

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE**

Ciclo XXXII

Settore Concorsuale: 06/D1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/11

**TRAPIANTO DI CUORE ED INSUFFICIENZA EPATO-RENALE:
IMPATTO DEL MELD-XI (Model of End-Stage Liver Disease EXcluding INR) SCORE
SUGLI OUTCOMES POSTOPERATORI**

Presentata da: Dott. Giuseppe Barberio

Coordinatore Dottorato

Supervisore

Chiar.mo Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Chiar.mo Prof. Claudio Rapezzi

Esame finale anno 2020

INTRODUZIONE

Il gold standard nel trattamento dello scompenso cardiaco terminale refrattario è rappresentato dal trapianto cardiaco (TC). Il numero delle procedure è, purtroppo, limitato dall'attuale scarso numero di donatori, determinando il costante incremento della popolazione di potenziali candidati in lista attiva. Oggigiorno, inoltre, in un panorama caratterizzato da donatori e riceventi marginali, il volume limitato di trapianti è amplificato dall'elevato numero di organi scartati a causa di criteri di selezione restrittivi e della preoccupazione clinica riguardo eventuali scarsi outcomes postoperatori. In questo scenario il meccanismo di allocazione dell'organo diviene essenziale per la stratificazione dei pazienti candidati a TC in modo da migliorare i risultati della procedura chirurgica.

Uno degli scores proposti per la stratificazione, in termini di rischio chirurgico per mortalità e morbidità, dei pazienti in predicato per TC è il 'Model for End-Stage Liver Disease EXcluding INR' (MELD-XI) score, che ponendo l'attenzione su due variabili, come bilirubina e creatinina sierici descrive il grado di insufficienza renale ed epatica. Il MELD-XI rappresenta un'evoluzione del MELD score, che inserisce fra le variabili predittive anche l'INR (International Normalized Ratio), utilizzato per

porre in lista i pazienti candidati a trapianto di fegato ed indicarne la priorità.

Il MELD-XI è stato sviluppato per essere applicato a pazienti nei quali l'assunzione cronica di antagonisti della vitamina K potrebbe alterare il potere prognostico del MELD classico.

Scopo dello studio esposto nella tesi è valutare l'andamento clinico postoperatorio dei pazienti sottoposti a TC con elevati valori di MELD-XI score nel preoperatorio.

INDICE

TRAPIANTO DI CUORE	5
STORIA	5
INDICAZIONI	8
CONTROINDICAZIONI	14
SELEZIONE DEL DONATORE	21
TECNICA CHIRURGICA	27
FISIOLOGIA DEL CUORE TRAPIANTATO	32
GESTIONE DEL PAZIENTE TRAPIANTATO	37
OUTCOMES	46
ALTERNATIVE AL TRAPIANTO	55
MELD SCORE	61
DEFINIZIONE	61
MELD SCORE NELLA PRATICA CLINICA	65
MELD SCORE IN AMBITO CARDIOCHIRURGICO	67
MELD score	68
MELD-Na score	70
MELD-XI score	70
MELD-A score	72
ALTRI MODELLI DI VALUTAZIONE PROGNOSTICA IN PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO	74
Heart Failure Survival Score (HFSS)	74
Seattle Heart Failure Model (SHFM)	75
CardioVascular Medicine Heart Failure (CVM-HF)	76
Munich Score	77
VANTAGGI E LIMITI DEL MELD SCORE	78
LA NOSTRA ESPERIENZA	81
OBIETTIVI DELLO STUDIO	81
MATERIALI E METODI	81
Disegno dello studio	81
Criteri di inclusione ed esclusione	83
Raccolta dati	83
Analisi statistica	86
RISULTATI	87
DISCUSSIONE	102
Limiti dello studio	105
CONCLUSIONI	106
BIBLIOGRAFIA	115

TRAPIANTO DI CUORE

Storia

Ci sono diverse menzioni di trapianto di cuore nella mitologia cinese e nei riferimenti biblici, ma nessun chirurgo ebbe la possibilità di eseguire operazioni simili fino agli esperimenti di Alexis Carrel e Charles Guthrie, che nel 1905 svilupparono un modello eterotopico sul cane, trapiantando il cuore nel collo dell'animale. L'importanza di Carrel nella storia dei trapianti è oltretutto legata alle sue innovative tecniche di sutura vascolare, che gli valsero il premio Nobel nel 1912.

Nel 1933 Mann e la sua equipe eseguirono presso la Mayo Clinic ulteriori studi sul trapianto eterotopico di rene e cuore, sviluppando i primi concetti di incompatibilità biologica tra donatore e ricevente. Tra il 1939 ed il 1944 Medawar, allo scopo di curare i bambini inglesi ustionati durante i bombardamenti, eseguì alcuni esperimenti sul trapianto di cute nel coniglio e coniò il termine “rigetto”, approfondendone l'importanza nella pratica trapiantologica. ^[1]

Nel 1946 il chirurgo russo Demikhov fu il primo a sviluppare ed impiantare un cuore artificiale nel torace di un cane. Egli diede inizio anche ai primi trapianti combinati cuore-polmoni, ma la sua impresa di più ampia portata fu la realizzazione del primo trapianto cardiaco in posizione ortotopica sull'animale.

Negli anni Sessanta, Richard Lower e Norman Shumway presso l'Università di Stanford eseguirono diverse pratiche di “autotrapianto” e centinaia di trapianti cardiaci ortotopici sul cane, mettendo a punto molte tecniche chirurgiche alla base del moderno trapianto cardiaco. La chiave del loro successo fu la sperimentazione della “ipotermia topica”, un raffreddamento localizzato del cuore che permetteva l'interruzione del flusso di sangue, fornendo ai chirurghi un campo operatorio esangue e un adeguato tempo per eseguire l'intervento. Nella metà del 1960, il gruppo

di Shumway era convinto che il rigetto immunologico rimaneva l'unico ostacolo al successo clinico del trapianto cardiaco. A tal proposito è bene ricordare che in quegli anni la terapia anti-rigetto era basata su una combinazione di irradiazione locale, azatioprina, metotrexate e ciclofosfamide, affiancata ai corticosteroidi per trattare gli episodi acuti. Sebbene i risultati erano incoraggianti, si rivelarono molti problemi associati alla terapia immunosoppressiva, primo fra tutti l'aumentato numero di infezioni. [2]

I problemi etici legati all'utilizzo di donatori umani portarono i vari comitati ad approvare l'uso di donatori animali e nel 1964 Hardy effettuò il primo xenotrapianto, trapiantando un cuore di scimpanzé in un paziente che non poteva essere svezzato dalla circolazione extracorporea, che tuttavia funzionò solo poche ore.

Il 3 Dicembre 1967 Christiaan Barnard, utilizzando le tecniche apprese da Shumway e Lower, eseguì all'ospedale Groote-Schuur di Capetown il primo omotrapianto cardiaco. La donatrice fu Denise Darvall, una ragazza di 25 anni morta in seguito a incidente stradale, mentre il ricevente fu Louis Washkansky, uno sportivo lituano di 55 anni, che morì dopo 18 giorni colpito da una polmonite da *Pseudomonas*. Lo stesso dottor Barnard eseguì 30 giorni dopo un secondo trapianto cardiaco che ebbe successo per 19 mesi.



Figura 1.
La copertina della rivista internazionale "Time" che riporta un ritratto di Barnard, e "Life" che raffigura Barnard e Washkansky dopo il trapianto.

Soltanto 3 giorni dopo la storica operazione di Barnard, il dottor Adrian Kantrowitz (noto anche per l'invenzione del contro-pulsatore aortico) realizzò il primo trapianto cardiaco pediatrico al "Maimonides Medical Center" di Brooklyn su un neonato di 18 giorni, che rimase in vita appena 6 ore.

Immediatamente la tecnica fu applicata in tutto il mondo.

170 trapianti furono eseguiti da 65 equipe chirurgiche tra il 1967 e il 1971, ma i deludenti risultati che ne derivarono (la sopravvivenza ad 1 anno era del 15%) portarono la comunità scientifica a considerarla una tecnica abbandonata.

Nonostante ciò, presso la "Stanford University" (dove Shumway realizzò il primo trapianto cardiaco adulto degli Stati Uniti, appena 1 mese dopo il pionieristico intervento di Barnard) continuò il lavoro sperimentale sul trapianto cardiaco. I ricercatori raffinarono i criteri di selezione del ricevente (compatibilità ABO e crossmatch linfocitario), introdussero la biopsia endomiocardica transvenosa per la diagnosi di rigetto (1972), svilupparono l'utilizzo di globuline anti-timociti in prevenzione e trattamento del rigetto acuto e descrissero molti altri principi di gestione delle complicanze post-trapianto. ^[3]

A delegittimare l'affermazione clinica del trapianto contribuì, nel 1972, la fondamentale scoperta da parte di Jean Borel della ciclosporina, una sostanza estratta da un fungo dalle proprietà immunosoppressive, che venne approvata come farmaco anti-rigetto nel novembre del 1983.

Grazie a questi lavori venne restituita credibilità al trapianto cardiaco che si ridiffuse nei primi anni Ottanta e venne universalmente accettato come trattamento per la malattia cardiaca in stadio terminale.

Secondo i dati dell'ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) dal 1967 ad oggi più di 120.000 trapianti di cuore sono stati eseguiti nel mondo. L'espansione del trapianto cardiaco è enfatizzata dal fatto che prima del 1980 furono eseguiti meno di 360 trapianti.

Per assistere al primo trapianto cardiaco in Italia si dovette attendere il 14 Novembre 1985 quando, a Padova, il gruppo guidato dal professor Vincenzo Gallucci trapiantò con successo il cuore di un ragazzo di 18 anni su un falegname di 38 anni, che visse per ulteriori 7 anni. La storia del trapianto cardiaco a Bologna inizia invece il 23 Ottobre 1991. ^[4]

Per tutto il decennio degli anni '90, i medici hanno continuato a raffinare le tecniche per bilanciare il dosaggio dei farmaci immunosoppressori e le più recenti formulazioni di ciclosporina consentono l'efficacia a dosaggi inferiori e meno tossici. Inoltre nel 1994 è stato approvato un nuovo farmaco, Tacrolimus, per l'immunosoppressione nei pazienti trapiantati.

Indicazioni

Il trapianto rappresenta la forma più radicale di terapia chirurgica per ogni patologia cardiaca, congenita o acquisita, non suscettibile di trattamento conservativo.

In base alla sede d'impianto dell'organo si distinguono:

- trapianto ortotopico (il cuore viene posizionato nella sede anatomicamente corretta al posto dell'organo malato);
- trapianto eterotopico (il cuore trapiantato viene collegato in parallelo al cuore nativo lasciato in sede, evenienza rara attuata quando le resistenze vascolari polmonari sono troppo elevate, il cuore del donatore è troppo piccolo o in modelli sperimentali animali).

In base all'origine dell'organo si definiscono:

- autotrapianto (il cuore viene asportato e reinserito nello stesso paziente, pratica residua in studi clinici sul trattamento di neoplasie cardiache ^[5]);
- omotrapianto (donatore e ricevente appartengono alla stessa specie, l'unico intervento praticabile clinicamente);
- xenotrapianto (tra specie diverse, i pochi casi eseguiti da primati all'uomo hanno avuto sopravvivenze limitatissime, ma rappresenta una speranza per il futuro, nonostante la possibilità di zoonosi). ^[6]

Ogni anno vengono praticati circa 4.000 trapianti di cuore in meno di 300 centri in tutto il mondo. In Italia sono più di 700 le persone che si trovano in lista di attesa, a fronte di quasi 300 trapianti eseguiti annualmente. La carenza di donatori comporta che il tempo medio di attesa sia di 2,8 anni, con una mortalità in lista attorno all'8% annuo. ^[6]

Il numero attuale di pazienti in lista di attesa è un dato ingannevole perché i criteri di inclusione tengono conto del basso numero di organi disponibili e devono essere piuttosto rigidi, al fine di ottenere migliori risultati nei singoli pazienti.

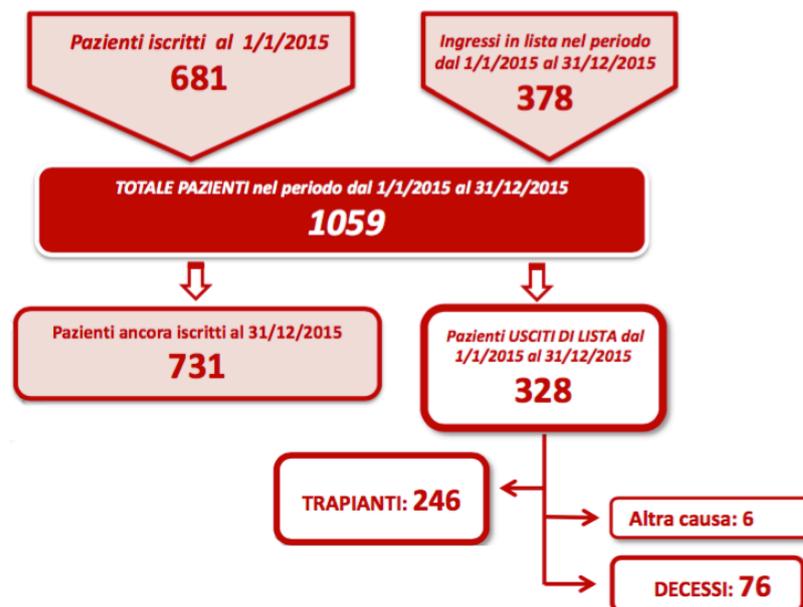


Figura 2.
Schema dei flussi dei pazienti in lista d'attesa per trapianto cardiaco relative all'anno 2015. [Tratto dal SIT "Sistema Informativo Trapianti"]

Le principali indicazioni patologiche al trapianto cardiaco sono le seguenti.

- Cardiomiopatie (55%).

La stragrande maggioranza è rappresentata dalla cardiomiopatia dilatativa, una sindrome idiopatica con incidenza di 5-8 casi per 100.000 persone all'anno, caratterizzata da dilatazione cardiaca e alterata funzione sistolica, in cui è frequente la presenza di aritmie ventricolari e trombi in ventricolo sinistro a rischio di embolizzazione. La prognosi è altamente variabile, da forme letali in pochi mesi a quadri controllabili con terapia medica.

La cardiomiopatia ipertrofica e quella restrittiva (idiopatica, sarcoidosi, post-radiazione) sono meno frequenti, ma entrambe possono esitare in scompenso cardiaco refrattario a terapia medica con funzione ventricolare sistolica conservata, per cui è cruciale ottenere dati emodinamici tramite cateterismo cardiaco per valutare al meglio la candidabilità del paziente al trapianto.

Un'indicazione frequente nei giovani è la cardiomiopatia secondaria al trattamento con farmaci antitumorali (ad esempio doxorubicina); una condizione limite che trova indicazione al trapianto solo a condizione che il tumore sia clinicamente guarito, senza evidenza di metastasi e recidive per almeno 5 anni.

- Cardiopatía ischemica (35%).

Lo scompenso cardiaco può presentarsi come complicanza di un infarto acuto o pregresso, oppure essere precipitato da episodi di ischemia miocardica transitoria, ma è suscettibile di trapianto cardiaco solo quando risulta refrattario alla massima terapia farmacologica e non vi è possibilità di interventi di rivascularizzazione miocardica (percutanea o chirurgica, tramite bypass coronarico).

- Valvulopatie (3%).

I pazienti con valvulopatia e severa disfunzione ventricolare sinistra non idonei alla chirurgia valvolare sono candidabili al trapianto.

- Cardiopatie congenite (3%).

I pazienti con cardiopatie congenite complesse già sottoposti a chirurgia tradizionale nell'infanzia e che presentano scompenso cardiaco in età adulta rappresentano una quota minoritaria, ma in continua crescita, dei possibili candidati al trapianto. È bene notare che per alcune chirurgie correttive (ad esempio l'intervento di Fontan) la valutazione delle resistenze polmonari, fondamentale per definire l'eleggibilità del paziente, può risultare problematica. Inoltre nell'atto chirurgico del trapianto, considerando le diverse anomalie, vengono spesso applicati approcci "creativi" per ricostruire la normale anatomia.

- Ritrapianto (3%).

Il miglioramento della sopravvivenza dopo trapianto cardiaco ha portato ad un crescente aumento dei pazienti che necessitano di un ulteriore nuovo cuore a causa della disfunzione cronica del primo trapianto. Tuttavia in tale ambito, restano ancora vaghe le linee guida.

- Altro (1%).

Rari sono i pazienti sottoposti a trapianto in seguito a tumori primitivi cardiaci che non presentano evidenza di metastasi, o ad aritmie potenzialmente fatali, refrattarie ad ogni trattamento. ^[7]

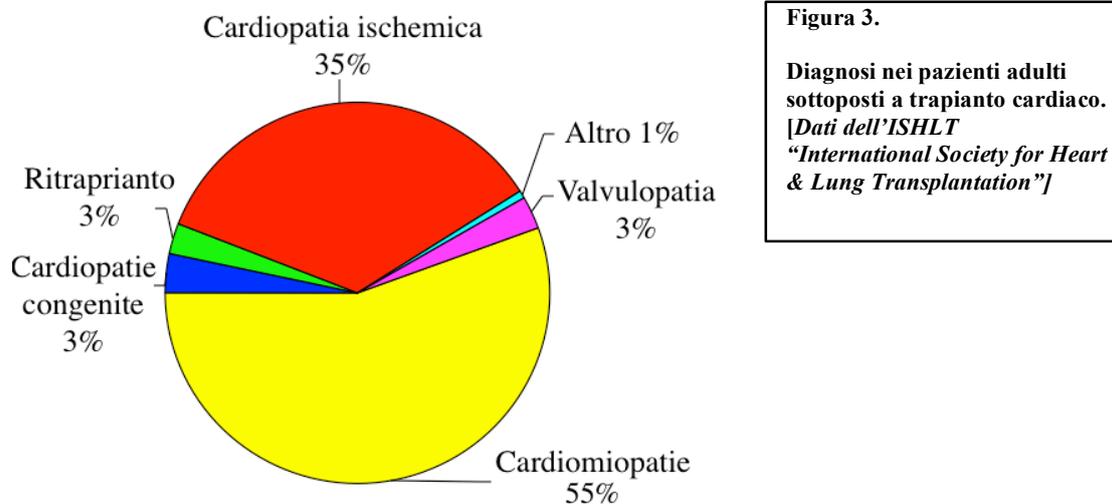


Figura 3.
Diagnosi nei pazienti adulti sottoposti a trapianto cardiaco.
 [Dati dell'ISHLT
 "International Society for Heart & Lung Transplantation"]

Come detto sopra, la più frequente indicazione al trapianto di cuore negli adulti è rappresentata dallo scompenso cardiaco cronico, secondario a cardiomiopatia dilatativa o a cardiopatia ischemica. Tra il 5% e il 10% di tutti i pazienti con scompenso cardiaco si trovano in uno stadio avanzato, associato ad alta mortalità e severa riduzione della qualità di vita. Lo scompenso cardiaco cronico è una patologia in continuo aumento a causa dell'aumentata sopravvivenza in seguito ad infarto miocardico acuto, che determina direttamente un aumento delle patologie croniche destinate ad evolvere in quadri di insufficienza contrattile, e indirettamente un aumento dell'aspettativa di vita. Poiché la terapia medica dello scompenso cardiaco secondario a disfunzione sistolica raddoppia l'aspettativa di vita dei pazienti, è importante che essi siano attentamente valutati prima di considerare il trapianto di cuore.

La selezione dei pazienti ha lo scopo di individuare i casi di scompenso cardiaco che hanno maggiore probabilità di ottenere un significativo miglioramento nei sintomi, nella capacità funzionale e nell'aspettativa di vita dopo trapianto. Considerando che ogni cardiopatico con aspettativa di vita inferiore all'attuale sopravvivenza dopo trapianto di cuore (85% a 1 anno, 70-75% a 5 anni) potrebbe trarre vantaggio dal trapianto, definire la prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco risulta fondamentale anche se, come vedremo in seguito, non esiste un modello infallibile e universalmente condiviso in grado di aiutare il medico in questo difficile compito. In linea generale, quando un paziente con scompenso cardiaco avanzato viene indirizzato ad un centro trapianti, l'iniziale valutazione richiede un accertamento della severità dello scompenso cardiaco, l'identificazione di ogni potenziale fattore reversibile e l'analisi dell'adeguatezza della terapia medica attuale. Pertanto, per un'indicazione corretta, è necessario:

- Verificare che sia stata instaurata una terapia medica massimale sia come classe di farmaci, sia come loro dosaggio (ACE-inibitori, sartani, β -bloccanti, risparmiatori di potassio, diuretici...). Occorre tenere presente che i pazienti con scompenso avanzato potrebbero non tollerare questi farmaci a causa dell'aggravarsi dell'insufficienza renale o per la comparsa di ipotensione. L'impossibilità di somministrare tali farmaci peggiora la prognosi e rappresenta di per sé una potenziale indicazione al trapianto.
- Escludere la praticabilità di opzioni alternative come interventi di rivascolarizzazione miocardica chirurgica, di chirurgia vascolare o di resincronizzazione ventricolare mediante pace-maker biventricolare.
- Escludere patologie associate che possono limitare il compenso cardiaco (anemia, insufficienza renale, distiroidismo...).
- Verificare l'adeguatezza dello stile di vita del paziente (apporto calorico, introito idrico e sodico, attività fisica) e la presenza di un ottimale compliance terapeutica.^[8]

Tutte le terapie mediche o chirurgiche convenzionali dovrebbero essere attuate prima di considerare il trapianto. L'indicazione al trapianto di cuore viene posta in presenza di elementi strumentali, quali l'ecocardiogramma, il test da sforzo cardiopolmonare e il cateterismo cardiaco delle cavità destre, che permettono una valutazione obiettiva della cardiopatia e consentono una precisa stratificazione prognostica. La valutazione dei pazienti potrebbe ragionevolmente comprendere anche la biopsia endomiocardica per escludere alcune cause trattabili di cardiomiopatia (sarcoidosi o miocardite insospettite vengono occasionalmente rilevate e potrebbero rispondere favorevolmente ad una terapia alternativa).

Le attuali indicazioni cliniche al trapianto comprendono:

- Scompenso cardiaco refrattario, in classe NYHA III o IV, che richiede un continuo supporto inotropo, con funzione sistolica ventricolare sinistra severamente depressa (FE <25% o <35% se coesiste insufficienza mitralica severa) e/o con evidenza oggettiva di severa riduzione della capacità funzionale, nonostante terapia medica ottimale (test da sforzo cardiopolmonare con VO₂ max <12 ml/kg/min in corso di terapia con β-bloccante o <14 ml/kg/min nei pazienti intolleranti al β-bloccante, in presenza di quoziente respiratorio >1,05 che certifichi il raggiungimento della soglia anaerobia).
- Shock cardiogeno che richiede assistenza meccanica (ventilatoria, IABP, VAD, TAH) in assenza di danno d'organo irreversibile.
- Angina pectoris refrattaria alla terapia medica ottimale, in presenza di evidenza strumentale di ischemia miocardica significativa e senza possibilità di rivascularizzazione percutanea o chirurgica.
- Aritmie ventricolari ricorrenti potenzialmente letali, refrattarie alla terapia sia farmacologica, sia elettrica (ablazione trans-catetere).
- Malattie cardiache congenite con progressiva insufficienza ventricolare che non hanno altra prospettiva chirurgica.

- Cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva con persistenza di sintomi da scompenso cardiaco (in classe NYHA III o IV) refrattari al trattamento convenzionale. I dati emodinamici forniti dal cateterismo cardiaco destro sono necessari in tale contesto, dato che potrebbe risultare normale la funzione sistolica del ventricolo sinistro.
- Tumori cardiaci confinati al miocardio con bassa probabilità di metastasi.^[9]

Nella pratica dell'ospedale di Bologna, durante la permanenza in lista d'attesa il paziente viene visitato presso gli ambulatori cardiologici ogni 4 settimane e, ogni 6-8 mesi, viene ripetuto un cateterismo destro e una prova da sforzo con consumo di ossigeno (la periodicità dei controlli può variare nei diversi Centri e in base alle caratteristiche del paziente). L'obiettivo delle visite è confermare l'idoneità all'iscrizione in lista. Per episodi che possono compromettere la buona riuscita dell'intervento, in quanto modificano temporaneamente (ad esempio un'infezione) o definitivamente le condizioni cliniche dell'assistito, l'iscrizione in lista può essere sospesa in maniera temporanea o definitiva.^[10]

Controindicazioni

In linea generale i criteri di eleggibilità per il trapianto di cuore sono un'età <65 anni (a discrezione dei Centri), l'assenza di importanti patologie di organi ed apparati, compliance alla terapia medica, stabilità psico-sociale e supporto familiare.

Attraverso gli anni di esperienza nel trapianto cardiaco una serie di criteri di esclusione (assoluti e relativi) sono stati empiricamente dedotti, includendo varie comorbidità, dati di laboratorio e fattori psicosociali, che possono aumentare il rischio perioperatorio e/o diminuire la sopravvivenza post-trapianto. In linea di principio sono considerate controindicazioni tutte quelle comorbidità che possono condizionare un insuccesso del trapianto: alcune rappresentano una controindicazione assoluta, mentre altre determinano solo un aumento del rischio.

Controindicazioni assolute:

- ✓ Ipertensione polmonare severa ed irreversibile.
 - Resistenze vascolari polmonari (RVP) >6 unità Wood.
 - Gradiente transpolmonare medio (GTP) >15 mmHg.
 - Pressione sistolica in arteria polmonare (PAP_s) >60 mmHg.
- ✓ Malattie sistemiche con un'aspettativa di vita <1-2 anni:
 - Neoplasie maligne attive o recenti (negli ultimi 5 anni).
 - AIDS con conclamate infezioni opportunistiche.
 - LES, sarcoidosi o amiloidosi con coinvolgimento multisistemico.
 - Disfunzione epatica o renale irreversibile.
 - Malattia polmonare ostruttiva severa irreversibile (FEV₁ <1 l/min).

Controindicazioni relative:

- ✓ Età >65 anni.
- ✓ Infezione attiva.
- ✓ Insufficienza renale con creatinina >2,5 mg/dl o clearance della creatinina <25 ml/min.
- ✓ Insufficienza epatica con bilirubina >2,5 mg/dl, transaminasi sieriche >3 volte il valore standard, INR >1,5 (in assenza di TAO).
- ✓ Severa vasculopatia periferica o cerebrale (non suscettibile di trattamento percutaneo o chirurgico).
- ✓ Diabete mellito con grave danno d'organo.
- ✓ Obesità grave (BMI >35 kg/m²) o cachessia (BMI <18 kg/m²).
- ✓ Severa disfunzione polmonare con FEV₁ <40% rispetto al normale.
- ✓ Infarto polmonare recente (nelle ultime 6 settimane).
- ✓ Ipertensione arteriosa di difficile controllo.
- ✓ Ulcera peptica attiva (trapianto possibile dopo terapia farmacologica).
- ✓ Osteoporosi severa.
- ✓ Disturbi neurologici o neuromuscolari irreversibili.
- ✓ Abuso di tabacco, alcool o droghe negli ultimi 6 mesi.
- ✓ Disturbi psichiatrici o instabilità psico-sociale.
- ✓ Trombocitopenia indotta da eparina negli ultimi 100 giorni. ^[11]

Vengono di seguito analizzate le principali comorbidità, che figurano come controindicazioni assolute o relative.

❖ Età.

I limiti di età si sono allargati nel corso degli anni, basti pensare che nel 1970 il trapianto era riservato a pazienti <50 anni, mentre oggi il 50% dei pazienti trapiantati ha un'età compresa tra i 50 e i 65 anni. Attualmente, 65 anni è considerato il limite superiore di età, sebbene alcuni Centri riportino eccellenti outcomes anche in pazienti >70 anni (*dal 2000 ad oggi, il Centro di Bologna ha trapiantato con successo più di 40 pazienti di età ≥65 anni*). Quindi l'età non è una controindicazione assoluta, anche se gli studi dimostrano una ridotta sopravvivenza a lungo-termine nei riceventi più anziani, con un'aumentata incidenza di neoplasie e di insufficienza renale. Nei pazienti >65 anni l'immuno-senescenza da un lato riduce i tassi di rigetto, dall'altro si associa ad una maggiore morbilità e mortalità legate alle infezioni ed alle neoplasie.

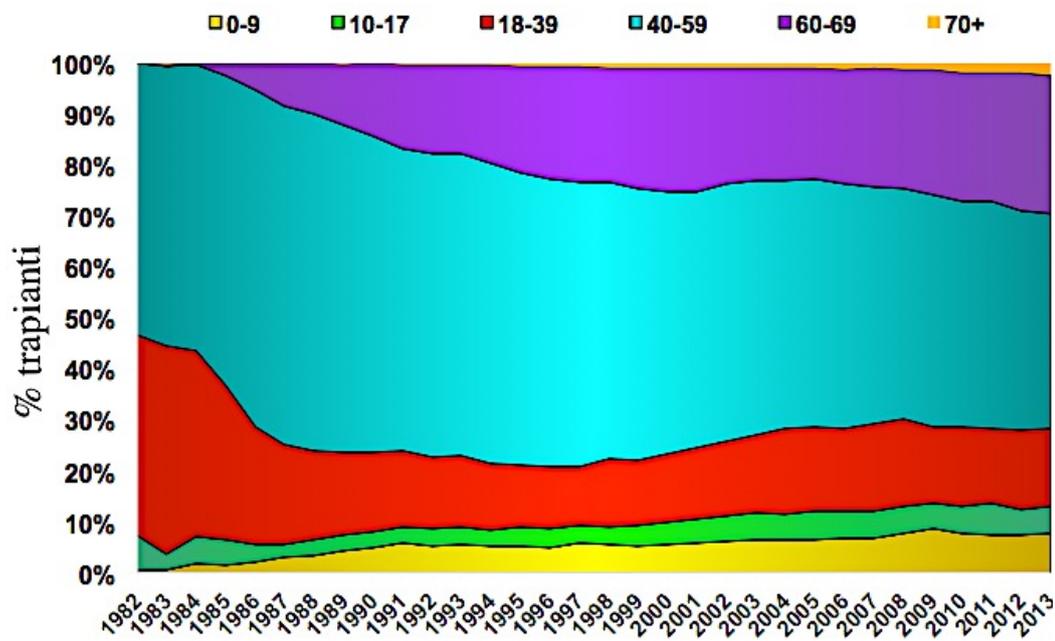


Figura 4. Percentuale di pazienti trapiantati a livello mondiale, raggruppati per età, in rapporto all'anno in cui è stato eseguito l'intervento. Si noti l'andamento crescente dei pazienti trapiantati >60 anni con il trascorrere degli anni. [Dati dell'ISHLT]

❖ Ipertensione polmonare.

RVP elevate sono associate ad aumentato rischio di disfunzione ventricolare destra nell'immediato post-operatorio. Generalmente è considerata controindicazione assoluta al trapianto la conferma di RVP >6 UW, GTP >15 mmHg, PAP_s >60 mmHg, nonché la presenza di un'embolia polmonare recente.

Solitamente al riscontro di RVP >2,5 UW segue l'esecuzione della prova farmacologica tramite l'utilizzo di agenti vasodilatatori (nitroprussiato, dobutamina, milrinone, PGE₁, prostaciclina o NO). Un'ipertensione polmonare irreversibile rappresenta una controindicazione assoluta, mentre un'ipertensione farmacologicamente reversibile costituisce solo un fattore di rischio incrementale che può far riconsiderare l'indicazione al trapianto.

In linea di principio i cut-off delle RVP sono:

- < 2 UW: nessun problema di incompatibilità emodinamica.
- 2-6 UW: si deve ricorrere a donatori sovra-dimensionati, al trapianto eterotopico (affiancando il neo-cuore a quello nativo, così da ottenere sinergismo funzionale contrattile per vincere le RVP) o al domino-trapianto.
- >6 UW: bisogna valutare terapie alternative quali il trapianto cuore-polmoni o l'impianto di un L-VAD (questi dispositivi spesso conducono in alcuni mesi ad un certo grado di miglioramento del circolo polmonare e possono riaprire la strada al trapianto cardiaco).

❖ Insufficienze epatica.

L'insufficienza epatica, rilevata agli esami di laboratorio, è frequente nello scompenso cardiaco e rappresenta un fattore prognostico negativo, sia in attesa sia dopo trapianto di cuore. È necessario in fase di valutazione distinguere un'epatopatia primaria (ad esempio cirrosi) da un'epatopatia reversibile, secondaria allo scompenso cardiaco. Nel primo caso va valutata la possibilità di un trapianto combinato cuore-fegato, mentre un'epatopatia secondaria a stasi per cardiopatia non rappresenta una controindicazione al trapianto di cuore.

❖ Insufficienza renale.

L'insufficienza renale irreversibile con VFG <40 ml/min costituisce una controindicazione soprattutto perché la funzione renale si deteriora ulteriormente nel post-trapianto, in parte anche per l'effetto potenzialmente nefrotossico della terapia immunosoppressiva. Come nel caso dell'insufficienza epatica, va distinta un'insufficienza renale organica (primaria) da una condizione reversibile, secondaria alla bassa portata. Nel primo caso è possibile candidare il paziente ad un trapianto combinato cuore-rene, mentre il secondo caso non figura come controindicazione al trapianto, anche se può essere necessario ricorrere alla dialisi intra e/o perioperatoria.

❖ Neoplasie maligne.

Le neoplasie maligne rappresentano una controindicazione assoluta in quanto la terapia immunosoppressiva si associa ad una più rapida evolutività delle stesse e ad un aumentato rischio di recidiva. Tuttavia i pazienti con completa remissione dopo trattamento chirurgico e/o chemioterapico e che non presentano recidiva o metastasi da almeno 5 anni (il periodo libero da malattia può variare in considerazione del tipo di tumore) possono essere candidati al trapianto. Lo screening per escludere patologie neoplastiche è lo stesso praticato a livello della popolazione generale ed include RX toracico, ricerca del sangue occulto fecale, mammografia, PAP test, dosaggio PSA e altri esami.

❖ Infezioni.

La sepsi e le infezioni attive costituiscono controindicazioni assolute, tuttavia se vengono eradicate mediante appropriato trattamento antimicrobico il paziente può essere candidabile al trapianto.

Secondo le ultime indicazioni dell'ISHLT, i pazienti affetti da HIV (in assenza di AIDS conclamata), epatite B o C (in assenza di irreversibile insufficienza epatica), malattia di Chagas o TBC, possono essere considerati candidati idonei al trapianto, a condizione che soddisfino gli altri criteri. ^[12]

❖ Vasculopatia.

Una severa vasculopatia, periferica o cerebrale, è considerata una comorbidity maggiore che può precludere l'eleggibilità per il trapianto cardiaco. Vanno quindi considerati la severità dei sintomi e le potenziali opzioni di rivascularizzazione. La valutazione del paziente andrebbe effettuata con pan-angiografia digitalizzata poiché, frequentemente negli anziani, sono interessati i tronchi sovraortici, l'aorta addominale, le arterie renali, mesenteriche, iliache e femorali.

❖ Diabete mellito.

Il diabete mellito era considerato una controindicazione, ma attualmente è presente in circa il 10% dei pazienti trapiantati. Studi clinici hanno dimostrato che i pazienti diabetici trapiantati attentamente selezionati (diabete ben controllato con emoglobina glicata <7,5 g/dl, in assenza di danno d'organo) hanno una morbilità e mortalità simile ai pazienti non diabetici. Al contrario rappresenta una controindicazione il diabete non ben compensato associato a danno multiorgano (retinopatia, neuropatia, nefropatia, vasculopatia).

❖ Infarto polmonare.

L'infarto polmonare è frequente nel paziente con scompenso cardiaco poiché è facile l'instaurarsi di trombi. L'infarto polmonare recente (ultime 6 settimane) rappresenta una controindicazione relativa al trapianto perché vi è un aumentato rischio di sovrainfezione della lesione con evoluzione in ascesso o in altra complicanza settica.

❖ Ipertensione arteriosa.

Nel caso dell'ipertensione arteriosa occorre indagare la causa eziologica (ad esempio una causa renale potrebbe far optare per un doppio trapianto cuore-rene), valutare i danni a livello vascolare e centrale e la risposta alla terapia medica (si tenga presente che la ciclosporina è controindicata in presenza di ipertensione).

❖ Osteoporosi.

L'uso di corticosteroidi potrebbe contribuire all'insorgenza di fratture spontanee in pazienti affetti da osteoporosi severa, perciò i candidati a rischio devono essere valutati indagando la densità ossea.

❖ Malattie autoimmuni.

Le malattie autoimmuni come le collagenopatie (ad esempio LES o artrite reumatoide), la rettocolite ulcerosa o il morbo di Crohn, rappresentano controindicazioni relative al trapianto per il rischio di complicanze o recidiva di malattia. In questo caso la valutazione va effettuata considerando che tale tipo di patologia sia responsiva alla terapia immunosoppressiva utilizzata nel post-trapianto.

La presenza di RCU o morbo di Crohn fa sconsigliare il trapianto anche perché l'utilizzo della terapia steroidea aumenta il rischio di perforazione intestinale. A tal proposito potrebbe essere necessario ricorrere ad una terapia immunosoppressiva alternativa.

Amiloidosi e sarcoidosi sono associate ad un aumentato rischio di recidiva sul cuore trapiantato, ma non costituiscono controindicazioni assolute se presentano coinvolgimento sistemico limitato. Appurato che l'amiloidosi familiare è più comunemente causata da una forma mutata della proteina transtiretina prodotta dal fegato, un trapianto combinato cuore-fegato si è dimostrato essere un'alternativa efficace.

❖ Pregresso intervento cardiocirurgico.

Una pregressa cardiocirurgia non controindica di per sé il trapianto. Ciononostante precedenti sternotomie determinano un aumento del rischio di sanguinamento intra e postoperatorio.

❖ Abuso di sostanze.

L'abuso di sostanze (alcol, droghe, compresa l'abitudine tabagica), è considerato un predittore di scarsa compliance. Inoltre diversi studi hanno mostrato un'aumentata incidenza di neoplasie e coronaropatia del graft nei pazienti che hanno ripreso a fumare dopo il trapianto.

❖ Compliance inadeguata.

Un cambiamento dello stile di vita e regolari follow-up sono elementi cruciali per ottenere risultati positivi a lungo termine nel post-trapianto, perciò l'assenza di supporto psico-sociale è considerato un rischio maggiore nei pazienti candidabili al trapianto, così come una storia di non compliance terapeutica o disfunzioni psichiatriche che possano interferire con una terapia a lungo termine. ^[13]

Selezione del donatore

La selezione dei potenziali donatori in previsione del matching con il ricevente prevede, prima di tutto, la conferma di morte cerebrale tramite un processo di accertamento che spetta ad una apposita commissione medico-legale, da cui sono per legge esclusi i medici impegnati nel trapianto.

L'indagine primaria comprende l'identificazione delle potenziali comorbidity (compresi i comportamenti ad alto rischio, la storia di abuso di sostanze, il meccanismo di morte e, in generale, l'intera storia clinica del paziente) e della necessità di rianimazione cardiopolmonare (la durata dall'inizio della manovra al ritorno dei segni vitali). La specifica valutazione cardiaca prosegue con l'accertamento della presenza di traumi toracici e dell'esigenza di supporto inotropo, nonché l'analisi dei parametri emodinamici e dei marcatori di danno cardiaco.

A livello strumentale il paziente viene studiato tramite ECG e ecocardiogramma e, in funzione dell'età e dei fattori di rischio del donatore, può essere necessario escludere la presenza di coronaropatia con un'angiografia coronarica e verificare il profilo emodinamico con cateterismo cardiaco. In pazienti emodinamicamente instabili, un catetere di Swan-Ganz dovrebbe essere utilizzato per stimare lo stato di riempimento del paziente. Al fine di aumentare il numero di cuori disponibili, analizzando i donatori considerati marginali, il progetto Adonhers (*Aged Donor Heart Rescue by Stress Echo Protocol*) prevede l'esecuzione di un ecostress in tutti i pazienti >55 anni e in quelli <55 anni con fattori di rischio cardiovascolare (coronaropatia, diabete mellito, ipertensione arteriosa, abuso di sostanze illecite).

- L'ECG consente di indagare la presenza di aritmie e di anomalie del tracciato che sollevano il sospetto di alterazioni ischemiche.
- L'ecocardiogramma permette di accertare la funzione contrattile, l'assenza di marcata ipertrofia ventricolare sinistra e di valvulopatia.
- L'ecografia sotto stress farmacologico tramite l'uso di dipiridamolo o dobutamina può smascherare cardiomiopatie e coronaropatie

subcliniche. Inoltre, in associazione al doppler, può essere usata in pazienti con normale funzione valvolare per accertare una disfunzione diastolica.

→ La coronarografia viene solitamente riservata a donatori >40 anni o che presentano significativi fattori di rischio (ipertensione, diabete mellito, iperlipidemia, familiarità, abitudine tabagica).^[14]

L'ultima analisi prima di confermare l'accettazione del cuore spetta al chirurgo, tramite ispezione visiva e palpazione manuale dell'organo.

Alcune condizioni rappresentano dei criteri di esclusione di idoneità assoluti, valide per tutti i tipi di trapianti (non solo quello cardiaco):

- Sieropositività HIV-1 o 2;
- Sieropositività contemporanea per HBsAg ed HDV;
- Neoplasia maligna in atto ad alto potenziale metastatico;
- Sepsi e/o tubercolosi in atto;
- Infezioni sistemiche sostenute da microrganismi per i quali non esistono opzioni terapeutiche praticabili;
- Malattie da prioni accertate.

Criteri di selezione per i donatori di cuore:

- ✓ Età <55-60 anni.
- ✓ Assenza di significative malformazioni cardiache e/o traumi cardiaci.
- ✓ Assenza di rilevanti malattie cardiache:
 - Angina pectoris e infarto del miocardio.
 - Malattia valvolare moderata-severa.
 - Cardiomiopatie.
 - Aritmie severe.
 - Precedente intervento di bypass coronarico.
- ✓ Emodinamica soddisfacente e stabile:
 - Pressione arteriosa media >60-80 mmHg.
 - Pressione venosa centrale ≤12 mmHg.
- ✓ Supporto inotropo <10 μg/kg/min (dopamina o dobutamina).

- ✓ Assenza di prolungati episodi di ipotensione e/o arresto cardiaco.
- ✓ Assenza di prolungata ipossiemia (morte da avvelenamento da CO, carbossiemoglobina >20% e/o saturazione di O₂ <80%).
- ✓ Normalità all'ECG, all'ecocardiogramma e alla coronarografia.
 - Assenza di alterazioni ischemiche del tracciato ECG.
 - Assenza di anomalie della contrattilità all'ecocardiogramma (FE <45%)
 - Assenza di malattia coronarica alla coronarografia. ^[15]

Vengono di seguito riportate importanti considerazioni su alcuni dei più discussi criteri di selezione per i donatori di cuore.

❖ Età.

L'età media dei donatori di cuore è aumentata negli ultimi 20 anni da 29 anni a 43 anni (*relazione annuale Eurotransplant 2013*).

Nella maggior parte dei Centri il limite superiore di età per la donazione di cuore è 55 anni (*dal 2000 ad oggi nel Centro di Bologna sono stati accettati solo 10 casi con età >60 anni*).

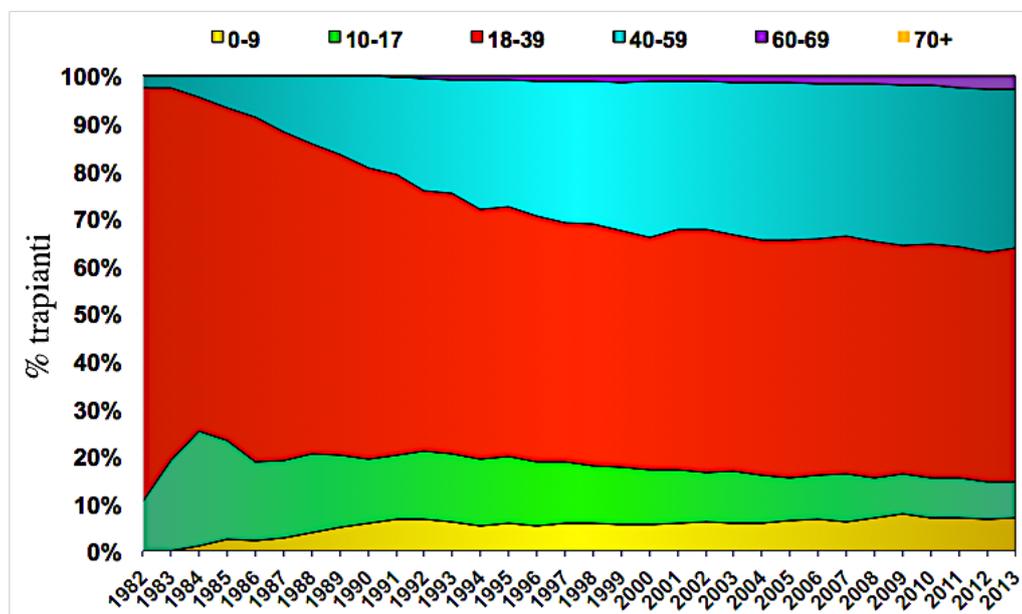


Figura 5.

Percentuale di donatori di cuore a livello mondiale, raggruppati per età, in rapporto all'anno in cui è stato eseguito il trapianto. Si noti l'andamento crescente di donatori più anziani con il trascorrere degli anni. [Dati dell'ISHLT]

Tuttavia la scarsità dei donatori e le condizioni spesso gravissime dei riceventi giustificano una ponderata elasticità nell'accettare donatori subottimali, per cui è stato esteso tale limite con la necessità di escludere la presenza di ischemia miocardica inducibile mediante ecostress (dipiridamolo). I risultati dei trapianti di cuore da donatori anziani sono peggiori rispetto a quelli da donatori più giovani, per cui il rischio di utilizzare donatori >50 anni va sempre valutato rispetto all'aspettativa di vita che ha il ricevente in assenza di un trapianto.

❖ Tempo di ischemia e arresto cardiaco.

È considerato ottimale un tempo di ischemia <4h, anche se molti Centri hanno esteso questo limite a 6h. Tuttavia, la rianimazione cardiopolmonare in donatori in grado di recuperare le normali funzioni cardiocircolatorie non ha dimostrato avere effetti prognostici avversi, perciò un tempo di ischemia maggiore potrebbe risultare più accettabile di quanto ritenuto valido attualmente.

❖ Supporto inotropo.

Il donatore ottimale non deve essere stato sottoposto ad un supporto inotropo "aggressivo" (>10 µg/kg/min di dopamina o dobutamina). È importante differenziare il supporto inotropo (secondario a ridotta gittata cardiaca) dal supporto vasopressorio (secondario a vasoplegia periferica), poiché è stato dimostrato che l'infusione di noradrenalina nel donatore non ha effetti negativi sulla sopravvivenza post-trapianto, al contrario di quanto accade per l'infusione di inotropi.

❖ Marker di danno cardiaci.

È relativamente comune per i potenziali donatori di cuore che hanno subito rianimazione cardiopolmonare, insulto neurologico, trauma toracico o supporto inotropo, mostrare alterazioni non specifiche del tratto ST o un rialzo di troponina o CPK-MB. Sebbene sia stato dimostrato che modesti incrementi della troponina I non hanno influenza negativa sulla mortalità post-trapianto, è importante correlare queste alterazioni con un esame ecocardiografico.

❖ Ipertrofia ventricolare sinistra.

Uno studio dell'università di Stanford incentrato sull'ipertrofia ventricolare sinistra ha mostrato una riduzione della sopravvivenza nei riceventi un trapianto cardiaco da donatori che presentavano uno spessore della parete ventricolare >14 mm. ^[16]

❖ Coronaropatia.

Solitamente una malattia coronarica multi-vasale esclude il trapianto, tuttavia diversi Centri hanno presentato un modesto successo nell'uso di cuori affetti da coronaropatia mono o bi-vasale.

❖ Abuso di sostanze.

Gli ultimi studi hanno dimostrato che l'abuso remoto o recente di sostanze (narcotici, cocaina, metamfetamina) in donatori che rispettano gli altri criteri di selezione non ha alcun effetto negativo sull'outcome del trapianto ed è perciò da non considerare un criterio di esclusione. ^[17]

L'assegnazione dell'organo da trapiantare prevede la valutazione di alcuni criteri di compatibilità:

➤ PRA (*Panel Reactive Antibodies*).

È importante verificare in fase di valutazione del potenziale ricevente, prima del trapianto, l'assenza di anticorpi linfocitotossici preformati nel siero del ricevente nei confronti di un "pannello" di linfociti rappresentativo. Il valore percentuale del PRA rappresenta la probabilità con cui il siero di un potenziale ricevente potrebbe reagire con gli antigeni HLA di un determinato donatore. I pazienti che presentano allosensibilizzazione hanno un ridotto pool di donatori accettabili, tuttavia esistono vari protocolli di desensibilizzazione che consentono ai riceventi di allargare il gruppo dei loro possibili donatori (infusione intravenosa di globuline, plasmaferesi, rituximab, ciclofosfamide). I tempi tecnici ridotti per effettuare il trapianto non permettono che venga effettuato di routine un crossmatch diretto fra il siero del ricevente e quello del donatore. Tale indagine viene riservata ai riceventi che presentano >5% di reattività al PRA.

➤ Compatibilità ABO.

Compatibilità ABO è un prerequisito fondamentale per evitare il rischio di rigetto iperacuto.

➤ Compatibilità di taglia.

Deve esserci compatibilità di taglia fra donatore e ricevente, con discrepanza inferiore al 20%. Altezza, BSA, BMI o indice di massa ventricolare sinistra sono utilizzati per valutare la corrispondenza di dimensioni donatore/ricevente, ma tra gli esperti non vi è accordo unanime su quale sia il miglior parametro da considerare. Un eccesso di massa corporea del donatore può portare ad una fisiologia restrittiva del cuore trapiantato o ad un'eccessiva portata cardiaca nelle prime fasi postoperatorie con possibili ripercussioni emodinamiche (d'altro canto abbiamo già visto come può esserci un vantaggio nel trapiantare un cuore sovradimensionato nei riceventi con lieve o moderata ipertensione polmonare). Invece, un sottodimensionamento del cuore può rendere difficile l'adattamento, soprattutto a carico del cuore destro, a sopportare elevate pressioni nel circolo polmonare, ma anche comportare ridotte capacità di adattamento al danno postoperatorio da riperfusione miocardica.¹⁸¹

➤ Mismatch di genere.

La mancata corrispondenza di genere tra destinatari maschi e donatori di sesso femminile si è dimostrata avere minore sopravvivenza a 5 anni, invece i risultati nei riceventi femminili non sembrano essere influenzati dal sesso del donatore (*a tal proposito dati contrastanti sono riportati nei vari studi*).

Esistono diversi sistemi di punteggio che, tenendo conto dei vari fattori di selezione, cercano di massimizzare l'utilizzo del cuore donato. Tuttavia non esiste uno score validato e condiviso a livello internazionale. L'allocazione del cuore donato è elaborata in base al gruppo sanguigno, alle dimensioni del corpo, all'urgenza medica e al tempo di attesa.

Attualmente il 63% dei cuori donati viene scartato, in parte a causa dei rigidi criteri di selezione. Questo dato spinge la comunità scientifica a compiere un continuo sforzo nel cercare di allargare i criteri di selezione per includere anche donatori considerati a tutt'oggi marginali, ma che le future ricerche cliniche potrebbero riaccreditare. ^[18]

L'accettazione finale del cuore donato è responsabilità del team di trapianto, che peserà tutti i dati del donatore in relazione alla situazione reale del potenziale ricevente.

Tecnica chirurgica

Nel 1960 Lower e Shumway descrissero la prima tecnica per il trapianto di cuore ortotopico, denominata “approccio biatriale”.

Questa tecnica, sviluppata per ridurre il tempo d'ischemia del trapianto, consiste nel lasciare nel ricevente una grande porzione della parete posteriore dell'atrio destro e sinistro per facilitare l'impianto del cuore del donatore, con lunghe linee di sutura negli atri e anastomosi dirette end-to-end dell'aorta e dell'arteria polmonare. Il cuore donato viene preparato legando la vena cava superiore e incidendo gli atri destro e sinistro per adattarli alle rispettive cuffie atriali del ricevente. I 2 atri sinistri vengono suturati tra di loro partendo dall'angolo corrispondente alla vena polmonare superiore sinistra e con i 2 capi dello stesso filo si prosegue a suturare i 2 atri destri. Quindi si suturano i 2 monconi dell'arteria polmonare e infine si esegue la sutura aortica. ^[1]

Questa tecnica classica è ancora una delle più usate per la sua grande semplicità e rapidità, ma la creazione dei 2 grandi atri determina un alterato contributo atriale al riempimento ventricolare.

Gli svantaggi precoci sono rappresentati dall'insorgenza di aritmie, BAV, insufficienza tricuspide e aumento della pressione venosa centrale, mentre tardivamente si possono manifestare trombosi atriale e fibrosi della cuffia atriale.

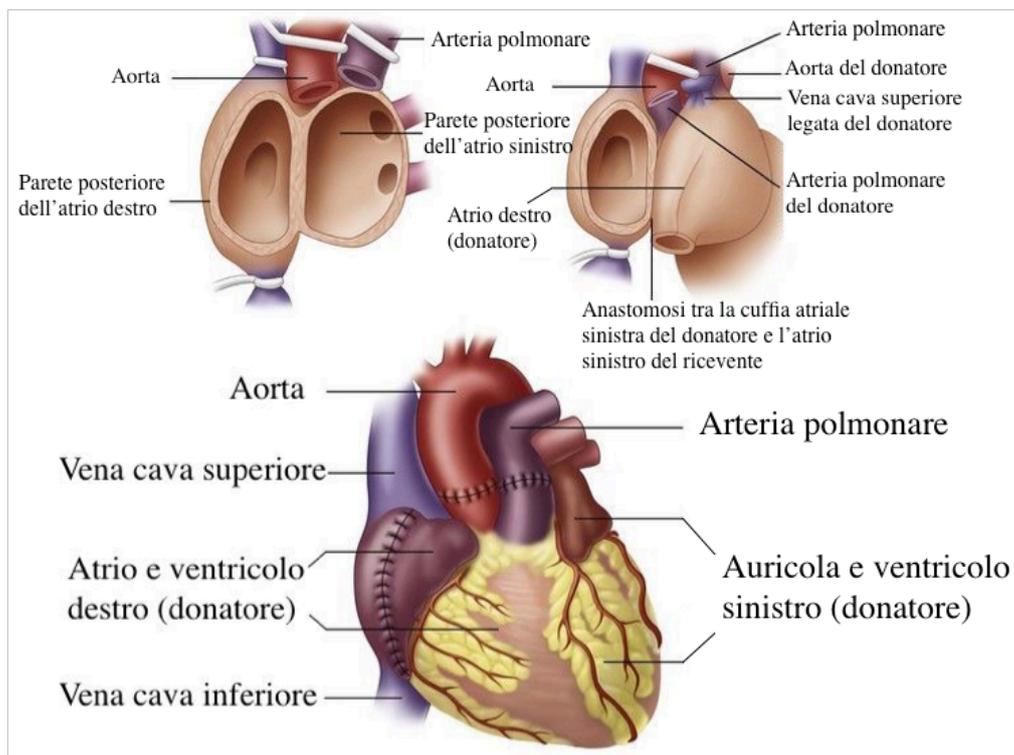


Figura 6.

Rappresentazione della tecnica “biatriale”. Si noti la linea di sutura a livello dell’atrio destro.
 [Tratto da Lamb J: *Cardiac transplantation. Am J Nurs* 80:1786, 1980]

Yacoub e Banner nel 1989 modificarono la tecnica standard introducendo l’“approccio bicavale”. La tecnica bicavale presenta diversi vantaggi che hanno un favorevole impatto sulla mortalità a 30 giorni e sulla sopravvivenza globale. Nello specifico, questo approccio garantisce una migliore conservazione della morfologia e della funzione atriale destra, riducendo l’incidenza di dilatazione atriale. La possibilità di conservare il ritmo sinusale si manifesta con una minore necessità di impianto di pacemaker, permanente o temporaneo, nonché con una ridotta insorgenza di aritmie sopraventricolari, così come di insufficienza tricuspide e mitrale. Ovviamente anche questa tecnica non è esente da svantaggi che, in primo luogo, sono rappresentati da un maggiore tempo di clampaggio e un aumentato rischio di sanguinamento, mentre tardivamente può insorgere stenosi della vena polmonare o della cava superiore. ^[19]

Una perfetta sincronizzazione tra il “team di prelievo” e il “team di impianto” del cuore è fondamentale per ridurre al minimo il tempo di ischemia del graft e la durata del bypass cardiopolmonare.

- Prelievo del cuore dal donatore.

La cardiectomia del donatore richiede la massima lunghezza della vena cava superiore e inferiore, oltre a porzioni intrapericardiche delle vene polmonari. La vena cava superiore (VCS) viene dissecata fino alla confluenza della vena azygos, evitando di danneggiare l'arteria polmonare destra. La vena cava inferiore (VCI) viene dissecata a livello diaframmatico, vicino alla riflessione pericardica. Dopo la somministrazione di eparina, la VCS è legata appena sotto la vena azygos, l'aorta è clampata e viene infusa una soluzione cardioplegica standard (la vena polmonare destra deve essere incisa per decomprimere il lato sinistro del cuore, durante l'infusione della cardioplegia). Quindi, la VCI viene sezionata prossimalmente al diaframma. Il cuore può così essere sollevato e le vene polmonari vengono recise all'altezza della loro porzione intrapericardica. Successivamente vengono sezionate anche l'aorta (prossimalmente al tronco brachiocefalico) e l'arteria polmonare (prossimalmente alla sua biforcazione). Infine anche la VCS può essere sezionata.

Il cuore prelevato viene immerso in una soluzione salina fredda (4°C) per la preparazione e l'ispezione: gli orifizi delle vene polmonari vengono uniti e l'atrio sinistro viene profilato per ottenere una cuffia atriale circolare. Il cuore è poi posto in soluzione salina sterile ghiacciata per il trasporto.

- Cardiectomy del ricevente.

Dopo la somministrazione di eparina, la circolazione extra-corporea viene istituita mediante incannulazione di aorta ascendente (il più distalmente possibile, appena prima dell'origine dell'arteria anonima) e delle 2 vene cave. L'anidride carbonica è fatta fluire in continuo nel cavo pericardico per ridurre il rischio di embolia d'aria. Quando il

cuore del donatore arriva in sala operatoria, l'aorta del ricevente viene clampata. L'atrio destro viene aperto nella sua parete anteriore e il setto interatriale viene inciso per consentire al ventricolo sinistro di svuotarsi attraverso la valvola mitrale (a differenza della tecnica classica, l'atrio destro viene quasi totalmente rimosso, lasciando solo 2 orli in corrispondenza dello sbocco delle vene cave). Aorta e arteria polmonare vengono divise appena sopra le rispettive valvole semilunari. La VCS è sezionata alla giunzione cavo-atriale, mentre una larga porzione della VCI è preparata tagliando la parete atriale. La cuffia atriale sinistra viene confezionata attraversando il tetto atriale e lasciando una generosa parte della sua parete posteriore dove possono essere identificati gli orifizi delle vene polmonari.

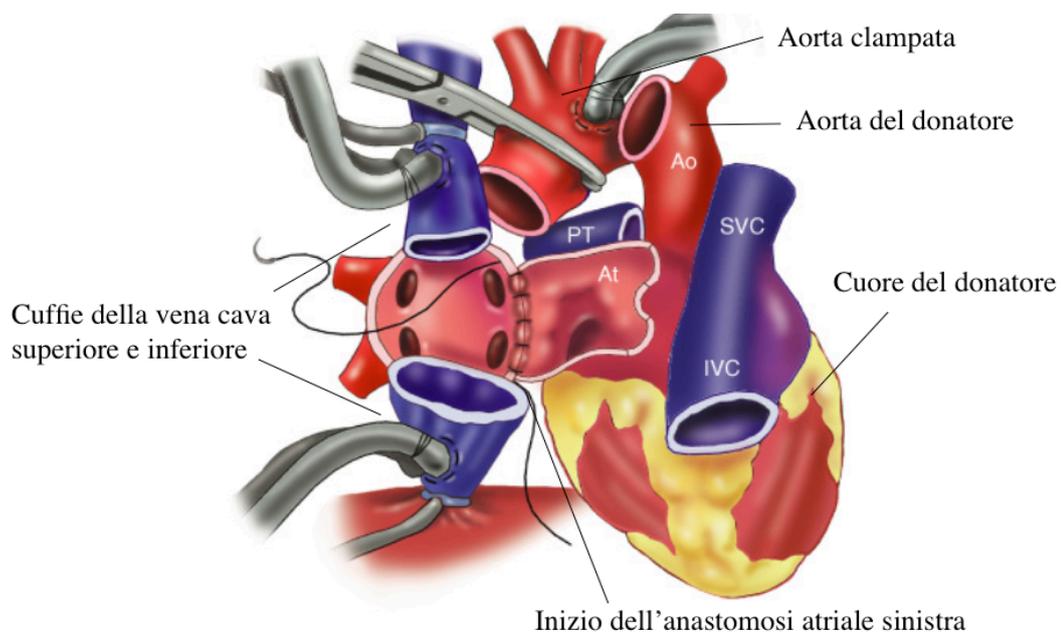


Figura 7.

Rappresentazione della tecnica bicavale che mostra l'inizio dell'anastomosi atriale sinistra.

[Tratto da Elsevier Inc. 2005]

- Impianto del cuore donato.

Le anastomosi vengono solitamente eseguite in questa sequenza: atrio sinistro, VCI, arteria polmonare, aorta, rimozione del clampaggio aortico, VCS. L'anastomosi dell'atrio sinistro inizia prossimalmente

alla vena polmonare sinistra del ricevente: viene eseguita una sutura end-to-end, completando prima la parte posteriore, poi la parte anteriore. Anche l'anastomosi della VCI viene eseguita con sutura end-to-end, partendo dalla parete posteriore e continuando anteriormente, ma si tratta per lo più di un'anastomosi atriale, perché cuffie di tessuto atriale destro sono state lasciate sia nel ricevente che nel donatore. Prima di essere anastomizzate, le arterie polmonari di donatore e ricevente vengono regolate per ottenere una corrispondenza perfetta in lunghezza e larghezza.

Quindi si realizza l'anastomosi aortica (se il tessuto aortico del ricevente è subottimale può essere utilizzata una sutura a due strati). Al suo completamento, il clampaggio può essere rimosso e vengono somministrati steroidi intravenosi. Una linea di aspirazione viene collocata in aorta ascendente per rimuovere l'aria. Per ultima viene eseguita l'anastomosi della VCS.

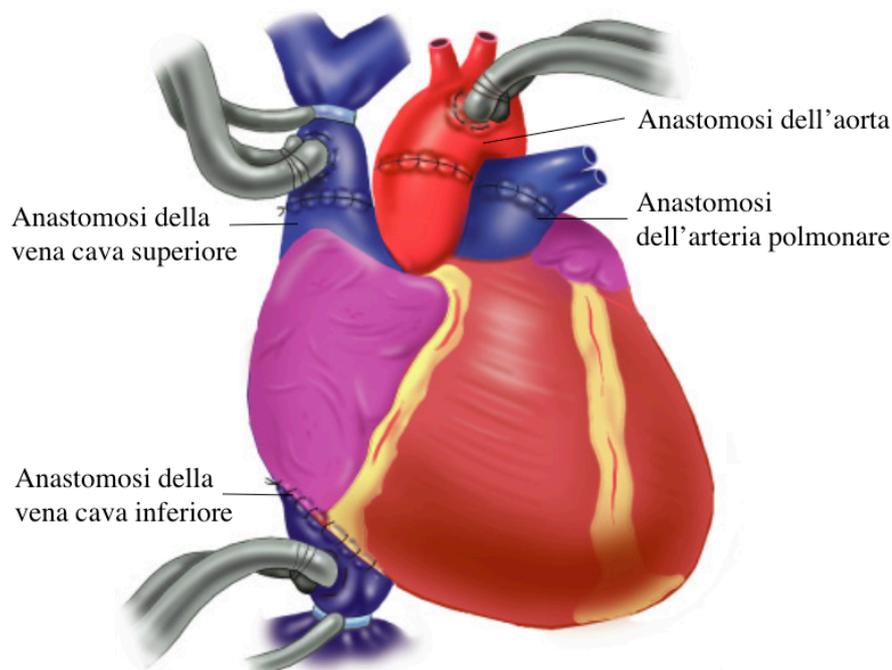


Figura 8.

Rappresentazione del trapianto completato tramite tecnica bicavale.

[Tratto da Elsevier Inc. 2005]

- Svezzamento dal bypass cardiopolmonare.

Approssimativamente sono necessari 20 min di riperfusione calda (con cardioplegia sanguigna a 37°C) per ogni ora di ischemia. Dopo questo periodo, il paziente può essere gradualmente svezzato dal bypass cardiopolmonare. La somministrazione di ossido nitrico può proteggere il ventricolo destro da una disfunzione acuta, soprattutto in presenza di ipertensione polmonare preoperatoria. La frequenza cardiaca è mantenuta a 100-120 bpm per garantire un'adeguata gittata, tramite infusione di isoproterenolo o stimolazione con elettrodi temporanei. Un ecocardiogramma transesofageo può aiutare a valutare la funzione biventricolare e la competenza valvolare. ^[20]

Fisiologia del cuore trapiantato

Il cuore trapiantato è completamente denervato.

Si ritiene che una parziale reinnervazione inizi entro 1 anno, con la ripresa della funzione simpatica e parasimpatica, ma questi fenomeni sono incompleti e variabili da paziente a paziente.

Il cuore denervato diventa più sensibile alla stimolazione catecolaminica. L'aumentata responsività alle catecolamine circolanti sembra dovuta alla up-regolazione dei recettori β_2 e alla perdita di ricaptazione della noradrenalina nei neuroni simpatici postgangliari.

La mancanza di tono vagale conduce ad un'alta frequenza a riposo (90-110 bpm). Sono assenti i riflessi autonomici (massaggio del seno carotideo, manovra di Valsava, Trendelenburg) e l'aritmia sinusale respiratoria (aumento della frequenza in inspirazione e rallentamento in espirazione).

La denervazione del cuore trapiantato modifica anche la risposta sistemica alle variazioni di volume. La mancata riduzione del tono simpatico durante l'ipervolemia può contribuire all'ipertensione e alla persistenza di edema, mentre la brusca risposta all'ipovolemia può predisporre all'ipotensione ortostatica. Conseguenza della denervazione è anche l'alterata risposta del sistema renina-angiotensina-aldosterone allo stimolo ipervolemico. Questa è in parte dovuta pure all'azione della ciclosporina che inibisce la produzione di renina dal rene, e agli aumentati livelli di peptide natriuretico atriale (si pensa associati alla ridondanza di tessuto atriale presente dopo il trapianto).

In ambito anestesilogico è anche importante sapere che la mancanza di una stimolazione nervosa diretta conduce ad una risposta simpatica ritardata e ridotta alla laringoscopia, all'intubazione, alla stimolazione dolorosa e all'anestesia leggera. Comunque, se gli stimoli sono prolungati, l'aumento di catecolamine circolanti porta ugualmente ad una risposta tachicardica.

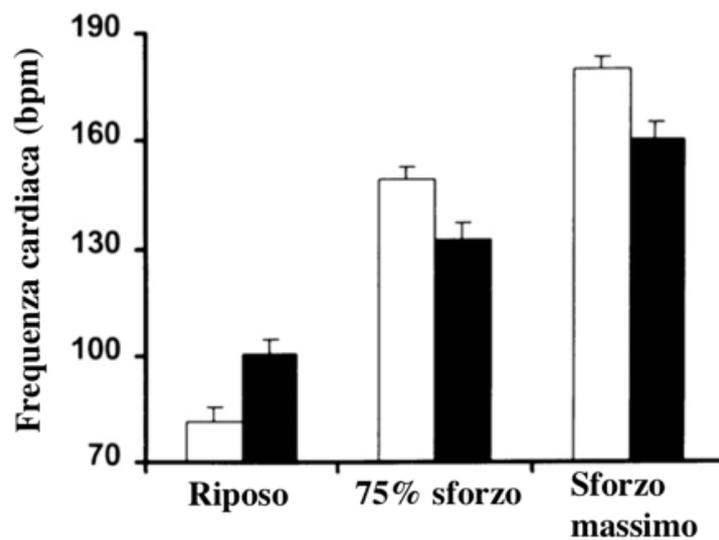


Figura 9.

Cambiamenti della frequenza cardiaca a riposo e durante l'esercizio in soggetti controllo (barra bianca) e riceventi trapianto cardiaco (barra nera). Si noti, nei soggetti trapiantati, la frequenza cardiaca maggiore a riposo e la minore frequenza cardiaca massima, nonostante il pattern di crescita durante l'esercizio sia simile nei 2 gruppi. [Tratto da "vedi 21"]

La risposta del cuore trapiantato allo stress o all'esercizio è inferiore al normale, ma sufficiente per affrontare la maggior parte delle attività.

- La frequenza cardiaca accelera lentamente durante le prime fasi di esercizio, associata ad un immediato aumento delle pressioni di riempimento dovute all'aumento del ritorno venoso e alla ridotta compliance. La riduzione della compliance può derivare dal rigetto, dall'ipertensione arteriosa, dalle ridotte dimensioni del cuore donato o dall'uso di ciclosporina.
- Il contributo atriale al riempimento tele-diastolico è compromesso dalla dissociazione contrattile tra l'atrio del donatore e quello del ricevente (evidente nella tecnica biatriale).
- Il meccanismo di Frank-Starling è inalterato e rappresenta il meccanismo primario per aumentare la gittata cardiaca in risposta all'esercizio o allo stress. L'aumento del pre-carico (ritorno venoso) determina l'aumento del volume sistolico. Perciò è importante mantenere un adeguato riempimento volemico nei pazienti trapiantati.
- Ogni ulteriore aumento di frequenza o gittata durante un esercizio/stress prolungato è determinato dall'aumento di catecolamine circolanti. ^[22]

Conseguenze farmacologiche:

- I farmaci vagolitici (*atropina*) non hanno effetto sul cuore denervato.
- I farmaci che influenzano il post-carico non modificano la frequenza cardiaca (*nitroprussiato, nicardipina, fenilefrina*).
- È assente la bradicardia indotta dagli inibitori dell'acetilcolinesterasi.
- È assente la bradicardia indotta dagli oppioidi.
- I farmaci che stimolano i recettori adrenergici (*adrenalina, noradrenalina, isoproterenolo, dobutamina*) hanno normale efficacia.
- I farmaci che inducono il rilascio di catecolamine dai nervi adrenergici hanno scarsa efficacia (*efedrina*).

Le aritmie cardiache sono comuni e causate dall'assenza di tono vagale, da episodi di rigetto o dall'aumento endogeno di catecolamine.

- Come abbiamo già visto, l'impiego della tecnica bicavale ha ridotto l'insorgenza di aritmie e la necessità di pacemaker permanenti.
- Nella tecnica biatriale, l'impulso sinusale che nasce dalla cuffia atriale nativa non è condotto all'atrio del donatore. All'ECG sono visibili 2 onde P: una prodotta dall'atrio nativo, una dall'atrio donato.
- Il BAV di primo grado è frequente (il periodo refrattario del nodo seno-atriale è aumentato e la conduzione atriale è prolungata). Si verifica nel 10-20% dei pazienti nell'immediato postoperatorio, ma, nella maggior parte dei casi, viene rapidamente risolto con la somministrazione di teofillina.
- Il 20% dei pazienti trapiantati necessita di un pacemaker (temporaneo o definitivo) per la correzione di bradi-ritmie.
- Le aritmie atriali, in particolare il flutter, possono rivelare la presenza di rigetto e sono un'indicazione sufficiente per eseguire una biopsia cardiaca. Le aritmie ventricolari sono rare, eccetto quelle associate a malattia ischemica o rigetto grave.

Conseguenze farmacologiche:

- Antiaritmici di classe IA (*procaïnamide*) sono efficaci nel trattamento della tachicardia sopra-ventricolare e del flutter atriale.
- Antiaritmici di classe IB (*lidocaina*) sono efficaci nel sopprimere automaticità ventricolari.
- Antiaritmici di classe II (*β -bloccanti*) hanno normale attività.
- Antiaritmici di classe III (*amiodarone*) hanno normale attività.
- Antiaritmici di classe IV (*Ca²⁺-antagonisti*) hanno normale attività nel sopprimere il nodo seno-atriale e il nodo atrio-ventricolare, ma dovrebbero essere evitati per il loro effetto inotropo negativo.
- La digossina ha scarsa efficacia nel rallentare la conduzione atrio-ventricolare (mediata dal tono vagale), mentre mantiene il suo effetto inotropo positivo.

- L'adenosina è efficace nell'arrestare la tachicardia sopra-ventricolare, sopprime direttamente il nodo seno-atriale e ritarda la conduzione del fascio di His. ^[23]

Come abbiamo già visto, donatore e ricevente vengono abbinati in rapporto alla taglia corporea. Molti centri analizzano il peso corporeo o il BMI (approvando un range del 20%), ma solitamente non vengono effettuate delle vere stime per calcolare la differenza in base all'habitus corporeo, all'età o alla diversità di massa miocardica associata al sesso. Perciò i pazienti che ricevono cuori "relativamente più piccoli" tendono ad avere una fisiologia restrittiva, mentre quelli che ricevono cuori "relativamente più grandi" tendono ad avere basse pressioni di riempimento. Il cuore trapiantato non riesce ad adattarsi al corpo del ricevente prima di 3 mesi, per cui i riceventi un cuore sotto-dimensionato necessitano di una maggiore frequenza cardiaca e più alte pressioni di riempimento per mantenere una gittata adeguata. L'impatto cronico di questi cambiamenti potrebbe non essere favorevole.

Per quanto riguarda la perfusione del cuore trapiantato, la riserva coronarica è normale in assenza di rigetto, ipertrofia o alterazioni parietali contrattili. L'autoregolazione metabolica del flusso sanguigno coronarico in risposta ai cambiamenti dello stato acido-base (pH) e della pressione parziale di CO₂ rimane intatta.

Tuttavia, un'importante conseguenza della denervazione cardiaca è l'assenza di sintomi dolorosi in concomitanza di alterazioni ischemiche. Il rischio di infarti silenti impone un frequente ricorso alla coronarografia nel follow up.

Così come l'innervazione, anche il drenaggio linfatico del cuore trapiantato è interrotto, ma non vi sono evidenti conseguenze cliniche direttamente attribuibili a questo evento. ^[24]

Gestione del paziente trapiantato

Gran parte del trattamento postoperatorio è simile a quello di altri pazienti sottoposti a procedure chirurgiche cardiache; non sono più considerate obbligatorie misure di isolamento severe.

I pazienti sono svezzati dal ventilatore e dai farmaci inotropi; la mobilizzazione e la terapia fisica vengono iniziate non appena risultano tollerabili.

Il paziente trapiantato deve seguire un rigido calendario di controlli periodici, sia clinici che strumentali, non solo mirati a rilevare l'insorgenza di rigetti, infezioni o altre complicanze, ma anche finalizzati all'aggiustamento della terapia immunosoppressiva.

- ✓ La prima biopsia endomiocardica viene eseguita 14 giorni dopo il trapianto, per poi essere ripetuta ogni settimana nel primo mese. Nel secondo e terzo mese viene eseguita ogni 2 settimane, quindi mensilmente fino al sesto mese ed infine ad 1 anno dal trapianto. Nel paziente con rigetto, trattato con appropriato regime terapeutico, la biopsia endomiocardica va ripetuta dopo 10-14 giorni.
- ✓ Il cateterismo cardiaco destro, effettuato per valutare le RVP, viene eseguito a 1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi.
- ✓ La coronarografia viene di routine eseguita ad 1 anno dal trapianto per confermare l'assenza di alterazioni ischemiche che, come precedente detto, potrebbero risultare silenti nel cuore denervato.
- ✓ Dopo l'anno dal trapianto sono previsti controlli clinici periodici ogni 6 mesi circa e, a meno di particolari necessità, non vengono più eseguite né biopsie miocardiche, né coronarografie.

[Il Centro di Bologna prevede l'esecuzione di cateterismo destro e coronarografia di controllo a 1 anno, 3 anni, 5 anni e 10 anni].

❖ Cateterismo destro.

Il cateterismo destro viene effettuato per controllare le RVP, poiché nel precoce periodo post-trapianto il ventricolo destro può non essere in grado di adattarsi alle nuove resistenze polmonari. L'insufficienza ventricolare destra acuta è una frequente causa di morbilità e mortalità precoce e può essere aggravata da un tempo relativamente lungo di ischemia o da un cuore del donatore sottodimensionato rispetto a quello del ricevente. La terapia prevede la somministrazione endovenosa o inalatoria di prostaciclina e/o ossido nitrico e il ricorso a dispositivi di assistenza ventricolare e/o ECMO (*ossigenazione extracorporea a membrana*).

❖ Biopsia endomiocardica.

La biopsia endomiocardica rappresenta l'esame più attendibile per la diagnosi di rigetto acuto, poiché tra le diverse tecniche non invasive suggerite come alternativa (ECG intramiocardico, troponina sierica, anticorpi anti-miosina, imaging con tecnezio-99), nessuna ha dimostrato avere la stessa affidabilità.

Dopo un'anestesia locale, viene posizionato un introduttore nella vena giugulare interna destra, attraverso cui si inserisce un apposito biotomo che raggiunge il ventricolo destro, sotto controllo ecografico o fluoroscopico. Per ottenere un adeguato numero di campioni sono necessarie da 4 a 6 biopsie. La più importante caratteristica istologica da ricercare è l'infiltrazione linfocitaria e la presenza di necrosi miocitaria.

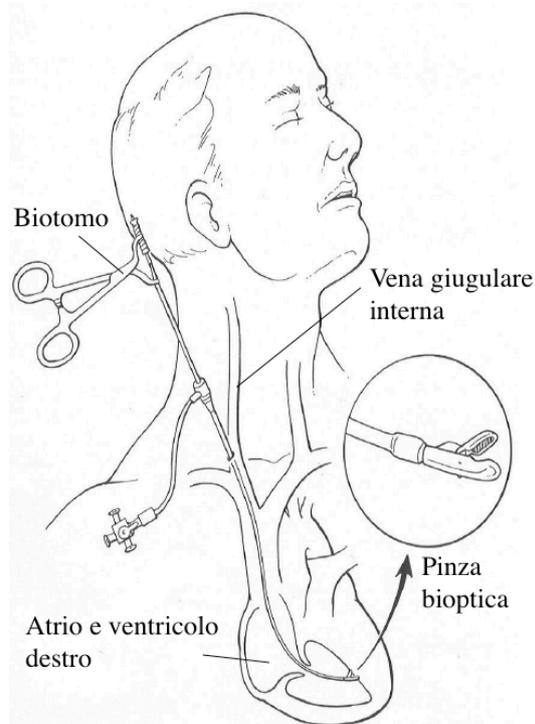


Figura 10.

Rappresentazione dell'esecuzione di una biopsia endomiocardica.

Sulla base dei reperti istopatologici si basa la classificazione del rigetto acuto.

Grado	Reperti istopatologici
0R, assente	Assente
1R, lieve	Infiltrati infiammatori interstiziali e/o perivascolari con unico eventuale focolaio di danno miocitario
2R, moderato	Due o più focolai infiammatori sono associati a danno miocitario
3R, severo	Infiltrati infiammatori diffusi associati a danno miocitario multifocale ± edema ± emorragia ± vasculite

Figura 11.

Schema di gradazione del rigetto cellulare acuto ISHLT-2004. La nuova classificazione prevede 4 gradi di rigetto; la lettera R ("modificato") è stata apposta per non creare confusione con la precedente gradazione ISHLT del 1990 (0, 1A, 1B, 2, 3A, 3B, 4).

[Tratto da Stewart e altri, ISHLT 2005]

Nella maggior parte dei Centri, i gradi 0R e 1R non implicano un'ulteriore terapia immunosoppressiva, di conseguenza è fondamentale la presenza di un patologo dedicato che sappia distinguere i quadri di rigetto a basso grado (0R e 1R) da quelli ad alto grado (2R e 3R). Alcune alterazioni istopatologiche potrebbero essere presenti nella biopsia, ma non essere correlate al rigetto. Per esempio, la necrosi miocitaria può essere dovuta all'ischemia associata alla procedura chirurgica del trapianto o essere secondaria ad agenti infettivi (come CMV). La più frequente anomalia è l'evidenza di infiammazione e deposizione di collagene, che è semplicemente dovuta al prelievo nel precedente sito di biopsia. Le complicanze della procedura non sono frequenti ed includono dolore toracico, aritmie transitorie, pneumotorace e insufficienza valvolare tricuspide. La perforazione delle pareti cardiache rappresenta la complicanza più grave: avviene in 3 casi su 1000 e necessita di pericardiocentesi o intervento chirurgico. ^[3]

Il più importante aspetto della gestione post-operatoria è l'istituzione di un regime immunosoppressivo. A livello pratico è utile suddividere la somministrazione della terapia immunosoppressiva in 4 fasi:

1. Induzione perioperatoria.

Vengono utilizzati steroidi e immunosoppressori ad alte dosi, più una terapia anticorpale (per 1 o 2 settimane).

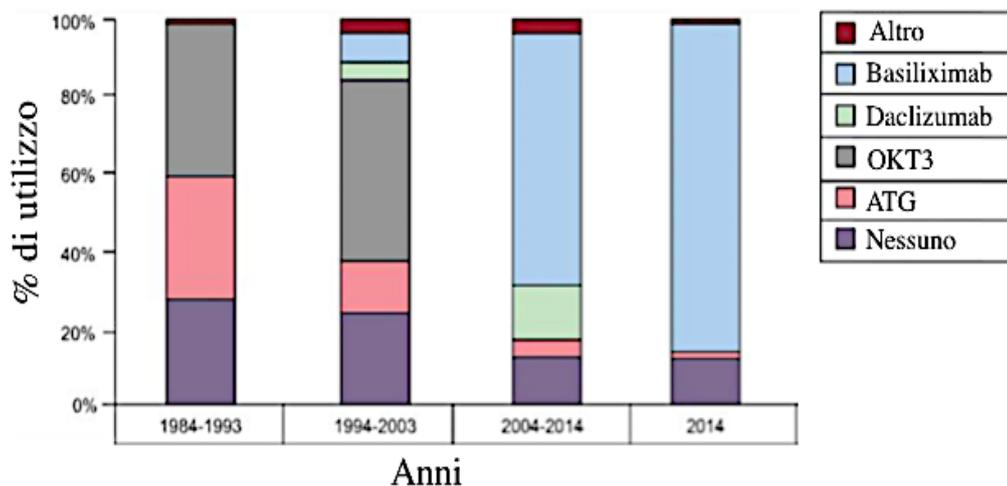


Figura 12. Farmaci usati per la terapia di induzione. Si noti il progressivo aumento negli anni degli inibitori dell'IL-2 che hanno rimpiazzato l'utilizzo di OKT3. [Tratto da Rev Esp Cardiol. 2015;68:1008-21]

2. Terapia di mantenimento.

Tra i numerosi protocolli esistenti, il più diffuso è rappresentato dalla “triplice terapia” che prevede la combinazione di inibitore della calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) + antimetabolita (azatioprina o micofenolato mofetile) + prednisone. Vengono utilizzati ad alte dosi nel periodo post-operatorio precoce, per poi ridurre la posologia a livelli meno tossici nella somministrazione a lungo termine.

3. Terapia degli episodi di rigetto acuto.

In caso di rigetti acuti moderati-severi sono usati in primo luogo gli steroidi ad alte dosi, mentre gli anticorpi monoclonali costituiscono una terapia di salvataggio in caso di mancata risposta ai CCS. Il temporaneo aumento di dosaggio di alcuni farmaci di mantenimento (tacrolimus) rappresenta un'alternativa in caso di rigetti moderati.

4. Terapia del rigetto persistente o ricorrente.

Per pazienti che presentano episodi di rigetto ricorrenti, diversi studi clinici hanno mostrato l'efficacia dell'irradiamento e del metotrexate. In casi selezionati si è rivelata utile la plasmateresi.

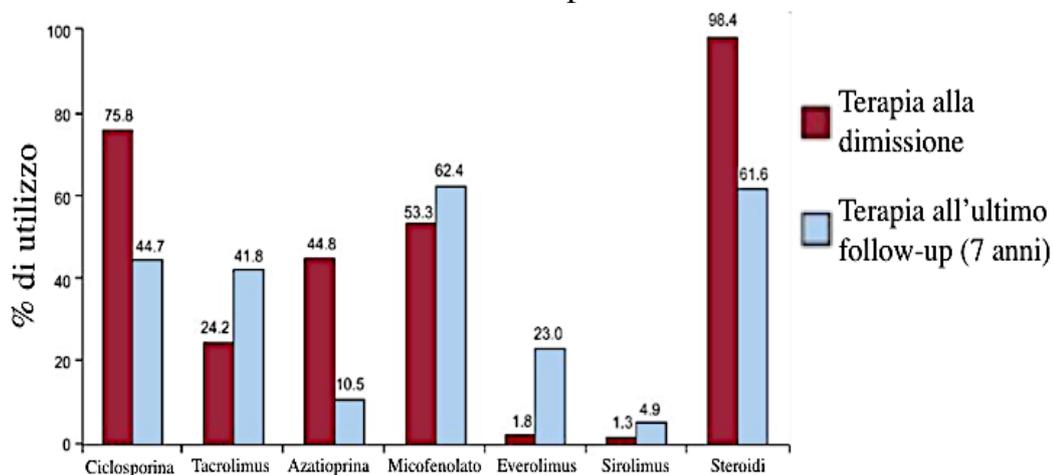


Figura 13.

Terapia di mantenimento alla dimissione e al follow-up di 7 anni. I dati considerano la terapia somministrata nell'arco di tempo 1984 e 2014. Da notare come, verso la fine del follow-up, il tacrolimus sia stato usato quasi quanto la ciclosporina, nonostante l'uso predominante di ciclosporina nei regimi iniziali. L'uso di azatioprina rimane quasi aneddótico, sostituito dal micofenolato, e quasi il 30% dei pazienti era in trattamento con inibitori di mTOR ai follow-up più recenti. [Tratto da *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:1008-21]

❖ Steroidi.

I corticosteroidi (CCS) hanno molti effetti immunosoppressivi, tra cui l'inibizione dell'attivazione del regolatore trascrizionale del fattore nucleare kB (NF-kB), che consente di ridurre la trascrizione di vari geni coinvolti nell'infiammazione e nell'immunità. La maggior parte dei protocolli prevede la somministrazione endovenosa di steroidi ad alte dosi in fase di induzione (*metilprednisolone 500 mg e.v. intraoperatorio + 3 dosi da 125 mg e.v. ogni 12 ore*). In seguito si passa al prednisone orale alla dose di 0,1 mg/kg/die. La sospensione o riduzione dei CCS, a distanza di tempo variabile nei vari protocolli, è di particolare beneficio nei pazienti diabetici e in presenza di grave osteoporosi, mentre nei bambini permette una normale crescita assiale e impedisce lo sviluppo di caratteristiche Cushingoidi.

Il metilprednisolone ad alte dosi per brevi periodi (fino a 1000 mg/die e.v. per 3 giorni consecutivi) rappresenta la principale terapia per i rigetti acuti moderati-severi che si presentano nei primi 3 mesi.

I rigetti che si verificano dopo il primo mese possono essere trattati aumentando la dose orale di prednisone a 100 mg/die per 3 giorni consecutivi, poi gradualmente ridotta nelle 2 settimane successive. A causa dei vari effetti collaterali della terapia steroidea, i pazienti devono essere attentamente controllati per il rischio di infezioni, ritenzione volemica, intolleranza glucidica e cambiamenti d'umore.

❖ Ciclosporina.

La ciclosporina è il farmaco che, a partire dalla fine degli anni Settanta, ha rivoluzionato la storia clinica dei trapianti. È un polipeptide ciclico di origine fungina che interferisce con la produzione dell'interleuchina-2 da parte dei linfociti T-helper, ostacolando l'amplificazione della risposta immune e la proliferazione dei linfociti T citotossici. Legandosi ad una proteina citoplasmatica detta ciclofilina, determina l'inibizione della calcineurina (una fosfatasi che defosforila il fattore di trascrizione nucleare NF-AT che innesca l'espressione genica dell'IL-2). Inoltre inibisce anche l'espressione del recettore per IL-2 su linfociti T-helper e T-citotossici.

Il suo dosaggio deve essere regolato mediante il monitoraggio dei livelli plasmatici. In fase di induzione si somministrano per OS 6-10 mg/kg/die (*0,5-2 mg/kg/die e.v. in caso di creatinina sierica preoperatoria >1,5 mg/dl*), mantenendo la ciclosporinemia a 300-350 ng/ml. In fase di mantenimento si somministrano 3-6 mg/kg/die, mantenendo la ciclosporinemia a 150-200 ng/ml.

Gli effetti collaterali comprendono disfunzione renale (il più frequente, presente nel 40-70% dei pazienti), disfunzione epatica, neurotossicità, ipertensione arteriosa, irsutismo, iperplasia gengivale.

❖ Tacrolimus o FK-506.

Il tacrolimus è un macrolide di origine fungina inibitore della calcineurina. Il meccanismo d'azione è simile quello della ciclosporina, ma ha un'attività immunosoppressiva 100 volte superiore. Studi randomizzati indicano che la profilassi con tacrolimus è paragonabile a quella con ciclosporina, in termini di sopravvivenza e incidenza di rigetto, tuttavia può presentare effetti collaterali più gravi, in particolare nefrotossicità e iperglicemia. Viene somministrato per OS a 0,15-0,30 mg/kg/die (livelli plasmatici tra 5-10 ng/ml) e può essere utilizzato per trattare i rigetti acuti, aumentandone temporaneamente il dosaggio.

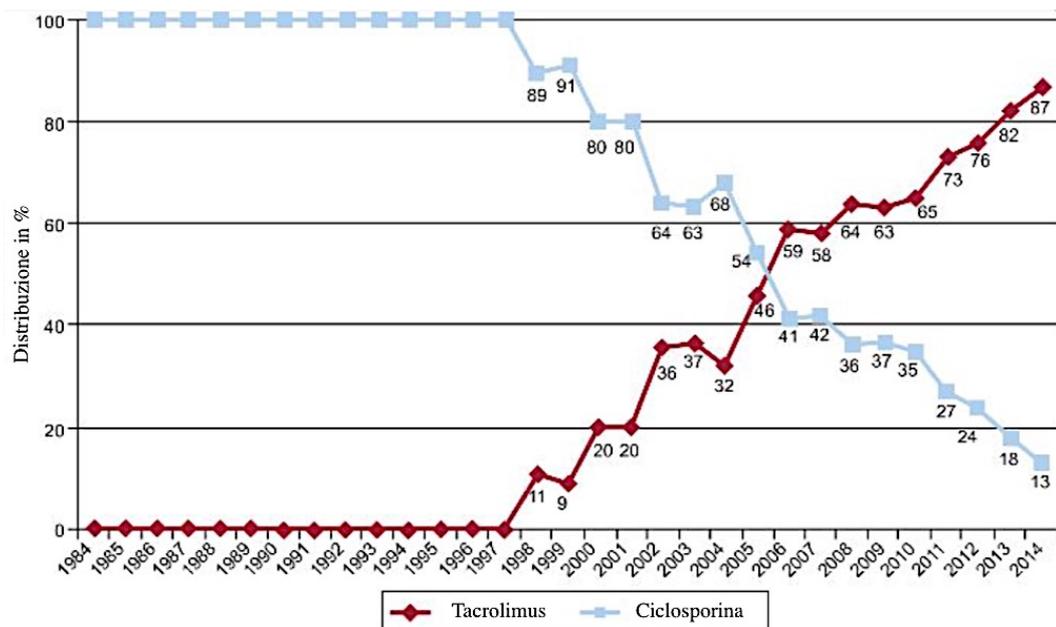


Figura 14.

Cambiamenti annuali nell'uso degli antagonisti della calcineurina. Il tacrolimus ha equivalso l'uso della ciclosporina nel 2005, per poi continuare a diffondersi, fino a rimpiazzare quasi totalmente la ciclosporina. Trend simile ha avuto anche il micofenolato mofetile rispetto alla azatioprina (non mostrato in figura). [Tratto da Rev Esp Cardiol. 2015;68:1008-21]

❖ Azatioprina.

L'azatioprina è uno dei primi agenti utilizzati per l'immunosoppressione. Si tratta di un antimetabolita purinico che inibisce molte vie di biosintesi degli acidi nucleici, prevenendo la proliferazione di cellule coinvolte nella determinazione e amplificazione della risposta immune.

Viene somministrata per OS a dosaggi di 2 mg/kg/die in fase di induzione, e 1-2 mg/kg/die in fase di mantenimento.

Il monitoraggio si basa sulla conta dei leucociti, e la somministrazione deve essere sospesa in caso di grave leucopenia (globuli bianchi $<4.000/mm^3$).

Tra gli effetti collaterali sono importanti l'epatotossicità e la mielosoppressione (da notare la pericolosa interazione con l'allopurinolo, necessario per combattere le frequenti iperuricemie dei trapiantati, col rischio di sviluppare severe aplasie midollari).

❖ Micofenolato mofetile.

Il micofenolato mofetile (MMF) è un estere dell'acido micofenolico che inibisce la proliferazione delle cellule B e T, interferendo sulla via di sintesi delle purine (inibisce la guanilato sintetasi e la inosina monofosfato deidrogenasi). Inoltre inibisce la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B e l'adesione dei linfociti all'endotelio vascolare. Si somministra per OS alla dose di 30 mg/kg/die.

Si è diffuso come sostituto dell'azatioprina. Studi di confronto hanno dimostrato che il MMF riduce la mortalità a 1 anno e l'incidenza di rigetto, tuttavia si associa ad un aumento di incidenza di infezioni opportunistiche rispetto l'azatioprina. A suo vantaggio, il MMF ha ridotta nefrotossicità, epatotossicità e mielotossicità, ma è gravato da fastidiosi effetti collaterali gastro-enterici (nausea, diarrea, crampi addominali) spesso tali da obbligarne la sospensione.

❖ Anticorpi.

Gli anticorpi più diffusi sono i sieri anti-timociti ricavati dal cavallo o dal coniglio (ATG “anti-thymocyte globulin”) e gli anticorpi monoclonali murini attivi contro l’antigene CD3 (OKT3).

Possono essere usati sia come profilassi nei primi 7-14 giorni dopo il trapianto (ATG *e.v.* 1,5 mg/kg/die; OKT3 *e.v.* 5 mg/die), sia come terapia dei rigetti acuti (in caso di insuccesso dei CCS). L’induzione con OKT3 può essere vantaggiosa soprattutto nel caso di pazienti critici con disfunzione renale, consentendo di ritardare l’inizio della terapia con ciclosporina. OKT3 provoca la lisi cellulare dei linfociti T che può causare gravi effetti sistemici dovuti al rilascio di molteplici citochine. La sindrome da rilascio di citochine si presenta con febbre, dispnea, dolore toracico, cefalea, vomito, diarrea, in casi gravi edema polmonare ed encefalopatia. La premedicazione con acetaminofene, difenidramina e idrocortisone può limitare questi effetti. Tra gli effetti collaterali degli ATG ricordiamo l’orticaria, la febbre e il rash cutaneo. Può essere possibile anche la sindrome da rilascio di citochine, ma è meno comune rispetto a quella associata a OKT3.

❖ Antagonisti IL-2R.

Daclizumab e Basiliximab sono anticorpi monoclonali che antagonizzano il recettore per l’IL-2. Hanno mostrato efficacia nel trattamento del rigetto acuto nei riceventi trapianto di rene e, solo recentemente, è stato approvato il loro utilizzo nel trapianto di cuore.

❖ Inibitori mTOR.

Sirolimus e everolimus sono antibiotici macrolidi che bloccano mTOR, una chinasi che regola la proliferazione e sopravvivenza delle cellule. Rispetto agli inibitori della calcineurina non sono tossici per i reni e possono essere usati in alternativa o in associazione ad essi. Gli effetti avversi sono dose-dipendenti e sono rappresentati da trombocitopenia, neutropenia, infezioni e nausea. Uno dei possibili effetti collaterali è la difficoltà a cicatrizzarsi delle ferite, per cui si preferisce non utilizzarli nell’immediato postoperatorio. ^[25]

Outcomes

Sebbene il trapianto di cuore rappresenti una misura salva-vita, la storia clinica del paziente sottoposto a tale operazione è gravata da numerose complicanze. Alcune di queste possono insorgere immediatamente dopo la procedura chirurgica, mentre altre possono svilupparsi nell'arco dei mesi e degli anni seguenti. Sebbene talune complicanze siano quasi inevitabili, è fondamentale un attento monitoraggio e trattamento per cercare di prevenirle e gestirle nel modo più efficace. Le principali complicanze associate al trapianto cardiaco sono descritte di seguito.

→ Infezioni.

Le complicanze infettive, soprattutto legate ad agenti opportunisti, sono responsabili del 12% dei decessi nei primi 30 giorni e fino al 30% tra 1 mese e 1 anno. Durante il primo mese predominano le infezioni ospedaliere, frequentemente polmonari e di origine batterica, ma sono presenti anche infezioni opportunistiche, candidiasi mucocutanea e riattivazione di Herpes simplex. Le più comuni infezioni nosocomiali sono supportate da Legionella, Stafilococco epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Klebsiella e Escherichia coli. L'infezione del sito chirurgico è infrequente (<5%), ma ha un'alta mortalità. Nel secondo mese prevalgono le infezioni opportunistiche, soprattutto CMV, toxoplasmosi, aspergillosi, polmonite da Pneumocystis jirovecii. Con il consolidamento della terapia immunosoppressiva, dal sesto mese diventano più frequenti le infezioni extra-ospedaliere, simili a quelle dei pazienti immunocompetenti, ma con la tendenza a sviluppare casi più severi. Ovviamente, nel preoperatorio, è raccomandata l'esecuzione dei vaccini anti-pneumococco e anti-HBV e il richiamo del vaccino tetanico, mentre nel postoperatorio vanno evitati vaccini preparati con virus attenuati.

→ Graft failure primario (“*disfunzione precoce del trapianto*”).

Il graft failure ha un'incidenza tra il 2 e il 30% e rappresenta la prima causa di mortalità precoce dopo trapianto cardiaco (36% dei decessi nei primi 30 giorni). L'ISHLT definisce il graft failure primario come una severa disfunzione del ventricolo destro o sinistro, con alterazioni ecocardiografiche ed emodinamiche, che necessita di supporto inotropo/vasopressorio e, solitamente, di assistenza circolatoria meccanica. La principale manifestazione clinica è l'instabilità emodinamica che si presenta con shock cardiogeno. La fisiopatologia è legata al contributo di più fattori come lesioni ischemiche da riperfusione, alterazioni metaboliche subentranti dopo la morte cerebrale nel donatore e cura dell'organo prima del trapianto. Il trattamento si basa sull'uso di farmaci inotropi e vasoattivi e, nei casi più severi, sui device di assistenza circolatoria meccanica.

→ Insufficienza ventricolare destra (IVD).

La disfunzione del ventricolo destro secondaria all'ipertensione polmonare è responsabile del 50% delle complicanze e del 20% dei decessi nel primo periodo postoperatorio. Come analizzato già in precedenza, i riceventi con RVP >4 UW, PAP_s >60 mmHg o GTP >15 mmHg, presentano un alto rischio di IVD, condizione aggravata dallo sviluppo di ipossiemia e acidosi. Nel periodo intraoperatorio è fondamentale escludere cause meccaniche, come torsioni dell'anastomosi arteriosa polmonare, e fare attenzione allo svezamento dalla circolazione extracorporea, visto la possibilità embolismi gassosi o reazioni alla protamina (con vasocostrizione polmonare). Il trattamento prevede l'ottimizzazione del precarico e la somministrazione di vasodilatatori polmonari (nitroprussiato, NO, prostaciclina, sildenafil) e di agenti inotropi (dobutamina, milrinone, isoprotenerolo). In caso di inefficacia è razionale ricorrere all'assistenza circolatoria meccanica.

→ Rigetto.

Grazie ai progressi della terapia immunosoppressiva, attualmente il rigetto ha un'incidenza del 25% ed è responsabile di < 10% delle morti post-trapianto. Abbiamo già visto come gli attuali protocolli prevedano l'esecuzione della biopsia endomiocardica a frequenza variabile per la diagnosi precoce di rigetto, poiché i segni e i sintomi clinici sono vari e aspecifici. Quando presenti, essi includono febbre, malessere, mialgia, tachicardia, aritmie e versamento pericardico. Nei casi più evidenti si può presentare una condizione clinica suggestiva di scompenso cardiaco (dispnea parossistica notturna, astenia, sincope, ortopnea, distensione giugulare, ipotensione, congestione sistemica o polmonare). Sono possibili 3 tipi di rigetto:

- I. Rigetto iperacuto: rigetto di tipo umorale molto severo e associato alla presenza di anticorpi circolanti preformati diretti contro l'endotelio o il sistema ABO e HLA del donatore. La valutazione della compatibilità ABO e l'esecuzione del PRA ha reso questa complicanza infrequente.
- II. Rigetto cellulare: il rigetto cellulare acuto è il tipo di rigetto più frequente. È caratterizzato dalla presenza di infiltrato infiammatorio nel miocardio, classificato in 4 gradi, di cui solo i gradi 2R e 3R richiedono un trattamento immunosoppressivo aggiuntivo (vedi paragrafo precedente).
- III. Rigetto umorale: il rigetto umorale (o mediato da anticorpi) tende ad insorgere in individui allosensibilizzati (esposti a trasfusioni, gravidanze, trapianti, assistenza circolatoria). È contraddistinto dalla presenza di anticorpi, soprattutto anti-HLA, diretti contro l'endotelio vascolare del trapianto. Ha un'incidenza approssimativa del 10-15% nel primo anno. La recente classificazione divide questo tipo di rigetto in 4 gradi (pAMR 0-1-2-3, "*pathologic Antibody Mediated Rejection*"). In presenza di instabilità emodinamica e disfunzione ventricolare il trattamento deve essere aggressivo con steroidi, anticorpi anti-linfociti, immunoglobuline, plasmaferesi. ^[26]

→ Neoplasie.

Le neoplasie, insieme alla CAV, sono la principale causa di mortalità tardiva dopo trapianto, con un'incidenza aumentata di 2-4 volte rispetto alla popolazione generale. Tra le neoplasie più frequenti ci sono i tumori associati alle infezioni virali, come il linfoma Hodgkin e non-Hodgkin (correlati al virus di Epstein-Barr), il sarcoma di Kaposi (correlato all'Herpes virus 8), i tumori anogenitali (correlati al papilloma virus) e i tumori epatici (correlati a HBV e HCV). Le neoplasie più rilevanti sono i tumori linfoproliferativi che insorgono presto nel post-trapianto e soprattutto nei riceventi più giovani. La proliferazione incontrollata delle cellule B è favorita dalla soppressione o deplezione dei linfociti T (l'uso di OKT3 sembra essere un fattore di rischio). Tipicamente insorgono in siti extranodali come polmoni, intestino o sistema nervoso centrale. Il trattamento prevede la riduzione dell'immunosoppressione, l'aggiunta di terapia antivirale (acyclovir o ganciclovir) e l'irradiazione o la chirurgia per casi monofocali. In casi refrattari o recidivi è indicata una terapia con INF- α e anticorpi monoclonali. Gli inibitori di mTOR che presentano azione antitumorale (inibiscono l'angiogenesi, bloccano la crescita e ritardano la progressione del ciclo cellulare) rappresentano una valida opzione di immunosoppressione per pazienti affetti da neoplasia.

→ Vasculopatia coronarica del trapianto (CAV).

La CAV è tra le prime cause di morte dopo il primo anno, nonché un importante fattore limitante la sopravvivenza a lungo-termine, con un'incidenza dell'8% nel primo anno, 30% in 5 anni, 50% in 10 anni. La patogenesi è multifattoriale, associata a diversi fattori di rischio (età del donatore, presenza di anticorpi anti-HLA, infezione CMV, dislipidemia, ipertensione sistemica, diabete mellito, obesità, fumo). La perdita di funzionalità e integrità dell'endotelio, combinata al cronico attacco immunologico, potrebbe essere la causa scatenante la migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce. Questa malattia di natura aterosclerotica è caratterizzata da una persistente

infiammazione perivasale e iperplasia intimale. A differenza della coronaropatia classica si estende diffusamente sia all'albero arterioso che venoso. Ricordando che l'angina pectoris è spesso silente nel cuore denervato, la diagnosi precoce della CAV è difficile e le complicanze della coronaropatia (aritmie, infarto, scompenso cardiaco e morte improvvisa) ne costituiscono le manifestazioni cliniche principali. La coronarografia può sottostimare la severità e l'estensione della malattia ed è stata sostituita dalla IVUS (ecografia intravascolare coronarica) come gold standard nella diagnosi di CAV, identificando l'incremento di spessore intimale come rilevante endpoint utile per la stima della prognosi. Tra i metodi non invasivi, l'ecocardiografia sotto stress con dobutamina ha mostrato avere alto valore predittivo negativo. Il trattamento è limitato e la prevenzione resta l'arma più efficace; dovrebbe prevedere rigorosi controlli dei fattori di rischio cardiovascolari, prevenzione dell'infezione da CMV e ottimizzazione della terapia immunosoppressiva (inibitori di mTOR hanno effetto antiproliferativo che sembra ridurre la progressione dell'iperplasia miointimale). Anche statine e diltiazem sono stati utilizzati per ridurre l'incidenza e la progressione della CAV. La rivascolarizzazione è limitata dal pattern diffuso della malattia e il trapianto rappresenta l'unica opzione terapeutica definitiva. ^[27]

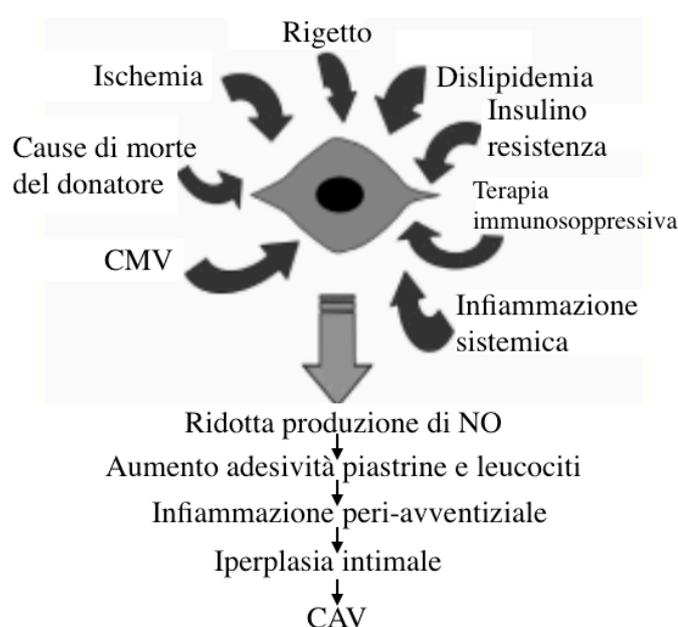


Figura 15.
Fattori immunologici, infettivi, iatrogeni e metabolici interagiscono nell'alterare l'omeostasi endoteliale, favorendo l'attivazione di processi infiammatori locali che stimolano la proliferazione muscolare liscia e lo sviluppo delle lesioni tipiche della CAV. [Tratto da "vedi 27"]

→ Diabete mellito.

Il 20% dei pazienti sviluppa diabete evidente entro il primo anno, ma a 5 anni solo il 15% viene classificato come diabete mellito, un risultato che dipende dall'uso di dosaggi decrescenti di corticosteroidi. Non esistono evidenze che i riceventi trapianto cardiaco debbano essere gestiti in modo diverso in termini di livelli target di glicemia o di emoglobina glicata.

→ Ipertensione.

L'ipertensione dopo trapianto si verifica nel 70%-90% dei pazienti trattati con ciclosporina, e nel 30%-50% dei pazienti trattati con tacrolimus. Corticosteroidi e riflessi cardio-renali anomali, secondari alla denervazione cardiaca, possono contribuire alla patogenesi dell'ipertensione "sale-sensibile" e alla ritenzione di liquidi. Terapia con ACE-I o calcio-antagonisti è efficace nel 50% dei pazienti (attenzione all'iperakaliemia indotta dall'effetto combinato di ciclosporina e ACE-I, e al ridotto metabolismo della ciclosporina indotto da verapamil e diltiazem). Nei casi refrattari si possono aggiungere diuretici, clonidina o doxazosina. L'uso di β -bloccanti va invece evitato per la tendenza a ridurre la performance all'esercizio.

→ Disfunzione renale.

La nefrotossicità da ciclosporina (così come quella da tacrolimus) è caratterizzata da una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, arteriolopatia afferente e fibrosi tubulo-interstiziale. Il rischio di insufficienza renale terminale è del 5% a 5 anni dal trapianto. Un attento monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e ciclosporina è fondamentale per limitare il progressivo declino della funzione renale, perché non vi sono terapie per prevenire o invertire la nefrotossicità. Al momento del trapianto, per pazienti ad alto rischio di nefrotossicità, l'avvio della terapia con tacrolimus o ciclosporina può essere ritardato tramite l'uso di una terapia d'induzione con OKT3 o anticorpi antitimociti.

→ Osteoporosi.

Durante il primo anno nel 35% dei pazienti l'uso di glucocorticoidi e inibitori della calcineurina si associa ad una rapida perdita ossea (in soli 2 mesi viene perso il 3% dell'intera massa minerale ossea), soprattutto a livello della colonna vertebrale e dell'anca. Il trattamento è diretto nel prevenire la perdita ossea, tramite somministrazione profilattica di carbonato di calcio e vitamina D.

→ Iperlipidemia.

L'iperlipidemia si verifica nel 60%-80% dei pazienti. Ha origine multifattoriale e può essere correlata a preesistenti anomalie lipidiche e a terapia con ciclosporina e corticosteroidi. L'iperlipidemia rappresenta soprattutto un importante fattore di rischio per lo sviluppo di CAV. Una terapia ipolipemizzante con fibrati e, in caso di ipercolesterolemia moderata-grave, con statine, ha dimostrato un significativo aumento di sopravvivenza a breve e lungo termine (tuttavia occorre prestare attenzione all'uso combinato di statina e ciclosporina che aumenta il rischio di rhabdomiolisi).

→ Gotta.

L'artrite gottosa è la più comune complicanza reumatologica nei pazienti trattati con ciclosporina (incidenza 8%-17%). Solitamente è di natura poliarticolare e presenta un decorso clinico accelerato. La colchicina è un'efficace terapia profilattica e di trattamento degli episodi acuti di gotta, tuttavia, l'uso combinato con la ciclosporina aumenta il rischio di sviluppare tossicità neuromuscolare. Un'interazione pericolosa è anche quella tra allopurinolo (utilizzato per ridurre l'iperuricemia) e azatioprina, che aumenta il rischio di pancitopenia. Il micofenolato mofetile (che non coinvolge il pathway della xantina ossidasi) può rimpiazzare l'azatioprina ed essere utilizzato in combinazione con l'allopurinolo. In linea generale i FANS non vengono utilizzati poiché potrebbero precipitare la tossicità renale associata alla ciclosporina. Nei pazienti con disfunzione renale i corticosteroidi sono un sicuro ed efficace approccio per gestire la gotta. ¹⁹¹

Dal primo trapianto del 1967 ai giorni d'oggi, sono stati fatti grandi progressi nella selezione di donatori e riceventi, nella gestione perioperatoria e nella terapia immunosoppressiva, che hanno consentito di raggiungere incoraggianti risultati. Tuttavia negli ultimi anni, la contrazione della numerosità dei trapianti e l'allungamento delle liste di attesa, associati ad un aumento dell'età e delle comorbidità di donatori e riceventi, ha visto un peggioramento dei risultati in termini di sopravvivenza complessiva, prevalentemente dovuto ad un aumento della mortalità precoce.

Secondo i dati dell'ISHLT, attualmente la sopravvivenza post-trapianto è dell'82% ad 1 anno, del 70% a 5 anni, >50% a 10 anni e >20% a 20 anni, con sopravvivenza media di 11 anni.

I risultati del Centro di Bologna mostrano una sopravvivenza tendenzialmente superiore alla media nazionale e mondiale, ad 1 anno risulta del 90%, a 5 anni dell'81%, a 10 anni del 66% (dati del Centro riferimento trapianti dell'Emilia-Romagna).

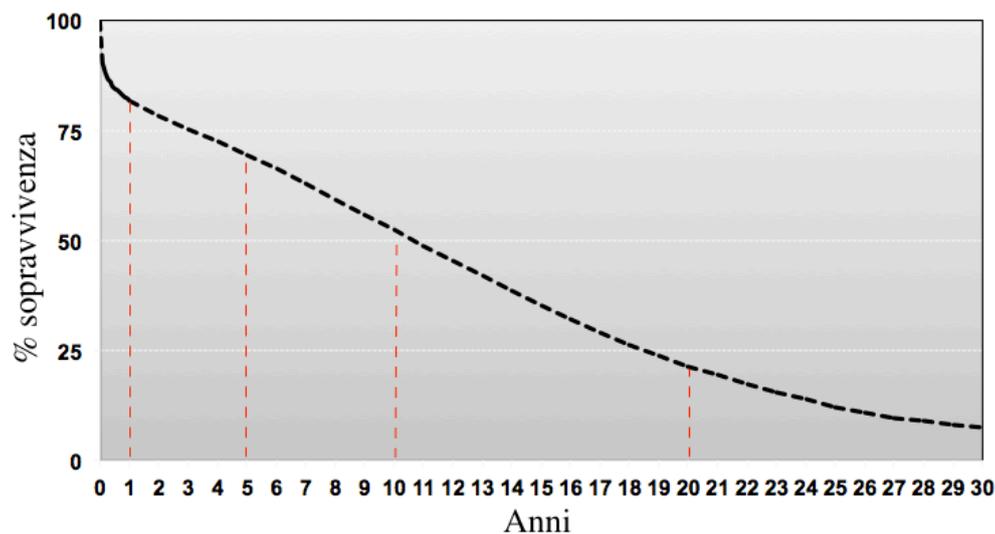


Figura 16.

Curva di sopravvivenza per trapianto cardiaco, calcolata con metodo Kaplan-Meier, incorporando informazioni di tutti i trapianti nel mondo eseguiti tra il 1982 e il 2013, con in rilievo gli anni 1, 5, 10 e 20. [Tratto dall'ISHLT]

La mortalità peri-operatoria (qualsiasi causa di morte < 30 giorni) è <5%.
 La mortalità intra-ospedaliera (qualsiasi causa di morte prima della dimissione, inclusa la mortalità peri-operatoria) è <10%.
 La mortalità tardiva (qualsiasi causa di morte dopo 30 giorni dall'operazione) è <30%.

Dopo il primo anno, in cui restano alti i rischi associati ad infezioni e rigetti, le neoplasie rappresentano la causa principale di morte (35%), seguite dalla CAV (25%) e dalle infezioni (10%).^[28]

La qualità di vita dopo trapianto è generalmente eccellente e i pazienti frequentemente tornano a lavorare.

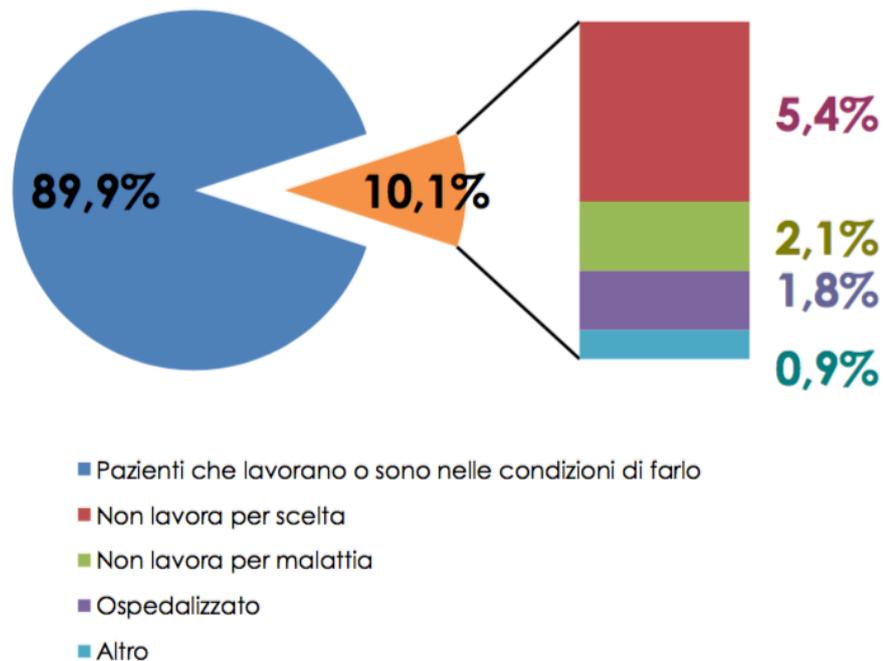


Figura 17.
 Grafico che rappresenta in percentuale la qualità di vita dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. [Dati tratti dal CNT "Centro nazionale trapianti"]

Alternative al trapianto

Nonostante i continui sforzi che compie la comunità scientifica per cercare di restringere quanto più possibile i criteri di esclusione dei donatori, la scarsità di organi disponibili per il trapianto di cuore resta un problema considerevole. Nel corso degli anni varie alternative al trapianto sono state studiate ed applicate sui pazienti con malattia cardiaca in stadio terminale. Di seguito sono riportate le principali alternative, sia già validate, sia in corso di sperimentazione.

➤ Cardiomioplastica.

Mantenendo la sua inserzione, il muscolo gran dorsale è mobilizzato per essere avvolto attorno ai ventricoli e stimolato ritmicamente da uno speciale pacemaker. Nell'arco di 2 mesi la contrazione diventa spontanea grazie alla trasformazione delle fibre muscolari da tipo II a tipo I. Questa tecnica non si è mai affermata a causa di numerosi ostacoli tra cui la rapida degenerazione del muscolo dorsale. Sistemi simili, attuati per rinforzare il miocardio, sono stati testati anche utilizzando il diaframma e i muscoli intercostali, nonché avvolgendo i ventricoli dilatati con un supporto protesico contenitivo ("Acorn").

➤ Trapianto cellulare.

Il trapianto sperimentale di cardiomiociti neonatali ha dimostrato che le cellule trapiantate si integrano con quelle native e aumentano la performance miocardica. Restano tuttavia le limitazioni riguardo la scarsità di donatori e l'insorgenza di rigetto cronico. Rispetto a questa procedura l'auto-trapianto di miociti scheletrici ha invece mostrato una sopravvivenza simile, ma minore integrazione funzionale. Infine, incoraggianti risultati a livello sperimentale emergono con l'autotrapianto di cellule staminali prelevate dal midollo osseo.

➤ Xenotrapianto.

Sono presenti da diversi anni molti studi di ingegneria genetica per rendere il cuore animale (soprattutto porcino) compatibile con l'uomo. Oltre il principale ostacolo rappresentato dal rigetto (prima di tutto iperacuto), molti dubbi persistono riguardo il rischio di

zoonosi.

➤ Trapianto eterotopico di cuore.

Il trapianto eterotopico è considerato un'alternativa al trapianto ortotopico nel caso di pazienti in classe NYHA IV che presentano RVP elevate (indicazione più frequente) o per quei pazienti in cui il cuore del donatore potrebbe, da solo, risultare insufficiente nel fornire un supporto circolatorio adeguato (ad esempio cuori sottodimensionati o prelevati da donatori marginali). In queste situazioni, il cuore del donatore viene connesso in parallelo al cuore nativo, così da ottenere una sinergia funzionale contrattile. Tuttavia, valutando i recenti progressi della tecnologia L-VAD (la sopravvivenza dei pazienti con VAD è notevolmente maggiore di quella dei pazienti sottoposti a trapianto eterotopico), il trapianto eterotopico è attualmente considerato un'alternativa superata. L'unica sua indicazione potrebbe risultare in riceventi significativamente sovrappeso che non abbiano altre opzioni o in pazienti anziani considerati incapaci di far fronte ad un VAD. ^[29]

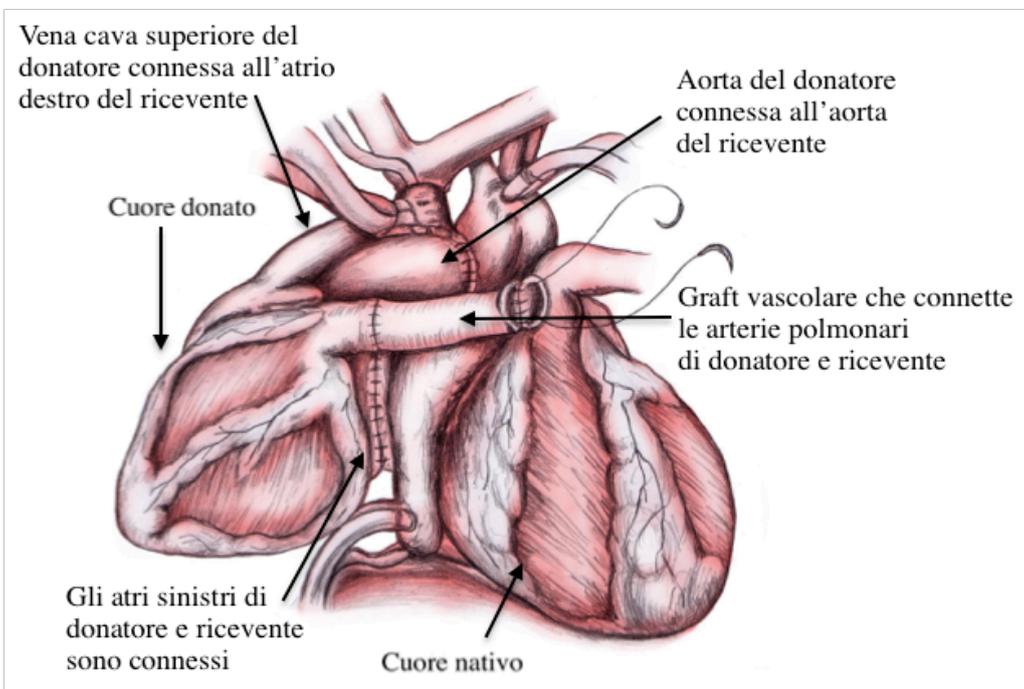


Figura 18.

Rappresentazione di un trapianto eterotopico di cuore.

[Tratto da Botta D., *Heart Transplantation Technique*, Medscape, 2016]

Il settore dei sistemi artificiali in grado di sostituire temporaneamente le funzioni del cuore irrimediabilmente danneggiato ha assistito ad un'importante crescita negli ultimi 20 anni. Sono stati sperimentati diversi tipi di "cuore artificiale" da utilizzare sia come sistema-ponte in attesa di trapianto cardiaco, sia come impianti permanenti in grado di rimpiazzare a lungo termine la funzione cardiaca per quei pazienti che non sono candidabili al trapianto. Rispetto ai cuori artificiali totali sono attualmente preferite le assistenze ventricolari sinistre. I modelli recenti hanno un rilevante successo clinico, nonostante persistano gravi effetti collaterali, tra cui infezioni e tromboembolie.

- Cuore artificiale totale (TAH).

Il primo cuore artificiale totale fu impiantato da Cooley nel 1969, ma la svolta decisiva in questo campo si ebbe nel 1982, con l'introduzione del Jarvik-7, su cui sono concettualmente basati i dispositivi moderni. Si tratta di 2 ventricoli meccanici a superficie liscia non trombogena provvisti di valvole, di cuffie per l'ancoraggio atriale e di graft arteriosi per le anastomosi vascolari con l'aorta e l'arteria polmonare. I ventricoli sono collegati con un'apparecchiatura pneumatica esterna mediante connessioni transcutanee, e tramite un sistema di controllo, la portata cardiaca viene regolata in funzione delle esigenze fisiologiche.

Negli anni le principali innovazioni sono state mirate nel ridurre le dimensioni sia del cuore artificiale, sia dell'apparecchiatura esterna.

Attualmente il cuore artificiale totale viene impiantato come supporto temporaneo in pazienti con severa insufficienza biventricolare che, in attesa della disponibilità di un trapianto, non sono più in grado di mantenere un compenso emodinamico minimo.

Le statistiche dei vari Centri, mostrano che il 65-80% dei pazienti impiantati riesce ad arrivare al trapianto. Le principali complicanze associate al cuore artificiale sono le emorragie (connesse alla terapia anticoagulante), le infezioni, l'emolisi e i tromboembolismi (dovuti al contatto del sangue con le superfici artificiali).

- Sistema di assistenza ventricolare sinistra (L-VAD).

A differenza del TAH, gli L-VAD rimpiazzano solo la funzione del ventricolo sinistro, hanno un ingombro molto minore e vengono “agganciati” al cuore nativo malato, lasciato in situ.

Per l’impianto di un L-VAD sono necessarie 2 anastomosi (una all’apice del ventricolo sinistro e l’altra sull’aorta ascendente) grazie a cui il sangue arterioso del ventricolo sinistro viene pompato nell’arco aortico. Esistono vari modelli, alcuni con pompa extracorporea, altri con pompa intracorporea addominale (collocata in una tasca della fascia peritoneale), altri ancora con pompa intrapericardica (i più recenti, ex. Jarvik 2000). Il cavo di connessione tunnellizzato esce solitamente dai quadranti addominali superiori e connette la pompa alla batteria esterna.

La recente introduzione di L-VAD a flusso continuo ha portato a miglioramenti talmente evidenti da considerare superati i dispositivi a flusso pulsato. Coi sistemi a flusso continuo la sopravvivenza ad 1 anno è aumentata da 55% a 68%, quella a 2 anni da 24% a 58% e >75% dei pazienti arriva al trapianto. Inoltre gli L-VAD continui sono associati a ridotti eventi avversi, un’affidabilità meccanica maggiore e superiori benefici sull’emodinamica polmonare (l’applicazione di L-VAD riduce le RVP).^[30]

- Sistemi artificiali permanenti.

Sono stati sviluppati sia cuori artificiali totali completamente impiantabili al posto del cuore nativo, sia sistemi di assistenza ventricolare definitivi che supportano, ma non sostituiscono, il cuore nativo. L’energia necessaria alla pompa di questi dispositivi viene fornita da una batteria interna ricaricata continuamente dall’esterno tramite una cintura di batterie che trasmettono energia ad una serpentina interna, senza ricorrere a fili.

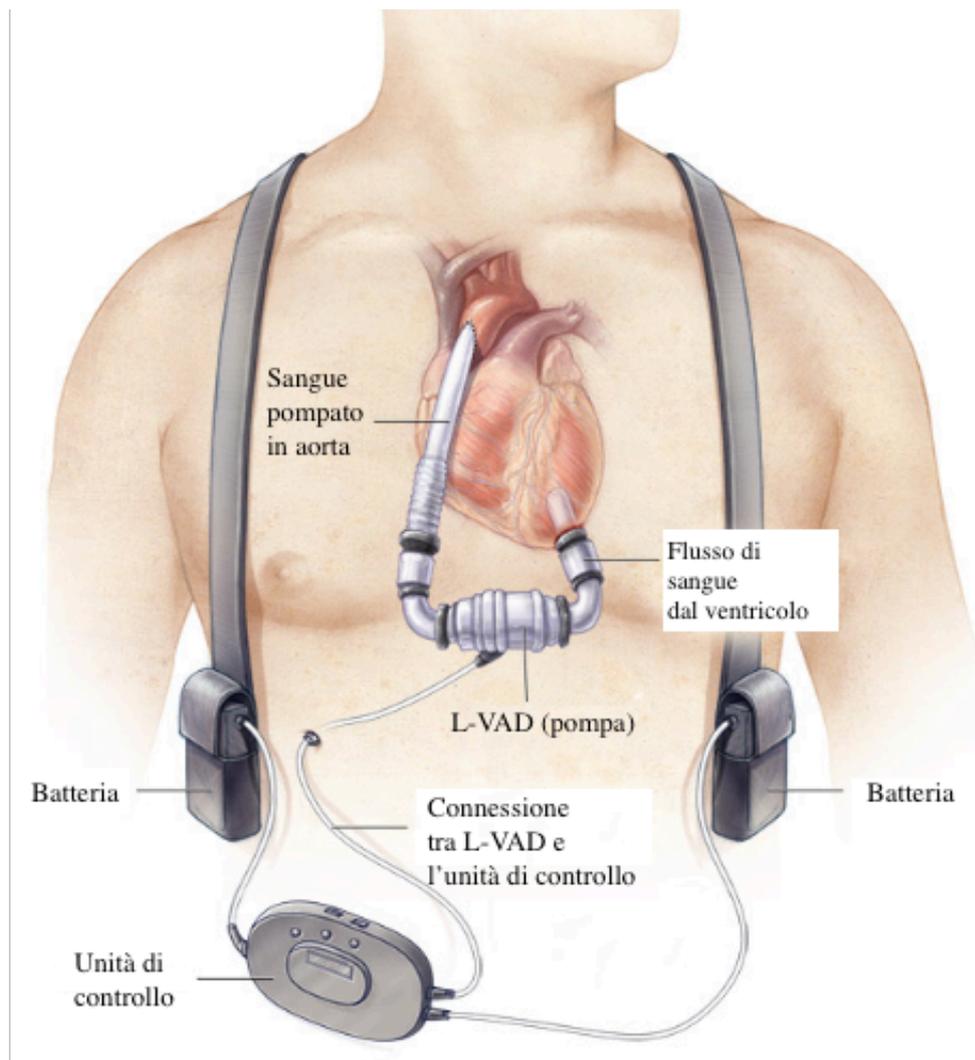


Figura 19.

Rappresentazione di un L-VAD a flusso continuo. [Tratto da Mayo Foundation for medical education and research]

MELD SCORE

Definizione

MELD è l'acronimo in lingua inglese di "Model for End-Stage Liver Disease", un sistema di punteggio utilizzato per valutare la gravità delle epatopatie croniche e definire prognosi e gravità dei candidati a ricevere un trapianto di fegato. Il MELD score incorpora 3 variabili di laboratorio: creatinina sierica, bilirubina totale e INR ("International Normalized Ratio" o tempo di protrombina normalizzato). I valori di creatinina e bilirubina sono espressi in mg/dl, mentre l'INR ha un valore assoluto. La formula matematica per il calcolo del MELD-score è riportata di seguito:

$$\text{❖ MELD} = 9,57 \times \log_e(\text{creatinina}) + 3,78 \times \log_e(\text{bilirubina totale}) + 11,2 \times \log_e(\text{INR}) + 6,43.$$

La UNOS (*United Network for Organ Sharing*) ha apportato le seguenti modifiche al punteggio:

- Tutti i valori inferiori ad 1 vengono arbitrariamente portati ad 1 per evitare risultati negativi (il minimo MELD possibile sarà 6,43).
- Il valore massimo della creatinina sierica è 4 mg/dl (i valori di creatinina sierica >4 mg/dl sono arbitrariamente portati a 4 mg/dl).
- Se il paziente è stato sottoposto a dialisi ≥ 2 volte durante l'ultima settimana, il valore della creatinina sierica deve essere di 4 mg/dl.

Componenti del MELD score.

- La bilirubina sierica è un valido marker della funzionalità di sintesi epatica, sebbene, in senso stretto, rappresenti la funzione escretoria. Ha essenzialmente una relazione lineare con la mortalità a 90 giorni dei pazienti in lista di attesa per trapianto epatico. Nel MELD score si utilizza la concentrazione di bilirubina sierica totale, anche se teoricamente la bilirubina diretta rappresenta un miglior marker fisiologico della funzionalità epatica, poiché la frazione indiretta della bilirubina è suscettibile ad altri processi nell'organismo (come emolisi e variabilità genetiche del metabolismo).

- In pazienti con malattia epatica severa è comune osservare un certo grado di variabilità della funzione renale, la cui riduzione è un importante predittore di sopravvivenza, perciò l'incorporazione della creatinina sierica nel MELD score rappresenta un notevole vantaggio prognostico. Il rapporto tra creatinina sierica e mortalità a 90 giorni ha un pattern sigmoide, ovvero la mortalità aumenta linearmente entro un range ristretto di creatinina (tra 1 e 4 mg/dl).

Tuttavia, la misurazione non invasiva della funzionalità renale tramite dosaggio di creatinina sierica ha dimostrato affidabilità prognostica inferiore rispetto alla misurazione del tasso di filtrazione glomerulare.

- L'INR e il tempo di protrombina riflettono la coagulopatia associata alla disfunzione di sintesi nei pazienti con epatopatia severa. La ridotta produzione di fattori coagulativi prolunga il tempo di protrombina. L'aumento dell'INR è associato ad un ripido aumento del rischio di mortalità ma, oltre 3, il rischio non sembra aumentare ulteriormente. Ovviamente l'INR risulta alterato nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante, per cui, come discusso in seguito, alcune varianti sono state proposte per far fronte alla perdita di affidabilità del MELD score classico in questa situazione.^[31]

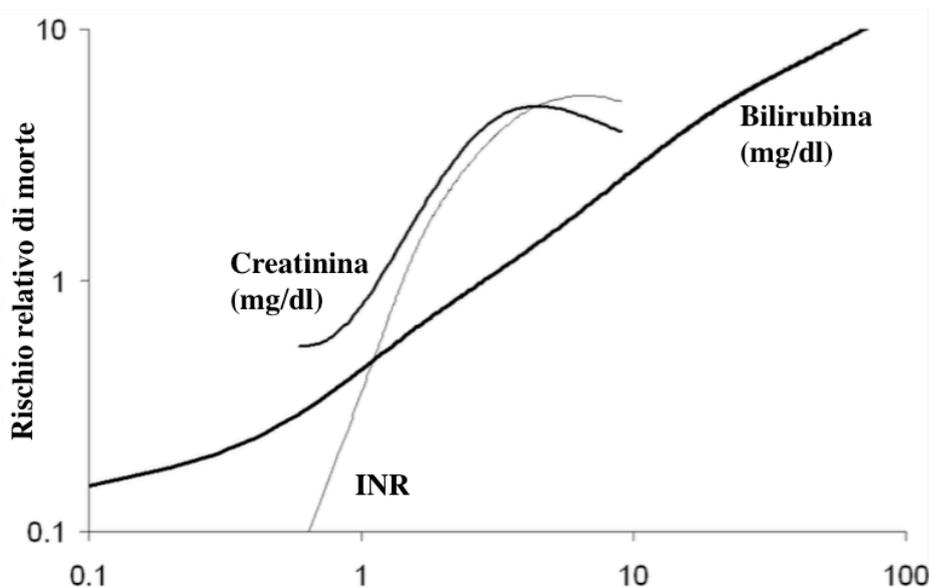


Figura 20.

La relazione tra rischio di mortalità a 90 giorni e le 3 variabili del MELD-score dopo l'aggiustamento delle altre componenti. [Tratto da "vedi 31"]

Il MELD-score, sviluppato alla Mayo Clinic dal dottore Patrick Kamath, era stato inizialmente creato per predire la sopravvivenza in pazienti con complicanze dell'ipertensione portale sottoposti all'elettivo posizionamento transgiugulare di shunts portosistemici intraepatici (TIPS). Questo modello fu successivamente validato come predittore di sopravvivenza in pazienti con vari livelli di malattia epatica avanzata (sia ospedalizzati, sia ambulatoriali). Il termine MELD venne coniato in omaggio ai suoi inventori ("Mayo End-Stage Liver Disease") ma, quando si decise di adottare tale modello per l'allocazione del trapianto epatico, fu modificato in "Model for End-Stage Liver Disease" anche se l'acronimo restò invariato.

Verso la fine degli anni '90 le importanti limitazioni presenti nel sistema di allocazione del trapianto di fegato di quel periodo spinsero la comunità scientifica a mettere a punto un sistema più efficiente.

In quei tempi i candidati al trapianto epatico venivano classificati in 4 ampi gruppi, che erano in parte definiti da arbitrari descrittori di severità clinica (ad esempio, l'ammissione in terapia intensiva) e in parte dal Child-Turcotte-Pugh score (CTP), utilizzato per stimare la severità della malattia. Tuttavia lo score era basato su variabili soggettive (come l'ascite o l'encefalopatia) o influenzate da variabilità laboratoristiche (come il tempo di protrombina o il dosaggio dell'albumina), e mancava di validità statistica (tutti gli elementi dello score avevano lo stesso peso, una modesta iperbilirubinemia era equivalente ad un'encefalopatia epatica di secondo grado). A causa dell'inabilità di questo sistema di stratificare accuratamente i pazienti secondo il loro grado di malattia, ce n'era un vasto numero per i quali, per determinare la priorità al trapianto, veniva utilizzato il loro tempo di attesa in lista. Pertanto i candidati più gravi, che erano stati inseriti tardivamente in lista trapianto, erano svantaggiati poiché non avevano maturato abbastanza tempo di attesa nonostante il loro alto rischio di mortalità. In tal modo, la mortalità in lista di attesa aumentava progressivamente.

Fu così che nel 1998 il Dipartimento della Salute americano (“HHS”) incitò i vari collettivi medici esperti in materia ad ideare un nuovo sistema di allocazione per il trapianto epatico, in grado di definire una priorità in base alla severità dell’epatopatia e al rischio di mortalità, piuttosto che al tempo trascorso in lista di attesa.

Il 27 febbraio 2002 il MELD-score fu ufficialmente accettato dall’UNOS come nuovo modello per definire la priorità di allocazione del trapianto epatico e rimpiazzò il vecchio CTP-score.

L’introduzione del MELD score portò ad un’immediata riduzione del 12% degli inserimenti in lista di attesa per trapianto epatico (soprattutto per candidati con MELD <10). Il tempo di attesa medio per trapianto di fegato si ridusse da 656 giorni a 416 giorni, inoltre, l’accurata predizione di mortalità a breve termine del MELD che consentiva di definire una migliore priorità di allocazione del trapianto epatico, condusse ad una riduzione di mortalità in lista di attesa >15%.

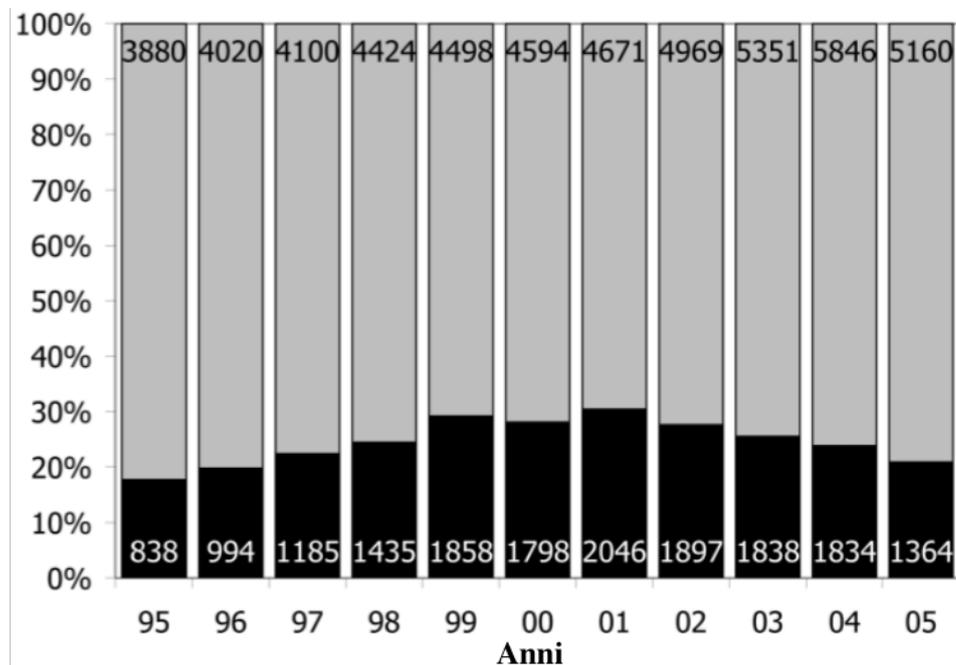


Figura 21.

Numero e percentuale dei candidati al trapianto epatico rimossi dalla lista di attesa in seguito a trapianto (in grigio) e a morte (in nero) negli USA. Si noti la riduzione di mortalità in lista a partire dall’introduzione del MELD (2001-2002). [Tratto da “vedi 32”]

Quando il MELD score venne inizialmente creato comprendeva anche l'eziologia della cirrosi. Infatti i pazienti con malattia epatica alcolica o colestatica sottoposti a procedura TIPS avevano una sopravvivenza migliore di quella di pazienti con cirrosi associata ad epatite virale. In studi successivi venne confermato che l'eziologia della cirrosi era meno importante nel determinare la sopravvivenza dei pazienti con malattia epatica in stadio terminale candidabili al trapianto, per cui venne eliminata dal calcolo, che risultava così basato solo su variabili di laboratorio oggettive. Inoltre, studi più recenti hanno dimostrato che l'aggiunta di complicanze come ascite, encefalopatia, varici sanguinanti o peritonite batterica spontanea, non migliora la predittività prognostica del MELD score. ^[32]

MELD score nella pratica clinica

L'accurata previsione del rischio di mortalità a 90 giorni ha consentito al MELD score di essere adottato come strumento per l'assegnazione della priorità al trapianto epatico.

MELD score	Mortalità a 90 giorni
≤9	1,9%
10-19	6,0%
20-29	19,6%
30-39	52,6%
≥40	71,3%

Tabella 1.

Mortalità a 90 giorni basata sul MELD score.
[Tratto da "vedi 33"]

In diversi studi si è dimostrato che il beneficio tratto dal trapianto epatico ad 1 anno è più alto nei pazienti con MELD score >15, così come la mortalità dei riceventi è più alta nei candidati con MELD score bassi. Nei pazienti con MELD score tra 6 e 11 sottoposti a trapianto il rischio di mortalità è 3,6 volte più alto rispetto a quello dei pazienti rimasti in lista di attesa. Anche per MELD score tra 12 e 14 il rischio è aumentato (2,4 volte).

Questi risultati hanno portato ad un cambiamento nella politica di allocazione dell'organo donato, la cui priorità è concessa ai candidati con il MELD score più alto.

- ✓ Un cut-off minimo per l'iscrizione in lista può essere rappresentato dal valore 10, prevedendo, tuttavia, che a pazienti con MELD ≥ 10 corrisponda un tasso di mortalità precoce (a 3 mesi) di almeno il 5% e di graft failure (a 3 mesi) del 7%.
- ✓ Un cut-off per definire la futilità del trapianto può essere ≥ 36 , poiché, secondo uno studio inglese, i pazienti con MELD score ≥ 36 hanno una sopravvivenza post-trapianto a 90 giorni nettamente ridotta rispetto agli altri (70% per MELD ≥ 36 , >90% per MELD <36).^[34]

I dati attuali mostrano che la sopravvivenza ad 1 anno dal trapianto epatico non si è ridotta dall'era pre a quella post-MELD, nonostante il MELD score medio al momento del trapianto sia aumentato da 17 a 21.

Il MELD score, come scala oggettiva di severità di malattia, è utilizzabile anche nella gestione di pazienti con epatopatia cronica, fuori dall'ambito del trapianto. Infatti si è dimostrato essere un accurato predittore prognostico in pazienti con cirrosi epatica affetti da infezioni o varici sanguinanti, e in pazienti con insufficienza epatica fulminante o epatite alcolica. Inoltre può essere usato nel determinare il trattamento ottimale di pazienti con HCC che non sono candidabili al trapianto epatico.

- Il MELD score è un accurato predittore di mortalità a lungo termine sia in pazienti con cirrosi scompensata, sia in pazienti con cirrosi compensata correlata ad HCV o a NASH, sia in pazienti con epatopatia cronica senza cirrosi (epatite B o C).
- Il MELD score è un accurato predittore di mortalità a 30 giorni in pazienti affetti da insufficienza epatica fulminante (non indotta da acetaminofene).
- Il MELD score è ovviamente tutt'ora utilizzato nel predire la sopravvivenza di pazienti sottoposti a TIPS (ruolo per cui era stato originariamente sviluppato).

- Il MELD score può essere utilizzato per determinare il trattamento ottimale in pazienti affetti da epatocarcinoma (HCC).
Le attuali indicazioni raccomandano di assegnare 22 punti al MELD score di pazienti con HCC in stadio 2. Per pazienti con HCC in stadi precoci è consigliata un'epatectomia maggiore se hanno MELD <9 o una segmentectomia (resezione limitata) se hanno MELD 9-10. Nei pazienti con MELD >10 c'è un alto rischio di insufficienza epatica postoperatoria (>15%) per cui andrebbero candidati a terapie alternative o al trapianto epatico (sempre che non sussistano altri criteri di esclusione).
- Il MELD score è utile nel determinare la mortalità postoperatoria anche di pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca o a chirurgia addominale comprensiva di colecistectomia. ^[32]

MELD score in ambito cardiocirurgico

Recentemente sono state sviluppate alcune varianti del MELD score in grado di stabilire la funzione epato-renale non solo in pazienti candidati a trapianto epatico, ma anche in pazienti con scompenso cardiaco (SC) avanzato indirizzati al trapianto cardiaco o al supporto meccanico (VAD). Infatti i biomarker non cardiaci del MELD score (bilirubina, creatinina e INR) sono utili nel definire la severità della disfunzione multi-sistemica presente a vari livelli in tutti i pazienti con SC, stratificando la popolazione in diverse categorie a rischio crescente di outcomes peggiori. ^[35]

L'affidabilità prognostica del MELD score nei pazienti con SC si basa sul fatto che lo SC causa diverse anomalie nella funzione epatica e renale. Diversi studi su pazienti con SC hanno mostrato che i livelli di bilirubina sierica correlano coi parametri emodinamici, come la pressione atriale destra, la severità del rigurgito tricuspide, la pressione d'incuneamento capillare, la FE ventricolare sinistra e l'indice cardiaco.

Si ritiene che gli effetti emodinamici rappresentino il principale meccanismo responsabile della disfunzione epatica nello SC: il ridotto flusso ematico epatico, conseguenza della bassa gittata cardiaca e dall'aumentata pressione venosa epatica, determina un'ipossia epatocellulare che si traduce in un'atrofia degli epatociti e in edema dell'area periferica. L'aumento della pressione venosa centrale e della pressione atriale destra potrebbe contribuire alle anomalie colestatiche e al deterioramento della funzione epatica. Molti processi metabolici della bilirubina, inclusa la secrezione di bilirubina diretta nella bile, vengono limitati dall'ipossia epatocellulare. In aggiunta l'ostruzione biliare, causata dall'aumento della pressione venosa epatica, conduce ad un aumento della bilirubina totale sierica.

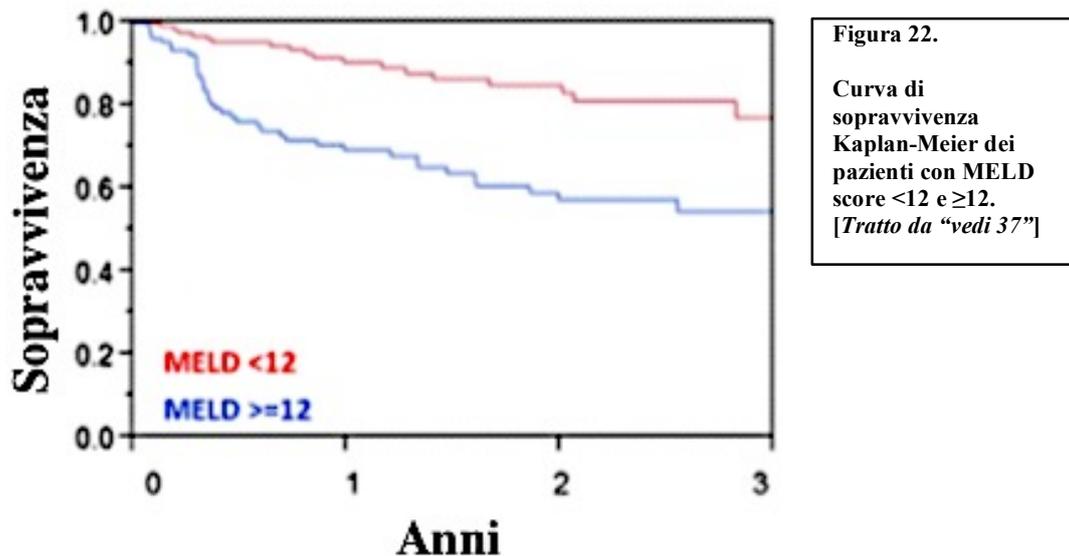
Quindi, l'applicazione del MELD score, da solo o in aggiunta ai modelli prognostici tradizionali (vedi capitolo seguente), potrebbe fornire informazioni supplementari ed aiutare a definire meglio la prognosi dei pazienti affetti da SC. I MELD score alternativi, discussi nei paragrafi sottostanti, potrebbero offrire un'efficacia prognostica migliore in alcune categorie di pazienti. ^[36]

MELD score

Il MELD score classico è composto da 3 parametri di laboratorio che sono biomarkers non cardiaci (bilirubina, creatinina, INR) e che correlano con la funzione epatica, con la funzione renale e con lo stato coagulativo. Questo rende il MELD score adatto nel definire la prognosi dello SC avanzato, che rappresenta uno stato di disfunzione multiorgano. Oltretutto, come detto sopra, il MELD score correla efficacemente con le variazioni emodinamiche indicative di disfunzione ventricolare destra.

Gli studi di Kim su pazienti ambulatoriali con SC avanzato hanno dimostrato come elevati punteggi del MELD score si associno ad una sopravvivenza ridotta ad 1 anno e ad un aumentato rischio di eventi clinici avversi. Nel dettaglio, un MELD score >12 si correla con livelli

minori di frequenza cardiaca, emoglobina, albumina e colesterolo, e livelli maggiori di azotemia e BNP. Pazienti con MELD >12 hanno sopravvivenza a 1 e 3 anni peggiore rispetto ai pazienti con MELD <12 (rispettivamente 69,3% vs 90,4% e 54,6% vs 77,1%).^[37]



Matthews e altri hanno invece verificato come l'utilizzo del MELD score pre-operatorio possa identificare i candidati all'impianto di VAD che sono a maggiore rischio di sanguinamento perioperatorio e mortalità precoce.^[42]

Infine il gruppo di Chokshi ha analizzato una popolazione di pazienti prima e dopo l'esecuzione di trapianto cardiaco. Essendo la disfunzione epatica associata ad un alto tasso di complicanze post-operatorie e ad una prognosi peggiore, hanno dimostrato come un MELD score alto possa identificare i pazienti che sono più a rischio di sviluppare complicanze dopo il trapianto, nonché di avere una sopravvivenza ridotta. È stato inoltre notato come la percentuale di pazienti con livelli patologici di marker di disfunzione epatica (e quindi con MELD score maggiori) si riduca significativamente dopo il trapianto cardiaco, segnale del miglioramento multi-sistemico che esso comporta.^[39]

MELD-Na score

L'iponatriemia è una condizione comune nei pazienti con SC, nei quali, nonostante la riduzione dell'osmolarità sierica, l'attivazione di multipli stimoli ormonali causa la ritenzione di fluidi. Infatti, la ridotta gittata cardiaca determina un'attivazione protratta del sistema renina-angiotensina e un continuo rilascio di vasopressina. Questo disequilibrio è ulteriormente esacerbato dalla riduzione della filtrazione glomerulare. Con questi presupposti la sodiemia sierica è stata incorporata come parte dell'algoritmo prognostico sia nel MELD score classico, sia nei modelli tradizionali (vedi HFSS e SHFM). L'incorporazione del sodio sierico nel MELD score comporta un miglioramento del potere prognostico poiché si ritiene che l'iponatriemia possa essere un marker più precoce e sensibile di insufficienza renale e di disfunzione circolatoria rispetto alla creatinina sierica. Il calcolo del MELD score risulta così modificato.

$$\text{❖ MELD-Na: MELD} - (\text{Na}^+) - 0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na}^+) + 140.$$

Il limite della sodiemia è fissato tra 125 e 140 mmol/l.

Kim e altri hanno dimostrato come l'iponatriemia rappresenti effettivamente un marker di aumentato rischio per outcomes avversi. Infatti come per il MELD classico, anche valori di MELD-Na score >12 sono associati a una sopravvivenza ridotta a 1 e 3 anni, oltre a correlarsi con livelli più bassi di pressione arteriosa e livelli più alti di AST. ^[37]

MELD-XI score

Il MELD-XI score fu inizialmente definito da Heuman per i candidati al trapianto di fegato in terapia anticoagulante cronica (TAO). Tale score si è poi mantenuto valido anche per la valutazione dei pazienti con SC, poiché diversi studi hanno dimostrato come l'efficacia prognostica del MELD score classico subisca una notevole riduzione se applicato a pazienti trattati con Warfarin. Difatti la variazione dell'INR indotta dall'azione "artificiale" del trattamento anticoagulante non riflette uno

stato patologico di disfunzione epatica di sintesi, alterando la valutazione obiettiva che il MELD score classico esegue sulla funzionalità del fegato. Il calcolo modificato del MELD score prevede quindi l'eliminazione dell'INR e l'utilizzo di costanti numeriche diverse.

❖ MELD-XI: $5,112 \times \ln(\text{bilirubina}) + 11,76 \times \ln(\text{creatinina}) + 9,44$.

Nello studio di Abe, il MELD-XI score si è rivelato un fattore predittivo indipendente sia di mortalità cardiaca, sia di mortalità in generale, nei pazienti affetti da SC. I pazienti con MELD-XI ≥ 10 avevano una sopravvivenza ridotta, un più severo stato colestatico, un maggiore sovraccarico cardiaco destro e maggiori RVP. [35]

Deo e altri, hanno utilizzato il MELD-XI score per analizzare gli outcomes di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Hanno osservato retrospettivamente come pazienti con MELD-XI più alti erano facilmente sottoposti a ECMO, IABP, ventilazione meccanica o somministrazione di inotropi prima del trapianto. MELD-XI score maggiori nel post-trapianto si associavano ad un aumentato rischio di infezioni, dialisi, rigetto, eventi cerebrovascolari e prolungata ospedalizzazione. In ragione di queste complicanze, la mortalità precoce aumentava dal 3,7% nei pazienti con MELD-XI < 5 al 28% nei pazienti con MELD-XI > 30 . [40]

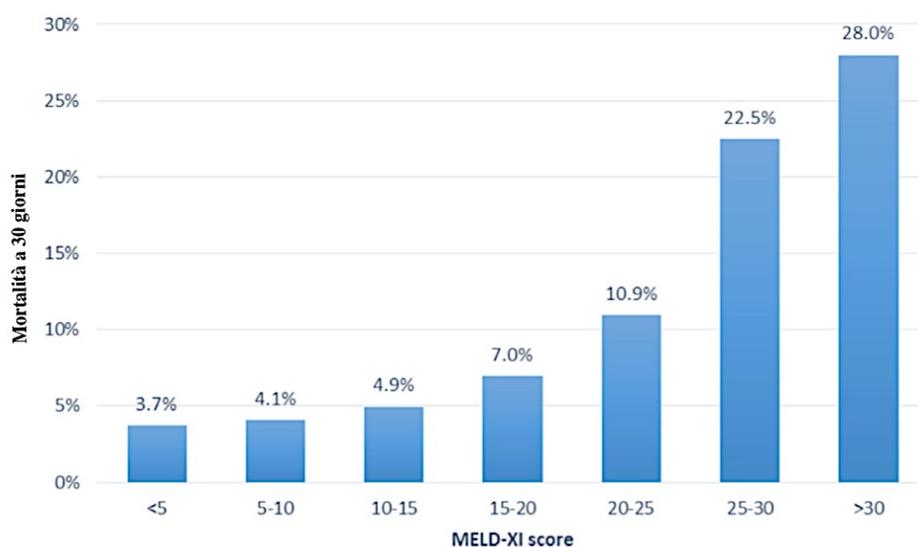


Figura 23.

Mortalità precoce (30 giorni) in rapporto al valore del MELD-XI score. [Tratto da "vedi 40"]

Anche il gruppo di Grimm ha analizzato gli outcomes post-trapianto calcolando il MELD-XI score, confermando che questo modello può rappresentare un efficace predittore di mortalità precoce e tardiva. Infatti, paragonando i pazienti con MELD-XI alto (≥ 17) e MELD-XI basso (< 17), la sopravvivenza a 30 giorni (92,8% vs 97%), ad 1 anno (83,3% vs 91,7%), e a 5 anni (70% vs 78,2%), risultata sempre significativamente peggiore nel gruppo con MELD-XI alto. ^[41]

Dalla scarsa sopravvivenza riscontrata in pazienti in TAO paragonata a quella di pazienti senza TAO (ad 1 anno 73,7% vs 86,4%, a 3 anni 58,2% vs 72,4%), si intuisce che la terapia anticoagulante rappresenta di per sé un fattore di rischio per outcomes avversi. ^[37]

Il MELD-XI rappresenta l'unico modello affidabile in grado di definire il rischio dei pazienti trattati con TAO, mentre nei pazienti che non ricevono terapia anticoagulante, ha un'affidabilità prognostica ridotta se confrontato al MELD, MELD-Na e MELD-A.

MELD-A score

Il MELD-A, che prevede la sostituzione dell'INR con il livello di albumina sierica, è stato sviluppato per escludere l'impatto che ha la terapia anticoagulante sull'INR, mantenendo un parametro (l'albumina appunto) che sia in grado di correlare con l'attività di sintesi epatica. Il calcolo del MELD viene in tal modo modificato:

$$\begin{aligned} \text{❖ MELD-A: } & 3,78 \times \ln(\text{bilirubina sierica}) + 9,57 \times \ln(\text{creatinina sierica}) \\ & + 11,2 \times \ln[1 + (4,1 - \text{albumina sierica})] + 6,43. \end{aligned}$$

Il valore minimo dell'albumina è fissato a 4,1 per evitare score negativi. La riduzione delle proteine sieriche totali e dell'albumina potrebbe associarsi ad uno stato più avanzato di SC. ^[38]

Il maggiore studio in grado di definire l'utilità prognostica del MELD-A score è stato effettuato da Chokshi. Egli ha evidenziato come il MELD-A score potrebbe identificare in modo affidabile i pazienti ad alto rischio di

complicanze o mortalità dopo trapianto cardiaco. Pazienti con elevato MELD-A score (>14) prima del trapianto cardiaco mostrano una prognosi peggiore post-trapianto (in termini di morbilità e mortalità), indicando che la disfunzione epatica gioca un ruolo importante nella sopravvivenza a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto. Oltretutto, i pazienti con MELD-A score >20 sono più spesso anziani e presentano maggiori comorbidità e minore FE. Invece, nel post-trapianto, score maggiori del MELD-A si associano ad aumentata frequenza di reintervento per sanguinamento, ad un aumentato rischio di insufficienza renale e respiratoria, nonché ad una maggiore mortalità intraospedaliera. La sopravvivenza dei pazienti con MELD-A score <14 e >20 è rispettivamente del 91,9% e 75% ad 1 anno, e 82,2% e 55,1% a 5 anni.

Chokshi ha anche notato come il MELD-A score, nei pazienti dimessi dall'ospedale, si riduca progressivamente dopo il trapianto, segno di un miglioramento della funzionalità multi-organo. ^[39]

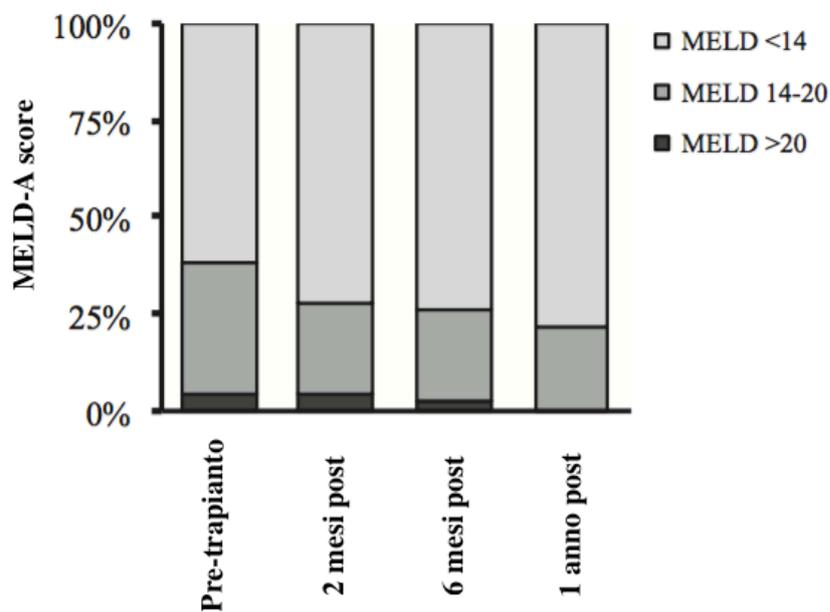


Figura 24.

Percentuale di pazienti con MELD-A score alto, medio, basso in rapporto al tempo del trapianto. La percentuale di pazienti con valori elevati e intermedi di MELD-A si riduce progressivamente dopo il trapianto. [Tratto da "vedi 39"]

Altri modelli di valutazione prognostica in pazienti con scompenso cardiaco

La valutazione prognostica in un gruppo disomogeneo funzionalmente ed eziologicamente come quello dei pazienti affetti da SC è fondamentale per la gestione del trattamento.

L'accurata identificazione dei pazienti che possono più facilmente beneficiare di un trapianto cardiaco è imperativa, considerata la carenza di organi e il rischio di complicanze perioperatorie.

Il primo approccio fu la classificazione funzionale NYHA (New York Heart Association) che stratificava i pazienti utilizzando una valutazione soggettiva della tolleranza all'esercizio.

Attualmente ci sono diversi modelli di stratificazione del rischio che possono essere usati per predire la prognosi dei pazienti con SC, ma tutti falliscono nel valutare adeguatamente l'impatto della disfunzione multiorgano sulla prognosi.

Heart Failure Survival Score (HFSS)

L'Heart Failure Survival Score (HFSS), validato in una popolazione di pazienti ambulatoriali con SC avanzato in valutazione per trapianto cardiaco, combina 7 parametri: frequenza cardiaca a riposo, frazione di eiezione ventricolare sinistra, pressione arteriosa media, sodiemia, presenza/assenza di cardiopatia ischemica, presenza/assenza di difetto di conduzione intraventricolare e picco di consumo miocardico d'ossigeno (pVO₂). Sulla base dello score ottenuto i pazienti sono classificati in 3 gruppi: a basso rischio (HFSS $\geq 8,10$), a medio rischio (HFSS 8,1 - 7,2), ad alto rischio (HFSS $\leq 7,19$), con sopravvivenza libera da eventi ad 1 anno rispettivamente del 93%, 72% e 43%.

Uno studio successivo ha dimostrato che il trapianto cardiaco aumenta la sopravvivenza solo nel gruppo ad alto rischio, mentre negli altri gruppi non migliora significativamente la prognosi.

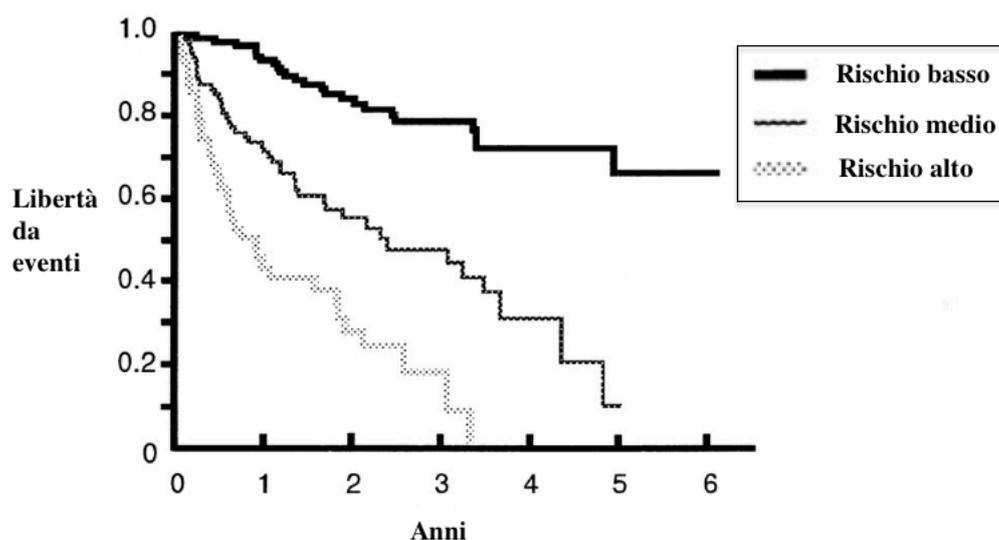


Figura 25.

Libertà da eventi per le 3 classi di rischio del HFSS (alto, medio, basso). [Tratto da “vedi 43”]

Tuttavia l'applicabilità nella pratica clinica quotidiana è notevolmente limitata poiché richiede la misurazione del pVO_2 e inoltre, l'uso di β -bloccanti può invalidare alcuni dei parametri dello score. ^[44]

Seattle Heart Failure Model (SHFM)

Il Seattle Heart Failure Model (SHFM) è stato ideato nel 2006. Deriva dalla popolazione dello studio PRAISE ed è stato validato prospetticamente in 5 ulteriori casistiche, su un totale di quasi 10.000 pazienti con SC, in tutte le classi funzionali NYHA, in prevalenza con disfunzione sistolica, ma con una quota, seppure bassa, con frazione di eiezione preservata. È basato sulla combinazione di 24 variabili, includendo caratteristiche cliniche (sesso, età, classe NYHA, peso, eziologia ischemica, pressione arteriosa sistolica, FE ventricolare sinistra), variabili di laboratorio (colesterolo sierico, sodiemia, uricemia, emoglobina, % di linfociti), terapia medica (ACE-I, sartani, β -bloccanti, statine, diuretici dell'ansa, antialdosteronici, allopurinolo), device (impianto di defibrillatore, terapia di resincronizzazione).

L'accuratezza prognostica del modello nel definire la sopravvivenza ad 1, 2 e 3 anni si è rivelata molto buona, con alte correlazioni tra sopravvivenza predetta ed osservata.

Le critiche maggiori al SHFM riguardano la popolazione su cui è stato validato: l'età media era relativamente giovane, vi era scarsa rappresentazione del sesso femminile ed erano esclusi i pazienti con comorbidità. Inoltre, tra i diversi parametri che compongono l'SHFM, nessuno riflette direttamente la disfunzione multiorgano che è l'essenza dello scompenso cardiaco avanzato.

CardioVascular Medicine Heart Failure (CVM-HF)

L'indice CVM-HF (CardioVascular Medicine-Heart Failure) ha cercato di superare i limiti dei modelli precedentemente discussi. Lo score è stato creato nel 2006, ottenuto in una popolazione di 807 pazienti con SC di diversa gravità e elevata prevalenza di comorbidità (80% >1 comorbidità), valutati in diversi contesti clinici (alla dimissione dopo un episodio acuto, in ambulatorio, o in follow-up domiciliare). Lo score si basa sulla somma dei punteggi attribuiti a 13 parametri, 6 cardiaci (uso di β -bloccanti, uso di ACE-I, presenza di classe NYHA III-IV, FE \leq 20%, presenza di valvulopatia severa, presenza di fibrillazione atriale) e 7 non cardiaci (età, presenza di anemia, ipertensione, BPCO, diabete non complicato, insufficienza renale moderata/severa, tumore). In base al punteggio finale sono state definite 4 categorie di rischio: basso (<6), medio (6-11), alto (12-16), molto alto (\geq 17), con tassi di mortalità per tutte le cause ad 1 anno rispettivamente del 4%, 32%, 63% e 93%. Il calcolo del CVM-HF si basa su variabili non invasive, facili da raccogliere e ampiamente disponibili, sia alla dimissione che durante valutazione ambulatoriale.

Il grande limite di questo modello è la sua popolazione di studio. Infatti questo score è stato derivato e validato in un singolo Centro, con una popolazione numericamente ridotta, che includeva soprattutto pazienti con SC stabile (molti dei quali con funzione sistolica preservata) e sottoposti ad un trattamento farmacologico ottimale. ^[44]

Munich Score

Il Munich score, creato nel 2008, contiene 5 parametri: eziologia dello scompenso cardiaco, pressione arteriosa sistolica, diametro telediastolico ventricolare sinistro, massimo carico di lavoro e variazione della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro in 12 mesi. I pazienti vengono suddivisi in 3 categorie cliniche in base al punteggio ottenuto: basso rischio (0-3), medio rischio (4-7), alto rischio (8-15). Questa scala offre un'efficiente e non invasiva stratificazione prognostica pre-trapianto. Nei gruppi a basso, medio e alto rischio, la sopravvivenza libera da eventi a 12 mesi è rispettivamente del 100%, 91,9% e 69,9%, a 24 mesi è del 100%, 71,0% e 41,9%, mentre a 60 mesi è del 100%, 47,2% e 0%.

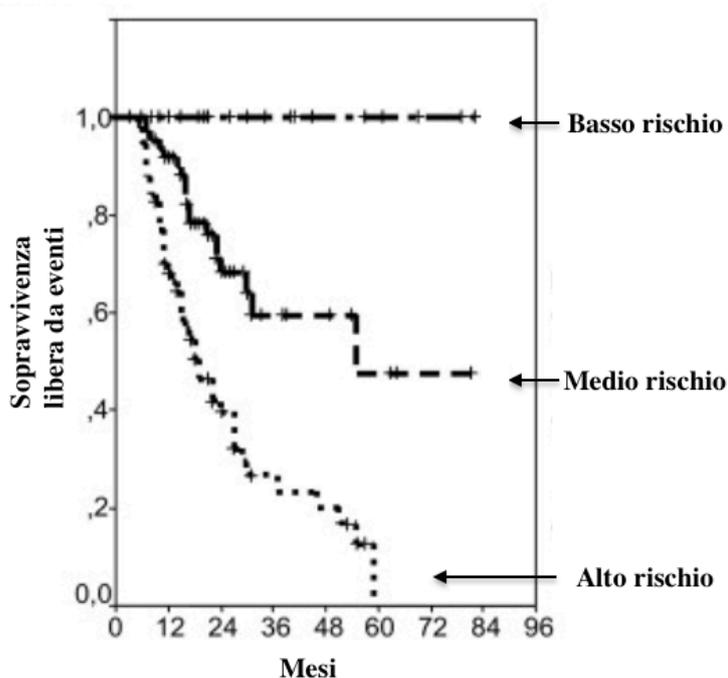


Figura 26.

Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da eventi per i 3 gruppi di rischio del Munich score. [Tratto da "vedi 45"]

I principali limiti di questo di questo modello sono che i dati provengono da un singolo Centro, lo score predice un end-point combinato (morte e trapianto cardiaco) e alcune sue variabili, rappresentate da variazioni nel tempo, richiedono un follow-up di almeno 12 mesi e non sono immediatamente disponibili. ^[45]

I cambiamenti nel trattamento medico e chirurgico dello scompenso cardiaco non sono adeguatamente presi in considerazione nei modelli sopra-citati. Sebbene alcuni di essi riescano con efficacia a stabilire il rischio dei pazienti scompensati indirizzati alla valutazione per trapianto cardiaco, questi modelli falliscono nel definire opportunamente l'impatto della disfunzione epatica, che rappresenta un importante indice di severità dello SC e un aumentato rischio di morte.

Il MELD score e le sue varianti, rispetto ai precedenti modelli, si sono rivelati migliori indicatori prognostici in pazienti con SC avanzato poiché prendono in considerazione l'insufficienza multiorgano, che è l'essenza di questo stato patologico. ^[35]

Inoltre, al contrario del SHFM, HFSS e CVM-HF che possono solo valutare pazienti ambulatoriali con SC stabile, il MELD score può essere usato per identificare il rischio di pazienti con SC in stadio terminale, indirizzati a impianto di VAD o trapianto cardiaco. ^[37]

Vantaggi e limiti del MELD score

Di seguito vengono analizzati i principali vantaggi e limiti del MELD score, emersi negli studi riguardo il trapianto epatico, ma che si riscontrano anche nella pratica cardiocirurgica.

Vantaggi

- Il MELD score è basato solo su variabili oggettive che sono facilmente ottenibili.
- L'utilizzo di semplici biomarker (bilirubina, creatinina, INR) permette di valutare con efficacia la funzionalità renale e epatica (secrezione e sintesi), definendo con accuratezza la prognosi dei pazienti con disfunzione multisistemica.
- Differente peso statistico è attribuito ai parametri clinici impiegati (bilirubina, creatinina, INR, in ordine decrescente di influenza).

- Definendo un valore assoluto, il MELD score ha un ampio range di possibili punteggi e una migliore precisione nel distinguere i pazienti in base al loro rischio di mortalità (*si tenga presente che il CTP score usato dagli epatologi, presenta solo 11 livelli di stratificazione*).

Limiti

- Il MELD score è stato creato e validato in una coorte di pazienti attentamente screenata, priva di complicanze acute (come infezioni batteriche o iperazotemia), e quindi potrebbe non essere accurato nel definire il rischio di mortalità in pazienti con cirrosi o SC acutamente scompensati.
- Il MELD score è stato creato e validato in una popolazione relativamente omogenea, perciò, in base alla popolazione a cui viene applicato, la mortalità riscontrata in pazienti con un dato MELD potrebbe non essere la stessa (*ad esempio, nell'ambito cardiocirurgico, i pazienti con SC avanzato non candidati al trapianto cardiaco potrebbero avere mortalità più alta di quelli candidati al trapianto che sono solitamente più giovani e privi di severe comorbidità*).
- Il MELD score non si è dimostrato altrettanto impeccabile nel predire la mortalità post-trapianto (sia cardiaco, sia epatico), poiché essa è correlata non solo al grado di disfunzione multisistemica, ma anche ad altri fattori come le caratteristiche del donatore, l'esperienza del team chirurgico, le complicanze post-operatorie, ecc.
- Nel sesso femminile il MELD score può risultare meno sensibile, poiché la creatinina sierica, in funzione della ridotta massa muscolare, può sottostimare la severità della disfunzione renale. Usando il tasso di filtrazione glomerulare per valutare la funzionalità renale o il modello modificato MELD-Na, la differenza di genere non ha impatto sul calcolo del MELD score. ^[31]

Anche le variabili del MELD score, sebbene siano oggettive, potrebbero essere soggette a variabilità in base al modo in cui vengono misurate.

- *La creatinina sierica misurata tradizionalmente col metodo colorimetrico di Jaffe (picrato alcalino) risulta meno accurata di quella misurata con l'attuale metodo enzimatico (il metodo di Jaffe tende a sovrastimare la creatinina, soprattutto quando la bilirubina sierica è >25 mg/dl).*
- *Abbiamo già visto come la bilirubina diretta rappresenti un migliore marker fisiologico della funzionalità epatica rispetto alla bilirubina sierica totale, poiché la frazione indiretta della bilirubina è suscettibile a diversi processi fisio-patologici (ad esempio l'emolisi).*
- *Infine, anche la precisione dell'INR come misura dell'efficienza epatica di sintesi, potrebbe essere ridotta nei soggetti che presentano anomalie del pathway coagulativo. Oltretutto in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante l'alto valore dell'INR altera il reale punteggio MELD. Questa situazione potrebbe essere risolta in futuro poiché i nuovi agenti antitrombotici, dabigatran e rivaroxaban, comportano una scarsa perturbazione dell'INR. Attualmente l'impiego del MELD-XI supera questa limitazione.^[32]*

LA NOSTRA ESPERIENZA

Obiettivi dello studio

Il nostro studio ha l'obiettivo di valutare quale sia l'impatto del MELD-XI score sugli outcomes postoperatori di pazienti sottoposti a trapianto ortotopico di cuore, ovvero definire se, in questo contesto, il MELD-XI score possa rappresentare un affidabile modello prognostico.

In particolare, lo studio si propone di comprendere se il MELD-XI score correli in misura attendibile con gli eventi avversi dei pazienti trapiantati di cuore e se possa, in un futuro prossimo, entrare di routine nei modelli di valutazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato, con l'intento di migliorare la previsione del rischio operatorio e postoperatorio.

A tal fine abbiamo raccolto e analizzato varie caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali di questa coorte di pazienti.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Abbiamo analizzato retrospettivamente 425 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco tra il 2000 e il 2016, realizzando un database che contenesse dati demografici, caratteristiche cliniche, strumentali e laboratoristiche pre, intra e post-operatorie, di ciascun paziente.

La nostra popolazione è risultata composta da 341 uomini e 84 donne, con età media di $52,6 \pm 11,6$ anni, BMI $24,4 \pm 3,6$ kg/m² e tempo medio di attesa in lista attiva per trapianto di 303,9 giorni.

Abbiamo definito il MELD score di ogni paziente utilizzando la sua variante senza INR (MELD-XI) che diversi studi hanno confermato

essere più affidabile in pazienti con elevato INR secondario a trattamento anticoagulante. [35, 37, 40, 41]

Quindi la popolazione è stata distribuita nelle 3 coorti definite dal MELD-XI score e per ognuna di esse sono state calcolate le frequenze relative ad ogni variabile.

Tabella 1A

VARIABILI DEMOGRAFICHE					
Variabili categoriche		Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Sesso	Maschio	341 (80,2%)	15,4%	48,2%	16,4%
	Femmina	84 (19,8%)	7,6%	10,7%	1,7%
BMI (kg/m ²)	<21	59 (13,9%)	5,2%	7,6%	1,2%
	≥21 e <25	160 (37,6%)	10,2%	19,5%	7,8%
	≥25 e <30	173 (40,7%)	6,4%	26,4%	7,8%
	≥30	33 (7,8%)	1,2%	5,5%	1,2%

Tabella 1B

VARIABILI DEMOGRAFICHE				
Variabili continue	Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Età (anni)	52,6 ± 11,6	49,4 ± 11,7	53,8 ± 11,1	52,6 ± 12,3
Altezza (cm)	170,2 ± 8,8	168,2 ± 10,1	170,5 ± 8,4	171,7 ± 7,7
Peso (kg)	71,0 ± 13,2	66,2 ± 13,7	72,1 ± 13,1	73,5 ± 11,7
BMI (kg/m ²)	24,4 ± 3,6	23,3 ± 3,8	24,7 ± 3,6	24,8 ± 3,2
BSA (m ²)	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2

Criteria di inclusione ed esclusione

Sono stati arruolati tutti i pazienti adulti sottoposti a trapianto cardiaco ortotopico presso l'Unità Operativa di Cardiocirurgia dell'azienda ospedaliera universitaria di Bologna tra il 1 Gennaio 2000 e il 1 Settembre 2016. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti pediatrici e quelli dei quali non erano disponibili i valori di creatinina e bilirubina pre e/o post-trapianto (necessari per il calcolo del MELD-IX score). Nessun candidato è stato escluso sulla base di preesistenti comorbidità, disfunzione epatica o renale.

Raccolta dati

Sono state raccolte le caratteristiche demografiche, cliniche, strumentali e laboratoristiche preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie di ciascun paziente.

Ai fini dello studio abbiamo calcolato il MELD-XI score di ogni paziente, considerando i valori di creatinina e bilirubina sierica pre-trapianto e post-trapianto. Nella valutazione pre-trapianto sono stati utilizzati i valori rilevati all'ultima analisi di laboratorio svolta prima dell'ingresso in sala operatoria, mentre nella valutazione post-trapianto sono stati utilizzati i valori rilevati a 30 giorni dal trapianto, al momento della dimissione del paziente (se precedente a 30 giorni) o gli ultimi dati disponibili prima del decesso del paziente (se accaduto prima di 30 giorni post-trapianto o prima della dimissione).

Il termine del follow-up coincide con la data del decesso del paziente o con l'ultima valutazione clinica in pazienti ambulatoriali (al 01-09-2016).

Il MELD-XI score è stato calcolato usando la formula sviluppata da Heuman e altri:

$$\text{❖ MELD-XI} = 11,76 \times \ln(\text{creatinina sierica}) + 5,112 \times \ln(\text{bilirubina totale sierica}) + 9,44. \text{ [46]}$$

Creatinina e bilirubina sono stati misurati in mg/dl.

Per convenzione, i valori <1 mg/dl sono stati arbitrariamente portati a 1 mg/dl in modo da escludere valori negativi (pertanto il MELD-XI score minimo sarà 9,44).

La creatinina è stata fissata a 4 mg/dl per pazienti con valori >4 mg/dl e per pazienti sottoposti a terapia renale sostitutiva (≥ 2 dialisi a settimana).

In base al MELD-XI score i pazienti sono stati suddivisi in 3 coorti: MELD-XI score <11, MELD-XI score 11-18, MELD-XI score >18. Nel pre-trapianto la coorte MELD-XI <11 è risultata essere di 97 pazienti (22,8%), la coorte MELD-XI 11-18 di 248 pazienti (58,4%) e la coorte MELD-XI >18 di 76 pazienti (17,9%). Il MELD-XI score medio pre-trapianto si è rivelato essere di $14,4 \pm 4,1$.



Figura 27.

Suddivisione della popolazione in base al MELD-XI score pre-trapianto.

Simile trend si è riscontrato anche nel post-trapianto con la coorte MELD-XI <11 composta da 86 pazienti (20,2%), la coorte MELD-XI 11-18 da 262 pazienti (61,7%) e la coorte MELD-XI >18 da 73 pazienti (17,2%). Il MELD-XI score medio post-trapianto è risultato $14,7 \pm 4,5$.

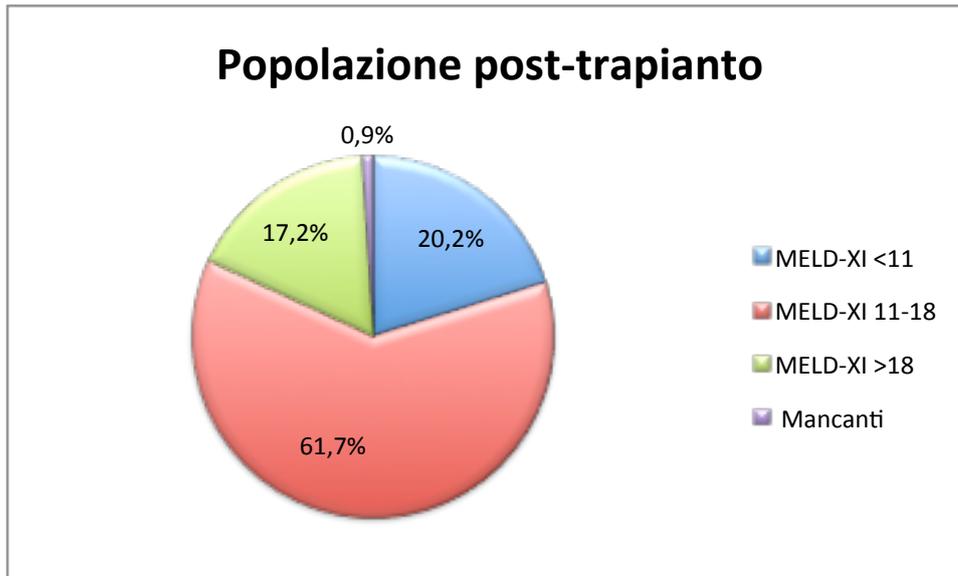


Figura 28.

Suddivisione della popolazione in base al MELD-XI score post-trapianto.

Analisi statistica

Le varie caratteristiche dei pazienti e gli outcomes postoperatori sono stati confrontati tra le coorti del MELD-XI score.

Le curve di sopravvivenza, di libertà da eventi avversi, di mortalità a breve termine e lungo termine sono state stimate con il metodo Kaplan-Meier e le differenze fornite dal log-rank test.

Modelli di Cox (analisi univariata e multivariata) sono stati costruiti per determinare la reale abilità del MELD-XI nel predire indipendentemente l'incidenza di un determinato esito clinico, correggendo i risultati per uno o più fattori di confondimento. I valori P value minori di 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Le variabili continue sono state calcolate come media \pm deviazione standard per ognuna delle 3 coorti, mentre le variabili categoriche sono state espresse in numero assoluto e in percentuale. L'indagine statistica di confronto tra i gruppi si è avvalsa del Kruskal Wallis test per il confronto tra variabili continue; è stato utilizzato il test del Chi quadro per la valutazione delle variabili categoriche. Le differenze statistiche tra le variabili sono state misurate usando test parametrici e non parametrici dove appropriato. L'odds ratio è stato calcolato per stimare il rischio delle variabili associate a determinati eventi avversi.

Il software utilizzato per le analisi dei dati è IBM SPSS Statistics versione 20.0 per Macintosh. Per la creazione di grafici e curve ci si è avvalso di Microsoft Excel 2011 per Macintosh, versione 14.4.

Risultati

La coorte di pazienti con MELD-XI score >18 presenta mortalità intraospedaliera e mortalità a lungo termine maggiore rispetto alle altre coorti di pazienti con MELD-XI score minore, sebbene tali risultati risultino privi di significatività statistica ($p > 0,05$).

Dall'analisi riportata di seguito risulta evidente come vi sia un rischio incrementale di mortalità intraospedaliera direttamente correlato all'aumento del MELD-XI score. Difatti nella nostra popolazione la mortalità intraospedaliera aumenta dal 6,2% nella coorte MELD <11 a 9,2% nella coorte MELD >18. La migliore condizione pre-clinica con cui si presentano all'intervento le coorti MELD <11 e MELD 11-18 garantisce maggiori probabilità di successo del trapianto. Invece la coorte MELD >18 ha un maggiore rischio, operatorio e post-operatorio, di mortalità e complicanze severe, poiché giunge al trapianto in condizioni più compromesse.

inhospital death * Classe_MELDpreTx Crosstabulation

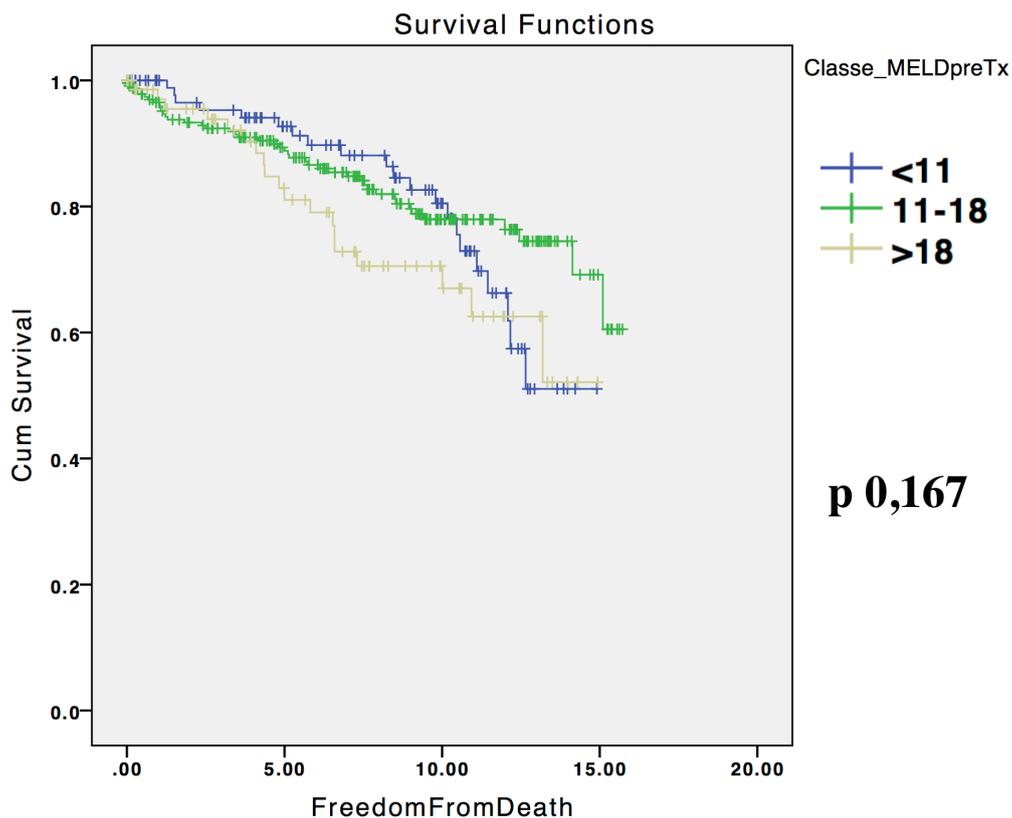
		Classe_MELDpreTx			Total	
		<11	11-18	>18		
inhospital death	no	Count	91	228	69	388
		% within inhospital death	23.5%	58.8%	17.8%	100.0%
		% within Classe_MELDpre Tx	93.8%	91.9%	90.8%	92.2%
		% of Total	21.6%	54.2%	16.4%	92.2%
si		Count	6	20	7	33
		% within inhospital death	18.2%	60.6%	21.2%	100.0%
		% within Classe_MELDpre Tx	6.2%	8.1%	9.2%	7.8%
		% of Total	1.4%	4.8%	1.7%	7.8%
Total		Count	97	248	76	421
		% within inhospital death	23.0%	58.9%	18.1%	100.0%
		% within Classe_MELDpre Tx	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	23.0%	58.9%	18.1%	100.0%

I dati dello studio hanno comprovato che alcuni fattori di rischio hanno una correlazione diretta e statisticamente significativa con la mortalità intraospedaliera nella coorte con MELD >18.

Questi fattori di rischio sono rappresentati dalla necessità di MCS “supporto meccanica circolatorio” (p 0,001, hazard ratio 40,7) e di dialisi permanente (p 0,001, hazard ratio 17,1), dalla presenza di graft failure di ogni tipo (p 0,001, hazard ratio 13,2), in particolare di graft failure di grado severo (p 0,001, hazard ratio 27,8) e inotropic score post-trapianto >10 (p 0,034, hazard ratio 1,2), dalla somministrazione di adrenalina e.v. >24h (p 0,006, hazard ratio 12,3), dal ricorso a riaperture per sanguinamento (p 0,003, hazard ratio 9,6) e all’intubazione prolungata (p 0,001, hazard ratio 1,3).

FATTORI DI RISCHIO PER MORTALITA’ INTRAOSPEDALIERA IN COORTE MELD>18			
VARIABILI	P	Hazard Ratio	95% C.I.
MCS (IABP o ECMO)	0,001	40,7	8,3-200,4
Graft failure di grado severo	0,001	27,8	6,5-119,6
Dialisi permanente	0,001	17,1	3,0-98,4
Graft failure di ogni tipo	0,001	13,2	2,3-76,8
Adrenalina e.v. >24h	0,006	12,3	1,4-108,3
Riaperture per sanguinamento	0,003	9,6	1,7-55,3
Intubazione prolungata >48h o reintubazione	0,001	1,3	1,1-1,7
Inotropic score post-Tx >10 (EGF)	0,03	1,2	1,0-1,3

Le curve di sopravvivenza relative alle 3 coorti MELD presentano un andamento atteso in oltre la metà del follow-up. Fino a 10 anni post-trapianto le 3 coorti presentano una mortalità crescente e la sopravvivenza risulta nettamente ridotta nella coorte MELD >18. Oltre tale periodo di osservazione non si riscontrano differenze statisticamente significative di sopravvivenza nelle 3 coorti MELD.



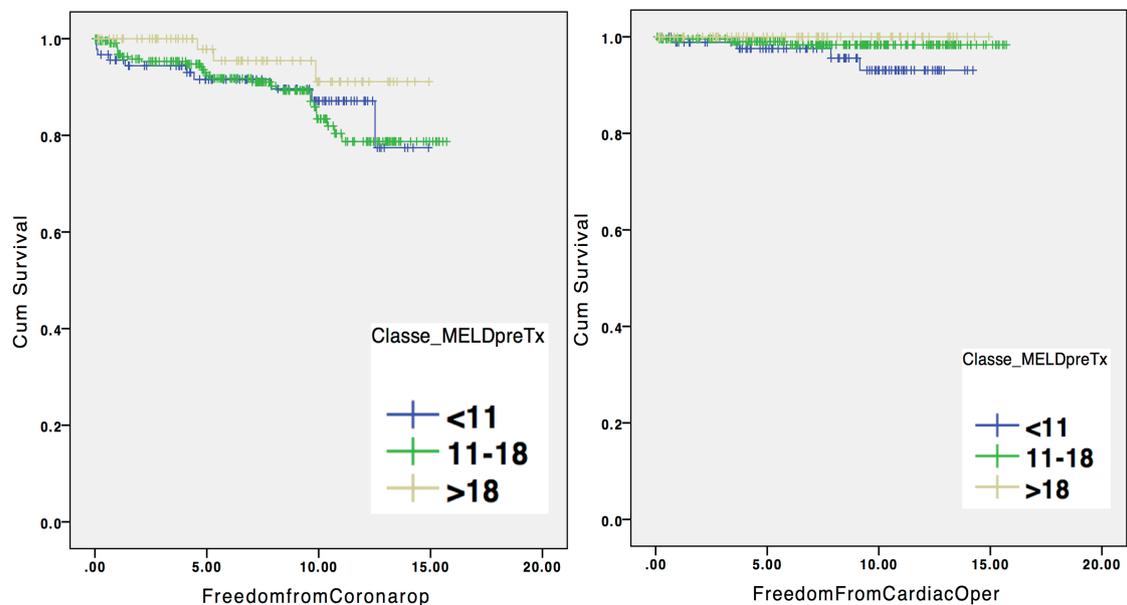
La mancanza di significatività statistica nell'aumento della mortalità a breve termine nei pazienti con MELD score >18 è in parte spiegabile dall'accurata gestione intensivistica che assicura la sopravvivenza intraospedaliera (si noti infatti l'aumentata degenza in ICU).

Analogamente l'assenza di significatività statistica dell'aumento di mortalità a lungo termine sembra dipendere dall'allocatione per pazienti più compromessi di cuori "migliori". Infatti è emerso nello studio che i pazienti con MELD >18 hanno ricevuto il trapianto da donatori che possedevano un donor-score più basso (<17). Nella nostra popolazione la

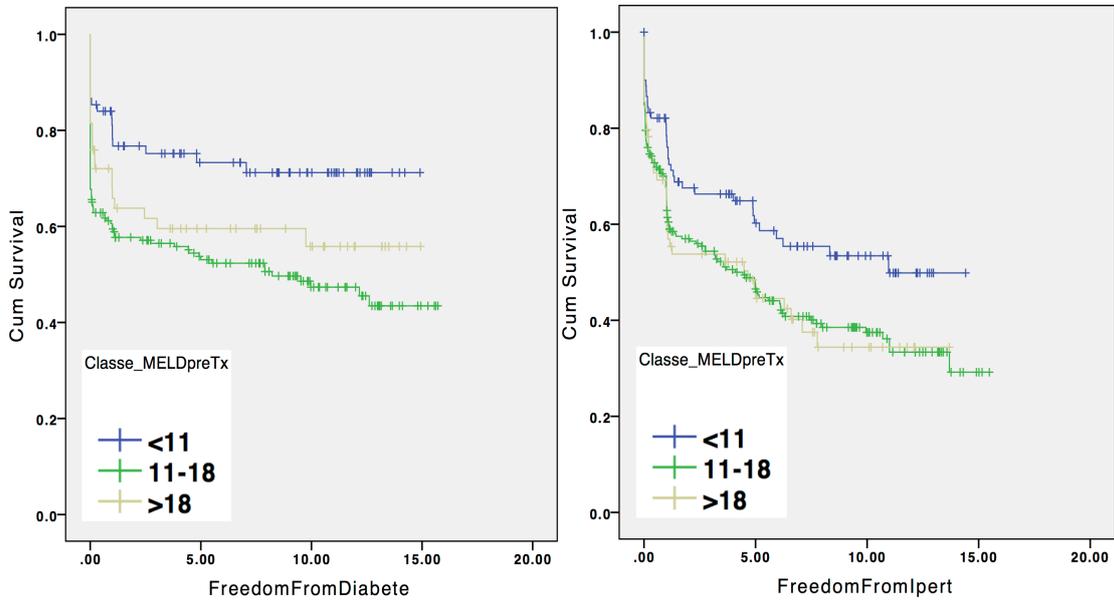
coorte MELD>18 ha ricevuto un trapianto con basso donor-score nel 71% dei casi contro il 59% dei casi relativo alle coorti con MELD <18. Il donor-score è un punteggio che riflette l'accettazione del trapianto e predice la mortalità a lungo termine, perciò i donatori con donor-score <17 hanno un cuore che offre migliori prospettive di sopravvivenza al ricevente.^[47]

A conferma di questa ipotesi abbiamo notato che le curve di libertà da eventi avversi correlati al trapianto e connessi alla qualità dell'organo trapiantato, hanno un andamento migliore in coorte MELD >18.

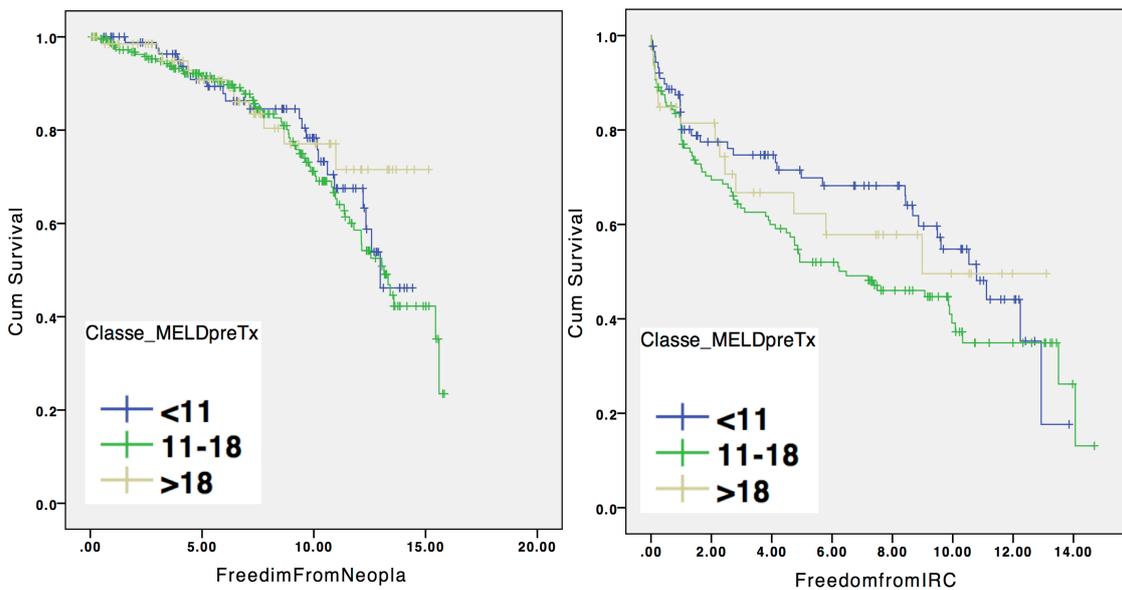
Le figure sottostanti riportano le curve di libertà da eventi avversi correlati al trapianto, relative rispettivamente alla libertà da coronaropatia e libertà da intervento cardiocirurgico. In entrambe è evidente come per la coorte MELD>18 la libertà da questi eventi avversi sia migliore rispetto a quella delle coorti con MELD minori. Difatti l'impianto di un cuore proveniente da un donatore con donor-score minore si associa ad un minor rischio di coronaropatia, con conseguente minore necessità di trattamento medico e/o chirurgico.

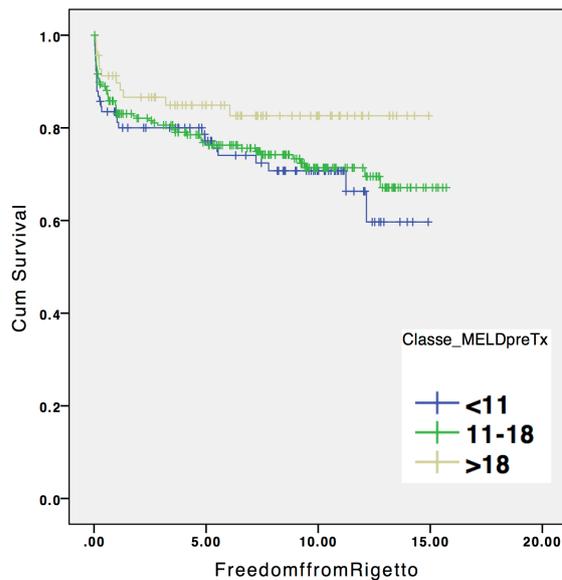


Diversamente, diabete e ipertensione, che rappresentano complicanze non direttamente correlate alla qualità del cuore trapiantato, insorgono con maggiore frequenza nei pazienti con MELD-XI score medio-alto, rispetto alla coorte con MELD <11.



Superato l'immediato periodo post-operatorio in cui il rischio di mortalità e complicanze è senza dubbio maggiore per la coorte MELD>18, non si assiste ad una significativa differenza tra le curve di libertà da IRC (insufficienza renale cronica) e da neoplasia. Pertanto, l'incidenza di questi eventi avversi non sembra affatto correlata alla coorte MELD.



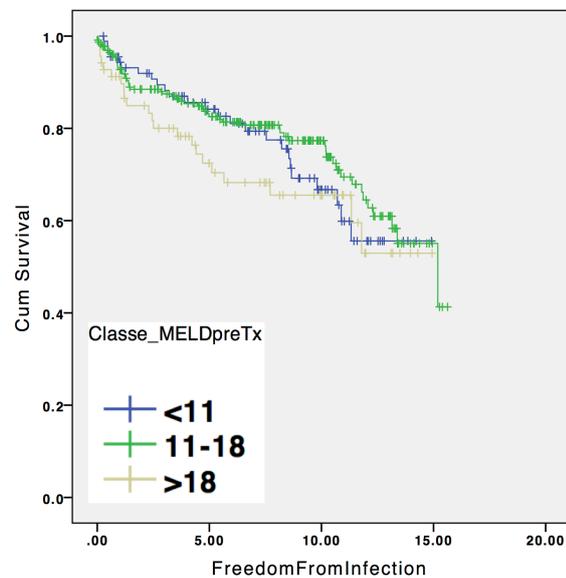


La curva di libertà da rigetto ha un andamento inatteso, se non addirittura paradossale, poiché appare evidente che la coorte MELD>18 abbia un'incidenza nettamente ridotta di rigetto, rispetto alle restanti 2 coorti. L'accurata gestione della terapia immunosoppressiva e il più intenso monitoraggio a cui è sottoposta questa categoria di

pazienti potrebbe spiegare il relativo aumento della libertà da rigetto.

La curva di libertà da infezione, mostrata nella figura a lato, mostra un andamento peggiore nella coorte MELD >18.

La maggiore incidenza di infezioni nei pazienti con MELD >18 è logicamente correlata all'aumentato rischio di contrarre patogeni nosocomiali e opportunisti associati all'uso protratto dell'intubazione, al ricorso di assistenze meccaniche invasive, alla dialisi e, in linea generale, all'aumentata degenza ospedaliera.



L'analisi statistica ha dimostrato significatività per alcuni eventi avversi post-operatori in accordo alla classificazione MELD. Pazienti con MELD-XI score più alto presentano un'augmentata necessità di supporto dialitico (p 0,001, hazard ratio 2,8), di intubazione prolungata >48h o reintubazione (p 0,005, hazard ratio 2,2), di somministrazione di ossido nitrico (p 0,017, hazard ratio 1,9) e di noradrenalina endovena >24h (p 0,018, hazard ratio 1,9). È aumentato il rischio di sviluppare graft failure precoce (EGF), evidenziato dalla presenza di inotropic score post-trapianto >10 ^[48] (p 0,003, hazard ratio 2,2). I pazienti con MELD>18 hanno anche un'augmentata necessità di trasfusioni di globuli rossi (p 0,001, hazard ratio 2,1), indice dell'aumentato rischio di sanguinamenti, e infine una prolungata degenza in terapia intensiva (p 0,040, hazard ratio 1,8).

EVENTI AVVERSI PER COORTE DI POPOLAZIONE MELD (RISCHIO PROGRESSIVO PER MELD >18)			
EVENTO AVVERSO	P	Hazard Ratio	95% C.I.
Dialisi	0,001	2,8	1,5-5,3
Intubazione prolungata >48h o reintubazione	0,005	2,2	1,3-3,8
Inotropic score post-Tx >10 (EGF “early graft failure”)	0,003	2,2	1,3-3,7
Trasfusioni RBC	0,001	2,1	1,2-4,1
Infusione di ossido nitrico	0,017	1,9	1,1-3,3
Somministrazione di noradrenalina e.v. >24h	0,018	1,9	1,1-3,2
Degenza ICU	0,040	1,8	1,1-3,4

La tabella sottostante riporta la frequenza con cui gli eventi avversi (rappresentati sia da variabili categoriche che continue) si verificano con un andamento progressivamente crescente nelle 3 coorti di MELD score. Tutti i dati seguenti confermano che i pazienti con MELD-XI score maggiore presentano un aumentato rischio di sviluppare le sopracitate complicanze post-operatorie.

La presenza di bilirubinemia e creatininemia crescenti nelle 3 coorti MELD, a 48 ore, a 7 giorni e a 30 giorni dall'intervento, è un dato atteso poiché connesso intrinsecamente al calcolo del MELD-XI score, e riflette il grado di disfunzione multiorgano già presente nel pre-operatorio. Seppure in maniera non eclatante, si assiste ad un progressivo miglioramento dei biomarker di disfunzione epato-renale con il trascorrere dei giorni post-operatori in ogni coorte MELD, segno che il trapianto cardiaco conduca effettivamente ad una regressione dell'insufficienza di questi organi. Tuttavia possiamo notare come la dialisi nella coorte MELD >18 abbia comunque una frequenza più che doppia rispetto alle coorti con MELD score minori.

		Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Creatinina 48h		1,7 ± 0,9	1,2 ± 0,7	1,7 ± 0,7	2,3 ± 1,1
Bilirubina 48h		1,6 ± 1,4	1,3 ± 0,9	1,5 ± 1,4	2,2 ± 1,9
Creatinina 7g		1,5 ± 0,8	1,1 ± 0,6	1,6 ± 0,7	1,8 ± 0,9
Bilirubina 7g		1,9 ± 2,6	1,6 ± 1,0	2,0 ± 3,2	2,1 ± 1,7
Creatinina 30g		1,4 ± 0,6	1,1 ± 0,5	1,4 ± 0,5	1,8 ± 0,9
Bilirubina 30g		1,3 ± 2,1	1,0 ± 0,6	1,4 ± 2,6	1,5 ± 1,5
Dialisi	No	366 (86,9%)	92,8%	88,7%	73,7%
	Si	55 (13,1%)	7,2%	11,3%	26,3%
Dialisi permanente	No	390 (92,6%)	94,8%	93,1%	88,2%
	Si	31 (7,4%)	5,2%	6,9%	11,8%

continua...

L'inotropic score post-trapianto aumenta gradualmente nelle 3 coorti, passando da 8,8 nei pazienti con MELD <11, a 10,1 nella classe intermedia, a 12,3 nei pazienti con MELD >18, in cui l'incidenza di inotropic score >10 è del 63,2%. Ad esso è correlato l'utilizzo di farmaci inotropi (fosfoinibitori) e vasoattivi (adrenalina e noradrenalina), che seguono lo stesso andamento progressivo. Allo stesso modo sono connessi anche la presenza di insufficienza ventricolare, frequente nel 22,4% dei pazienti con MELD >18 rispetto al 17,3% e 12,4% dei pazienti con MELD intermedio e <11, e il ricorso al supporto meccanico circolatorio (MCS), sia di tipo IABP (1), sia di tipo EMCO (2).

Anche il rischio di graft failure aumenta progressivamente all'aumentare del MELD score. In particolare nella coorte con MELD >18 è elevato il rischio di sviluppare graft failure di grado severo, a ragion del fatto che nella nostra popolazione i pazienti con MELD score maggiore hanno presentano un'incidenza di graft failure severo del 11,8%, rispetto al 5,3% e 4,2% riscontrati nelle coorti con MELD intermedio-basso.

Inotropic score		10,2 ± 6,4	8,8 ± 5,2	10,1 ± 6,8	12,3 ± 6,4
Inotropic score >10	No	230 (54,6%)	64,9%	56,0%	36,8%
	Si	191 (45,4%)	35,1%	44,0%	63,2%
Fosfoinib.	No	340 (80,8%)	84,5%	80,2%	77,6%
	Si	81 (19,2%)	15,5%	19,8%	22,4%
NA >24h	No	262 (63,7%)	78,9%	62,8%	47,3%
	Si	149 (36,3%)	21,1%	37,2%	52,7%
Adrenalina >24h	No	280 (68,1%)	74,7%	67,4%	62,2%
	Si	131 (31,9%)	25,3%	32,6%	37,8%
Insuff. ventricolare	No	349 (82,9%)	87,6%	82,7%	77,6%
	Si	72 (17,1%)	12,4%	17,3%	22,4%
MCS	0	372 (88,6%)	90,7%	89,5%	82,9%
	1-2	48 (11,4%)	9,3%	10,5%	17,1%
Graft failure di ogni tipo	No	348 (82,7%)	87,6%	81,9%	78,9%
	Si	73 (17,3%)	12,4%	18,1%	21,1%
GF grado severo		26 (6,2%)	4,2%	5,3%	11,8%

Assist. CEC min		63,6 ± 43,8	59,8 ± 44,8	62,8 ± 39,8	72,0 ± 53,5
Hard-CEC weaning	No	377 (89,5%)	92,8%	90,3%	82,9%
	Si	44 (10,5%)	7,2%	9,7%	17,1%
Degenza ICU		8,7 ± 13,4	8,0 ± 16,1	8,3 ± 10,2	10,9 ± 18,5
ICU >10gg	No	335 (80,1%)	84,0%	80,2%	75,0%
	Si	83 (19,9%)	16,0%	19,8%	25,0%
Intubazione >48h	No	320 (76,7%)	83,0%	78,6%	62,7%
	Si	97 (23,3%)	17,0%	21,4%	37,3%
NO	No	317 (75,3%)	84,5%	75,8%	61,8%
	Si	104 (24,7%)	15,5%	24,2%	38,2%
Trasfusioni RBC		7,4 ± 12,3	6,6 ± 9,3	6,5 ± 9,6	11,4 ± 20,3
Trasfus. plasma		5,4 ± 8,6	4,2 ± 5,7	5,2 ± 8,8	7,3 ± 10,6
Trasfusioni PLT		0,7 ± 2,3	0,4 ± 1,5	0,7 ± 2,4	1,2 ± 3,0
Giorni intra-osp.		29,9 ± 21,9	29,8 ± 26,6	28,5 ± 19,4	34,6 ± 22,8

L'intubazione prolungata >48h e l'infusione di NO si presentano rispettivamente nel 37,3% e nel 38,2% dei pazienti con MELD score >18, un'incidenza nettamente superiore rispetto a quella delle altri coorti, collegabile alla più frequente presenza di insufficienza biventricolare e ipertensione polmonare in questa popolazione.

L'aumentata frequenza di eventi avversi associata alla fragilità dei pazienti con MELD score più alto può facilmente spiegare il ricorso ad una più lunga assistenza in CEC, l'aumentata difficoltà alla svezzamento dalla CEC (17,1% in coorte MELD >18 vs 7,2% in coorte MELD <11) e la necessità di un aumento di degenza sia in terapia intensiva (10,9 giorni della classe MELD<18 vs 8,0 giorni della classe MELD <11), sia intra-ospedaliera (34,6 giorni vs 29,8 giorni). La presenza significativa di un numero maggiore di trasfusioni RBC nei pazienti con MELD >18 (11,4 unità vs 6,5 dei pazienti in coorte MELD 11-18) si relaziona anche alla necessità di riaperture per sanguinamenti.

Alcuni fattori di rischio pre-operatorio hanno dimostrato avere una correlazione diretta con lo sviluppo di determinate complicanze post-operatorie. L'eziologia di base della cardiopatia (CMPD post-ischemica, p 0,008), correlata alla presenza di una vasculopatia periferica renale, è direttamente associata al rischio di sviluppare dialisi post-operatoria, così come il tempo di ischemia del cuore donato >240min (p 0,050) è associato al rischio di inotropie score post-Tx >10 e somministrazione endovena di noradrenalina >24h. La presenza di reintervento nel pre-operatorio (p 0,039) è invece direttamente correlata al rischio di intubazione prolungata >48h, di reintubazione e di infusione di NO.

FATTORI DI RISCHIO PER EVENTO AVVERSO IN COORTE MELD>18		
EVENTO AVVERSO	VARIABILI	P
Dialisi	Eziologia base cardiopatia (CMPD post-ischemica)	0,008
Intubazione prolungata >48h o reintubazione + Infusione di NO	Reintervento	0,039
Inotropie score post-Tx >10 (EGF) + Somministrazione NA e.v. >24h	Tempo di ischemia >240 min	0,050

La coorte con MELD-XI score alto è costituita da pazienti più compromessi per cui è logico aspettarsi che le sopracitate complicanze post-operatorie possano insorgere con maggiore frequenza in questa popolazione. Il maggiore grado di compromissione della coorte con MELD>18 è facilmente riscontrabile nelle caratteristiche pre-operatorie clinico-strumentali dei pazienti presenti nel nostro database.

Come si può dedurre dai dati sottostanti, la coorte con MELD >18 si presenta al trapianto in una condizione clinica più scadente, caratterizzata da un'emoglobina ridotta (11,9 mg/dl vs 13,0 mg/dl della coorte con MELD <11) e creatininemia e bilirubinemia elevate (rispettivamente 2,8 e 1,7 mg/dl vs 0,9 e 0,7 mg/dl dei pazienti con MELD score minore).

L'incidenza pre-operatoria di patologie quali ipertensione e vasculopatia è assai più presente nella coorte con MELD più alto (22,1% e 6,6%) rispetto alla coorte con MELD più basso (7,1% e 2,1%).

Anche la necessità pre-trapianto di un ricovero con pompe e di un ausilio meccanico al circolo (IABP o ECMO) segue lo stesso trend crescente di incidenza nelle 3 coorti MELD, segno della frequente compromissione emodinamica presente nei pazienti con MELD score >18.

		Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Hb (mg/dl)		12,8 ± 1,9	13,0 ± 1,7	13,0 ± 1,8	11,9 ± 1,8
Creatinina		1,5 ± 1,1	0,9 ± 0,2	1,4 ± 0,3	2,8 ± 2,1
VFG (ml/min)		56,8 ± 24,4	82,9 ± 25,4	53,5 ± 15,6	33,6 ± 16,1
VFG<40	No	307 (78,3%)	100,0%	85,8%	23,5%
	Si	85 (21,7%)	0,0%	14,2%	76,5%
Bilirubina		1,0 ± 0,9	0,7 ± 0,3	1,0 ± 0,7	1,7 ± 1,6
Bilirubina >1,5	No	340 (81,3%)	100,0%	83,0%	51,4%
	Si	78 (18,7%)	0,0%	17,0%	48,6%
Sodio (mEq/l)		137,2 ± 4,8	138,0 ± 4,2	137,0 ± 4,9	136,8 ± 4,9
Potassio		4,2 ± 0,6	4,0 ± 0,5	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,7
Ipertensione	No	309 (84,2%)	92,9%	82,7%	77,9%
	Si	58 (15,8%)	7,1%	17,3%	22,1%
Vasculopatia	No	401 (95,2%)	97,9%	94,8%	93,4%
	Si	20 (4,8%)	2,1%	5,2%	6,6%
Ricovero pre con pompe	No	319 (75,8%)	82,5%	76,6%	64,5%
	Si	102 (24,2%)	17,5%	23,4%	35,5%
IABP o ECMO	No	379 (90,0%)	92,8%	90,3%	85,5%
	Si	42 (10,0%)	7,2%	9,7%	14,5%
Intubazione pre-Tx	No	382 (90,7%)	92,8%	90,7%	88,2%
	Si	39 (9,3%)	7,2%	9,3%	11,8%
Attesa in lista gg		303,9	218,7	323,6	344,7

A completamento dell'analisi abbiamo anche valutato l'andamento del MELD-XI score pre-trapianto e post-trapianto lungo l'intervallo di anni preso in esame dal nostro studio. È stata calcolata sia la media del MELD-XI score di tutti i pazienti operati nello stesso anno, sia la percentuale di pazienti appartenenti alle 3 coorti di MELD-XI score di ogni anno.

MELD-XI score pre-trapianto

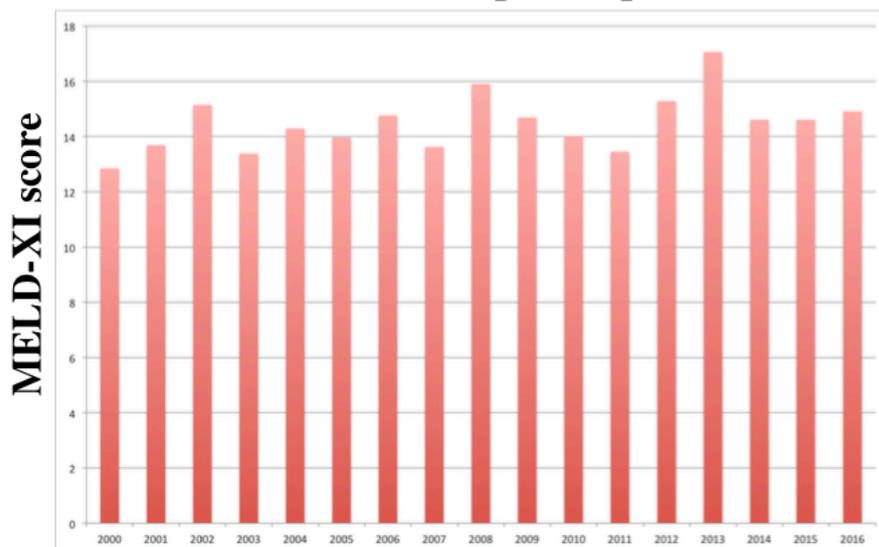
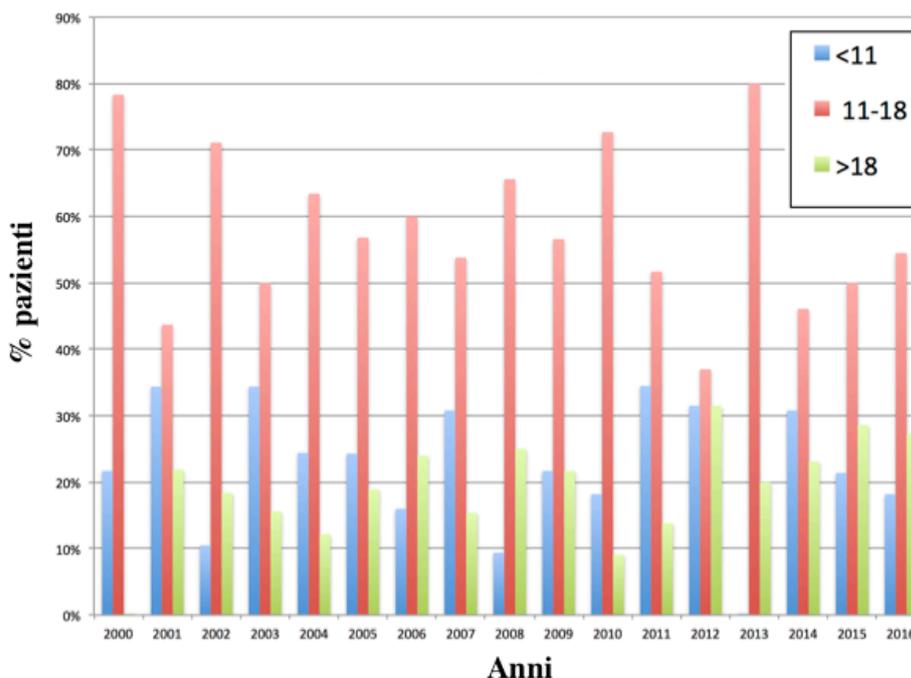


Figura 29 e 30.

Andamento pre-trapianto dal 2000 al 2016 della media annuale del MELD-XI score (sopra) e della percentuale di pazienti appartenenti alle 3 coorti del MELD-XI score (sotto).



MELD-XI score post-trapianto

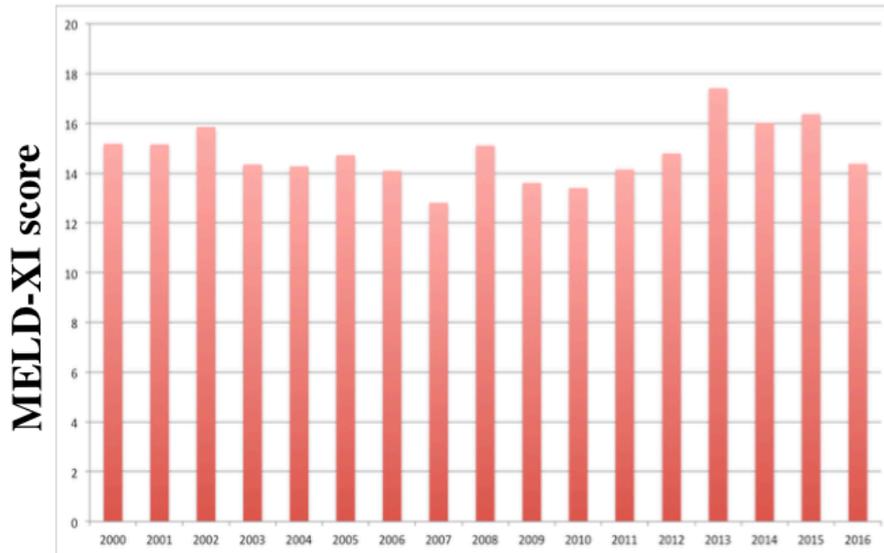
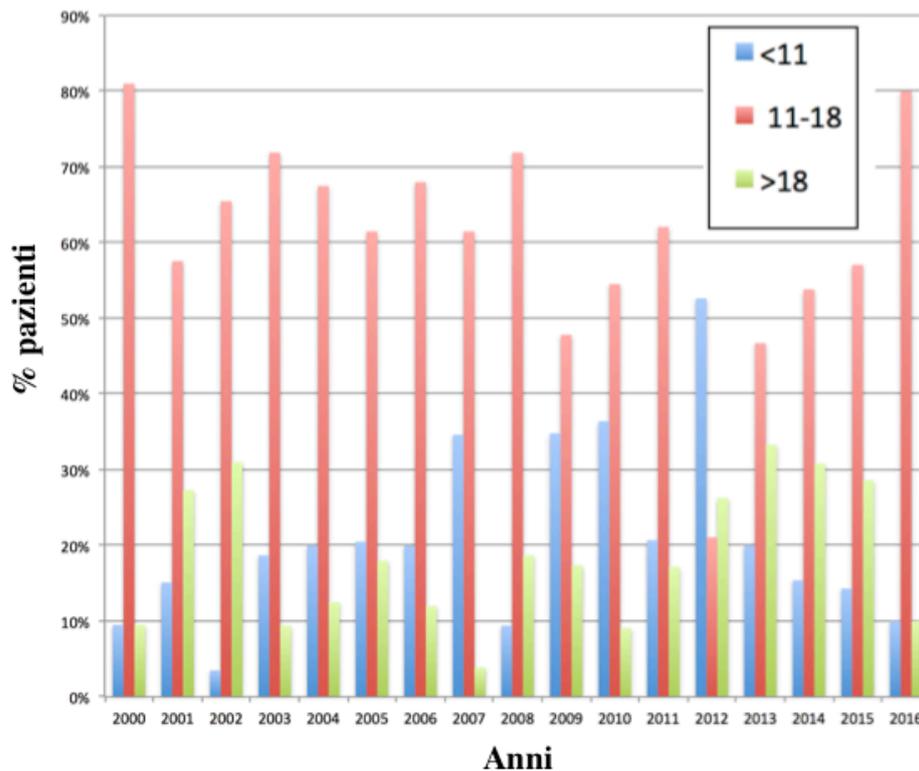


Figura 31 e 32.

Andamento post-trapianto dal 2000 al 2016 della media annuale del MELD-XI score (sopra) e della percentuale di pazienti appartenenti alle 3 coorti del MELD-XI score (sotto).



Dal 2000 ad oggi non sono emerse nell'andamento del MELD-XI score differenze significative, sia nel pre-trapianto (segno che non vi è un peggioramento delle condizioni cliniche con cui i pazienti si presentano al trapianto), sia nel post-trapianto (segno che, a parità di condizione pre-operatoria, i benefici procurati dal trapianto si sono mantenuti costanti).

La tabella sottostante riporta la distribuzione dei pazienti nelle 3 coorti MELD e il valore medio del MELD-XI score di ogni singola coorte, relativi al pre-trapianto e al post-trapianto.

		MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Pre-Tx	Numero di pazienti	100	255	80
	MELD-XI score medio	9,84	14,02	21,22
Post-Tx	Numero di pazienti	88	272	75
	MELD-XI score medio	9,84	14,20	22,24

Rispetto alla condizione pre-trapianto si può notare che aumenta il numero di pazienti in coorte MELD 11-18, mentre si riducono entrambe le altre coorti. Il contributo maggiore è dato dal flusso di pazienti che, tra il pre e il post-trapianto, passano dalla coorte MELD<11 alla coorte con MELD intermedio. Sebbene non si assista ad un significativo incremento del MELD-XI score medio relativo alla coorte MELD 11-18, il numero crescente di pazienti che si presentano nel post-trapianto in questa coorte ci porta ad affermare che tale popolazione andrebbe più attentamente monitorata nel follow-up per prevenire un'ulteriore peggioramento della condizione clinica.

Discussione

I pazienti con MELD-XI score >18 hanno una maggiore mortalità intraospedaliera e una ridotta sopravvivenza a lungo termine. A tal riguardo i nostri dati confermano quanto già appurato da diversi studi, tra cui quello di Grimm ^[41], che asserisce che i pazienti con MELD-XI $>16,4$ sono esposti a una peggiore sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno e 5 anni.

L'assenza di significatività relativa all'aumentata mortalità potrebbe essere spiegata sia dall'accurata gestione intensivistica, che sostiene la sopravvivenza intraospedaliera anche di pazienti in condizioni cliniche più scadenti, sia dall'allocazione per tali pazienti più compromessi di un cuore "migliore", ovvero prelevato da un donatore che presenta un basso donor-score (<17), associato a migliori outcomes a lungo termine. Infatti le complicanze direttamente associate alla qualità del graft (come la coronaropatia) hanno mostrato un'incidenza ridotta nella coorte con MELD >18 rispetto a quella delle 2 coorti con MELD inferiori, mentre diabete e ipertensione, associati a diversa base patogenetica, hanno rivelato un'incidenza attesa, progressivamente crescente con l'aumentare del MELD-XI score pre-trapianto. A riprova della nostra ipotesi anche il recente studio di Iyengar ^[50], presentato in Aprile all'annuale meeting ISHLT, documenta come i pazienti con MELD-XI score ≥ 17 abbiano una ridotta sopravvivenza nel breve e medio termine, ma una riduzione delle complicanze e della mortalità a lungo termine determinata da una più accurata selezione del ricevente e del donatore (donatori più giovani e con cuori dal ridotto tempo di ischemia). Inoltre, lo studio di Yang ^[49] sul supporto meccanico circolatorio in pazienti con SC avanzato ha dimostrato come l'utilizzo di VAD (frequente nella nostra coorte con MELD >18) può condurre ad un miglioramento del MELD-XI score, portando la sopravvivenza dei pazienti con un alto MELD-XI score pre-

operatorio a valori simili a quella di pazienti senza disfunzione epato-renale.

Pazienti con MELD-XI score >18 hanno un rischio significativo di sviluppare diverse complicanze post-operatorie: dialisi, intubazione prolungata, inotropic score post-trapianto >10, infusione di NO, somministrazione NA >24h, degenza ICU prolungata, trasfusioni RBC. Simili risultati ha ottenuto anche lo studio di Deo ^[41], confermando che per pazienti con MELD-XI score più alto è più frequente il ricorso all'ECMO, all'IABP, all'uso di inotropi e alla ventilazione meccanica, così come è maggiore il rischio di complicanze quali la dialisi, lo stroke e la prolungata ospedalizzazione.

I pazienti con MELD-XI score alto sono pazienti più compromessi per cui è facile spiegarsi come tali eventi avversi possano insorgere con maggiore frequenza.

- Si tratta di pazienti che presentano più spesso una disfunzione bi-ventricolare associata ad un'ipertensione polmonare severa, per cui non stupisce la maggiore necessità di intubazione prolungata e di infusione di NO per ridurre le resistenze polmonari e aiutare lo svezzamento dall'assistenza respiratoria.
- Il protratto ricorso alla NA e a farmaci inotropi (inotropic score >10) è associato alla maggiore frequenza di compromissione emodinamica e al relativo aumentato esordio di EGF (early graft failure). Difatti tale disfunzione precoce del trapianto è inizialmente trattata farmacologicamente con agenti inotropi e vasoattivi (dopamina, dobutamina, fosfoinibitori, adrenalina e noradrenalina) e successivamente con assistenze meccaniche (IABP o ECMO, che sono entrate nella routine terapeutica solo negli ultimi anni).
- La compromissione emodinamica correla anche con la necessità di assistenza meccanica post-trapianto (MCS) che rappresenta un fattore di rischio indipendente di mortalità intraospedaliera.

- L'aumentato impiego della dialisi è ovviamente dovuto all'insufficienza renale, riflessa nell'alta creatininemia che determina direttamente l'aumento del MELD-XI score.
- La presenza di stasi venosa e di congestione epatica legate alla severità dell'insufficienza cardiaca determinano un rischio di sanguinamento post-operatorio aumentato, manifesto nella necessità di numerose trasfusioni di globuli rossi e/o di riaperture chirurgiche.
- Lo stato di fragilità dei pazienti con MELD >18 e la presenza di tutte queste complicanze allunga la degenza ospedaliera, in particolar modo quella relativa alla terapia intensiva postoperatoria.

La coorte MELD >18 ha un aumentato rischio postoperatorio d'infezione principalmente associato al ricorso di presidi terapeutici invasivi e alla prolungata degenza ospedaliera. Un andamento paradossale mostra invece il rigetto che ha un'incidenza ridotta in coorte MELD>18, forse riconducibile all'intenso monitoraggio e all'accurata gestione terapeutica.

Fatta eccezione per l'immediato periodo post-operatorio, in cui la coorte MELD>18 ha un maggiore rischio di mortalità e complicanze severe, i nostri dati hanno mostrato che diversi eventi avversi (tra cui insufficienza renale cronica, neoplasia, insufficienza tricuspide) non sembrano essere correlati al valore del MELD-XI pre-trapianto.

Nel corso dello studio abbiamo notato come nel calcolo del MELD-XI score le variabili che lo compongono hanno un peso relativo che potrebbe non essere propriamente connesso alla severità della condizione clinica del paziente. Infatti è stato riscontrato come pazienti con MELD-XI score alto, in cui l'aumento del MELD è perlopiù dovuto ad una creatininemia alta piuttosto che ad una iperbilirubinemia lieve-moderata, hanno avuto outcomes peggiori rispetto ai pazienti che presentavano un simile MELD-score, ma dovuto principalmente alla severa iperbilirubinemia, in cui coesisteva una creatininemia normale o solo lievemente aumentata. Questi dati potrebbero indurre a riconsiderare le costanti che compongono il MELD-XI score, cercando di dare meno peso al valore

della bilirubina e più importanza al valore della creatinina. Ciò nonostante il nostro studio non si è posto tale compito come obiettivo, che comunque potrebbe essere oggetto di ulteriori approfondimenti.

Limiti dello studio

Il presente studio è stato eseguito in un singolo Centro, il numero di soggetti presi in esame è relativamente piccolo e i nostri risultati potrebbero non essere generalizzabili a qualunque contesto.

Lo studio, limitato dalla sua natura osservazionale e retrospettiva, potrebbe non stabilire le relazioni causali ed è soggetto a inerenti biases. Molti confondenti potenziali, come la terapia, la durata dello SC e la differenza nelle caratteristiche operative, potrebbero avere falsamente elevato o ridotto gli attuali valori epato-renali. I nostri pazienti hanno ricevuto un trapianto cardiaco nell'arco di più di 15 anni, durante i quali alcuni criteri di selezione ed esclusione si sono evoluti, così come sono cambiate le strategie chirurgiche, i regimi immunosoppressivi e i protocolli di gestione post-operatoria.

La terapia immunosoppressiva ha un impatto negativo sulla funzionalità epato-renale e non possiamo escludere che influisca anche sulla valutazione del MELD-XI. In aggiunta, i componenti del MELD-XI score sono soggetti a variazioni di laboratorio.

Non essendo stato validato alcun modello in grado di predire in maniera infallibile gli outcomes postoperatori dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco, non esiste un gruppo di controllo o di riferimento a cui possano essere paragonati i risultati ottenuti da questo score, che vanno pertanto valutati in maniera assoluta. Nel dettaglio, le differenze significative che sono emerse nel confronto tra la coorte MELD >18 e la coorte MELD <11, non appaiono così evidenti nel raffronto tra le coorti MELD <18 e MELD 11-18. Alcune variabili da noi considerate non hanno mostrato una chiara significatività statistica in questo contesto. Da questo punto di vista dobbiamo essere cauti nell'estrapolare i nostri risultati.

Conclusioni

Questo studio retrospettivo ha dimostrato come il MELD-XI score possa essere considerato un affidabile predittore di complicanze post-operatorie nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Sebbene non tutte le variabili da noi considerate siano risultate statisticamente significative, abbiamo verificato come i principali eventi avversi post-operatori presentino una stretta correlazione con la popolazione con MELD-XI score maggiore.

A prescindere dalle limitazioni dello studio, noi crediamo che questo modello di stratificazione prognostica potrebbe essere utile per stimare il rischio che presenta il paziente di sviluppare outcomes sfavorevoli postoperatori nel breve e lungo termine.

La valutazione della disfunzione epato-renale definita dal MELD-XI score fornisce informazioni di rischio aggiuntive nei pazienti con SC avanzato. L'attendibilità prognostica del MELD-XI score, comprovata dal nostro studio, ci porta ad ipotizzare che l'inserimento del MELD-XI score nella valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato potrebbe migliorare la previsione del rischio operatorio e post-operatorio, inquadrando in maniera più accurata la prognosi del paziente, in previsione dell'inserimento in lista per trapianto cardiaco.

Sebbene gli svantaggi post-operatori (sia in termini di complicanze, sia in termini di sopravvivenza) non precludono il trapianto ai pazienti con MELD-XI score alto, siamo concordi nell'affermare che i pazienti con disfunzione epatica e renale pre-operatoria andrebbero attentamente valutati prima del trapianto, ricercando l'eziologia della disfunzione epato-renale e trattandola per quanto possibile, in modo da ridurre il rischio intra e post-operatorio.

Dati

VARIABILI DEMOGRAFICHE					
Variabili categoriche		Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Sesso	Maschio	341 (80,2%)	15,4%	48,2%	16,4%
	Femmina	84 (19,8%)	7,6%	10,7%	1,7%
BMI (kg/m ²)	<21	59 (13,9%)	5,2%	7,6%	1,2%
	≥21 e <25	160 (37,6%)	10,2%	19,5%	7,8%
	≥25 e <30	173 (40,7%)	6,4%	26,4%	7,8%
	≥30	33 (7,8%)	1,2%	5,5%	1,2%

VARIABILI DEMOGRAFICHE				
Variabili continue	Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Età (anni)	52,6 ± 11,6	49,4 ± 11,7	53,8 ± 11,1	52,6 ± 12,3
Altezza (cm)	170,2 ± 8,8	168,2 ± 10,1	170,5 ± 8,4	171,7 ± 7,7
Peso (kg)	71,0 ± 13,2	66,2 ± 13,7	72,1 ± 13,1	73,5 ± 11,7
BMI (kg/m ²)	24,4 ± 3,6	23,3 ± 3,8	24,7 ± 3,6	24,8 ± 3,2
BSA (m ²)	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2
Attesa in lista (giorni)	303,9 ± 350,6	218,7 ± 182,3	323,6 ± 383,6	344,7 ± 385,6

VARIABILI PRE-OPERATORIE					
Variabili categoriche		Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Eziologia	Ischemica	166 (39,1%)	5,9%	26,1%	7,1%
	Dilatativa	159 (37,4%)	8,1%	22,1%	7,4%
	Restrittiva	32 (7,5%)	3,3%	3,1%	1,2%
	Ipertrofica	21 (4,9%)	2,1%	2,4%	0,5%
	Miocardite	5 (1,2%)	0,7%	0,5%	0,0%
	Altro	42 (9,9%)	2,9%	4,8%	1,9%
Diabete	No	333 (78,4%)	20,0%	42,5%	15,7%
	Si	92 (21,6%)	3,1%	16,4%	2,4%
Ipertensione	No	312 (73,4%)	21,5%	48,2%	14,4%
	Si	58 (13,6%)	1,6%	10,1%	4,1%
	Mancanti	55 (12,9%)			
Vasculopatia	No	405 (95,3%)	22,6%	55,8%	16,9%
	Si	20 (4,7%)	0,5%	3,1%	1,2%
Reintervento preoperatorio	No	289 (68%)	17,3%	38,7%	12,1%
	Si	136 (32%)	5,7%	20,2%	5,9%
Ricovero pre Tx con pompe	No	322 (75,8%)	19,0%	45,1%	11,6%
	Si	103 (24,2%)	4,0%	13,8%	6,4%
IABP pre-Tx	No	394 (92,7%)	21,4%	54,9%	16,4%
	Si	31 (7,3)	1,7%	4,0%	1,7%
ECMO pre-Tx	No	401 (94,4%)	22,6%	55,8%	15,9%
	Si	24 (5,6%)	0,5%	3,1%	2,1%
Ausilio IABP-ECMO	No	383 (90,1%)	21,4%	53,2%	15,4%
	Si	42 (9,9%)	1,7%	5,7%	2,6%
Intubazione pre-Tx	No	386 (90,8%)	21,4%	53,4%	15,9%
	Si	39 (9,2%)	7,2%	9,3%	11,8%
Pazienti a rischio per Tx	No	236 (55,5%)	16,0%	30,5%	8,6%
	Si	189 (44,5%)	7,1%	28,3%	9,5%
VFG<40 (ml/min)	No	308 (72,5%)	23,2%	51,0%	4,1%
	Si	86 (20,2%)	0,0%	8,4%	13,3%
	Mancanti	31 (7,3%)			
Bilirubina >1,5 (mg/dl)	No	340 (80,0%)	23,2%	49,0%	9,1%
	Si	78 (18,4%)	0,0%	10,0%	8,6%
	Mancanti	7 (1,6%)			
MELD pre-Tx			22,8%	58,4%	17,9%

	Mancanti	4 (0,9%)		
VARIABILI PRE-OPERATORIE				
Variabili continue	Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Hb (mg/dl)	12,8 ± 1,9	13,0 ± 1,7	13,0 ± 1,8	11,9 ± 1,8
Creatinina (mg/dl)	1,5 ± 1,1	0,9 ± 0,2	1,4 ± 0,3	2,8 ± 2,1
VFG (ml/min)	56,8 ± 24,4	82,9 ± 25,4	53,5 ± 15,6	33,6 ± 16,1
Bilirubina (mg/dl)	1,0 ± 0,9	0,7 ± 0,3	1,0 ± 0,7	1,7 ± 1,6
Sodio (mEq/l)	137,2 ± 4,8	138,0 ± 4,2	137,0 ± 4,9	136,8 ± 4,9
Potassio (mEq/l)	4,2 ± 0,6	4,0 ± 0,5	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,7
Calcio (mEq/l)	9,2 ± 0,7	9,1 ± 0,7	9,2 ± 0,7	9,1 ± 0,9
Albumina (g/dl)	4,1 ± 0,6	4,1 ± 0,6	4,2 ± 0,6	4,0 ± 0,6
MELD pre-Tx	14,4 ± 4,1			

VARIABILI INTRA-OPERATORIE					
Variabili categoriche		Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Tempo ischemia >240 min	No	357 (84,0%)	20,7%	48,5%	15,0%
	Si	68 (16,0%)	2,4%	10,5%	3,1%
Hard CEC weaning	No	381 (89,6%)	21,4%	53,2%	15,0%
	Si	44 (10,4%)	1,7%	5,7%	3,1%

VARIABILI INTRA-OPERATORIE				
Variabili continue	Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Assistenza in CEC (minuti)	63,6 ± 43,8	59,8 ± 44,8	62,8 ± 39,8	72,0 ± 53,5
Tempo ischemia (minuti)	193,5 ± 48,0	187,6 ± 43,3	195,5 ± 48,5	194,5 ± 51,7

VARIABILI POST-OPERATORIE					
Variabili categoriche		Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Classe MELD post-Tx	MELD <11	86 (20,2%)	11,0%	8,4%	1,2%
	MELD 11-18	262 (61,7%)	10,3%	41,1%	10,5%
	MELD >18	73 (17,2%)	1,4%	9,6%	6,5%
	Mancanti	4 (0,9%)			
Graft failure	No	352 (82,8%)	20,2%	48,2%	14,3%
	Si	73 (17,2%)	2,9%	10,7%	3,8%
	Lieve	45 (10,6%)	1,9%	7,2%	1,5%
	Moderato	2 (0,5%)	0,2%	0,3%	0,0%
	Severo	26 (6,1%)	1,0%	3,0%	2,1%
Graft failure e inotropi	No	268 (63,1%)	15,9%	35,9%	11,4%
	Si	157 (36,9%)	7,1%	23,0%	6,7%
Graft failure e IABP	No	404 (95,1%)	22,3%	56,3%	16,6%
	Si	21 (4,9%)	0,7%	2,6%	1,4%
Graft failure e ECMO	No	397 (93,4%)	21,9%	54,6%	16,9%
	Si	28 (6,6%)	1,2%	4,3%	1,2%
ECMO	No	395 (92,9%)	22,1%	54,6%	16,2%
	Si, centrale	24 (5,6%)	0,7%	3,8%	1,2%
	Si, periferico	6 (1,4%)	0,2%	0,5%	0,7%
Bassa gittata post-Tx	No	347 (81,6%)	18,3%	49,0%	14,3%
	Si	78 (18,3%)	4,5%	10,0%	3,8%
Inotropic score post-Tx >10	No	233 (54,8%)	15,0%	33,0%	6,7%
	Si	192 (45,2%)	8,1%	25,9%	11,4%
Intubazione >48h o reintubazione	No	323 (76,0%)	18,7%	46,8%	11,3%
	Si	98 (23,1%)	3,8%	12,7%	6,7%
	Mancanti	4 (0,9%)			
Insufficienza ventricolare	No	353 (83,1%)	20,2%	48,7%	14,0%
	Vsx	7 (1,6%)	0,2%	1,2%	0,2%
	Vdx	28 (6,6%)	0,7%	4,3%	1,7%
	BiV	37 (8,7%)	1,9%	4,8%	2,1%
Categoria MCS post-Tx	0	377 (88,6%)	21,0%	52,6%	15,0%
	1 (IABP)	20 (4,7%)	1,2%	2,4%	1,2%
	2 (ECMO)	28 (6,7%)	1,0%	3,8%	1,9%

continua...

NO	No	321 (75,5%)	19,5%	44,7%	11,2%
	Si	104 (24,5%)	3,6%	14,3%	6,9%
Fosfoinibitori	No	344 (80,9%)	19,5%	47,3%	14,0%
	Si	81 (19,1%)	3,6%	11,6%	4,0%
Adrenalina >24h	No	284 (66,8%)	17,3%	39,7%	11,2%
	Si	131 (30,8%)	5,8%	19,2%	6,8%
	Mancanti	10 (2,4%)			
NA >24h	No	265 (62,4%)	18,2%	37,0%	8,5%
	Si	150 (35,3%)	4,9%	21,9%	9,5%
	Mancanti	10 (2,4%)			
Dialisi	No	370 (87,1%)	21,4%	52,3%	13,3%
	Si	55 (12,9%)	1,7%	6,7%	4,8%
Dialisi permanente	No	394 (92,7%)	21,9%	54,9%	15,9%
	Si	31 (7,3%)	1,2%	4,0%	2,1%
Ritrapianto	No	422 (99,3%)	22,8%	58,4%	18,1%
	Si	3 (0,7%)	0,2%	0,5%	0,0%
Riaperture	No	369 (86,8%)	19,2%	51,3%	16,2%
	Si	56 (13,2%)	3,8%	7,6%	1,9%
ICU prolungata ≥10 giorni	No	338 (79,5%)	18,9%	47,6%	13,6%
	Si	83 (19,5%)	3,6%	11,7%	4,5%
	Mancanti	4 (0,9%)			
Morte intra-ospedaliera	No	391 (92,0%)	21,6%	54,2%	16,4%
	Si	34 (8,0%)	1,4%	4,8%	1,7%
Mortalità al follow-up	No	340 (80,0%)	18,1%	48,5%	13,5%
	Si	85 (20,0%)	5,0%	10,5%	4,5%
Mortalità totale	No	306 (72,0%)	16,6%	43,7%	11,9%
	Si	119 (28,0%)	6,4%	15,2%	6,2%
NYHA al follow-up	Classe I	273 (64,2%)	16,6%	43,6%	13,6%
	Classe II	86 (20,2%)	6,8%	12,8%	3,8%
	Classe III	11 (2,6%)	0,5%	2,2%	0,0%
	Mancanti	55 (12,9%)			
PM definitivo follow-up	No	386 (90,8%)	23,5%	58,4%	17,1%
	Si	4 (0,9%)	0,0%	0,3%	0,8%
	Mancanti	35 (8,2%)			
IT mod./severa al follow-up	Assente	308 (72,5%)	18,9%	46,0%	14,5%
	Moderata	73 (17,2%)	3,6%	11,6%	3,4%
	Severa	9 (2,1%)	1,0%	1,0%	0,0%
	Mancanti	35 (8,2%)			

continua...

Intervento CCH post-Tx al follow-up	No	383 (90,1%)	22,5%	57,9%	17,8%
	Si	7 (1,6%)	1,0%	0,8%	0,0%
	Mancanti	35 (8,2%)			
Altre procedure vascolari FU	No	374 (88,0%)	22,7%	55,6%	17,6%
	Si	16 (3,8%)	0,8%	3,1%	0,3%
	Mancanti	35 (8,2%)			
Diabete al follow-up	No	252 (59,3%)	18,3%	33,8%	12,4%
	Si	139 (32,7%)	5,2%	24,7%	5,7%
	Mancanti	34 (8,0%)			
Ipertensione al follow-up	No	177 (41,6%)	13,4%	24,5%	7,5%
	Si	213 (50,1%)	10,1%	34,1%	10,3%
	Mancanti	35 (8,2%)			
IR mod/severa al FU senza dialisi	No	135 (31,8%)	13,7%	15,5%	5,4%
	Si	255 (60,0%)	9,8%	43,2%	12,4%
	Mancanti	35 (8,2%)			
IR con dialisi al follow-up	No	373 (87,8%)	22,2%	56,6%	17,1%
	Si	17 (4,0%)	1,3%	2,1%	0,8%
	Mancanti	35 (8,2%)			
Dialisi definitiva	No	370 (87,1%)	22,1%	56,6%	16,9%
	Si	18 (4,2%)	1,3%	2,1%	1,0%
	Mancanti	37 (8,7%)			
Neoplasia	No	290 (68,2%)	17,8%	42,1%	15,0%
	Si	100 (23,5%)	5,7%	16,5%	2,8%
	Mancanti	35 (8,2%)			
Infezioni con ospedalizz.	No	284 (66,8%)	16,8%	44,1%	12,1%
	Si	107 (25,2%)	6,7%	14,7%	5,7%
	Mancanti	34 (8,0%)			
Rigetto acuto con ospedalizz.	No	294 (69,2%)	16,8%	43,6%	14,9%
	Si	97 (22,8%)	6,7%	15,2%	2,8%
	Mancanti	34 (8,0%)			
Tipo di rigetto	Umorale	10 (2,4%)			
	Cellulare	31 (7,3%)			
	Misto	12 (2,8%)			
Coronaropatia	No	351 (82,6%)	20,9%	51,8%	17,0%
	Si	40 (9,4%)	2,6%	7,0%	0,8%
	Mancanti	34 (8,0%)			
PTCA e/o stent	No	366 (86,1%)	22,0%	55,0%	16,8%
	Si	24 (5,6%)	1,6%	3,9%	0,8%
	Mancanti	35 (8,2%)			

VARIABILI POST-OPERATORIE		
Variabili categoriche	Totale	
Terapia immuno-soppressiva	CSA-MF-CS	139 (32,7%)
	CSA-Ever-CS	74 (17,4%)
	CSA-Aza-CS	21 (4,9%)
	CSA-CS	54 (12,7%)
	Tacr-MF-CS	31 (7,3%)
	CSA-MF	34 (8,0%)
	Tacr-Ever	3 (0,7%)
	Tacr	17 (4,0%)
	CSA-Tacr-CS	5 (1,2%)
	Aza-Tacr-CS	3 (0,7%)
	Mancanti	44 (10,4%)

VARIABILI POST-OPERATORIE				
Variabili continue	Totale	MELD <11	MELD 11-18	MELD >18
Creatinina 48h (mg/dl)	1,7 ± 0,9	1,2 ± 0,7	1,7 ± 0,7	2,3 ± 1,1
Bilirubina 48h (mg/dl)	1,6 ± 1,4	1,3 ± 0,9	1,5 ± 1,4	2,2 ± 1,9
Albumina 48h (g/dl)	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,4	3,6 ± 0,5	3,5 ± 0,5
Sodio 48h (mEq/l)	143,3 ± 5,4	142,5 ± 5,1	143,4 ± 5,5	144,0 ± 5,7
Creatinina 7g (mg/dl)	1,5 ± 0,8	1,1 ± 0,6	1,6 ± 0,7	1,8 ± 0,9
Bilirubina 7g (mg/dl)	1,9 ± 2,6	1,6 ± 1,0	2,0 ± 3,2	2,1 ± 1,7
Albumina 7g (g/dl)	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,4	3,4 ± 0,4	3,2 ± 0,4
Sodio 7g (mEq/l)	138,3 ± 8,4	136,3 ± 15,6	139,0 ± 4,4	138,7 ± 4,3
Creatinina 30g (mg/dl)	1,4 ± 0,6	1,1 ± 0,5	1,4 ± 0,5	1,8 ± 0,9
Bilirubina 30g (mg/dl)	1,3 ± 2,1	1,0 ± 0,6	1,4 ± 2,6	1,5 ± 1,5
Albumina 30g (g/dl)	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,4	3,6 ± 0,5	3,4 ± 0,5
Sodio 30g (mEq/l)	138,4 ± 4,2	137,9 ± 3,4	138,7 ± 4,7	138,3 ± 3,7
MELD post-Tx	14,7 ± 4,5	12,2 ± 3,5	14,8 ± 4,2	17,5 ± 5,2
Inotropic score postTx	10,2 ± 6,4	8,8 ± 5,2	10,1 ± 6,8	12,3 ± 6,4
Trasfusioni RBC	7,4 ± 12,3	6,6 ± 9,3	6,5 ± 9,6	11,4 ± 20,3
Trasfusioni plasma	5,4 ± 8,6	4,2 ± 5,7	5,2 ± 8,8	7,3 ± 10,6
Trasfusioni PLT	0,7 ± 2,3	0,4 ± 1,5	0,7 ± 2,4	1,2 ± 3,0
Giorni intra-osp.	29,9 ± 21,9	29,8 ± 26,6	28,5 ± 19,4	34,6 ± 22,8
Degenza ICU (gg)	8,7 ± 13,4	8,0 ± 16,1	8,3 ± 10,2	10,9 ± 18,5

VARIABILI POST-OPERATORIE	
Variabili continue	Totale
Libertà da morte (aa)	7,2 ± 4,5
Distanza Tx-ultimo FU (mesi)	72,7 ± 45,2
Libertà da IT (anni)	6,6 ± 4,4
Libertà da CCH (anni)	6,9 ± 4,4
Libertà da proc. vascolari (aa)	7,0 ± 4,5
Libertà da diabete (aa)	2,9 ± 6,1
Libertà da ipertensione (aa)	3,9 ± 4,4
Ultima creatinina FU (mg/dl)	1,9 ± 1,2
Ultima VFG al FU (ml/min)	50,0 ± 23,2
Libertà da IRC (anni)	4,7 ± 4,4
Libertà da dialisi (anni)	7,1 ± 4,4
Libertà da neoplasia (anni)	6,9 ± 4,5
Libertà da infezione (anni)	6,3 ± 4,6
Libertà da rigetto (anni)	6,0 ± 4,8
Libertà da coronaropatia (aa)	6,8 ± 4,5

Bibliografia

1. Dionigi R., e altri, *Chirurgia*, 3a ed., sezione XII, cap. 2, 3133-3152, Masson Milano, 2002.
2. DiBardino D., *The history and development of cardiac transplantation*, Texas Heart Institute Journal, Vol. 26, Num. 3, 1999.
3. Braunwald E., Zipes D. P., Libby P., *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*, 6a ed., Saunders Company, 2001.
4. Marabotto F., Boldrini M., Smerrieri S., *20 anni dal primo trapianto di cuore in Italia vissuti attraverso l'ansa*, ANSA, 2006.
5. Ramlawi B., Al-Jabbari O., Benjamin R., e altri, *Autotransplantation for the resection of complex left heart tumors*, The Ann Thorac Surg., 2014, 98(3):863-8.
6. *Sito ufficiale del Centro Nazionale Trapianti*, Ministero della Salute.
7. Alraies M. C., Eckman P., *Adult heart transplant: indications and outcomes*, Journal of Thoracic Disease, 2014, 6(8): 1120-1128.
8. Branzi A., Picchio F. M., e altri, *Core curriculum: Cardiologia*, McGraw-Hill Education, cap. 3, 213-216, 2013.
9. Yamani M. H., Taylor D. O., *Heart Transplantation*, The Cleveland Clinic Foundation, 2010.
10. *Carta dei servizi: il programma di trapianto cuore e polmone*, a cura di Arpesella G. e altri, Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna, Azienda Ospedaliera – Università di Bologna, 2010.
11. Mancini D., Lietz K., *Selection of Cardiac Transplantation Candidates in 2010*, Circulation, 2010; 122:173-183 .
12. Mehra M. R., Kirk R., Potena L., Taylor D. O., Zuckermann A, e altri, *The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update*, The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2016; 35 (1): 1-23.
13. De Jonge N., Kirkels J. H., Klopping C., e altri, *Guidelines for heart transplantation*, Netherlands Heart Journal, Vol. 16, Num. 3, 2008.

14. Nair N., Gongora E., e altri, *Role of cardiovascular imaging in selection of donor hearts*, World Journal of Transplantation, 2015; 5(4): 348-353.
15. Kilic A., Emani S. e altri, *Donor selection in heart transplantation*, Journal of Thoracic Disease, 2014; 6(8):1907-1104.
16. Kuppahally S., Valantine A., e altri, *Outcome in cardiac recipients of donor hearts with increased left ventricular wall thickness*, Am J Transplant 2007;7:2388-95.
17. Smith J. W., O'Brien K. D., e altri, *Systematic donor selection review process improves cardiac transplant volumes and outcomes*, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2016; 151:238-43.
18. Ghafourian K., Kobashigawa J., *The "art" of donor heart selection*, ISHLT Links, 2015; 6(8).
19. Davies R., Russo M., Morgan A., e altri, *Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database*, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, vol. 140, num. 3, 2010.
20. Toscano G., Bottio T., Gambino A., e altri, *Orthotopic heart transplantation: the bicaval technique*, Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery, 2015.
21. Geny B., Charloux A., e altri, *Enhanced brain natriuretic peptide response to peak exercise in heart transplant recipients*, Journal of Applied Physiology, 1998, Vol. 85, No. 6, 2270-2276.
22. Walker C., *The heart transplant patient*, ESA focus meeting on perioperative medicine: the cardiac patient; 2015.
23. Reed A., Yudkowitz F., *Clinical cases in anesthesia*, 4a ed., sezione I, cap. 10, Elsevier Saunders, 2014.
24. Hosenpud J., Cobanoglu A., Norman D., Starr A., *Cardiac transplantation: a manual for health care professionals*, Springer-Verlag, cap. 10, 1991.
25. Lindenfeld J., Miller G., e altri, *Drug therapy in the heart transplant recipient*, Circulation, vol. 110, issue 24, 2004.

26. Mangini S., Alves B., Silvestre M., e altri, *Heart transplantation: review*, Einstein, 2015; 13(2):310-8.
27. Potena L., Ferrara R., e altri, *La malattia coronarica del cuore trapiantato: interazione fisiopatologica tra sistema immunitario, infezioni e sindrome metabolica*, Giornale italiano di cardiologia, 2007; 8(2):73-82.
28. Lee H., Yeom S., Hwang H., e altri, *Twenty-year experience of heart transplantation: early and long-term results*, The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2016; 49(4):242-249.
29. Marasco S., Bell D., Lee G., e altri, *Heterotopic heart transplant: is there an indication in the continuous flow ventricular assist device era?*, European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2014; 45(2):372-6.
30. Longo L., Kasper L., Fauci S., e altri, *Harrison's principles of internal medicine*, 18a ed., part 10, sec. IV, chap. 235, 3923-3928, The McGraw-Hill Companies, 2012.
31. Asrani S., Kim R., *Model for End Stage Liver Disease: End of the First Decade*, Clinical Liver Disease, Author manuscript, 2011, 15(4): 685-698.
32. Kamath P., Kim R., *The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) – Review*, Hepatology, 2007, Vol. 45, No. 3, 797-805.
33. Wiesner R., Edwards E., e altri, *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*, Gastroenterology, 2003, Vol. 124, No. 1, 91-6.
34. De Simone P. e altri, *L'impiego del Model for End-Stage Liver Disease (MELD) nel trapianto di fegato*, Trapianti, 2006, X: 26-133.
35. Abe S., e altri, *Liver dysfunction assessed by Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR (MELD-XI) scoring system predicts adverse prognosis in heart failure*, PLOS ONE, 2014, Vol. 9, Issue 6.
36. Jurkiewicz B., e altri, *The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) can predict outcomes in ambulatory patients with advanced heart failure who have been referred for cardiac transplantation evaluation*, Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery,

- 2014, 11(2): 178-181.
37. Kim M., Kato T., e altri, *Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction*, Journal of the American College of Cardiology, 2013, 61(22): 2253-2261.
 38. Kato T., Stevens G., e altri, *Risk stratification of ambulatory patients with advanced heart failure undergoing evaluation for heart transplantation*, The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2013, 32:333-340.
 39. Chokshi A., e altri, *Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: Application of the MELD scoring system for outcome prediction*, The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2012, 31:591-600.
 40. Deo S., e altri, *Model for end-stage liver disease excluding international normalized ratio (MELD-XI) score predicts heart transplant outcomes: Evidence from the registry of the United Network for Organ Sharing*, The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2016, 35:222-227.
 41. Grimm J., e altri, *MELD-XI score predicts early mortality in patients after heart transplantation*, The Annals of Thoracic Surgery, 2015, 100:1737-1743.
 42. Matthews J., e altri, *Model for End-Stage Liver Disease Score Predicts Left Ventricular Assist Device Operative Transfusion Requirements, Morbidity, and Mortality*, Circulation, 2010, 121:214-220.
 43. Aaronson K., Schwartz S., e altri, *Development and Prospective Validation of a Clinical Index to Predict Survival in Ambulatory Patients Referred for Cardiac Transplant Evaluation*, Circulation, 1997, Vol. 95, Issue 12.
 44. Gavazzi A., Cicoira M. A., e altri, *Ruolo della valutazione clinica e dei test funzionali per la personalizzazione del follow-up nel paziente con scompenso cardiaco cronico*, Giornale Italiano di Cardiologia, 2010, Vol. 11, 8S-16S.

45. Stempfle H., Alt A., Stief J., Siebert U., *The Munich Score: A Clinical Index to Predict Survival in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure in the Era of New Medical Therapies*, The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2008, Vol. 27, Issue 2, 222–228.
46. Heuman D., Mihas A., Habib A., e altri, *MELD-XI: a rational approach to “sickest first” liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy*. Liver Transplantation, 2006, 13:30-7.
47. Smits J., De Pauw M., De Vries E., e altri, *Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival*, The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2012, 31:387-97.
48. Wernovsky G., Wypij D., Jonas R., e altri, *Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest*. Circulation, 1995, 92:2226–35.
49. Yang J., Kato T., e altri, *Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system*, The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2012, 31:601-10.
50. Iyengar A., Eisenring C., e altri, *Influence of MELD-XI (Model of End-Stage Liver Disease Excluding INR) on heart transplant outcomes*, The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2016, Vol. 35, Issue 4.

TRAPIANTO DI CUORE ED INSUFFICIENZA EPATO-RENALE: IMPATTO DEL MELD-XI (Model of End-Stage Liver Disease EXcluding INR) SCORE SUGLI OUTCOMES POSTOPERATORI

Sintesi

Introduzione:

La disfunzione epato-renale costituisce un fattore di rischio per mortalità e morbidità postoperatoria nei candidati a trapianto. Il MELD-XI (Model of End-Stage Liver Disease Excluding INR) score rappresenta un valido strumento preoperatorio per inquadrare clinicamente i pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato. Scopo della nostra analisi è stato valutare il potenziale prognostico del MELD-XI score nei pazienti sottoposti a trapianto di cuore.

Metodi:

Fra gennaio 2000 ed agosto 2016 un totale di 425 pazienti consecutivi sono stati sottoposti a trapianto presso la nostra unità operativa. I dati di questa coorte di pazienti, dopo stratificazione in base al MELD-XI score (MELD-XI <11; MELD-XI 11-18; MELD-XI >18), sono stati analizzati per descrivere i risultati a breve ed a lungo termine.

Risultati:

I pazienti con MELD-XI score >18 sono risultati caratterizzati da condizioni cliniche preoperatorie critiche, che determinano un rischio di mortalità precoce maggiore (HR 1.45 [1.11-1.67], $p < 0.001$). Questo gruppo di pazienti presenta un rischio postoperatorio maggiore per dialisi (HR 2.8 [1.5-5.3], $p < 0.001$), revisione chirurgica per sanguinamento (HR 9.6 [1.7-55.3], $p = 0.003$), ventilazione meccanica prolungata (HR 2.2 [1.3-3.8], $p = 0.005$) ed insufficienza del graft con necessità di supporto meccanico (HR 1.9 [1.1-3.3], $p = 0.003$). La sopravvivenza a 5 e 10 anni per la coorte di pazienti con MELD-XI score >18 è rispettivamente 63% e 47%, contro il 72% e 59% del gruppo di controllo (MELD-XI <18) (log-rank, $p < 0.001$).

Conclusioni:

I pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con un MELD-XI score preoperatorio elevato presentano una maggiore percentuale di complicanze ed una sopravvivenza inferiore. Il MELD-XI score rappresenta, come suggerito dai risultati della nostra analisi, quindi un valido strumento per la corretta valutazione dei riceventi e per la selezione dei donatori.

Dott. Giuseppe Barberio
mail: giuseppe.barberio2@unibo.it
tel.: +393386618460

RELAZIONE ATTIVITA' SVOLTE PER ANNO

I anno

-ATTIVITA' SEMINARIALI:

- 22-09-2017: "Corso di formazione obbligatoria in materia di salute e sicurezza sui luoghi di lavoro"

-PUBBLICAZIONI:

- "Long-Term Outcomes of Open Arch Repair After a Prior Aortic Operation: Our Experience in 154 Patients."

Di Bartolomeo R, Berretta P, Pantaleo A, Murana G, Cefarelli M, Alfonsi J, Barberio G, Leone A, Di Marco L, Pacini D.
Ann Thorac Surg. 2017 May;103(5):1406-1412

- "Biological versus mechanical Bentall procedure for aortic root replacement: a propensity score analysis of a consecutive series of 1112 patients."

Pantaleo A, Murana G, Di Marco L, Jafrancesco G, Barberio G, Berretta P, Leone A, Di Bartolomeo R, Pacini D.
Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Jul 1;52(1):143-149

-ATTIVITA' RELATIVE AL PROGETTO DI RICERCA:

- Creazione di un Database in SPSS;
- Inserimento ed analisi preliminare dei dati retrospettivi dal 2000 ad ottobre del 2016;
- Inizio raccolta dati dei nuovi pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (da novembre 2016).

II anno

-ATTIVITA' SCIENTIFICA

Presentazione al 42° congresso della Società Italiana Trapianto d'Organo dei seguenti abstract:

- Impatto, a breve ed a lungo termine, della severità dell'Ipertensione Polmonare su cateterismo cardiaco destro, disfunzione ventricolare destra e sopravvivenza dopo trapianto cardiaco.
- Trapianto combinato cuore-fegato: esperienza monocentrica e risultati a medio e lungo termine.
- Uso dei supporti circolatori meccanici pre-trapianto cardiaco e loro impatto sui risultati postoperatori.
- Ruolo della contropulsazione aortica e dell'ECMO nella disfunzione acuta del graft post-trapianto cardiaco
- Trapianto di cuore ed insufficienza epato-renale: MELD-XI (Model of End-Stage Liver Disease Excluding INR) score come indice di rischio di mortalità e morbidità postoperatoria

-ATTIVITA' RELATIVE AL PROGETTO DI RICERCA

- Inizio del follow-up ambulatoriale e telefonico;
- Fine raccolta dati sui nuovi pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (termine reclutamento nuovi pazienti novembre 2018);
- Inserimento ed analisi preliminare dei dati sui nuovi pazienti all'interno del Database.

III anno

-ATTIVITA' SCIENTIFICA

Partecipazione VIII Congresso della società EURO ELSO (Barcellona 10-13 aprile 2019)

“Is the reparative technique, in Bicuspid and Tricuspid, the first choice in aortic valve insufficiency? Single center experience”

Masat M.; Pantaleo A.; Barberio G. et al.

Abstract presentato al EACTS Aortic Valve Repair Summit, 20-21 Giugno 2019, Bruxelles

-ATTIVITA' RELATIVE AL PROGETTO DI RICERCA

- Fine del follow-up dei pazienti nel data base;
- Analisi statistica dei dati (calcoli statistici eseguiti utilizzando SPSS: Statistical Package for Social Science);
- Elaborazione dei risultati in previsione della stesura della discussione e delle conclusioni;