

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Cardio-Nefro-Toraciche**

Ciclo 31°

Settore Concorsuale: 06/E1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/23

*IMPATTO DEL DONATORE E VALIDAZIONE DI NUOVI SCORE DI RISCHIO SUGLI
OUTCOMES A BREVE E LUNGO TERMINE POST TRAPIANTO CARDIACO:
ESPERIENZA DEL POLICLINICO DI SANT'ORSOLA*

Presentata da: Dr. Giacomo Murana

Coordinatore Dottorato

Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Supervisore

Prof. Davide Pacini

Esame finale anno 2019

Abstract

Introduzione

Il trapianto cardiaco rimane la terapia di scelta nei pazienti in scompenso cardiaco avanzato. Purtroppo il numero dei donatori rimane molto limitato e non sufficiente a soddisfare il fabbisogno dei pazienti in lista d'attesa. In Italia, nel 2017 nonostante il decesso di un numero cospicuo di donatori (n=1437) solo il 18.4% dei cuori è stato utilizzato per eseguire un trapianto. Ad oggi la valutazione del singolo donatore è basata su multipli fattori ma non esiste uno standard assoluto che possa predirne l'impatto sugli outcomes dopo l'intervento.

Materiali

Il database istituzione dei trapianti è stato compilato sia in maniera retrospettiva che prospettiva con tutte le variabili legate al donatore, al ricevente e con i dati ottenuti al follow-up.

L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare l'intera popolazione con particolare riferimento ai donatori, in modo da: (1) valutare l'impatto della donazione sugli outcomes intraospedalieri e sulla sopravvivenza a lungo termine, (2) identificare fattori di rischio del donatore predittivi di mortalità intraospedaliera e disfunzione precoce del graft (3), validare gli attuali score di rischio internazionali sul donatore non ancora utilizzati nella pratica clinica.

Risultati

Da Dicembre 2000 a Gennaio 2017 sono stato eseguiti 461 trapianti di cuore presso il Policlinico di Sant'Orsola. Una disfunzione precoce d'organo si è verificata in 74 pazienti (16.1%): di questi in 51 casi (11.1%) è stato necessario impiantare un supporto meccanico di assistenza cardiocircolatorio. -Tra le variabili donatore dipendente solo il picco di troponina e un supporto inotropo con noradrenalina hanno rappresentato fattori di prognostici negativi per mortalità intraospedaliera.

Tra gli score di rischio più comunemente utilizzati in ambito internazionale solo il RADIAL score sembrerebbe predire gli outcomes a breve e lungo termine post-trapianto.

Conclusioni

Il trapianto cardiaco continua a rappresentare il trattamento di scelta dei pazienti con scompenso cardiaco in fase terminale. Lo scompenso acuto del graft rimane una complicanza frequente e temibile anche in centri ad elevata esperienza come il nostro. Il donatore rappresenta sicuramente un fattore che ha un forte impatto sulla prognosi dopo il trapianto. Seppur i nostri donatori presentavano un normale profilo di rischio gli attuali score internazionali ad eccezione del RADIAL non sembrerebbero essere predittivi sulla prognosi di questi pazienti.

Prossimo obiettivo sarà quello di creare un algoritmo decisionale per la gestione delle donazioni basato sulle caratteristiche del donatore in modo da ottimizzare al massimo l'allocazione degli organi cardiaci.

Abstract

Introduction

Heart transplantation is the therapeutic option still offering the best long-term survival and quality of life to patients with advanced heart failure. Organ availability is the main limitation to the access to care for most patients.

Methods

Objective of the study was to evaluate our overall experience on heart transplantation with particular regard to donor influence on early and late results. Moreover, new predictive donor risk scores (Donor, Radial and Weiss scoring systems) were applied to our population to understand their possible implications and impact on post-operative outcomes and survival.

Results

Between January 2000 and December 2017, 461 patients received a heart transplantation. An early graft failure was detected in 16.1% (74/461). Mechanical circulatory support was used in 11.1% (51/461). Of the donor related factors only the peak of troponine ($p<0.001$) and use of noradrenaline ($p=0.02$) negatively influenced on early outcomes. Of the actual available scoring systems, the Donor score didn't influence the outcomes, the RADIAL significantly influenced both early mortality and late survival and the Weiss only on late survival.

Conclusions

According to our experience heart transplantation offers a definitive and stable treatment over time. The most validated donor scoring systems didn't homogeneously demonstrate a strong correlation with post-operative outcomes and only the radial score seems an accurate predictor. Next step will be to set up a donor management protocol to maximize heart function protection and improve cardiovascular diagnostics algorithms.

Indice Generale

Abstract in lingua Italiana ed Inglese	1
Capitolo 1: IL TRAPIANTO DI CUORE	6
1.1 <i>Storia</i>	
1.2 <i>Indicazioni</i>	
1.3 <i>Controindicazioni</i>	
1.4 <i>Caratteristiche del donatore</i>	
1.5 <i>Tecnica chirurgica</i>	
Capitolo 2: SCOMPENSO PRIMITIVO DEL GRAFT	20
2.1 <i>Definizione</i>	
2.2 <i>Patogenesi</i>	
2.3 <i>Fattori di rischio</i>	
2.4 <i>Strategie di trattamento</i>	
Capitolo 3: I SISTEMI MECCANICI DI ASSISTENZA CARDIOCIRCOLATORIA NEL TRATTAMENTO DELL' EGF	28
3.1 <i>Storia</i>	
3.2 <i>Il contropulsatore aortico</i>	
3.3 <i>I dispositivi di assistenza ventricolare (VAD)</i>	
Capitolo 4: STUDIO CLINICO	43
4.1 <i>Scopo della ricerca</i>	
4.2 <i>Materiali e metodi</i>	
4.3 <i>Risultati</i>	
4.4 <i>Conclusioni</i>	
BIBLIOGRAFIA	68

A mia Zia Rosa

Capitolo 1

Il trapianto di cuore

1.1 Storia

“*Dio mio, funziona!*”. Fu questo il grido che il Prof. Christian Barnard emise, stupefatto, dopo aver eseguito il primo trapianto di cuore. Era la notte del 3 Dicembre 1967, a Città del Capo, nell’ospedale Groote Schuur. Il cuore apparteneva ad Ann Darvall, una donna di 25 anni deceduta in un incidente stradale, e fu impiantato nel petto di un commerciante di 55 anni, Louis Washkansky, affetto da una disfunzione cardiaca non curabile con i mezzi terapeutici esistenti all’epoca¹ (Figura 1).

Figura 1: Primo trapianto di cuore. Cape Town 3 dicembre 1967



L’intervento ebbe esito positivo, tuttavia il commerciante morì dopo 18 giorni a causa di una polmonite da *Pseudomonas aeruginosa*. Ma Barnard non avrebbe mai potuto compiere un tale “miracolo” senza gli innumerevoli

successi raggiunti in precedenza da altri luminari. Fondamentale è stato, ad esempio, il perfezionamento della tecnica di sutura dei vasi sanguigni messa a punto nel 1902 dal premio Nobel franco-americano Alexis Carrel². Tuttavia fu solo nel 1933 che, grazie al Dr. Mann, chirurgo presso la Mayo Clinic, si ebbe la prima pubblicazione di un report completo di due tecniche di trapianto cardiaco eterotopico³. Nel 1946, Vladimir Demikhov, quando ancora non si poteva contare sulla circolazione extracorporea, fu il primo ad eseguire una serie di esperimenti sul trapianto di cuore di cane in posizione ortotopica. Questi lavori, tuttavia, non furono pubblicati in lingua inglese fino al 1962, restando dunque ignoti alla comunità scientifica statunitense, che avrebbe potuto trarne vantaggio. Così, il concetto di “trapianto di cuore” scomparve dalla letteratura dopo il report del Dr. Mann del 1933, per poi riapparire solo nel 1951 con la pubblicazione delle esperienze con il trapianto eterotopico di cuore, maturate da Marcus, Wong e Luisada⁴. Allora il trapianto di cuore umano sembrava ancora un sogno, tuttavia la velocità con cui si susseguirono gli step successivi fu notevolmente incrementata con l’ausilio del Dr. Norman Shumway e del suo gruppo, che nel 1960 presso l’università di Stanford, misero a punto la tecnica chirurgica delle “cuffie atriali”, sperimentandola su più di cento animali⁵. Il 20 novembre del 1967 Norman Shumway dichiarò che lui ed il suo team erano pronti per trapiantare il cuore umano affermando: “la strada è aperta per tentare nell’uomo”⁶. Fu infatti proprio la tecnica di Shumway quella usata da Barnard pochi giorni dopo.

L’entusiasmo legato al successo del primo trapianto del 1967 ed i molteplici progressi descritti in letteratura fecero sì che alla fine del 1968 il numero delle procedure effettuate in tutto il mondo arrivasse a più di 100. Tuttavia, nel 1971, dei 130 pazienti trapiantati, solo 30 erano ancora in vita⁷. Nonostante la storia dell’evoluzione del trapianto di cuore stesse attraversando un periodo buio, Shumway non si perse d’animo: fu il primo, infatti, ad usare nei suoi laboratori la biopsia endomiocardica percutanea transvenosa per la diagnosi precoce di rigetto acuto⁶. Altra pietra miliare è

certamente rappresentata dall'introduzione della Ciclosporina A. Il 3 Giugno del 1978 la rivista scientifica internazionale *The Lancet* pubblicò due articoli inerenti la sperimentazione della Ciclosporina A sul modello animale e gli investigatori conclusero: “ *La Ciclosporina A è più efficace nella soppressione del rigetto di ciascun altro farmaco che sia stato usato nei maiali con trapianto ortotopico di cuore...*” ⁸. Shumway intraprese immediatamente l'utilizzo della Ciclosporina A, inserendola nella pratica clinica già nel 1980. Nel Dicembre dello stesso anno, nella casistica di Stanford, la percentuale di sopravvivenza a distanza di 1 - 2 -3 anni dall'intervento chirurgico era rispettivamente del 63%, 56% e 52%, valori che solo cinque anni dopo arrivarono all' 83%, 75% e 70%⁹.

Diciotto anni dopo il successo di Barnard, il professor Vincenzo Gallucci realizza all'università di Padova il primo trapianto cardiaco in Italia. Ricordiamo inoltre con piacere che il primo trapianto eseguito a Bologna è stato effettuato nel nostro centro il 21 Ottobre 1991.

1.2 Indicazioni

Le recenti linee guida europee sullo SC identificano i potenziali candidati a TxC nei pazienti con cardiopatia avanzata, sintomi severi, prognosi sfavorevole, che siano motivati ed emotivamente stabili, in grado di affrontare il complesso post-intervento (tab. 1)¹⁰.

Le cause di scompenso cardiaco, come evidenziato dal Registro ISHLT¹¹(International Society for Heart and Lung Transplantation), che portano il paziente al trapianto sono le cardiomiopatie (44%), la cardiopatia ischemica (35%), le malattie congenite (3%), le malattie valvolari (2%), il pregresso trapianto (2%) ed altre cause di diversa origine (14%).

La valutazione di queste categorie di pazienti e la loro indicazione a trapianto cardiaco devono essere multidisciplinari (cardiologi, cardiocirurghi, rianimatori, ed eventualmente psicologo, altri specialisti in rapporto alle caratteristiche dei pazienti) e devono tener conto, nel modo più

obiettivo possibile, delle condizioni cliniche e del danno d'organo, del rischio chirurgico e perioperatorio in quel particolare momento, e della prognosi post-trapianto. L'analisi multidisciplinare deve necessariamente considerare la scarsa disponibilità della risorsa "cuore", e impiegare con ragionevoli probabilità di successo un organo altrimenti destinabile ad un altro paziente. Una delle scala di valutazione clinica piu' spesso utilizzate che mette in relazione le condizioni del paziente, il tipo di supporto farmacologico e di dispositivi in atto, e le tempistiche da adottare per prendere delle decisioni terapeutiche ulteriori è la classificazione INTERMACS (tab. 2).

Dati riportati dall'ultimo report sul registro trapianti dell' ISHLT¹¹ (su tale registro vengono immessi dati sui trapianti di cuore e polmone effettuati in 394 centri trapianti nel mondo), riportano una sopravvivenza ad 1 anno dal trapianto tra il 79 % e l'86 % ; la variabilità è legata all'eziologia della cardiomiopatia : la cardiomiopatia dilatativa idiopatica e post-ischemica presentano la migliore sopravvivenza (rispettivamente 86% e 84%) mentre le cardiomiopatie valvolari e le cardiopatie congenite comportano la più bassa sopravvivenza post-trapianto di cuore (79%).

La sopravvivenza media dei pazienti che superano il primo anno di vita post-trapianto di cuore è di circa 10 anni. In termini probabilistici i pazienti che superano il primo anno dal trapianto cardiaco presentano il 63% di possibilità di raggiungere il decimo anno post-trapianto ed il 27% di possibilità di raggiungere il ventesimo anno post-trapianto.

L'attività dei trapianti cardiaci in Italia (dati del Centro Nazionale Trapianti, CNT 2000-2011) presenta una sopravvivenza ad 1 anno e a 5 anni in linea con i dati internazionali (83,5% ad 1 anno e 74,8% a 5 anni)¹². In Italia, dato non meno importante, circa l' 89,3% dei pazienti trapiantati di cuore lavora o è nelle condizioni di farlo, il che rende conto del grado di "riabilitazione sociale" che è in grado di offrire il trapianto.

1	Scompenso cardiaco severo che richiede continua terapia con inotropi
----------	--

2	Scompenso cardiaco (NYHA III o IV) con scarsa prognosi a breve termine, nonostante terapia medica massimale
3	Cardiomiopatia restrittiva o ipertrofica con sintomi di III o IV classe funzionale NYHA
4	Angina pectoris refrattaria con documentata ischemia cardiaca, nonostante terapia medica massimale, non suscettibile di trattamento chirurgico od endovascolare di rivascolarizzazione, con una scarsa prognosi a breve termine
5	Aritmia ventricolare ricorrente o refrattaria, nonostante terapia medica massimale e/o ablazione chirurgica
6	Cardiopatie congenite complesse con insufficienza ventricolare progressive e non suscettibili a terapia chirurgica o riparazioni percutanee
7	Sindrome del cuore sinistro ipoplasico
8	Tumori del cuore chirurgicamente non aggredibili a bassa probabilità di metastasi

Tabella 1: Indicazioni al trapianto cardiaco

Profili INTERMACS	Tempistica di intervento
Livello 1 – Shock cardiogeno	Ore
Livello 2 – Declino progressivo nonostante supporto inotropo	Giorni
Livello 3 – Stabile ma dipendente da inotropi	Settimane - pochi mesi
Livello 4 – Sintomi a riposo	Settimane - pochi mesi
Livello 5 – Intolleranza all’esercizio	Urgenza variabile, dipendente da disfunzione d’organo, stato nutrizionale
Livello 6 – Limitazioni all’esercizio	Variabile, dipendente da disfunzione d’organo, stato nutrizionale
Livello 7 – NYHA III avanzata	Trapianto cardiaco o supporto al circolo potrebbero non essere indicati al momento

<u>Aggravanti del profilo INTERMACS</u> Supporto temporaneo al circolo Aritmie “Frequent flyer” (frequenti ospedalizzazioni per destabilizzazione)	Applicabili ai livelli 1, 2 e 3 Applicabile a tutti i livelli Livello 3 (se a domicilio), 4, 5 e 6
---	--

Tabella 2: Livelli INTERMACS

1.3 Controindicazioni

Le controindicazioni ad un intervento rappresentano tutte quelle condizioni che ne aumentano il rischio operatorio o a priori ne pregiudicano il risultato. Classicamente le controindicazioni al trapianto di cuore vengono distinte in assolute e relative, tuttavia ciascun programma trapianto può variare in base alle singole circostanze cliniche, pertanto oggi è preferibile parlare di fattori legati al ricevente associati ad un aumento del rischio di morbidità e mortalità (Tab. 3)¹³.

1	Età > 70 anni
2	<ul style="list-style-type: none"> • L'ipertensione arteriosa polmonare ed una PVR elevata dovrebbero essere considerate controindicazioni relative al trapianto di cuore quando la PVR è > 5 unità Wood oppure PVRI è > 6 unità Wood/m² oppure il TPG è compreso tra 16 e 20 mmHg. • Se la pressione sistolica dell'arteria polmonare (PAS) supera i 60 mmHg in aggiunta ad una delle precedenti tre variabili, aumenta fortemente il rischio di scompenso destro e morte precoce. • Se la PVR può essere ridotta a <2,5 con vasodilatatori, ma la pressione sistolica < 85 mmHg, il paziente resta ad alto rischio di scompenso destro e mortalità dopo trapianto cardiaco.

3	Una patologia neoplastica attiva di origine diversa da quella cutanea. Attualmente pazienti con scompenso cardiaco con patologia neoplastica in remissione da 5 anni o con patologie neoplastiche di basso grado, come un carcinoma prostatico, possono essere accettati per il trapianto.
4	Sepsi da qualsiasi causa o infezione persistente con danno d'organo.
5	Patologie croniche epatiche, renali e polmonari con danno d'organo non reversibile.
6	Obesità patologica (BMI > 30 Kg/m ² o un peso corporeo > 140 % del peso ideale).
7	Il diabete mellito con danno d'organo non reversibile diverso dalla retinopatia non proliferativa e uno scarso controllo glicemico (emoglobina glicosilata > 7,5) è una controindicazione relativa al trapianto.
8	Patologia aterosclerotica obliterante degli arti inferiori e/o vasculopatia cerebrale (rischio relativo al grado di severità della patologia ed alla pluridistrettualità).
9	Patologie gastrointestinali (Diverticolite o poliposi del colon, ulcera peptica con recenti segni di sanguinamento).
10	Osteoporosi di grado avanzato.
11	Abuso di sostanze voluttuarie (fumo di sigaretta attivo, alcol, stupefacenti).
12	Disordini della sfera psichica di tipo affettivo o schizofrenico e più in generale disturbi della personalità compreso atteggiamenti di non compliance terapeutica.

Tabella 3: Fattori clinici del ricevente associati ad un aumento del rischio di morbidità e mortalità

1.4 Caratteristiche del donatore

Tutti i pazienti in coma con gravi patologie cerebrali e necessità di rianimazione potrebbero andare in contro a morte cerebrale ed essere quindi potenziali donatori; la morte cerebrale infatti è per legge (*n°578 del 19.12.1993*) la morte completa dell'individuo e rappresenta il requisito necessario per donare gli organi¹⁴.

In Italia vengono effettuati circa 300 trapianti l'anno. Gli organi vengono assegnati ("allocati") ai diversi Centri di Trapianto secondo un criterio di vicinanza geografica tra localizzazione del donatore e sede del Centro Trapianti. In Italia la rete di allocazione del CNT (Centro Nazionale Trapianti) è suddivisa in 3 aree geografiche di coordinamento Interregionale: il NITp (Nord Italia Transplant program), l'AIRT (Associazione Inter Regionale Trapianti) e l'OCST (Organizzazione Centro Sud Trapianti). Ai Centri interregionali fanno riferimento i Coordinamenti regionali che interagiscono a loro volta con i singoli Centri Trapianto. Qualora il Centro Trapianto più vicino non accetti, per ragioni diverse, l'organo, quest'ultimo viene proposto ai Centri della stessa regione, quindi alla stessa area inter-regionale ed infine a livello nazionale.



Quadro organizzativo della rete nazionale trapianti

Attualmente il tempo d'attesa medio per un organo idoneo è 2,5 anni, con una mortalità in lista d'attesa pari all'8,8%¹². Pertanto l'attuale obiettivo dei programmi di trapianto di cuore è l'incremento del numero di trapianti espandendo il pool di organi idonei. Tale espansione è però ottenibile solo mediante un continuo perfezionamento del management clinico dei donatori ed una prudente estensione dei criteri d'idoneità alla donazione. La selezione del donatore è infatti di fondamentale importanza in quanto può

avere un sostanziale impatto sia sull'immediato decorso post-operatorio che sulla sopravvivenza a lungo termine del ricevente¹⁵.

A seguito della valutazione positiva del paziente come potenziale donatore, egli è sottoposto ad un rigoroso screening in tre fasi¹⁶:

1. Valutazione dell'andamento clinico, raccolta delle informazioni riguardanti età, peso ed altezza, causa di morte, compatibilità del sistema AB0, eventuale cross-match linfocitario preventivo lì dove il ricevente dovesse presentare una positività anticorpale per PRA (*panel reactive antibody*) > 10%, spia di una presensibilizzazione alloantigenica, ed esecuzione degli esami sierologici (CMV, epatite B-C; HIV).

Tra i principali fattori da valutare, fondamentale risulta essere l'età. Diversi studi dimostrano infatti che pazienti che ricevono un cuore da un donatore di età superiore ai 40-50 anni presentano una sopravvivenza ad un mese dal trapianto notevolmente inferiore rispetto ai pazienti che ricevono un cuore da un donatore più giovane^{17,18}. Attualmente dunque cuori di donatori di età compresa tra i 45 e 55 anni dovrebbero essere presi in considerazione allorquando si prospetti un tempo di ischemia inferiore alle 4 ore e quando il potenziale ricevente non abbia comorbidità. In ogni caso, nei donatori con età maggiore di 45 anni, e soprattutto in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, è consigliata l'esecuzione di un esame coronarografico¹⁶.

Altro importante aspetto è il "*matching*" di peso tra donatore e ricevente. Come regola generale, infatti, è preferibile che il peso corporeo del donatore sia compreso entro il 20% del peso del ricevente. Sia l'impianto di un cuore più piccolo in un ricevente di peso maggiore che l'impianto di un cuore di dimensioni maggiori in un ricevente di minor peso rappresentano un fattore di rischio indipendente per disfunzione precoce del graft¹⁹.

2. Valutazione cardiologica per definire le condizioni emodinamiche con l'eventuale trattamento farmacologico in atto; valutazione dell'ECG basale, della radiografia del torace, dell'emogas analisi arteriosa e dell'ecocardiogramma.

3. Fase di screening che viene invece effettuata intraoperatoriamente al momento della procedura dell'espianto d'organo da parte del team di cardiocirurghi. Viene eseguita una valutazione diretta per evidenziare disfunzioni ventricolari o valvolari, infarti pregressi o contusioni miocardiche secondarie a traumi toracici. L'albero arterioso coronarico viene palpato per l'eventuale presenza di grosse calcificazioni indicative di lesioni ateromatose.

Il complesso delle informazioni disponibili ha permesso alla "*International Society of Heart and Lung Transplantation*" di definire delle controindicazioni assolute e relative per l'impiego di un soggetto in morte cerebrale quale donatore di cuore come: positività per HIV, avvelenamento da CO₂, aritmie ventricolari intrattabili, pregresso infarto miocardico, tumore cardiaco, sepsi, tumore metastatizzante in anamnesi, trauma toracico con contusione cardiaca, deficit di contrattilità, necessità di un supporto inotropo prolungato (dopamina > 20 µ /Kg/min)²⁰.

1.4 Tecnica chirurgica

PRELIEVO DEL CUORE

Dopo incisione dei piani cutanei, esecuzione della sternotomia mediana e apertura del sacco pericardico si ispeziona il cuore alla ricerca di eventuali lesioni traumatiche e di anomalie anatomiche. Al termine di questa fase viene espresso in modo definitivo il giudizio di idoneità o meno dell'organo. L'aorta ascendente viene quindi preparata fin oltre la riflessione pericardica e separata dal tronco comune dell'arteria polmonare. La vena cava superiore viene isolata il più distalmente possibile, separata dal ramo destro dell'arteria polmonare e quindi circondata con una fettuccia. Terminata la preparazione degli organi addominali, si somministra eparina e si confeziona quindi una borsa di tabacco sull'aorta ascendente per predisporre l'introduzione dell'ago per l'infusione della soluzione cardioplegica²¹. L'anestesista rimuove a questo punto il catetere venoso centrale. Si lega la

vena cava superiore e si incidono la vena polmonare superiore sinistra e la vena cava inferiore per ottenere un deflusso adeguato attraverso le cavità destre e sinistre. Si clampa l'aorta e si somministra la cardioplegia (10-20 mL/Kg, \approx 150 mmHg). Per completare la protezione miocardica, si immerge il graft in soluzione salina fredda a 4°C e si pone un aspiratore nella vena cava inferiore. Terminata la cardioplegia si sezionano l'aorta ascendente all'arco, l'arteria polmonare alla biforcazione e la cava superiore all'azygos. Si solleva il cuore e si completa la sezione della vena cava inferiore e delle vene polmonari. Si pone quindi l'organo in una bacinella contenente soluzione salina fredda e si procede alla separazione dell'aorta dall'arteria polmonare e della polmonare stessa dalla vena cava superiore e dal tetto dell'atrio sinistro. Si apre quindi l'atrio sinistro congiungendo prima gli osti delle vene polmonari omolaterali e poi la linea di mezzo tra queste incisioni. Si ispezionano gli apparati valvolari, il setto interatriale, ed il seno coronarico. Terminata la preparazione si conserva il cuore in una busta per trasporto d'organi riempita con soluzione cardioplegica che a sua volta inserita in altre due buste contenenti fisiologica fredda. Il tutto è poi alloggiato in un contenitore termico per il trasporto. Essendo il cuore durante il trasporto in una condizione di ischemia è fondamentale che l'intervallo di tempo necessario per far pervenire l'organo al ricevente sia il più breve possibile e comunque non dovrebbe superare le 4 ore²².

TRAPIANTO ORTOTOPICO DI CUORE

Nel ricevente, dopo la rimozione del cuore, il nuovo organo viene trapiantato utilizzando tecniche chirurgiche ormai ben consolidate negli anni. La prima anastomosi è tra le due cuffie (donatore e ricevente) di atrio sinistro, quindi vengono ricongiunte le due arterie polmonari, le aorta ed infine gli atri di destra utilizzando la tecnica della cuffia atriale (secondo Shumway) o la tecnica bicavale (Figura 2). Il cuore così impiantato è completamente denervato e pertanto non in grado di rispondere ad alcuno

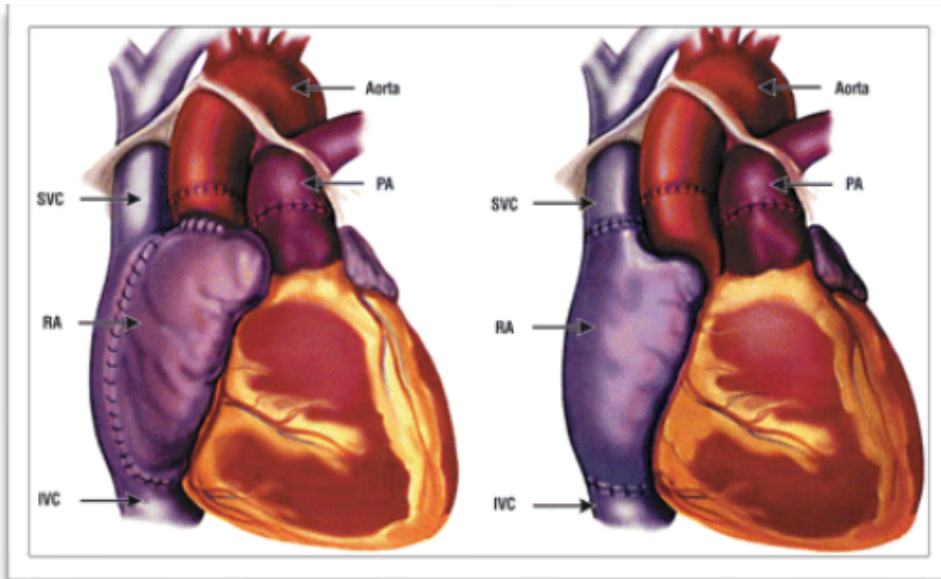
stimolo simpatico o parasimpatico ma solamente alle catecolamine circolanti. Una volta in sala operatoria, il graft viene rimosso dal frigo di trasporto e posto in una bacinella, mentre l'équipe d'impianto seziona l'aorta e l'arteria polmonare a livello delle semilunari e separa l'una dall'altra con l'elettrobisturi ponendo attenzione a non danneggiare il ramo destro dell'arteria polmonare. Gli atri vengono incisi lungo il solco atrioventricolare lasciando un'adeguata cuffia posteriore contenente lo sbocco delle vene cave a destra e delle vene polmonari a sinistra. L'impianto inizia ponendo una sutura doppio ago in Prolene 3-0 a livello della vena polmonare superiore sinistra nella cuffia del ricevente e poi alla base dell'auricola sinistra nel graft. L'organo viene quindi calato all'interno del torace e la sutura procede prima in senso cranio-caudale e poi medialmente verso il setto interatriale. Terminata la porzione posteriore della sutura si procede ad ipotermia topica tramite infusione di soluzione salina fredda ponendo il paziente in anti Trendelenburg e ruotandolo verso sinistra col duplice scopo di impedire che l'infusato ostacoli la procedura chirurgica e di raffreddare efficacemente le superfici ventricolari. Si completa quindi la sutura atriale sinistra lungo il tetto dell'atrio e verso il setto interatriale ponendo particolare attenzione ad un corretto matching dimensionale. La sutura atriale destra viene confezionata in maniera simile alla precedente ponendo il primo punto nella porzione punto più alta o in quella più bassa del setto interatriale così che i suoi estremi si incontrino nel mezzo della parete anterolaterale. Per un corretto matching dimensionale l'orificio della vena cava inferiore viene opportunamente inciso in direzione dell'auricola destra, come originariamente suggerito da Barnard, per evitare danni al nodo seno atriale. Si confeziona poi l'anastomosi termino-terminale dell'arteria polmonare in Prolene 4-0 iniziando dall'interno sulla parete posteriore, completando dall'esterno sull'anteriore e repertando gli estremi della sutura al di fuori del torace. Si completa la procedura avviando il riscaldamento del paziente e sospendendo il raffreddamento topico mentre si procede alla confezione dell'anastomosi termino-terminale dell'aorta nella

quale è opportuno un certo grado di ridondanza per consentire l'ispezione del margine posteriore di sutura. Si procede quindi ad un'accurata purga dell'aria dalle cavità destre e sinistre, ponendo il paziente in Trendelenburg e lasciando una linea di aspirazione in aorta ascendente. Dopo aver somministrato lidocaina (100 – 200 mg ev) si rimuove il clamp aortico e, se necessario, si procede alla defibrillazione. L'emostasi delle linee di sutura viene ispezionata con cura e si procede allo svezzamento dalla circolazione extracorporea. Generalmente si somministrano farmaci inotropi e cronotropi positivi e vasodilatatori polmonari secondo protocolli che variano a seconda dell'istituzione e, se necessario, si ricorre al pacing epicardico. Si termina la procedura con la consueta ricostruzione a strati su drenaggi ¹⁶.

TECNICHE ALTERNATIVE DI TRAPIANTO ORTOTOPICO

La tecnica anastomotica bicavale (Figura 2) è l'alternativa più frequentemente adottata. Essa prevede la completa escissione dell'atrio destro lasciando oltre la consueta cuffia atriale sinistra una cuffia di tessuto intorno agli osti cavali. Completata l'anastomosi atriale sinistra secondo la tecnica di Shumway si procede alla due anastomosi termino-terminali delle vene cave inferiore e superiore. È stata infine codificata la tecnica del Total heart transplantation che prevede l'anastomosi separata degli osti delle vene polmonari di destra e sinistra oltre alla doppia anastomosi termino-terminale delle vene cave¹⁶. Nonostante queste procedure presentino una maggiore complessità nell'esecuzione, diversi centri hanno riscontrato una riduzione della durata di degenza ospedaliera, un uso ridotto di farmaci diuretici, una minore incidenza di aritmie e disturbi della conduzione ed una minore incidenza di insufficienza delle valvole atrio-ventricolari²³. Tuttavia, come riportato dai dati del registro della UNOS (*united network for organ sharing*) attualmente la tecnica chirurgica più utilizzata è quella originariamente codificata da Shumway e Lower (56%)²⁴.

Figura 2: Impianto biatriale e bicavale del trapianto ortotopico di cuore



Capitolo 2

Scompenso Primitivo del Graft

2.1 Definizione

L'insufficienza precoce (entro 24 h) dell'organo trapiantato, ovvero "early graft failure" (EGF), rappresenta la principale causa di morte entro i primi trenta giorni dall'intervento (39% dei decessi) e continua ad essere rilevante durante tutto il periodo post-trapianto²⁵. Possiamo distinguere la disfunzione precoce d'organo in una forma primaria e in una secondaria.

Con il termine "primary graft failure" (PGF) si intende la comparsa di una grave disfunzione meccanica del cuore trapiantato, senza evidenti cause anatomiche (chirurgiche) o immunologiche, a differenza di quanto accade invece nel rigetto iperacuto²⁵. Il PGF può interessare separatamente il ventricolo sinistro o il ventricolo destro, la forma più comune, oppure entrambi i ventricoli.

La reale incidenza del PGF nei trapiantati di cuore varia ampiamente tra l'1,4% ed il 30%^{26,27}. Tale variabilità può essere attribuita alle molteplici definizioni usate dai differenti autori (differenti parametri ecocardiografici, diversi timing post-operatori in cui ricercare l'EGD primaria, cut-off emodinamici, cut-off differenti nell'uso di inotropi, necessità di supporto circolatorio meccanico, differenti criteri di esclusione come la presenza o meno di rigetto).

Al fine di superare l'assenza di criteri diagnostici standardizzati, nel 2013 è stata portata avanti una Consensus Conference con lo scopo di formulare e condividere una standardizzazione dei criteri diagnostici dell'EGD primaria. Il meeting riuniva 71 partecipanti con grande esperienza nel

campo del trapianto cardiaco (cardiologi, cardiocirurghi, patologi, immunologi), rappresentanti 42 centri trapiantologici distribuiti nel Nord america, in Australia, in Europa ed in Asia.

La Consensus Conference dell'ISHLT²⁸ ha portato alla formulazione dei seguenti 11 punti di consenso, partendo dai quali è stata formulata la proposta di classificazione dell' EGD Primaria :

1. L'EGD è distinta in Primaria (PGD) e Secondaria nel caso in cui siano presenti evidenti cause (ad esempio rigetto iperacuto, ipertensione polmonare, complicanze chirurgiche, sanguinamento non controllabile, sepsi)
2. La diagnosi di EGD primaria si deve porre nelle immediate 24 ore post-trapianto cardiaco
3. L' EGD primaria va distinta in EGD del ventricolo sinistro (che comprende la disfunzione isolata del ventricolo sinistro e la disfunzione biventricolare) ed EGD isolata del ventricolo destro
4. L' EGD primaria presenta tre gradi di severità (lieve, moderata e severa) in base a specifici criteri (ecocardiografici, emodinamici, livello di supporto inotropo, necessità o meno di supporto circolatorio meccanico)
5. I fattori di rischio per EGD primaria vanno distinti in fattori legati al donatore, al ricevente e fattori legati alla procedura chirurgica.
6. Un iniziale approccio con supporto inotropo dovrebbe essere la prima strategia per fronteggiare l' EGD primaria.
7. Un supporto circolatorio meccanico deve essere considerato quando la sola terapia medica si dimostra insufficiente a sostenere l'emodinamica del paziente
8. Un ritrapianto cardiaco può essere considerato in pazienti selezionati se i fattori di rischio sono minimi
9. A tutti i pazienti in cui viene posizionata un'assistenza circolatoria meccanica dovrebbe essere eseguita una biopsia endomiocardica (nel contempo o prima)
10. In tutti i pazienti deceduti per EGD primaria dovrebbe essere eseguito

un riscontro autoptico

11. Potenziali sviluppi futuri : la creazione di un registro per l' EGD primaria; lo studio delle soluzioni di protezione cardiaca e del loro impatto sull' EGD primaria; rivalutazione dei protocolli di gestione del donatore al fine di ridurre l'incidenza di EGD primaria.

2.2 Patogenesi

Lo sviluppo di PGF anche se ancora non chiaro sembrerebbe essere congiuntamente influenzato, con differente peso nei singoli pazienti, da fattori legati al donatore, al ricevente e alla procedura chirurgica²⁸.

Uno dei meccanismi predominanti alla base dello sviluppo del PGF è ritenuto il danno da ischemia-riperfusione. Il cuore del donatore, in particolare, è soggetto ad una serie d'insulti durante il trapianto come la morte cerebrale e le sue conseguenze, la conservazione ipotermica (l'ischemia fredda durante il trasporto dell'organo), l'ischemia "calda" durante le fasi di impianto, e infine la riperfusione al declampaggio dell'aorta al termine del trapianto cardiaco.

La morte cerebrale del donatore è associata ad una serie di eventi che danno luogo ad una compromissione della contrattilità miocardica. La tempesta neuro-ormonale successiva alla morte cerebrale, caratterizzata in larga parte da un rapido e sostanziale rilascio di catecolamine, favorisce l'ischemia cardiaca, determina un sovraccarico di calcio intracellulare citoplasmatico e mitocondriale, riduce la sensibilità al calcio delle proteine contrattili. L'entità del sovraccarico di calcio mitocondriale può innescare messaggi cellulari di apoptosi e determinare necrosi cellulare²⁹.

L'incremento delle catecolamine endogene e la necessità di catecolamine esogene per supportare l'emodinamica del donatore, possono favorire una desensibilizzazione dei recettori β -adrenergici cardiaci e l'attivazione/produzione di molteplici mediatori proinfiammatori, incluso il complemento^{30,31}. Anche la riduzione dei livelli sierici degli ormoni tiroidei, del cortisolo e dell'insulina ha un effetto depressivo sulla funzione

cardiaca³².

I cuori dei donatori presentano un'ampia variabilità nella loro capacità di tollerare il periodo di ischemia (fredda e calda). I graft cardiaci dei donatori più anziani sono più suscettibili al danno ischemico. Ciò potrebbe essere dovuto ad una non ricercata/ non conosciuta coronaropatia sottostante o ad un'ipertrofia ventricolare sinistra patologica in un donatore iperteso. Inoltre è documentato un declino età-dipendente nei meccanismi cardio-protettivi endogeni come il pre- ed il postcondizionamento ischemico³³.

La maggior parte dei cuori donati vengono conservati con una soluzione protettiva fredda e trasportati nel ghiaccio. L'ipotermia riduce ma non arresta il metabolismo cellulare. Pertanto il progressivo danno ischemico è un'inevitabile conseguenza. Inoltre il passaggio obbligato dal metabolismo aerobico al metabolismo anaerobico determina un rapido declino nei depositi di fosfati ad alta energia (ATP), favorisce lo sviluppo di acidosi lattica che, a sua volta, attiva uno scambio Na^+/H^+ con conseguente ingresso intracellulare di Na^+ . L'incremento di Na^+ intracellulare determina, in ultima analisi, un incremento del Ca^{2+} intracellulare³⁴. Il danno da riperfusione determina ulteriore stress ossidativo e ingresso intracellulare di Ca^{2+} (in un cuore per altro a corto di fosfati ad alta energia, ATP), entrambi contribuenti allo stunning miocardico³⁴.

L'EGD primaria può potenzialmente verificarsi in riceventi i cui graft cardiaci non hanno subito un sostanziale danno da ischemia-riperfusione. In questi casi i fattori legati al ricevente rappresentano la principale causa. In particolare, possono verificarsi due scenari clinici, il primo dei quali è la presenza di un'ipertensione polmonare fissa. In questa circostanza, il ventricolo destro del cuore del donatore non è in grado di superare il postcarico imposto dall'elevata resistenza vascolare polmonare (riceventi con elevate resistenze vascolari nel circolo polmonare) e ne scaturisce una selettiva o predominante insufficienza ventricolare destra.

Il secondo scenario si verifica quando il ricevente presenta condizioni ventilatorie critiche e/o necessita di un supporto circolatorio meccanico,

spesso con evidenza di insufficienza multisistemica o di sepsi^{35,36}. In questi casi la fisiopatologia è poco conosciuta ma probabilmente è correlata ad una intensa risposta infiammatoria sistemica con rilascio di citochine pro-infiammatorie e conseguente sviluppo di un'importante vasoplegia della circolazione arteriosa sistemica, spesso refrattaria ai farmaci.³⁵

2.3 Fattori di rischio

Il crescente interesse per l'EGD primaria in letteratura ha portato all'identificazione di molteplici fattori di rischio²⁸.

Dai vari studi pubblicati emerge una certa variabilità. Ciò è da attribuire alla variabilità nei criteri diagnostici di EGD primaria, all'era del trapianto, al tipo di pazienti studiati (pediatrici, adulti, trapianto elettivo o urgente), al tipo di studio (retrospettivo, database multicentrici con un numero limitato di variabili). Vi sono tuttavia alcuni punti in comune tra i vari autori²⁸. In particolare è comune la distinzione tra fattori di rischio correlati al donatore, al ricevente e all'intervento chirurgico.

Alcuni fattori di rischio hanno mostrato una correlazione più consistente con l'EGD primaria (Tab. 4) :

FATTORI DI RISCHIO CORRELATI AL DONATORE

- Età del donatore : Al crescere dell'età del donatore aumenta il rischio di sviluppare EGD primaria
- Donatore di sesso femminile (mismatch di genere, donatore donna/ ricevente uomo in alcune casistiche) : Il rischio aumenta maggiormente quando esiste contemporaneamente un mismatch di peso donatore/ ricevente (rapporto donatore/ ricevente inferiore a 0,8) in un ricevente con resistenze vascolari polmonari aumentate
- Causa di morte cerebrale : La morte per emorragia cerebrale esalta gli effetti deleteri della morte cerebrale sulla funzione cardiaca

Altri fattori identificati (letteratura meno univoca): Elevato supporto con inotropi del donatore, disfunzione cardiaca evidenziata all'ecocardiogramma, la donazione di altri organi del donatore, in particolare dei polmoni o la failure di altri organi prelevati dallo stesso donatore.

FATTORI DI RISCHIO CORRELATI AL RICEVENTE

- Età : Al crescere dell'età del ricevente aumenta il rischio di sviluppare EGD primaria
- Parametri emodinamici indicativi di ipertensione polmonare (anche nei pazienti con valori di pressioni e resistenze vascolari polmonari nei range di trapiantabilità)
- Condizioni critiche al momento del trapianto (dipendenza da inotropi, supporto circolatorio meccanico, ventilazione meccanica)

FATTORI DI RISCHIO CORRELATI ALL'INTERVENTO CHIRURGICO

- Tempo di ischemia (inteso come il tempo che intercorre dal momento in cui viene prelevato il cuore dal donatore al momento in cui viene riperfuso nel ricevente)
- Mismatch di peso donatore/ricevente : Il peso corporeo del donatore non dovrebbe superare, in termini percentuali il 20% in più o in meno del peso del ricevente. In caso contrario si parla di mismatch di peso.

FATTORI LEGATI AL DONATORE	FATTORI LEGATI AL RICEVENTE	FATTORI LEGATI ALLA PROCEDURA
Età	Età	Tempo d'ischemia
Alterata funzione cardiaca valutata mediante ecocardiogramma	Supporto ventilatorio	Mismatch superficie corporea donatore-ricevente

FATTORI LEGATI AL DONATORE	FATTORI LEGATI AL RICEVENTE	FATTORI LEGATI ALLA PROCEDURA
Supporto con inotropi ad alte dosi	Supporto inotropo, supporto meccanico	Mismatch sesso donatore ricevente
Cause di morte cerebrale	Ipertensione polmonare	Concomitante procedura polmonare
“Primary Graft Failure” di altri organi	Sovrappeso, diabete mellito	Redo e necessità di lunga emostasi

Tabella 4: Principali fattori di rischio per PGF

2.4 Strategie di trattamento

Il trattamento del PGF è estremamente impegnativo e richiede approcci differenti in base alla gravità della patologia. La terapia medica dell' EGD primaria consiste nel supporto circolatorio con inotropi, vasodilatatori ed ossido nitrico.

Nei casi più lievi di disfunzione primaria del *graft*, per ripristinare la contrattilità miocardica e la stabilità emodinamica, possono essere sufficienti farmaci inotropi ad alte dosi. In particolare sono stati utilizzati una varietà di agenti inotropi come le catecolamine, gli inibitori della fosfodiesterasi e, più recentemente il levosimendan^{37,38}. Nei casi d'ipertensione polmonare preesistente, invece, il trattamento comprende la somministrazione di vasodilatatori come l'ossido nitrico per via inalatoria o di farmaci che agiscono selettivamente sulla muscolatura dei vasi polmonari (prostaciclina, Sildenafil) per ridurre le resistenze vascolari polmonari, mentre per i riceventi con ipertensione polmonare fissa può essere necessario un supporto circolatorio meccanico³⁹⁻⁴¹.

Nei casi più gravi, invece, per garantire un soddisfacente sostegno emodinamico e la perfusione degli organi vitali, è necessario l'impianto di *device* per il supporto meccanico al circolo, come il contropulsatore aortico,

l' ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) e i VAD (ventricular assist device)^{42,43}. In particolare i riceventi che hanno sviluppato un PGF restano con un supporto ECMO fino a quando non si assiste ad un miglioramento della funzione del *graft*, recupero che generalmente si verifica tra il primo ed il settimo giorno post trapianto⁴³. Il PGF resta attualmente la principale causa di morte nel primo mese dopo il trapianto di cuore, tuttavia la prognosi dei pazienti con diagnosi di PGF sta migliorando notevolmente grazie dunque all'aumento dell'efficacia e della sicurezza del sostegno farmacologico e dell'ECMO.

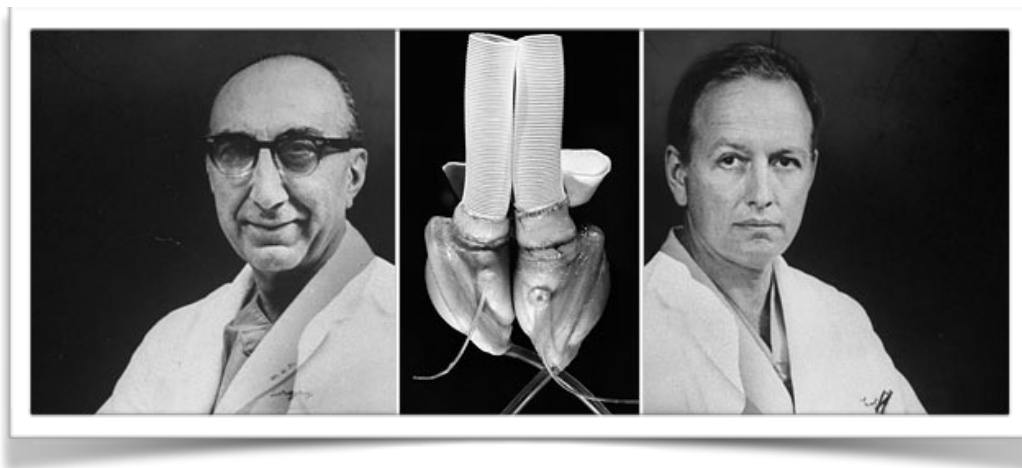
Capitolo 3

I sistemi meccanici di assistenza cardiocircolatoria nel trattamento dell' EGF

3.1 Storia

Nel 1953 Gibbon mise a punto quella che può essere considerata la prima forma di assistenza meccanica al circolo, ovvero la macchina per la circolazione extra corporea⁴⁴. In questi primi esperimenti i cuori artificiali erano costituiti da cloruro di polivinile ed erano azionati da una fonte extracorporea di aria compressa. Un cane riuscì a sopravvivere per circa 90 minuti. Poco dopo, nel 1963, De Bakey, fu il primo ad applicare un dispositivo di assistenza meccanica al circolo in un paziente affetto da scompenso terminale⁴⁵. Nel 1967, fu introdotto il contropulsatore aortico come assistenza per la disfunzione ventricolare sinistra. Successivamente, si cominciò a pensare a questi dispositivi di pompaggio come provvedimento di emergenza in attesa che si potesse disporre di un cuore adatto per il trapianto. Negli anni '70 e '80 la ricerca e lo sviluppo di nuovi dispositivi meccanici (Figura 3) subirono un notevole incremento consentendo l'introduzione sul mercato due sistemi di assistenza al circolo, ovvero il *Novacor* e l'*HeartMate*, utilizzabili per lunghi periodi come *device* a flusso pulsatile da pazienti in lista d'attesa per un trapianto cardiaco.

Figura 3: Dr. DeBakey (sinistra) e Dr. Cooley (destra) agli inizi degli anni '80 alle prese con la creazione di uno dei primi dispositivi VAD.



Ma il culmine della ricerca si raggiunse nel 1982 con l'impianto da parte di De Vries del Jarvik-7, il primo cuore artificiale totale del mondo⁴⁶. Oggi, l'offerta terapeutica è sufficientemente differenziata e consente di proporre dispositivi adeguati alle condizioni cliniche di ciascun paziente tenendo nella giusta considerazione il rispetto di un livello più che adeguato di qualità della vita.



3.2 Il contropulsatore aortico

Il contropulsatore aortico (Intra-aortic balloon pump-IABP) è un dispositivo di assistenza meccanica usato nelle forme meno severe di PGF in grado di fornire solo una parziale assistenza circolatoria⁴⁷ (Figura 4). E' costituito da un pallone di volume variabile tra 30 e 50 ml, gonfiato tramite elio, che posizionato in aorta, si sgonfia in sistole aumentando la portata cardiaca per la riduzione del postcarico e si gonfia in diastole aumentando il flusso ematico coronarico. Il contropulsatore aortico, quindi, non genera massa, ma semplicemente mobilizza un certo volume di sangue. Le due azioni combinate hanno il risultato di ridurre la domanda di ossigeno miocardica e di aumentare l'apporto di ossigeno al miocardio.

L' IABP è collegato ad una console e regolato in base alla curva di pressione arteriosa o all' ECG. Viene posizionato in aorta toracica discendente con estremità distale del pallone posizionata appena distalmente all'origine dell'arteria succlavia sinistra. Il catetere può essere inserito per via percutanea attraverso l'arteria femorale comune (Tecnica di Seldinger) o per via chirurgica. Dopo l'inserzione il paziente viene scoagulato con

eparina. Si gonfia in corrispondenza dell'incisura dell'onda dicrota della pressione arteriosa. L'incremento della pressione durante la diastole (pallone gonfio) permette un incremento del flusso nelle coronarie e quindi un maggiore supporto in ossigeno al miocardio. Lo sgonfiaggio del palloncino avviene durante la fase isovolumetrica della contrazione ventricolare sinistra riducendo così il postcarico e di conseguenza il lavoro cardiaco ed il consumo miocardico di ossigeno (riduzione del volume e della pressione di riempimento del ventricolo sinistro). Anche la performance del ventricolo destro migliora grazie alla riduzione delle pressioni di riempimento del cuore sinistro⁴⁸⁻⁵⁰.

Le indicazioni sono⁵¹:

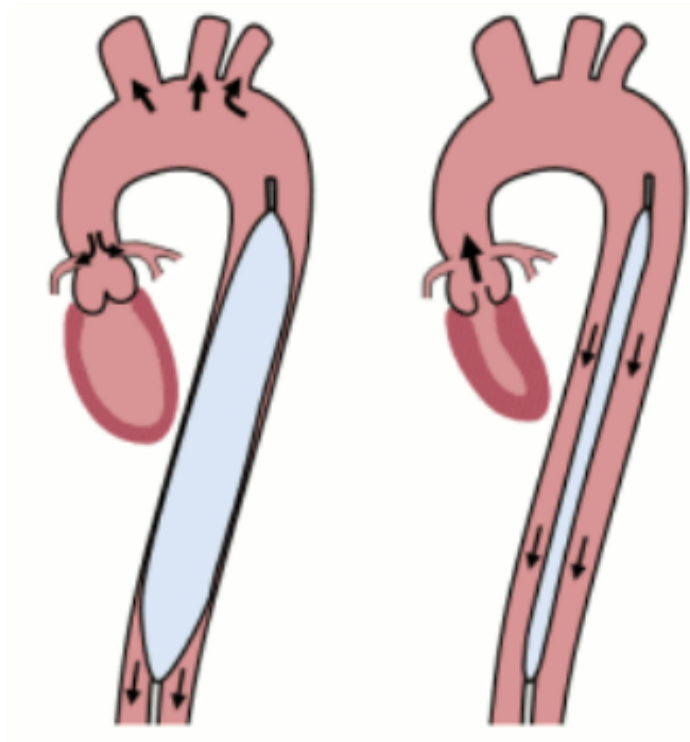
- Shock cardiogeno dopo chirurgia cardiaca.
- Shock cardiogeno dopo infarto miocardio acuto (5-10% dei pz con IMA sviluppa uno shock cardiogeno e di questi il 75% non trae beneficio dalla terapia medica, ma si stabilizza emodinamicamente con l'IABP).
- Complicazioni meccaniche di infarto miocardio (Insufficienza mitralica IM o Difetto interventricolare DIV) in caso di DIV, infatti, riduce lo shunt sinistro-destro permettendo una migliore perfusione coronarica. In caso di IM l'IABP riduce il rigurgito mitralico, migliora la perfusione coronarica e riduce la wedge pressure.
- Associato a rivascolarizzazione miocardica chirurgica (pre o post) e non (PTCA) in pazienti ad alto rischio o emodinamicamente instabili, con una severa disfunzione del ventricolo sinistro e complessa patologia coronaria.
- Stabilizzazione di pazienti in attesa di trapianto prima di un VAD al fine di mantenere una buona perfusione sistemica e cercare di evitare una MOF, anche se non può essere mantenuto a lungo termine a causa dell'alto rischio infettivo e dell'immobilizzazione del paziente per tale motivo viene

solitamente successivamente impiantato un VAD in attesa del trapianto. In questi pazienti serve solo per stabilizzarli in caso di instabilità emodinamica.

Maggiori controindicazioni al utilizzo di questo dispositivo sono rappresentate da insufficienza valvolare aortica, dalla dissezione aortica, dalla presenza di importanti aneurismi dell'aorta toraci-addominale e infine da importanti calcificazioni dell'asse iliaco-femorale.

L'IABP non è scevro da complicanze (infezioni superficiali o profonde, sanguinamento nella sede di inserzione e ischemia dell'arto inferiore) che avvolte possono essere anche molto temibili come nel caso della dissezione o della lacerazione aortica.

Figura 4: Funzionamento del contropulsatore aortico in diastole (sinistra) e sistole (destra) cardiaca.



3.3 I dispositivi di assistenza ventricolare (VAD)

I supporti meccanici ventricolari sono pompe artificiali che suppliscono la funzione di un cuore compromesso, in maniera più o meno irreversibile, ristabilendo un flusso ematico vicino a quello fisiologico. Essi rappresentano la sola terapia in grado di migliorare l'outcome nelle forme più severe di EGD primaria (VAD ed ECMO)⁵²⁻⁵⁴. Infatti, quando ancora non era possibile utilizzare questi dispositivi la forma severa di PGF, qualora non veniva eseguito un re-trapianto, risultava essere letale. La tempestività con cui si adottano questi provvedimenti terapeutici e il minor tempo di supporto circolatorio meccanico sembrano essere associati ad una migliore sopravvivenza^{43,54}.

CLASSIFICAZIONE

I dispositivi di assistenza meccanica sono comunemente indicati con VAD, che è l'acronimo del termine inglese "ventricular assist device", il quale, a sua volta, può essere preceduto dalle lettere L o R a seconda che l'assistenza supporti il cuore sinistro o il destro, o eventualmente entrambi. Un dispositivo meccanico in grado di sostituire per intero la funzione del cuore e che venga impiantato in posizione anatomica, ovvero dopo cardiectomia completa, si definisce cuore artificiale totale, TAH (total artificial heart). Tutti i VAD sono dotati di una via di connessione al cuore chiamata "via di inflow" attraverso la quale sarà prelevato il sangue proveniente dagli atri: si tratta di una cannula anastomizzata chirurgicamente o all'atrio di pertinenza del ventricolo disfunzionante o al ventricolo stesso. Attraverso la via preferenziale dell'inflow il sangue viene convogliato al sistema propulsivo del VAD da dove verrà reindirizzato verso il paziente. La via di uscita dal VAD è denominata "outflow": anch'essa è costituita da una cannula anastomizzata chirurgicamente ai grandi vasi del paziente, al tronco dell'arteria polmonare nel caso di un RVAD o all'aorta nel caso di un

LVAD. Il flusso ematico attraverso l'outflow di un LVAD raggiungerà per via anterograda (o retrograda nel caso della cannulazione dell'aorta ascendente) tutti i rami arteriosi che si staccano dall'aorta⁵⁵ (Figura 9).

Esistono attualmente diverse classificazioni che permettono di distinguere i vari tipi di VAD in base ad alcune loro caratteristiche⁵⁶:

- Posizione del VAD rispetto al paziente:
 - intracorporei (dispositivi totalmente impiantati all'interno del paziente)
 - paracorporei (dispositivi visibili all'esterno del paziente ma connessi al cuore da corte cannule e quindi trasportabili dal paziente)
 - extracorporei (dispositivi connessi al paziente da lunghe cannule connessi con sistemi di propulsione totalmente esterni, un esempio ne sono gli ECMO)

- Caratteristiche del flusso ematico generato:
 - pulsatile (dotato di una vera e propria escursione sisto-diastolica misurabile)
 - assiale o lineare (ovvero continuo, esprimibile come una pressione media di perfusione in assenza di una escursione sisto-diastolica)

Sicuramente però una delle classificazioni più utili è quella in base alla loro durata potenziale:

- Temporenao (sistemi validi per un supporto di alcune ore, giorni o settimane)
- Permanente (sistemi in grado di fornire un'assistenza sul lungo periodo, da oltre 4 settimane a tempo, almeno potenzialmente indeterminato)

INDICAZIONI E OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO

I criteri emodinamici di elegibilità all’impianto dei sistemi di assistenza meccanica cardiaca sono stati tradizionalmente quelli rappresentativi dello shock cardiogeno refrattario alle terapie mediche. Sono inoltre considerati candidabili pazienti con aritmie cardiache intrattabili⁵⁷.

Vi sono essenzialmente cinque obiettivi terapeutici⁵⁸:

1. **BTT** (bridge to transplant): supporto cardiocircolatorio in pazienti eleggibili a trapianto cardiaco, in critiche condizioni emodinamiche nonostante supporto inotropo massimale, al fine di "guadagnare tempo" nel reperimento di un cuore compatibile.
2. **BTR** (bridge to recovery): supporto cardiocircolatorio finalizzato al recupero della funzione cardiaca, ad esempio nel caso di sindromi postpericardiotomiche, miocarditi, e insufficienza acuta post-trapianto
3. **BTB** (bridge to bridge): supporto cardiocircolatorio utilizzato come “ponte” per un altro VAD, con caratteristiche differenti
4. **BTD** (bridge to decision): supporto cardiocircolatorio finalizzato alla stabilizzazione clinica dl paziente affetto da insufficienza cardiaca terminale, in attesa di una scelta terapeutica definitiva
5. **ATT** (alternative to transplant): supporto cardiocircolatorio di lunga durata in pazienti non eleggibili a trapianto cardiaco, nella cosiddetta *destination therapy*

COMPLICANZE ED EVENTI AVVERSI

La maggior parte delle complicanze sono legate sia alla terapia cui i pazienti sono sottoposti sia alle limitate soluzioni tecnologiche attualmente adottate in questi dispositivi.

- EMORRAGIE: La frequenza di eventi emorragici di rilevanza tale da richiedere una revisione chirurgica oscilla nelle varie casistiche tra il 20 ed il 50%⁵⁹.

- INFEZIONI: I pazienti in VAD sono frequentemente affetti da infezioni batteriche che possono scaturire dalla contaminazione delle varie componenti dei *device*. L'incidenza di tali complicanze va dal 12 al 55% dei casi. L'evoluzione in sepsi porta a decesso nel 25% dei casi⁶⁰.

- EVENTI TROMBOEMBOLICI: Si tratta di una complicanza di grande rilievo, la cui eziopatogenesi è strettamente legata all'interazione tra il sangue e le superfici dei VAD, nonché alla formazione di turbolenze a livello delle cannule o dei *device* stessi. L'incidenza degli eventi embolici varia tra il 7% ed il 47% nelle varie casistiche, anche in relazione al tipo di VAD⁶¹.

- FAILURE MECCANICA: Il malfunzionamento dei *device* con eventuale blocco completo del sistema è oramai un evento sempre più raro grazie alla continua implementazione delle tecnologie applicate alle pompe e ai dispositivi di controllo⁶².

- INSUFFICIENZA VENTRICOLARE DESTRA: Nel programmare l'impianto di un'assistenza ventricolare solo sinistra, è necessario cercare di limitare il più possibile il rischio di incorrere in una insufficienza ventricolare destra acuta. L'esperienza attuale ha limitato l'incidenza di questa infausta evenienza al 10% dei casi di LVAD. Un supporto inotropo mirato nel postoperatorio in associazione all'unloading del ventricolo sinistro da parte del VAD, consente in molti casi il recupero di ventricolo destro⁵⁵.

-INSUFFICIENZA MULTIORGANO (MOF): Rappresenta il 30% delle cause di decesso dei pazienti in VAD. Spesso è l'evento finale di un percorso complicato da sepsi e sanguinamenti ma talora può essere il punto di partenza. Infatti essa può insorgere ex novo nei pazienti giunti al VAD in condizioni non ottimali e con i segni di una iniziale disfunzione d'organo dovuta ad una lunga storia di scarsa portata cardiaca⁵⁵.

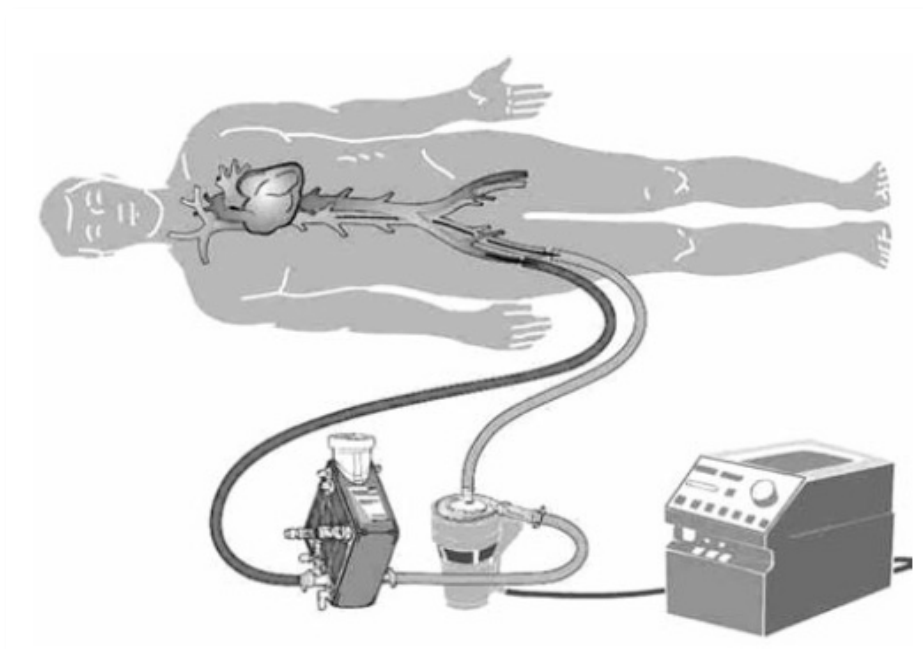
-PERTURBAZIONE IMMUNOLOGICA: Itescu ha ampiamente analizzato l'interazione immunologica dei pazienti con HeartMate L-VAD ed ha dimostrato alcuni importanti risultati. In primo luogo, è stata notata una significativa attivazione delle cellule T sia sulla superficie del *device* che in circolo, anche se con una difettosa risposta proliferativa alla stimolazione. In secondo luogo, i destinatari degli LVAD hanno mostrato un'importante iperreattività B-cellulare. Si ritiene che questi fenomeni siano responsabili di una progressiva riduzione dell'immunità cellulare, in modo da aumentare il rischio d'infezione e un aumento del tasso allosensibilizzazione. Solo pochi studi analoghi sono stati effettuati con i destinatari di altri tipi di dispositivi⁶³.

EXTRA CORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION (ECMO)

L'ossigenazione extracorporea a membrana anche detta ECMO è una metodica di assistenza ventricolare cardiocircolatoria che consente di vicariare sia la funzione cardiaca che quella respiratoria mediante l'utilizzo di una pompa centrifuga e di un ossigenatore (Figura 5)⁶⁴. E' utilizzata in casi di insufficienza respiratoria e/o cardiaca in attesa del recupero della funzione deficitaria o di un eventuale trapianto⁶⁴. Il supporto emodinamico può essere parziale o totale. È un tipo di assistenza che può essere impiantato per via centrale (cuore e aorta) o anche attraverso accessi vascolari periferici (a femorale, a ascellare, v femorale, v giugulare interna) . Il suo impianto è semplice, può essere iniziato al letto del paziente, ed economico da gestire. L'ECMO viene effettuato con due tipi di

bypass, in base alla direzione del flusso ematico: l'efflusso è sempre dal circolo venoso, mentre la reinfusione del sangue ossigenato e decarbossilato può essere nel circolo arterioso (ECMO Veno-Arterioso) o in quello venoso (ECMO Veno-Venoso)^{64,65}. Rispetto al sistema Veno-Venoso (utilizzato per lo più come supporto respiratorio) il Veno-Arterioso presenta il principale vantaggio di fornire una assistenza cardiopolmonare totale mediante un supporto biventricolare; di contro presenta un maggior rischio di embolizzazione periferica e complicanze neurologiche.

Figura 5: Rappresentazione schematica di impianto di un ECMO periferico



COMPONENTI DEL CIRCUITO ECMO

Il circuito di base comprende una pompa, un ossigenatore (per l'arricchimento di ossigeno del sangue e la decarbossilazione) e delle vie di accesso (una in uscita e una di riperfusione)⁶⁶.

1. **POMPE CENTRIFUGHE:** La pompa centrifuga basa il suo funzionamento sul principio della forza centrifuga. Imponendo ad un fluido una rotazione ad altissima velocità si forma un vortice a forma di cono in cui si riconosce una zona centrale con pressione molto bassa o negativa ed una zona periferica con pressioni elevate. Il vortice centrale è costretto in una campana di materiale plastico da un sistema di coni sovrapposti. Il sangue entra nella campana dall'apice del cono e gira vorticosamente per azione di un magnete e quindi è indirizzato verso l'uscita posta lateralmente. La pompa centrifuga è costituita da parti fisse (il motore, la consolle di controllo e il trasduttore di flusso) e parti monouso (campana e sonda di flusso). La pompa centrifuga offre molti vantaggi rispetto alla pompa a rulli. Per primo, la pompa centrifuga non può generare alte pressioni positive che danneggiano il circuito in caso di chiusura di una linea (parte del circuito). Ha una minor incidenza di risucchiare aria in caso di ritorno venoso fluttuante e può intrappolare l'aria durante il funzionamento della pompa. Il secondo vantaggio consiste nel poter utilizzare la pompa allo stesso livello del paziente riducendo in tal modo la lunghezza del circuito. Un terzo vantaggio è la possibilità di trasportare l'assistenza⁶⁷⁻⁶⁹. Infine, tra i vantaggi della pompa centrifuga rispetto a quelle a rulli bisogna ricordare che in quest'ultima la velocità di rotazione viene fissata dal perfusionista ed è insensibile a variazioni di pre e postcarico. Nella nostra pratica clinica le due pompe centrifughe più utilizzate sono state quelle rotaflow (Maquet Cardiopulmonary) e levitronix centrimag (Thoratec corp.) :

- Il rotore della pompa centrifuga RotaFlow è sospeso da un campo magnetico permanente e l'unico punto di contatto è rappresentato da una sfera di zaffiro, di diametro di 2mm, che ruota costantemente nel flusso di sangue. Di conseguenza, non esistono zone di ristagno del sangue, perni e guarnizioni. Il basso volume di riempimento (32 ml), la mancanza di guarnizioni ed il bassissimo attrito rendono la rotaflow ideale per perfusioni a media-lunga durata.

- Centrimag (Figura 6) è la prima pompa centrifuga basata su tecnologia a levitazione magnetica di conseguenza non ha guarnizioni, cuscinetti, alberi di rotazione nè componenti usurabili. E' in grado di generare alti flussi (fino a 9.99 LPM) ed alte pressioni (fino a 600 mmHg) mantenendo, grazie alla tecnologia della levitazione magnetica bassi tassi emolitici e tromboembolici.

Figura 6: Pompa centrifuga Levitronix CentriMag



2. **OSSIGENATORE:** L'ossigenatore permette gli scambi gassosi: ossigenazione e decarbossilazione. Attualmente quelli più utilizzati sono costituiti da una membrana per diffusione (a fibre cave, Figura 7), realizzata in polimetilpentene e da uno scambiatore di calore in poliuretano. All'interno degli ossigenatori in polipropilene microporoso, lo scambio gassoso avviene per diffusione molecolare (passaggio dei gas attraverso i

micropori) a seguito del dislivello di concentrazione. Lo scambio gassoso avviene quindi per diffusione molecolare, come nei polmoni. Lo scambiatore termico è molto importante in un circuito ECMO, perché il continuo spostamento del sangue lungo il circuito extracorporeo porta ad una consistente perdita di calore. Lo scambiatore termico può essere separato o integrato nell'ossigenatore e serve a mantenere la normotermia nelle assistenze di lunga durata.

Figura 7: Ossigenatore Quadrox PLS (Maquet cardiopulmonary) costituito da una membrana per diffusione e da uno scambiatore di calore in poliuretano



3. **CIRCUITO:** I tubi all'interno del circuito assolvono le stesse funzioni dei vasi venosi ed arteriosi, sono principalmente costituiti da cloruro di polivinile (PVC). Il tubo ideale dovrebbe avere una durata illimitata o per lo meno maggiore di 200 giorni, biocompatibilità totale, trasparenza e non dovrebbe conservare la memoria. L'intero circuito deve essere pretrattato al fine di implementare la biocompatibilità. I legami covalenti della molecola di eparina con le superfici artificiali trattate costituiscono una specie di barriera fra il sangue e il materiale biologico che porta a riduzione dell'attivazione del complemento, dell'assorbimento del

fibrinogeno e a una prevenzione dei trombi. Il circuito utilizzato presso il nostro centro è costituito da tubi in PVC 3/8 x 3/8 ed è eparinato come le cannule ed i raccordi, con metodo *bioline-coating* (Jostra).

4. **CANNULE:** Tutte le cannule devono rispondere ai requisiti di biocompatibilità e come per il circuito devono essere eparinate (Figura 8). Nella nostra U.O. utilizziamo una cannula retta armata *Edwards Lifesciences* che consente una maggior sicurezza e flessibilità evitando kinking e twisting. Ha eccellenti caratteristiche per quando riguarda il flusso che consente e ottima protezione per il sangue. All'apice presenta un connettore standard 3/8". Le cannule venose utilizzate sono le *Jostra Venous Catheter* (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany) 32 Fr. Sono in PVC flessibili e biocompatibili. L'armatura riduce la possibilità di "kinking" della cannula stessa. Si tratta di cannule curve uguali per la cannulazione dell'atrio sinistro e di quello destro. Le caratteristiche della porzione prossimale della cannula (*tip*) ottimizza il flusso ed aiuta a prevenire possibili lesioni durante l'inserimento delle stesse. Le cannule adottate in caso di cannulazione femoro-femorale sono le *Medtronic Bio-Medicus*: 17 Fr per la cannule arteriosa e 19 Fr per quella venosa. Sono cannule armate che si caratterizzano per una parete di poliuretano estremamente sottile che riduce al minimo la caduta di pressione.

Figura 8: Varie tipologie di cannule usate per impianto di un ECMO



Capitolo 4

Studio clinico

4.1 Scopo della ricerca

Il trapianto ortotopico di cuore rappresenta attualmente l'unica valida terapia dello scompenso cardiaco terminale, in grado di restituire una buona qualità breve e lungo termine (70% dei pazienti sopravvive a cinque anni dal trapianto e il 55% a 10 anni)²⁵. Una delle complicanze più temibili dopo il trapianto è rappresentata dal “*Early Graft Failure*” (EGF), inteso come disfunzione acuta del graft e responsabile di circa il 20% dei decessi precoci dopo trapianto cardiaco (dati riportati dal registro dell’ “*International Society for Heart and Lung Transplantation*”). Le cause che possono portare allo scompenso acuto del graft sono varie e tra queste le principali sono rappresentate da fattori correlati alla donazione (prelievo da un donatore marginale, lungo tempo di ischemia, inadeguata protezione miocardica al momento del prelievo)⁷⁰.

Scopo del presente studio è quello di (1) analizzare l'esperienza complessiva dell'attività trapianto del Policlinico Sant'Orsola di Bologna; (2) valutare l'impatto che ha il donatore sugli outcomes intra-ospedalieri e sulla sopravvivenza a lungo termine; (3) identificare eventuali fattori di rischio sulla mortalità ed EGF correlati alla donazione; (4) analizzare il ruolo dei nuovi score di rischio internazionali del donatore nella nostra popolazione.

4.2 Materiali e metodi

Da Gennaio 2000 a Dicembre 2017, sono state analizzate retrospettivamente 461 cartelle cliniche di pazienti sottoposti a trapianto di cuore presso il Policlinico si Sant' Orsola di Bologna – Dipartimento di Scienze CardioToracoVascolari. In accordo con la classificazione ISHLT²⁸, 74 pazienti hanno presentato una disfunzione precoce del graft.

Il follow up dei pazienti è stato aggiornato a Ottobre 2018 nel 100% dei casi.

CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Tutti i pazienti erano affetti da una cardiomiopatia severa e pertanto inseriti in lista d'attesa per trapianto ortotopico di cuore. Abbiamo escluso dalla nostra analisi i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco combinato, quelli di cui non disponevamo di rilevanti dati clinici (ricevente, donatore o chirurgia-relati) ed i pazienti pediatrici.

CRITERI DI SELEZIONE DEL DONATORE

La compatibilità donatore-ricevente è stata stabilita sulla base del gruppo sanguigno (sistema ABO) e del peso corporeo (≥ 1.0). La compatibilità per il sistema maggiore di istocompatibilità (HLA) viene eseguita esclusivamente per i pazienti cross-match positivi, ovvero quei pazienti in lista d'attesa per trapianto cardiaco con alta reattività anticorpale ($>20\%$) verso i pannelli linfocitari e quindi con alto rischio di rigetto iperacuto.

Caratteristiche dei donatori	
Età media (anni)	38.1 \pm 13.3
Sesso femminile	157 (34.1)
Cause del decesso:	185(40.1%)
Evento cerebrovascolari maggiore	231 (50.1%)
Trauma	57 (13,8)
Altro	

Donor score (Vienna)	16.2 ± 2.8
Mismatch sesso tra donatore e ricevente	115 (24.9%)
Mismatch peso (<20% BMI ratio) tra donatore e ricevente	241 (52.3%)

Abbiamo riclassificato l'EGD primaria e secondaria utilizzando la seguente proposta di classificazione dell'ISHLT²⁸ :

CLASSIFICAZIONE -ISHLT- DELLA FORMA PRIMARIA E SECONDARIA DI SCOMPENSO ACUTO DEL GRAFT

Early Graft Dysfunction Primaria:

-EGD con coinvolgimento ventricolare sinistro isolato o biventricolare (EGD-LV)

-EGD con coinvolgimento destro isolato (EGD-RV)

Early Graft Dysfunction Secondaria :

-Presenza di una causa evidente alla base dell' EGD (ad esempio, ipertensione polmonare, rigetto iperacuto, complicanze chirurgiche)

EGD Primaria-LV lieve: deve essere soddisfatto uno tra i seguenti criteri :

1. Frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra $\leq 40\%$
2. Instabilità emodinamica per più di un ora con pressione atriale destra (PAD) > 15 mmHg, pressione di incuneamento capillare polmonare (PCWP) > 20 mmHg, Indice Cardiaco (IC) < 2 l/min/mq , responsiva a basse dosi di inotropi

EGD Primaria-LV moderata: deve essere soddisfatto un criterio sia per la prima che per la seconda sezione:

I Sezione

1. Frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra $\leq 40\%$
2. Instabilità emodinamica con PAD > 15 mmHg, PCWP > 20 mmHg, IC < 2 l/min/mq, ipotensione con pressione arteriosa sistemica media < 70 mmHg (per più di un ora)

II Sezione

1. Elevate dosi di inotropi. Inotrope Score > 10 $\mu\text{g/kg/min}$
2. Posizionamento de novo di Contropulsatore Aortico (IABP)

EGD Primaria-LV severa: Necessità di un supporto meccanico di assistenza circolatoria ventricolare sinistra o biventricolare (ECMO, VAD, BiVAD, LVAD percutaneo, escluso IABP)

EGD Primaria-RV: Deve essere soddisfatto uno tra i seguenti criteri

1. Instabilità emodinamica con PAD > 15 mmHg, PCWP < 15 mmHg, IC < 2 l/min/mq
2. Gradiente transpolmonare < 15 mmHg e/o pressione arteriosa polmonare sistolica > 50 mmHg
3. Necessità di un supporto meccanico di assistenza circolatoria ventricolare destra

PRESERVAZIONE DEL ORGANO E GESTIONE INTRAOPERATORIA

La soluzione cardioplegica utilizzata per proteggere e conservare l'organo durante il trasporto è sempre stata di tipo cristalloide. La stessa cardiologia usata per durante il prelievo è stata inoltre ripetuta al tavolo operatorio poco prima del impianto. Il trapianto è stato eseguito dal medesimo gruppo di chirurghi, mediante la tecnica bicavale⁷¹. Il monitoraggio emodinamico peri-operatorio avveniva mediante il posizionamento di catetere di Swan Ganz per via giugulare destra, sonda ecocardiografica transesofagea e catetere in atrio sinistro.

Il tempo complessivo d'ischemia del *graft* è stato di 194.2 minuti.

Nella Tabella sottostante sono riportati i dati intraoperatori piu' rilevanti.

Tempo di ischemia (min)	194.22 ± 48.0
Tempo di ischemia >240 min	63 (15.3)
Tipo di cardioplegia: Celsior Custodiol	268 (68%) 168 (38%)
Tecnica bicavale	100%

Gli algoritmi decisionali per il trattamento della disfunzione acuta del ventricolo sinistro sono stati in accordo con le attuali raccomandazioni cliniche presenti in letteratura.

Gli obiettivi del trattamento sono stati i seguenti:

- conservare la perfusione ematica coronarica ed un'adeguata perfusione d'organo mediante il controllo farmacologico della pressione arteriosa sistemica, mantenendo una pressione media superiore o uguale a 60 mmHg e ottimizzando i parametri di SVO₂ e il livello di lattati sull'emogasanalisi arterioso ;
- ottimizzare la fase di riempimento diastolico del ventricolo destro;

- ridurre il post carico del ventricolo destro mediante il controllo delle resistenze vascolari polmonari;
- limitare la vasocostrizione polmonare con l'uso della ventilazione assistita con elevate concentrazioni di ossigeno inspirate ($SO_2 > 95\%$), di un volume tidal incrementato (> 10 ml/kg, in maniera da mantenere una $PCO_2 < 35$ mmHg) e di ottimale pressione positiva tele espiratoria (PEEP 5-7 cmH₂O).

TECNICA CHIRURGICA D'IMPIANTO DEI SUPPORTI MECCANICI DI ASSISTENZA AL CIRCOLO

La tecnica chirurgica adottata è standardizzata da diversi anni e prevede l'utilizzo di alcuni specifici accorgimenti al fine di ottimizzare l'efficienza e ridurre l'incidenza di possibili complicanze. In caso di impianto di assistenza centrale di fondamentale importanza risulta la tecnica di cannulazione delle camere cardiache e dei vasi, la quale si fonda su 2 cardini principali. Il primo prevede che le estremità delle cannule atriali devono essere posizionate al centro dell'atrio in modo da non interferire con le strutture dell'atrio stesso; tale evenienza potrebbe creare vortici e quindi emolisi. Il secondo principio da applicare durante l'impianto del VAD è che le cannule devono essere ancorate nel miglior modo possibile al fine di garantire sia il fissaggio che l'emostasi; questo viene ottenuto mediante l'ausilio di punti con pledget e colla.

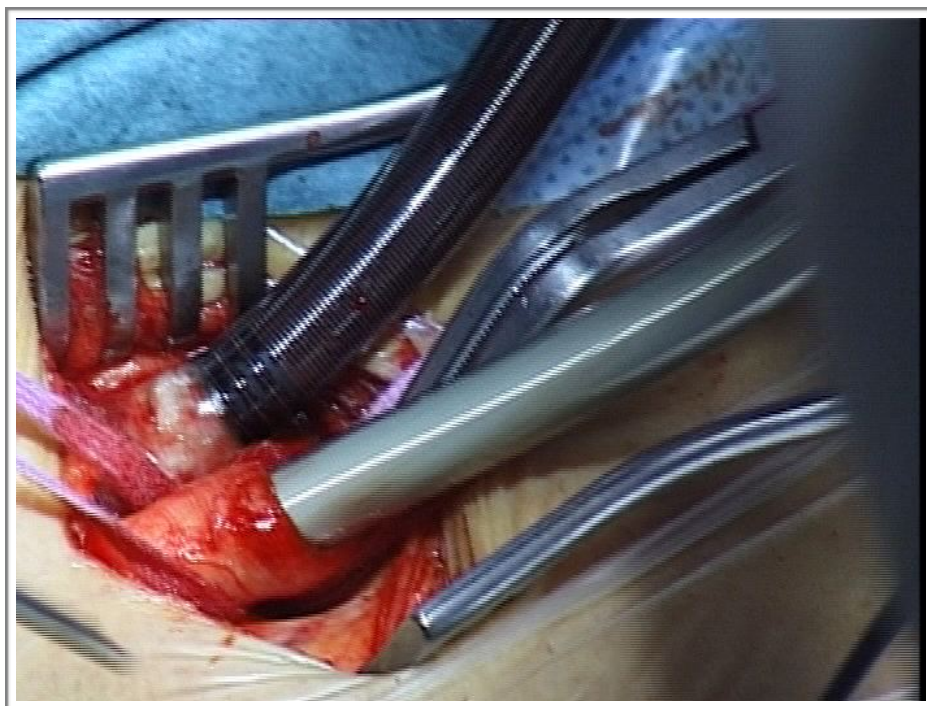
Ci limitiamo a descrivere la tecnica chirurgica adottata in caso di assistenza cardiocircolatoria biventricolare in quanto per le altre modalità di impianto utilizziamo la medesima tecnica. Per prima cosa si procede alla incannulazione delle vene. Viene quindi incannulato l'atrio destro come di routine e successivamente si procede al confezionamento di una borsa di tabacco (prolene 4/0 SH1) posta parallelamente al setto tra la cava superiore ed inferiore ampia circa 2 cm di diametro. I fili vengono passati in un

tourniquet. Al fine di ancorare al meglio la cannula si danno due punti a “U” ciascuno con due pledget posizionati perpendicolarmente l’uno all’altro. Una volta inserita la cannula si stringe la borsa, si posiziona il fermotourniquet e successivamente si legano entrambi i punti con pledget evitando di tagliare i fili i quali si posizionano comunque su un tourniquet. L’utilizzo dei tourniquets nonostante i punti siano già stati legati ha il solo scopo di solidarizzare al meglio la cannula. I tourniquets si solidarizzano alla cannula mediante 3 fili dello zero infine si passa uno strato di colla (Tissucol) sui pledget a corona.

Si procede con la cannulazione dell’aorta ascendente che, quando è possibile, deve essere effettuata più prossimamente possibile sul versante destro, nella convessità aortica. La preparazione della borsa di tabacco ed i fili utilizzati sono i medesimi già descritti per l’incannulazione venosa.

La cannula posizionata in atrio destro viene collegata ad una branca del raccordo ad “Y” creata sulla linea venosa. Sull’altra branca dell’ “Y” si posiziona un pezzo di tubo che viene clampato previo riempimento con acqua e spurgo dell’aria. Tale manovra consente di avviare l’assistenza cardiocircolatoria in modo da facilitare l’esposizione dell’atrio sinistro. La cannulazione di quest’ultimo deve essere effettuata vicino al setto nella parete muscolare dell’atrio sinistro (fra la vena polmonare superiore e quella inferiore di destra). La tunnelizzazione delle tre cannule (due venose ed un’arteriosa) deve essere effettuata creando un tramite sottocutaneo più lungo possibile. L’assistenza biventricolare può essere fornita al paziente anche mediante approccio mini-invasivo per cannulazione diretta della vena e arteria femorale (figura 9) come avvenuto in 6 pazienti nella nostra casistica.

Figura 9: Immagine intraoperatoria di cannulazione femorale per impianto di ECMO periferico



GESTIONE POST-OPERATORIA DELL'ECMO

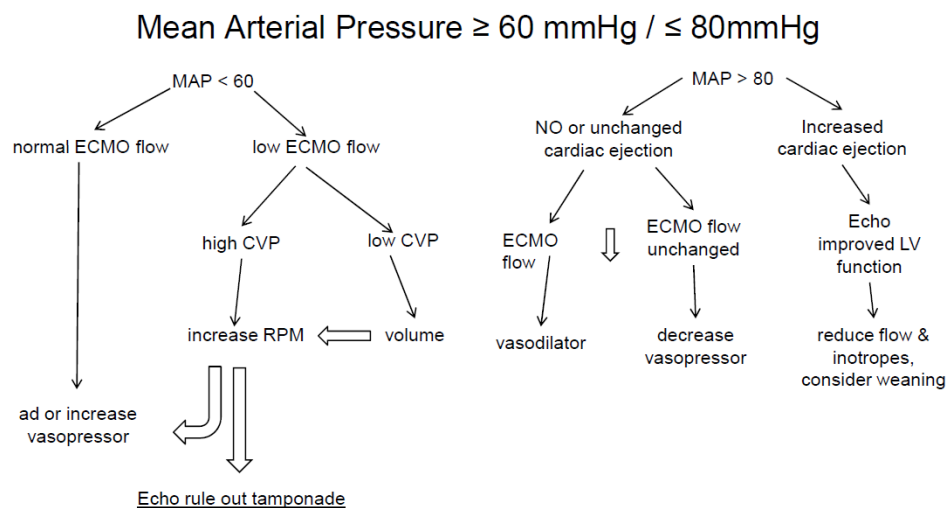
Al momento dell'avvio dell'assistenza cardiocircolatoria si deve aumentare gradualmente la portata di pompa fino a raggiungere una pressione in atrio destro pari a circa 8 mmHg. A questo punto, dato il tempo per la stabilizzazione del sistema è di estrema importanza capire se c'è un contributo in termini di portata del ventricolo sinistro. In caso affermativo devo sommare la portata del paziente ottenuta tramite lo Swan-Ganz alla metà della portata della pompa centrifuga; se l'indice cardiaco è maggiore di 2,5-3 e non vi sono segni di bassa portata (assenza di acidosi e diuresi conservata) allora riteniamo corretti i giri di pompa, in caso contrario si deve incrementare prima la volemia e solo successivamente i giri di pompa cercando di mantenere la pressione atriale destra intorno a 8-9 mmHg. Se c'è unicamente una sistole isometrica del ventricolo sinistro risulta

fondamentale il ruolo del contropulsatore aortico che riducendo il post carico del ventricolo sinistro faciliterà l'apertura della valvola aortica. Successivamente, raggiunto l'equilibrio avremo circa i seguenti valori:

- Pressione atriale destra (PVC)= 8-10 mmHg
- Pressione atriale sinistra (LAP)= 8-10 mmHg
- Pressione sistemica (Paorta) > 90 mmHg
- Portata (IC) >2,5
- Diuresi conservata, assenza di acidosi

Bisogna sottolineare che durante tutto il supporto i giri di pompa non dovrebbero essere variati, mentre i valori emodinamici vanno mantenuti costanti correggendo la volemia o con un modesto ausilio farmacologico.

Nel caso in cui la finalità dell'assistenza sia il recupero funzionale dei ventricoli, lo svezzamento può essere iniziato quando la differenza tra l'indice cardiaco (calcolato con Swan-Ganz) e la portata di pompa, a parità di precarico del ventricolo sinistro, dimostra un trend incrementale. Il dato emodinamico va inoltre supportato dal dato ecocardiografico di ripristino di una adeguata funzione sistolica contrattile del ventricolo sinistro. Inizialmente si procede con la rimozione del contropulsatore aortico e solo in un secondo momento se la portata del cuore sinistro non è variata si può procedere con il graduale svezzamento riducendo i giri della pompa sino ad arrivare ad un minimo di 1500 rpm (non meno di questo valore per prevenire un eventuale flusso retrogrado).



Nel caso sia necessaria un'assistenza ventricolare destra utilizziamo solo la modalità che prevede il prelievo di sangue dall'atrio destro e la reimmissione in atrio sinistro. Crediamo, infatti, che questa diversa configurazione consenta una migliore assistenza del ventricolo destro in quanto consente di mantenere la pressione in atrio destro a livelli fisiologici (8-10 mmHg) e una portata sistemica adeguata. Il post carico del ventricolo destro viene ridotto a livelli sempre compatibili con la sua capacità di lavoro a differenza di ciò che avviene con la configurazione tradizionale in cui la presenza della cannula in arteria polmonare determina un forte incremento del post carico del ventricolo destro. Inoltre, lo svezzamento dall'assistenza risulta agevole in quanto si effettua su valori incrementali della portata polmonare che è indice della funzionalità del ventricolo destro. La pressione in atrio sinistro non deve superare i 10 / 12 mmHg. Il fine è di bypassare la minore quantità di sangue possibile conservando però una portata sistemica adeguata (conservazione della diuresi e assenza di acidosi metabolica).

La presenza dell'ossigenatore risulta di estrema importanza in quanto permette una buona ossigenazione del sangue svincolata dalla capacità funzionale dei polmoni, elimina il rischio di edema polmonare, riduce il

rischio dovuto alla sindrome da ARDS ed evita i danni al circolo polmonare dovuti ad una eventuale ipertensione.

Se il fine dell'assistenza è il recupero del cuore destro lo svezzamento può essere iniziato quando si assiste ad un incremento della portata polmonare a parità di precarico del cuore destro (si ricorda che il parametro fondamentale della conduzione dell'assistenza ventricolare destra è la pressione atriale destra che deve restare intorno a 8 mmHg). Quando la portata polmonare si avvicina a quella teorica del paziente si può iniziare lo svezzamento dall'assistenza che consiste nel ridurre la portata di pompa di 250 cc ogni 5 ore. Da questa procedura ci si attende che dopo 10 ore la portata polmonare sia incrementata di circa 500cc. Si continua lo svezzamento fino a 1500 cc di portata di pompa prima della rimozione in sala operatoria.

ANALISI STATISTICA

I dati sono stati analizzati con l'uso del programma statistico SPSS 22.0. (SPSS, Inc, Chicago, Ill, USA).

Endpoints dello studio : impatto del donatore su mortalità intra-ospedaliera, insorgenza di EGF e sopravvivenza post trapianto; valutazione degli score di rischio internazionali sugli early outcomes.

Successivamente è stata ricercata la presenza di fattori predittivi applicando metodi statistici di analisi univariata e multivariata (con stima logistica nominale e regressione di Cox) alle differenti variabili analizzate.

Variabili cliniche analizzate nei riceventi :

Dati demografici (età, sesso)

Dati antropometrici (peso, altezza, BMI)

Eziologia della cardiopatia di base Precedente sternotomia

Presenza di Diabete Mellito

Dati ematochimici principali pre-trapianto (funzionalità renale, GFR stimato con MDRD, emoglobina, bilirubinemia totale)

Dati emodinamici disponibili all'ultimo cateterismo cardiaco destro
 Necessità di supporto emodinamico con farmaci inotropi o dispositivi
 meccanici di assistenza ventricolare prima del trapianto

Tempo di attesa in lista attiva per trapianto di cuore

MELD-score

Variabili riceventi	n=461
Età media (anni)	52.4 ± 11.6
Sesso femminile	93 (20.2%)
Precedente intervento cardiocirurgico	139 (30.2%)
Diabete mellito	98 (21.3%)
BMI_≥30	36 (7.8%)
GFR_≤40	88 (19.1%)
Ventilazione mecc pre-trapianto	47 (10.2%)
RVP_{>}3 WU	98 (23.8%)
GTP > 12 mmHg	82 (19.9%)
IABP pre-trapianto	39 (8.5%)
ECMO pre-trapianto	31 (6.7%)
MELD-XI_≥18	79 (17.1%)

Variabili cliniche analizzate nel donatore :

Dati demografici (età, sesso)

Dati antropometrici (peso, altezza, BMI)

Causa di morte (trauma, stroke ischemico, emorragia cerebrale, altro)

Score di rischio internazionali (DONOR, RADIAL, WEISS)

Tempo di ischemia fredda

Tipo di cardioplegia utilizzata

Mismatch di genere

Mismatch di peso

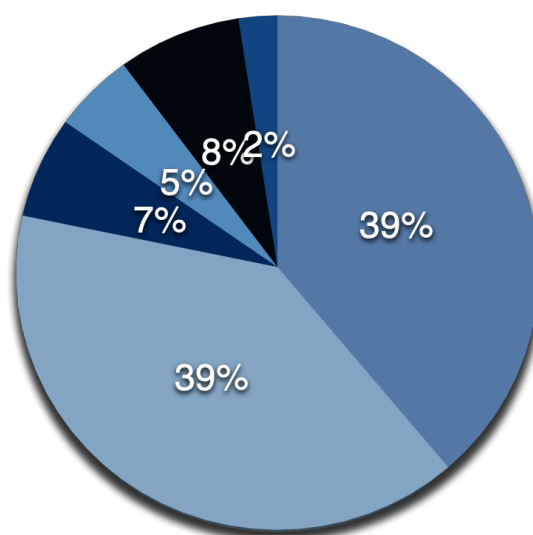
4.3 Risultati

RISULTATI INTRAOSPEDALIERI

Un totale di 461 pazienti ha soddisfatto i criteri di inclusione. Si tratta di pazienti prevalentemente di media età e di sesso maschile la cui cardiopatia di base è più spesso ischemica o dilatativa idiopatica.

Cardiopatie della popolazione in studio

■ Post-ischemica ■ Idiopatica ■ Post-valvolare
■ Ipertrofica ■ Restrittiva ■ Congenita



Cinquantuno pazienti (11,1%) presentavano un supporto meccanico di assistenza al circolo prima del trapianto. La finalità dell'assistenza è stata il ponte al trapianto cardiaco o il recupero della funzionalità cardiaca. I dispositivi più frequentemente utilizzati sono stati il contropulsatore aortico (8.5%) e l'ECMO (6.7%).

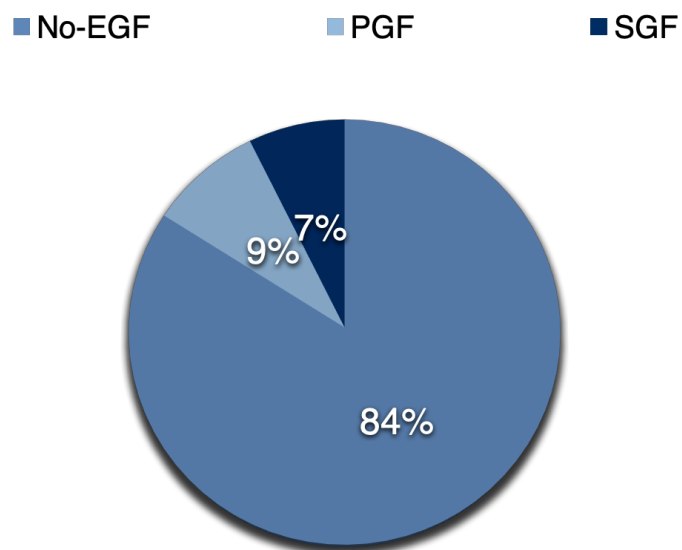
Abbiamo inoltre utilizzato nei riceventi il MELD scoring system per stratificare il rischio di eventi avversi post-trapianto. Questo sistema largamente utilizzato nei trapianti di fegato ha trovato recentemente una

significativa rilevanza clinica , grazie alle sue varianti MELD-XI e mod-MELD, nel predire gli outcomes dei pazienti trapiantati di cuore.

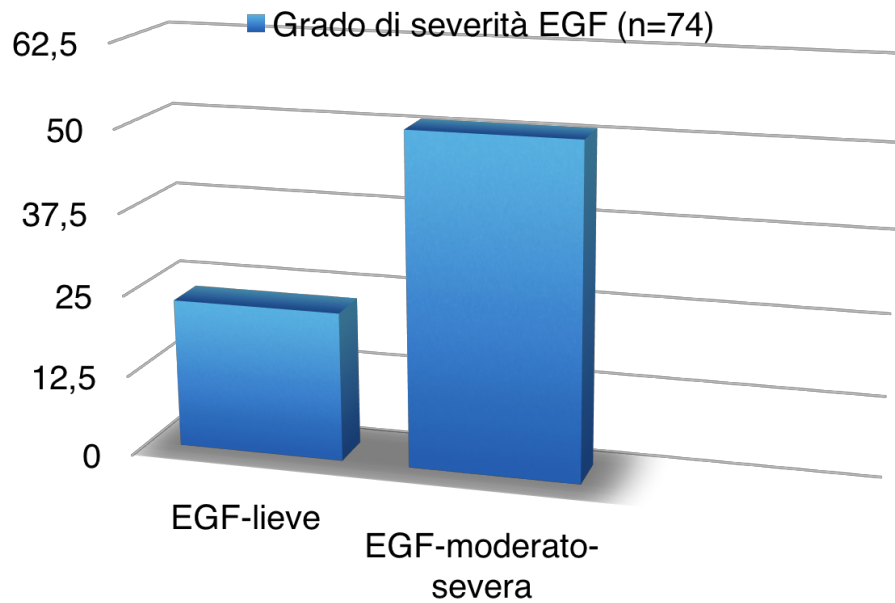
INCIDENZA DI SCOMPENSO ACUTO DEL GRAFT (EGF)

Abbiamo avuto 74 casi di EGD (16.1%), di cui 40 (8.7 %) hanno sperimentato una EGD Primaria e 34 (7.4%)una EGD Secondaria.

Incidenza della EGF nella popolazione in studio

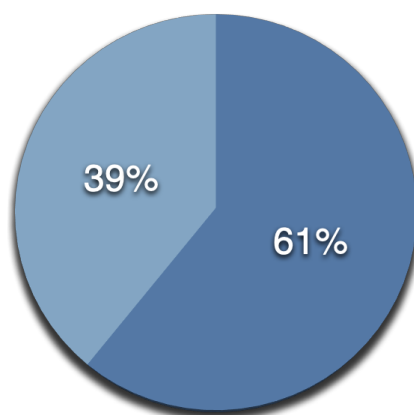


Sul totale dei pazienti che hanno sviluppato una disfunzione acuta del graft 9 di essi ha manifestato una forma lieve della malattia, 2 una forma moderata e 27 una forma severa come rappresentato di seguito.



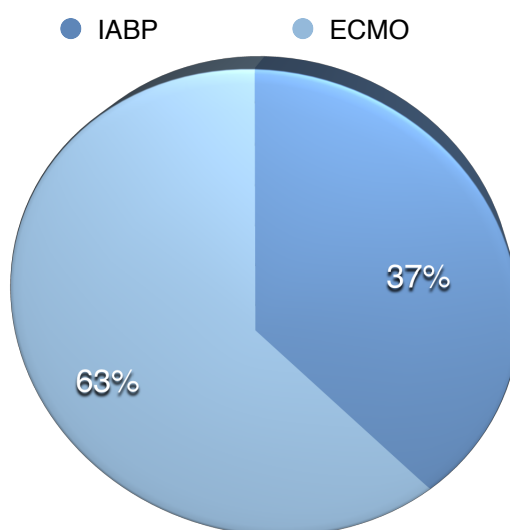
Cinquantuno pazienti (11.1%) hanno manifestato una forma severa o moderata di EGF che ha necessitato oltre che di un adeguato supporto con farmaci inotropi anche di un ausilio meccanico al circolo rappresentato dal contropulsatore aortico (20 casi, 4.3%) e dal ECMO (32 casi, 6.9%).

- EGF trattata con inotropi
- EGF trattata con supporto meccanico al circolo



La mortalità intraospedaliera complessiva è stata del 8.4% (39/461 pazienti). In particolare, nella sottocategoria dei pazienti che hanno avuto un EGF questa è stata del 32.4% (24 eventi su 74) a fronte del 3.6% (14/387 pazienti) della restante popolazione dei pazienti che hanno ricevuto un trapianto cardiaco ($p < 0.001$).

PAZIENTI CON PGF TRATTATI CON SUPPORTI CARDIOCIRCOLATORI DI TIPO MECCANICO



Sul totale di 32 ECMO impiantati, in 8 pazienti è stato utilizzato un approccio periferico mediante la cannulazione dell'arteria e della vena femorale. La restante quota di pazienti è stata invece trattata mediante un approccio centrale con la cannulazione delle sezioni destre e sinistre del cuore in modo da permettere un supporto biventricolare al cuore. Come è possibile osservare dalle tabelle sulle caratteristiche pre-operatorie spesso questi soggetti si presentavano al tavolo operatorio già in condizioni

precarie legate alla scompenso della cardiomiopatia di base (25% di ventilazione meccanica pre-impianto) .

CARATTERISTICHE DEL RICEVENTE

La tabella sottostante riporta le caratteristiche dei riceventi in relazione alla mortalità intraospedaliera e al EGF con i valori di significatività e gli opportuni odds ratio assegnati per le variabili con $p < 0.1$ (intervallo di confidenza al 95%).

Riceventi (n=461)	Mortalità intraospedaliera	<i>p-value</i> <i>OR (IC)</i>	Graft failure <i>p-value</i> <i>OR (IC)</i>
Età media (anni)	52.4 ± 11.6	0.03 1.94(0.50;8.11)	0.18
Sesso femminile	93 (20.2%)	0.38	0.03 1.91(1.08;3.35)
Eziologia		0.08	0.27
-CMPD ischemica	175 (38.0%)		
-CMPD idiopatica	177(38.4%)		
-CMPD valvolare	29(6.2%)		
-CMPD ipertrofica	23(5.0%)		
-CMPD congenita	11(2.4%)		
-CMPD restrittiva	35(7.6%)		
-miocardite	7(1.5%)		
-altro	4(0.8%)		
BMI	24.4 ± 3.7	0.21	0.28
BMI > 30	36(7,8%)	0.25	0.51
Diabetes	98 (21,3%)	0.14	0.55
GFR <40	88 (19.1%)	0.28	0.21
MELD >18	79 (17,1%)	0.20	0.45
Reintervention	139 (30.2)	0.67	0.93
Intubazione pre-Tx	47 (10.2)	0.10	0.13
IABP pre-Tx	39 (8.5)	0.32	0.18
ECMO pre-Tx	31 (6.7)	0.12	0.51

CARATTERISTICHE DEL DONATORE

La tabella sottostante riporta le caratteristiche dei riceventi in relazione alla mortalità intraospedaliera e al EGF con i valori di significatività e gli opportuni odds ratio assegnati per le variabili con $p < 0.05$ (intervallo di confidenza al 95%).

Donatori (n=461)			Mortalità intraospedaliera		Graft failure	
	<i>n</i>	%	<i>p-value</i>	<i>OR (IC)</i>	<i>p-value</i>	<i>OR (IC)</i>
Età	38.1 ± 13.3		0.17		0.38	
Femmine	157	34.1	0.87		0.11	
Mismatch sesso	115	24.9	0.74		0.63	
BMI	24.8 ± 3.6		0.17		0.13	
Causa di morte			0.29		0.69	
- Trauma	231	50.1				
- Emorragia cerebrale	167	36.2				
- Ictus cerebri	18	3.9				
- altro	45	9.8				
Rianimazione	38	8.2	0.69		0.01	2.60 (1.24;5.46)
Bassa portata	52	11.3	0.47		0.80	
Dopa/dobuta	260	56.4	0.70		0.94	
Preop Nora	242	52.5	0.02	2.62 (1.20;5.69)	0.51	
Dosaggio Nora			0.27		0.64	
SIV sist (mm)	10.3 ± 1.4		0.81		0.04	
FE	62.1 ± 5.0		0.61		0.78	
Ematocrito	33.2 ± 19.6		0.75		0.84	
Creatinina	1.0 ± 0.8		0.60		0.40	
Bilirubina	4.6 ± 16.5		0.53		0.08	
Picco troponin	91.0 ± 655.2		<0.001		0.03	
Tempo di ischemia	194.2 ± 48.0		0.44		0.46	
Assistenza in CEC	63.8 ± 43.2		<0.001		<0.001	

L'analisi multivariata (riportata qui di sotto) dei i fattori di rischio del donatore ha confermato solo l'ausilio di un assistenza meccanica cardiocircolatoria come fattore predittivo indipendente di mortalità intraospedaliera.

Donatori (n=461)	Analisi Multivariata mortalità intraospedaliera	
	<i>p-value</i>	<i>OR (IC)</i>
Rianimazione	0.36	
Noradrenalina	0.02	2.69 (1.18;6.12)
SIV sist (mm)	0.44	
Picco troponin	0.14	
Assistenza in CEC	0.03	1.01 (1.06;1.03)

IMPATTO DEGLI SCORE DI RISCHIO INTERNAZIONALI SULLA MORTALITÀ

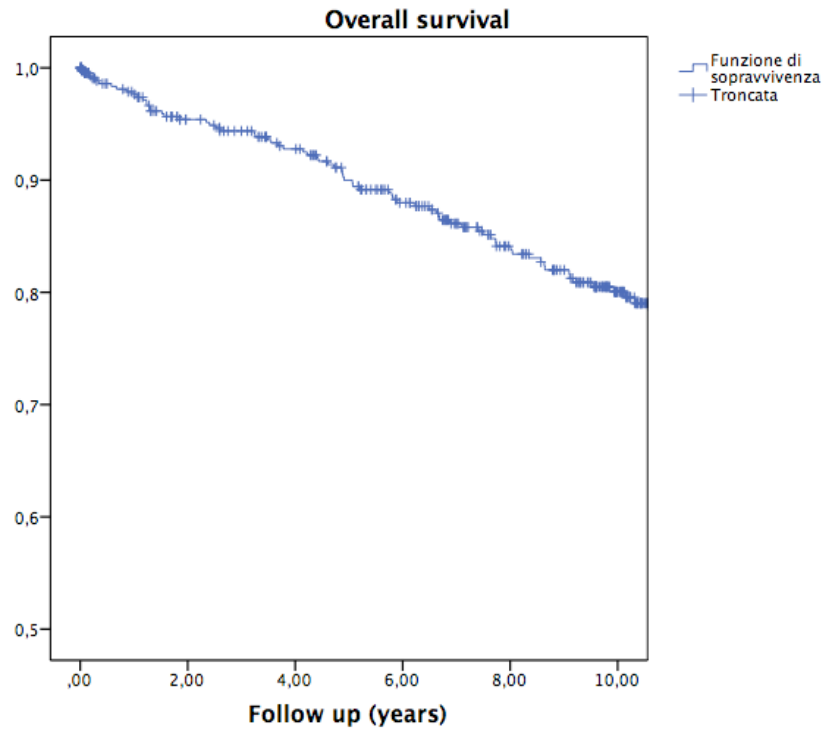
SCORING SYSTEM	Mortalità intraospedaliera			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>p-value</i>	<i>OR (IC)</i>
Donor score			0.32	
Radial score			0.02	1.43 (1.07;1.92)
Recipient age ≥ 60	145	31.5	0.27	
Right atrial pressure ≥10	138	29.9	0.39	
Diabetes	98	21.3	0.14	
Inotrope dependance	51	11.1	0.16	
Donor age ≥ 30	297	64.4	0.35	
Ischemic time >240 min	74	16.1	0.41	
Weiss score			0.17	
Donor Age ≥ 50	110	23.9	0.16	
BUN/crea ≥30	237	51.4	0.06	
Ischemic time >240 min	74	16.1	0.41	

**IMPATTO DEGLI SCORE DI RISCHIO INTERNAZIONALI SUI
PRINCIPALI OUTCOMES INTRAOSPEDALIERI E SULLA
SOPRAVVIVENZA AL FOLLOW-UP**

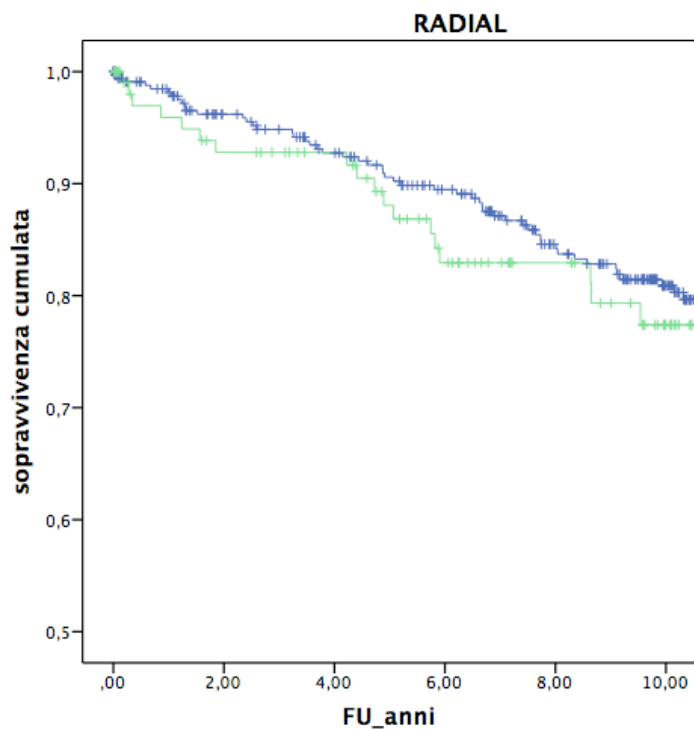
SCORE	OUTCOME POST-OPERATORIO			
	Renal failure			
	n	%	p-value	HR (IC)
Radial \geq 3	111	24.1	0,057	2.02(0.97;4.1)
Weiss \geq 6	191	41.4	0,17	1.64 (0.81;3.30)
Donor \geq 17	151	32.8	0.74	
	Respiratory failure			
	n	%	p-value	HR (IC)
Radial \geq 3	111	24.1	0,05	1.65 (1.01;2.69)
Weiss \geq 6	191	41.4	0.88	
Donor \geq 17	151	32.8	0.86	
	IABP/ECMO			
	n	%	p-value	HR (IC)
Radial \geq 3	111	24.1	0.28	
Weiss \geq 6	191	41.4	0.02	2.04 (1.11;3.71)
Donor \geq 17	151	32.8	0.35	
	Resternotomy			
	n	%	p-value	HR (IC)
Radial \geq 3	111	24.1	0,019	1.97 (1.12;3.47)
Weiss \geq 6	191	41.4	0.11	
Donor \geq 17	151	32.8	0.65	
	mortalità intraospedaliera			
	n	%	p-value	HR (IC)
Radial \geq 3	111	24.1	0.18	
Weiss \geq 6	191	41.4	0.52	
Donor \geq 17	151	32.8	0.81	
	mortalità al FU			
	n	%	p-value	OR (IC)
Radial \geq 3	111	24.1	0.82	
Weiss \geq 6	191	41.4	0.82	
Donor \geq 17	151	32.8	0.52	

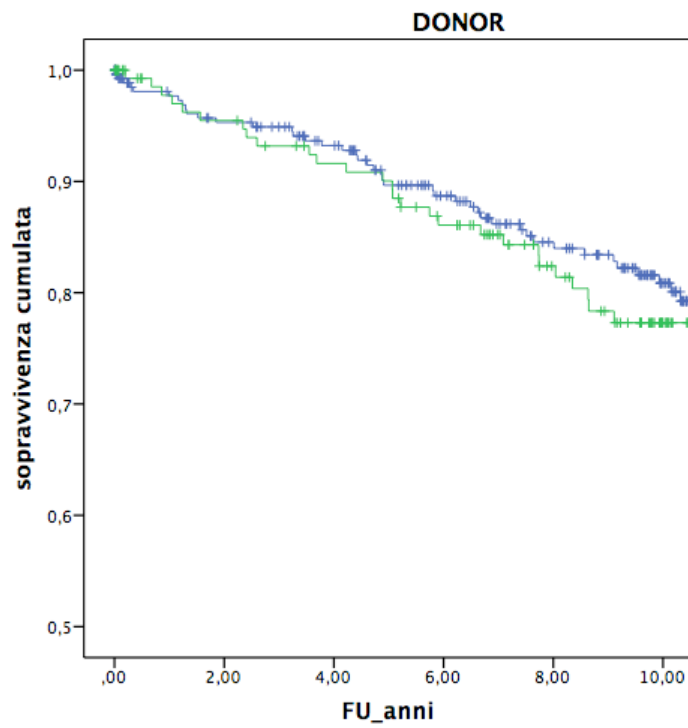
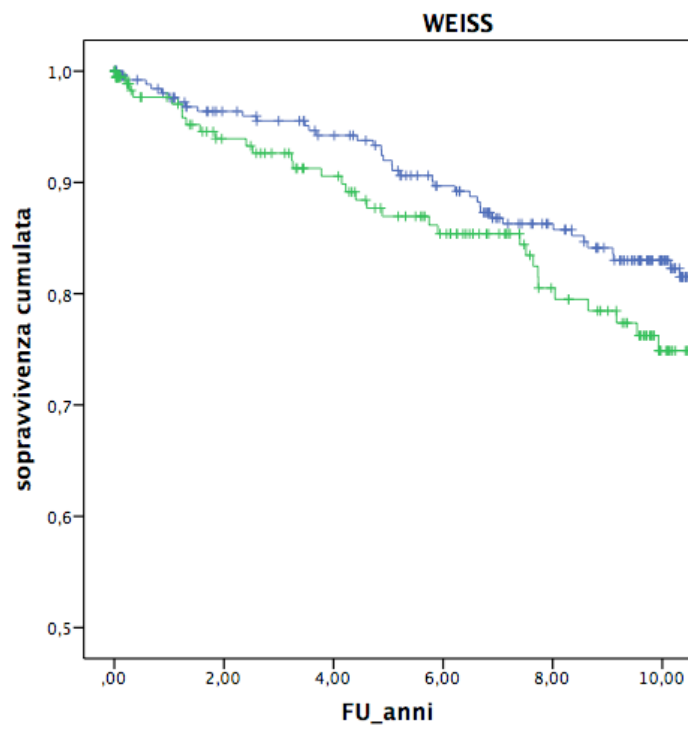
RISULTATI AL FOLLOW-UP

La sopravvivenza complessiva del nostro centro sul totale dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco è stata del 97.6% a 1 anno e del 89.7% a 5 anni, 80.1% a 10 anni.



Le curve mostrano l'impatto degli score sulla mortalità a lungo termine, stratificate per classe di rischio.





Il Log rank non è risultato significativo per nessuno dei cut off individuati per ciascuno score (rispettivamente 0.080 per Radial, 0.180 per Weiss, 0.519 per Donor).

IMPATTO DEL DONATORE E DEL RICEVENTE SULLA MORTALITA' A LUNGO TERMINE

Variabili ricevente	FU mortalità (Cox regression)	
	<i>p-value</i>	<i>HR (IC)</i>
Age	0.03	1.24 (1.00;1.05)
Female	0.56	
BMI	0.41	
BMI > 30	0.95	
Diabetes	0.68	
GFR <40	0.39	
MELD pre Tx >18	0.26	
Reintervention	0.63	
Etiology	0.83	
Intubation preTx	0.01	2.27 (1.19;4.31)
IABP/ECMO pre Tx	0.08	
IABP	0.79	
ECMO	0.01	2.68 (1.28;5.59)

Variabili donatore	FU mortalità (Cox regression)	
	<i>p-value</i>	<i>HR (IC)</i>
Age	0.00	1.02 (1.00;1.03)
Female	0.43	
Mismatch gender	0.13	
BMI	0.87	
Toponin peak	0.45	
Death cause	0.45	

Rianimazione	0.79	
Bassa portata	0.35	
Preop Nora	0.27	
FE	0.77	
Ischemic time	0.58	
CBP assistance	0.93	

IMPATTO DEGLI SCORE DI RISCHIO INTERNAZIONALI SULLA MORTALITA' A LUNGO TERMINE

SCORING SYSTEM	Mortalità	
	<i>p-value</i>	<i>HR (IC)</i>
Donor score	0.20	1.32 (0.97;1.13)
Radial score	0.00	1.32 (1.10;1.60)
Recipient age \geq 60	0.00	1.95 (1.28;2.99)
Right atrial pressure \geq10	0.50	
Diabetes	0.68	
Inotrope dependance	0.08	
Donor age \geq 30	0.23	
Ischemic time >240 min	0.90	
Weiss score	0.03	1.09 (1.00;1.18)
Età \geq50	0.00	2.01 (1.26;3.20)
BUN/crea \geq30	0.67	
Ischemic time >240 min	0.90	

4.4 Conclusioni

Il trapianto cardiaco continua a rappresentare il trattamento di scelta dei pazienti con scompenso cardiaco in fase terminale. Nella nostra analisi condotta su 461 pazienti la sopravvivenza complessiva a 10 anni è stata del 80.1%. Lo scompenso acuto del graft rimane una complicanza frequente e temibile anche in centri ad elevata esperienza come il nostro.

Il donatore ha un forte impatto sulla prognosi dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco soprattutto sugli outcomes intraospedalieri. Seppur i nostri donatori presentavano un normale profilo di rischio gli attuali score internazionali ad eccezione del RADIAL non sembrerebbero essere predittivi sulla prognosi di questi pazienti.

Prossimo obiettivo sarà quello di creare un algoritmo decisionale per la gestione delle donazioni basato sulle caratteristiche del donatore in modo da ottimizzare al massimo l'allocazione degli organi cardiaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Corriere della Sera; 5 Dicembre 1967 n°287; Franco Occhiuzzi.
2. Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am Med* 1905;10:1101.
3. Mann FC, Priestley JT et al. Transplantation of the intact mammalian heart. *Arch Surg* 1933; 26:219-24.
4. Marcus E, Wong SN, Luisada AA. Homologous heart graft: transplantation of the heart in dogs. *Surg Forum* 1951; 2:212-7.
5. Lower RR, Shumway NE. Tissue transplantation. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11_18-9.
6. Shumway NE. *BMJ* 2006;332:553 (Published 2 March 2006)
7. Di Bardino DJ. The history and development of Cardiac Transplantation. *Tex Heart Inst J* 1999; 26:1998-205.
8. Calne RY, White DJ, Rolles K, et al. Prolonged survival of pig orthotopic heart graft treated with cyclosporin A. *Lancet* 1978;1:1183-5.
9. McGregor CG, Oyer PE, Shumway NE. Heart and heart-lung transplantation. *Prog Allergy* 1986;38:346-65.
10. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847
11. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : 29th official adult heart transplant report – 2012. *JHLT*, Vol. 31 (10) : 1052
12. Sito ufficiale del Centro Nazionale Trapianti, Ministero della Salute; <http://www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cnt.jsp>
13. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, 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.
14. Legge n° 578 del 29.12.1993. Norme per l'accertamento e la certificazione di morte.
 15. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. Task force 1: Peri-operative care of the heart transplant recipient (Aug.4,2010). *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8): 914-56.
 16. Lawrence H. Cohn. *Cardiac surgery in the adult*, third edition. Mc Graw Hill (2008)
 17. Lietz K, John R, Mancini DM et al. Outcomes in cardiac transplant recipients using allograft from older donors versus mortality on the transplant waiting list; Implications for donor selection criteria. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(9):1553-1561
 18. Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S, et al. Effect of donor age on long-term survival following cardiac transplantation. *J Card Surg*. 2006 Mar-Apr;21(2):125-9.
 19. Sethi GK, Lanauze P, Rosado LJ, Huston C, McCarthy MS, Butman S, Copeland JG. Clinical significance of weight difference between donor and recipient in heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Sep;106(3):444-8.
 20. Baldwin JC, Anderson JL, Boucek MM, Bristow MR, Jennings B, Ritsch ME, Silverman NA: Task Force 2: Donor Guidelines. *Jacc* 1993; 22:15-20
 21. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG: *Cardiac surgery*. Third edition. Churchill Livingstone. 2003
 22. Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SC: Operative techniques utilized in heart transplantations, in Achuff SC (ed): *Heart and Heart-Lung Transplantation*. Philadelphia, Saunders, 1990.

23. Meyer SR, Modry DL, Bainey K, et al: Declining need for permanent pacemaker insertion with the bicaval technique of orthotopic heart transplantation. *Can J Cardiol* 2005; 21:159.
24. <http://www.unos.org>
25. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : 29th official adult heart transplant report – 2012. *JHLT*, Vol. 31 (10) : 1052
26. Ibrahim M, Hendry P, Masters R et al. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: a single centre experience with a review of the literature. *Can J Cardiol* 2007; 23(5):363-367.
27. Kavarana MN, Sinha P , Naka Y , Oz MC, Edwards NM. Mechanical support for the failing cardiac allograft: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(5):542-547.
28. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. ISHLT Consensus. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33: 327
29. Yen WL, Klionsky DJ. How to live long and prosper: autophagy, mitochondria, and aging. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23:248
30. D'amico TA, Meyers CH, Koutlas TC, et al. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors and deterioration of left ventricular function after brain death. *J thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:746
31. Atkinson C, Floerchinger B, Qiao F, et al. Donor brain death exacerbates complement-dependent ischemia/reperfusion injury in transplanted hearts. *Circulation* 2013; 127:1290
32. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation* 2006; 82:1396.
33. Boengler K, Schulz R, Heusch G. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovasc Res* 2009; 83:247

34. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *NEJM*; 2007;357:1121
35. Butler J, Stankewicz MA, Wu J, et al. Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:170-7
36. Patarroyo M, Simbaqueba C, Shrestha K, et al. Pre- operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:282-7.
37. Scheiermann P, Beiras-Fernandez A, Mutlak H, Weis F. The protective effects of levosimendan on ischemia/reperfusion injury and apoptosis. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2011. 6(1): p. 20-6.
38. Weis F, Beiras-Fernandez A, Kaczmarek I, et al. Levosimendan: a new therapeutic option in the treatment of primary graft dysfunction after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2009. 28(5): p. 501-4.
39. Carrier M, Blaise G, Bélisle S, et al. Nitric oxide inhalation in the treatment of primary graft failure following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1999. 18(7): p. 664-7.
40. Etz CD, Welp HA, Tjan TD, et al. Medically refractory pulmonary hypertension: treatment with nonpulsatile left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg*, 2007. 83(5): p. 1697-705.
41. Zimpfer D, Zrunek P, Sandner S, et al. Post-transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. 31(4): p. 698-702.
42. Listijono DR, Watson A, Pye R, et al. Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation for early cardiac allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 2011. DOI: 10.1016/j.healun.2011.01.728
43. D'Alessandro C, Aubert S, Golmard JL, et al. Extra-corporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:343-9.

44. Gibbon JJ. Application of a mechanical heart and lung apparatus in cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171–7.
45. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol* 1971;27(1): 3–11.
46. DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD, Anderson FL, Hammond EH, Jarvik RK, et al. Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med* 1984;310(5):273–8.
47. Rubino AS, Onorati F, Santarpino G, Abdalla K, Caroleo S, Santangelo E, Renzulli A. Early intra-aortic balloon pumping following perioperative myocardial injury improves hospital and mid-term prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Mar;8(3):310-5.
48. Philips PA, Myamoto AM. Application of the supply-demand ratio for the early postperfusion detection of subendocardial ischemia. P.532 in: Norman JC, ed: Chapter in coronary artery medicine and surgery: concepts and controversies. New York, Appleton-Century-Crofts 1975
49. Holub DA, Igo SR, Johnson MD, et al. Changes in right ventricular function associated with intraaortic balloon pumping (IABP) in the cardiogenic shock patient. *Clin. Res* 25 (1977)553A
50. Igo SR, Hibbs CW, Fuqua JM, et al. Hemodynamic evaluations of right and left ventricular performance vis a vis mechanical circulatory support. Topical report to NHLBI, Contract No. N01-HV-5-3006. February 17, 1978
51. Melandri G, Vagnarelli F, Cinti L, Norscini G, Branzi A. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute coronary syndromes: the thin line between use and over-use. Where is the evidence? Intra-aortic balloon counterpulsation is probably over-used. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012 Oct;13(10):685-9.
52. Taghavi S, Zuckermann A, Ankersmit J, Wieselthaler G, Rajek A, Laufer G, Wolner E, Grimm M. Extracorporeal membrane oxygenation is superior to right ventricular assist device for acute right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1644—9.

53. Minev PA, El-Banayosy A, Minami K, Kortke H, Kizner L, Korfer R. Differential indication for mechanical circulatory support following heart transplantation. *Intensive Care Med* 2001;27(August (8)):1321—7.
54. D'Alessandro C, Golmard JL, Barreda E, Laali M, Makris R, Luyt CE, Leprince P, Pavie A. Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Oct;40(4):962-9.
55. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (2008). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. Saunders Elsevier. A
56. John F. Fraser, Douglas Wall, John Dunning. The expanding role of ventricular assist devices in the management of end-stage heart failure. *Current Anaesthesia & Critical Care* (2005) 16, 359–368
57. Deng MC, Weyand M, Hammel D, Schmid C, Kerber S, Schmidt C, Breithardt G, Scheld HH. Selection and outcome of ventricular assist device patients: The Muenster experience. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17:817.
58. Mueller J, Wallukat G, Weng Y, Dandel M, Ellinghaus P, Huetter J, Hetzer R. Predictive factors for weaning from a cardiac assist device. An analysis of clinical, gene expression, and protein data. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:202.
59. Hoy FB, Clemson BS, Geiss DM, Bond LM, Linett CE, Gomez RC. Intracranial bleed during bridge to transplant may not preclude a successful result. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Aug;20(8):901-3.
60. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, et al. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg*. 2007 Aug;84(2):515-20

61. Tsukui H, Abla A, Teuteberg JJ, et al. Cerebrovascular accidents in patients with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Jul;134(1):114-23. Epub 2007 Jun 4
62. Dohmen PM, Laube H, de Jonge K, Konertz W. A reliable test to detect impending pump failure during long-term support on the Novacor N100 Left Ventricular Assist System. *Tex Heart Inst J*. 2001;28(2):139-41.
63. Itescu S, John R: Interactions between the recipient immune system and the left ventricular assist device surface: Immunological and clinical implications. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:S58.
64. Timms D. A review of clinical ventricular assist devices. *Med Eng Phys*. 2011 Nov;33(9):1041-7.
65. Lafç G, Budak AB, Yener AÜ, Cicek OF. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults. *Heart Lung Circ*. 2014 Jan;23(1):10-23.
66. Loforte A, La Monaca M, Zardin D, et al. Sistemi di ossigenazione a membrana extracorporea Rotaflow e CentriMag come strategie di trattamento per lo shock cardiogeno refrattario. In *By Pass 2014 Mag*; Vol. XXIX n.1
67. Trittenwein G, Golej J, Burda J, et al. Neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation using non-occlusive blood pumps: the Vienna experience. *Artif Organs* 2001;25(12):994-999
68. Kress DC, Cohen DJ, Swanson DK, et al. Pump-induced emolysis in a rabbit model of neonatal ECMO. *ASAIO Trans* 1987;33(3):446-52
69. McDonald JV, Green TP, Steinhorn RH. The role of the centrifugal pump in hemolysis during neonatal extracorporeal support. *ASAIO J* 1997;43(1):35-8
70. Canter C, Naftel D, Caldwell R, et al. Survival and risk factors for death after cardiac transplantation in infants. A multi-institutional study. The Pediatric Heart Transplant Study. *Circulation* 1997;96: 227–31
71. El Gamel A, Yonan NA, Grant S, Deiraniya AK, Rahman AN, Sarsam MA, et al. Orthotopic cardiac transplantation: a comparison of standard

and bicaval Wythenshawe techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:721-30.

72. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report—2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(August (8)):769-81.
73. Lima B, Rajagopal K, Petersen RP, et al. Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation. *Circulation* 2006;114(Suppl. I):I27-32.
74. Nair RH, Pillay T, Hasan A, Dunning J. Can cardiac re-transplantation be performed with an acceptable survival after primary graft failure? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4(February (1)):41-6.
75. Ko WJ, Lin CY, Chen RJ, Wang SS, Lin FY, Chen YS. Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2002;73(February (2)):538-45.
76. Smedira Ng, Moazami N, Golding CM, McCarthy PM, Apperson-Hansen C, Blackstone EH, Cosgrove 3rd DM. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(July (1)): 92-102.
77. Taghavi S, Ankersmit HJ, Wieselthaler G, Gorlitzer M, Rajek A, Wolner E, Grimm E. Extracorporeal membrane oxygenation for graft failure after heart transplantation: recent Vienna experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(October (4)):819-20.
78. Chou NK, Chi NH, Ko WJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for perioperative cardiac allograft failure. *ASAIO J* 2006;52(January—February (1)): 100-3.
79. Santise G, D'Ancona G, Falletta C, Pirone F, Sciacca S, Turrisi M, Biondo D, Pilato M. Donor pharmacological hemodynamic support is associated with primary graft failure in human heart transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:476-9

80. Minev PA, El-Banayosy A, Minami K, Koörtke H, Kizner L, Koörfer R. Differential indication for mechanical circulatory support following heart transplantation. *Intensive Care Med* 2001;27(August (8)):1321-7.
81. Kavarana MN, Sinha P, NakaY, Oz MC, Edwards NM. Mechanical support for the failing cardiac allograft: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(May (5)):542-7.
82. Young JB, Hauptman PJ, Naftel DC, et al. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:212.
83. Smits JM, De Pauw M, de Vries E, Rahmel A, Meiser B, Laufer G, Zuckermann A. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Apr;31(4):387-97.
84. Marasco SF, Esmore DS, Negri J, Rowland M, Newcomb A, Rosenfeldt FL, Richardson L. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2037-42.