverse cause quali: coronaropatie, infarto, elevata pressione arteriosa o patologie valvolari.

Le diverse situazioni in cui si può ricorrere a questo tipo di dispositivo possono essere sintetizzate in tre categorie:

- durante o dopo un intervento chirurgico, per diminuire lo stress del cuore
- mentre si aspetta un trapianto di cuore
- se il paziente non è idoneo a un trapianto di cuore

2. I Ventricular Assist Device - VAD

Introduzione storica

Intorno al 1953, a seguito del successo del primo bypass cardiopolmonare realizzato dal chirurgo statunitense John Gibbon, si genera un grande interesse per lo sviluppo di nuovi dispositivi per curare o gestire gli scompensi cardiaci.

I primi progetti di ricerca negli anni '50 erano volti a sviluppare un cuore artificiale, basati sull'idea di totale sostituzione dell'organo con una protesi meccanica. Nel 1957 il dottor Willem Kolff, uno dei padri dell'ingegneria biomedica, iniziò a lavorare sul primo cuore artificiale (TAH), che fu trapiantato per la prima volta nel 1982 su un paziente che sopravvisse per 112 giorni. (7) Seguirono altri tentativi e successivamente il cuore artificiale fu impiantato soprattutto su soggetti in attesa di trapianto.

Infatti, con il primo trapianto cardiaco, avvenuto in Sud Africa nel 1967 ad opera del chirurgo Christiaan Barnard, l'obiettivo di questi dispositivi mutò. Non si mirava più a una sostituzione totale dell'organo cardiaco con un dispositivo meccanico ma al loro utilizzo temporaneo che permettesse al paziente di sopravvivere fino al trapianto di cuore.

Il primo impianto di VAD è avvenuto nel 1963 su un paziente in coma, dopo essersi sottoposto a una sostituzione valvolare. Il paziente in questione però rimase in coma e morì poco dopo.

Nel 1966 in Texas viene impiantato per la prima volta con successo un VAD, dal dottor Michael DeBakey. Il dispositivo, sviluppato dal chirurgo argentino Domingo Liotta, era costituito da una pompa pneumatica para corporea a diaframma, collegata all'atrio sinistro e all'arteria ascellare.

Struttura generale e componenti dei VAD

Un dispositivo di assistenza ventricolare è composto da una pompa, un'unità di controllo e una batteria.

La pompa viene impiantata chirurgicamente, creando uno spazio apposito nella parte superiore dell'addome. Viene poi collegata, tramite una cannula, al cuore, dove arriverà il sangue che in seguito sarà pompato. Un'altra cannula, all'uscita della pompa, viene poi collegata all'aorta o a una delle grandi arterie.

La batteria e l'unità di controllo sono collegate alla pompa attraverso un cavo, driveline, che fuoriesce dal corpo del paziente attraverso l'addome. L'unità di controllo permetterà di monitorare anche la quantità di sangue pompata, in base alle condizioni del portatore.

Il paziente dovrà quindi trasportare con sé, per tutta la durata della terapia, la batteria e l'unità di controllo (Figura 3).

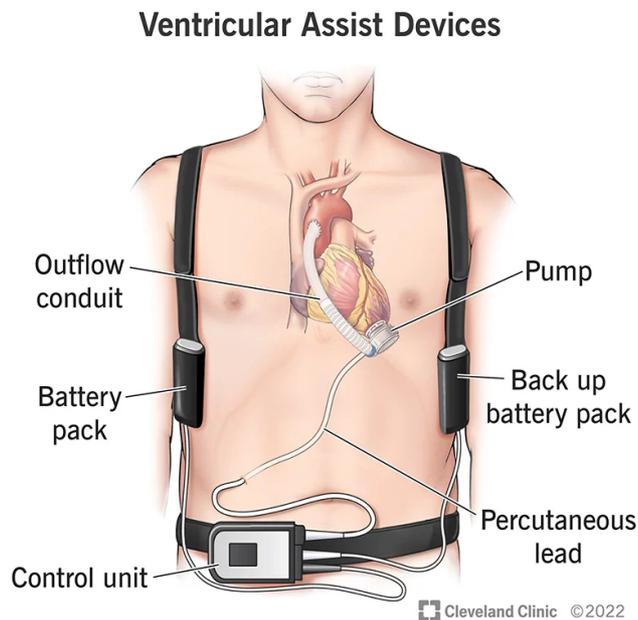


Figura 3: illustrazione di un LVAD impiantato in un paziente, con driveline, batterie e sistema di controllo.

In alcuni casi, quando l'impianto è a breve termine, anche la pompa può essere esterna al corpo.

L'operazione, a cuore aperto, richiede un'anestesia generale e dura normalmente dalle 4 alle 6 ore.

Bisogna inoltre ricordare che l'utilizzo di un dispositivo di assistenza ventricolare deve essere accompagnato dall'assunzione di una specifica terapia farmacologica. I portatori, visto il rischio di complicanze tromboemboliche, devono assumere terapie anticoagulanti e, in particolari casi, anche farmaci antiplastrinici. (8) Per diminuire i rischi legati a queste complicanze, si sta lavorando anche a livello dei dispositivi, per ridurre le zone protrombotiche presenti in essi.

Tipologie di VAD

I dispositivi di assistenza ventricolare possono essere suddivisi in categorie secondo diversi criteri:

- Parte del cuore supportata
- Destinazione terapeutica
- Tipologia di flusso e di pompa utilizzata
- Tecnologia

Parte del cuore supportata

Il criterio più rilevante è la parte del cuore che deve essere supportata, in relazione alla patologia cardiaca del paziente. In questo senso, si distinguono tre classi di dispositivi:

- R-VAD
- L-VAD
- Bi-VAD

Gli RVAD sono dispositivi che vengono impiantati nella parte destra del cuore. Il VAD viene collegato all'atrio destro o al ventricolo destro per pompare il sangue nell'arteria polmonare.

Un RVAD viene solitamente impiegato per una breve durata, per esempio dopo aver sottoposto il paziente ad altri interventi al cuore che possono avere stancato l'organo. Viene utilizzato quindi per stabilizzare le condizioni di un paziente oppure, in caso di emergenza, per avere più tempo per poter valutare la situazione.

Gli LVAD sono invece la tipologia di dispositivi più utilizzati. Sono collegati al ventricolo sinistro e pompano il sangue nell'aorta o in una delle grandi arterie.

Vengono utilizzati quando un cuore non è più in grado di garantire alla circolazione sistemica un flusso adeguato di sangue, quindi una gittata cardiaca sufficiente.

Questo tipo di impianto può essere utilizzato per un periodo anche molto lungo (la letteratura riporta una durata massima sperimentata fino a 13 anni).

I BiVAD sono invece una tipologia di dispositivo che combina le due categorie precedenti. Un BiVAD viene utilizzato quando sia la parte destra sia quella sinistra del cuore sono in uno stato di grave insufficienza cardiaca.

In questo caso vengono impiantati nel paziente sia un LVAD che un R-VAD.

Il grafico di figura 4 mostra una statistica di INTERMACS che evidenzia l'utilizzo di L, R, BiVAD, cuore artificiale (TAH) e ECMO dal 2005 al 2014.

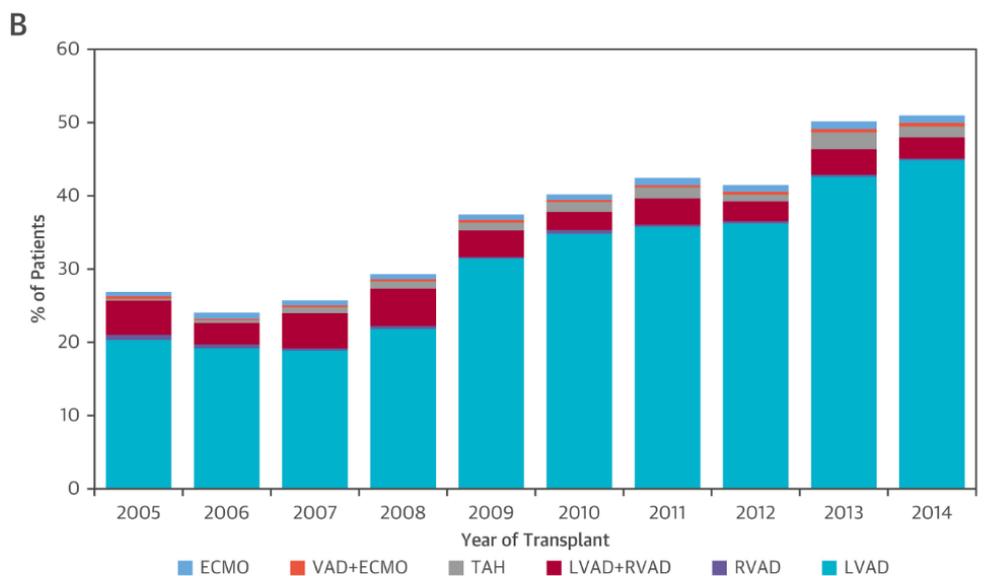


Figura 4: % di utilizzo dei vari dispositivi per il supporto circolatorio

Come rappresentato, il dispositivo più utilizzato è largamente l'LVAD, seguito dal BiVAD.

Destinazione terapeutica

I VAD possono anche essere classificati in funzione del loro tipo di impiego. Seguendo questo secondo criterio, esistono due categorie:

- Bridge-to-Transplant (BTT)
- Destination Therapy (DT)

Sono denominati BTT i VAD che vengono impiantati per un utilizzo provvisorio, allo scopo di mantenere in vita un paziente che è in attesa di un trapianto. In condizioni ottimali, il paziente sarà in grado di tornare a casa in attesa dell'organo adatto per il trapianto.

Alcuni autori utilizzano anche la definizione di BTD (Bridge-to-Decision), quando il dispositivo consente di concedere il tempo sufficiente per ponderare la decisione terapeutica e BTR (Bridge-to-Recovery), quando un periodo di assistenza cardiocircolatoria meccanica può restituire al cuore la sua funzionalità fino alla completa guarigione.

La denominazione DT invece viene usata per i dispositivi VAD impiantati in pazienti che non verranno sottoposti a trapianto. In questo caso il VAD sarà il dispositivo definitivo che permetterà loro di vivere per il resto della loro vita.

Tipologia di flusso e di pompa utilizzata

Una terza classificazione viene fatta in base al tipo di flusso ematico indotto e di pompa utilizzata.

Esistono infatti due categorie di pompe, a flusso:

- pulsatile
- continuo

Le pompe pulsatili (P-VAD) sono state le prime a essere utilizzate, sia in forma impiantabile sia extracorporea. All'inizio dello sviluppo dei dispositivi di assistenza al sistema cardiocircolatorio, si pensava che fosse necessario un flusso pulsatile. Per questo motivo, inizialmente

sono state sviluppate molte pompe volumetriche pulsatili. Nell'attuale stato di sviluppo, queste pompe sono definite di prima generazione.

Il tipo di P-VAD impiantabile funziona attraverso una membrana mobile che può essere spostata attraverso l'uso di aria compressa o di una piastra di pressione mossa elettronicamente, che va a comprimere la membrana. Il flusso sanguigno viene controllato da valvole che permettono il passaggio del fluido solo in un senso.

Queste pompe però risultavano di grandi dimensioni e sono state sostituite completamente da pompe a flusso continuo di dimensioni inferiori.

Sono invece tuttora utilizzate pompe pulsatili extracorporee, in applicazioni ospedaliere in cui sono necessarie pressioni particolarmente elevate o nel caso di neonati o bambini che necessitano un supporto momentaneo al circolo.

Le pompe a flusso continuo, (continuous-flow CF-VAD), hanno oggi rimpiazzato le pompe impiantabili pulsatili. In questo tipo di dispositivi, la spinta fornita dalla pompa è costante nel tempo. Di conseguenza anche la pressione sanguigna nell'aorta rimane costante, invece di essere ciclica, come in situazione fisiologica. In presenza di questo tipo di VAD, il battito cardiaco può essere difficilmente individuabile, dal momento che il sangue non viene più spinto in maniera pulsatile e "il polso" non è più distinguibile.

Questi dispositivi si basano sull'azione di pompe a flusso continuo come rotori assiali o centrifughi. Sono sistemi più compatti, di semplice funzionamento e silenziosi.

Il flusso continuo aumenta il flusso di sangue e la pressione del sangue nell'aorta. La spinta è data da un momento angolare applicato attraverso l'uso di un rotore, che viene convertito in flusso lineare. La velocità di rotazione è legata alla quantità di sangue che viene spinta, e al tipo di pompa utilizzato.

Esistono differenti tipologie di rotori:

- a flusso centrifugo (CFP)
- a flusso assiale (AFP)
- a flusso misto (MFP)

Nella CFP l'uscita è posta tangenzialmente al rotore che, girando, crea una forza centrifuga che spinge il sangue verso l'esterno e verso l'uscita (Figura 5).

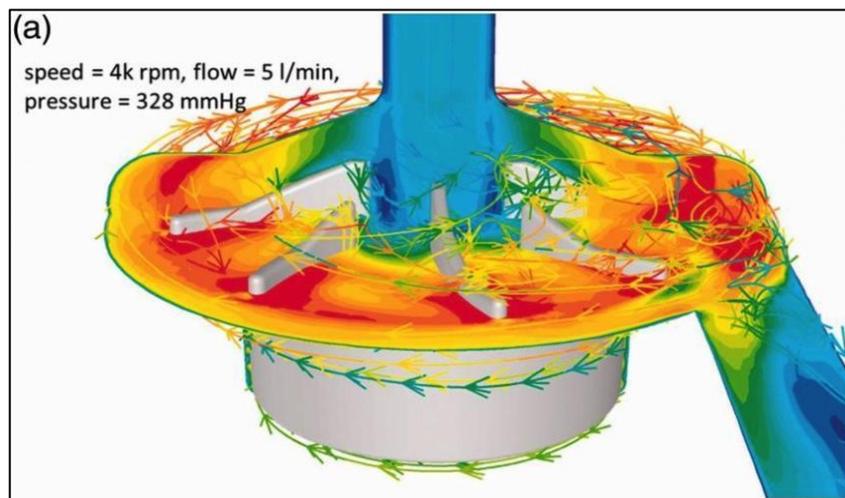


Figura 5: Pompa a flusso centrifugo, con le linee di flusso

Invece nei dispositivi AFP, l'uscita è collocata al termine del rotore in maniera lineare; in questo caso, il rotore accelera il flusso del sangue, che continua linearmente (Figura 6).

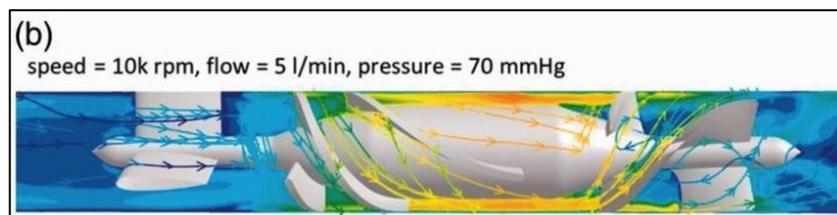


Figura 6: Pompa a flusso assiale, con le linee di flusso

La MFP combina i due principi visti prima, il rotore è convesso e accelera sia longitudinalmente che linearmente il flusso (Figura 7).

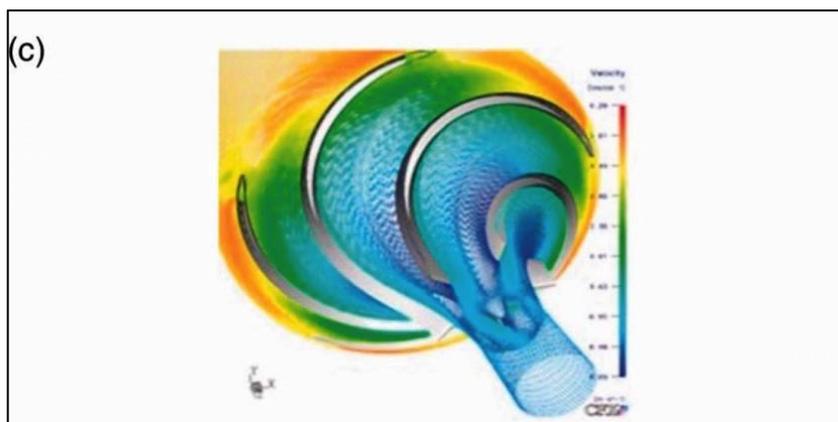


Figura 7: Pompa a flusso misto, con le linee di flusso

Lo svantaggio più rilevante dei CF-VAD è che, in caso di guasto, non sono presenti valvole nel dispositivo che evitino il flusso retrogrado del sangue. Questo fa sì che, se anche il cuore continua a battere, non pomperà solo sangue nell'aorta ma anche nel dispositivo. Questo meccanismo porta a un aumento della pressione nel ventricolo e la diminuzione di quella sistemica.

I P-VAD invece, durante un guasto, si comportano come corto circuiti, permettendo al sangue di circolare.

Questo aspetto risulta molto pericoloso nel caso di malfunzionamento dei CF-VAD impiantabili. (9)

I vantaggi dei CF-VAD risultano essere le dimensioni minori (25cc contro 150cc), un rischio emodinamico inferiore, minore insorgenza d'infezioni, maggiore silenziosità, costo più contenuto a lungo termine e minor consumo energetico. (9)

Tecnologia

Dal punto di vista della tecnologia utilizzata, possono essere identificate tre successive generazioni di VAD:

- Prima generazione: si tratta dei primi dispositivi sviluppati, che utilizzano pompe volumetriche a flusso pulsatile. Erano caratterizzati da superfici di contatto con tessuti e sangue maggiori e più parti in movimento.
- Seconda generazione: con l'introduzione delle nuove pompe AFP, si sviluppano dispositivi di dimensioni ridotte. Con questi

dispositivi diventa possibile l'impianto completo nel pericardio, che permette di eliminare la necessità della borsa addominale in cui veniva precedentemente inserito il VAD.

- Terza generazione: si tratta della tecnologia più recente, che utilizza rotori a levitazione magnetica/idrodinamica (MAGLEV).

Nella seconda generazione, è stata introdotta la soluzione di generare la forza motrice del sangue attraverso la rotazione del rotore, che risulta l'unica parte mobile del sistema. In questo modo, è stata eliminata la necessità di utilizzare valvole meccaniche. Questi modelli permettono la riduzione dei siti protrombotici, anche grazie alla scelta progettuale di rivestimenti in titanio testurizzato. L'impianto chirurgico è molto simile a quello per i VAD di prima generazione.

Insieme ai vantaggi sopra citati, questa tecnologia ha subito presentato il problema dell'usura delle parti a contatto con il sangue, in particolare dei cuscinetti utilizzati. Si è quindi reso necessario uno studio dei materiali più idonei per la costruzione di cuscinetti a bassa usura e la soluzione introdotta è stata quella di utilizzare materiali ceramici che hanno dato ottimi risultati.

La terza generazione ha risolto definitivamente il problema dell'usura meccanica con l'introduzione della tecnologia a levitazione magnetica/idrodinamica. Con questo sistema, viene eliminato il contatto tra le parti e di conseguenza la loro usura.

Le prime soluzioni studiate proponevano un sistema in cui il sangue stesso svolgeva la funzione di cuscinetto idrodinamico. Infatti, veniva sfruttata la pressione idrodinamica del sangue per separare la parte rotante dalla struttura portante. Il limite di questa soluzione era costituito dal fatto che le superfici tornano ad essere in contatto quando sono ferme. Inoltre, questo sistema genera una forza di taglio che aumenta il rischio di emolisi.

L'ultima evoluzione di questa soluzione è costituita dalla combinazione della levitazione magnetica (Figura 8) con un sistema idrodinamico o elettromagnetico.

Le pompe MAGLEV sono di tipo centrifugo, quindi il rotore assume una forma cilindrica con una cavità centrale dove è sistemato il supporto. Nel rotore e nel supporto centrale sono collocati dei magneti che si respingono a vicenda.

Attualmente vengono utilizzati VAD di seconda e di terza generazione.

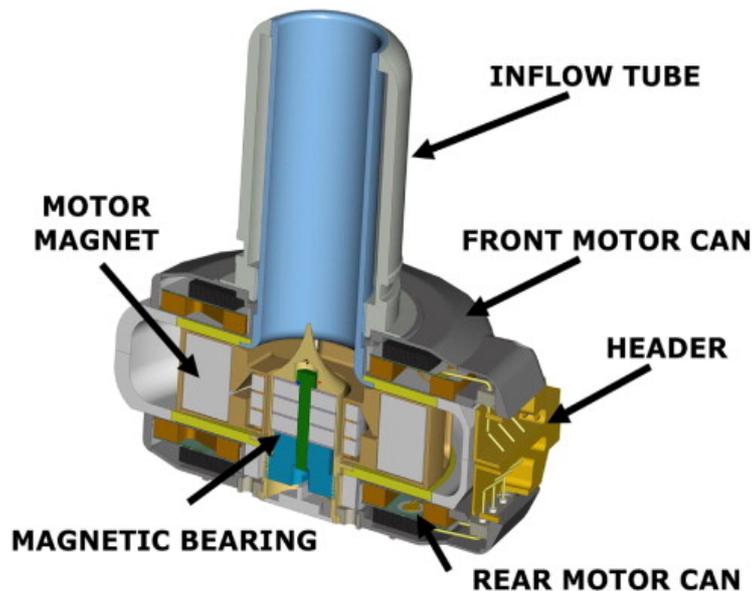


Figura 8: L'immagine illustra un esempio di pompa a levitazione magnetica appartenente a un HeartWare HVAD

Qualità e prospettive di vita

Per analizzare le prospettive di sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti portatori di VAD, dati molto interessanti sono stati pubblicati nell'ottavo rapporto annuale di INTERMACS, il registro nordamericano per gli esiti clinici dei pazienti che ricevono un dispositivo meccanico di supporto circolatorio approvato dalla FDA per il trattamento dell'insufficienza cardiaca avanzata (The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support).

La survey include tutti i pazienti americani che hanno subito l'impianto di un C-VAD nel periodo dal 2008 al 2016.

Il tasso di sopravvivenza indicato dalla ricerca, dopo l'impianto di un C-VAD, è dell'81% dopo il primo anno e scende al 70% dopo 24 mesi,

considerato un dato equiparabile a quello relativo ai casi di trapianto cardiaco, come visibile nella figura 9.

Sono stati anche intervistati tutti i pazienti sulla loro percezione dei cambiamenti nella qualità di vita dopo l'impianto. I dati sembrano supportare l'ipotesi di un riconosciuto miglioramento della qualità della vita dopo tre mesi dall'operazione. Tale percezione è mantenuta almeno fino al ventiquattresimo mese dopo l'intervento chirurgico.

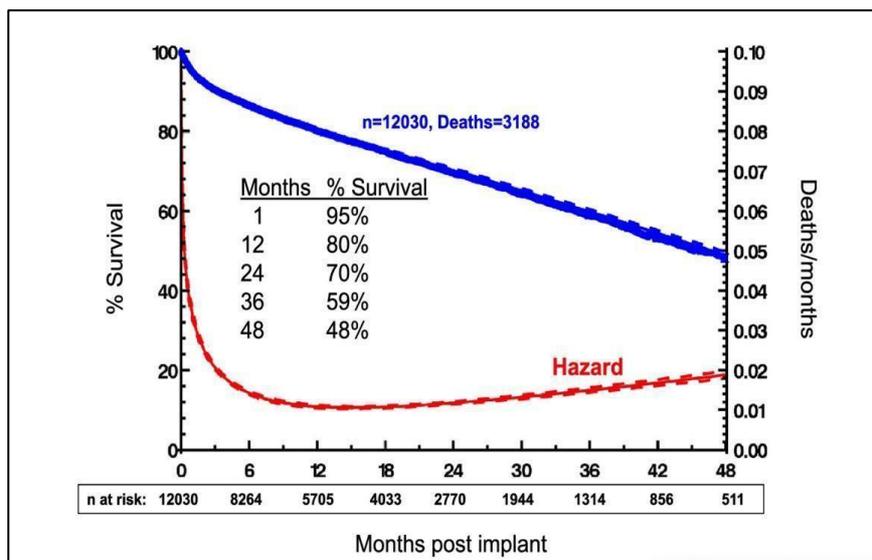


Figura 9: Curva di sopravvivenza e rischio associato a impianti a flusso continuo, inclusi LVAD e BiVAD.

Circa l'80% dei pazienti intervistati, dichiarano di essere soddisfatti del loro VAD entro i primi due anni dall'impianto, come si può notare dall'andamento della curva nel grafico di figura 10. Questo è dovuto a una netta diminuzione dell'insorgere di problemi rilevanti nella cura di sé e alla facilità di svolgere le attività quotidiane. Dai dati delle tabelle sottostanti (figura 11 e 12) si può vedere che i problemi severi riscontrati dai pazienti diminuiscono col passare del tempo, invece, quelli lievi rimangono costanti per la durata della terapia.

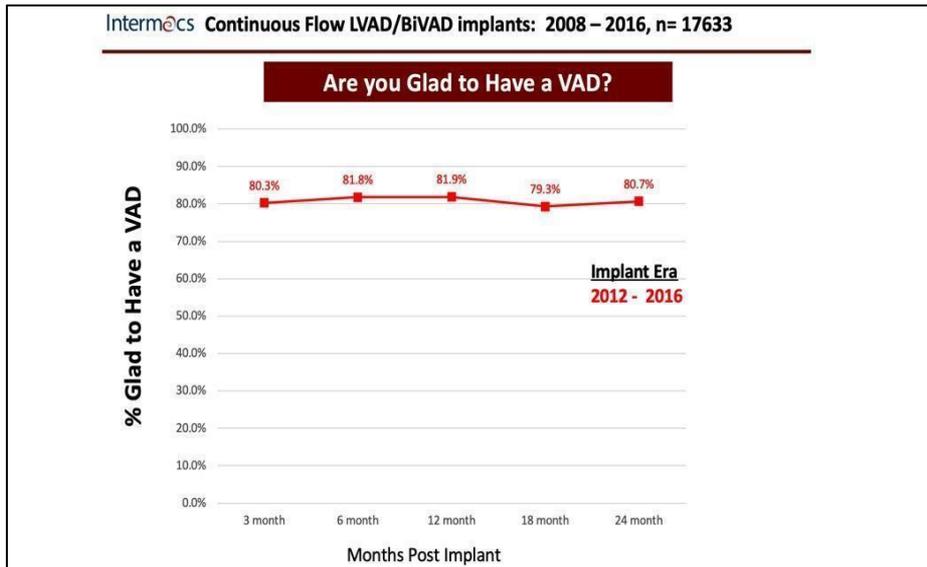


Figura 10: percentuali di soddisfazione dei portatori di VAD. I dati sono stabili attorno al 80%.

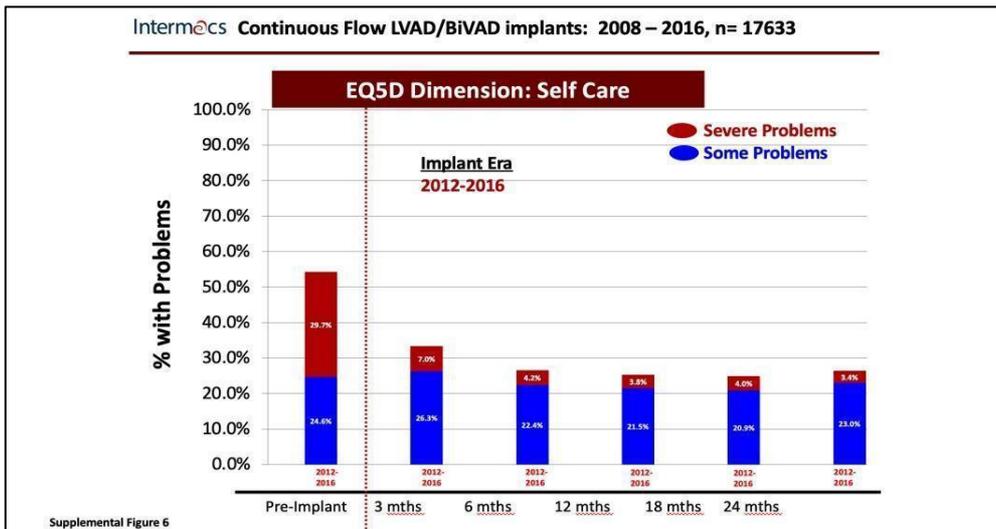


Figura 11: percentuali dei problemi legati alla cura di sé, distinti tra lievi e severi, a 3 e a 24 mesi dall'impianto. Si nota un periodo di adattamento iniziale, che causa problemi severi; in seguito, i problemi gravi si riducono mentre le problematiche lievi rimangono costanti nel tempo.

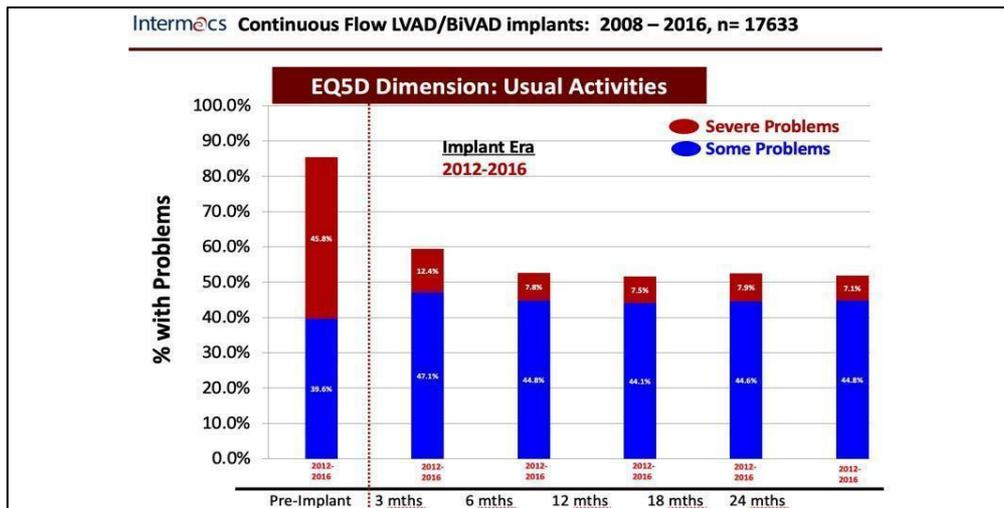


Figura 12: percentuali delle problematiche legate alle attività giornaliere, distinte in lievi e severe, riscontrate dai portatori. Anche in questo caso, le problematiche severe diminuiscono col tempo e quelle lievi rimangono costanti.

Problematiche legate ai VAD

In questa analisi delle problematiche legate ai dispositivi di assistenza ventricolare, verranno prese in esame in modo specifico quelle più strettamente connesse ai modelli impiantabili attualmente in uso, cioè quelli a flusso continuo.

Innanzitutto, è necessario tenere presente che negli ultimi anni l'utilizzo di questi dispositivi sta cambiando: da prevalente uso come BTT, si sta andando verso un sempre più frequente utilizzo come DT, come è visibile nel grafico di figura 13.

Ciò ha comportato un considerevole aumento di portatori e contemporaneamente l'allungamento del tempo di utilizzo del dispositivo. Di conseguenza è aumentato il numero degli eventi avversi osservati.

Ad oggi, si stima che, dopo 4 anni dall'impianto, il 50% dei pazienti che hanno un VAD impiantato sono ancora vivi. Di questi, il 29% risulta essere ancora in terapia VAD, mentre il 33% ha subito un trapianto di cuore. (10)

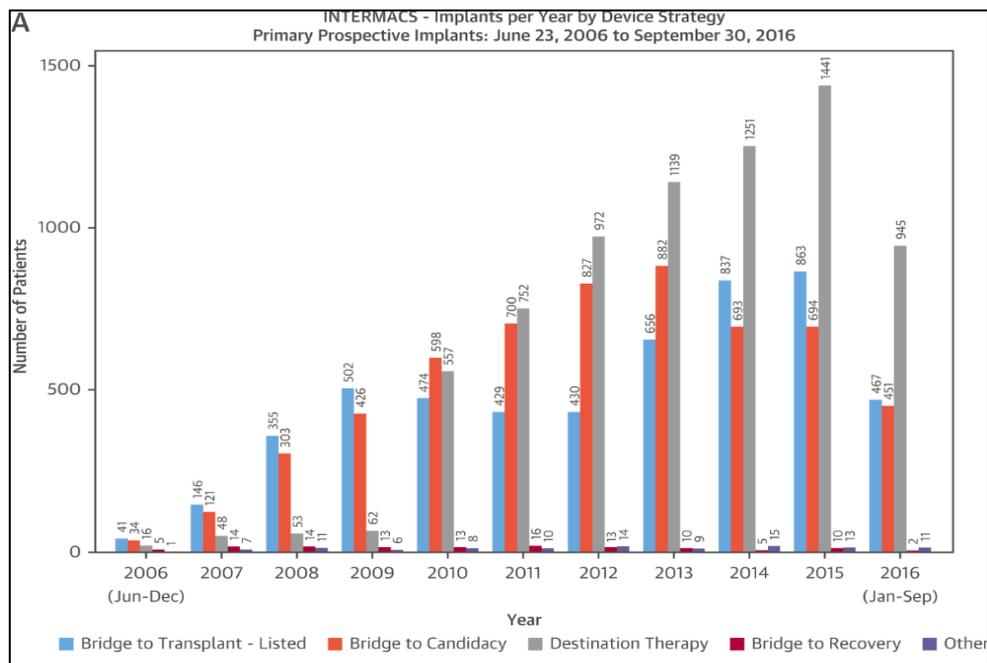


Figura 13: Variazione dal 2006 al 2016 del tipo di terapia legata ai VAD

L'utilizzo di un dispositivo di assistenza ventricolare può portare a diverse complicazioni ed eventi avversi che possono essere di natura fisiologica, meccanica o psicologica.

Problematiche fisiologiche

Dal punto di vista fisiologico, si stima che il 50% dei portatori di VAD, durante l'utilizzo, abbiano sperimentato qualche tipo di complicanza. (10) Durante il corso della terapia, il momento più probabile di insorgenza dell'evento avverso dipende dalla tipologia dell'evento stesso.

Gli eventi avversi fisiologici più frequenti sono complicazioni ematologiche, infezioni e aritmie (Figura 14).

Durante i primi tre mesi dall'impianto, il sanguinamento è la problematica più comune. In questa categoria di eventi, si includono sia il sanguinamento chirurgico che quello gastrointestinale. Il primo è conseguenza diretta dell'intervento chirurgico e si manifesta nel periodo post-operatorio. Si tratta di un'occorrenza molto frequente dopo

ogni tipo di operazione chirurgica (20-30% dei casi), ma la prevalenza sembra aumentare se si tratta di interventi per impiantare un VAD. (11) Il sanguinamento gastrointestinale si verifica soprattutto dopo l'impianto di un CF-VAD rispetto al caso del P-VAD. Questa complicanza può insorgere tra il decimo e il centocinquantesimo giorno dopo l'operazione, indipendentemente dal modello di VAD impiantato. Ciò comporta spesso una re-ospedalizzazione e l'allungamento del periodo di ripresa. L'utilizzo di un VAD può anche provocare la sindrome di Von-Willebrand acquisita, una carenza del fattore Willebrand che interviene nel processo di coagulazione. Questo porta all'impossibilità di coagulare in caso di sanguinamento. La sindrome acquisita si differenzia da quella ereditaria perché è dovuta allo sforzo di taglio della pompa sul sangue che rompe la proteina. La problematica scompare quando si smette la terapia.

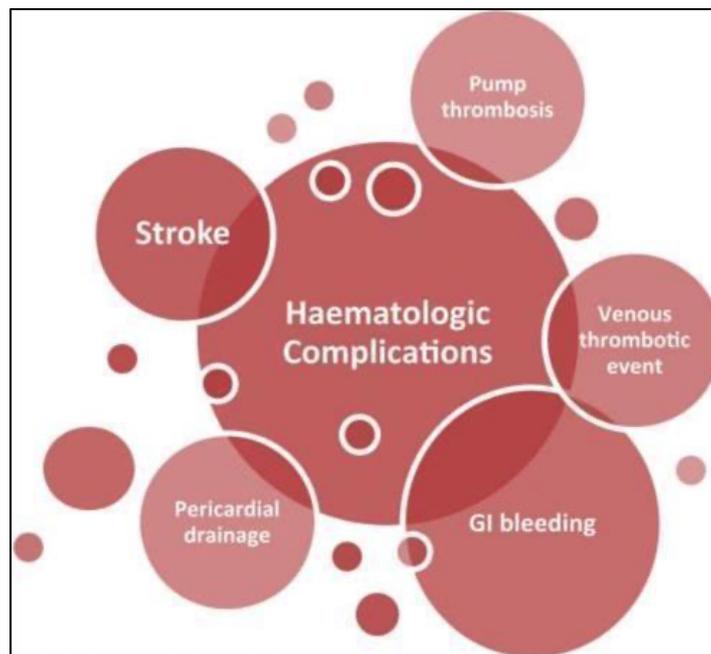


Figura 14: L'immagine illustra tutte le possibili complicanze ematiche in caso di impianto di VAD

Dopo il sanguinamento, le infezioni sono la problematica più frequente e diventano il problema primario dopo tre mesi dall'impianto. Molti casi di infezione dipendono dalla presenza della driveline, che crea un perfetto ambiente per lo sviluppo di batteri. Per ridurre il più possibile la

possibilità di infezioni, sono stati sviluppati diversi sistemi d'impianto e messe a punto procedure specifiche per la pulizia giornaliera. Nonostante ciò, il rischio continua ad essere alto, indipendentemente dalla precisione con cui il paziente segue le istruzioni del medico.

Il rischio di ictus persiste in maniera considerevole per tutta la durata del primo anno dopo l'impianto.

A distanza di un anno, il 25% dei portatori di VAD ha avuto un'emorragia gastrointestinale di qualche tipo, il 12% un ictus e tra il 40 e il 50% un'infezione grave.

Si stima che fino al 59% dei pazienti vengano re-ospedalizzati per una di queste complicanze nei primi tre mesi. (10)(11)

Un altro rischio che permane durante la terapia con VAD è la possibile formazione di un trombo. La formazione di un trombo può portare alla trombosi della pompa che, nel 10% dei casi negli adulti e nel 100% di quelli pediatrici, necessita una sostituzione della pompa stessa. (9) Col passaggio ai VAD a flusso continuo, l'incidenza della formazione di trombi si è ridotta del 2-23%, ma rimane al 18% nei pazienti pediatrici con dispositivi pulsatili extracorporei. (9)

È inoltre da tenere presente che l'impianto di un LVAD per sua natura aumenta la portata di sangue sistemica. Questo, che è necessario per tenere il paziente in vita, porta però la parte destra del cuore a dover lavorare istantaneamente con volumi di sangue maggiori rispetto a quelli precedenti. Questo aumento del lavoro della parte destra, che non è aiutata da alcun dispositivo meccanico, può portare come conseguenza ad aritmie o a scompenso del lato destro del cuore.

Complicazioni meccaniche

Tutti i componenti meccanici sono potenzialmente soggetti a malfunzionamenti. Nei VAD, la pompa, le cannule, il sistema di controllo, la driveline e la batteria potrebbero essere interessati da parziale o completa rottura.

Nella pratica, però, le problematiche legate al malfunzionamento o rottura del dispositivo, e non all'insieme dispositivo-sistema biologico, sono molto diminuite negli ultimi anni e costituiscono una percentuale non particolarmente significativa delle complicazioni dopo l'impianto.

Il guasto più ricorrente risulta il danneggiamento della driveline, altri possono essere il blocco della pompa per via di un trombo o il distacco della cannula.

Come dato dimostrativo il modello Heartmate II che dettaglieremo nel prossimo capitolo ha avuto solo 0,06 guasti all'anno per paziente. (9)

Problematiche psicologiche

A differenza del trapianto di cuore, dove sono presenti numerosi studi, le variabili psicologiche nel pre e post impianto di VAD non sono state molto approfondite.

Quello che è emerso dagli studi condotti e riportato anche nelle controindicazioni e avvertenze dei singoli dispositivi, è la possibilità di sviluppare degli episodi psichiatrici. I principali disturbi rilevati sono depressione, disturbi d'ansia e disturbi dell'adattamento.

Gli studi raccomandano una valutazione costante a partire dal periodo preoperatorio fino alla degenza a lungo termine del portatore. (12)

3. Analisi comparativa di alcuni modelli di VAD

A livello mondiale, un'analisi fatta da Fortune Business Insight riferisce che il mercato dei dispositivi di assistenza ventricolare ammontava a 1.5 miliardi di dollari nel 2022 e prevede un aumento a 2.53 miliardi entro il 2030. (13)

Ad oggi, i più grandi competitor sul mercato sono le aziende farmaceutiche americane Abbott e ABIOMED.

Altri importanti produttori sono le americane Jarvik Heart. Inc e HartWare International di Medtronic, e la tedesca Berlin Heart.

L'azienda farmaceutica Abbott, tramite la sua società Thoratec, specializzata in dispositivi biomedici meccanici per il supporto al circolo sanguigno per il trattamento di insufficienza cardiaca, commercializza due tipologie di VAD: HeartMate II e HeartMate 3.

ABIOMED, società di proprietà di Johnson & Johnson, commercializza pompe costruite con la tecnologia Impella, che ha permesso di produrre le più piccole pompe al mondo. Questa tecnologia si basa su un catetere percutaneo, il che facilita molto l'impianto permettendo di arrivare al cuore tramite cateterismo. Questo tipo di dispositivo, però, è solamente temporaneo, di tipo BTR e permette al cuore di riprendersi dopo aver subito uno shock cardiogeno o supportare il cuore durante un intervento.

Jarvik Heart si è concentrata sullo sviluppo di VAD di dimensioni molto ridotte, usando la tecnologia di seconda generazione. Il suo prodotto di punta è il Jarvik 2000. È stata sviluppata anche la pompa pediatrica Jarvik 2015 che ha la grandezza di una batteria AA; lo studio clinico è iniziato nel 2018.

La Jarvik 2000 è stata anche utilizzata, dopo essere stata modificata, per il primo impianto sull'uomo di un VAD a ricarica wireless nel 2019.

La società Tedesca Berlin Heart ha storicamente prodotto due tipologie di VAD, Excor e Incor. Le due famiglie di dispositivi contengono

rispettivamente dispositivi extracorporei e impiantabili. Attualmente, la società si è concentrata solo sugli Excor, VAD extracorporei a flusso pulsatile, sviluppando anche dispositivi adatti per bambini e neonati.

La HeartWare, International, proprietà di Medtronic, ha creato il dispositivo di terza generazione HeartWare HVAD, dichiarandolo il dispositivo centrifugo più piccolo al mondo.

Per questa analisi comparativa, sono stati scelti modelli di dispositivi di assistenza ventricolare tuttora in uso. La selezione è stata condotta cercando di diversificare tra produttori e sistemi differenti.

I modelli Heartmate II e Jarvik 2000 sono di seconda generazione, mentre HeartMate 3 e HeartWare HVAD sono di terza.

Heartmate II - Thoratec

Si tratta di un LVAD molto utilizzato e studiato, il costruttore riferisce di 27.000 impianti e oltre 900 pubblicazioni cliniche o scientifiche. È concepito per fornire un supporto circolatorio da breve a lungo termine, per pazienti con insufficienza cardiaca da media ad avanzata.

L'HeartMate II (Figura 15) presenta una percentuale di sopravvivenza del 76,7% nei primi due anni. Inoltre, consente al 77% dei portatori di passare dalle classi I e II alle classi III e IV della classificazione NYHA che divide i pazienti in base alle attività che sono in grado di svolgere. Ciò in un periodo postoperatorio da sei a ventiquattro mesi. (14) Il materiale principale con cui è costruito è la lega di titanio Ti6Al4V, che garantisce resistenza e biocompatibilità, mentre le cannule di afflusso e deflusso sono in poliestere. (15)



Figura 15: HeartMate II

HeartMate 3 - Thoratec

È un dispositivo di terza generazione che utilizza la tecnologia Full MagLev, che consente una migliore emocompatibilità, diminuendo l'insorgere di complicanze e gli eventi avversi (Figura 16). Con una percentuale di sopravvivenza del 58,4% su cinque anni, (16) il dispositivo presenta quattro caratteristiche uniche: un rotore a sola levitazione magnetica, grandi percorsi per il flusso sanguigno, una pulsatilità intrinseca e un sistema operativo all'interno del dispositivo.

Il suo nuovo sistema di levitazione magnetica non necessita più di un'integrazione idrodinamica o meccanica, risulta quindi completamente levitato magneticamente e autocentrato. Questo ha portato a una diminuzione ulteriore dello sforzo di taglio e delle forze di compressione presenti nei cuscinetti idrodinamici.

L'innovativo design del rotore e dell'ingresso ha permesso di creare un percorso per il sangue maggiore rispetto ai dispositivi concorrenti, il che permette di ridurre lo sforzo di taglio, la stasi del fluido e il rischio di attivazione dei componenti trombogenici del sangue. La pulsatilità intrinseca del dispositivo si attiva automaticamente, una volta che questo supera i 4000 rpm. Il sistema di controllo esegue dei cicli: inizialmente diminuisce la velocità del rotore, di 2000 rpm, per 0,15 secondi; finito questo periodo, aumenta nuovamente la velocità di 4000 rpm rispetto al valore impostato per 0,20 secondi e infine ritorna alla velocità iniziale. Vengono eseguiti 30 cicli al minuto. Questo

meccanismo permette di pulire la pompa, diminuendo ulteriormente la stasi. Viene comunque specificato che questo sistema pulsatile non ha nessun effetto sul flusso netto totale. Inoltre, la presenza, all'interno del dispositivo, di un sistema operativo permette una più accurata misurazione del flusso tramite l'isolamento della potenza del rotore dalla potenza totale del dispositivo. (17)



Figura 16: HeartMate 3

La pompa è composta principalmente in lega di titanio, le parti a contatto col sangue presentano microsfere di titanio per aumentare la biocompatibilità, la cannula di deflusso è in poliestere intrecciato. (15)

HeartWare HVAD - Medtronic

Questo dispositivo è caratterizzato da una pompa a levitazione magnetica passiva, quindi con l'uso di cuscinetti idrodinamici. Il rotore è costruito a lama larga, con tre percorsi per il sangue, per ridurre i traumi ematici e il tempo di permanenza del sangue all'interno del dispositivo (Figura 17). La pompa è costruita in titanio, le cannule in "gelatin sealed polyester", la cannula di afflusso è stata sinterizzata in titanio per diminuire il rischio di trombosi. È alimentato da una batteria agli ioni di litio. (18)(19) Il 3 giugno 2021 MedTronic ha smesso di vendere e distribuire HeartWare HVAD in quanto è risultato troppo alto il rischio di mortalità e di eventi avversi neurologici, come riportato dal

FDA (20). Il dispositivo è comunque stato preso in considerazione per questa comparativa in quanto, dal punto di vista delle soluzioni tecniche della pompa e dei dati disponibili in letteratura, risulta essere molto interessante. Da notare comunque che dal 2017, data di approvazione del FDA, è stato utilizzato come dispositivo di assistenza ventricolare di prima scelta da molti centri ospedalieri. Solo un'osservazione di più lungo periodo ha potuto rilevarne le problematiche.



Figura 17: HeartWare HVAD

Jarvik 2000 – Jarvik Heart

È un dispositivo a flusso continuo assiale, la pompa non presenta un vero e proprio condotto di afflusso ma viene posizionata sull'apice cardiaco (Figura 18). La pompa è costituita da un guscio di titanio, sono presenti due cuscinetti ceramici e anche il rotore è in titanio.

Jarvik ha anche sviluppato un accesso per la driveline post-auricolare chiamato "post-auricular pedestal", che permette di spostare l'accesso della driveline più lontano rispetto al cuore in caso di infezioni. L'allacciamento viene fatto con un altro cavo flessibile. (21)



Figura 18: Jarvik 2000 confrontato a un Jarvik 2015, di dimensioni molto più contenute.

Confrontando questi quattro dispositivi, si può notare innanzitutto che solamente il modello HVAD era stato approvato per essere utilizzato anche come BiVAD. Tutti gli altri dispositivi analizzati invece sono stati sviluppati come LVAD. Tutti e quattro i VAD presi in esame, sono adatti sia per la terapia Bridge to transplant che per la destination therapy, indipendentemente che siano di II o III generazione.

Per quanto riguarda le dimensioni, il Jarvik 2000 è il più piccolo e leggero, seguito dai dispositivi con tecnologia MAGLEV, che presentano un peso considerevolmente maggiore, visto che si passa da 85 a 200 grammi. Il dispositivo più grande e pesante è il HertMate II con i suoi 375 grammi. È importante sottolineare che le dimensioni del dispositivo sono direttamente collegate alla posizione d'impianto: i due più leggeri vengono impiantati direttamente nel pericardio, mentre gli altri richiedono la creazione di una sacca intraddominale. Questo aspetto è ben visibile guardando la figura 19 che mostra una significativa differenza di volume anche fra i due modelli a pompa centrifuga.

Il confronto tra metodologie implementate e parametri costruttivi dei modelli presentati è riportato in Tabella 3.1 e discusso nel seguito.

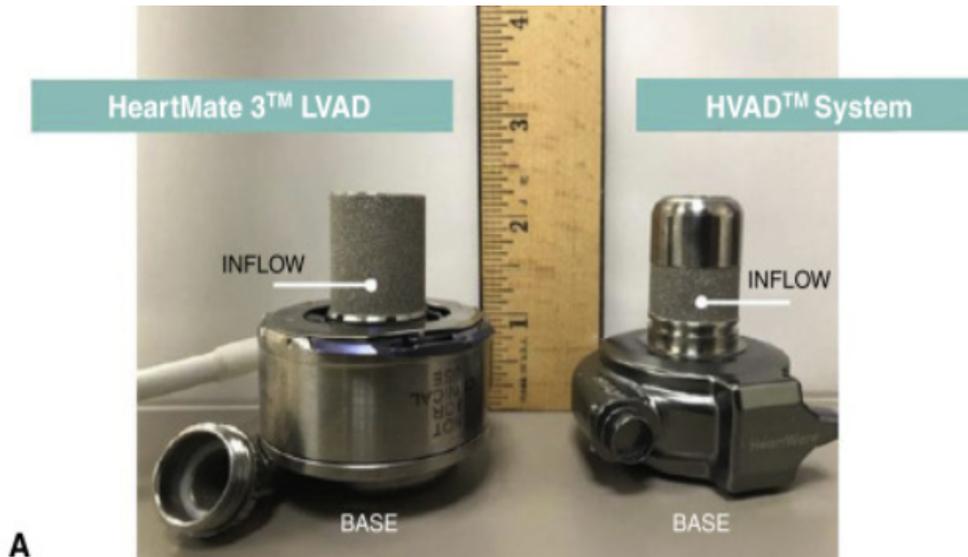


Figura 19: confronto tra un HeartMate 3 e HeartWare HVAD.

Tabella 3.1: Analisi comparativa dei quattro modelli VAD presentati

	HeartMate II	HeartMate 3	HeartWare HVAD	Jarvik 2000
Costruttore	Thoratec, Abbott	Thoratec, Abbott	HeartWare, Medtronic	Jarvik Heart, Inc
Generazione	II	III	III	II
Tipologia di dispositivo	L-VAD	L-VAD	Bi/L-VAD	L-VAD
Destinazione terapeutica	BTT/DT	BTT/DT	BTT/DT	BTT/DT
Localizzazione dispositivo	Intraddominale	Intraddominale	Intrapericardico	Intrapericardico
Tipologia di pompa	AFP	MAGLEV	MAGLEV	AFP
Data di approvazione FDA	2008	2015	2017	-
Peso (g)	375	200	160	85
Diametro (mm)	40	50.3	50	25
Lunghezza (mm)	60	33.8/55.8 (con cannula)		55
Volume dispositivo (ml)	63	80	50	-
Giri/minuto	6000/15000	3000/9000	2400/3200 (range clinico di utilizzazione)	8000/12000
Volume di sangue pompato (L/min)	8000 rpm-3.3 13000rpm-7.8	9000rpm - 10	2400rpm - 3,0 3400rpm - 8.0	8000rpm - 2 12000rpm-8.5
Sistema di alimentazione	Driveline	Driveline	Drivelie	Driveline/ Wirless
Tensione di alimentazione (V)	14.8/14.4	10/17	14.8/14.4	-
Potenza (W)	5-6	4	2,5/8,5	3/10

Dal punto di vista della velocità di rotazione, si osserva che i dispositivi centrifughi riescono a pompare lo stesso volume di sangue, girando molto più lentamente. Infatti, i dispositivi a flusso assiale arrivano fino a 15000 giri al minuto con HeartMate II per raggiungere la loro portata massima, invece i dispositivi centrifughi girano più lentamente: il valore massimo è quello di HeartMate 3 con 9000 giri al minuto.

Il sistema di alimentazione di tutti e quattro i dispositivi avviene attraverso la driveline, con valori di voltaggio e potenza molto simili tra loro. Da tenere presente però che Jarvik 2000 è stato testato anche su pazienti con sistema di alimentazione wireless.

Tutti e due i dispositivi di III generazione risultano trattati a livello superficiale per aumentare la biocompatibilità ematica e diminuire la trombogenesi, che già era stata migliorata con l'assenza di cuscinetti meccanici che risultano un sito importante per la creazione di trombi.

Per ciò che riguarda le prospettive di sopravvivenza, risulta molto difficile paragonare i dispositivi per diversi motivi: la quantità non uniforme di dati sui vari modelli, la differenza di approccio nella letteratura nel presentarli e la difficoltà di accedere ad essi. Si deve tenere presente che la valutazione del rischio di mortalità richiede studi di lunga durata. Infatti, ci sono voluti diversi anni per individuare il tasso troppo elevato di mortalità di HVAD.

4. Sviluppi in corso e futuri

Dal primo modello di VAD progettato e realizzato, si sono succedute nel tempo nuove soluzioni per rendere questi dispositivi sempre più efficaci ed eliminare i difetti, al fine di diminuire la mortalità a lungo termine ma anche di aumentare la qualità della vita dei portatori.

Gli specialisti dichiarano che un VAD ideale, soprattutto nella terapia DT, dovrebbe essere durevole, biocompatibile e totalmente impiantabile.

Durata

L'evoluzione delle moderne pompe a flusso continuo ha permesso di diminuire drasticamente le parti in movimento, portando a una maggior durata della pompa.

In particolare, è stato dimostrato che i nuovi dispositivi MAGLEV sono in grado di durare per più di dodici anni con un'adeguata manutenzione e controlli prestabiliti. In letteratura, un articolo del 2020 dichiara che la durata di vita più lunga di un VAD è stata di tredici anni in un paziente di sessantacinque anni. Al momento della pubblicazione, il paziente era ancora in terapia con un LVAD Berlin Heart (prodotto dal 2002 al 2018).
(22)

Prendendo come riferimento le valvole cardiache di origine animale, che vengono normalmente utilizzate per la sostituzione valvolare, queste hanno una durata massima di vent'anni, mentre le valvole artificiali hanno una vita potenzialmente infinita. (23) La durata dei VAD, quindi, non è ancora confrontabile con quella delle valvole cardiache ma comunque sufficientemente lunga per non creare troppe problematiche. La reale longevità di questi dispositivi rimane comunque incerta, visto che normalmente i portatori vengono sottoposti a trapianto, muoiono durante la terapia o nella migliore delle ipotesi vengono svezzati.

Biocompatibilità

Come già citato, il contatto col sangue con i materiali artificiali può innescare la sua coagulazione, con conseguenti trombosi della pompa. Nella fase odierna di sviluppo, la soluzione per tutti i dispositivi artificiali a contatto con il sangue è l'assunzione di farmaci anticoagulanti, cosa che aumenta il rischio di sanguinamento per il paziente. Per limitare o annullare questo problema, si sta cercando di aumentare la biocompatibilità tra sangue, pompa e cannule. Esistono due tipologie distinte di approccio alla modifica delle superfici di contatto: passivazione di queste oppure ricorso a trattamenti e rivestimenti superficiali bioattivi. Il primo approccio consiste nel ridurre la trombogenicità intrinseca, modificando chimicamente o strutturalmente le caratteristiche del materiale per renderlo meno trombogenico. Nei rivestimenti passivi sono presenti, per esempio, il Dimond-like carbon (DLC), molto usato nei moderni VAD, oppure i textured surfaces, che permettono una migliore biocompatibilità rispetto alle superfici lisce (come, per esempio, le microsfere nel HeartMate 3). L'approccio alternativo, con rivestimenti e trattamenti bioattivi, modificano la superficie di contatto con farmaci anti trombogenici, senza aumentare il rischio di sanguinamento per il paziente. Il principio è riuscire a localizzare il rilascio del farmaco, senza che si diffonda in tutto il sistema circolatorio. Al momento, si sta lavorando con l'uso di eparina per rivestire le superfici oppure, anche se in fase iniziale, si è proposto di rivestirle di cellule endoteliali. Ogni approccio risulta avere sia lati positivi che negativi: per questo motivo la ricerca sta cercando di combinarli assieme. (24)

Impiantabilità totale

Con "totalmente impiantabile" ci si riferisce invece al fatto che il dispositivo possa essere impiantato totalmente nel pericardio e che non ci siano driveline transcutanee nel paziente.

Le dimensioni dei dispositivi di nuova generazione sono già abbastanza piccole da permettere l'impianto all'interno del pericardio, ma rimaneva il problema dell'eliminazione della driveline. Ciò avrebbe permesso di diminuire la probabilità d'insorgenza di infezioni e di aumentare notevolmente la qualità di vita del portatore, permettendogli una normale mobilità e la possibilità di contatto con l'acqua.

Per riuscire a risolvere questo grosso ostacolo, si è puntato in un primo momento sulla tecnologia TET (trasferimento di energia transcutaneo Figura 20) già studiata negli anni '90. (7) Questa tecnologia consiste nel trasferire energia in maniera non invasiva, sfruttando l'induzione magnetica tra una bobina esterna trasmittitrice, di più grandi dimensioni, e una ricevente, posta all'interno della cavità toracica. Il trasferimento dell'energia avviene tra le due bobine attraversando un lembo di pelle che può essere spessa fino a 15 mm. (25)

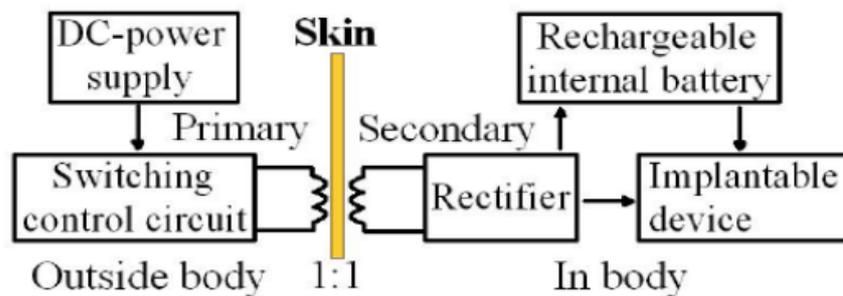


Figura 20: Schema del sistema TET

Lo schema in figura 20 mostra che il sistema TET si compone di una parte esterna al corpo e di una interna. Esternamente, la corrente viene trasformata da continua a alternata e successivamente, tramite un trasformatore percutaneo, passa all'interno del corpo attraversando la pelle. Dopo questo passaggio, la corrente viene trasformata nuovamente in continua e trasferita nella batteria interna. Lo scambio avviene attraverso un'area limitata di pelle sulla quale è posta la bobina trasmittitrice e sotto di essa è impiantata la bobina ricevente.

La maggiore criticità di questo sistema è la necessità di tenere le due bobine allineate durante lo scambio: ciò ha creato grossi problemi allo sviluppo della tecnologia wireless. Inoltre, durante il passaggio di corrente, si osserva un riscaldamento dell'area cutanea limitata di scambio, dovuto all'effetto Joule.

Questi limiti della TET sono stati superati con lo sviluppo della tecnologia di trasferimento di energia complanare (CET). La tecnologia CET è stata sviluppata dalla Leviticus Cardio, società israeliana, specializzata in "Wireless Energy Transfer for LVAD, Wireless Energy Transfer for Total Artificial Heart, and Wireless Energy Transfer for Medical Implant", citando una loro definizione. (26)

La tecnologia è utilizzabile per alimentare qualsiasi dispositivo biomedico impiantabile, in questa trattazione prenderemo in considerazione un VAD.

Nello schema circuitale di figura 21, viene utilizzato un convertitore DC-DC che ha il compito di fornire il carico ottimale alla bobina induttiva ricevente. Il convertitore è tipicamente impiantato nel paziente e mantiene automaticamente costante la potenza fornita alla bobina ricevente. Nel circuito illustrato, il convertitore è inserito tra la struttura di risonanza e la resistenza R_L . La resistenza R_L rappresenta il VAD, invece la struttura di risonanza è costituita dalla bobina ricevente e da una capacità (parte 202 della figura 21). Il circuito può anche avere un raddrizzatore a semionda (come in figura 21) oppure a onda intera.

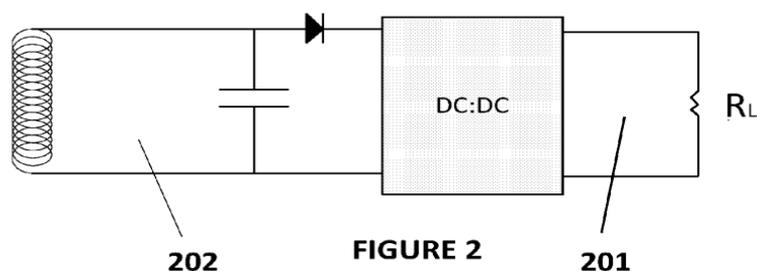


Figura 21: schema circuitale della parte del sistema ricevente, utilizza un convertitore DC-DC

La resistenza ideale può essere determinata attraverso la formula:

$$P_L = \frac{V_L^2}{2R_L} = \frac{2\left(\frac{\omega M V_{DD}}{\pi}\right)^2 R_L}{(R_t(R_r + R_L) + (\omega M)^2)^2}$$

dove P_L è la potenza di carico, V_L tensione sul carico, $\omega=2\pi f$, M la mutua induttanza, V_{DD} la tensione di alimentazione, R_t e R_r rispettivamente la resistenza attiva della bobina trasmittitrice e ricevente. (27)

Nella figura 22 è rappresentata la relazione tra resistenza di carico R_L e l'energia immagazzinata, in un caso specifico. Il grafico mostra che per ottenere la massima potenza, bisogna utilizzare una R_L intorno a 80 Ω .

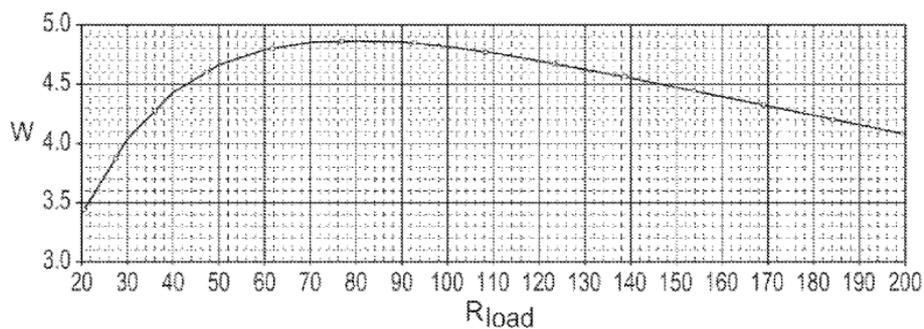


Figura 22: grafico dell'energia immagazzinata in funzione del carico R_L

Nel caso di un dispositivo biomedico con alto carico induttivo come un VAD, è possibile modificare lo schema circuitale come in figura 23.

Il circuito (401) può essere utilizzato per regolare la potenza erogata dalla struttura di risonanza (202) al VAD associato (402), che necessita di un controllo continuo per il suo corretto funzionamento.

Come detto in precedenza, la potenza viene regolata attraverso R_L (402). Pertanto, il convertitore DC-DC viene sostituito da un "high quality motor controller" (401), che utilizza la modulazione di larghezza d'impulso (PWM). La velocità del VAD viene regolata usando il PWM

come tensione di alimentazione del motore e il duty cycle viene aggiustato in base alla velocità richiesta.

L'inserimento di un sensore di tensione permette di selezionare in continuo il voltaggio corretto per il carico.

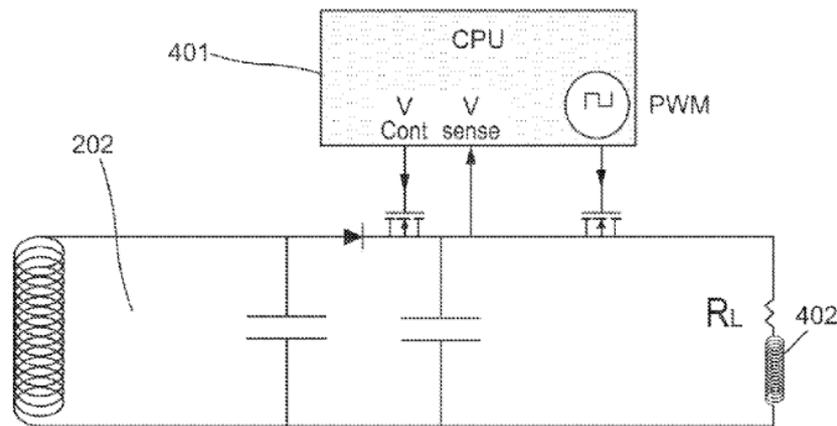


Figura 23: schema circuitale della parte ricevente del sistema, che regola la potenza erogata

L'efficienza del sistema è stata calcolata come rapporto fra la potenza della bobina interna e quella esterna:

$$\eta_{opt} = \frac{P_{Lopt}}{P_{topt}} = 0,5 \frac{1}{1 + \frac{2R_r R_t}{(\omega M)^2}}$$

dove P_{Lopt} e P_{topt} sono la potenza sul carico e d'ingresso ottimali quindi ottenute con R_L ottimale. (27)

Un ulteriore problema che è stato risolto, rispetto al TET, è la mobilità e la deformazione della bobina ricevente all'interno del paziente. Infatti, dopo l'impianto, essa può essere deformata o spostata dalla sua posizione originale, con conseguente modifica della sua frequenza di risonanza. Il sistema di trasmissione deve essere in grado di rilevare la frequenza di risonanza della ricevente e autoregolarsi di conseguenza. Per risolvere questo problema, il sistema è stato dotato di un

microcontroller che implementa una procedura di rilevazione continua e aggiustamento delle frequenze.

Inoltre, rispetto alla soluzione TET, è stata risolta anche la problematica del surriscaldamento cutaneo. Il trasferimento di energia non è più concentrato in un'area cutanea limitata ma distribuito sull'intera sezione corporea, complanare alla bobina di trasmissione e a quella di ricezione. In questo modo non si genera attrito e riscaldamento della pelle.

La bobina ricevente può essere collocata in diverse parti del corpo: intorno a un polmone, ancorata alla parete toracica; alla base del pericardio; nell'aorta o nella vena cava.

Le prime sperimentazioni sull'essere umano del sistema CET utilizzano una bobina a doppio anello che viene posizionata attorno al polmone destro e ancorata alla parete toracica (Figura 24). Questa particolare costruzione della bobina ha permesso di raggiungere potenze più elevate rispetto alla tecnologia TET, fino a 30 Watt. (26) La bobina ricevente carica una batteria impiantata a lato del polmone, che contiene anche il controller interno. Questa batteria ha un'autonomia di circa sei ore, prima di dover essere ricaricata. L'operazione di ricarica avviene in modo molto semplice, indossando la "Power transmission belt", in cui è posizionata la bobina di trasmissione.

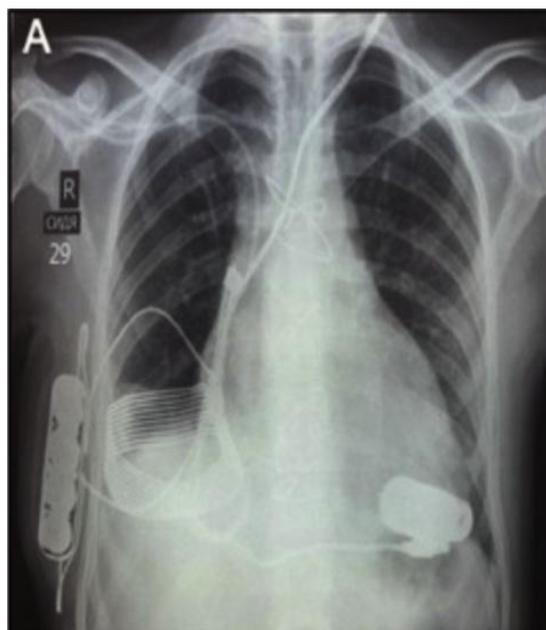


Figura 24: sistema CET: immagine a raggi X di un paziente con impiantato il sistema

Il controller inserito all'interno della batteria permette di controllare la ricarica, attivare il motore del VAD e comunicare con il sistema di controllo esterno, tramite protocollo MICS standard.

Il sistema di controllo esterno gestisce l'algoritmo del trasferimento di energia, attiva o disattiva l'alimentazione alla "Power transmission belt" (Figura 25).

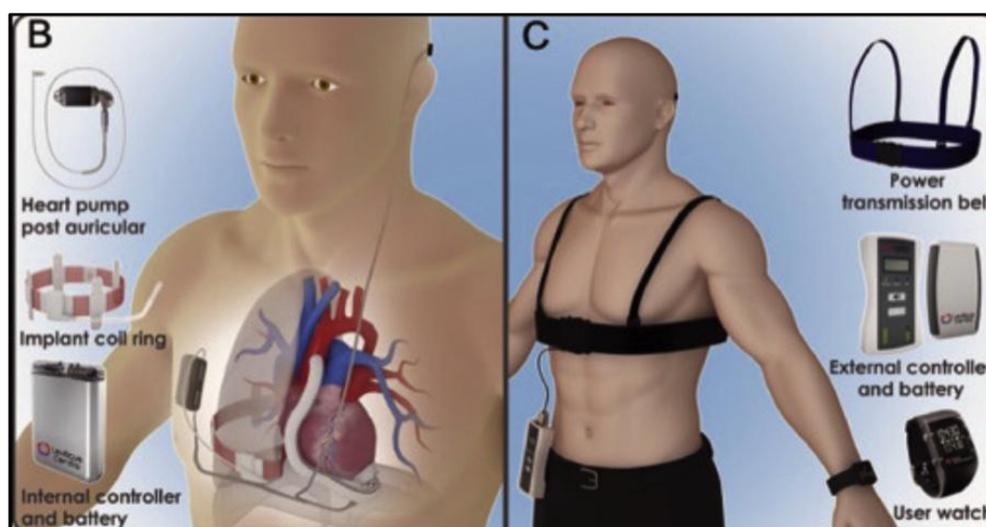


Figura 25: componenti interne del sistema, componenti esterne del sistema

Inoltre, i pazienti sono dotati di un orologio a cui sono inviati i dati del dispositivo, i parametri vitali e gli eventuali allarmi, orologio che è connesso direttamente sia al sistema di controllo esterno sia al controller interno.

La fonte di alimentazione per la "Power transmission belt" è una batteria esterna molto simile a quella degli attuali VAD.

Il medico può configurare il sistema in modo specifico, attraverso l'uso di un tablet.

Il VAD è stato testato nel 2018 con uno studio a lungo termine su animali. (26)

Nel 2019 sono stati impiantati i primi due dispositivi di assistenza ventricolare ad alimentazione wireless in due pazienti di 51 e 24 anni con scompenso cardiaco avanzato, con l'obiettivo di mantenerli in funzione per almeno 30 giorni. Il sistema è stato integrato con una pompa Jarvik 2000. Come misura di sicurezza, è stato anche impiantato un accesso retro-auricolare, così che, in caso di problemi, si potesse allacciare in quel punto una fonte di alimentazione esterna tramite cavo (ben visibile nelle figure 24 e 25). I sistemi di trasmissione per la raccolta, reportistica e configurazione utilizzano il protocollo di comunicazione standard MedRadio 402-405-MHz, associato all'orologio da polso. (28)

Il primo paziente, dopo l'impianto, ha avuto una trombosi della pompa, confermata da una tomografia computerizzata con contrasto, con ostruzione parziale della cannula di deflusso, ma la pompa con trasferimento di energia wireless ha garantito un buon apporto vascolare anche se, date le condizioni, c'è stato un maggiore consumo di energia. Vista la situazione critica del paziente, l'impianto è stato rimosso nel trentacinquesimo giorno post-operatorio. Il paziente è comunque sopravvissuto ed è stato inserito in lista per il trapianto.

Il secondo paziente ha avuto un decorso postoperatorio senza problemi, potendo deambulare dopo la prima settimana, ed è stato dimesso dopo 30 giorni.

Il funzionamento del sistema di trasferimento di energia CET è migliorato dopo che i pazienti sono usciti dalla terapia intensiva, dato che la rimozione dei macchinari ha permesso un miglior allineamento complanare delle bobine. (28)

L'aspetto che deve ancora essere esaminato approfonditamente in questi dispositivi, ancora in corso di studio, è il comportamento a lungo termine. In un VAD wireless la durata della pompa non rappresenta un problema in quanto, secondo gli sviluppatori, la tecnologia CET sarà utilizzabile anche con VAD a levitazione magnetica. La parte che necessita di approfondimento è la durata nel tempo della batteria interna, che forse dovrà essere sostituita a causa della sua naturale degradazione.

Conclusioni

L'obiettivo del presente lavoro è quello di indagare in che fase di sviluppo si trova attualmente la ricerca sui dispositivi di assistenza ventricolare wireless e quali sono le differenze fra i modelli attualmente disponibili e quelli in sperimentazione.

In sintesi, dopo avere introdotto i primi modelli di VAD a tecnologia pulsatile e averne messi in evidenza i limiti, la ricerca si è rivolta allo sviluppo di VAD a flusso continuo, di cui sono oggi disponibili modelli appartenenti a due generazioni differenti.

I dispositivi di ultima generazione si basano sulla tecnologia a levitazione magnetica che, avendo eliminato il contatto tra le parti in movimento, permette di risolvere completamente il problema dell'attrito tra le parti e dell'usura. Pertanto, la durata delle parti meccaniche al momento non costituisce una preoccupazione primaria.

Gli altri due obiettivi della ricerca sono la biocompatibilità dei materiali e la completa impiantabilità.

Per quanto riguarda il primo ambito, gli studi si stanno concentrando sull'individuazione di soluzioni sempre più efficaci per ridurre e idealmente azzerare l'insorgenza di complicanze legate al contatto con le componenti non biologiche dei VAD.

L'ultima frontiera della ricerca è quella relativa ai sistemi di ricarica wireless, che permetteranno la completa impiantabilità dei dispositivi, aumentando notevolmente la qualità di vita del paziente, riducendo ulteriormente l'occorrenza di eventi sfavorevoli e allungando l'aspettativa di vita. La recente implementazione della tecnologia di trasferimento di energia complanare costituisce un ulteriore passo in questa direzione. Le prime sperimentazioni sull'uomo sono state incoraggianti, anche se la tecnologia dovrà essere perfezionata e ulteriormente approfondita. Alcuni possibili sviluppi, una volta raggiunta la completa padronanza della tecnologia wireless, saranno relativi alla

performance di sistema, a cominciare dalla messa a punto di batterie più durevoli e con tempo di ricarica inferiore.

Nonostante i notevoli progressi finora raggiunti, l'impianto di un dispositivo VAD continua a rappresentare un fattore di notevole rischio per il portatore e l'incidenza di decesso rimane elevata, anche se paragonabile a quella del trapianto cardiaco.

Si tenga presente che, nell'attuale fase di sviluppo, il VAD rappresenta spesso l'unica possibilità di guadagnare abbastanza tempo per arrivare a un trapianto o, nel caso di non idoneità, l'unica speranza di sopravvivenza.

La ricerca continuerà sui tre fronti citati con un duplice obiettivo. Il primo è quello di aumentare la qualità di vita di chi attende in lista per il trapianto di cuore (BTT), considerando che il tempo di attesa può essere anche molto lungo e particolarmente difficile per chi aspetta. Il secondo è quello di rendere i VAD dispositivi sempre più funzionali come terapia definitiva (DT).

In conclusione, la speranza è quella di riuscire in futuro a sviluppare VAD di dimensioni ancora più ridotte che facilitino l'impianto, costituiti da materiali completamente inerti e, in definitiva, utilizzabili come vera e propria protesi cardiaca completa.

Immagini

1. Schema sistema cardiocircolatorio
https://www.researchgate.net/figure/The-circulatory-system-From-Tortora-and-Anagnostakos-1990_fig1_200761359
2. Schema del cuore
<https://www.biopills.net/anatomia-del-cuore/>
3. Illustrazione di un LVAD impiantato in un paziente con tutte le sue componenti
<https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/22600-ventricular-assist-devices>
4. *Grafico con la % di vari dispositivi per il supporto circolatorio (41)*
5. Schema pompa a flusso centrifugo, con le linee di flusso (9)
6. Schema pompa a flusso assiale, con le linee di flusso (9)
7. Schema pompa a flusso misto, con le linee di flusso (9)
8. L'immagine illustra un esempio di pompa a levitazione magnetica appartenente a un HeartWare HVAD (38)
9. Curva di sopravvivenza e rischio associato a impianti a flusso continuo inclusi LVAD e BiVAD
10. Percentuali di soddisfazione dei portatori di VAD
11. Percentuali dei problemi legati alla cura di sé, distinti tra lievi e severi, a 3 e a 24 mesi dall'impianto.
12. Percentuali delle problematiche legate alle attività giornaliere, distinte in lievi e severe, riscontrate dai portatori.
13. Variazione dal 2006 al 2016 del tipo di terapia legata ai VAD (41)
14. L'immagine illustra tutte le possibili complicanze ematiche in caso di impianto di VAD (13)
15. Dispositivo HeartMate II (37)
16. Dispositivo HeartMate 3 (37)
17. Dispositivo HeartWare HVAD (28)
18. Dispositivo Jarvik 2000 e 2015 (35)
19. Confronto tra dispositivo HeartWare HVAD e HeartMate 3 (39)
20. Schema del sistema TET (32)
21. *schema circuitale della parte del sistema ricevente, utilizza un convertitore DC-DC (36)*
22. *grafico dell'energia immagazzinata in funzione del carico R_L (36)*
23. *schema circuitale della parte ricevente del sistema, che regola la potenza erogata (36)*
24. *sistema CET: immagine a raggi X di un paziente con impiantato il sistema (23)*
25. *componenti interne del sistema, componenti esterne del sistema (23)*

Bibliografia

1. World Health Organization. The top 10 causes of death, 9 December 2020.
23.03.2023
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death#:~:text=The%20top%20global%20causes%20of,birth%20asphyxia%20and%20birth%20trauma%2C>
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CDVs), 11 June 2021.
30.04.2023
[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Eurostat. Causes of death statistics, March 2023.
23.03.2023
https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics#Major_causes_of_death_in_the_EU_in_2020
4. Humanitas. *Scompenso cardiaco e terapia farmacologica: quali novità?*, 1 settembre 2020. *Review and reflections about pulsatile ventricular assist devices from history to future: concerning safety and low haemolysis—still needed.*
23.04.2023
<https://www.humanitas.it/news/scompenso-cardiaco-terapia-farmacologica-quali-novita/>
5. Bacci S, Canapa A, Cimini AM, Cioni C, Colasanti M, Colombo R, Della Giovampaola C, Deri P, Ferri D, Gornati R, Liquori GE, Luparello C, Nano R, Odierna G, Olmo E, Ottaviani E, Panzica GC, Rosati F, Rossi AR, Sciola GL, Sinatra F. *Biologia Cellula e tessuti*. Seconda edizione, Edi-Ermes
6. Dee Unglaub Silverthorn. *Fisiologia umana un approccio integrato*. Settima edizione, Pearson.
7. Khan S, Jehangir W. Evolution of Artificial Hearts: *An Overview and History*. *Cardiol Res.* 2014 Oct; 5(5): 121–125. doi: 10.14740/cr354w. PMID: 28348709. PMID: 28348709
8. Sage W, Gottiparthi A, Lincoln P, Tsui SSL, Pettit SJ. *BMJ. Improving anticoagulation of patients with an implantable left ventricular assist device.* <https://bmjopenquality.bmj.com/content/7/4/e000250>
9. Igne Köhne. *Review and reflections about pulsatile ventricular assist devices from history to future: concerning safety and low haemolysis—still needed.* *R J Artif Organs.* 2020 May; 23(4): 303–314. doi: 10.1007/s10047-020-01170-3. PMID: 32367384. PMID: 32367384.

10. Thompson JH, Faulkner K, Lee C. *Adverse events in patients with a left ventricular assist device: are patient-reported outcomes affected?* Eur J Cardiovasc Nurs. 2022 Mar; 21(3): 254–260. doi: 10.1093/eurjcn/zvab070. PMID: 34453523. 19.04.2023 consulato
11. Leebeek FWG, Muslem R. *Bleeding in critical care associated with left ventricular assist devices: pathophysiology, symptoms, and management.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019 Dec 6; 2019(1): 88–96. doi: 10.1182/hematology.2019000067. PMID: 31808855.
12. Bidwell JT, Lyons KS, Mudd JO, Gelow JM, Chien CV, Hiatt SO, Grady KL, Lee CS. *Quality of Life, Depression, and Anxiety in Ventricular Assist Device Therapy: Longitudinal Outcomes for Patients and Family Caregivers.* J Cardiovasc Nurs. 2017 Sep-Oct; 32(5): 455–463. doi: 10.1097/JCN.0000000000000378. PMID: 27811585.
13. Fortune Business Insight. *Ventricular Assist Device Market Size, Share & COVID-19 Impact Analysis, By Product (Left Ventricular Assist Device, Right Ventricular Assist Device, and Bi-Ventricular Assist Device), By Type of Flow (Pulsatile Flow and Continuous Flow), By Application (Bridge to Transplant (BTT), Bridge to Candidacy (BTC), Destination Therapy (DT), and Bridge to Recovery (BTR)), By End-user (Hospitals and ASCs and Specialty Clinics & Others), and Regional Forecast 2023-2030.*
<https://www.fortunebusinessinsights.com/ventricular-assist-device-market-106377>
 22.04.2023
14. Abbott, HeartMate II, sito ufficiale.
<https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/left-ventricular-assist-devices/heartmate-2/about.html>
15. Thoratec Corporation. Instructions for Use.
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160054C.pdf
16. Abbott, HeartMate 3, sito ufficiale.
<https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/left-ventricular-assist-devices/heartmate-3/about.html>
17. Brevetto tecnologia CET. US20160233023A1.
<https://patents.google.com/patent/US20160233023A1/en>
18. HeartWare. Instructions for Use.
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100047S090D.pdf
19. User manual.
https://www.roaddoc.com/scems/images/6/6c/LVAD_Jarvik_Lavender.pdf

31. Rodriguez LE, Suarez EE, Loebe M, Bruckner BA. *Ventricular Assist Device (VAD) Therapy: New Technology, New Hope?* Methodist Debakey Cardiovasc J. 2013 Jan-Mar; 9(1): 32–37. doi:10.14797/mdcj-9-1-32. PMCID: PMC3600882. PMID: 23519193.
32. Kirklin KK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC. *Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events.* J Heart Lung Transplant. 2017 Oct; 36(10):1080-1086. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.005. PMID: 28942782.
33. Verde A. *Dal Progetto Europeo SensorART all'attività di ricerca clinica: focus su pazienti in assistenza ventricolare meccanica.* 2016 <https://hdl.handle.net/10281/132656>
34. Thoratec Corporation. Summary of safety and effectiveness data. <http://www.accessdata.fda.gov/cdrhdosc/pdf6/p060040b.pdf>
35. Medtronic Website. <https://www.medtronic.com/it-it/operatori-sanitari/products/ritmo-cardiaco/dispositivi-assistenza-ventricolare/sistema-heartware-hvad.html>
36. USA, Food and Drugs Administration. Medtronic HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) System <https://www.fda.gov/medical-devices/cardiovascular-devices/medtronic-heartware-ventricular-assist-device-hvad-system>
37. Maggiorelli F. Analisi di un Sistema "Wireless Power Transfer" Transcutaneo per Cuore Artificiale. 2015 marzo 6. <https://etd.adm.unipi.it/t/etd-02082015-171323/>
38. Abbott, Website <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/left-ventricular-assist-devices.html>
39. Wieselthaler GM, Driscoll GO, Jansz P, Khaghani A, Strueber M. *Initial clinical experience with a novel left ventricular assist device with a magnetically levitated rotor in a multi-institutional trial.* J Heart Lung Transplant. 2010 Nov; 29(11):1218-25. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.016. Epub 2010 Jun 19. PMID: 20646936.
40. Salerno CT, Hayward C, Hall S, Cowger J, Pagani FD. *HVAD to HeartMate 3 left ventricular assist device exchange: Best practices recommendations.* JTCVS March 24, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.11.085>
41. Pinney SP, Anyanwu AC, Lala A, Teuteberg JJ, Uriel N, Mehra MR. *Left Assist Ventricular Device for Lifelong Support.* J Am. Coll Cardiol. 2017 Jun 13;69(23):2845-2861. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.031. PMID: 28595702