



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DEI L'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**VENTRICULAR ASSIST DEVICE (VAD): PUNTI DI
FORZA E DI DEBOLEZZA DEI DIVERSI VAD,
DAGLI ANNI '80 AD OGGI**

Relatore: Prof. Francesca Maria Susin

Laureando: Diego Biasion

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea 29/09/2023

ABSTRACT

In questa tesi si parla dell'evoluzione nel tempo dei *ventricular assist device* (VAD), concentrandosi sulle differenze tra i vari modelli. Inizialmente vengono fornite alcune nozioni di base sull'anatomia cardiaca e sul battito cardiaco. Successivamente, si narra la storia dei VAD e i loro progressi nel corso del tempo. Si mette poi l'accento sulle ultime due generazioni di VAD, eleggendo come pionieri delle rispettive generazioni lo Jarvik 2000 e l'HeartMate 3, evidenziandone le differenze a livello di dispositivo. Infine, vengono presentati studi di diverso tipo con l'obiettivo di dimostrare i punti di forza dei diversi VAD.

SOMMARIO

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1	
IL CUORE	6
1.1 SISTEMA CARDIOVASCOLARE	6
1.2 ANATOMIA DEL CUORE.....	6
1.3 MUSCOLO CARDIACO	7
1.4 POTENZIALI D'AZIONE DELLE CELLULE CARDIACHE	8
1.5 CONTRAZIONE CARDIACA	9
CAPITOLO 2	
NASCITA E STORIA DEI VAD	10
2.1 LA NASCITA DEI VAD	10
2.2 VAD DI PRIMA GENERAZIONE	10
2.3 VAD DI SECONDA GENERAZIONE	11
2.4 VAD DI TERZA GENERAZIONE	12
2.5 I COSTI DEI VAD.....	13
2.6 VAD PEDIATRICI.....	13
CAPITOLO 3	
DIFFERENZE TRA JARVIK 2000 ED HEARTMATE 3	15
3.1 PRINCIPALI DIFFERENZE.....	15
3.2 LE POMPE	16
3.3 DIMENSIONI DEI VAD.....	17
3.4 AFFIDABILITÀ	18
3.4.1 CONFRONTO TRA VAD DI GENERAZIONI DIVERSE	18
3.4.2 CONFRONTO DEL GRADO DI INFETTIVITÀ	21
3.4.3 SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI DALL'IMPIANTO	23
CONCLUSIONI	24
REFERENZE SITOGRAFICHE.....	25
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE.....	26

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca (IC), o scompenso cardiaco, è una condizione per la quale il cuore non riesce a pompare sangue in modo adeguato per soddisfare il fabbisogno dell'organismo. Può dipendere da diverse cause, come cardiomiopatia, restringimento delle arterie coronarie o anche l'utilizzo di droghe e l'eccesso di alcol. In Italia, è considerata una condizione diffusa a livello patologico (coinvolgendo circa 600.000 individui, pari all'1/2% della popolazione complessiva)^[1s]. Se focalizziamo l'attenzione solo sugli individui anziani, ossia oltre i 65 anni, la percentuale aumenta significativamente, raggiungendo circa il 10%. Il Ministero della Salute segnala inoltre una leggera predominanza nel genere femminile. Tuttavia, è da prevedere che l'incidenza di questa condizione aumenterà per due ragioni principali: il progressivo invecchiamento della popolazione e l'uso sempre più diffuso della farmacoterapia, che estende la durata di vita di numerosi pazienti.

In genere, i pazienti affetti da insufficienza cardiaca avanzata, che non rispondono più ai trattamenti farmacologici e non, richiedono un trapianto di cuore. Nel 2022, in Italia, sono stati eseguiti 254 trapianti di cuore, ma trovare un donatore compatibile entro tempi utili risulta complesso^[2s]. È evidente che tale approccio da solo non può far fronte al costante aumento dei casi. La disponibilità di cuori rimarrà sempre una risorsa limitata, poiché, nonostante i progressi e le nuove tecnologie, l'incremento di cuori donati deriverebbe principalmente da donatori anziani, rendendo gli organi meno idonei al trapianto.

Per superare questa limitazione, è emersa l'opzione dei dispositivi di assistenza ventricolare, noti anche come VAD (*ventricular assist device*). Il trapianto resta comunque la scelta preferibile.

I VAD hanno due possibili scopi:

1. Vengono utilizzati come terapia di ponte al trapianto (*bridge to transplantation*) e dunque destinati a pazienti in attesa di un donatore;
2. Vengono utilizzati come possibile alternativa al trapianto cardiaco (*destination therapy*) e dunque destinati a pazienti non candidabili al trapianto, a causa dell'età o per altre controindicazioni soggettive.

Il Dottor Russo^[3s] sottolinea come questi device si siano evoluti nel tempo, partendo da dispositivi degli anni '80, con pompa esterna e ingombrante che costringevano i pazienti ad un ricovero forzato, fino ad arrivare ai VAD attuali, in cui la pompa è grande qualche centimetro e pesa al massimo 500 g, che riporta il paziente a vivere una vita pressoché normale. Di conseguenza, i primi VAD, a causa anche delle diverse problematiche che avevano, come l'emocompatibilità, venivano utilizzati solo

qualche giorno come ponte verso il trapianto. Ora, secondo la testimonianza del Dottor Russo, i pazienti possono vivere anche più di 4 anni dopo l'intervento.

I VAD aiutano l'afflusso sanguigno dell'aorta o dell'arteria polmonare, in base a quale ventricolo necessita supporto. Nella grande maggioranza dei casi vengono impiantati LVAD nel ventricolo sinistro, portando dunque sangue ossigenato all'aorta. Esistono anche RVAD, se il ventricolo malato è il destro, e BIVAD, se lo sono entrambi.

Questi dispositivi sono delle vere e proprie pompe (freccie bianche, Fig.1 e Fig.2) che vengono impiantate nella superficie del cuore, all'interno del pericardio. Sono alimentate elettricamente da batterie portatili esterne (freccie grigie, Fig.1 e Fig.2) e collegate ad esse attraverso un cavo che fuoriesce dall'addome (*driveline*) (freccia rossa, Fig.1). In più, troviamo anche un piccolo computer che funge da controller e monitora i parametri (freccie gialle, Fig.1 e Fig.2). Una nota a parte ce l'ha lo Jarvik 2000 (Fig.2), uno dei modelli di VAD più utilizzati. Questo dispositivo ha il cavo che esce nella zona retroauricolare (freccia verde, Fig.2), riducendo le probabilità di infezione.

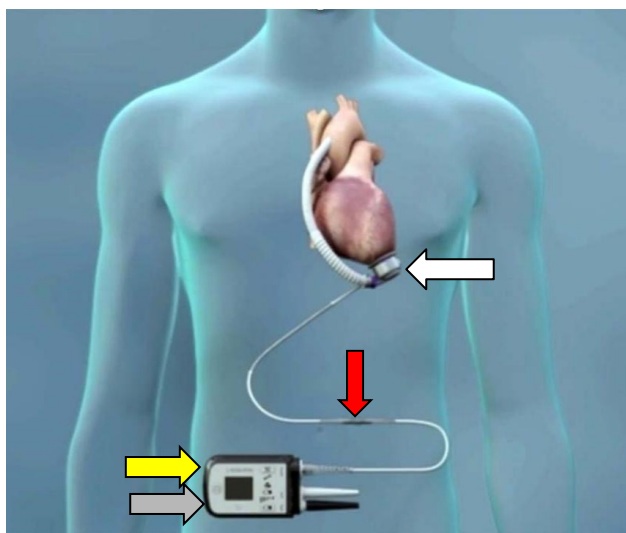


Figura 1: Dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD)

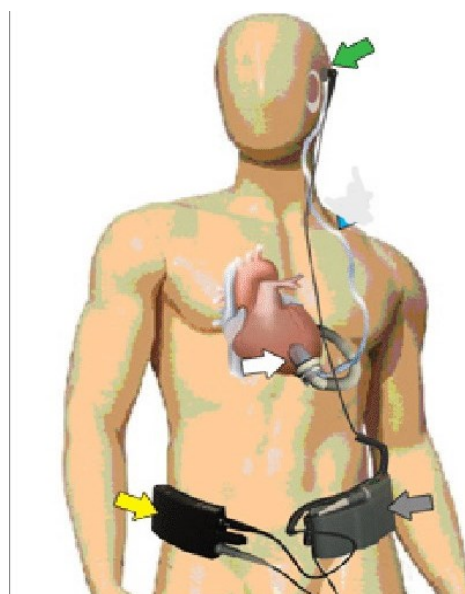


Figura 2: Jarvik 2000

Esistono dunque diversi modelli di VAD: in particolare possiamo differenziarli in base al tipo di pompa utilizzata. Nella loro storia, possiamo dividerli in tre diverse generazioni.

I VAD vengono impiantati nel paziente con un intervento chirurgico da un chirurgo specializzato. L'intervento viene eseguito con anestesia generale ed è prevista la circolazione extracorporea attraverso la macchina cuore-polmoni che garantisce al paziente ossigenazione e un adeguato flusso sanguigno. Nonostante il cuore sia svuotato completamente, l'impianto viene effettuato a cuore pulsante per garantire una maggior naturalezza durante il movimento. Non è prevista la sternotomia. Il paziente viene poi portato in terapia intensiva in cui inizierà il periodo di recupero con graduale

riabilitazione. La degenza dura solitamente 20/30 giorni. Dopo la dimissione ospedaliera, i pazienti possono tornare a riprendere le attività di una vita normale, notando un grande miglioramento, soprattutto dal punto di vista degli sforzi fisici. Devono comunque essere sottoposti a terapie farmacologiche e provvedere a periodiche medicazioni, anche autonome, nella zona della fuoriuscita del cavo per evitare infezioni^[5s].

È importante sottolineare che l'accesso ai VAD in Italia è soggetto a una valutazione accurata da parte del team medico specializzato che valuta le condizioni cliniche e la necessità del paziente. Nel contesto italiano, l'accesso ai VAD è generalmente fornito attraverso il SSN (Servizio Sanitario Nazionale), che copre i costi dei dispositivi e dei relativi servizi per i pazienti che ne soddisfano i criteri di idoneità.

CAPITOLO 1

IL CUORE

1.1 SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Il sistema cardiovascolare riveste un ruolo fondamentale all'interno del nostro organismo. La sua funzione principale è il trasporto di sostanze verso e da tutti i distretti corporei. Essenzialmente, è costituito da una rete di vasi sanguigni che contengono il sangue, il quale viene fatto circolare grazie alla pressione generata dal cuore.

I vasi sanguigni si suddividono in due categorie: arterie e vene. Le arterie trasportano il sangue ossigenato dal cuore agli altri organi, mentre le vene riportano il sangue deossigenato al cuore. L'aorta rappresenta la più ampia arteria del corpo umano; essa si origina dal cuore e si ramifica in arterie sempre più piccole, fino a raggiungere lo stadio dei capillari. D'altra parte, le vene cave, sia superiore che inferiore, agiscono come le principali vie di drenaggio per il sangue venoso proveniente dalla porzione superiore ed inferiore del corpo umano, riportandolo verso il cuore.

La circolazione del sangue avviene in modo unidirezionale grazie alla presenza di valvole, che si trovano sia nel cuore che nelle vene.

1.2 ANATOMIA DEL CUORE

Il cuore (Fig.3) è un organo muscolare, situato nella cavità toracica, nel lato ventrale, tra i due polmoni, con l'apice rivolto verso il basso.

Il cuore è diviso in due parti, destra e sinistra, attraverso una parete centrale chiamata setto. Ogni metà si comporta come una pompa indipendente ed è formata da un atrio e da un ventricolo. L'atrio riceve il sangue dalle vene mentre il ventricolo lo pompa verso le arterie.

La presenza di quattro valvole (Fig.4) è essenziale per assicurare l'unidirezionalità del flusso sanguigno. Possono essere suddivise in due categorie in base alla loro posizione: le valvole atrioventricolari AV, che separano gli atri dai ventricoli, e le valvole semilunari, tra i ventricoli e le arterie.

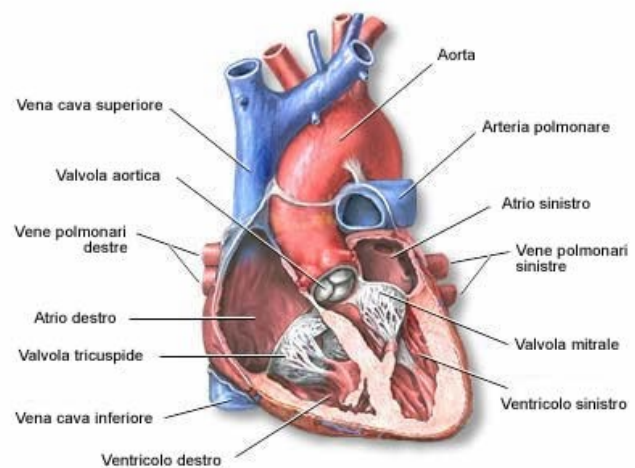


Figura 3: Il cuore umano

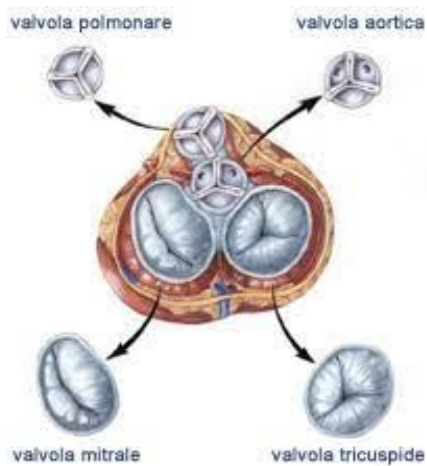


Figura 4: Le valvole cardiache

Le valvole atrioventricolari sono costituite da sottili lembi collegati al ventricolo dalle corde tendinee, tendini ricchi di collagene. La loro funzione è di impedire alla valvola di essere spinta nell'atrio. Le due valvole atrioventricolari non sono identiche: quella tra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro è formata da due lembi ed è chiamata valvola bicuspidale o mitrale. Nella metà destra, tra l'atrio e il ventricolo, si trova la valvola tricuspide, con tre lembi.

Le valvole semilunari, grazie alla forma dei lembi simile ad una mezzaluna, non necessitano di corde tendinee. Ognuna di queste valvole ha tre lembi che si chiudono perfettamente quando il sangue cerca di rifluire nel ventricolo. Le due valvole semilunari sono la valvola aortica, tra il ventricolo sinistro e l'aorta, e valvola polmonare, tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare.

Il cuore possiede un proprio circuito speciale, noto come circolo coronarico, che fornisce al miocardio il sangue ossigenato. Questo circuito è formato da arterie coronarie, le cui due principali si originano dall'inizio dell'aorta, e da vene coronarie che generalmente percorrono parallele alle arterie.

1.3 MUSCOLO CARDIACO

Il cuore è avvolto dal pericardio, una sacca membranosa resistente. Al suo interno del pericardio è anche presente un sottile strato di liquido pericardico, che funge da lubrificante quando il cuore batte e si muove contro il pericardio. Come accennato in precedenza, il cuore è un organo muscolare, composto principalmente dal miocardio, il muscolo cardiaco, assieme a strati di epitelio e tessuto connettivo.

Il segnale che innesca la contrazione cardiaca è di natura miogena: si origina all'interno del muscolo cardiaco stesso. Pertanto, non richiede una connessione con altre parti del corpo. Il miocardio, infatti, è costituito da due tipi differenti di cellule: le cellule contrattili e le cellule autoritmiche.

Le cellule autoritmiche, rappresentanti circa l'1% delle cellule totali del miocardio, sono anche denominate "pacemaker" poiché regolano la frequenza cardiaca. Il loro compito è quello di generare il segnale che dà l'avvio alla contrazione cardiaca. Inoltre, queste cellule sono più piccole rispetto alle cellule contrattili.

1.4 POTENZIALI D'AZIONE DELLE CELLULE CARDIACHE

Le due tipologie di cellule presenti nel miocardio sono in grado di generare un potenziale d'azione, ma i due potenziali sono distinti e il calcio (Ca^{2+}) svolge un ruolo fondamentale in entrambi i casi.

Le cellule contrattili miocardiche presentano un potenziale di membrana a riposo di circa -90 mV. L'evento scatenante del potenziale d'azione è rappresentato da un'onda di depolarizzazione proveniente da una cellula adiacente, che si diffonde attraverso le giunzioni comunicanti (stimolo esterno). La fase iniziale consiste in una depolarizzazione rapida, causata dall'ingresso di ioni sodio (Na^{2+}) nella cellula, tramite l'apertura dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Tali canali si

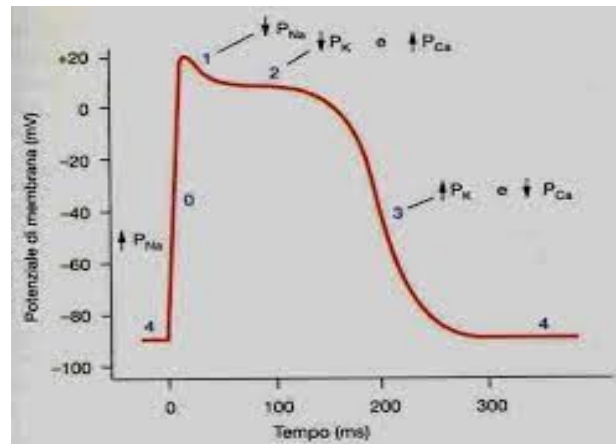


Figura 5: Potenziale d'azione delle cellule contrattili miocardiche

chiudono quando il potenziale di membrana raggiunge circa +20 mV. La ripolarizzazione, inizialmente breve, avviene attraverso l'uscita di ioni potassio (K^+) dai canali K^+ che si sono aperti. Si raggiunge poi ad una fase di plateau nel potenziale d'azione grazie all'apertura dei canali del calcio, che permettono l'ingresso di Ca^{2+} nella cellula, e alla contemporanea chiusura di alcuni canali del potassio, impedendo la loro uscita. Nell'ultima fase, si verifica una ripolarizzazione rapida, in cui la permeabilità del K^+ aumenta nuovamente ed i canali del Ca^{2+} si chiudono, consentendo un'uscita rapida degli ioni potassio dalla cellula e riportando il potenziale di membrana a -90 mV.

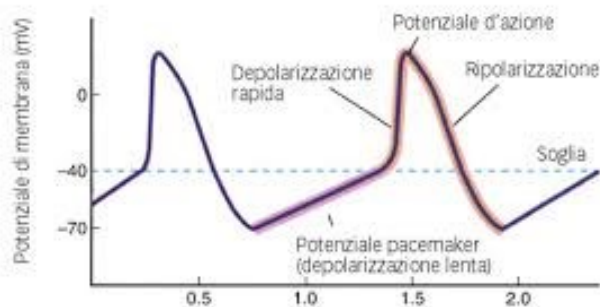


Figura 6: Potenziale d'azione delle cellule autoritmiche miocardiche

Le cellule autoritmiche miocardiche, invece, presentano un potenziale di membrana instabile, noto come "potenziale pacemaker", che inizia da circa -60 mV e si innalza lentamente. Questo incremento avviene quando, a -60 mV, i canali I_f si aprono, permettendo l'ingresso di ioni sodio e l'uscita di ioni potassio. La velocità d'ingresso è superiore rispetto a quella d'uscita. Di conseguenza, il potenziale si alza mentre i canali I_f si chiudono gradualmente e contemporaneamente si aprono i canali del calcio. Quando il potenziale raggiunge una soglia di circa -40 mV, i canali I_f sono completamente chiusi, consentendo al Ca^{2+} di entrare velocemente nella cellula, depolarizzandola in modo rapido. Nel picco del potenziale a circa 20 mV, i canali del Ca^{2+} si chiudono. La ripolarizzazione è resa possibile dall'apertura dei canali del K^+ con conseguente efflusso di ioni potassio dalla cellula.

1.5 CONTRAZIONE CARDIACA

Il cuore assume la funzione di una pompa vitale all'interno del sistema cardiovascolare. Le varie cellule del tessuto miocardico devono coordinare la loro depolarizzazione affinché il cuore possa pompare il sangue in modo efficiente.

L'inizio del processo di depolarizzazione cardiaca ha luogo nel nodo senoatriale (nodo SA), situato nella parte superiore dell'atrio destro, dove risiede il gruppo predominante di cellule autoritmiche.

Queste stesse cellule, attraverso i loro potenziali d'azione, sono responsabili di generare la contrazione del cuore. L'onda di depolarizzazione si diffonde alle cellule adiacenti attraverso le giunzioni comunicanti. Grazie alle vie internodali, la conduzione elettrica si propaga rapidamente verso il nodo atrioventricolare (nodo AV), un secondo gruppo di cellule autoritmiche che si trova nel pavimento dell'atrio destro. La velocità di conduzione rallenta poi all'interno degli atri causa dell'abbondante presenza di cellule contrattili. Il segnale elettrico procede dunque dal nodo AV attraverso il fascio atrioventricolare (fascio AV, noto anche fascio di His), il quale si biforca nelle due branche destra e sinistra, fino a raggiungere l'apice del cuore. Successivamente, gli impulsi incontrano le fibre di Purkinje, cellule dei ventricoli specializzate nella conduzione, che li diffondono velocemente a tutte le cellule contrattili dei ventricoli, causando una quasi simultanea contrazione.

Un secondo importante ruolo del nodo AV è quello di ritardare la propagazione dei potenziali d'azione verso i ventricoli, consentendo agli atri di completare la loro contrazione.

Il nodo SA, essendo il pacemaker più rapido, determina la frequenza cardiaca. Ciò è dovuto all'abbondante presenza di cellule autoritmiche in questa zona. Anche le cellule del nodo AV e le fibre di Purkinje hanno la capacità di generare potenziali d'azione autonomamente, ma la loro frequenza innescata è inferiore a quella del nodo SA.

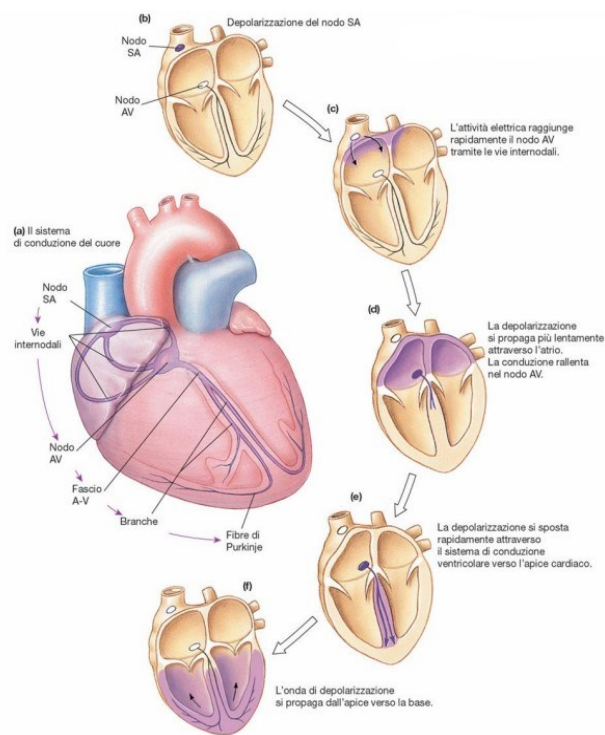


Figura 7: Conduzione elettrica della contrazione cardiaca

CAPITOLO 2

NASCITA E STORIA DEI VAD

2.1 LA NASCITA DEI VAD

I dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) sono nati come risultato dei progressi nella medicina e nell'ingegneria biomedica per affrontare il problema dell'insufficienza cardiaca avanzata.

L'avvento dei VAD è legato all'introduzione della macchina cuore-polmone, un dispositivo che permette di svolgere temporaneamente la funzione di cuore e polmoni durante un intervento chirurgico. L'utilizzo di questa macchina e l'aumento di interventi chirurgici sempre più complessi hanno portato all'idea di sviluppare dispositivi in grado di sostituire o assistere le funzioni del cuore a lungo termine.

Il primo impianto riuscito di un VAD è avvenuto nel 1966, quando una donna di 37 anni ricevette un supporto meccanico per 10 giorni. Tuttavia, solo venti anni dopo, nel 1988, il Dr. William F. Bernhard del Boston Medical Hospital Medical Center e Thermedics completò con successo un impianto di VAD a lungo termine. Questo ha segnato un importante passo avanti nella storia dei VAD^[6s].

2.2 VAD DI PRIMA GENERAZIONE

I dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) di prima generazione rappresentano una fase iniziale nello sviluppo di questa tecnologia medica. Questi dispositivi sono stati introdotti negli anni '60 e '70 e hanno subito numerosi miglioramenti nel corso degli anni successivi.

I VAD di prima generazione erano progettati per emulare il comportamento del cuore umano, generando un flusso pulsatile. Questo flusso prevedeva l'aspirazione del sangue dal ventricolo e l'espulsione nell'aorta, cercando di riprodurre il flusso naturale del cuore.

Erano dispositivi extra-corporei, il che significa che la pompa e la fonte di alimentazione erano posizionate all'esterno del corpo del paziente. La pompa era composta da un apparato pneumatico alimentato da un compressore ed erano collegate al cuore del paziente attraverso cannule, consentendo di sostituire l'attività dei ventricoli destri, sinistri o entrambi a seconda delle necessità.

Tuttavia, presentavano diverse limitazioni. I pazienti che ricevevano questi dispositivi erano costretti a rimanere a letto e non potevano spostarsi liberamente. Inoltre, questi dispositivi potevano assistere il paziente solo per un periodo limitato di tempo, di solito poche settimane, prima di essere sostituiti da un trapianto di cuore. Inoltre, si sono presentati fin da subito numerosi problemi, come

l'incompatibilità del sangue con i materiali utilizzati, le dimensioni del compressore o l'alto tasso di complicanze infettive ed emorragiche.

Nonostante le limitazioni e le problematiche associate, i VAD di prima generazione hanno gettato le basi per lo sviluppo successivo di dispositivi di assistenza ventricolare più avanzati e migliorati^{[1b][7s]}.

Tra i VAD di prima generazione, i modelli più noti sono l'HeartMate 1 (Fig.8) e il Novacor N100.

2.3 VAD DI SECONDA GENERAZIONE

I VAD di seconda generazione rappresentano un importante passo avanti nella tecnologia di supporto meccanico al cuore rispetto alla prima generazione. Questi VAD sono caratterizzati da miglioramenti significativi in termini di prestazioni, dimensioni e durata. Il principale cambiamento è stato l'introduzione del flusso continuo, abbandonando il flusso pulsatile.

I VAD di seconda generazione utilizzano una pompa rotativa per fornire un flusso continuo di sangue. Il principale dubbio riguardava la capacità degli organi terminali di tollerare un flusso continuo per lunghi periodi.

Tuttavia, ulteriori studi hanno dimostrato che il flusso sanguigno pulsatile è principalmente presente nelle arterie più grandi o ad alta pressione del sistema circolatorio. Nei capillari, che sono i vasi sanguigni più piccoli e diffusi nell'organismo, il flusso pulsatile è notevolmente ridotto o quasi assente.



Figura 8: Pompe di HeartMate 1 (a sinistra) e HeartMate 2 (a destra)^[1b]

Questo è importante perché i capillari sono i siti in cui avviene lo scambio di ossigeno e nutrienti tra il sangue e le cellule del corpo. Gli studi clinici e preclinici successivi hanno dimostrato che, nonostante il flusso continuo, si ottiene una perfusione efficace degli organi. Questo ha contribuito a dissipare le preoccupazioni iniziali sulla capacità di questi dispositivi di supportare a lungo termine la funzione degli organi, migliorando così l'efficienza dei VAD.

Rispetto ai dispositivi di prima generazione che erano dotati di pompe pneumatiche esterne, i VAD di seconda generazione presentano una pompa a flusso assiale, con un motore rotativo come unica parte mobile, con cuscinetti immersi nel sangue per ridurre l'usura derivante da parti in movimento, direttamente posizionato all'interno del corpo del paziente. Questa configurazione consente una maggiore libertà di movimento per i pazienti, poiché non sono più vincolati da un compressore esterno.

Gli sviluppi nella progettazione e nei materiali utilizzati, come, per esempio, il rivestimento con titanio testurizzato delle superfici a contatto con il sangue come misura antitrombotica, hanno portato a un miglioramento significativo dell'affidabilità e della durata dei VAD di seconda generazione. Questi dispositivi hanno dimostrato una maggiore sopravvivenza e un'efficacia superiore rispetto a quelli di prima generazione^{[1b][7s]}.

Alcuni esempi di VAD di seconda generazione includono l'HeartMate 2 (Fig.8), lo Jarvik 2000 e lo Micromed DeBakey®.

2.4 VAD DI TERZA GENERAZIONE

Il passaggio ai dispositivi di terza generazione ha rappresentato un avanzamento significativo nella tecnologia di supporto meccanico al cuore. Questi VAD sono caratterizzati da importanti miglioramenti in termini di design, prestazioni e sicurezza rispetto alle generazioni precedenti. Infatti nei VAD di terza generazione viene introdotta una pompa a flusso continuo e a levitazione magnetica, in cui vengono rimossi i cuscinetti.

I VAD di terza generazione mantengono dunque il concetto di flusso continuo introdotto nella seconda generazione, fornendo un flusso costante di sangue. Una delle principali innovazioni è l'uso della levitazione magnetica per supportare la pompa senza la necessità di cuscinetti fisici. Questa tecnologia riduce l'attrito e l'usura, migliorando l'efficienza e la durata del dispositivo. Per giunta, grazie alla levitazione magnetica, questi dispositivi riducono il contatto diretto tra i componenti meccanici e il sangue del paziente. Ciò riduce il rischio di coaguli e aumenta la sicurezza e l'affidabilità del dispositivo.

Rispetto alle generazioni precedenti con pompe a flusso assiale, i VAD di terza generazione introducono la pompa a flusso radiale. Questa configurazione permette un miglioramento del design anatomico del dispositivo, riducendo la velocità di rotazione e aumentando l'efficienza idraulica.

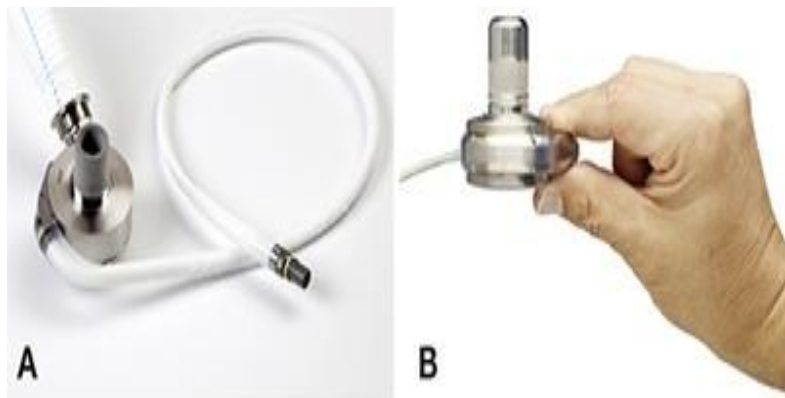


Figura 9: HeartMate 3 (A), HeartWare HVAD (B)^[1b]

Questi dispositivi sono progettati per essere più compatti rispetto alle generazioni precedenti, caratteristica che consente una maggiore facilità di impianto e un posizionamento intrapericardico, riducendo l'impatto sul torace del paziente^{[1b][7s]}.

Alcuni esempi di VAD di terza generazione includono l'HeartMate 3 (Fig.9) e l'HeartWare HVAD (Fig.9).

Nella Tab. 1, sono illustrati alcuni dispositivi di seconda e terza generazione.

Dispositivo	Flusso	Posizionamento	Levitazione magnetica	Generazione
Thoratec HeartMate II	Assiale	Intraaddominale	No	II
Jarvik 2000	Assiale	Intrapericardico	No	II
Micromed DeBakey 5	Assiale	Intrapericardico	No	II
HeartWare HVAD	Radiale	Intrapericardico	Sì	III
Levacor VAD	Radiale	Intrapericardico	Sì	III
Thoratec HeartMate 3	Radiale	Intrapericardico	Sì	III

Tab.1: VAD di seconda e terza generazione

2.5 I COSTI DEI VAD

I costi dei VAD possono variare significativamente a seconda di diversi fattori, tra cui il tipo di dispositivo, la regione geografica e il centro medico. Tuttavia, è importante tenere presente che i costi associati ai VAD sono generalmente elevati a causa della complessità dei dispositivi, dei processi di impianto e del supporto medico necessario. Alcuni dei costi da considerare sono il dispositivo, il cui costo può essere molto elevato, spesso raggiungendo cifre attorno alle centinaia di migliaia di euro, l'impianto, che comprende anestesia, spese chirurgiche ed equipe, l'ospedalizzazione, l'eventuale manutenzione, i farmaci, il monitoraggio post-operatorio e i costi a lungo termine, che includono la gestione delle complicanze e il supporto psicologico.

2.6 VAD PEDIATRICI

Con l'accumularsi di esperienza, sta diventando sempre più evidente che l'utilizzo di VAD 'da adulti' su 'bambini' presenta problemi, principalmente a causa delle differenze dimensionali tra il paziente e

il dispositivo. L'opzione attualmente disponibile per i pazienti pediatrici consiste nei VAD a flusso pulsatile, come il Berlin Heart, nonostante le problematiche ad essi associate. Per affrontare questa situazione, è emersa la necessità di sviluppare VAD a flusso continuo appositamente destinati ai bambini piccoli, dato che quelli attualmente in uso sono progettati per adulti.

Nel 2004, è stato creato il *Pediatric Circulatory Support Program*, il precursore del programma noto come PumpKIN (*Pump for Kids, Infants, and Neonates*), con l'obiettivo di sviluppare nuovi dispositivi di supporto circolatorio specifici per bambini. Da questo sforzo è nato l'Infant Jarvik 2015, il primo VAD a flusso continuo appositamente progettato per bambini piccoli^[2b].

Attraverso lo studio PumpKIN, oltre al significativo risultato ottenuto con la creazione dell'Infant Jarvik 2015, è possibile anche accelerare il processo di accettazione e adozione dei VAD a flusso continuo come una soluzione efficace e promettente per trattare l'insufficienza cardiaca nei pazienti pediatrici. Ciò deriva dalla capacità di testare i futuri dispositivi in modo analogo all'Infant Jarvik, consentendo la comparazione dei dati ottenuti sia in vitro che in vivo. L'esistenza di uno standard per la valutazione dei dispositivi pediatrici e dei dati di riferimento agevolerà certamente lo sviluppo futuro di tali dispositivi e, si spera, contribuirà a ridurre i costi necessari nell'arduo processo di sviluppo.



Figura 10: Infant Jarvik 2015^[2b]

CAPITOLO 3

DIFFERENZE TRA I DIVERSI VAD

3.1 PRINCIPALI DIFFERENZE

Dal capitolo precedente, si può dedurre che ci sono differenze significative tra due dispositivi appartenenti a generazioni diverse, sia in termini di struttura che di prestazioni. Eleggendo come pionieri delle rispettive generazioni lo Jarvik 2000 e l'HeartMate 3, di seguito è presentato un elenco delle discrepanze tra i due VAD:

1. Design e tecnologia di pompa:

- L'HeartMate 3 è un LVAD con pompa a flusso continuo radiale funzionante attraverso levitazione magnetica.
- Lo Jarvik 2000 è un LVAD con pompa a flusso continuo assiale.

2. Controllo del flusso sanguigno:

- L'HeartMate 3 utilizza un sofisticato sistema di controllo del flusso sanguigno, basato su sensori, che adatta automaticamente la velocità di pompaggio in base alle esigenze del paziente.
- Lo Jarvik 2000 è configurato con una velocità di pompaggio costante, impostata dal medico.

3. Dimensioni e peso:

- Lo Jarvik 2000 presenta dimensioni più compatte e un peso ridotto rispetto all'HeartMate 3.

4. Affidabilità:

- L'HeartMate 3 ha dimostrato di ridurre notevolmente gli eventi avversi, rispetto alle versioni precedenti, come la formazione di coaguli di sangue o ostruzione del flusso.
- Lo Jarvik è noto per la bassa frequenza di infezioni nella driveline.

Queste differenze delineano in modo chiaro le caratteristiche salienti dei due VAD e il progresso tecnologico che è stato raggiunto con il passare delle generazioni. Nelle sezioni seguenti, analizzeremo in dettaglio ciascuna di queste caratteristiche per acquisire una comprensione più approfondita dei dispositivi e delle loro implicazioni cliniche.

3.2 LE POMPE

La pompa dello Jarvik 2000, nota come Jarvik 2000 Flowmaker, funziona attraverso un design a flusso continuo assiale: nella Fig.11, si può notare come il sangue entra ed esca nella pompa lungo lo stesso asse. La pompa utilizza un rotore che ruota in modo costante all'interno di un alloggiamento. La rotazione del rotore crea una forza centrifuga che spinge il sangue dal ventricolo sinistro verso l'aorta, fornendo un supporto costante al cuore.

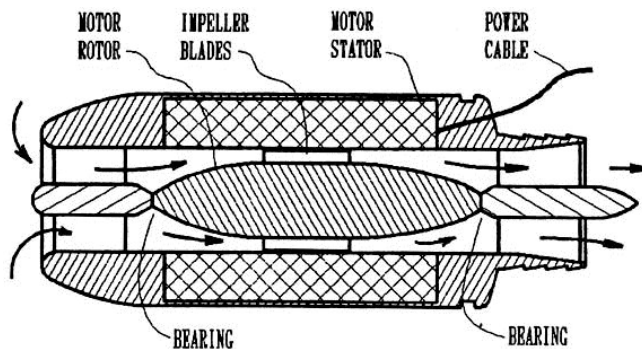


Figura 11: Pompa assiale dello Jarvik 2000

La velocità di rotazione della pompa può essere regolata in base alle esigenze del paziente. I medici utilizzano un controllore esterno per impostare la velocità appropriata, che determina la portata del flusso di sangue fornito dal dispositivo. Lo Jarvik 2000 dispone di cinque diverse velocità di rotazione, che vanno da 8000 a 12000 giri al minuto. A seconda della velocità impostata e della potenza assorbita dal rotore, indicata nel controllore esterno, il dispositivo fornisce una portata variabile da 1 a 8,5 litri al minuto, consentendo di supportare una vasta gamma di pazienti.

Lo Jarvik 2000 presenta anche una caratteristica unica di pulsatilità intermittente. L'unità di controllo della pompa riduce temporaneamente la velocità per 8 secondi al minuto. Questo permette al ventricolo di svolgere una contrazione naturale attraverso la valvola aortica, riducendo il rischio di complicazioni associate a una chiusura prolungata della valvola. Questa caratteristica di pulsatilità intermittente nel flusso del sangue può contribuire a una migliore funzionalità del sistema circolatorio e può offrire alcuni benefici aggiuntivi in termini di flusso sanguigno naturale^[8s].

L'HeartMate 3, invece, ha una pompa a flusso continuo radiale con un motore a levitazione magnetica completamente senza cuscinetti (Fig.12 e Fig.13).

Presenta un rotore composto da una serie di magneti passivi permanenti e lo statore con bobine elettromagnetiche. Quando il motore è acceso, magneti e bobine generano un campo magnetico rotante all'interno della pompa. Si crea dunque un flusso di sangue continuo che entra nella pompa dal ventricolo sinistro e viene espulso nella aorta.

Il design della pompa (Fig.13) consente un movimento senza attrito, superfici testurizzate a contatto con il sangue per una

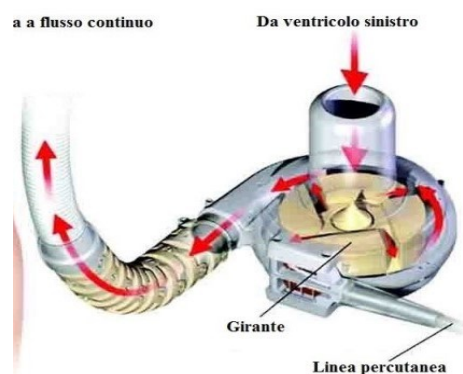


Figura 12: Pompa centrifuga dell'HeartMate 3

migliore emocompatibilità e ampi spazi di flusso sanguigno tra il rotore e il suo alloggiamento per ridurre lo sforzo di taglio e di conseguenza traumi ematici.

Similmente all'HeartMate II, l'HeartMate 3 è in grado di pompare fino a 10 L/min. La pompa è dotata di un sistema di controllo che monitora costantemente il flusso di sangue e regola la velocità della pompa in base alle esigenze del paziente. Ciò permette di adattare la pompa in modo da fornire un flusso sanguigno adeguato in diverse situazioni, come l'attività fisica o il riposo. Il dispositivo è collegato a un'unità di controllo esterna che permette ai medici di monitorare le prestazioni della pompa, controllare le impostazioni e apportare eventuali regolazioni necessarie^{[8s][9s]}.

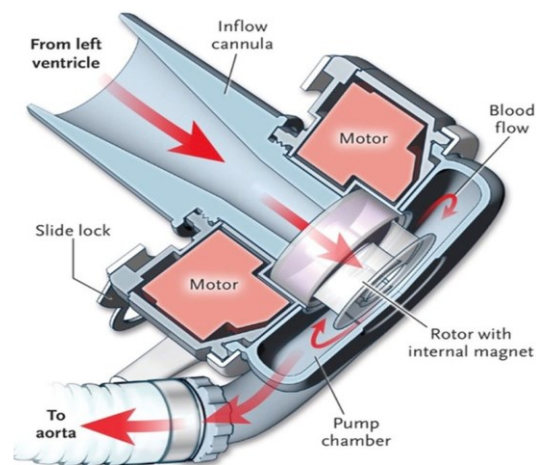


Figura 13: Pompa centrifuga dell'HeartMate 3

3.3 DIMENSIONI DEI VAD

Per impiantare un dispositivo di assistenza ventricolare (VAD) è importante che ci sia spazio sufficiente per ospitare il dispositivo senza compromettere gli organi circostanti.

Infatti:

- L'HeartMate 3 ha la pompa che pesa 200 g, misura 50,3 mm di diametro e 55 mm di altezza^[9s]
- Lo Jarvik-2000 pesa 85 g, è largo 25 mm e lungo 55 mm.

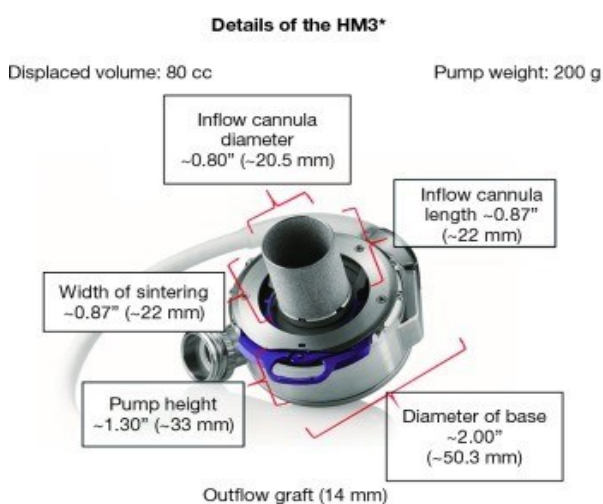


Figura 14: Dimensioni della pompa dell'HeartMate 3^[2b]



Figura 15: Pompa dello Jarvik 2000

Dunque, le dimensioni richieste dipendono dal modello specifico del VAD e possono variare leggermente da dispositivo a dispositivo. In generale, il chirurgo valuterà attentamente la conformazione anatomica del paziente e effettuerà una serie di test, come ecocardiogrammi o

risonanze magnetiche (RM), per determinare se il paziente è un candidato idoneo per l'impianto del VAD.

Alcuni fattori che possono influenzare la fattibilità dell'impianto di un VAD includono le dimensioni del ventricolo sinistro, la presenza di eventuali ostruzioni o anomalie anatomiche e lo stato generale del paziente. Inoltre, la presenza di malattie avanzate in altri organi, come i reni o il fegato, può influenzare la decisione di impiantare un VAD.

In ogni caso, la concessione dell'idoneità di un paziente per l'impianto di un VAD è una procedura complessa e richiede un'approfondita valutazione medica da parte di un team multidisciplinare, composto da chirurghi cardiovascolari, cardiologi, anestesisti e altri specialisti.

3.4 AFFIDABILITÀ DEI DIVERSI VAD

L'affidabilità in termini ingegneristici si riferisce alla capacità di un sistema, componente o processo di mantenere le proprie prestazioni e funzionalità in modo coerente e conforme alle specifiche desiderate nel corso del tempo, sotto varie condizioni operative. In altre parole, è la misura della probabilità che un sistema o un componente funzioni correttamente senza guasti o interruzioni durante il suo ciclo di vita previsto.

Con l'obiettivo finale di identificare un VAD che sia in grado di svolgere il proprio compito in modo coerente e prevedibile, riducendo al minimo l'impatto di possibili eventi avversi, come infezioni nella driveline o problematiche nel funzionamento della pompa, sono in seguito riportati alcuni studi in cui si comparano diversi VAD considerando man mano le varie problematiche.

3.4.1 CONFRONTO TRA VAD DI GENERAZIONI DIVERSE^[3b]

Lo studio condotto da Mehra et al^[3b] confronta due diverse generazioni di VAD: la pompa a flusso assiale HeartMate II con cuscinetto meccanico (seconda generazione) e la pompa a flusso centrifugo HeartMate 3 completamente levitata magneticamente (terza generazione). L'obiettivo principale dello studio è stato duplice:

1. Determinare la sopravvivenza dei pazienti a 2 anni dall'intervento senza ictus o reinterventi.
2. Valutare la percentuale di sostituzione delle pompe.

Lo studio è stato condotto su un ampio campione di pazienti provenienti da diverse strutture ospedaliere (studio multi-centrico). Sono stati coinvolti 1028 pazienti, con l'assegnazione casuale dei VAD cercando di mantenere un rapporto 1:1, senza considerare se l'impianto fosse finalizzato come *bridge to transplantation* o *destination therapy*. Di questi pazienti, 516 hanno ricevuto l'HeartMate 3,

mentre ai restanti 512 è stato impiantato l'HeartMate II. L'età media dei due gruppi è stata simile (circa 60 anni), così come la percentuale di pazienti maschi (circa 80%).

Successivamente, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi di studio:

- Gruppo Short-Term (ST): 294 pazienti analizzati a 6 mesi dall'inizio dello studio (per il primo obiettivo)
- Gruppo completo: 1028 pazienti analizzati a 2 anni dall'inizio dello studio (per entrambi gli obiettivi)

Per il primo obiettivo, i risultati hanno evidenziato una percentuale di sopravvivenza più elevata nel gruppo di pazienti con l'HeartMate 3, con il 76,9% di pazienti che è sopravvissuto a 2 anni dall'intervento senza eventi avversi rispetto al 64,8% dei pazienti del gruppo dell'HeartMate II.

Per il secondo obiettivo, si è osservato che l'11,3% di pazienti con pompa assiale ha richiesto una sostituzione della pompa, mentre solo il 2,3% dei pazienti con pompa centrifuga ha avuto bisogno di un cambio di pompa.

End Point	Centrifugal-Flow Pump Group (N=516)		Axial-Flow Pump Group (N=512)	
	no. of patients	% (95% CI)	no. of patients	% (95% CI)
Primary end point†				
Noninferiority analysis	397	76.9 (73.1–80.5)	332	64.8 (60.5–69.0)
Superiority analysis	397	76.9 (73.1–80.5)	332	64.8 (60.5–69.0)
First event that resulted in treatment failure with respect to the primary end point‡				
Withdrew before implantation	1	0.2 (0.0–1.1)	7	1.4 (0.6–2.8)
Withdrew after implantation	4	0.8 (0.2–2.0)	3	0.6 (0.1–1.7)
Underwent reoperation to replace or remove pump¶	14	2.7 (1.5–4.5)	73	14.3 (11.4–17.6)
Had disabling stroke	20	3.9 (2.4–5.9)	30	5.9 (4.0–8.3)
Died within 24 months after implant**	80	15.5 (12.5–18.9)	67	13.1 (10.3–16.3)
Principal secondary end point††				
Pump replacement within 24 months after implantation	12	2.3 (1.2–4.0)	57	11.3 (8.7–14.4)

Figura 16: Risultati dello studio Mehra et al^[3b]

I principali eventi avversi e la loro frequenza sono rappresentati nei grafici seguenti:

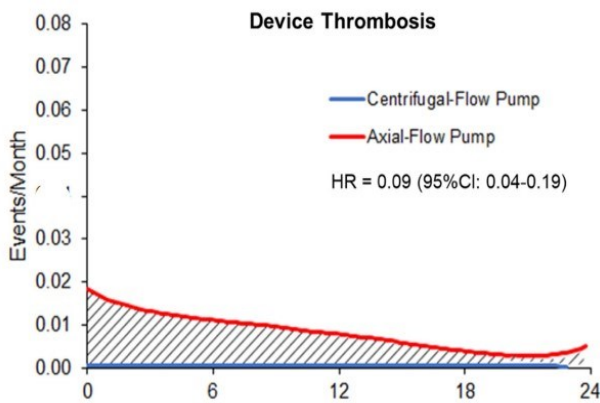


Figura 17: Grafico Evento/Mese per Trombosi del dispositivo^[3b]

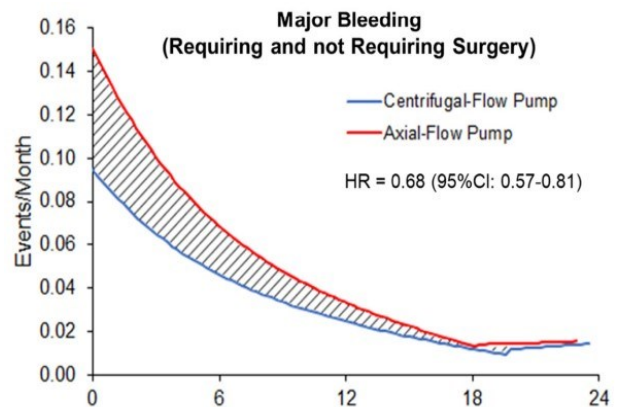


Figura 18: Grafico Evento/Mese per Sanguinamento^[3b]

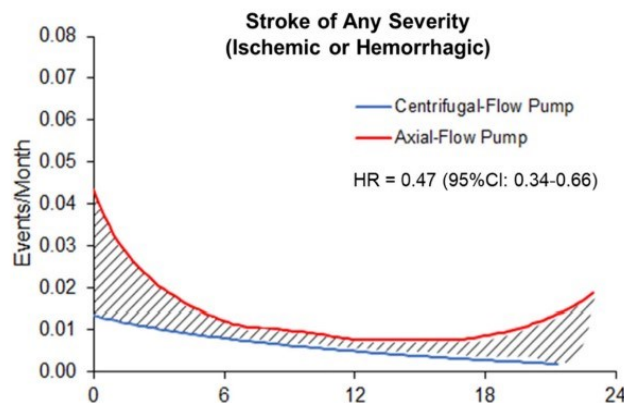


Figura 19: Grafico Evento/Mese per Ictus^[3b]

Da un'analisi dei grafici emergono alcune osservazioni:

- In tutti i casi, si nota un picco nella frequenza degli eventi avversi nel mese 0, ovvero subito dopo l'impianto del VAD.
- L'incidenza degli eventi avversi è più elevata nell'HeartMate II.
- Nel caso dell'HeartMate 3 non si sono mai verificate situazioni di trombosi della pompa.
- A partire dal diciottesimo mese, si osserva una crescita nelle curve, particolarmente evidente nell'HeartMate II.

In aggiunta, vengono forniti dati sul numero di pazienti con una *Mean Arterial Pressure* (MAP) inferiore a 85 mmHg (linee blu), compresa tra 86 e 90 mmHg (linee verdi) e superiore a 91 mmHg (linee rosse) per entrambi i tipi di VAD, i quali vengono sintetizzati nei grafici successivi. Si può notare come la MPA dei pazienti con il VAD di seconda generazione sia mediamente più elevata rispetto a quella dei pazienti con HeartMate 3.

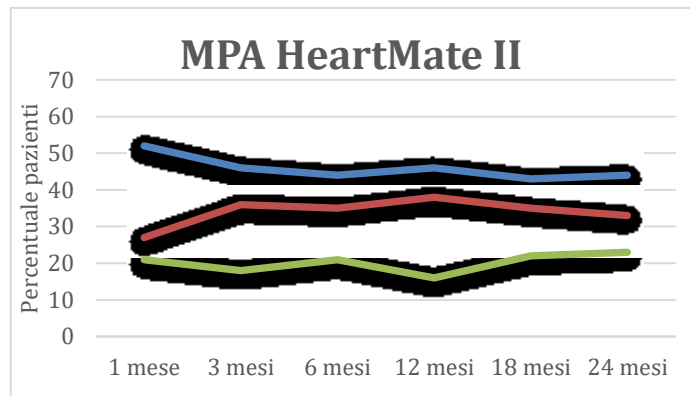


Figura 20: Grafico %Pazienti/Mese della MPA per HeartMate II

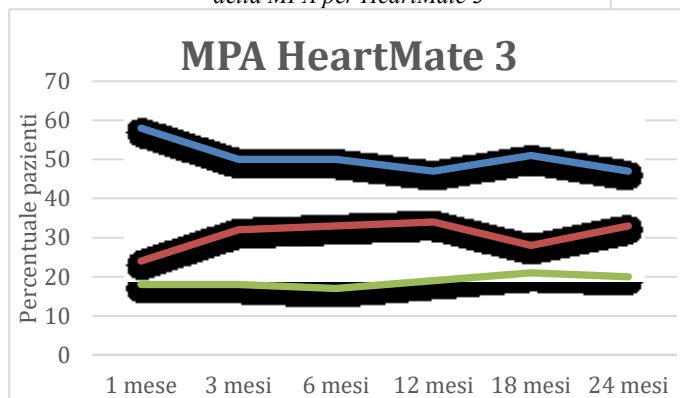


Figura 21: Grafico %Pazienti/Mese della MPA per HeartMate 3

Va notato che sono stati riscontrati frequenti casi di infezioni della driveline, con incidenza simile nei due dispositivi (tuttavia tali dati non sono stati inclusi nello studio e quindi non sono rappresentati nei grafici).

In conclusione, l'analisi di questo studio evidenzia il vantaggio della pompa centrifuga a levitazione magnetica HeartMate 3 rispetto alla pompa assiale HeartMate II per quanto riguarda la sopravvivenza senza ictus o la necessità di reinterventi a 2 anni dall'impianto del VAD, nonché una minore esigenza di sostituire la pompa a causa di malfunzionamenti del dispositivo.

3.4.2 CONFRONTO DEL GRADO DI INFETTIVITÀ^[4b]

L'obiettivo di questo studio, presentato da Siegenthaler et al^[4b], consiste nel confrontare il numero e il tipo di infezioni riscontrate nell'HeartMate II e nello Jarvik 2000.

Per definire il concetto di "infezione", si è fatto riferimento alla definizione fornita dal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) al fine di agevolare un confronto più accurato tra le diverse

istituzioni. A tale scopo, sono stati inclusi parametri oggettivi, come i risultati delle colture, e parametri soggettivi, tra cui la valutazione del chirurgo presente.

Lo studio ha previsto l'impianto di HeartMate II in 11 pazienti e di Jarvik 2000 in 6 pazienti, nel periodo compreso tra dicembre del 2000 e settembre del 2002. Sono stati considerati vari fattori di rischio, tra cui il tempo di ospedalizzazione preoperatoria, la permanenza in terapia intensiva e il consumo massimo d'ossigeno. Entrambi i gruppi sono stati caratterizzati da fattori di rischio comparabili, con l'eccezione dell'età, poiché i pazienti con lo Jarvik 2000 avevano mediamente un'età più avanzata.

Alla conclusione dello studio, è emerso che il 65% dei pazienti con l'HeartMate II ha sviluppato infezioni lungo la driveline, rispetto al solo 16% dei pazienti con lo Jarvik 2000. Inoltre, è stato osservato che il 45% dei paziente con l'HeartMate II ha riportato infezioni nella tasca del dispositivo.

È importante segnalare che:

- Tra i pazienti affetti da infezione nella tasca del dispositivo, 3 hanno sviluppato un'infezione del flusso sanguigno, richiedendo un trapianto urgente.
- 1 paziente con lo Jarvik 2000 ha necessitato un cambio di dispositivo passando ad HeartMate II dopo 90 giorni a causa di ragioni esclusivamente emodinamiche. Il passaggio è stato effettuato in assenza di segni di infezione. Ai fini della valutazione, si è considerato che tale paziente avesse un maggiore rischio di sviluppare infezioni.
- Le infezioni si sono verificate precocemente nel gruppo trattato con l'HeartMate II (circa 34 giorni dopo l'intervento) rispetto al gruppo trattato con lo Jarvik 2000 (270 giorni dopo).
- L'unica infezione tra i pazienti con lo Jarvik 2000 e solo una tra i pazienti con l'HeartMate II (1 su 7) sono state risolte mediante l'uso di antibiotici.

Nonostante il limite di un campione di pazienti relativamente piccolo, che è inoltre costituito esclusivamente da soggetti di genere maschile (con solo una donna su un totale di 17 pazienti), e tenendo conto anche dell'anno di conduzione dello studio, che risale al 2003, emergono alcune considerazioni significative. Lo Jarvik 2000 sembra associarsi a un minor numero di infezioni correlate al dispositivo, portando così ad una riduzione dei costi legati agli antibiotici, ai trapianti urgenti e alle riammissioni in ospedale dovuti da infezioni. Tuttavia, come dimostrato dal caso del paziente che ha effettuato il cambio di VAD, l'HeartMate dimostra di avere prestazioni emodinamiche migliori.

3.4.3 SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI DALL'IMPIANTO^[5b]

Dato il numero limitato di dati disponibili relativi a periodi di follow-up di lunga durata, uno degli obiettivi principali di questo studio, condotto da Schmitto et al^[5b], è valutare i risultati a 5 anni dall'impianto del dispositivo di assistenza ventricolare sinistra HeartMate 3 in un gruppo di pazienti. Questa indagine è stata condotta presso l'*Hannover Medical School*, rappresentando quindi un'esperienza in un singolo centro.

Lo studio ha coinvolto 8 pazienti, di cui il 75% erano uomini, con un'età media di 59 anni. Gli impianti sono stati eseguiti tra giugno e novembre 2014. Nessun paziente ha avuto complicanze durante l'intervento chirurgico e la permanenza in terapia intensiva massima è stata di 9 giorni. Nel corso dei 5 anni, 2 pazienti hanno ricevuto un trapianto cardiaco, uno dei quali dopo soli 101 giorni dall'inizio dell'osservazione.

Al termine dei 5 anni, tutti i pazienti erano ancora in vita. Nessuno di essi ha richiesto la sostituzione del dispositivo né la sua rimozione. Non sono stati segnalati eventi avversi quali trombosi o malfunzionamenti della pompa, emolisi o ictus. I parametri emolitici e la funzione epatica sono rimasti costanti nel tempo mentre la funzione renale ha mostrato un deterioramento dopo il terzo anno.

La principale complicanza riscontrata è stata rappresentata da 6 infezioni della driveline, mentre non ne è stata riscontrata nessuna nella sacca della pompa.

Questo studio:

- Sottolinea il problema delle infezioni nella driveline nei VAD HeartMate, supportando i risultati dello studio condotto da Siegenthaler et al.
- Dimostra la fattibilità di elevate percentuali di sopravvivenza con l'utilizzo dell'HeartMate 3, attribuibile all'eccellente emocompatibilità del dispositivo.

Già attraverso studi multicentrici precedenti con popolazioni più ampie, si era dimostrata un'alta percentuale di sopravvivenza a 2 anni dall'impianto. Nonostante questo studio, pubblicato nel 2021, sia stato condotto su un gruppo di pazienti molto ristretto, ha permesso di analizzare dati relativi all'utilizzo di VAD con pompe centrifughe a 5 anni dall'impianto.

CONCLUSIONI

Gli attuali dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) sono il risultato di decenni di ricerca e rappresentano soluzioni all'avanguardia per i pazienti affetti da insufficienza cardiaca avanzata. Queste soluzioni sono particolarmente utili per coloro che non sono idonei a un trapianto cardiaco, offrendo un'alternativa preziosa e aprendo la strada a nuove idee e dispositivi. Attualmente, i dispositivi a flusso continuo sono la scelta preferita e il loro utilizzo sta aumentando di anno in anno. Questi dispositivi stanno progredendo costantemente in termini di efficienza, durabilità e affidabilità. La decisione riguardante quale dispositivo impiantare dovrebbe dipendere dall'obiettivo finale desiderato, sia esso un supporto a lungo termine (*destination therapy*) o temporaneo (*bridge to trasplantation*). Tra i VAD attualmente disponibili, il mio suggerimento sarebbe l'HeartMate 3, grazie alla sua ottima emocompatibilità ed alla bassa incidenza di eventi avversi associati. Tuttavia, le infezioni rimangono ancora una sfida significativa. Ciononostante, grazie alla partecipazione attiva dei pazienti e delle loro famiglie, a una preparazione accurata e a una formazione adeguata prima dell'intervento, nonché a un supporto appropriato da parte del personale medico, l'HeartMate 3 può essere considerato una valida opzione terapeutica.

In sintesi, i VAD sono nati come soluzione per affrontare l'insufficienza cardiaca avanzata e hanno subito un'evoluzione notevole nel corso degli anni, passando da dispositivi esterni a intracorporei, da flusso pulsatile a continuo e da alimentazione pneumatica a elettronica. Questi dispositivi hanno notevolmente migliorato la qualità di vita dei pazienti e rappresentano una pietra miliare nell'ambito della medicina e dell'ingegneria.

REFERENZE SITOGRAFICHE

- [1s] Ministero della Salute. Scompenso cardiaco. www.salute.gov.it. Published September 27, 2022. <https://www.salute.gov.it/portale/alleanzaCardioCerebrovascolari/dettaglioSchedeAlleanzaCardioCerebrovascolari.jsp?lingua=italiano&id=43&area=Alleanza%20italiana%20per%20le%20malattie%20cardio-cerebrovascolari&menu=malattie>
- [2s] Ministero della Salute. I risultati. www.trapianti.salute.gov.it. <https://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioContenutiCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=cittadini&id=252#:~:text=I%20trapianti%20nel%202022>
- [3s] Grande Ospedale Metropolitano Niguarda. Un cuore artificiale di nuova generazione: miniaturizzato e che si controlla a distanza. www.ospedaleniguarda.it. Published February 27, 2018. <https://www.ospedaleniguarda.it/news/leggi/un-cuore-artificiale-di-nuova-generazione-miniaturizzato-e-che-si-controlla-a-distanza>
- [4s] Diagnostic And Interventional Cardiology. FDA Approves Trial Using Jarvik 2000 Heart as a Destination Therapy. Published February 28, 2012. <https://www.dicardiology.com/article/fda-approves-trial-using-jarvik-2000-heart-destination-therapy>
- [5s] Comitato scientifico. Cos'è un VAD e come funziona. Published May 3, 2020. <https://www.cardiologiaoggi.com/cose-un-vad-e-come-funziona/>
- [6s] Wikipedia. Dispositivo di assistenza ventricolare. Published July 4, 2023. https://it.wikipedia.org/wiki/Dispositivo_di_assistenza_ventricolare
- [7s] Bonacchi M, Massetti M, Sani G. Ruolo attuale dell'assistenza cardiocircolatoria nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. Published 2010. <https://www.area-c54.it/public/ruolo%20attuale%20dell%20C3%A2%E2%82%AC%E2%84%A2assistenza%20cardiocircolatoria%20nel%20trattamento%20dell'insufficienza%20cardiaca.pdf>
- [8s] Commissione per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari. LVAD-Dispositivi di assistenza ventricolare. www.regione.toscana.it. Published March 7, 2019. http://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/Contenuto.xml?id=5238695&nomeFile=Decreto_n.20831_del_18-12-2019-Allegato-5
- [9s] Medical Device Network. HeartMate 3 Heart Pump, USA. Published 2023. <https://www.medicaldevice-network.com/projects/heartmate-iii-heart-pump/#:~:text=HeartMate%203%20heart%20pump%20design%20and%20features&text=The%20pump%20weighs%20200gm%2C%20measuring>
- [10s] Abbott. HeartMate 3. www.cardiovascular.abbott. Published 2020. <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/left-ventricular-assist-devices/heartmate-3/about.html>

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

[1b] Rodriguez LE, Suarez EE, Loebe M, Bruckner BA. Ventricular Assist Devices (VAD) Therapy: New Technology, New Hope? Published online March 2013.

[2b] Adachi I. Current status and future perspectives of the PumpKIN trial. Published online April 2018.

[3b] Mehra M, Uriel N, Naka Y, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device — Final Report. Published online April 25, 2019.

[4b] Siegenthaler M, Martin J, Pernice K, et al. The Jarvik 2000 is associated with less infections than the HeartMate left ventricular assist device. Published online May 2003.

[5b] Schmitto JD, Mariani S, Li T, et al. Five-year outcomes of patients supported with HeartMate 3: a single-centre experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021;59(6).

RINGRAZIAMENTI

Vorrei dedicare quest'ultima pagina per esprimere la mia profonda gratitudine a coloro che hanno reso questo viaggio possibile e significativo.

Inizierei ringraziando i miei genitori e la mia sorellina Anna. Da quando sono nato, avete dedicato tempo, energia e amore per farmi crescere, per insegnarmi valori fondamentali e per sostenermi in ogni avventura che ho intrapreso. Non so come potrei mai ripagare tutto ciò che avete fatto per me. La vostra costante presenza nel mio percorso mi ha fatto sentire fortunato e amato ogni giorno della mia vita. Ogni sacrificio che avete fatto per me non è mai passato inosservato e tutto ciò che ho ottenuto è anche merito vostro. Grazie di cuore per essere la mia famiglia straordinaria.

Passando ai miei amici, la vostra amicizia è un tesoro che non ha prezzo, e sono grato per ognuno di voi. Condividiamo momenti di gioia, risate e a volte anche lacrime. Le vostre amicizie hanno arricchito la mia vita in modi che non potete immaginare. Siete stati al mio fianco nei momenti più belli e avete tenduto una mano quando avevo bisogno di conforto. Non importa quanto siate lontani o vicini, il vostro affetto mi raggiunge sempre.

Infine, desidero dedicare un momento speciale alla Professoressa Susin. Voglio esprimere la mia sincera gratitudine per avermi dato l'opportunità di compiere questo importante passo accademico sotto la sua guida. Lei ha costantemente stimolato il mio desiderio di approfondire e di esplorare nuovi argomenti che mi appassionano profondamente.

In conclusione, vorrei sottolineare come questo traguardo non sarebbe stato possibile senza il vostro costante supporto, affetto e guida. Questa tesi è un piccolo tributo alla vostra fiducia in me e spero che possa rendervi orgogliosi. Con tutto il mio cuore, grazie per essere stati parte di questo importante capitolo della mia vita.

Con gratitudine sincera,

Diego