

# Rassegne

## Assistenza ventricolare meccanica nell'insufficienza cardiaca avanzata. Indicazioni e prospettive

Tiziano Colombo<sup>1</sup>, Claudio Russo<sup>1</sup>, Marco Lanfranconi<sup>1</sup>, Giuseppe Bruschi<sup>1</sup>,  
Andrea Garatti<sup>1</sup>, Filippo Milazzo<sup>2</sup>, Emanuele Catena<sup>2</sup>, Fabrizio Oliva<sup>3</sup>,  
Fabio Turazza<sup>3</sup>, Maria Frigerio<sup>3</sup>, Ettore Vitali<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Cardiologia e Cardiocirurgia "A. De Gasperis", <sup>2</sup>III Servizio di Anestesia e Rianimazione,  
<sup>3</sup>Cardiologia II, Programma Insufficienza Cardiaca e Trapianto Cardiaco, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:  
Heart failure;  
Heart transplantation.

Congestive heart failure is recognized as a major public health issue and is the leading cause of death in western countries. Heart transplantation currently remains the gold standard option for end-stage heart failure patients. Heart transplantation is also one of the most limited therapies, not only with regard to the lack of donor hearts but also because of the surgical limitations inherent to the clinical aspects of this severely ill patient population. Mechanical circulatory support systems have been developed as effective adjuvant therapeutic options in these terminally ill patients. Over the past two decades, mechanical circulatory support devices have steadily evolved in the clinical management of end-stage heart failure, and have emerged as a standard of care for the treatment of acute and chronic heart failure refractory to conventional medical therapy.

Future blood pumps should be smaller and totally implantable, as well as more efficient, biocompatible, and reliable.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (2): 91-108)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 30 maggio 2005; nuova stesura il 14 luglio 2005; accettato il 15 luglio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Tiziano Colombo

Dipartimento  
di Cardiologia  
e Cardiocirurgia  
"A. De Gasperis"  
Ospedale Niguarda  
Ca' Granda  
Piazza Ospedale  
Maggiore, 3  
20162 Milano

### Introduzione

L'insufficienza cardiaca (IC) è attualmente una delle principali cause di ospedalizzazione e di morte nei paesi industrializzati. La prevalenza dello scompenso cardiaco nella popolazione generale è stata stimata tra lo 0,4 e il 2%. Essa tende rapidamente ad aumentare con l'età e l'incremento nella proporzione di soggetti anziani rende ragione, in parte, della frequenza crescente di scompenso cardiaco<sup>1</sup>.

L'American Heart Association stima che almeno 400 000-500 000 nuovi casi di IC siano diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti con più di 34 miliardi di dollari all'anno di spesa per le cure mediche di questi pazienti. Nonostante i numerosi progressi delle terapie mediche, l'IC è, negli Stati Uniti, la principale causa di morte di oltre 40 000 pazienti ed una concausa in altri 250 000 decessi<sup>2</sup>.

Nei paesi della Comunità Europea l'IC è presente nel 2,5% della popolazione sopra i 45 anni ed è causa di 5000 ricoveri ospedalieri per milione di abitanti con una spesa annua di oltre 30 milioni di Euro<sup>3</sup>.

La prognosi dello scompenso cardiaco risulta essenzialmente sfavorevole qualora la causa sottostante non sia correggibile. In circa la metà dei pazienti in cui sia stata posta diagnosi di scompenso cardiaco, l'exitus si verifica entro 4 anni, mentre in metà di quelli affetti da scompenso cardiaco grave il decesso avviene entro 1 anno<sup>4</sup>.

Importanti progressi sono stati raggiunti negli ultimi due decenni nel trattamento dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Per alcuni anni diuretici e digitale hanno rappresentato la principale terapia medica per la cura dello scompenso ed attualmente tali farmaci sono affiancati dagli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, dai betabloccanti e dai diuretici risparmiatori di potassio.

È noto che il trapianto cardiaco (TC) viene oggi considerato il *gold standard* per il trattamento dell'IC terminale. Dopo l'introduzione della ciclosporina nel 1980, i risultati del TC sono significativamente migliorati. L'esperienza di 30 anni della Stanford University<sup>5</sup> riporta, con l'introduzione dei nuovi immunosoppressori nel corso degli anni '80, un miglioramento del-

la sopravvivenza dal 41 al 68% e dal 24 al 46% rispettivamente a 5 e 10 anni dal trapianto. Al Centro "A. De Gasperis", la cui esperienza a partire dal 1985 è interamente collocata in era ciclosporinica, la sopravvivenza registrata al dicembre 2004 su 725 pazienti è stata pari a  $78.3 \pm 1.6$  e  $67.1 \pm 2.1\%$ , rispettivamente a 5 e 10 anni dal trapianto. Sebbene il TC sia considerato la terapia "ottimale" per i soggetti con IC terminale, tale opzione è riservata solamente ad una ristretta percentuale di pazienti. La percentuale di malati che possono beneficiare del TC è limitata da un lato dal ristretto numero di donatori reperibili, dall'altro dall'inapplicabilità di tale procedura in pazienti anziani o in quelli con controindicazioni assolute al TC per comorbidità e condizioni cliniche<sup>6</sup>. L'International Society for Heart and Lung Transplantation<sup>7</sup> ha riportato una sostanziale stabilità del numero di trapianti cardiaci effettuati negli anni 2000 e lo stesso è avvenuto in Europa. In Italia si è passati dai 402 trapianti di cuore del 1995 ai 299 del 2000, ai 353 del 2004 con un soddisfacimento del fabbisogno pari a circa il 55%, come riportato dai dati del Centro Nazionale Trapianti.

Questo fenomeno ha condotto ad un allarmante incremento del tempo medio d'attesa in lista, che attualmente in Italia per il trapianto di cuore è > 2 anni, nonostante il significativo incremento del numero di donatori che ci pone al secondo posto in Europa. L'incremento dei tempi d'attesa, unitamente all'estensione delle indicazioni al trapianto, ha condotto negli anni ad un progressivo peggioramento clinico dei pazienti in lista con un rischio elevato per molti di loro di andare incontro ad un deterioramento emodinamico acuto spesso irreversibile.

La necessità di avere a disposizione delle alternative al TC e l'esigenza di supportare i pazienti con progressivo deterioramento clinico o i pazienti che, dopo intervento cardiocirurgico, non riprendono un'adeguata funzione contrattile, hanno stimolato da molti anni la ricerca di supporti meccanici al circolo. Nell'ultimo decennio, l'impiego clinico di supporti circolatori temporanei come ponte al TC è straordinariamente cresciuto, e la disponibilità di sistemi portatili che consentono l'attesa del trapianto a domicilio ha aperto delle incredibili ed affascinanti prospettive sul futuro dei malati con IC avanzata. L'Institute of Medicine statunitense ha calcolato che dal 2010 un numero di pazienti fra 35 000 e 70 000 potrebbe annualmente beneficiare di un supporto circolatorio a lungo termine<sup>8</sup>. Accanto ad una futura ipotetica alternativa biologica al TC, come potrebbe essere lo xenotrapianto, sono già oggi reali alternative non biologiche i device meccanici permanenti.

Nonostante il successo dei sistemi di assistenza ventricolare (*ventricular assist devices* [VAD]) e la loro crescente affidabilità negli ultimi 10 anni, rimangono tuttora aperti alcuni problemi tecnologici che hanno una conseguente ripercussione clinica. La mi-

niaturizzazione dei componenti, le fonti di energia, la completa impiantabilità, la biocompatibilità e la durata nel tempo delle pompe sono continuo oggetto di ricerca.

## Cenni storici

Dall'introduzione nel 1954 da parte di Gibbon della circolazione extracorporea per interventi cardiocirurgici, è diventato sempre più pressante il fabbisogno di un supporto circolatorio meccanico da applicarsi nei casi di IC intrattabile. Troviamo però le prime applicazioni cliniche solo a partire dalla metà degli anni '60 quando un sistema meccanico di assistenza venne sperimentato con successo nei pazienti con shock cardiogeno dopo intervento cardiocirurgico<sup>9,10</sup>. Nel 1966 al Baylor College of Medicine venne impiantata la prima assistenza ventricolare come ponte al possibile recupero della funzione contrattile ("bridge to recovery"). È del 1969 invece il primo utilizzo clinico con successo di un cuore artificiale totale pneumatico come ponte al TC. In quell'anno Denton Cooley impianta in un paziente che non poteva essere svezzato dalla circolazione extracorporea, un cuore artificiale totale, progettato da Liotta, mantenendo in vita il paziente per 64 ore, fino all'esecuzione del TC<sup>11</sup>, aprendo così la strada a successivi tentativi in differenti centri cardiocirurgici. Nove anni dopo Norman et al.<sup>12</sup> erano tra i primi ad usare un VAD come ponte al TC, impiantando un supporto di assistenza monoventricolare sinistra (LVAD) in posizione addominale in un paziente con mancata ripresa cardiaca dopo doppia sostituzione valvolare. Il cuore artificiale divenne una realtà scientifica nel 1975, quando il National Heart, Lung and Blood Institute dispose l'inizio di un programma per la valutazione clinica dei VAD. Da allora tutti gli sforzi del programma statunitense per lo sviluppo del cuore artificiale sono stati indirizzati allo sviluppo di sistemi elettricamente impiantabili, di fronte all'evidenza che i sistemi ad attivazione pneumatica non sarebbero mai stati sufficientemente miniaturizzati da permettere al paziente un'adeguata mobilità e consentire così una soddisfacente qualità di vita. Un ponte al trapianto con LVAD coronato da successo fu per primo ottenuto da Portner et al.<sup>13</sup> nel 1984, usando un device Novacor (LVAD elettrico impiantabile) in un paziente con cardiomiopatia ischemica terminale. Negli stessi anni nonostante i risultati, inizialmente positivi, riportati da Levinson et al.<sup>14</sup> e da Hill et al.<sup>15</sup> con l'impiego del cuore artificiale totale, l'alta incidenza di complicanze frenò subito gli entusiasmi e condusse ad una famosa moratoria del 1991 sull'uso di questo device. L'obiettivo di realizzare un cuore artificiale permanente, totalmente impiantabile, in sostituzione ortotopica di quello nativo, si può perciò dire sostanzialmente raggiunto ma il numero di impianti nell'uomo è tuttora modesto e l'utilizzo clini-

co è limitato. La completa rimozione del cuore nativo (rimangono solo le cuffie atriali), oltre ad essere un atto chirurgico estremamente invasivo, elimina la possibilità che il cuore nativo abbia un "recovery" anche parziale che possa mantenere un minimo di funzione circolatoria in caso di malfunzionamento del sistema artificiale sino alla risoluzione del problema.

Gli anni '90 hanno visto la definitiva affermazione dei VAD come pompe in grado di fornire un adeguato supporto circolatorio rispondendo largamente a molti dei requisiti richiesti ad un cuore artificiale ideale: è del 1994 l'impianto di un LVAD portatile in grado di rendere deambulante e largamente autonomo il paziente, permettendone la completa riabilitazione e l'eventuale dimissione dall'ospedale. Ad oggi in tutto il mondo sono stati assistiti, con VAD impiantabile portatile, più di 5000 pazienti.

La crescente affidabilità ed il miglioramento della qualità di vita con l'introduzione dei sistemi portatili, hanno condotto all'autorevole approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) ad utilizzare questi supporti meccanici come la terapia più efficace come ponte al TC nei casi di IC non più controllabile con terapia medica massimale (classe I nelle linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association per il trattamento dell'IC avanzata)<sup>2</sup>. Dal 2002, sulla base dei risultati dello studio REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure)<sup>16</sup>, l'assistenza meccanica al circolo è stata approvata anche come terapia sostitutiva ("destination therapy") del TC in pazienti con indicazione ma non candidabili al trapianto.

## Classificazione dei supporti circolatori meccanici

I supporti meccanici al circolo sono pompe meccaniche che suppliscono la funzione di un cuore compromesso in maniera più o meno irreversibile ristabilendo un flusso ematico vicino a quello fisiologico. Tali supporti si dividono in due gruppi principali: cuore artificiale totale ed assistenze ventricolari. Non si può classificare fra le assistenze circolatorie il contropulsatore aortico in quanto non produce una gettata sistolica propria e costituisce solo un supporto parziale del circolo (Tabella 1).

I VAD comunemente utilizzati constano di una cannula di afflusso (che porta il sangue dall'atrio sinistro o dal ventricolo sinistro e dall'atrio destro al ventricolo artificiale), di una pompa (o ventricolo artificiale) a flusso pulsatile o continuo, e di una cannula di efflusso (che porta il sangue dal ventricolo artificiale all'aorta o all'arteria polmonare). Nei sistemi a flusso continuo non vi è la camera ventricolare e quindi non c'è la necessità delle valvole artificiali; questo spiega le dimensioni estremamente ridotte di questo tipo di pompe. Nei sistemi a flusso pulsatile, le cannule di afflusso e di efflusso sono dotate di protesi valvolari cardiache biologiche o meccaniche. I device di assistenza circolatoria possono essere classificati in base ai seguenti parametri:

- il grado di supporto che il device può sostenere: parziale, come alcuni tipi di pompa centrifuga, o totale come per i ventricoli meccanici con possibilità di assistenza mono e biventricolare (ricordiamo che il contropulsatore aortico può aumentare la portata del 25%);
- il grado di impiantabilità: paracorporeo (la pompa, la fonte di energia ed il sistema di controllo sono all'e-

**Tabella 1.** Caratteristiche dei supporti meccanici al circolo.

VAD esterni non pulsatili (pompe centrifughe [Biomedicus, Sarns, Levitronix] ed ECMO):

sistemi di assistenza a breve termine uni- o biventricolari che trovano indicazione soprattutto nello shock cardiogeno, nella disfunzione ventricolare acuta postcardiotomica, nell'insufficienza destra post-trapianto e nell'insufficienza respiratoria del neonato.

VAD impiantabili non pulsatili (DeBakey VAD System - Incor - Jarvik 2000 - HeartMate II):

VAD impiantabili dotati di pompa assiale a flusso continuo, con indicazione a supporto univentricolare sinistro come ponte al TC, in sperimentazione come "destination therapy".

VAD esterni pulsatili (sistemi pneumatici per supporti uni- o biventricolari):

- Abiomed BVS 5000/AB 5000: VAD esterno, per assistenza a breve termine, impiegato sostanzialmente nella disfunzione acuta postcardiotomica, nelle miocarditi virali acute, nelle assistenze ventricolari destre in associazione ad un sistema impiantabile di VAD sinistro. Eventuale ponte al TC, consente una scarsa riabilitazione al paziente. Possibilità di connessione rapida della stessa consolle al ventricolo paracorporeo AB 5000.

- Thoratec VAD - Medos - Berlin Heart: VAD paracorporei, utilizzati per supporto circolatorio a breve-medio termine per impiego postcardiotomico, come "bridge to recovery" o ponte al TC, soprattutto in pazienti di piccola taglia.

VAD impiantabili pulsatili (supporti eterotopici del ventricolo sinistro elettrici o pneumatici):

Novacor System - HeartMate TCI: VAD elettrici, per supporto univentricolare a lungo termine, impiegati soprattutto come ponte al TC o "destination therapy". Consentono una completa riabilitazione del paziente. Il TCI permette il funzionamento sia elettrico che pneumatico.

Cuore artificiale totale (supporti biventricolari ortotopici pneumatici):

- CardioWest Total Artificial Heart: sistema pneumatico in posizione ortotopica, indicato esclusivamente per supporto biventricolare a medio-lungo termine come ponte al TC o impianto permanente. Parziale mobilità del paziente.

- Abiomed IRH: cuore artificiale totale ad attivazione elettromeccanica, che non richiede alcuna connessione percutanea. Indicato esclusivamente per supporto totale come "destination therapy".

ECMO = sistema con interposizione di ossigenatore; TC = trapianto cardiaco; VAD = sistema di assistenza ventricolare.

sterno del paziente, e sono collegati al cuore e ai grossi vasi dalle cannule di efflusso ed afflusso attraverso dei trami percutanei); intracorporeo (la pompa e quindi anche le cannule di efflusso ed afflusso sono all'interno del paziente, mentre il sistema di controllo e la fonte di energia sono all'esterno e sono collegati alla pompa tramite un cavo percutaneo). Il sistema Jarvik 2000 ha la possibilità di essere collegato al sistema di controllo non attraverso un cavo percutaneo, ma anche tramite un sistema "plug-in" fissato a livello della mastoide. Il sistema LionHeart è caratterizzato dalla trasmissione transcutanea dell'energia; in questo caso non vi è nessuna uscita di cavi dal corpo del paziente;

- il tipo di flusso generato: flusso pulsatile o continuo. I VAD pulsatili, come i sistemi tipo Thoratec, Novacor, HeartMate, Abiomed, sono device elettrici o pneumatici, che possono essere esterni o impiantabili, uni- o biventricolari, e trovano indicazione nel supporto a medio-lungo termine, talvolta come "bridge to recovery" ma più spesso come ponte al TC o "destination therapy". I sistemi non pulsatili sono pompe roller e centrifughe extracorporee (Biomedicus, Sarns, Levitronix) che trovano impiego nel supporto a breve termine come "bridge to recovery"; oppure, come quelle più recentemente introdotte nell'uso clinico, pompe assiali a flusso continuo impiantabili tipo DeBakey, Jarvik 2000, Incor, indicate per un supporto di tipo univentricolare sinistro (LVAD) a medio e lungo termine;

- la possibilità di impiego come supporto ventricolare solo sinistro (come Novacor, HeartMate, DeBakey, Jarvik 2000, Impella) o sia mono- sia biventricolare (come Thoratec, Abiomed BVS 5000, Medos, Impella);

- la potenziale durata del sistema di assistenza: breve (da qualche ora a pochi giorni: pompe centrifughe tipo Levitronix, Impella), media (intorno alle 2-4 settimane: sistemi paracorporei tipo Abiomed BVS 5000, Medos), lunga (da 4 settimane a – almeno potenzialmente – tempo indeterminato: ad esempio HeartMate TCI, Novacor, MicroMed DeBakey, Incor, LionHeart, Jarvik 2000).

L'attuale stato dell'arte nel caso classico di ponte al TC di medio-lungo termine è fondamentalmente rappresentato dai sistemi impiantabili pulsatili "storici" TCI HeartMate 1205 VE e Novacor N100, ai quali si sono recentemente affiancati i sistemi a flusso continuo (MicroMed DeBakey, Incor Berlin Heart, HeartMate II, Jarvik 2000 LVAD). I sistemi impiantabili TCI e Novacor, unitamente al sistema paracorporeo Thoratec, sono gli unici ad aver ricevuto l'approvazione della FDA per un'assistenza di lungo periodo (Tabella 2).

## Sistemi di assistenza ventricolare paracorporei

### *Thoratec - Medos - Berlin Heart*

Il funzionamento di questi sistemi paracorporei è sostanzialmente sovrapponibile. Il ventricolo artificiale

attivato pneumaticamente è composto da un involucro rigido translucido, all'interno del quale è contenuto il sacco a contatto con il sangue, fornito di valvole unidirezionali che possono essere "tilting-disc" come nel caso del Thoratec o in poliuretano come nel Medos. La portata massima teorica dei differenti sistemi è intorno ai 7 l/min. Il ventricolo, collocato in posizione paracorporea, generalmente sull'addome del paziente, riceve il sangue dalle camere cardiache attraverso una cannula di prelievo ("inflow") che può essere posizionata in atrio sinistro o direttamente nell'apice del ventricolo sinistro, o nell'atrio destro in caso di assistenza destra. Il sangue viene poi pompato in aorta ascendente (nel caso di assistenza sinistra) o in arteria polmonare (nel caso di assistenza destra) attraverso una cannula di uscita ("outflow") (Figura 1). La pompa è connessa ad un'unità pneumatica per l'attivazione con pressione positiva durante la fase di eiezione e con pressione negativa durante il riempimento del ventricolo. È possibile una modalità asincrona che pompa ad un numero di pulsazioni fisse e predeterminate con un volume di eiezione variabile, ed una modalità sincrona con l'elettrocardiogramma che può consentire un effetto di contropulsazione. La modalità più frequentemente impiegata, con il sistema Thoratec, è definita come "full to empty", che determina una gettata pulsatoria fissa con una frequenza variabile che risponde alle condizioni fisiologiche dei pazienti. Il riempimento del ventricolo artificiale viene determinato sia dalla pressione di riempimento atriale che dall'entità del vuoto (aspirazione) creato. La gettata della pompa è determinata, oltre che dal riempimento, dalla pressione guida determinata dalla pompa e dalle resistenze periferiche e/o polmonari.

Questo sistema offre un supporto pulsatile totale a pazienti con un'ampia variabilità di superficie corporea ed ha dimostrato una buona emo-biocompatibilità. Il principale svantaggio è costituito dalla possibilità di mobilitazione solo parziale del paziente, in quanto la pompa si trova in posizione paracorporea e l'unità di controllo è voluminosa. Il sistema Thoratec è stato ampiamente usato in passato grazie alla sua efficacia e versatilità; al dicembre 2002 erano stati riportati 2077 pazienti impiantati in tutto il mondo, metà dei quali assistiti con supporto biventricolare.

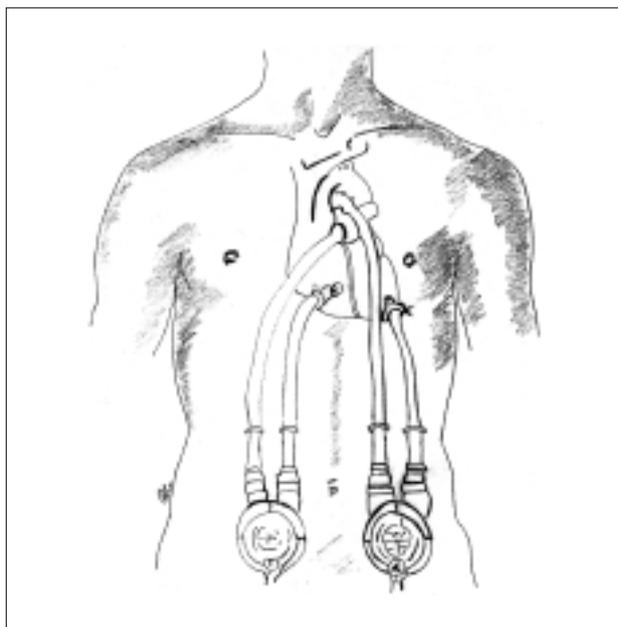
### *Abiomed BVS 5000*

La pompa BVS 5000, che è posta di fianco al letto del paziente, è costituita da due camere: una camera di entrata (atrio artificiale), che si comporta come un contenitore distensibile (precarico) e si svuota all'interno di una camera di pompaggio (ventricolo artificiale), situata tra due valvole tricuspidi artificiali in poliuretano prodotte dalla Abiomed. Anche questo device è ad attivazione pneumatica ma, a causa della posizione stessa del ventricolo artificiale, che è posizionato a fianco del paziente, le cannule transcutanee di entrata ed uscita risultano molto più lunghe di quelle dei device precedente-

**Tabella 2.** Caratteristiche dei principali tipi di device di assistenza meccanica al circolo.

Produttore	Impella	Levitronix	Abiomed AB 5000	Thoratec VAD	Medos	Excor	Novacor	HeartMate LVAS	DeBakey VAD	Incor	Jarvik 2000	Abiocr
	CardioSystems AG	Levitronix LLC	Abiomed Inc.	Thoratec Laboratories	Medos Medizintechnik GmbH	Berlin Heart AG	World Heart	Thoratec Laboratories	MicroMed Technology Inc.	Berlin Heart AG	Jarvik Heart Inc.	Abiomed, Inc.
Città	Aachen, D	Waltham, MA, USA	Danvers, MA, USA	Pleasanton, CA, USA	Stolberg, D	Berlino, D	Ottawa, Canada	Pleasanton CA, USA	Houston, TX, USA	Berlino, D	New York, NY, USA	Danvers, MA, USA
Supporto	VS, VD	VS, VD, BV	VS, VD, BV	VS, VD, BV	VS, VD, BV	VS, VD, BV	VS	VS	VS	VS	VS	BV
Durata teorica	Breve termine	Breve termine	Breve termine	Medio termine	Medio termine	Medio termine	Lungo termine	Lungo termine	Lungo termine	Lungo termine	Lungo termine	Lungo termine
Approvazione FDA	C€	C€	PCR	PCR, BTC	C€	C€	BTC	BTC, DT	C€	C€	C€	Trial clinici
Flusso	Continuo	Continuo	Pulsatile	Pulsatile	Pulsatile	Pulsatile	Pulsatile	Pulsatile	Continuo	Continuo	Continuo	Pulsatile
Alimentazione	Elettrica	Elettrica	Pneumatica	Pneumatica	Pneumatica	Pneumatica	Elettrica	Elettrica	Elettrica	Elettrica	Elettrica	Elettrica
Posizionamento device	Paracorporeo	Paracorporeo	Paracorporeo	Paracorporeo	Paracorporeo	Paracorporeo	Impiantabile	Impiantabile	Impiantabile	Impiantabile	Impiantabile	Totalmente impiantabile
Componenti esterni	Consolle	Pompa consolle	Pompa consolle	Pompa consolle	Pompa consolle	Pompa consolle	Controllore batterie	Controllore batterie	Controllore batterie	Controllore batterie	Controllore batterie	-
Accesso chirurgico	Sternotomia/femorale	Sternotomia/femorale	Sternotomia	Sternotomia	Sternotomia	Sternotomia	Sternotomia	Sternotomia	Sternotomia/toracotomia	Sternotomia	Sternotomia/toracotomia	Sternotomia
Terapia anticoagulante	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No?	Si	Si	Si	Si
Mobilizzazione	No	No	Limitata	Limitata	Limitata	Limitata	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Dimissione ospedale	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Costo	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$\$\$\$	\$\$\$\$	\$\$\$\$	\$\$\$\$	\$\$\$\$	\$\$\$\$
Rumorosità	+	+	+++	+++	+++	+++	++++	++++	0	0	0	+

BTC = ponte al trapianto cardiaco; BV = biventricolare; C€ = marchio autorizzato all'uso nella Comunità Europea; DT = destination therapy; FDA = Food and Drug Administration; PCR = postcardiotomia; VD = ventricolo destro; VS = ventricolo sinistro.



**Figura 1.** Schema di funzionamento di un sistema di assistenza paracorporea: il ventricolo, posizionato generalmente sull'addome del paziente, riceve il sangue dalle camere cardiache attraverso una cannula di prelievo ("inflow") che può essere posizionata in atrio sinistro o direttamente nell'apice del ventricolo sinistro, o nell'atrio destro in caso di assistenza destra. Il sangue viene poi pompato in aorta ascendente, nel caso di supporto sinistro, o in arteria polmonare, in caso di supporto destro.

mente riportati, causando così una rilevante dispersione di calore. Il sistema Abiomed BVS 5000 è approvato dalla FDA per supporto circolatorio in corso di shock postcardiotomico e può essere usato come ponte a breve termine al TC o ad impianto di VAD a lungo termine.

## Sistemi di assistenza ventricolare impiantabili a flusso pulsatile

### *Novacor - HeartMate TCI*

Entrambi i device sono impiantati attraverso una sternotomia mediana con una cannula inserita nel ventricolo sinistro ("inflow") ed una cannula che porta il sangue in aorta ascendente ("outflow"). La pompa, in entrambi i casi dotata di bioprotesi porcine, viene collocata in una tasca addominale sotto il muscolo retto o, raramente, in sede intraperitoneale. Entrambi i sistemi possono operare in due modalità: predeterminata ("fixed-rate mode") oppure in automatico ("fill-to-empty mode") che si avvicina di più alle condizioni fisiologiche ed alle richieste del corpo umano. Con questa modalità la pompa si svuota quando è piena almeno per il 90% o quando avverte una significativa decelerazione del riempimento. Ad una maggiore attività fisica del paziente, si ha un incremento della velocità di riempimento della pompa e della sua frequenza di svuotamento, determinando quindi un aumento della gittata sistolica. Entrambi i device possono arrivare ad una portata cardiaca fino a 10 l/min.

Entrambi i sistemi rimangono naturalmente legati alla presenza di un cavo elettrico transcutaneo, necessario per la trasmissione dell'energia e come "vent" dell'aria contenuta nell'involucro della pompa. Le due pompe sono dotate di due batterie esterne ricaricabili che consentono al paziente un'autonomia di 4-6 ore deconnesso dalla consolle e dalla rete elettrica. La miniaturizzazione dei controllori della pompa e delle batterie hanno portato allo sviluppo di componenti "indossabili" da portare con sé durante la vita quotidiana.

La sostanziale differenza fra i due sistemi consiste nella diversità della sacca ventricolare che in un caso (Novacor) è costituita di poliuretano a superficie di contatto con il sangue liscia, mentre nell'altro caso (TCI) la sacca ha una trama rugosa per facilitare la deposizione di uno strato endoteliale (pseudoneointima) che aumenti la biocompatibilità delle superfici a contatto ematico.

I vantaggi di questi sistemi consistono nell'eccellente performance emodinamica, l'emocompatibilità dei materiali e, almeno per quanto riguarda il TCI, la bassa incidenza di complicanze tromboemboliche, oltre alla già citata completa mobilitazione del paziente; tuttavia la dimensione di entrambe le pompe non ne permette l'utilizzo in pazienti di piccola taglia (< 1.6 m<sup>2</sup> di superficie corporea). Negli ultimi anni, in tutti i centri compreso il nostro, si è affermata la consuetudine di dimettere al domicilio i pazienti in attesa di trapianto una volta stabilizzato il quadro clinico. Questo consente un ulteriore miglioramento della qualità della vita ed ha consentito, in alcuni casi, anche una ripresa dell'attività lavorativa<sup>17,18</sup>. Con il sistema Novacor sono stati assistiti in tutto il mondo più di 1500 pazienti, 110 dei quali per più di 1 anno ed una decina per un periodo > 3 anni<sup>19</sup>. Con il sistema HeartMate TCI sono stati assistiti più di 3500 pazienti, 217 dei quali per più di 1 anno e 3 per un periodo > 3 anni (Heatley J., 2003, comunicazione personale).

### *LionHeart*

È un sistema di assistenza completamente impiantabile che non necessita di cavi transcutanei per il funzionamento del device, sfruttando la tecnologia *transcutaneous energy transmission system* per il trasferimento transcutaneo dell'energia. Il CUBS trial, uno studio europeo non randomizzato, ha arruolato 23 pazienti in sette centri europei, 3 pazienti sono stati assistiti per oltre 1 anno (dati non pubblicati).

## Sistemi di assistenza ventricolare impiantabili a flusso continuo

### *MicroMed DeBakey - Incor Berlin Heart - Jarvik 2000 - HeartMate II*

Questi sistemi prevedono un accesso chirurgico e siti di incannulazione sovrapponibili a quelli dei siste-

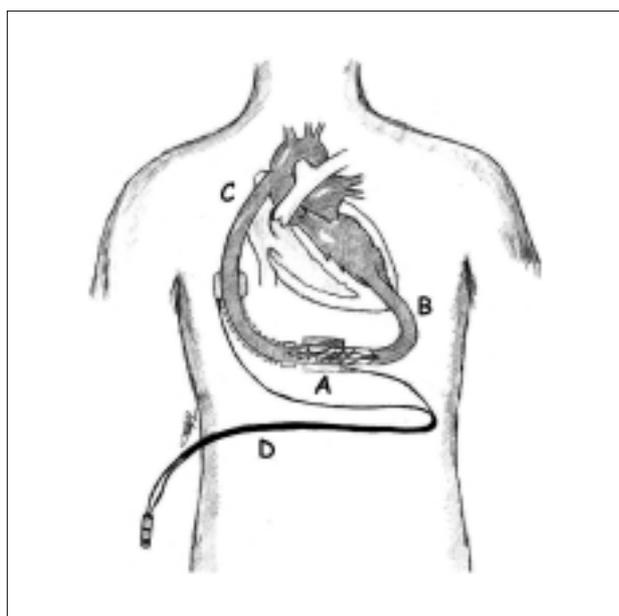
mi a flusso pulsatile; la differenza sostanziale consiste nelle dimensioni della tasca addominale, che, data la ridotta dimensione della pompa, sono nettamente più piccole, quindi con un minor traumatismo chirurgico ed una ridotta possibilità di sanguinamento (Figura 2).

Il sistema DeBakey VAD è costituito da una pompa in titanio miniaturizzata del peso di 95 g, attivata elettromagneticamente. La pompa genera un flusso continuo che può essere pari a 5 l/min contro una pressione di 100 mmHg, con una velocità del rotore di 10 000 giri/min. Un sensore di flusso è posizionato lungo la canula di "outflow" per misurare in continuo la portata.

Il sistema Incor ha come caratteristica peculiare quella di avere l'impeller della turbina sospeso elettromagneticamente, non avendo quindi nessuna superficie di contatto con le altre parti della pompa. Tale sistema ad una velocità di 12 000 giri è in grado di produrre un flusso di 7 l/min contro una pressione di 150 mmHg.

Con entrambi i device l'unico parametro di funzionamento che può essere modificato è il numero di giri della turbina. Anche tali sistemi rimangono naturalmente legati alla presenza di un cavo elettrico transcutaneo necessario per la trasmissione dell'energia e la connessione del VAD al controllore ed alle batterie esterne.

I sistemi a flusso continuo hanno dimostrato nell'impiego clinico di essere in grado di supportare pazienti anche di superficie corporea elevata, per periodi di tempo > 1 anno, senza presentare problematiche cliniche di rilievo legate al supporto in cronico con un flusso "non fisiologico".



**Figura 2.** Schema di funzionamento di un sistema di assistenza ventricolare a flusso continuo. Si visualizza la pompa assiale (A) che connette l'apice del ventricolo sinistro (B) all'aorta ascendente (C). Il cavo transcutaneo (D) per l'alimentazione del sistema di assistenza ventricolare è esterizzato sopra la cresta iliaca destra.

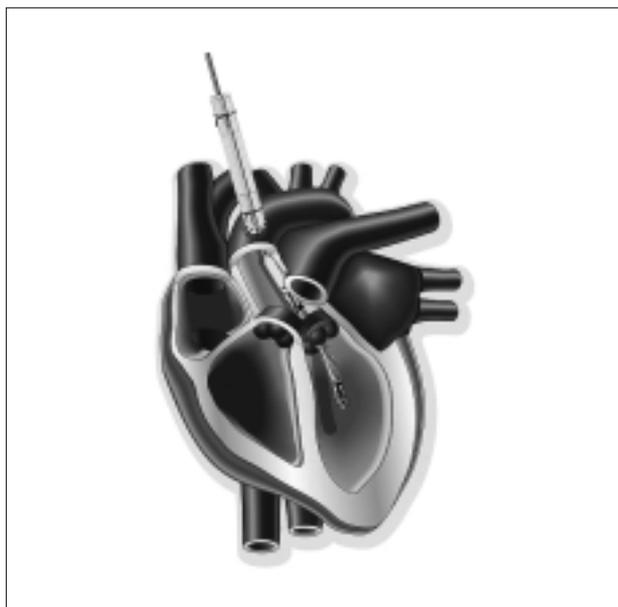
## Cuore artificiale totale

Il CardioWest TAH è un sistema pulsatile biventricolare ad attuazione pneumatica dotato di due ventricoli di poliuretano (ventricolo destro e sinistro) e di protesi valvolari meccaniche per consentire un flusso unidirezionale. Il cuore artificiale totale, che può garantire una portata fino ad oltre 10 l/min, è impiantato in posizione ortotopica nella cavità mediastinica dopo asportazione dei ventricoli nativi e la conservazione delle cuffie atriali. I cavi pneumatici transcutanei sono attaccati ad una grossa consolle che permette di regolare la frequenza, la durata della sistole, la pressione di lavoro di ognuno dei due ventricoli, ma non consente al paziente una sostanziale autonomia come per i precedenti sistemi sopra descritti. Dopo la moratoria del 1991 determinata dall'elevata incidenza di complicanze, l'impiego del cuore artificiale totale è stato riapprovato negli Stati Uniti.

Di più recente introduzione, grazie ad un trial sponsorizzato dal National Heart, Lung and Blood Institute è l'Abiocor IRH, un cuore artificiale totale ad attivazione elettromeccanica, che non richiede alcun cavo percutaneo o connessione percutanea, poiché la batteria interna viene ricaricata per mezzo di un sistema di trasmissione transcutanea dell'energia. L'utilizzo clinico, previsto per pazienti con IC terminale non responsiva alla terapia medica, disfunzione biventricolare irreversibile senza indicazione ad altra terapia chirurgica e prognosi infausta a breve termine, è sotto investigazione negli Stati Uniti da parte della FDA, con un trial clinico iniziato nel 2001 che ha arruolato 15 pazienti, mentre in Europa è stato impiegato in 12 pazienti.

## Device miniaturizzati di nuova generazione

L'evoluzione tecnologica ha recentemente permesso lo sviluppo di device miniaturizzati a flusso continuo, di dimensioni molto contenute, più facilmente impiantabili e maneggevoli, alcuni addirittura ad inserzione percutanea, per un supporto circolatorio a breve termine (7-14 giorni). Esperienze degli anni '90 nello shock postcardiotomico<sup>20</sup> hanno dimostrato che queste pompe rotazionali a flusso continuo sono efficaci e hanno un minor costo biologico e trauma chirurgico rispetto ai VAD convenzionali. Esse possono essere ulteriormente suddivise in due grosse categorie: pompe rotazionali centrifughe (Tandem Heart pVAD, Levitronix Centrimag) e pompe microassiali (Impella Recover 100). Le turbine microassiali, per le loro dimensioni più contenute e il profilo tubulare (diametro 6.4 mm), sono molto maneggevoli, possono essere introdotte dall'albero vascolare periferico ed avanzate a cavallo della valvola aortica in modo da aspirare sangue dal ventricolo sinistro e immetterlo in aorta ascendente<sup>21</sup> (Figura 3).



**Figura 3.** Schema dell'Impella Recover 100. La pompa è costituita da una turbina alimentata da un motore elettrico; la cannula di "inflow" viene posizionata in ventricolo sinistro attraverso la valvola aortica, e il sangue viene espulso in aorta ascendente attraverso l'area di "outflow".

Complessivamente al dicembre 2004, 52 pazienti sono stati supportati con pompa centrifuga Levitronix Centrimag in forma di LVAD, sistema di assistenza ventricolare destra biventricolare (BVAD), ed anche mediante sistema con interposizione di ossigenatore (ECMO), con supporto medio di 9 giorni (range 2 ore-44 giorni).

La nostra esperienza con pompa microassiale Impella Recover 100 comprende invece 12 pazienti trattati per shock cardiogeno di varia eziologia<sup>22,23</sup>. Abbiamo recentemente iniziato anche l'utilizzo della versione periferica (percutanea) per sostenere il circolo nell'infarto miocardico acuto complicato da shock in associazione alla contropulsazione aortica<sup>24</sup>.

## Scelta del device

La scelta tra i vari sistemi di assistenza circolatoria è oggi codificata da criteri di selezione che includono oltre alla disponibilità del device, la causa dell'IC, il tipo di supporto (mono- o biventricolare), e parametri strettamente tecnico-organizzativi come l'assistenza ingegneristica, i costi e la confidenza del pool chirurgico nei confronti di quel sistema. I fattori che però condizionano maggiormente la scelta del device nel singolo paziente sono lo scopo dell'assistenza e la potenziale durata della stessa.

Gli scenari più comuni sono:

- condizioni nelle quali vi è la possibilità di un recupero della funzione cardiaca nel breve periodo: miocardite acuta, sindrome postpericardiotomica, shock cardiogeno da altre cause (ad esempio cardiomiopatia *post-*

*partum*, infarto miocardico acuto), insufficienza ventricolare destra post-TC. In questi casi si possono prevedere assistenze di breve durata (giorni, settimane) e si utilizzeranno prevalentemente device paracorporei, anche eventualmente con accesso periferico come nel caso dell'ECMO, che implicheranno un minor traumatismo chirurgico e sono più economici. I device più comunemente utilizzati sono i sistemi pneumatici già citati come l'Abiomed, il Medos, il Berlin Heart, il Thoratec e le pompe centrifughe come il Levitronix. Questi sistemi possono assistere uno o entrambi i ventricoli. Di recente introduzione le pompe microassiali intravascolari (Impella) già citate;

- ponte al TC: è il campo di più larga applicazione dell'assistenza meccanica al circolo. Dal momento che la disponibilità di un donatore non è prevedibile, si devono utilizzare sistemi in grado di sostenere il circolo anche per alcuni mesi. In questi casi si utilizzano prevalentemente sistemi totalmente impiantabili, a flusso sia pulsatile che continuo (Novacor, HeartMate TCI, DeBakey VAD, Incor) che consentono la completa mobilizzazione del paziente ed anche l'eventuale dimissione a domicilio; in alternativa possono essere impiegati sistemi paracorporei idonei ad un supporto prolungato come la versione portatile del Thoratec;

- IC refrattaria in pazienti non candidabili al TC: per pazienti con controindicazioni al TC per età avanzata, pregressa patologia neoplastica, comorbilità, che possono essere supportati con un VAD, si prospetta un'assistenza di lunga durata, come trattamento definitivo e alternativo al trapianto. In questi casi è necessario utilizzare dei device totalmente impiantabili (Novacor, HeartMate TCI, DeBakey, Jarvik 2000, LionHeart, TAH) per garantire la mobilizzazione e l'autonomia del paziente, tenendo presente il problema dell'affidabilità nel lungo periodo.

Altri elementi importanti nella scelta del device e nella modalità di assistenza (LVAD vs BVAD) sono:

- la taglia del paziente che può influenzare la scelta del device quando si utilizzi un sistema totalmente impiantabile. I sistemi più voluminosi (Novacor, HeartMate TCI) necessitano di una tasca addominale dove viene alloggiata la pompa, pertanto l'impianto è indicato nei soggetti con superficie corporea  $> 1.6 \text{ m}^2$ ; invece le pompe a flusso continuo (DeBakey, Jarvik 2000, Incor) possono essere comodamente impiantate in pazienti di taglia più piccola;

- la funzione del ventricolo destro. La presenza di LVAD produce due effetti emodinamici principali: 1) decarica le sezioni sinistre del cuore provocando una caduta della pressione telediastolica atriale sinistra e della componente postcapillare delle resistenze vascolari polmonari; 2) aumenta la portata sistemica, il che a sua volta determina un aumento del ritorno venoso sistemico e quindi del precarico del ventricolo destro. In questa situazione (precarico aumentato e postcarico ridotto), un ventricolo destro anche con una funzione sistolica ridotta sarà comunque in grado di garantire un adeguato riempi-

mento del LVAD, purché non si sia già sviluppata una malattia ipertensiva polmonare che impedisce la necessaria caduta del postcarico. La grave insufficienza ventricolare destra postimpianto di LVAD si manifesta essenzialmente con una sindrome da bassa portata (la pompa non riceve un adeguato precarico dal sistema ventricolo destro/circolo polmonare) associata a segni di congestione periferica. Quando venne proposta ed introdotta nell'uso clinico l'assistenza monoventricolare sinistra, venne posta grandissima attenzione alla funzione del ventricolo destro come principale determinante del successo dell'assistenza sinistra. In realtà l'esperienza ha dimostrato che questa problematica, seppur importante, non è la sola determinante del risultato e che altri fattori oltre a quello emodinamico sono chiamati in causa. La necessità di un supporto destro temporaneo viene valutata caso per caso: è comunque un'evenienza poco frequente. Non è facile prevedere, nel singolo paziente, quale sarà l'adattamento del ventricolo destro postimpianto di LVAD. Indici emodinamici e/o ecocardiografici non sono da soli predittivi dello sviluppo di insufficienza ventricolare destra. Una valutazione clinica complessiva che tenga anche conto del supporto inotropo utilizzato potrebbe migliorare la capacità predittiva di questo evento che comunque ha un'incidenza più bassa di quanto inizialmente previsto<sup>25,26</sup>. I fattori di rischio più noti per disfunzione destra significativa postoperatoria sono: cardiopatia con evidente/preminente interessamento del ventricolo destro (che rappresenta, in sostanza, una controindicazione a LVAD) come la displasia ventricolare destra e gli esiti di esteso infarto ventricolare destro; significativa ipertensione polmonare irreversibile preoperatoria, con resistenze vascolari polmonari fisse, non modificate dalla terapia vasodilatante: a questo proposito, va detto che nei pazienti con bassa portata estrema, l'incapacità del ventricolo destro a sviluppare una pressione sufficiente può risultare in un valore di resistenze vascolari polmonari non particolarmente elevato, mascherando un'alterazione vascolare polmonare che condiziona la performance del ventricolo destro dopo l'impianto di LVAD; disfunzione epatica cronica preoperatoria, indicatore di stato congestizio e/o di bassa portata di lunga durata, in molti casi correlato a significativa disfunzione ventricolare destra.

## L'indicazione chirurgica

Le indicazioni attualmente riconosciute all'utilizzo dei supporti meccanici al circolo sono:

- ponte al TC: supporto sino a quando sia disponibile un cuore;
- "bridge to recovery": il cuore riprende le sue funzioni e non c'è bisogno di TC;
- "bridge to bridge": utilizzo postcardiotomico di VAD a breve termine e successivo impianto di VAD a lungo termine;
- device permanente: alternativa al TC.

La selezione dei malati è una considerazione cruciale che determina fortemente il risultato dell'impianto. In generale i pazienti che sono stati selezionati per ricevere un VAD hanno una patologia cardiaca terminale senza una condizione irreversibile di altri organi ed apparati. Per pazienti che non possono essere svezati dalla circolazione extracorporea l'utilizzo di un sistema di assistenza a breve termine (pompa centrifuga) rappresenta la scelta migliore nell'ottica di un possibile "recovery". Per i pazienti nei quali non è prevedibile il recupero della funzione contrattile o che sono già candidati al TC ma vanno incontro ad un progressivo deterioramento clinico, è indicato l'utilizzo di un'assistenza ventricolare sinistra a lungo termine. I pazienti più facilmente candidabili al ponte al TC sono quelli con meno probabilità di effettuare un TC nel breve periodo: pazienti di grossa taglia e/o con gruppo sanguigno zero, pazienti con elevato titolo anticorpale (*panel reactive antibodies* +), quindi con bassa probabilità di "crossmatch" negativo.

L'assistenza meccanica al circolo come ponte al TC trova indicazione nei casi in cui siano esaurite le possibilità dei trattamenti farmacologici. Ripristinando una corretta emodinamica, l'assistenza ventricolare consente la sopravvivenza di pazienti in condizioni talmente gravi da provocare rapidamente la morte nel 100% dei casi e da pregiudicarne la trapiantabilità per il danno d'organo conseguente alla grave alterazione emodinamica. Lo scopo di un adeguato periodo di supporto artificiale del circolo, oltre a consentire la sopravvivenza, è quello di ripristinare una condizione di trapiantabilità con le massime probabilità di successo, rimuovendo le controindicazioni al trapianto principalmente rappresentate dal danno d'organo.

I quadri di shock conclamato o di bassa portata in-gravescente (IC < 1.8 l/min, pressione arteriosa media < 60 mmHg, pressione venosa centrale > 20 mmHg, pressione di incuneamento > 20 mmHg, diuresi < 30 ml/h) hanno costituito fino ad oggi le principali indicazioni all'assistenza ventricolare. Oggi sappiamo che la miglior garanzia di risultati ottimali è quella di porre un'indicazione precoce e tempestiva all'impianto del device. La sorveglianza stretta del paziente miocardiotomico ci consente di individuare l'insorgenza di alcune manifestazioni premonitrici di una sindrome da bassa portata, potenzialmente intrattabile. Eventi come le aritmie ventricolari, l'ipossiemia, la disfunzione renale con valori di creatinemia compresi tra 2 e 2.5 mg/dl costituiscono spesso i prodromi di una bassa portata e rappresentano attualmente criteri di indicazione all'assistenza ventricolare, prima che i parametri emodinamici rientrino nelle definizioni classiche dello shock.

Le condizioni extracardiache che maggiormente vanno considerate nell'indicazione all'impianto di assistenza ventricolare meccanica sono sostanzialmente le stesse indicazioni-controindicazioni del TC, con particolare attenzione alla compliance del paziente ed agli aspetti psicologico-familiari. Come vedremo in seguito

sono particolarmente importanti i dati di funzionalità epatica e renale. Una variabile molto importante già ricordata precedentemente è la superficie corporea del paziente in grado di condizionare soprattutto la scelta del device e quindi le prospettive a lungo termine dell'impianto.

### **Selezione del paziente**

La selezione del paziente per il trattamento con assistenza circolatoria meccanica è essenzialmente basata su due valutazioni: 1) l'appropriatezza dell'impianto del device, cioè la corretta indicazione, basata sulle condizioni del paziente, la sintomatologia e il grado di compromissione funzionale; 2) la stima del rischio dell'intera procedura, non limitato cioè al solo periodo perioperatorio.

Una selezione efficace del paziente deve quindi essere in grado di identificare i pazienti con IC non più responsiva alla terapia medica che sono ad alto rischio di morte ma nei quali è prevedibile un significativo miglioramento sia dell'aspettativa sia della qualità di vita.

Questa valutazione è basata su un attento studio del quadro clinico associato ad una serie di valutazioni strumentali comprendenti parametri emodinamici invasivi, che consentano di identificare e valutare il rischio di insuccesso dell'assistenza.

Numerosi studi hanno valutato l'impatto di specifici fattori di rischio preimpianto. I dati del Novacor European Registry (464 pazienti) mostrano una sopravvivenza a 12 mesi dall'impianto del 60% nei pazienti stabili vs il 24% in quelli instabili; i fattori di rischio identificati sono stati l'insufficienza respiratoria, la sepsi, l'insufficienza ventricolare destra e l'età > 65 anni<sup>27</sup>. Frazier et al.<sup>28</sup>, riportando i dati di uno studio multicentrico con l'HeartMate LVAD (280 pazienti), identificano come fattori di rischio l'età, il livello di creatinina e di bilirubina e pregressi interventi cardiocirurgici. El-Banayosy et al.<sup>29</sup> in 100 pazienti assistiti con il Thoratec VAD identificano come fattori di rischio preoperatori l'età > 60 anni, la ventilazione meccanica ed un'aumentata bilirubina. Uno studio molto interessante focalizzato sulla funzione epatica preoperatoria ha dimostrato che elevati valori preoperatori di bilirubina sono predittivi di insuccesso dell'assistenza meccanica<sup>30</sup>. Lo stesso studio ha inoltre dimostrato che il recupero della funzione epatica durante l'assistenza è significativamente correlato ai livelli di bilirubina e di enzimi epatici preoperatori. Oz et al.<sup>31</sup> hanno sviluppato un sistema a punti basato sulla presenza di fattori di rischio preoperatorio per predire l'esito dell'assistenza. Oliguria, ventilazione meccanica, tempo di protrombina > 16 s, precedente intervento cardiocirurgico e leucocitosi si sono dimostrati fattori di rischio che influenzano la sopravvivenza. Più recentemente è stato usato l'APACHE II score per predire l'esito di pazienti trattati con LVAD. Questo score è basato sulla funzionalità degli organi bersaglio oltre che su parametri fisiologici; i risultati hanno dimostrato che l'esito dell'assistenza circolato-

ria è correlato al grado di insufficienza preoperatoria degli organi bersaglio<sup>32</sup>. Basandosi su queste osservazioni vi è una significativa evidenza che alcuni fattori quali l'età, la sepsi, il grado avanzato di disfunzione multiorgano, in particolare rene e fegato, contribuiscono in modo determinante ad un cattivo esito dell'assistenza ventricolare meccanica.

Complessivamente i fattori di rischio riscontrati nelle varie esperienze sono risultati: l'età (rischio significativamente maggiore oltre i 60-70 anni); i pregressi interventi cardiocirurgici (sia per la necessità di re sternotomia e sia per l'aumentato rischio di sanguinamento a causa delle aderenze in esiti del pregresso intervento); la disfunzione epatica, espressa dalla riduzione dell'attività protrombinica spontanea e/o dall'aumento della bilirubina (> 3 mg/dl); l'insufficienza renale con oliguria (< 30 ml/h), aumento dell'azotemia e creatinemia; la presenza di infezione (temperatura > 39°C e leucocitosi > 15 000/mm<sup>3</sup>) o di quadro emodinamico da sindrome settica (ipotensione con basse resistenze vascolari periferiche e normale saturazione di ossigeno del sangue venoso misto); le condizioni del paziente legate alla bassa portata (necessità di altri supporti quali il ventilatore meccanico o l'ultrafiltrazione, obnubilamento del sensorio), la cachessia come indice di lunga durata dello scompenso.

I problemi più strettamente chirurgici comprendono la presenza di valvulopatie o di protesi valvolari, la presenza di patologie dell'aorta toracica, la presenza di shunt intracardiaci. In generale, la presenza di valvulopatie diverse dalla sola insufficienza mitralica (che trae ovviamente vantaggio dall'"unloading" del ventricolo sinistro) deve essere valutata attentamente in ogni singolo caso. In particolare la presenza di insufficienza aortica costituisce una controindicazione in quanto una significativa quota della portata della pompa, che viene espulsa in aorta ascendente, ritornerebbe nel ventricolo sinistro. Ovviamente la presenza di stenosi aortica e/o mitralica emodinamicamente significative non sono di solito presenti in questo tipo di pazienti e, qualora lo fossero, dovrebbero indurre ad una revisione dell'indicazione all'assistenza. Un certo grado di insufficienza tricuspide di tipo funzionale è sempre presente nei pazienti miocardiopatici ed è generalmente destinata a ridursi con il corretto funzionamento dell'assistenza. La presenza di una protesi aortica meccanica o di un tubo valvolato (protesi valvolare aortica montata su una protesi vascolare che sostituisce l'aorta ascendente) rappresenta una controindicazione assoluta in quanto il ventricolo artificiale, drenando sangue dal ventricolo sinistro, aggrava notevolmente la fisiologica insufficienza intrapotesica. La presenza di uno shunt intracardiaco determinerebbe una desaturazione arteriosa. Teoricamente, è possibile superare questi problemi sostituendo la protesi meccanica o la valvola nativa in sede aortica con una protesi biologica, oppure correggendo l'insufficienza conservativamente oppure ancora chiudendo la radice aortica a livello del piano valvola-

re. L'insufficienza tricuspide non ha solitamente necessità di essere corretta. La presenza di una significativa patologia dell'aorta toracica (dilatazione e/o presenza di estese calcificazioni) rappresenta un fattore di rischio e una potenziale controindicazione, per la possibilità di lacerazione della parete aortica o per impossibilità di confezionare adeguatamente l'anastomosi della cannula di efflusso (quella che porta il sangue dalla pompa al circolo sistemico). Allo stato attuale queste patologie devono essere considerate controindicazioni non assolute ma che meritano un'attenta valutazione nel singolo caso perché le esperienze in questo senso sono molto limitate; nel nostro Centro abbiamo corretto con successo la presenza di insufficienza valvolare aortica e difetti del setto interatriale contestualmente all'impianto dell'assistenza meccanica.

Altri aspetti importanti nell'indicazione all'assistenza, specie se prevista di medio-lungo periodo (ponte al trapianto o terapia definitiva), sono quelli psicologici e organizzativi: il paziente, oltre che conoscere e accettare i potenziali vantaggi ed i rischi dell'intervento, deve essere in grado di sopportare la dipendenza dall'apparecchiatura (inclusa la sua eventuale rumorosità), di comprendere e seguire le istruzioni per la gestione domiciliare, di recarsi presso il centro competente in tempi brevi in caso di problemi significativi. È necessario che i pazienti non abbiano controindicazioni alla terapia anticoagulante e antiaggregante.

#### **Valutazione del danno d'organo**

Una delle maggiori difficoltà nella valutazione preoperatoria è la quantificazione del grado di insufficienza degli organi bersaglio (entità della disfunzione d'organo) e la sua reversibilità. Gli studi che abbiamo prima citato al riguardo non sono omogenei per popolazione, parametri misurati, tipo di trattamento e device utilizzati; ed inoltre sono spesso riferiti a casistiche molto distribuite nel tempo. Fino ad ora tutti coloro che si sono occupati di assistenza ventricolare hanno dovuto ammettere l'impossibilità di determinare con certezza la reversibilità del danno d'organo attraverso l'individuazione di valori soglia critici prima dell'applicazione dell'apparecchiatura, avendo constatato in alcuni casi l'irreversibilità della compromissione d'organo solo durante il periodo di assistenza, dopo il ripristino di una corretta emodinamica. Il giudizio clinico rimane quindi un elemento essenziale nel processo decisionale.

Alla luce delle conoscenze sinora maturate possiamo tracciare uno schema di parametri della funzione dei più importanti organi ed apparati da considerare per la valutazione del rischio in pazienti candidati all'assistenza ventricolare meccanica.

#### **Sistema neurologico e comportamentale**

Un'anamnesi positiva per episodi ischemici cerebrali o significativo danno motorio in esiti di stroke sono situazioni a rischio che necessitano di un'attenta valutazione. Disturbi psichiatrici o deficit cognitivi che limi-

tano la comprensione della gestione del VAD costituiscono una controindicazione all'impianto dello stesso.

#### **Funzione polmonare**

La broncopneumopatia cronica ostruttiva o una patologia restrittiva polmonare aumentano notevolmente il rischio, in quanto determinano un'ipertensione polmonare ed aumento delle resistenze vascolari polmonari che poco rispondono alla terapia farmacologica. È fondamentale lo studio delle resistenze vascolari polmonari e la loro risposta ai test farmacologici, specialmente se si ipotizza un'assistenza con LVAD. Resistenze vascolari polmonari > 4 unità Wood non reversibili farmacologicamente sono da considerare con estrema cautela. In pazienti in shock o in edema polmonare acuto queste valutazioni sono di fatto molto difficili da eseguire ed i risultati non sono attendibili stante la particolare situazione clinica.

#### **Funzione epatica**

Un incremento della bilirubina può essere indicativo di scompenso destro; valori elevati preoperatori di bilirubina totale (> 2 mg/dl) rappresentano un rischio chirurgico proporzionalmente crescente. In presenza di grave ipoperfusione epatica acuta (come nello shock cardiogeno) le transaminasi si possono innalzare a valori maggiori di 5 volte il normale ed oltre. Il riscontro di tali valori è quindi indicativo di un danno epatico molto grave la cui reversibilità non è possibile prevedere. Il tempo di protrombina è un parametro ampiamente utilizzato come marker della severità del danno epatico.

#### **Funzione renale**

Numerosi studi hanno indicato l'insufficienza renale preoperatoria come fattore di rischio significativo. In realtà i pazienti con disfunzione renale hanno comunque una significativa probabilità di recuperare spontaneamente la funzione renale durante l'assistenza o dopo temporaneo supporto con dialisi o emofiltrazione. Il valore assoluto della creatinemia può non essere il migliore indicatore della funzione renale. La presenza preoperatoria di oliguria (diuresi < 30 ml/h) può essere considerata il marker più immediato e diretto della funzione renale.

#### **Timing dell'intervento**

Al di fuori delle condizioni di emergenza, la scelta del momento dell'impianto del LVAD è un elemento particolarmente critico.

Nei candidati al trapianto, il momento dell'impianto dovrebbe essere quello nel quale il rischio di morte o deterioramento fino a rendere impraticabile il trapianto supera il rischio della procedura. Generalmente, si tratta di pazienti con deterioramento di un quadro di IC cronica, ricoverati, dipendenti dalla terapia infusione. La non svezzabilità dalla terapia endovenosa e/o la presenza di fluttuazioni della funzione parenchimale sono i fattori che suggeriscono l'impianto del LVAD; va tenuto presente che, da un lato, le complicanze immedia-

te e la recente chirurgia possono aumentare il rischio di un eventuale trapianto eseguito a breve termine dall'impianto del LVAD; dall'altro, prolungare l'attesa del paziente e procedere all'impianto del LVAD in presenza di shock cardiogeno conclamato, o di evidente danno d'organo epatorenale o di severa congestione polmonare necessitante ventilazione meccanica, il rischio della procedura può diventare proibitivo.

Nei pazienti con IC cronica non candidabili a TC ma idonei all'assistenza come "destination therapy", con indicatori prognostici di rischio di morte entro 1 anno > 50%, l'impianto di LVAD può essere praticato in condizioni di elezione quando hanno una qualità di vita significativamente scaduta nonostante una terapia farmacologica ottimizzata ed avere un accettabile rischio per la procedura chirurgica. Pertanto l'impianto può essere effettuato con relativo anticipo rispetto ai candidati al trapianto, considerando anche che questi soggetti, per età o comorbidità, possono presentare un maggior rischio nei confronti del LVAD rispetto ai candidati al trapianto: in questi casi l'impianto dell'assistenza meccanica in emergenza potrebbe ridurre significativamente o addirittura azzerare il vantaggio prognostico atteso. Analogo comportamento potrebbe essere tenuto nei candidati al trapianto che per ragioni di taglia, età, competizione all'interno della lista d'attesa, iperimmunizzazione, o per problemi organizzativi, hanno bassa probabilità di accesso reale al trapianto e caratteristiche di instabilità clinica.

### Casistica del Centro "A. De Gasperis"

Dal marzo 1988 al maggio 2005 presso la Divisione di Cardiochirurgia "A. De Gasperis" dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, sono state impiantate 116 assistenze ventricolari meccaniche in 112 pazienti: in 80 pazienti con miocardiopatia dilatativa idiopatica o ischemica come ponte al TC; in 10 pazienti con miocardite acuta fulminante; in 12 pazienti con sindrome da bassa portata postcardiotomica; in 4 con "graft failure" post-TC; in 5 pazienti con miocardiopatia terminale e controindicazioni al TC come supporto permanente ("destination therapy") ed in 1 paziente con malfunzionamento di LVAD impiantato in altra sede. In altri 4 casi l'indicazione all'impianto di un nuovo VAD è stata il malfunzionamento di un device precedentemente impiantato presso il nostro Centro.

Al momento dell'applicazione dell'assistenza circolatoria tutti i pazienti erano in bassa portata o in shock cardiogeno, nonostante trattamento farmacologico massimale con inotropi e/o vasodilatatori.

I VAD utilizzati sono stati di tipo pneumatico in 28 casi (12 Pierce-Donachy Thoratec, 6 Abiomed BVS 5000, 10 Medos), di tipo elettrico in 65 casi (40 Novacor, 22 MicroMed DeBakey, 3 Incor), pompa centrifuga in 12 casi (8 Biomedicus, 4 Levitronix) e micro-pompa assiale Impella Recover 100 in 11 casi.

Il tipo di supporto è stato BVAD in 13 casi (5 Thoratec, 5 Abiomed, 2 Medos, 1 Levitronix), LVAD in 97 casi (7 Thoratec, 1 Abiomed, 40 Novacor, 22 DeBakey, 7 Medos, 6 Biomedicus, 3 Incor, 11 Impella) e monovertricolare destro in 2 casi (1 Medos, 1 Levitronix). Quattro pazienti sono stati assistiti per mezzo di circuito ECMO venoarterioso (pompa centrifuga + ossigenatore a membrana). All'inizio della nostra esperienza, abbiamo optato, in prima istanza, per un BVAD. In seguito, abbiamo modificato il nostro approccio: la selezione più accurata del paziente, un timing più tempestivo ed un adeguato "matching" macchina/paziente insieme con il trattamento medico più efficace dell'insufficienza ventricolare destra, ci hanno consentito di ottenere risultati migliori con l'impianto della sola assistenza ventricolare sinistra.

La durata dell'assistenza è variata da 1 giorno a 38 mesi (media 77.2 giorni) con una durata cumulativa per i casi di ponte al TC di 19.7 anni. Tre pazienti sono attualmente in supporto ventricolare sinistro (2 Levitronix, 1 DeBakey).

I pazienti deceduti in corso di assistenza sono stati 39 (34.8%). Sessantadue pazienti (64%) sono stati sottoposti a TC. In 8 pazienti si è verificato un completo recupero della funzione cardiaca.

Nel gruppo di assistenze come ponte al TC, la mortalità in assistenza è stata del 29%. Le cause più frequenti di morte sono state l'insufficienza multiorgano (15 casi) e la complicanza neurologica (7 casi). La sopravvivenza ospedaliera complessiva (assistenza + trapianto) è stata pari al 64%: 40% per i pazienti con BVAD vs 70% per quelli con LVAD. Ad un follow-up medio post-trapianto di 72 mesi (range 2-168 mesi) si sono verificati solo 2 decessi a distanza per rigetto acuto e per causa extracardiaca. La sopravvivenza attuariale dei pazienti dimessi risulta pari a  $96.1 \pm 3.7$  e  $88.8 \pm 8.4\%$  rispettivamente a 1 e 5 anni dal trapianto, sovrapponibile a quella dei pazienti trapiantati senza necessità di ponte con assistenza circolatoria.

Nel gruppo dei 10 pazienti con miocardite acuta, la durata media del supporto è stata di 10 giorni (range 2-21 giorni). Quattro pazienti sono deceduti (40%), 3 sono stati trapiantati (30%) e 3 sono andati incontro a recupero della funzione cardiaca (30%).

### Problematiche postoperatorie

#### Gestione postimpianto

La gestione postoperatoria a breve e lungo termine dei pazienti sottoposti a impianto di LVAD è molto complessa e deve articolarsi in rapporto all'andamento del paziente; l'esperienza maturata ha consentito di definire alcuni criteri di trattamento.

#### Supporto emodinamico

Nel primo postoperatorio, dopo lo svezzamento dalla circolazione extracorporea, il principale problema è controllare l'ipertensione polmonare e sostenere la fun-

zione ventricolare destra, adeguando le condizioni di carico alle necessità di riempimento dell'assistenza sinistra impiegata. L'impostazione della terapia è simile a quella del supporto al ventricolo destro nel post-trapianto. La decisione di impianto di assistenza destra temporanea in caso di "defaillance" acuta del ventricolo destro dovrebbe essere presa nell'immediato post-impianto, se si desidera aumentarne la probabilità di successo. Gli strumenti utilizzati per il monitoraggio emodinamico sono il catetere di Swan-Ganz (meglio se idoneo alla misurazione della frazione di eiezione del ventricolo destro), la monitorizzazione cruenta della pressione arteriosa, la monitorizzazione della saturazione venosa mista in continuo, l'emogasanalisi e la misurazione della lattacidemia oltre, naturalmente, al monitoraggio della funzione del LVAD (portata ed altri parametri indicativi del funzionamento del device). È oggi noto che lo scompenso del cuore destro è poco frequente e nella maggior parte dei casi la stabilità emodinamica può essere ottenuta con un'isolata assistenza ventricolare sinistra, anche in coloro che presentano preoperatoriamente segni di disfunzione ventricolare destra. La percentuale di pazienti instabili che necessitano di assistenza ventricolare destra è compresa tra il 7 ed il 15% ed è notevolmente diminuita dopo l'introduzione dell'ossido nitrico.

Nel lungo periodo, quando il paziente è mobilitato, bisogna bilanciare il precarico (adeguato al riempimento del LVAD, ma non tale da sovraccaricare il ventricolo destro) e ridurre il postcarico, in maniera da ridurre la resistenza all'efflusso del LVAD. Nei portatori di LVAD, la portata può ridursi temporaneamente durante manovra di Valsalva e durante la flessione del torace sull'addome, in dipendenza anche dalla collocazione e dalla lunghezza delle cannule di afflusso e, soprattutto, di efflusso.

In generale, le aritmie anche maggiori (tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare) sono ben tollerate anche per ore nei portatori di LVAD pulsatile tipo Novacor o HeartMate, con modesta riduzione della portata. I portatori di LVAD possono essere defibrillati con i comuni defibrillatori esterni, e la maggior parte dei defibrillatori automatici sono compatibili con i principali tipi di LVAD e pacemaker in uso; questa compatibilità va comunque verificata caso per caso con le aziende produttrici.

#### **Supporto polmonare, renale, epatico**

La normalizzazione emodinamica garantirà a livello polmonare la regressione dell'edema cardiogeno con il ripristino di una corretta funzione polmonare (ossigenazione ed eliminazione di anidride carbonica), la normalizzazione dell'alterata compliance polmonare (riduzione del lavoro respiratorio), il recupero dell'autonomia respiratoria (riduzione dei rischi infettivi connessi all'intubazione tracheale e alla ventilazione meccanica), la riduzione dell'ipertensione polmonare venosa (ridu-

zione del postcarico ventricolare destro). Poiché la dipendenza dalla ventilazione meccanica è un fattore di rischio associato alla mortalità<sup>33</sup>, il supporto polmonare deve essere adeguato al massimo secondo le più conformi metodiche di terapia intensiva respiratoria con lo scopo, in un primo tempo, di garantire la corretta ossigenazione tissutale ed evitare il riflesso di vasocostrizione ipossica polmonare, ed in un secondo tempo, di arrivare alla più rapida estubazione e mobilitazione.

Malgrado l'insufficienza renale preoperatoria spesso associata alla sindrome da bassa portata, il recupero funzionale si verifica frequentemente grazie alle condizioni emodinamiche corrette dal supporto circolatorio, cioè per incremento della pressione di perfusione, decongestionamento splancnico, riduzione dei farmaci vasopressori<sup>32,34</sup>. Nei casi in cui si renda necessario un supporto più avanzato si utilizza l'emofiltrazione venovenosa. Tale metodica non solo permette di sostituire la funzione renale in attesa di un recupero, per esempio, da un'insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta, ma anche di controllare l'omeostasi idroelettrolitica e correggere il sovraccarico idrico da insufficienza cardiocongestizia nei casi che non rispondono al trattamento diuretico convenzionale.

La funzione epatica, primariamente espressa dai livelli preoperatori di bilirubina, è un importante fattore predittivo della sopravvivenza in corso di assistenza ventricolare<sup>30</sup>. Tuttavia nelle forme acute di IC l'aumento dei livelli di bilirubina è inusuale nella fase preimpianto mentre si verifica in una fase successiva all'impianto del device<sup>35</sup>. La disfunzione epatica diventa il più importante fattore di rischio di mortalità quando invece si presenta con uno spontaneo aumento del tempo di protrombina<sup>36</sup>. In tal caso la funzione epatica risulta così compromessa da determinare grave deficit di fattori emocoagulativi e, quindi, sviluppo di grave e problematica coagulopatia perioperatoria: la somministrazione di grandi quantità di prodotti ematici può causare ipertensione polmonare e insufficienza ventricolare destra che, a sua volta, peggiora la congestione e l'insufficienza epatica. Le misure terapeutiche di supporto alla funzione epatica consistono nell'aggressiva correzione della coagulopatia con somministrazione di plasma fresco congelato, vitamina K e vitamina C nella fase preoperatoria<sup>37,38</sup>, mentre nella fase postoperatoria può essere indicata una precoce istituzione di un supporto bi-ventricolare in caso di insufficienza ventricolare destra non correggibile, per evitare il peggioramento della congestione epatica e l'amplificazione della coagulopatia<sup>39</sup>.

#### **Controllo della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica**

L'ampia superficie di materiale non biologico e la presenza di protesi valvolari (nei device a flusso pulsatile), rende necessario l'impiego di terapia anticoagulante/antiaggregante nel breve e nel lungo periodo, allo scopo di prevenire il rischio di tromboembolia che costi-

tuisce, insieme alle infezioni, la maggiore causa di morbilità in questi pazienti. D'altra parte, i portatori di VAD sono ad elevato rischio di complicanze emorragiche postoperatorie in relazione alle condizioni cliniche preoperatorie (sindrome da bassa portata, disfunzione epatica) ed all'ampiezza delle superfici cruentate. Il mantenimento dell'equilibrio del sistema della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica è pertanto di rilevanza fondamentale. Dopo le iniziali esperienze nelle quali fino al 50% dei pazienti sono stati sottoposti a reintervento per emorragia, sono stati compiuti molti progressi nella gestione della terapia anticoagulante che hanno consentito di ridurre drasticamente questa complicanza. Nel corso degli anni è stato progressivamente messo a punto un approccio globale al problema embolico-emorragico che tiene sotto controllo il sistema piastrinico, il sistema fibrinolitico, ed il sistema anti- e procoagulante. Il trattamento proposto può definirsi multisistemico, poiché permette il controllo complessivo del disordine emocoagulativo indotto dai VAD e che, quindi, risulta efficace nella prevenzione sia delle complicanze emorragiche che di quelle tromboemboliche<sup>40</sup>.

Il monitoraggio del sistema coagulativo mediante tromboelastografia e l'applicazione di complessi protocolli di anticoagulazione comprendenti terapia con eparina, dipiridamolo, antitrombina III, antifibrinolitici nella fase acuta e dicumarolici, aspirina, pentossifillina, ticlopidina, dipiridamolo, eparina a basso peso molecolare nella fase cronica, hanno consentito di migliorare significativamente i risultati del nostro Centro. Con l'introduzione di tali protocolli si è verificata una riduzione dal 46 all'11% delle complicanze emorragiche e dal 15.4 all'8.8% delle complicanze tromboemboliche di rilievo clinico.

### **Profilassi delle infezioni**

Le infezioni, insieme alle tromboembolie, sono le complicanze più frequenti in corso di VAD e hanno rappresentato la principale causa di morte tra i pazienti trattati nello studio REMATCH. In alcune casistiche è stata riportata un'incidenza di sepsi addirittura nel 30-40% dei casi, senza tuttavia che si verificasse un'implicazione sfavorevole sull'indicazione e sui risultati post-trapianto<sup>41</sup>.

La profilassi antibiotica nel periodo perioperatorio viene attuata con cefuroxime 1 g/24 h, vancomicina 500 mg  $\times$  3/24 h (modificabile in base alla funzionalità renale ed alla vancocinemia) e sterilizzazione intestinale selettiva (colimicina-gentamicina-amfotericina B) fino all'estubazione. La terapia antimicrobica mirata addizionale viene somministrata solo per infezioni documentate.

Il monitoraggio microbiologico comprende i tamponi colturali dei tramiti delle cannule di "inflow" ed "outflow", del cavo transcutaneo di alimentazione, dei tubi di drenaggio toracici. L'urinocoltura e l'esame colturale dell'escreato vengono eseguiti ogni 3 giorni du-

rante la fase intensiva e successivamente in rapporto all'andamento clinico, radiologico e di laboratorio.

Una particolare cura va posta per limitare per quanto possibile il traumatismo esercitato sulla cute circostante dalle cannule di "inflow" e di "outflow" nei sistemi paracorporei, e dal cavo di alimentazione transcutaneo nella maggior parte dei sistemi intracorporei.

### **Gestione a lungo termine e capacità di esercizio**

La preparazione alla gestione domiciliare del portatore di LVAD inizia quando il paziente è emodinamicamente stabile in sola terapia orale e mobilizzato in corsia. La preparazione prevede la progressiva riabilitazione motoria, l'addestramento del paziente e dei suoi familiari a gestire i problemi connessi all'uso ed alla sostituzione delle batterie, alla connessione del VAD all'alimentazione di rete, all'uso della consolle domiciliare, alla registrazione quotidiana dei parametri del VAD e dei principali parametri vitali, al riconoscimento e segnalazione di eventuali allarmi. Quando il paziente è a domicilio, vengono programmati controlli bisettimanali, settimanali o quindicinali presso l'ospedale, finalizzati all'aggiustamento della terapia anticoagulante/antiaggregante, alla verifica dell'andamento dei parametri emodinamici e del compenso, alla sorveglianza della comparsa di eventuali infezioni o altre complicanze, e alla verifica dello stato del tramite del cavo di alimentazione.

Come documentato anche nella nostra esperienza il supporto circolatorio con assistenza meccanica a lungo termine è in grado di restituire al paziente una sostanziale normale emodinamica a riposo e, specialmente con i sistemi LVAD portatili, una buona tolleranza allo sforzo. Nella nostra casistica l'indice cardiaco è aumentato significativamente rispetto al preoperatorio ( $p < 0.005$ ) fino a  $2.7 \pm 0.1$  l/min/m<sup>2</sup> (media durante le assistenze). Come riportato in letteratura i pazienti con LVAD hanno una capacità di esercizio (test del cammino dei 6 min) significativamente migliore dei pazienti dipendenti da dobutamina e pari a quelli con lieve IC<sup>42</sup> ed un miglior consumo di ossigeno anche rispetto a pazienti in classe funzionale NYHA III<sup>43</sup>.

L'affidabilità dei VAD impiantabili ha consentito un progressivo allungamento dei periodi di attesa per il TC con un recupero progressivamente crescente del danno d'organo preimpianto, una riabilitazione completa dei pazienti ed un miglioramento delle condizioni psicosociali conseguente alla dimissione dall'ospedale. Nella nostra esperienza il 50% dei pazienti con LVAD portatili è stato dimesso a domicilio per un periodo di supporto complessivo medio di 282 giorni, persino con ripresa di attività lavorativa in 3 casi. Nella casistica mondiale degli ultimi anni il 75% dei pazienti con impianto di LVAD Novacor è stato dimesso dall'ospedale ed il 50% ha mantenuto il device per un periodo > 6 mesi.

## Rapporto costo-efficacia

Si sta profilando un consenso fra gli esperti (medici, politici-sanitari, bioingegneri) che le ultime generazioni di VAD possano non solo offrire migliori soluzioni terapeutiche ai pazienti con IC, ma anche avere un favorevole rapporto costo-efficacia.

In termini di costo per vita salvata uno studio della Abiomed Inc.<sup>44</sup> ha dimostrato, nell'ambito dell'impiego di un supporto circolatorio come unica soluzione terapeutica senza possibilità alternativa, il favorevole rapporto costo-efficacia di un VAD (Abiomed BVS 5000) usato come "recovery" in caso di miocardite virale. I costi per vita salvata sono risultati estremamente competitivi in relazione ad altre forme di terapia (terapie per malattie metaboliche) e di prevenzione (airbag per automobili) comunemente impiegate nel sistema sanitario statunitense ed anche rispetto al TC.

Nell'ambito dell'impiego di supporti circolatori come ponte al TC numerosi studi monocentrici condotti con LVAD Novacor e con LVAD HeartMate TCI hanno evidenziato, nei confronti della terapia farmacologica convenzionale, un iniziale trend favorevole del rapporto costo-efficacia in considerazione dei ridotti tempi di ospedalizzazione, dei ridotti costi intraospedalieri (in termini di giornate di degenza in unità di terapia intensiva) e del risparmio nel trattamento extraospedaliero. Fattori determinanti nella positiva evoluzione futura del rapporto costo-efficacia saranno l'allargamento dell'esperienza in un certo tipo di trattamento non convenzionale (come è successo per il TC), la differente selezione dei pazienti, l'aumento dell'impiego dei supporti al circolo e la competizione commerciale fra i diversi sistemi.

In uno studio pubblicato su *ASAIO Journal* nel 1997<sup>44</sup>, i costi più elevati dei pazienti trapiantati dopo supporto con LVAD nei confronti dei pazienti trapiantati in status I o in status II sono risultati imputabili al periodo pretrapianto (degenza in unità di terapia intensiva coronarica, condizioni di insufficienza multiorgano), alle complicanze durante supporto (infezioni) ed alla lenta riabilitazione. Le strategie proposte per un sostanziale contenimento dei costi implicano:

- l'impianto solo di sistemi portatili che consentano una completa autonomia extraospedaliera del paziente;
- lo sviluppo di sistemi di assistenza ospedaliera post-impianto più semplici e contenuti ("supervised outpatient housing");
- la programmazione di tempi di ricovero più flessibili e rapida dimissione (non tempi standardizzati dalla FDA come nel caso statunitense, che prevedeva almeno 30 giorni di supporto prima della dimissione);
- la corretta selezione dei pazienti, intendendosi come tale l'impianto precoce, prima dello sviluppo di danno d'organo<sup>45</sup>.

Anche secondo il Thermo Cardiosystems Inc. BTT trial, i costi associati all'assistenza pretrapianto sono

fortemente influenzati dalla selezione dei pazienti e una sostanziale differenza con i pazienti non supportati dovrà essere quella della precoce dimissione. Se poi, considerate le spese relative al device, i costi complessivi fra i due gruppi risultassero comunque simili, un sostanziale rapporto costo-efficacia favorevole è determinato dall'outcome dei malati: la sopravvivenza complessiva a 1 anno dall'ammissione in lista è risultata pari a 75% per i pazienti supportati con VAD e trapiantati, e pari a 38% per i pazienti che, dopo l'ammissione in lista, continuavano ad essere trattati con terapia medica fino al TC. Straordinariamente elevata è risultata anche la capacità funzionale e la qualità di vita dei pazienti VAD con il 25% di essi in grado di riprendere l'attività lavorativa o scolastica<sup>46,47</sup>.

Studi più recenti<sup>48</sup> hanno dimostrato che l'impianto di LVAD è gravato da costi ospedalieri complessivi superiori a quelli del TC (197 957 vs 151 646 \$ per supporto medio di 123 giorni) a causa della prima ospedalizzazione nettamente più lunga (pazienti più compromessi). Dopo la dimissione i costi delle due procedure sono simili e, in caso di "destination therapy", addirittura favorevole all'assistenza meccanica poiché viene a ridursi la necessità di riospedalizzazioni per terapie desensibilizzanti necessarie per i portatori di LVAD in vista del TC. I rimborsi DRG nel sistema sanitario statunitense sono ritenuti largamente insufficienti per questo tipo di trattamento terapeutico in rapporto al TC. Molti autori, in previsione di un incremento di questa alternativa terapeutica, hanno già auspicato un loro netto rialzo.

Le valutazioni sin qui espresse ed apparse in letteratura sono confinate al sistema americano. Uno studio effettuato nel nostro Centro conferma, ma solo in relazione ai costi della terapia intensiva postoperatoria, una spesa giornaliera doppia in caso di impianto di VAD rispetto al TC (4200 vs 2000 €). Tuttavia non è attualmente possibile alcuna valutazione dei costi globali pre- e postoperatori riferibili al sistema sanitario italiano, in relazione all'esiguità dei casi/anno trattati e del numero di centri in grado di proporre questa terapia. La classificazione di questo trattamento come "non convenzionale" implica il ricorso, centro per centro, a finanziamenti di diverso tipo ed a modalità di gestione al di fuori di quella routinaria.

## Prospettive future

Le prospettive biotecnologiche e gli sviluppi clinici sembrano indicare che le pompe assiali miniaturizzate e le pompe centrifughe siano i sistemi più promettenti per il futuro. Per l'impiego più estensivo di questi ed altri tipi di supporto circolatorio rimangono tuttavia da fronteggiare problematiche di un certo rilievo. Gli ostacoli maggiori con i quali confrontarsi appaiono certamente l'insufficienza ventricolare destra e le complicanze tromboemboliche. Il miglior trattamento dell'in-

sufficienza ventricolare destra, rischio temibile nell'impianto di ogni LVAD, sembra essere la prevenzione, mediante un'adeguata selezione del paziente ed un'adeguata gestione perioperatoria che ottimizzi l'impiego di vasodilatatori polmonari e riduca al minimo le complicanze emorragiche. La selezione del paziente deve tendere all'esclusione dei casi con resistenze polmonari elevate fisse che, non beneficiando di un programma di TC ortotopico, dovranno essere avviati all'impianto di un cuore artificiale totale. Per ridurre le complicanze tromboemboliche si guarda ai nuovi design delle pompe e dei condotti di "inflow" ed "outflow" ma anche alla ricerca di superfici e terapie antitrombotiche. Dal punto di vista della fisiopatologia circolatoria rimane da chiarire se l'assenza di pulsatilità in un supporto a lungo termine, come si sta verificando con le pompe impiantabili a flusso continuo, sia effettivamente esente da complicanze come trombosi vascolari o ipoperfusione di distretti arteriosi.

Come già sopra citato, appare molto vicina la prospettiva di impiego dei supporti circolatori come "destination therapy". Il prolungarsi dell'attesa per il trapianto nei pazienti portatori di device di assistenza ha già dimostrato la fattibilità di assistenze di lunga durata (> 1 anno e con casi fino a 5 anni). Questa prospettiva è sicuramente attraente per la possibilità di impiego in soggetti non idonei al trapianto. Per verificare questa ipotesi, è stato eseguito lo studio REMATCH<sup>16</sup> che ha confrontato la sopravvivenza, gli eventi clinici, e la qualità di vita in due gruppi di pazienti non idonei al trapianto e con caratteristiche di gravità dell'IC (ospedalizzati, classe NYHA IV, frazione di eiezione < 25%, dipendenza da inotropi oppure consumo massimo di ossigeno < 14 ml/kg/min) che caratterizzavano una cattiva prognosi a breve termine, randomizzati a terapia medica o a impianto di LVAD tipo HeartMate. La sopravvivenza dei 129 pazienti arruolati è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati con LVAD rispetto a quelli in terapia medica (52 vs 25% e 23 vs 8% ad 1 anno e 2 anni, rispettivamente) a fronte comunque di un'elevata incidenza di complicanze correlate al VAD come infezioni, problemi neurologici, malfunzionamento del device. Questo studio ha quindi identificato una popolazione di pazienti ad alto rischio in terapia medica (75% di morte entro 1 anno) e ha documentato la capacità dell'assistenza di migliorare significativamente la prognosi a breve-medio termine. Peraltro, l'elevato tasso di complicanze ha evidenziato una serie di problematiche tuttora aperte in relazione all'affidabilità di lungo periodo di questo tipo di LVAD. È necessario precisare che la sopravvivenza in assistenza di questi pazienti non può essere comparata con quella dei pazienti portatori di LVAD come ponte al trapianto, dal momento che lo studio REMATCH ha incluso pazienti decisamente più anziani e con comorbidità (diabete insulino-dipendente, insufficienza renale) più rilevanti rispetto a quelle osservate nei candidati al trapianto. Per contro, i criteri di inclusione consentivano l'arruola-

mento (e l'intervento) in pazienti sicuramente gravi, ma non in condizioni di emergenza come è avvenuto in buona parte delle casistiche dei primi anni di assistenza meccanica come ponte al trapianto. Sulla scorta dell'esperienza maturata con lo studio REMATCH il device utilizzato (HeartMate TCI) è stato successivamente sottoposto a delle modifiche tecniche per ridurre il numero di casi di malfunzionamento che hanno influito sul risultato. Questo a dimostrazione degli ulteriori miglioramenti tecnologici che dovremo aspettarci affinché questi sistemi di assistenza meccanica di seconda generazione nati per il ponte al TC possano essere utilizzati per la "destination therapy".

Un altro possibile sviluppo della terapia con assistenza circolatoria al quale si sta lavorando è quello del recupero della funzione contrattile miocardica. Durante supporto prolungato con LVAD come ponte al trapianto, in una quota di pazienti si è osservato un miglioramento progressivo della funzione ventricolare sinistra, che ha consentito in alcuni casi l'espianto del ventricolo artificiale, con persistenza di una funzione ventricolare sinistra almeno accettabile per periodi di tempo più o meno prolungati<sup>49</sup>. La tecnologia correlata ai supporti di assistenza ventricolare ci sta insegnando molto in relazione alla biologia del miocardio ed al ruolo che il sovraccarico di volume e di pressione svolgono nel causare e sostenere l'IC. Si ritiene che l'"unloading" progressivo determinato dall'assistenza, la normalizzazione del regime emodinamico, la riduzione dell'attività simpatica (coadiuvata anche dal trattamento farmacologico con betabloccanti) siano responsabili del "reverse remodeling" osservato in corso di assistenza. Modificazioni anatomiche ed istologiche favorevoli nell'ambito della morfologia miocitaria, della morte cellulare programmata, dell'espressione alterata di alcuni geni, sono state ampiamente descritte dopo decaricamento del ventricolo sinistro<sup>50-52</sup>. I pazienti nei quali è stato possibile rimuovere il device erano portatori di cardiomiopia dilatativa idiopatica, avevano una storia di malattia più breve, e mostravano una riduzione del titolo di anticorpi anti-betarecettori durante la permanenza in assistenza. Anche un maggior grado di riduzione dei valori plasmatici di peptide natriuretico cerebrale potrebbe essere associato a una maggiore probabilità di "weaning" dall'assistenza<sup>53</sup>. Va ricordato comunque che, dopo gli iniziali entusiasmi, si è riconosciuto che i pazienti con miglioramento stabile a distanza sono un'esigua minoranza tra quelli posti in assistenza. La carenza di organi ed il difficile "matching" di alcuni pazienti con un appropriato donatore, potrebbe comunque rendere particolarmente attraente questa strategia di "bridge to recovery". Una nuova prospettiva a questo riguardo è l'uso della terapia cellulare come integrazione della terapia meccanica di supporto al circolo. Se l'impianto intramiocardico di cellule staminali contestualmente all'impianto di LVAD favorisse un successivo efficace miglioramento della funzione cardiaca tale da consentire, dopo un cer-

to periodo, lo svezzamento e la rimozione dell'assistenza ventricolare meccanica in un significativo numero di pazienti, si aprirebbe un nuovo ampio orizzonte in questo campo terapeutico.

## Riassunto

L'insufficienza cardiaca è attualmente una delle principali cause di ospedalizzazione e di morte nei paesi industrializzati. È noto che il trapianto cardiaco viene oggi considerato il *gold standard* per il trattamento dell'insufficienza cardiaca terminale. La percentuale di malati che possono beneficiare del trapianto cardiaco è limitato. La necessità di avere a disposizione delle alternative al trapianto e l'esigenza di supportare i pazienti con progressivo deterioramento clinico o i pazienti che, dopo intervento cardiocirurgico, non riprendono un'adeguata funzione contrattile, ha stimolato da molti anni la ricerca di supporti meccanici al circolo; supporti che possono assistere solo in ventricolo sinistro ed entrambi, che possono essere a posizionamento extracorporeo o totalmente impiantabili, e possono essere a flusso pulsatile o continuo.

Nonostante il successo dei sistemi di assistenza ventricolare e la loro crescente affidabilità negli ultimi 10 anni, rimangono tuttora aperti alcuni problemi tecnologici che hanno una conseguente ripercussione clinica. La miniaturizzazione dei componenti, le fonti di energia, la completa impiantabilità, la biocompatibilità e la durata nel tempo delle pompe sono continuo oggetto di ricerca.

*Parole chiave:* Insufficienza cardiaca; Trapianto cardiaco.

## Bibliografia

- Morgan S, Smith H, Simpson J, et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in a general practice setting: cross-sectional survey. *BMJ* 1999; 318: 368-72.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
- Eriksson H. Heart failure. A growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237: 135-41.
- Schocken DD, Arietta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-6.
- Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, et al. Thirty years of cardiac transplantation at Stanford University. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 939-51.
- Tavazzi L. Epidemiology of dilated heart failure: a still undetermined entity. *Eur Heart J* 1997; 18: 4-6.
- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report - 2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 796-803.
- Hunt SA, Frazier OH. Mechanical circulatory support and cardiac transplantation. *Circulation* 1998; 97: 2079-90.
- Spencer FC, Eiseman B, Trinkle JK, Rossi NP. Assisted circulation for cardiac failure following intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49: 56-73.
- DeBaakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance: clinical experience. *Am J Cardiol* 1971; 27: 3-11.
- Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am J Cardiol* 1969; 24: 723-30.
- Norman JC, Cooley DA, Kahan BD, et al. Total support of the circulation of a patient with postcardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet* 1978; 1: 1125-7.
- Portner PM, Oyer PE, McGregor CG, et al. First human use of an electrically powered implantable ventricular assist system. (abstr) *Artif Organs* 1985; 9: 36.
- Levinson MM, Smith RG, Cork R, et al. Three recent cases of the total artificial heart before transplantation. *J Heart Transplant* 1986; 5: 215-28.
- Hill JC, Farrar DJ, Hershon JJ, et al. Use of a prosthetic ventricle as a bridge to cardiac transplantation for postinfarction cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1986; 314: 626-8.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
- Weitkemper HH, El-Banayosy A, Arusoglu L, et al. Mechanical circulatory support: reality and dreams. Experience of a single center. *J Extra Corpor Technol* 2004; 36: 169-73.
- Lanfranconi M, Russo C, Garatti A, et al. LVAD outpatient therapy. *Insuffisance cardiaque et transplantation. Journées de La Pitié* 2000: 215-7.
- Novacor® LVAS. Available at: <http://www.worldheart.com/section5/novacor.html>. Accessed January 2004.
- Casimir-Ahn H, Lonn U, Peterzen B. Clinical use of the Hemopump cardiac assist system for circulatory support. *Ann Thorac Surg* 1995; 59 (Suppl): S39-S45.
- Nose Y, Yoshikawa M, Murabayashi S, Takano T. Development of rotary blood pump technology: past, present and future. *Artif Organs* 2000; 24: 412-20.
- Garatti A, Colombo T, Russo C, et al. Different applications for left ventricular mechanical support with the Impella Recover 100 microaxial blood pump. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 481-5.
- Colombo T, Garatti A, Bruschi G, et al. First successful bridge to recovery with the Impella Recover 100 left ventricular assist device for fulminant acute myocarditis. *Ital Heart J* 2003; 4: 642-5.
- Meyns B, Dens J, Sergeant P, et al. Initial experiences with the Impella device in patients with cardiogenic shock - Impella support for cardiogenic shock. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 312-7.
- Kiyotaka F, McCarthy PM, Smedira NG, et al. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2181-4.
- Chen JM, Rose EA. Management of perioperative right-sided circulatory failure. In: Goldstein DJ, Oz MC, eds. *Cardiac assist devices*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 2000: 83-101.
- Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, et al. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation* 2001; 103: 231-7.
- Frazier OH, Rose EA, Oz MC, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular

- assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1186-95.
29. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, et al. Predictors of survival in patients bridged to transplantation with the Thoratec VAD device: a single-center retrospective study on more than 100 patients. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 964-8.
  30. Reinhartz O, Farrar DJ, Hershon JH, et al. Importance of preoperative liver function as a predictor of survival in patients supported with Thoratec ventricular assist device as a bridge to transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 633-40.
  31. Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, et al. Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation* 1995; 92 (Suppl): II169-II173.
  32. Gracin N, Johnson MR, Spokas D, et al. The use of APACHE II scores to select candidates for left ventricular assist device placement. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1017-23.
  33. Williams MR, Oz MC. Indications and patient selection for mechanical ventricular assistance. *Ann Thorac Surg* 2001; 71 (Suppl): S86-S91.
  34. Friedel N, Viazis P, Schiessler A, et al. Recovery of end-organ failure during mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 519-23.
  35. Pagani FD, Aaronson KD, Swaniker F, Bartlett RH. The use of extracorporeal life support in adult patients with primary cardiac failure as a bridge to implantable left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2001; 71 (Suppl): S77-S81.
  36. Pavie A, Leger P, Regan M, et al. Clinical experience with a total artificial heart as a bridge for transplantation: the Pitie experience. *J Card Surg* 1995; 10: 552-8.
  37. Kaplon RJ, Gillinov AM, Smedira NG, et al. Vitamin K reduces bleeding in left ventricular assist device recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 346-50.
  38. Blee TH, Cogbill TH, Lambert PJ. Hemorrhage associated with vitamin C deficiency in surgical patients. *Surgery* 2002; 131: 408-12.
  39. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 1998; 331: 1522-33.
  40. Szefer J, Cabrol C. Control and treatment of hemostasis in patients with a total artificial heart: the experience of La Pitie. In: Pifarre R, ed. *Anticoagulation, hemostasis, and blood preservation in cardiovascular surgery*. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus, 1993: 237-68.
  41. Holman WL, Murrah CP, Ferguson ER, et al. Infections during extended circulatory support: University of Alabama at Birmingham experience 1989 to 1994. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 366-71.
  42. Foray A, Williams D, Reemtsma K, Oz M, Mancini D. Assessment of submaximal exercise capacity in patients with left ventricular assist devices. *Circulation* 1996; 94 (Suppl): II222-II226.
  43. Nishimura S, Radovancevic B, Odegaard P, Myers T, Springer W, Frazier OH. Exercise capacity recovers slowly but fully in patients with a left ventricular assist device. *ASAIO J* 1996; 42: M568-M570.
  44. Mussivand T, Kung RT, McCarthy PM, et al. Cost-effectiveness of artificial organ technologies versus conventional therapy. *ASAIO J* 1997; 43: 230-6.
  45. Mussivand T, Paganini EP, Oz MC, Smedira NG. Cost-effectiveness of artificial organ therapies. *ASAIO J* 1998; 44: 253-8.
  46. Moskowitz AJ, Weinberg AD, Oz MC, Williams DL. Quality of life with an implanted left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1764-9.
  47. Catanese KA, Goldstein DJ, Williams DL, et al. Outpatient left ventricular assist device support: a new destination rather than a bridge. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 646-52.
  48. Digiorgi PL, Reel MS, Thornton B, Burton E, Naka Y, Oz MC. Heart transplant and left ventricular assist device costs. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 200-4.
  49. Hetzer R, Muller J, Weng Y, et al. Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 742-9.
  50. Muller J, Wallukat G, Weng YG, et al. Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 542-9.
  51. Rivello H, Meckert P, Vigliano C, Favalaro R, Loguens RP. Cardiac myocyte nuclear size and ploidy status decrease after mechanical support. *Cardiovasc Pathol* 2001; 10: 53-7.
  52. Bruckner B, Stetson S, Perez-Verdia A, et al. Regression of fibrosis and hypertrophy in failing myocardium following mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 457-64.
  53. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, et al. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1942-9.