



Sami Urtamo
osastonlääkäri,
sydänanestesiologi
HYKS, Meilahden
sairaala, Leikkausosasto
sami.urtamo[a]hus.fi

Mitä anestesialääkärin tulee tietää sydämen vasemman kammion mekaanisista tukilaitteista (LVAD)?

Sydämen vasemman kammion tukilaitteita käytetään sekä siltana sydänsiirtoon että viime aikoina lisääntyvästi myös pysyväisratkaisuna vaikean sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Vaikean kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitovaihtoehdot ovat lääkkeellinen hoito, mekaaninen verenkierron tukilaittehoito tai sydänsiirto. Tuloksiltaan paras vaihtoehto on edelleen sydänsiirto. Sen käyttöä rajoittaa riittämätön siirtosydänten tarjonta. Vasemman kammion mekaanisten tukilaitteiden (Left Ventricular Assist Device, LVAD) käyttö on yleistynyt sekä siltahoitona sydänsiirtoa odottavilla vajaatoimintapotilailla että myös pysyväisratkaisuna potilailla, jotka eivät sovellu sydänsiirtoon. LVAD voi myös toimia siltana myöhempään päätöksentekoon. (1)

Jatkuvavirtauksisen LVAD:n on osoitettu parantavan ennustetta vaikeassa sydämen kroonisessa vajaatoiminnassa verrattuna pelkkään lääkehoidon tai aiemman sukupolven tukilaitteisiin (2, 3). LVAD-potilaiden ensimmäisen vuoden eloonjäämistodennäköisyys on verrannollinen sydänsiirron tuloksiin. Sen sijaan pysyväishoitoratkaisuna LVAD:a ei ole toistaiseksi voitu osoittaa sydänsiirtoa vastaavaksi (4). Viimeisten kahden vuosikymmenen aikana LVAD:ien kehitys on edennyt harppauksin ja hoitomuotoa saavien potilaiden määrä lisääntyy jatkuvasti. Nykyiset LVAD:t

ovat syrjäyttäneet aiemman sukupolven pulsatiiviperiaatteella toimivat tukipumput. Jatkuvan virtauksen etuja ovat hiljaisempi käyntiääni, parempi kestävyys, laitteen koon ja painon pienentyminen sekä mahdollisuus asentaa tukipumppu rintaan tai jopa sydänpussin sisälle (5). Maailmanlaajuisesti eniten asennettavat mallit ovat Heart Mate II ja HeartWare HVAD. (6,7)

Indikaatiot

LVAD:n asentaminen edellyttää moniammatillista arviota, jossa huomioidaan sydänsairauden laatu ja ennuste, muut sairaudet sekä potilaan edellytykset sitoutua vaativaan ja pitkäkestoiseen hoitoratkaisuun. Potilaalla on oltava toimiva sosiaalinen tukiverkko. (8)

LVAD asennetaan stabiilissa tilanteessa, eikä se koskaan ole akuuttitilanteen hoitoratkaisu. Akuuttitilanteesta voidaan kuitenkin tarvittaessa edetä LVAD:n asentamiseen lyhytkestoisemman mekaanisen tukihoidon (VA-ECMO) kautta. LVAD-hoitoa harkitessa on suositeltavaa konsultoida HYKS:n transplantaatioryhmää mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

LVAD-hoitoa voidaan harkita vaikeaa kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ilmenee optimaalisesta lääkehoidosta huolimatta jatkuvia vaikeita vajaatoimintaoireita sekä ainakin yksi seuraavista: LVEF (left ventricular ejection fraction) alle 25 %, ainakin kolme sairaalahoitajaksoa vajaatoiminnan vuoksi kulu- neen vuoden sisällä, riippuvuus suonensisäisistä inotroopeista, etenevä munuais- tai maksavaurio tai heikentynyt oikean kammion toiminta (9). LVAD-hoidon tavoite on elimistön kudoshappeu- tuksen parantaminen ja toimintakyvyn palautta- minen. Samalla estetään kohde-elinvaurioiden pa- hentuminen. LVAD:eja asennetaan nykyisin yhä parempikuntoisille vajaatoimintapotilaille. Tarkoi- tuksena on saada sydänsiirtoihin mahdollisimman optimaalisessa kunnossa olevia vastaanottajia.

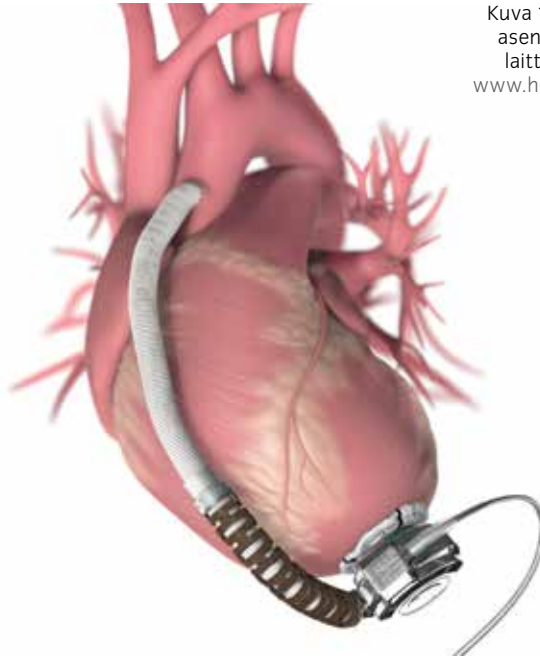
Asennusmääristä

LVAD-asennusten maailmanlaajuinen määrä kasvaa tasaisesti. Vuoden 2016 loppuun men- nessä Yhdysvalloissa oli asennettu yhteensä noin 2500 LVAD:a. Sydänsiirtoa edeltävien LVAD:i- en määrä on lisääntynyt huomattavasti aiempien vuosien tasosta. Toisaalta jo vajaa puolet kaikista LVAD:sta asennetaan pysyväsratkaisuna. (1)

Suomessa LVAD:t asennetaan HYKS:ssä Meilahden sairaalassa osana sydänsiirtoryhmän toimintaa. Vajaatoimintaan johtanut sairaus on lähes kaikilla joko iskeeminen tai dilatoiva kar- diomyopatia. Toiminta alkoi 1990-luvun lopulla vanhemman sukupolven laitteilla (Novacor, Ber- lin Heart). Nykyisin Suomessa ainoana LVAD:na käytössä oleva HeartWare HVAD asennettiin en- simmäistä kertaa vuonna 2011. Huhtikuun 2017 puoleenväliin mennessä HeartWare on asennettu yhteensä 52 potilaalle. Heistä 11:sta on sittemmin tehty sydänsiirto. Tällä hetkellä Suomessa elää 29 LVAD:a kantavaa potilasta.

Toimintaperiaatteet, asentaminen ja säätäminen

LVAD:n pääkomponentit ovat sisäänvirtauskana- va, pumppuosa, ulosvirtauskanava, ihon läpäisevä virta- ja kontrollijohdin sekä ulkoinen säätöyk- sikkö. HeartWaren sisäänvirtauskanava ja pump- puosa asennetaan vasemman kammion kärkeen tehtyyn aukkoon, josta on poistettu pala kammio- seinämää. Ulosvirtauskanava johdetaan proteesilla nousevaan aorttaan. LVAD:n nopeus on tyypilli- sesti 2300-2600 kierrosta minuutissa, jolla saavu- tetaan jopa 5 l/min verenvirtaus. Kierrosnopeus on



Kuva 1: HeartWare HVAD LVAD asennettuna paikalleen. Kuva laitteen valmistajalta <https://www.heartware.com/resources> (julkaisulupa saatu).

ainoa säädettävä suure. LVAD ylläpitää jatkuvaa vasemman kammion tyhjenemistä kaikissa sydä- men syklin vaiheissa. Perifeerinen pulssi saattaa puuttua kokonaan, tuntua ajoittain tai tuntua jat- kuvasti riippuen vasemman kammion kontrakti- liteetin säilymisestä ja aorttaläpän aukeamisesta.

Suomessa LVAD:t asennetaan avoimesti sternotomian kautta normotermisessä tukiper- fuusiossa ilman aortan poikkipihditystä. Sydän indusoidaan kammiovärinä kammioseinämän kudospalan irrotuksen ajaksi. LVAD liitetään ruuvi kiinnityksellä perforaatiokohtaan asen- nettuun ompelurenkaaseen. Ulosvirtauskanava anastomoidaan nousevaan aorttaan tangentiali- pihdityksessä.

Kierrosten säätäminen tapahtuu ruokator- viultraäänikontrollissa kammioiden keskinäisten geometriasuhteiden kehittymistä seuraten. Liian nopeat kierrokset johtavat oikean puolen kuormi- tukseen esikuorman lisääntyessä. Tällöin aortta- läppä pysyy jatkuvasti kiinni ja kammioväliseinä siirtyy vasemmalle. Liian matalat kierrokset joh- tavat vasemman puolen täyttöpaineiden ja oikean puolen jälkikuorman kasvuun. Suprafysiologista tukea on vältettävä. Ihannellassa nähdään valti- mopulssiaalto aorttaläpän aukeamisen merkkinä joka 3-5:nneellä sydämen syklillä. (8)

Oikean kammion tukeminen

Oikean kammion vajaatoiminta on merkittävä LVAD-potilaan ongelma, joka assosioituu li- sääntyneeseen mortaliteettiin (10). Jos oikean

>>

kammion pumppauskyky on riittämätön suhteessa jälkikuormaan, ei kammio kykene täyttämään vasenta sydänpuoliskoa eikä LVAD saa riittävää sisäänvirtausta.

Oikeaa kammiota tuetaan läpi hoitoprosessin useilla eri tavoilla. Milrinonituki aloitetaan usein jo hyvissä ajoin ennen leikkausta. Leikkauksen aikana ylläpidetään sepelvaltimokierron kannalta riittävää perfuusiopainetta kohtuullista vasopressorituken käyttäen. Voimakkaan kronotrooppisesti vaikuttava isoprenaliini saattaa olla eduksi. Typpioksidinhalatatiota käytetään rutiinisti. Ventilaatio jätetään kevyin säädöin päälle tukiperfuusion ajaksi. Riittävän perioperatiivisen virtsanerityksen ylläpito on tärkeää oikean kammion ylivenyttymisen estämiseksi. Nestekuormaa voidaan myös ultrafiltroida pois perfuusiokierron kautta.

Postoperatiivinen hypertensio hoidetaan riittävällä verenpainelääkityksellä. Tavoitteena on euvolemia ja normaali keskuslaskimopainetaso, ja tämän vuoksi LVAD-potilaat käyttävät pysyvää diureettilääkitystä. Suurimmalla osalla käytetään amiodaronia mahdollisimman taloudellisen sydämen rytmin ylläpitämiseksi. Kaikille aloitetaan keuhkovastuksen alentamiseksi sildenafili. LVAD-potilaat tarvitsevat pysyvän vajaatoimintalääkityksen. (8,11)

Pulsatiivisuuden puuttumisesta

Pulsatiivisuuden tai sen puutteen merkityksestä ei toistaiseksi tiedetä riittävästi. Endoteelin toiminta ja mikroverenkierron säätely ovat satojen miljoonien vuosien evoluutiossa mukautuneet pulsatiiviseen verenvirtaukseen. Ei tiedetä, miten jopa kymmeniä vuosia kestävä pulssiton virtaus vaikuttaa esimerkiksi munuaisten tai veriaivoesten toimintaan. Aivojen verenkierron itsesäätely on osoitettu säilyvän pulssittoman verenkierron aikana. Aortankaaren ja kaulavaltimoiden painereseptorit reagoivat pulsaation puuttumiseen lisäämällä sympaattista tonusta. LVAD-potilaille tyypillisten maha-suolikanavan limakalvon verisuoniepämuodostumien kehittymisen oletetaan liittyvän pulssittomaan virtaukseen.

Tällä hetkellä kliinisessä tutkimuskäytössä oleva uuden sukupolven LVAD Heart Mate III aikaansaa keinotekoisien pulsaation.

Antikoagulaatio

Oikein toteutettu antikoagulaatiohoito on edellytys LVAD-hoidon onnistumiselle. Asennuksen jälkeen käytetään siltahoitona hepariini-infuusiota,

kunnes varfariinihoidossa päästään tavoitetasolle (INR 2,5–3,0). Tarvittaessa hoitoon liitetään siirtymävaiheessa pienimolekulaarinen hepariini. Lisäksi HYKS:ssä yleensä aloitetaan verihiutaleiden aggregaation estämiseksi ASA tai klopidoogreeli, kun vuoto-ongelmia ei enää ole ja leikkausdreenit on poistettu. Suorien trombiini-inhibiittoreiden käyttöön liittyy toistaiseksi liikaa epävarmuustekijöitä LVAD-potilailla. (8,11)

Hepariinin indusoima trombositopenia (HIT) on varsin yleinen ongelma sydämen mekaanista tukilaitehoitoa saavilla potilailla. Näillä potilailla käytetään antikoagulaationa hepariinin sijasta yleensä danaparodia, jonka vaikutus perustuu antitrombiiniaktivaatioon.

Subterapeuttisella INR-tasolla oleva LVAD-potilas tulee siltahoitaa subkutaanisella pienimolekulaarisella hepariinilla tai hepariini-infuusiolla, kunnes INR on uudelleen tavoitetasolla. Jos antikogulaatio on pakko keskeyttää täysin välttämättömäksi katsotun muun toimenpiteen takia, on potilas silloinkin siltahoidettava. (11)

Hätätilanteista

Hemodynaamiseen romahdukseen johtava LVAD:n virtausnopeuden putoaminen voi johtua hypovolemiaista, oikean puolen vajaatoiminnasta, hypertensiosta, LVAD:iin kehittyneestä hyytymästä tai LVAD:n sisäänvirtauskanavan aiheuttamasta imu-efektistä ja vasemman kammion kaviteetin litistymisestä. Syynä voi olla myös sydänpussin tamponaatio. Sydämen ultraäänitutkimuksella voidaan nähdä tamponaatio tai ongelma laitteen sisään- tai ulosvirtauksessa, läppien toiminnassa tai kammioiden välisessä vuorovaikutuksessa. LVAD-potilaan ultraäänitutkimus on lähtökohtaisesti vaativa toimenpide, joka edellyttää perehtyneisyyttä ja kokemusta tämän erityisryhmän tutkimisesta.

Kammioeräiset rytmihäiriöt voivat olla LVAD-potilailla yllättävän hyvin siedettyjä myös pitkäkestoisina (12). LVAD-potilaan elvytys toteutetaan normaaliprotokollan mukaisesti, eikä paineluevitys ole vasta-aiheista vastoin varsin yleistä uskomusta. On pidettävä mielessä henkeäpelastavan VA-ECMO-hoidon mahdollisuus siltana definitiivisempään hoitoratkaisuun tai diagnoosiin. (11)

Missä tahansa LVAD-potilaan ongelmatilanteessa on herkästi konsultoitava HYKS:n sydän- ja keuhkosiirroista ja apupumpuista vastaavaa transplantatiivipäivystäjää (puhelin 050 427 9280 tai HYKS:n keskus 09 4711).

Komplikaatioista

Yleisimmät LVAD:n haittatapahtumat ovat infektio, verenvuoto, laitehäiriö sekä akuutti aivotapahtuma. Tärkeimmät kuolinsyyt ovat monielinvaurio, infektio, kardiopulmonaarinen syy ja aivotapahtuma (13,1).

Neurologiset komplikaatiot ovat joko iskeemisiä aivotapahtumia tai aivoverenvuotoja. Eri aineistoissa aivotapahtumien LVAD:n asennuksen jälkeiseksi prevalenssiksi on ilmoitettu 7–15 %. Vajaan 400:n potilaan aineistossa keskimäärin hieman yli vuoden seuranta-ajalla iskeemisiä aivotapahtumia esiintyi 7 %:lla ja aivoverenvuotoja 8 %:lla (14). Monimuuttuja-analyyseissä korkea verenpaine (> 90 mmHg), asetyylisalisyylihapon käyttö ja liiallinen antikoagulaatio (INR > 3,0) assosioituivat lisääntyneeseen aivoverenvuotoriskiin. Myös naissukupuolen ja diabeteksen on osoitettu altistavan LVAD-potilaiden aivotapahtumille (15). Aivoverenvuodoissa ennuste on huonompi kuin iskeemisissä aivotapahtumissa. (16,14)

LVAD:iin assosioituvia infektioita ilmenee jopa yli puolella. Yleisimpiä ovat ihon läpäisevän virtajohtimen seudun infektiot (17). Infektoriskiä lisäävät hoidon pitkä kesto, heikko ravitsemustila, diabetes, pitkä vajaatoiminnan kesto ennen LVAD:n asennusta, johdinten ulostulokohtaan ihon hiertymät sekä huono hoitokomplianssi. Infektioiden ehkäisemiseksi on aina käytettävä steriiliä siteenvaihtokniikkaa, ja on varmistettava johdinten riittävä immobilisaatio. Sokeritasapainon ja ravitsemustilan on oltava kunnossa. LVAD-infektioiden diagnoosin kulmakivi on PET-kuvaus. Ensitutkimuksia ovat mikrobiologiset tutkimukset, ultraääni ja tietokonekuvaus.

Mahasuolikanavan verenvuotoja esiintyy jopa kolmasosalla. Niiden riskiä lisäävät erityisesti yli 65 vuoden ikä ja LVAD:n käyttö pysyväsratkaisuna (15). Taustalla on usein suolen limakalvon valtimo-laskimoepämuodostumia, joiden kehittymiselle altistaa pulsatiivisen verenvirtauksen puuttuminen ja splanknikusalueen liian korkea verenpaine (18). Lisäksi LVAD aiheuttaa hankinnaisen von Willebrandin taudin (19). Akuutin vuodon yhteydessä saattaa olla perusteltua vähentää LVAD:n kierrosnopeutta suolen limakalvon verenpaineen alentamiseksi. Tähytystutkimuksissa vuotofokus löytyy vain vajaassa puolessa tapauksista, ja uusintavuodot ovat yleisiä. Akuuttia vuotoa hoidettaessa antikoagulaation ja verihiihaleita estävän hoidon väliaikainen keventäminen saattaa olla perusteltua. Mikäli INR joudutaan normalisoimaan, on käytettävä siltahoitoa. Antikoagulaatiota ei kuitenkaan missään tapauksessa

saa kategorisesti antagonisoida vuodon yhteydessä. (11)

Verenpaineen hoito

LVAD:n toiminta on herkkä liialliselle jälkikuorman kasvulle, ja ihanteellinen keskiverenpaine on 70–80 mmHg (8). Hypertensiota esiintyy noin 2/3:lla, ja suurin osa tarvitsee yhdistelmäverenpainelääkityksen. Hoitamaton LVAD-potilaan hypertensio altistaa komplikaatioille kuten aivoverenvuoto tai aorttaläppävuodon kehittyminen (16,14).

Mikäli potilaalla ei ole palpoituvaa pulssia, ei perinteinen mansettimittaus ole mahdollista. Tällöin verenpaine on mitattava joko invasiivisesti tai Doppler-ultraääntä käyttäen. Hyvin korkea painetaso (keskiverenpaine > 120 mmHg) on hoidettava teho-osastolla monitoriseurannassa. Käyttökelpoisia akuuttilääkkeitä ovat hydralatsiini, klonidiinihydrokloridi ja natriumnitroprussidi. Pitkäaikaishoidossa käytetään ACE-estäjiä, kalسيومkanavan salpaajia ja beetasalpaajia. (11)

Pumpputromboosi

Pumpputromboosi on yleistymässä oleva LVAD:n hengenvaarallinen komplikaatio. Aineistosta riippuen sitä esiintyy n. 5–15 %:lla, ja mortaliteetti voi olla jopa 50 %. (20)

Tukipumpun käyttö aiheuttaa endoteelivaurion ja hyperkoagulaatiivisen tilan. LVAD on trombogeeninen myös lämmöntuottonsa takia. Sydämen sisälle voi hoidon aikana muodostua hyytymistä edistäviä hitaan verenvirtauksen alueita. Lisäksi LVAD:n ulosvirtauskanavan kompressio tai taittuminen altistaa tromboosille. Eteisvärinä, hoitamaton hypertensio, riittämätön antikoagulaatio ja liian mataliksi säädetyt LVAD:n kierrokset lisäävät riskiä.

Pumpputromboosiepäilyn aiheuttaa hemolyyysiä kuvaavien veriarvojen nousu, uusi vajaatoimintaoireisto tai LVAD:n lisääntynyt virrankulutus (21). Diagnoosi varmistetaan TT-kuvauksella, ultraäänellä tai leikkauksessa. Pumpputromboosin parhaasta hoitokäytännöstä ei ole yhtenevää käsitystä. Vakaasti voivalla potilaalla saattaa olla mielekäästä yrittää ensin lääkehoitoa (liuotushoito, hepariini tai glykoproteiini-inhibiittori). Definiitivinen hoito on kirurginen, joko LVAD:n vaihto tai mahdollisuuksien mukaan sydänsiirto.

>>

Aorttaläpän vuoto

Aorttaläpän vuoto on yleinen ongelma pitkäkestoisessa LVAD-hoidossa. Kohtalainen vuoto kehittyy alle kolmessa vuodessa noin kolmasosalle ja hoidon keston myötä todennäköisyys lisääntyy (22,23). Vuodon kehittymistä selittää usein pysyvästikin sulkeutuneena olevaan läppään kohdistuvan jatkuvan paineen aiheuttama fibroelastinen degeneraatio (16). Ensimmäinen merkki vuodosta on yleensä kohoava LVAD:n minuuttivirtaus osan verenvirtauksesta palatessa vasempaan kammioon systeemikierron sijasta.

Vuoto voi johtaa lopulta kliiniseen vajaatoimintaan. Lääkehoito ei yleensä riitä ratkaisemaan pitkälle kehittyneitä ongelmia, ja vaihtoehtoina jäävät sydänsiirto tai vuodon korjaus kirurgisesti tai katetriteitse. Kirurgisesti tapahtuvan aorttatekoläppäasennuksen tuloksista ei ole riittävästi kokemusta LVAD-potilailla. Perkutaanisista, erilaisilla sulkelaitteilla toteutettavista läppävuodon korjauksista on raportoitu alustavia kokeiluja. Katetriteitse asennettu aorttatekoläppä (TAVI) on tarkoitettu aorttaläppäahtauman hoidoksi. Kokeemukset sen käytöstä puhtaassa läppävuodossa ovat rajalliset. On esitetty, että vuotoa varten erikseen muokattu TAVI-läppä voisi tulevaisuudessa toimia avoleikkauksen vaihtoehtona LVAD-potilaiden aorttaläppävuodon hoidossa. (24)

Lopuksi

Huolimatta viime vuosien kehityksestä ja erittäin lupaavista tuloksista on LVAD edelleenkin vain osittainen ratkaisu terminaalisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa. On vaikea ennustaa, tuleeko pysyvä mekaaninen tukilaittehoito koskaan täysin saavuttamaan tai jopa ohittamaan sydänsiirrolla saatuja tuloksia. LVAD:ien kehityksen myötä saatetaan kuitenkin vielä päätyä vaikean eettisen ongelman eteen: Onko hyväkuntoinen, alun perin sydänsiirtolistalle suunniteltu potilas enää siirtokandidaatti saatuaan LVAD:n myötä kestävä ja elämänlaadullisesti täysin hyväksyttävän hoitoratkaisun? ■

Viitteet

1. Kirklín JK, Naftel DC, Pagani FD, ym. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1495-1504
2. Park SJ, Milano CA, Tatóoles AJ, ym. Outcomes in Advanced Heart Failure Patients With Left Ventricular Assist Devices for Destination Therapy. *Circ Heart Fail* 2012; 5:241-248.
3. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, ym. Outcomes of Left Ventricular Assist Device Implantation as Destination Therapy in the Post-REMATCH Era. Implications for Patient Selection. *Circulation* 2007; 116:497-505

4. Kirklín JK, Naftel DC, Pagani FD, ym. Long-term Mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144:584-603.
5. Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, ym. Use of an Intrapericardial, Continuous-Flow, Centrifugal Pump in Patients Awaiting Heart Transplantation. *Circulation* 2012; 125:3191-3200
6. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, ym. Results of the Post-U.S. Food and Drug Administration-Approval Study With A Continuous Flow Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1890-8.
7. Rogers JG, Pagani FD, Tatóoles AJ, ym. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med* 2017; 376:451-60.
8. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, ym. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:S1-S39.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, ym. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-2200.
10. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, ym. Right Ventricular Failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: Incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:1316-24.
11. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, ym. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive Summary. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:157-187.
12. Garan AR, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, ym. Ventricular Arrhythmias and Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2542-50.
13. de By TMMH, Mohacsi B, Gummert J, ym. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first annual report. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47:770-7.
14. Teuteberg JT, Slaughter MS, Rogers JG, ym. The HVAD Left Ventricular Assist Device. Risk Factors for Neurological Events and Risk Mitigation Strategies. *J Am Coll Cardiol HF* 2015; 3:818-28.
15. Boyle AJ, Jorde UP, Sun B, ym. Pre-Operative Risk Factors of Bleeding and Stroke During Left Ventricular Assist Device Support. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:880-8.
16. Saeed O, Jermyn R, Kargoli F, ym. Blood Pressure and Adverse Events During Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Support. *Circ Heart Fail* 2015; 8:551-556.
17. John R, Aaronson KD, Pae WE, ym. Drive-line infections and sepsis in patients receiving the HVAD system as a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:1066-1073.
18. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, ym. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:849-53.
19. Uriel N, Pak S-W, Jorde UP, ym. Acquired von Willebrand Syndrome After Continuous-Flow Mechanical Device Support Contributes To a High Prevalence of Bleeding During Long-Term Support and at the Time of Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1207-13.
20. Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, ym. Unexpected Abrupt Increase in Left Ventricular Assist Device Thrombosis. *N Engl J Med* 2014; 370:33-40.
21. Cowger JA, Romano MA, Shah P, ym. Hemolysis: A harbinger of adverse outcome after left ventricular assist device implant. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:35-43.
22. Jorde UP, Uriel N, Nahumi N, ym. Prevalence, Significance, and Management of Aortic Insufficiency in Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Recipients. *Circ Heart Fail* 2014; 7:310-319.
23. Cowger JA, Aaronson KD, Romano MA, ym. Consequences of aortic insufficiency during long-term axial continuous-flow left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:1233-1240.
24. Phan K, Haswell JM, Xu J, ym. Percutaneous Transcatheter Interventions for Aortic Insufficiency in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ASAIO Journal* 2017; 63:117-122.