

LVAD SOM VARIG BEHANDLING - MULIGHETER, BEGRENSNINGER OG STATUS I NORGE

Einar Gude, Arnt E. Fiane** og Gro Sørensen**.*

**Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet,*

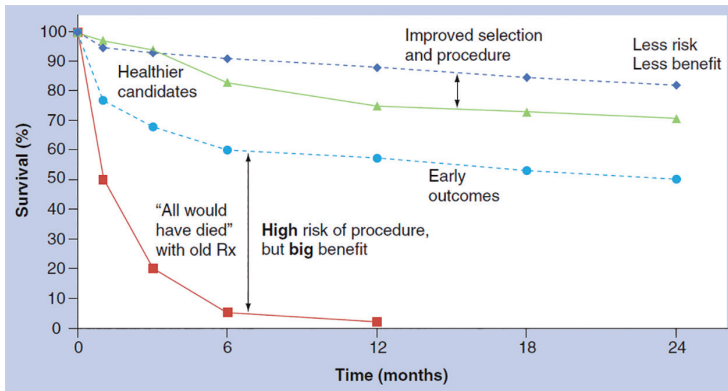
***Thoraxkirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet*

Hjertesvikt er stadig økende med en insidens opp mot 0,5 % og en prevalens på 1-2 % i den vestlige verden. Stadig større andel av en aldrende befolkning lever med hjertesvikt grunnet bedre behandling av koronarsykdom, bedre medikamentell behandling, introduksjon av resynkroniseringsterapi og bruk av intrakardial defibrillator. Optimal medikamentell behandling bedrer prognose og letter dyspnéfølelsen og tretthet, men mange pasienter har problemer med å tolerere ønskede medikamentdoser. En ikke ubetydelig andel av hjertesviktpasientene har terminal hjertesvikt i NYHA-klasse IIIb - IV, og responderer ikke på standard medisinsk behandling. Disse pasientene har dermed svært redusert livskvalitet, gjentatte sykehusinnleggelse og ett års mortalitet på nærmere 50 %. Ved fjerde gangs hospitalisering for hjertesvikt viser tall fra USA at middel levetid etter utskrivelse er ca. 0,5 år (1). En liten andel av disse er yngre pasienter uten vesentlig komorbiditet, og for utvalgte pasienter kan hjertetransplantasjon (HTx) være en behandlingsmulighet. Donortilbudet er imidlertid begrenset, har liten epidemiologisk betydning og må forvaltes medisinsk riktig til individets og samfunnets beste (2).

Enkelte pasienter med langtkommen hjertesvikt, dvs. i NYHA-klasse IIIb - IV eller som er i kardiogent sjokk, er kandidater for mekanisk sirkulasjonsstøtte. I Norge inkluderer dette intraaortaballongpumpe (IABP), kateterpumpe (Impella®), ekstrakorporal hjerte-lungestøtte («extracorporeal membrane oxygenation», ECMO) og LVAD («left ventricular assist device»). I noen land benyttes også totalt kunstig hjerte (TAH eller «total artificial heart».) De tre første kan benyttes i dager eller uker, mens LVAD og TAH kan brukes i måneder eller

år. I Norge har LVAD lenge hatt indikasjon som bro til HTx, mens den i mange land også brukes som langvarig og kronisk behandling hos pasienter som ikke er transplantasjonskandidater, eller til pasienter som pga. mangel på donororgan ikke blir transplantert. I USA ble langvarig behandling godkjent av FDA i 2003, og i dag er det ca. 150 LVAD-sentre. Ca. 90 % av disse har indikasjon for langvarig, kronisk behandling (DT; «destination therapy») (3). I Norge har det over lengre tid vært et behov for LVAD som varig behandling. Dokumentasjon på forlenget levetid og symptomlette har lenge vært overbevisende når man har riktig seleksjon og behandlingsapparat for en avansert behandling hvor fallgruvene er store. LVAD viste i REMATCH-studien en 75 % bedring i overlevelse sammenlignet med optimal medikamentell behandling. Det skal presiseres at i denne studien var pasientgruppen svært syk med svært dårlig prognose hvor median overlevelse i gruppen som fikk optimal medikamentell behandling, - var 150 dager, og kun 8 % var i live etter 2 år. I REMATCH-studien var derfor gevinsten ved LVAD-behandling dramatisk til tross for at overlevelsen i LVAD-gruppen var dårligere enn dagens resultater (4). De fleste sentre prøver i dag å implantere LVAD på friskere hjertesviktpasienter, noe som bedrer overlevelse og gir mindre komplikasjoner etter innleggelse, men som også minsker symptom og mortalitetsgevinsten satt opp mot optimal medisinsk behandling (5) (figur 1).

Etter forespørsel fra Helse- og omsorgsdepartementet ved tidligere statsråd Anne Grete Strøm Erichsen ble LVAD som varig behandling utredet ved hjelp av Kunnskapssenteret. 2. desember 2013 ved-



Figur 1. Overlevelse med optimal medisinsk behandling og LVAD-behandling. Dette illustrerer risiko veid mot gevinst ved innleggelse av LVAD.

tok Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse og omsorgstjenesten følgende:

«Nasjonalt råd anbefaler at varig implanterbar hjertepumpe kan tilbys selekterte pasienter med alvorlig hjertesvikt som ikke tilfredsstill kriteriene for hjertetransplantasjon.»

Videre ble det utdypet at dette var en utprøvende behandling som skulle utføres ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, knyttet til HTx-miljøet hos selekterte pasienter med kontinuerlig og nøye evaluering av resultater og erfaringer.

Begrepsavklaring for «bro til transplantasjon» og «langvarig behandling»

I Norge i dag har vi hovedsakelig brukt begrepene «bro til transplantasjon» (BTT) og langvarig behandling (Destination therapy - DT). I Norge har vi foreløpig relativt god tilgang på donorhjerter slik at ventetiden på HTx-er begrenset, noe som gir en høy andel HTx-kandidater uten LVAD som er stabilt dårlige i NYHA-klasse 3b før de blir transplantert. LVAD-behandling som BTT har vært et tilbud til pasienter som har vært hemodynamisk ustabile i påvente av en HTx. Alle BTT-pasientene revurderes for HTx etter 3 måneder. Målet er at pasienten i denne ventetiden skal være best mulig rehabilitert fysisk, psykisk, biokjemisk og hemodynamisk. Vi har hatt en pasient som ikke har kvalifisert til HTx grunnet komplikasjoner til LVAD, og to pasienter som i

henholdsvis 3 og 7 år har levd tilfredsstillende med sin LVAD og ikke ønsker HTx. Mange transplantasjonskandidater har flere kompliserende faktorer som gir redusert suksessrate ved HTx. Mange av disse er imidlertid reversible med LVAD som for eksempel prerenal nyresvikt og vanskelig reverserbar pulmonal hypertensjon (6). Begrepet «bridge to decision» (BTD) har

derfor vært praktisert og forklart åpent for pasientene. Alle pasientene, alle unntak fra de tre nevnt overfor, har imidlertid vært transplantable på et senere tidspunkt. I INTERMACS-registeret klassifiseres opp mot 40 % av pasientene som «decision»-pasienter ut ifra den praksis at man ønsker å optimalisere situasjonen før HTx. Pga. betydelig donormangel argumenterer flere store sentre i utlandet for at LVAD burde bli primærbehandling for «alle» hjertesvikt-pasienter som ut fra symptomer kunne være aktuelle for HTx, egnet eller uegnet for HTx. HTx vil med en slik politikk forbeholdes de som etter LVAD-behandling fremdeles er HTx-kandidater og utvikler komplikasjoner til sin LVAD-behandling (7). I Norge har ca. 30 % av dem som transplanteres LVAD. Praksis i land vi kan sammenligne oss med, viser at ca. 1/3 av alle LVAD-pasientene får denne behandlingen som varig behandling, mens 15 % av disse reverserer det som tidligere var sett på som kontraindikasjon mot HTx og blir transplantasjonskandidater på et senere tidspunkt. Hovedgrunnen til at andelen langvarig behandling øker er forbedring av LVAD-teknologien de siste år og at LVAD som en endelig terapi mot refraktær hjertesvikt har vist seg å kunne møte de krav til overlevelse og livskvalitet som er nær opptil korttidsresultater etter HTx. Det er også tilkommet flere LVAD-sentre, helsevesenet har fått gode rutiner på å håndtere disse pasientene og resultatene har ved riktig indikasjon to års resultater som er på linje med HTx. I 2006 var 16 % av

LVAD-behandlingene i USA langvarig, mot 38 % i 2011 (8).

Seleksjon for varig LVAD-behandling

Når vi i Norge nå skal etablere et tilbud som skal omfatte varig og kronisk LVAD-behandling, har vi i våre interne retningslinjer definert to pasientgrupper som kan være aktuelle for dette:

1. Hjertesviktpasienter < 65 år med komorbiditet som innebærer at hjertetransplantasjon medfører høy risiko:

- Sykdom (bortsett fra hjertesvikt) med redusert levetid som ikke kan forsvare bruk av et donororgan.
- Kreftoverlevende med mindre enn 5 år siden avsluttet kreftbehandling. Immunsuppresjon øker fare for residiv, og 5-års-regelen er praktisert strengt etter internasjonale retningslinjer(2).
- BMI > 30 er oftest et eksklusjonskriterie for HTx, men vurderes i hvert enkelt tilfelle. Dette er også en risikofaktor ved LVAD, men med en lavere hasardratio enn ved HTx. I USA ble høy BMI angitt som kontraindikasjon mot HTx blant 14 % av LVAD-pasientene (8).
- Kronisk nyresvikt som ikke er reversibel med LVAD vil kunne kreve hjerte- og nyretransplantasjon. Hos pasienter hvor dette ikke er aktuelt, vil varig LVAD være et behandlingsalternativ. Prerenal komponent av nyresvikt kan bedres med optimalisering av hemodynamikk. Dialysebehov post-LVAD gir en hasardratio på 3,14 for mortalitet. I ISHLT-registeret var nyresvikt som primærårsak kontraindikasjon mot transplantasjonskandidat i 20 % av tilfellene (9).
- Kronisk leversvikt grunnet kardial stivning og høyresvikt er relativ kontraindikasjon også mot LVAD.
- Irreversibel pulmonal hypertensjon. Pasienter med langvarig og alvorlig hjertesvikt kan utvikle fiksert pulmonal hypertensjon som kontraindiserer HTx. Ofte kan pulmonal hypertensjon reverse-

res med LVAD, og for disse pasientene er LVAD ofte BTT (10).

I ISHLT-registeret er det vist at høy-risiko HTx-pasienter som ikke overlever en HTx over 10 år, har en gjennomsnittlig overlevelse på $3,7 \pm 3,3$ år etter HTx. Dette er tilnærmet den levetiden man oppnår med en moderne LVAD ved langvarig behandling (11).

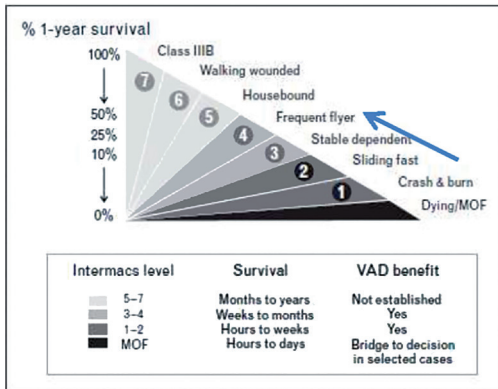
2. Hjertesviktpasienter > 65 år som ikke er aktuelle for hjertetransplantasjon:

Alder

Vi praktiserer i dag en øvre aldersgrense 65-70 år ved HTx. Pasienter > 60 år som kan aksepteres for HTx, skal bortsett fra sin hjertesvikt være biologisk meget vel preserverte, ha få eller ingen relative kontraindikasjoner og ha meget sterk motivasjon. I INTERMACS-registeret øker mortalitet ved LVAD-innleggelse ved en aldersøkning fra 60 til 70 år med en hasardratio på 1,24 (8). Ved flere HTx-sentre praktiseres det som kalles «marginale donorer til marginale resipienter». Denne strategien gir høyere peri- og postoperativ mortalitet, redusert levetid og økt mengde komplikasjoner og benyttes ikke ved vårt senter. Kandidater for langvarig LVAD-behandling skal gjennomgå samme utredning som HTx-kandidater, og typisk aldersrelaterte komplikasjoner som avansert arteriosklerose, diabetiske komplikasjoner, redusert immunforsvar, redusert kognitiv kapasitet, intoleranse for antikoagulasjon eller acetylsalisylsyre eller behov for mer kompleks hjertekirurgi, er absolutte eller relative kontraindikasjoner mot LVAD (12). I INTERMACS-registeret var alder kontraindikasjon mot HTx hos 38 % av pasientene som fikk varig LVAD-behandling.

INTERMACS-grad, alvorlighetsgrad av sykdom (figur 2)

Våre tidligere BTT-pasienter har vært kardialt og hemodynamisk svært dårlige. 53 % har ligget på IABP, og 16 % har ligget på ECMO. IABP-pasienter har en gjennomsnittlig liggetid på $17,3 \pm 19,3$ døgn etter at de er akseptert for HTx, og LVAD er blitt implantert hos dem man ser er ustabile også på IABP. Større registre viser klar sammenheng mellom alvorlighetsgrad av



Figur 2. INTERMACS-klassifisering

sykdom og resultater, og derfor må kandidater for varig LVAD-behandling henvises før de har behov for sirkulasjonsassistanse. Pasienter i INTERMACS-klasse I og II hadde en hasardratio på henholdsvis 4,58 og 2,35 for død. Andel LVAD-er implantert som «rescue therapy», dvs. INTERMACS I, var i 2011 sunket fra 2 % til 0,3 % grunnet dårlige resultater hos de aller dårligste pasientene (8).

Høyre ventrikkelsvikt

Pasientene har ofte en biventrikulær svikt, og med sviktende høyre ventrikkel postoperativt øker mortalitet og morbiditet (13). Lavt sentralt venetrykk og forhøyet pulmonaltrykk sekundært til venstre ventrikkelsvikt er tegn på en fungerende høyre ventrikkel, men uten sikker korrelasjon mellom disse parametre og hvordan høyre ventrikkel vil fungere postoperativt. Det er etablert risiko-algoritmer og scoringssystem som vurderer risiko for klinisk høyresvikt post-LVAD. «Right ventricular stroke work index», transpulmonal gradient og et sett av ekko-variabler gir en samlet informasjon om høyre ventrikkelfunksjon pre-LVAD (14). Pasienter med venstre ventrikkelsvikt og pulmonal hypertensjon har ofte en postkapillær pulmonal hypertensjon. I tillegg har enkelte en prekapillær komponent som gir en «mixed» pulmonal hypertensjon. «Mixed» pulmonal hypertensjon kan sees sekundært til langvarige høye pulmonaltrykk hvor det etableres strukturelle vaskulære forandringer i lungenes mikrovaskulærseng med intimal fibrose og medial

hypertrofi (15). LVAD reduserer trykket i venstre ventrikkel tilfredsstillende slik at en «fontan»-lignende hemodynamikk med passiv blodstrøm gjennom det lille kretsløp vil kunne reversere organskade og reetablere normalt pulmonaltrykk selv ved ekkokardiografisk svært svekket høyre ventrikkelfunksjon. Har pasientene imidlertid forhøyet transpulmonal gradient, vil det være en resistens i prekapillære lungekar som vil øke risiko for høyresvikt og redusert preload til venstre ventrikkel med lavt minuttvolum. Ved tilfredsstillende høyre ventrikkelfunksjon viser flere rapporter at pasienter som ikke er transplantable pga. fiksert høye pulmonaltrykk og økt pulmonal motstand kan få redusert sin pulmonal hypertensjon til akseptable verdier med LVAD-behandling og at de dermed kan bli revurdert for HTx (10). Et redusert bidrag fra høyre ventrikkel i aktivitet vil imidlertid ikke kunne øke venstre ventrikkelfylling tilfredsstillende og dermed medføre kun begrenset økning av LVAD minuttvolum. Dette vil begrense den fysiske kapasitet post-LVAD og dermed den symptomatiske gevinsten ved en langvarig behandling. Ved velfungerende høyre ventrikkel har vi ved tester post-LVAD oppnådd minuttvolum > 9 l/min og $VO_2 > 25$ ml/kg/min (mak VO_2 41 ml/kg/min), og pasienter i NYHA-klasse II. I INTERMACS-rapporten var pulmonal hypertensjon kontraindikasjon til HTx hos 12 % av dem som hadde fått LVAD som varig behandling (8).

LVAD-komplikasjoner og etiske dilemmaer

LVAD-behandling er resurskrevende, og det er presisert fra Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse og omsorgstjenesten at det ikke må oppta ressurser fra andre pasientgrupper. Gode seleksjonskriterier må foreligge for å optimalisere resultatet. Ved tidligere BTT har pasienten vært hemodynamisk ustabil slik at forventet levetid er svært begrenset. LVAD-behandling innebærer en risiko, men pasienter som er stabilisert på LVAD, har samme overlevelse post-HTx som pasienter som transplanteres uten LVAD-behov. Det er imidlertid 13 % av pasientene som er døde med LVAD før de ble transplantert. Innføring av kronisk LVAD-behandling hos pasienter i NYHA-

klasse III innebærer mindre overlevelsesgevinst, men større symptomatisk bedring. I INTERMACS-registret var ett og to års overlevelse ved varig LVAD-behandling på henholdsvis 85 % og 80 % for pasienter som ved innleggelse ikke var i kardiogent sjokk, uten nyresvikt (urea < 17,5 mmol/l), uten tidligere cancer og uten klinisk høyre ventrikkelsvikt (8). Vi ønsker å tilby pasientene en god livskvalitet og høy overlevelse etter LVAD-implantasjon, og riktig pasientseleksjon er viktig for å kunne oppnå dette. Vi har satt opp retningslinjer som vi ønsker å benytte ved varig LVAD-behandling.

Seleksjon- og eksklusjonskriterier for varig LVAD-behandling

1. Pasientseleksjon:

- Kronisk hjertesvikt i NYHA-klasse IIIb - IV til tross for optimal medikamentell behandling og CRT
- All annen konvensjonell kirurgisk eller intervensjonell behandling er forsøkt eller ikke aktuell
- VO_2 max < 12 -14 ml/kg/min
- EF \leq 25-30 %
- Tiltagende organsvikt som kan reverseres med LVAD-behandling
- INTERMACS-gruppe 3-7
- Gjennomgått full utredning for hjertetransplantasjon
- Finmotorikk, syn og hørsel som gjør en i stand til å håndtere LVAD
- Adekvat kognitiv funksjon
- Stabilt sosialt nettverk eller god egenomsorgsevne
- Kan gi informert samtykke (muntlig og skriftlig)
- Nærmeste pårørende informert og fortlølig med behandlingen

2. Eksklusjonskriterier:

- INTERMACS-gruppe 1-2 (kardiogent sjokk)
- Avhengighet av mekanisk sirkulasjonsstøtte (gjelder også IABP)

- Høyre ventrikkelsvikt definert ved MPAP-CVP < 15 mmHg, SPAP- CVP < 22-25 mmHg, TPG > 12-15 mmHg, CVP > 12 mmHg (etter medikamentell behandling).
- Tricuspidalinsuffisiens > middels, avhengig om det ligger til rette for en enkel klaffeplastikk
- Pulmonal hypertensjon må kunne reverseres med vasodilasjon uten at systemtrykk påvirkes i stor grad
- Gjentatte arytmier (VT/VF) til tross for optimal medikamentell behandling og ablasjonsforsøk
- Høy risiko for tromboembolisme
- Behov for kompleks hjertekirurgisk prosedyre
- Nylig gjennomgått hjerteinfarkt (< 30 dager) pga. mulighet for restitusjon/recovery.
- Gastrointestinal blødningstendens
- Intoleranse for acetylsalisylsyre og warfarin
- Kronisk nyresvikt (kreatinin > 150 μ mol/l eller dialyseavhengig). Evt. nyresvikt må være prerenal.
- Kronisk leversvikt (bilirubin > 50 μ mol/l)
- KOLS med FEV1 < 65 %
- Immunsuppresjon, immunsvikt eller økt infeksjonstendens
- Aktive infeksjoner utilgjengelig for kurativ behandling inkludert hepatitt B og C, og HIV-infeksjon
- Arteriosklerose som disponerer for cerebrale eller andre alvorlige iskemiske hendelser
- Uklar neurologisk status
- Aktiv substansbruk inkludert legemiddelassistert rehabilitering – og/eller medikamentmisbruk
- Komorbiditet med forventet levetid <3-5 år
- Kognitiv svikt
- Avhengig av andres hjelp for å kunne benytte pumpen

- Mangel på sosialt nettverk og aleneboende (kombinasjon)
- Psykiatrisk diagnose som forhindrer samarbeidsevne og påregnelighet ift egenovervåking
- Nylig gjennomgått hjertekirurgi (< 3 måneder)
- Høy alder i kombinasjon med annen komorbiditet

Varig LVAD-behandling gir også en økt mengde komplikasjoner grunnet flere år med LVAD. Vanligst er infeksjoner ved den perkutane ledningsinngang. De overfladiske infeksjonene krever peroral antibiotikabehandling, og 80 % av våre pasienter har hatt en eller flere ukompliserte infeksjoner. Ca. 10 % får en dyp infeksjon hvor man frykter infeksjon og biofilm rundt LVAD. Ved mistanke om dette kreves langvarig antibiotika og revisjon ved eventuell abscess-dannelse (16). Vi har hittil antibiotikabehandlet alle dype infeksjoner uten behov for LVAD-skifte. Grunnet økt risiko for trombose i LVAD kreves livsvarig antikoagulasjon med warfarin (INR \pm 2,5) og platehemming (acetylsalisylsyre 160 mg daglig). Subterapeutisk INR øker risiko for LVAD-trombose både i selve LVAD-en og embolier fra selve pumpen (17), mens overdosering øker risiko for cerebral blødning. Begge disse bivirkningene er aldersavhengige. I tidligere studier har apopleksi-insidensen vært 0,09-0,11/pasient/år og cerebrale blødninger 0,05-0,09/pas/år (18), men disse bivirkningene er nå betydelig redusert. Ved langtidsbehandling forårsaker cerebral sykdom 12 % av dødsfallene. Dette medfører at vi har laget en plan for å avslutte LVAD-behandling hos pasienter hvor annen sykdom dominerer det kliniske bildet så LVAD-behandling synes uetisk å fortsette.

Konklusjon

LVAD som langvarig behandling bør tilbys selekterte pasienter for å lindre symptomer, øke livskvalitet og forlenge overlevelse. For å optimalisere resultater og kunne tilby pasientene god livskvalitet må vi implantere LVAD hos pasienter med lav risiko. Resultater viser da at man kan konkurrere med 2 års overlevelse etter HTx på ca. 80 %.

Referanser

1. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:315-22.
2. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1024-42.
3. Miller MA, Ullisney K, Baldwin JT. INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support): a new paradigm for translating registry data into clinical practice. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:738-40.
4. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361:2241-51.
5. Boyle AJ, Ascheim DD, Russo MJ, Kormos RL, John R, Naka Y et al. Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:402-07.
6. Westaby S. Rotary blood pumps as definitive treatment for severe heart failure. *Future Cardiol.* 2013;9:199-213.
7. Krabatsch T, Potapov E, Knosalla C, Hetzer R. Ventricular assist devices for all? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:918-19.
8. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:584-603.
9. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, Kirklin JK, Young JB, Kubo SH et al. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:549-62.
10. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:689-95.
11. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:699-704.

12. Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1209-21.
13. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *JAmCol-ICardiol.* 2008;51:2163-72.
14. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:434-43.
15. Gude E, Simonsen S, Geiran OR, Fiane AE, Gullestad L, Arora S et al. Pulmonary hypertension in heart transplantation: discrepant prognostic impact of pre-operative compared with 1-year post-operative right heart hemodynamics. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:216-23.
16. Califano S, Pagani FD, Malani PN. Left ventricular assist device-associated infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26:77-87.
17. Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, Ewald G, Rogers JG, Milano CA et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med.* 2014;370:33-40.
18. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:141-56.