

Come sono cambiate la sopravvivenza e la qualità di vita del paziente trapiantato?

Maria Frigerio¹, Fabrizio Oliva¹, Fabio M. Turazza¹, Francesca Macera¹, Silvia Galvanin¹, Alessandro Verde¹, Giuseppe Bruschi², Giovanna Pedrazzini³

¹Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianto, ²Cardiochirurgia, ³III Servizio di Anestesia e Rianimazione, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:
Heart failure;
Heart transplantation;
Mechanical circulatory support.

Heart transplantation was performed firstly in 1967, but it became a valuable option in the 1980s, due to the availability of cyclosporine and of the technique for rejection monitoring by means of serial endomyocardial biopsies.

Post-transplant survival improved over the years, mainly due to a reduction in early mortality for infection or acute rejection. Expected 1-year and 5-year survivals are around 85% and 70%, respectively. During the past 20-30 years, better therapies for heart failure have been developed, leading to restriction of heart transplant candidacy to truly refractory heart failure. On the contrary, the criteria for donor acceptance have been liberalized, due to the discrepancy between heart transplant candidates and available organs. It must be kept in mind that renal and/or hepatic insufficiency that may be a consequence of heart failure, pulmonary hypertension, and donor age, all remain risk factors for mortality after transplantation.

In order to maintain and possibly improve the results of heart transplantation, effective strategies to increase safely the donor pool are of utmost importance. Moreover, long-term post-transplant recipients present new challenges to research and clinical practice. Mechanical circulatory support devices represent a surgical bridge or an alternative to transplantation; their expansion is limited by costs, organizational burden, and by patient difficulties in accepting this therapy.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (7): 461-471)

© 2008 AIM Publishing Srl

Il dr. Alessandro Verde e la dr.ssa Francesca Macera usufruiscono di borse di studio finanziate dalla Fondazione "A. De Gasperis", Milano.

Ricevuto il 7 aprile 2008; accettato il 16 aprile 2008.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Maria Frigerio

Cardiologia 2
Dipartimento
Cardiologico
"A. De Gasperis"
A.O. Ospedale
Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: maria.frigerio@
ospedaleniguarda.it

Il primo trapianto di cuore fu eseguito da Christian Barnard a Cape Town, Sudafrica, nel 1967¹. Nonostante il grande impatto di questo intervento non solo nella comunità scientifica ma anche nell'opinione pubblica, solo negli anni '80 il trapianto di cuore si è affermato come opzione terapeutica realistica e praticabile nei pazienti con cardiopatia avanzata. Tra i pionieri del trapianto di cuore vanno ricordati il cardiocirurgo Norman Shumway e l'anatomo-patologa Margaret Billingham, entrambi della Stanford University, California, USA: il primo ha messo a punto la tecnica chirurgica del trapianto che porta il suo nome e che è stata utilizzata per parecchi anni², la seconda ha definito la metodologia per la diagnosi del rigetto acuto attraverso la biopsia miocardica³. La possibilità di riconoscere ed eventualmente trattare il rigetto acuto del cuore in fase preclinica, prima della comparsa di sintomi o segni strumentali di disfunzione del cuore trapiantato, e la scoperta e l'introduzione nell'uso clinico della ciclosporina, farmaco immunosoppressivo con un profilo di efficacia e sicurezza decisamente superiore rispetto a quelli precedentemente disponibili (steroidi,

azatioprina, globuline antilinfocitarie)⁴, sono gli elementi che hanno determinato il successo del trapianto di cuore.

In Italia il primo trapianto di cuore è stato eseguito da Vincenzo Gallucci a Padova, nel novembre 1985. Nel giro di poche settimane tutti i Centri che avevano avuto l'autorizzazione dal Ministero della Sanità (come allora si chiamava quello che oggi è il Ministero della Salute), situati prevalentemente nell'Italia settentrionale, iniziarono la propria attività. Oggi in Italia vi sono 19 Centri abilitati al trapianto di cuore, di cui 3 destinati al trapianto pediatrico⁵. L'elenco dei Centri è riportato nella Tabella 1.

Come in tutti gli ambiti della medicina e della chirurgia, anche nel trapianto di cuore si sono verificati e si verificano nel corso degli anni cambiamenti profondi in diversi aspetti: le caratteristiche dei candidati (e quindi dei riceventi) e dei donatori, le terapie chirurgiche alternative o di ponte al trapianto, la tecnica chirurgica del trapianto, la terapia immunosoppressiva. Inoltre ci si è venuti a confrontare con i problemi etici, clinici, organizzativi ed economici relativamente alla selezione dei candidati e

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Il trapianto di cuore si è affermato nella seconda metà degli anni '80 come terapia efficace per i pazienti con insufficienza cardiaca avanzata o refrattaria grazie a: 1) l'introduzione nell'uso clinico della ciclosporina; 2) la messa a punto della tecnica per l'identificazione in fase preclinica del rigetto acuto con biopsie endomiocardiche seriate. Da allora ad oggi, i risultati del trapianto sono migliorati (sopravvivenza attesa intorno all'85% a 1 anno, buona autonomia funzionale in più dell'80% dei pazienti) nonostante: 1) la selezione dei riceventi sempre più rivolta a pazienti critici e urgenti, che costituiscono attualmente più del 30-50% dei casi; 2) la liberalizzazione dei criteri di accettazione dei donatori. Il miglioramento dei risultati è dovuto soprattutto a una riduzione della mortalità a breve termine, mentre rimane costante l'impatto delle complicanze di lungo periodo, principalmente la coronaropatia del trapianto e le neoplasie. Rimane e si allarga nel tempo la discrepanza tra potenziali candidati al trapianto e disponibilità di donatori. L'assistenza meccanica al circolo con sistemi impiantabili rappresenta l'unica chirurgia attualmente disponibile come ponte o alternativa al trapianto.

Questioni aperte. Il bilancio rischio/beneficio atteso dall'impiego di donatori anziani o con caratteristiche di rischio non è facilmente preventivabile, sia nella popolazione generale sia nel singolo caso. L'allocazione preferenziale dei donatori ai candidati più urgenti trova giustificazioni cliniche ed etiche, ma potrebbe spingersi fino a penalizzare sia i risultati del trapianto sia le aspettative di altri candidati, per i quali il protrarsi dell'attesa potrebbe comportare lo sviluppo di danno multiorgano e/o il consolidamento dell'ipertensione polmonare, con conseguente significativo aumento del rischio del trapianto. Le strategie di cura a lungo termine dei riceventi di trapianto di cuore si basano per lo più su studi retrospettivi e sull'esperienza, mancano invece studi prospettici controllati.

Le ipotesi. La valutazione multicentrica dell'outcome dei candidati a trapianto permetterebbe di: 1) perfezionare la stratificazione prognostica dei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata; 2) valutare l'opportunità di passare da una codifica semplificata dello stato di urgenza in lista a uno score multiparametrico, in analogia con quanto avviene per i candidati a trapianto di fegato; 3) valutare l'appropriatezza dei criteri di allocazione degli organi e, se necessario od opportuno, sottoporli a una revisione. Studi prospettici randomizzati sul trattamento immunosoppressivo di lungo periodo dei riceventi di trapianto di cuore permetterebbero di verificare le reali opportunità offerte dai farmaci attualmente disponibili e dalle loro combinazioni ai fini di: 1) minimizzare gli effetti indesiderati più frequenti, come l'ipertensione e l'insufficienza renale; 2) ridurre il rischio di eventi cardiovascolari correlati alla coronaropatia del trapianto; 3) ridurre l'incidenza di neoplasie e il loro impatto sulla sopravvivenza a lungo termine.

all'allocazione degli organi. Infine, la popolazione dei pazienti trapiantati da lungo tempo, seppure non numerosa, va crescendo nel tempo e presenta nuovi interrogativi e problemi che richiedono l'elaborazione di risposte cliniche e di strategie gestionali.

In questa rassegna si cercherà di illustrare gli aspetti essenziali dei cambiamenti sopra riportati e di delineare le prospettive per il presente e il prossimo futuro.

Tabella 1. Elenco dei Centri italiani abilitati al trapianto di cuore.

Regione	Ospedale
Piemonte	Ospedale S. Giovanni Battista Molinette di Torino Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino*
Lombardia	A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano IRCCS Policlinico S. Matteo di Pavia Ospedali Riuniti di Bergamo
Veneto	Azienda Ospedaliera di Padova Ospedale Civile Maggiore di Verona
Friuli Venezia Giulia	A.O. S. Maria della Misericordia di Udine
Emilia Romagna	Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna
Toscana	Ospedali Riuniti di Siena
Lazio	A.O. S. Camillo-Forlanini di Roma Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma*
Abruzzo	P.O. Clinicizzato SS. Annunziata di Chieti
Puglia	P.O. Clinicizzato SS. Annunziata di Bari
Campania	A.O. Monaldi di Napoli
Sicilia	ISMETT di Palermo P.O. Civico E. Benfratelli di Palermo* A.O. V. Emanuele Ferrarotto S. Bambino di Catania
Sardegna	A.O. G. Brotzu di Cagliari

Fonte: sito internet del Ministero della Salute (www.trapianti.ministerosalute.it). *pediatrico.

I risultati del trapianto a breve e a lungo termine

Una delle principali fonti di informazioni sul trapianto di cuore è rappresentata dal registro dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), cui hanno aderito più di 300 Centri in tutto il mondo, in prevalenza statunitensi. Si tratta di un registro su base volontaria, pertanto i dati riportati non coprono l'intera attività (neppure quella dei Centri che hanno dato l'adesione); nonostante questo limite, costituisce il database più interessante e ricco di informazioni⁶. Sulla base dei dati dell'ISHLT Registry, i risultati del trapianto sono migliorati nel corso degli anni: la sopravvivenza a 1 anno è passata dal 79.7% dei trapianti eseguiti nel periodo 1982-1991 all'86.8% di quelli eseguiti nel periodo 2002-giugno 2005, la sopravvivenza a 3 anni dal 71.3% al 79.9% per gli stessi periodi (Tabella 2). Questa osservazione è in sintonia con quanto rilevato in casistiche di singoli Centri, incluso il nostro⁷, almeno fino alla fine degli anni '90. La United Network for Organ Sharing (UNOS), l'organizzazione statunitense per il reperimento e l'allocazione degli organi, riporta i dati di 6125 trapianti eseguiti negli Stati Uniti nel periodo 1997-2004: la sopravvivenza a 1 e 5 anni è stata rispettivamente dell'87.7% e 72% per i primi trapianti, e dell'82.4% e 58.9% per i ritrapianti⁸. Eurotransplant

Tabella 2. Sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni dal trapianto dei pazienti operati in diversi periodi (dati del registro dell'International Society for Heart and Lung Transplantation).

Periodo	N. pazienti	Sopravvivenza		
		1 anno	3 anni	5 anni
1982-1991	18 844	78,9%	71,3%	64,6%
1992-2001	34 987	82,7%	75,8%	69,9%
2001-2005*	9459	86,4%	78,9%	ND

La sopravvivenza è significativamente diversa tra i tre periodi esaminati ($p < 0.0001$)⁶. ND = non disponibile. *pazienti trapiantati fino a giugno 2005.

(l'organizzazione che coordina la donazione e il trapianto in Austria, Belgio, Germania, Olanda, Slovenia e Croazia) riporta una sopravvivenza attesa a 1 anno dal trapianto intorno all'80%⁹. In Italia dal 2000 il Ministero della Salute, attraverso il Centro Nazionale Trapianti, esegue un monitoraggio costante dei risultati di tutta l'attività di trapianto d'organo. Nel periodo 2000-2005 sono stati eseguiti nel nostro paese 1936 trapianti di cuore, con una sopravvivenza a 1 anno dei riceventi adulti ($n = 1791$) dell'84,4%⁵.

Il miglioramento della sopravvivenza post-trapianto negli anni recenti riportato dall'ISHLT Registry è dovuto soprattutto a una riduzione della mortalità nei primi mesi post-trapianto, mentre dopo il primo anno la pendenza della curva è rimasta sostanzialmente invariata. È indubbio che con l'aumentare dell'esperienza si è riusciti a fronteggiare meglio quelle che all'inizio erano le complicanze più temibili del primo post-trapianto, il rigetto acuto e le infezioni, grazie a una migliore modulazione dell'immunosoppressione e a un programma sistematico di profilassi, diagnosi e trattamento delle infezioni. Per contro, l'utilizzo di donatori anziani e il trapianto di pazienti in condizioni estremamente gravi, evenienze entrambe favorite dalla penuria di donatori, possono portare a un au-

mento della quota di decessi dovuti a disfunzione primaria del graft o a disfunzione multiorgano. Nella casistica del nostro centro suddivisa per quinquenni di attività si è assistito a uno spostamento nel senso sopra riportato del peso relativo delle diverse cause di morte nel primo anno post-trapianto, come indicato nella Figura 1.

L'esperienza maturata in 20 anni e più di attività non sembra invece aver migliorato la capacità di far fronte alle complicanze più temibili per la sopravvivenza di lungo periodo dei trapiantati di cuore, rappresentati in primo luogo dalla disfunzione cronica del cuore trapiantato (il più delle volte dovuta a coronaropatia del graft, fino a qualche anno fa spesso denominata come "rigetto cronico")^{10,11} e dalle neoplasie¹². La Figura 2 mostra la prevalenza delle diverse cause di morte a più di 1 anno dal trapianto nei primi 20 anni di attività del nostro Centro.

La qualità di vita dopo trapianto di cuore è stata specificamente indagata solo in studi di dimensioni relativamente modeste. Dati generali in merito alla necessità di ricovero, all'autonomia funzionale e allo stato lavorativo provengono ancora una volta dall'ISHLT Registry⁶: il 45% dei pazienti va incontro ad almeno un ricovero nel primo anno post-trapianto, percentuale che si riduce a poco più del 20% negli anni successivi; più del 90% dei pazienti viventi ha un'autonomia funzionale completa sia a breve sia a lungo termine, ma solo il 30-35% lavora. La condizione lavorativa dei trapiantati di cuore in Italia tra il 2000 e il 2005 è riportata nella Figura 3. In generale, l'autonomia funzionale dei pazienti trapiantati è buona¹³. Tra i fattori che possono condizionare sfavorevolmente la qualità di vita (oltre che la sopravvivenza) nel lungo periodo va ricordata l'insufficienza renale avanzata con necessità di dialisi, favorita sia dall'ipertensione sia dalla nefrotossicità diretta di alcuni immunosoppressori; la quota di pazienti in dialisi riportata dall'ISHLT Registry è dell'1%, 1,5% e 4,9% a 1, 5 e 10 anni dal trapianto⁶.

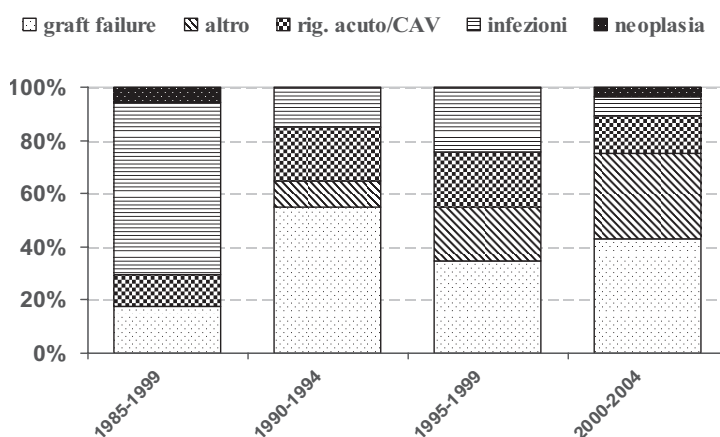


Figura 1. Distribuzione percentuale delle cause di morte nel primo anno dopo trapianto di cuore nei primi quattro quinquenni di attività all'Ospedale Niguarda. Graft failure = soggetti affetti da disfunzione del graft; rig. acuto/CAV = pazienti deceduti per rigetto acuto o per coronaropatia del graft.

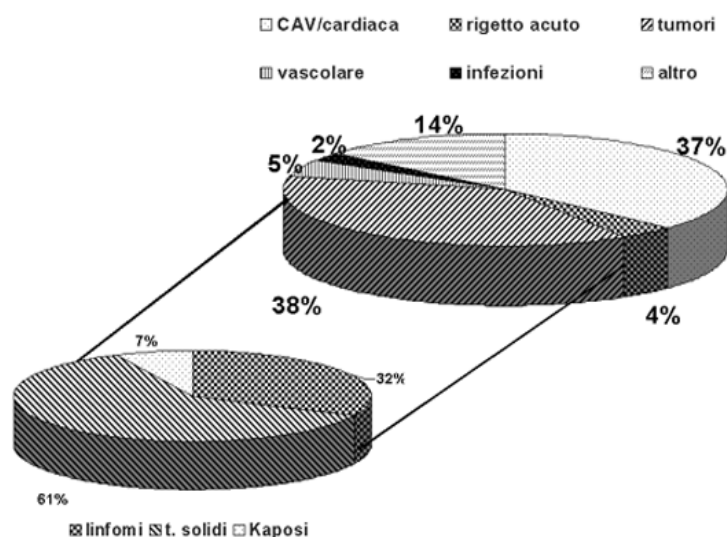


Figura 2. Distribuzione delle cause di morte dopo il primo anno post-trapianto di cuore nella casistica 1985-2004 dell'Ospedale Niguarda. CAV/cardiaca = soggetti deceduti per coronaropatia del graft o per sua disfunzione; Kaposi = pazienti deceduti per sarcoma di Kaposi; t. solidi = pazienti deceduti per tumori solidi.

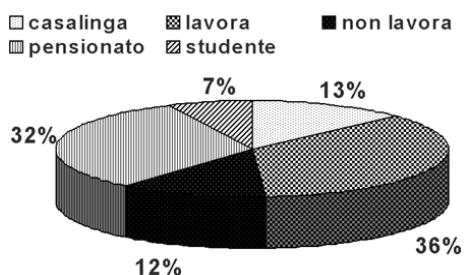


Figura 3. Stato lavorativo dei pazienti trapiantati di cuore in Italia dal 2000 al 2005 (da dati del Centro Nazionale Trapianti - Valutazione di qualità dell'attività di trapianto di cuore, 2000-2005).

I candidati e i riceventi

L'insufficienza cardiaca avanzata o refrattaria rappresenta da sempre l'indicazione principale al trapianto di cuore. Più di 20 anni fa, quando si è avviata l'attività di trapianto, le opzioni terapeutiche per i pazienti con insufficienza cardiaca avanzata erano veramente limitate. Oggi invece le terapie farmacologiche e i dispositivi elettrici, insieme con una buona organizzazione del follow-up e con la collaborazione attiva del paziente, offrono migliori prospettive ai soggetti con insufficienza cardiaca anche severa, almeno a quelli che per età e per assenza di gravi comorbidità risultano candidabili al trapianto. La mortalità a 1 anno dei pazienti arruolati nello studio COPERNICUS¹⁴, che ha arruolato pazienti in classe funzionale NYHA IV e con una frazione di eiezione <25%, già in trattamento con diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o bloccanti recettoriali dell'angiotensina, è stata del 19.7% nel gruppo assegnato al placebo, ma solo del 12.8% nel gruppo assegnato al carvedilolo. Nello studio CARE-HF¹⁵, che ha arruolato pazienti in classe funzionale NYHA III-IV, in ritmo sinusa-

le, con frazione di eiezione <35% e QRS allargato >120 ms, si è osservata una sopravvivenza a 1 anno del 90.3% nel gruppo assegnato all'impianto di pacemaker atrio-biventricolare e dell'87.4% nel gruppo di controllo. La mortalità a 1 anno dei pazienti arruolati nello studio COMPANION¹⁶, che avevano caratteristiche simili a quelli dello studio CARE-HF ma una prevalenza di classe NYHA IV del 14.3 vs 6.2% nel CARE-HF, è stata del 19% nei trattati con sola terapia medica ottimizzata, del 15% in quelli con l'aggiunta del pacemaker atrio-biventricolare e del 12% in quelli che hanno ricevuto un pacemaker-defibrillatore. A confronto con questi risultati la prospettiva del trapianto non appare incoraggiante, soprattutto nel breve termine; tuttavia la comparazione è viziata dal fatto che i riceventi del trapianto includono un'ampia quota di soggetti con malattia molto più avanzata, che vanno incontro a ricoveri ripetuti, o addirittura dipendenti dalla terapia infusionale continua o da supporti al circolo (contropulsazione, dispositivo di assistenza circolatoria). Nei pazienti con scompenso acuto necessitante terapia infusionale con inotropi arruolati nel recente studio SURVIVE¹⁷, che ha confrontato levosimendan vs dobutamina, la mortalità a 6 mesi è stata del 27%. I pazienti con scompenso refrattario (68% in terapia continua con inotropi) non candidabili a trapianto per età o comorbidità, arruolati nello studio REMATCH¹⁸, che ha confrontato la terapia farmacologica con un dispositivo di assistenza meccanica al ventricolo sinistro di prima generazione, hanno mostrato una mortalità vicina all'80% a 1 anno nel braccio assegnato alla terapia medica. Fatte salve anche in questo caso le differenze tra le popolazioni arruolate in questi studi e i riceventi di trapianto di cuore, è comprensibile che nel corso degli anni vi sia stato uno spostamento progressivo dell'indicazione a tra-

pianto e un'allocazione preferenziale degli organi disponibili a favore dei pazienti più instabili, ospedalizzati, dipendenti dalla terapia endovenosa o da dispositivi meccanici di assistenza¹⁹⁻²¹. Negli Stati Uniti, dove i criteri di allocazione privilegiano l'urgenza, la quota di trapianti in pazienti dipendenti da farmaci endovenosi o da supporti meccanici ha superato quella dei trapianti in pazienti ambulatoriali fin dal 1993. L'ISHLT Registry riporta, tra il 1999 e il 2006, 10 710 trapianti in pazienti senza inotropi né assistenza meccanica, 5521 trapianti in pazienti dipendenti da inotropi e 2139 trapianti in pazienti con assistenza meccanica al circolo. Presso il nostro Centro da oltre 10 anni il 50% o più dei trapianti viene eseguito in pazienti dipendenti da terapia infusionale continua con inotropi o da un supporto meccanico; questa percentuale è intorno al 33% a livello nazionale nei trapianti eseguiti in riceventi adulti tra il 2000 e il 2005⁵.

Per parecchi anni nell'ISHLT Registry la condizione di paziente ambulatoriale al momento del trapianto si è associata a una migliore sopravvivenza postoperatoria. Al presente però la terapia infusionale non rappresenta più un fattore di rischio per mortalità precoce; così pure il rischio del trapianto nei portatori di assistenza meccanica, e in particolare dei portatori di sola assistenza sinistra, si è ridotto nel tempo; è stata invece messa in evidenza l'importanza, ai fini del successo del trapianto, della ripercussione dell'insufficienza cardiaca su altri organi e apparati: l'ipertensione polmonare (rappresentata dall'aumento delle resistenze vascolari polmonari), l'insufficienza renale (creatinina preoperatoria) e il danno epatico (bilirubina preoperatoria) sono fattori di rischio per la mortalità a 1 anno⁶. In altre parole, non è il tipo di terapia, ma il risultato clinico da essa ottenuto, che condiziona il successo dell'intervento.

I criteri contemporanei di selezione dei candidati a trapianto sono stati recentemente riassunti nelle linee

guida dell'ISHLT, a cui si rimanda²². Le caratteristiche del ricevente che costituiscono fattore di rischio per mortalità precoce o a distanza dopo il trapianto di cuore sono riportate nella Tabella 3. Per ragioni di brevità, gli autori hanno operato una scelta tra i molti fattori rilevati dall'ISHLT Registry; gli interessati possono consultare i dati completi sul sito⁶. Nonostante l'età del ricevente rappresenti da sempre e continui a rappresentare un fattore di rischio, il limite superiore di età per la candidatura al trapianto è stato progressivamente elevato nel corso degli anni, il che si è tradotto in un aumento della percentuale di riceventi ultrasessantenni da meno del 10% nel periodo 1982-1991 a quasi il 25% nel periodo 2002-2006 nell'ISHLT Registry. In Italia, il 58% dei riceventi adulti di trapianto di cuore nel periodo 2000-2005 aveva almeno 50 anni⁵. L'età media al trapianto dei riceventi operati nei Centri coordinati dal Nord Italia Transplant Program (NITp: Bergamo, Milano, Pavia, Padova, Verona e Udine) è attualmente di 52 anni²³. È comunque evidente che il trapianto si rivolge a soggetti relativamente giovani, a paragone con l'epidemiologia dell'insufficienza cardiaca nella popolazione generale. Questo è dovuto sia alla scarsa disponibilità di organi a paragone dei potenziali riceventi, sia alla frequenza crescente di comorbidità che controindicano o complicano il trapianto con l'aumentare dell'età.

I donatori

In Spagna, il paese con la miglior organizzazione per la donazione, il prelievo e il trapianto di organi, è stato coniato il motto "sin donante no hay transplante". La disponibilità e la qualità dei donatori sono determinanti essenziali del numero e dei risultati del trapianto di cuore.

Tabella 3. Caratteristiche del ricevente che costituiscono fattore di rischio per mortalità dopo il trapianto, secondo i dati del registro dell'International Society for Heart and Lung Transplantation.

Fattore	Mortalità (rischio relativo)		
	A 1 anno	A 5 anni	A 5 anni condizionata alla sopravvivenza a 1 anno
Supporto temporaneo al circolo pre-Tx (es. ECMO, CPAo, ecc.)	3.38	NR	1.61
VAM al momento del Tx	1.83	2.16	1.61
Creatinina 2 mg/dl*	1.50	1.13	NR
VAD	1.99	NS	NR
Diabete insulino-dipendente	1.87	1.27	1.52
Dialisi	1.56	1.79	NS
Diagnosi di cardiopatia congenita vs cardiomiopatia	2.13	1.65	NS
Evento cerebrovascolare pre-Tx	1.29	NR	NS
Bilirubina 2.2 mg/dl*	1.13	1.17	NR
Diagnosi di CAD vs cardiomiopatia	NS	1.15	1.20

CAD = malattia coronarica; CPAo = contropulsatore aortico; NR = non riportato; Tx = trapianto; VAD = dispositivo di assistenza ventricolare; VAM = ventilazione meccanica assistita. *variabili continue; si riporta a titolo di esempio il rischio per aumento di grado moderato, a confronto con il rischio dei pazienti con valore medio di creatinina 1.3 mg/dl e di bilirubina ≈ 0.9 mg/dl.

Nel corso degli anni i criteri di idoneità per il prelievo e il trapianto del cuore si sono gradualmente allargati, con l'obiettivo di aumentare il numero di trapianti, per far fronte al numero crescente di potenziali riceventi e al protrarsi del tempo di attesa. L'esperienza nella gestione dei donatori e dei riceventi ha consentito di aumentare l'età media dei donatori senza penalizzare, anzi migliorando i risultati del trapianto almeno nel breve termine. Nell'ISHLT Registry l'età media dei donatori è passata da 24.05 a 30.46 anni nell'arco di 25 anni⁶. Nei Centri coordinati dal NITp, l'età media dei donatori è stata di 28 anni nel periodo 1985-1989, 33 anni nel periodo 1990-1994, 37 anni nel periodo 1994-1999 e 39 anni nel periodo 2000-2004²³. Nel 2007, l'età media dei donatori impiegati per il trapianto di cuore in riceventi adulti (≥ 18 anni) presso il nostro ospedale è stata di 44 anni. Va tenuto presente che l'età del donatore condiziona la probabilità di successo del trapianto. Escludendo i trapianti pediatrici, nei quali il successo a breve termine è spesso condizionato da aspetti prettamente chirurgici indipendentemente dalla qualità dell'organo trapiantato, nell'adulto si osserva un impatto significativo dell'età del donatore sulla sopravvivenza a 1 anno e a distanza. Il rischio relativo di morte entro il primo anno del trapianto con il cuore di un donatore di 40, 50 e 60 anni è di 1.16, 1.43 e 1.78 rispetto al trapianto con il cuore di un donatore di 31 anni, che rappresenta l'età media dei donatori impiegati nel periodo 2002-giugno 2005 nell'ISHLT Registry⁶. Nello stesso registro si osserva una minor propensione all'impiego di donatori ultracinquantenni nel Nord America rispetto all'Europa, nonostante una maggior prevalenza di riceventi anziani (Tabella 4).

Nel 2002 è stato pubblicato il documento di una Consensus Conference per l'identificazione, la gestione e la valutazione di idoneità al prelievo di cuore del potenziale donatore²⁴. È tuttora vivo il dibattito in merito all'opportunità o meno di impiegare cuori di donatori non ottimali (spesso definiti con l'aggettivo di derivazione anglosassone di "marginali"): una selezione molto stretta dei donatori tende a tutelare i risultati del trapianto, a prezzo di un numero inferiore, che può comportare una maggiore mortalità in lista d'attesa; al contrario, l'impiego di donatori anziani o con altri fattori di rischio aumenta il numero di trapianti ma può ridurre la probabilità di successo²⁵.

Tabella 4. Distribuzione per fasce di età e per area dei donatori e dei riceventi nel registro dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (trapianti dal 2002 a giugno 2006).

	Età donatori (anni)			Età riceventi (anni)		
	<50	50-60	>60	<50	50-60	>60
Nord America	89.6%	9.4%	1.0%	34.1%	36.7%	29.2%
Europa	80.4%	17.0%	2.6%	38.2%	36.1%	25.7%
Altri	86.9%	12.5%	0.6%	44.2%	38.1%	17.7%

Chirurgia alternativa o di ponte al trapianto

Il concetto di "chirurgia alternativa al trapianto" è stato talvolta travisato o impiegato in modo non del tutto corretto per indicare gli interventi cardiocirurgici eseguiti in soggetti con insufficienza cardiaca e/o disfunzione ventricolare sinistra. Nel confrontare i risultati di qualunque intervento con quelli del trapianto, va tenuto presente che il trapianto si rivolge a una popolazione di pazienti relativamente giovani e con comorbidità non severe, affetti però da insufficienza cardiaca estremamente avanzata, in larga misura ospedalizzati e dipendenti dalla terapia infusionale al momento dell'intervento. Questa non è la condizione della maggior parte ad esempio degli interventi di rivascolarizzazione nei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra. La cronica penuria di organi può indurre a perseguire in maniera aggressiva qualunque opzione chirurgica conservativa che possa portare un beneficio al paziente, anche se più limitato di quello teoricamente offerto dal trapianto; questo atteggiamento, sintetizzato dall'espressione "anything but a transplant", viene giustificato dal fatto che, a differenza del trapianto, la chirurgia conservativa può essere pianificata ed eseguita in condizioni emodinamiche ottimizzate. Una rassegna dettagliata sulla cardiocirurgia nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata è stata pubblicata nel 2007²⁶.

Al presente la reale alternativa chirurgica al trapianto è rappresentata dai sistemi di assistenza meccanica al circolo, in particolare dai sistemi di assistenza ventricolare sinistra impiantabili: questi sistemi possono essere impiegati come ponte al trapianto o come terapia definitiva nei pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria da disfunzione ventricolare sinistra. Il già citato studio REMATCH¹⁸ ha mostrato la superiorità di un dispositivo di assistenza sinistra rispetto alla terapia medica in soggetti non trapiantabili, affetti da scompenso refrattario dipendente dalla terapia infusionale, nonostante un tasso di complicanze correlate al sistema di assistenza piuttosto elevato, e un'alta mortalità complessiva (sopravvivenza a 2 anni <10% nel gruppo randomizzato a terapia medica, intorno a 23% nei pazienti impiantati con il dispositivo). Esperienze diverse e successive hanno mostrato però risultati migliori, sia per maggiore competenza delle equipe sia per l'evoluzione dei sistemi di assistenza²⁷. Al presente, c'è interesse in merito all'affidabilità di lungo periodo di dispositivi a flusso continuo, che hanno dato buoni risultati nel breve e medio periodo anche nella nostra esperienza²⁸. Tuttavia l'espansione dell'assistenza meccanica trova diverse limitazioni, tra cui i costi dei dispositivi e dell'assistenza perioperatoria, la difficoltà da parte dei pazienti ad accettare la dipendenza costante da un'apparecchiatura, il tasso tuttora non trascurabile di complicanze, soprattutto infettive e tromboemboliche. Va ricordato inoltre che non tutte le cardiopatie si prestano all'impianto dei sistemi attualmente disponibili.

Aspetti chirurgici del trapianto

Dal punto di vista chirurgico il trapianto è considerato un intervento di per sé relativamente semplice, la cui complessità può essere determinata dall'anatomia del ricevente, in particolare nel caso di pazienti con cardiopatie congenite complesse e/o numerosi interventi pregressi. La tecnica descritta originariamente dal gruppo di Shumway², che prevedeva la sutura del cuore del donatore a livello atriale e dei grossi vasi arteriosi, è stata successivamente modificata con l'introduzione della cosiddetta tecnica "bicavale": l'atrio destro del donatore viene preservato nella sua integrità, dell'atrio sinistro del ricevente si conserva unicamente l'area di sbocco delle vene polmonari (Figura 4). In questo modo vengono rispettate la morfologia e le proporzioni dimensionali fisiologiche delle camere cardiache, vi è una minor prevalenza e severità dei rigurgiti delle valvole atrioventricolari e una minor probabilità di bradiaritmie e di disturbi di conduzione²⁹.

Un aspetto specifico della chirurgia del trapianto è quello inerente alla preservazione e alla riperfusione dell'organo. Un elemento critico del trapianto è infatti rappresentato dal danno ischemico che si determina nel

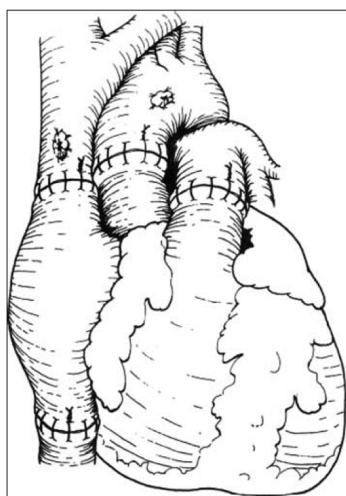


Figura 4. Cuore trapiantato con tecnica bicavale. Si vedono le suture delle grandi arterie e delle vene cave.

tempo che intercorre tra il clampaggio dell'aorta del donatore e la riperfusione dell'organo nel ricevente. Il tempo di ischemia è uno dei fattori che condizionano il successo del trapianto; oltre le 5 h il rischio di "graft failure" è decisamente elevato⁶. I risultati ottenuti con diverse soluzioni per la preservazione non sono del tutto conclusivi³⁰. Sono in corso sperimentazioni di apparecchiature per la perfusione e l'ossigenazione continua a caldo dell'organo prelevato, con lo scopo di minimizzare il danno ischemico³¹. Se efficace, questa tecnologia potrebbe favorire la ripresa dell'attività cardiaca in particolare nelle condizioni difficili (donatori anziani, donatori emodinamicamente instabili prima del prelievo, lunghi tempi di trasporto).

Terapia immunosoppressiva e complicanze a lungo termine

L'ampliarsi del bagaglio terapeutico per l'immunosoppressione è uno dei fattori che hanno migliorato i risultati del trapianto. La Tabella 5 elenca le sostanze disponibili nel 1985, quando è iniziata l'attività di trapianto cardiaco in Italia, e oggi, sia per il trattamento iniziale (la cosiddetta "induzione" dell'immunosoppressione) sia per la terapia di mantenimento. Una trattazione completa dell'argomento esula dagli scopi della presente rassegna; si rimandano gli interessati alla bibliografia^{32,33}. Va notato comunque che il beneficio derivante dall'attuale ventaglio di opzioni va probabilmente al di là di quanto deducibile dai trial clinici³⁴⁻³⁶. Questi ultimi infatti si rivolgono ai trapianti *de novo* e hanno per lo più endpoint compositi (libertà da morte, ritrapianto, rigetto acuto istologicamente significativo e/o con compromissione emodinamica) a breve termine. La scarsa numerosità dei trapianti di cuore, la loro dispersione in Centri diversi con prassi di trattamento non sempre omogenee, la varietà di fattori che condizionano il successo del trapianto e i costi delle ricerche rendono difficile realizzare studi clinici di lunga durata con endpoint pesanti quali ad esempio la sola mortalità (o ritrapianto). Studi osservazionali tendono comunque a confermare il beneficio sulla sopravvivenza offerto dal micofenolato mofetil rispetto all'azatioprina rileva-

Tabella 5. Principali immunosoppressori disponibili all'inizio dell'attività di trapianto di cuore in Italia (1985) e oggi.

Classi	Nel 1985	Oggi
Induzione	ALG, ATG	ATG, anti-IL-2R*
Inibitori della calcineurina	Ciclosporina	Ciclosporina Tacrolimus
Steroidi	Metilprednisolone, prednisone	Metilprednisolone, prednisone
Antimetaboliti/antiproliferativi	Azatioprina	Azatioprina Micofenolato mofetil, acido micofenolico Sirolimus*, everolimus

ALG = globuline antilinfocitarie; ATG = globulina antilinfociti T; IL-2R = recettore dell'interleuchina-2. *molecole attualmente non approvate per l'uso nel trapianto di cuore in Italia.

to in un trial clinico³⁷. Un follow-up protratto fino a 4 anni dal trapianto ha messo in evidenza che i pazienti trattati con everolimus, un farmaco che rallenta la progressione della coronaropatia del trapianto rispetto all'azatioprina come documentato con ultrasonografia intravascolare³⁵, hanno una ridotta probabilità di andare incontro ad eventi cardiovascolari³⁸. Attualmente è prassi comune personalizzare la terapia immunosoppressiva in rapporto alla storia di rigetti e agli effetti indesiderati da farmaci nel singolo paziente, anche se questa personalizzazione si fonda più su un razionale teorico e sull'esperienza clinica (nonché sui risultati di studi condotti nel trapianto di altri organi) che su ampie casistiche di trapiantati di cuore analizzate con i criteri classici della medicina basata sull'evidenza.

Mentre le complicanze tipiche dei primi mesi post-trapianto, il rigetto e le infezioni risultano controllabili nella maggior parte dei casi, il paziente trapiantato si trova nel medio-lungo periodo a fronteggiare diverse complicanze, tra cui le principali sono la coronaropatia del cuore trapiantato, le neoplasie e l'insufficienza renale. Anche in questi ambiti è probabile che la combinazione ragionata degli immunosoppressori possa limitare il danno e migliorare la qualità di vita dei pazienti, tuttavia vi è assoluta carenza di studi clinici rivolti ai soggetti trapiantati da lungo tempo. Ricordiamo come interessante eccezione un piccolo studio randomizzato che ha documentato una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari nei soggetti con coronaropatia del trapianto convertiti alla terapia con sirolimus rispetto a quelli che hanno mantenuto la terapia di fondo³⁹. Negli ultimi anni inoltre sono state pubblicate diverse esperienze sulla fattibilità e i risultati della rivascolarizzazione percutanea nella coronaropatia del trapianto: a fronte di una percentuale di successo precoce >90%, il tasso di eventi clinici a distanza rimane elevato, come prevedibile nel caso di malattia diffusa come è tipicamente la coronaropatia del trapianto⁴⁰. La rivascolarizzazione percutanea rappresenta comunque una terapia percorribile, seppure di efficacia limitata, in una quota non trascurabile di trapiantati da lungo tempo, altrimenti privi di opzioni terapeutiche, data la sostanziale non praticabilità del bypass coronarico nella maggioranza dei casi e le limitate possibilità di ritrapianto.

Il presente e il futuro del trapianto di cuore: considerazioni conclusive

La cronica discrepanza tra donatori e potenziali riceventi del trapianto di cuore sembra acuirsi nel periodo attuale. Contemporaneamente, aumentano le cure disponibili per i pazienti con insufficienza cardiaca. Ne risulta una crescente pressione della domanda, a fronte della necessità sempre più stringente di selezionare i candidati, allo scopo di tutelare la sopravvivenza di lungo periodo (con o senza il trapianto) dei soggetti con cardiopatia avanzata. È ipotizzabile nel prossimo futu-

ro una stabilizzazione (intorno a 300/anno nel nostro paese) se non una riduzione dei donatori di cuore, per i quali competeranno sempre più potenziali riceventi. Allo stesso tempo, ci si dovrà confrontare con le problematiche di lungo periodo dei pazienti trapiantati negli anni precedenti. Gli aspetti critici riguardano:

- la stratificazione prognostica dei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata e la valutazione del vantaggio prognostico offerto o meno dal trapianto;
- il reperimento, la gestione e l'allocazione dei donatori;
- lo sviluppo della chirurgia di assistenza al circolo;
- le strategie per la cura e il follow-up dei pazienti trapiantati.

Benché il trapianto possa essere considerato come una terapia di nicchia (pochi Centri, e, inevitabilmente, pochi pazienti), è evidente come la discussione degli aspetti sopra elencati interessi e debba coinvolgere un numero molto più elevato di soggetti (medici, società scientifiche, e, perché no, pazienti, cittadini e politici), affinché non solo gli eccellenti risultati clinici vengano mantenuti e se possibile ulteriormente migliorati, ma anche perché da questi risultati "di pochi e per pochi" nascano ricadute positive di cui possano usufruire molti altri pazienti. Del resto, da sempre la prospettiva del trapianto è stata volano per lo sviluppo di strategie di cura per lo scompenso avanzato e refrattario (dal trattamento medico all'assistenza meccanica al circolo) di cui hanno beneficiato altri pazienti. Va detto che in Italia l'attività di trapianto è sempre stata non solo strettamente regolamentata dalle istituzioni centrali (Ministero della Salute e Regioni), ma anche monitorata dai Centri interregionali di coordinamento per i trapianti come il NITp e, dal 2000, dal Centro Nazionale Trapianti. Quest'ultimo svolge un'attività sistematica di valutazione degli esiti dei trapianti e nell'anno corrente effettuerà un audit su tutti i Centri di trapianto di cuore del paese. Inoltre, dal 2005 è attivo un programma nazionale per l'allocazione prioritaria del cuore in emergenza ai candidati in condizioni di particolare criticità, secondo un protocollo condiviso, i cui risultati faranno parte dell'audit.

A parere di chi scrive, è importante che l'attività di monitoraggio si estenda a interessare non solo i pazienti trapiantati ma anche le caratteristiche cliniche e l'outcome dei candidati a trapianto, per costituire un database per ricerche multicentriche finalizzate alla miglior selezione dei riceventi e, se necessario, per rivedere i criteri di allocazione degli organi. Allo stesso tempo, dovrebbe essere interesse delle maggiori società scientifiche cardiologiche e cardiocirurgiche sviluppare un programma nazionale per l'assistenza meccanica al circolo, che dovrebbe coinvolgere Centri esperti nel trattamento medico e chirurgico dei pazienti con grave insufficienza cardiaca e non solo i Centri abilitati al trapianto, e dovrebbe riguardare gli aspetti clinici, chirurgici, economici e gestionali di questa terapia.

La cura del paziente trapiantato richiede una competenza specifica, che dalla cardiologia clinica si estende

in primo luogo alla medicina interna, con particolare riferimento ad aspetti immunologici, nefrologici ed infettivologici. A parere di chi scrive, la disponibilità di diversi specialisti e la collaborazione interdisciplinare sono necessarie ma non sufficienti: è infatti essenziale che vi sia un coordinamento clinico nella gestione del paziente, che deve rimanere preferenzialmente in capo al Centro trapianti. Questo non è sempre semplice, sia perché molti pazienti trapiantati risiedono a distanza dal Centro dove sono stati operati, sia perché il carico di lavoro del follow-up di lungo termine diventa sempre più pesante. A titolo di esempio, presso il nostro ambulatorio nel 2007 sono state eseguite più di 1500 visite in pazienti trapiantati e sono stati gestiti più di 1200 contatti (via telefono, fax o posta elettronica) per la valutazione a distanza di piccoli o grandi problemi intercorrenti. Per mantenere e migliorare la qualità dei risultati di lungo termine è necessario dedicare a questi pazienti molto tempo e molta attenzione: all'entusiasmo volontaristico dei primi anni di attività è subentrata una buona orga-

nizzazione; manca tuttavia un riconoscimento specifico della particolare complessità dell'assistenza ai pazienti trapiantati, che dovrebbe rispecchiarsi anche in una tariffazione delle visite ambulatoriali superiore a quella della generica "visita cardiologica di controllo", e in un compenso per il follow-up a distanza. La disponibilità di tecnologie informatiche per la condivisione dei dati clinici e la comunicazione tra i diversi operatori sanitari che vengono a contatto con il paziente rappresenta anche per il trapiantato di cuore, come per tutti i pazienti cronici, un'opportunità per facilitare e migliorare la gestione a lungo termine, indipendentemente dalla distanza tra la loro residenza e il Centro trapianti. Sarebbe importante inoltre investire nella ricerca sulle strategie di ottimizzazione della terapia di lungo periodo: purtroppo questo argomento è risultato finora poco appetibile per la ricerca sponsorizzata.

L'aspetto più critico del trapianto di cuore rimane comunque la disponibilità di organi: è nell'ambito del reperimento che è particolarmente importante "fare si-

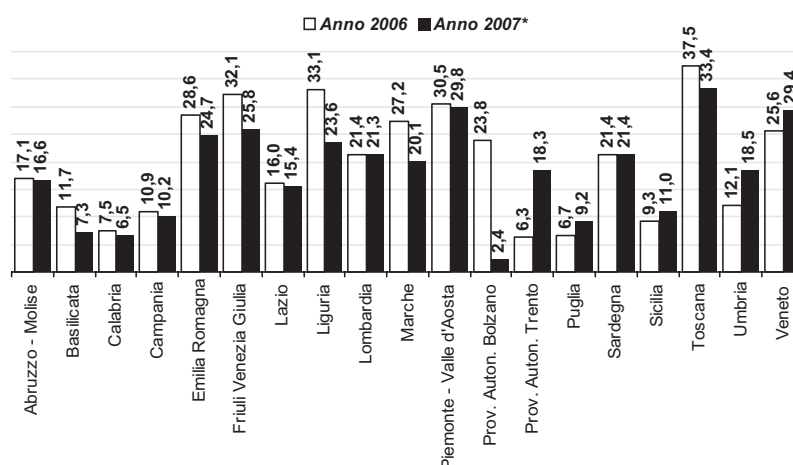


Figura 5. Donatori utilizzati per milione di popolazione in Italia, per regione: confronto 2006-2007 (*fino a novembre 2007). Dati del Centro Nazionale Trapianti.

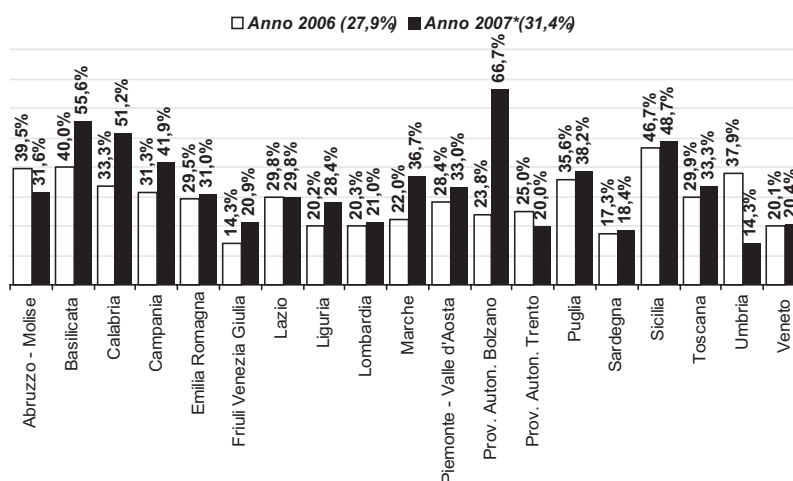


Figura 6. Percentuale di opposizione al prelievo in Italia, per regione: confronto 2006-2007 (*fino a novembre 2007). Dati del Centro Nazionale Trapianti.

stema" all'interno dell'organizzazione sanitaria: le procedure di accertamento della morte cerebrale, il colloquio con i familiari, il mantenimento dell'equilibrio emodinamico e ventilatorio del potenziale donatore e l'organizzazione della camera operatoria per il prelievo multiorgano sono molto impegnativi e poco gratificanti per l'ospedale che lo ospita; l'ecocardiogramma o la coronarografia in un potenziale donatore di cuore sono meno interessanti per un cardiologo rispetto alle stesse procedure in un soggetto candidato alla terapia di resincronizzazione o con una sindrome coronarica acuta. Tuttavia senza un'attenzione costante e un alto livello qualitativo nell'identificazione, nella valutazione e nel mantenimento del potenziale donatore non sarà possibile mantenere e migliorare i risultati fin qui ottenuti, in termini di numeri e di sopravvivenza. Invitano dunque a riflettere i dati relativi al numero di donatori utilizzati per milione di abitanti nelle diverse regioni italiane: in particolare, sarebbe interessante interrogarsi (medici, pazienti, cittadini e politici) sulle cause che determinano l'enorme discrepanza (da 10 a più di 30 donatori per milione di popolazione) che si rileva tra le grandi regioni (Figura 5) e che non può essere unicamente attribuita a una diversa percentuale di opposizioni al prelievo da parte dei pazienti o dei loro familiari (Figura 6).

Riassunto

Il trapianto di cuore è stato eseguito per la prima volta nel 1967, ma si è affermato solo negli anni '80, grazie all'introduzione della ciclosporina e alla messa a punto della metodologia di sorveglianza del rigetto con biopsie miocardiche seriate.

La sopravvivenza post-trapianto è migliorata nel corso degli anni, per riduzione della mortalità precoce causata da infezioni o rigetto; la sopravvivenza attesa è attualmente intorno all'85% a 1 anno e al 70% a 5 anni. Contemporaneamente sono migliorate anche le cure per i pazienti con insufficienza cardiaca avanzata, il che ha determinato una restrizione dell'indicazione a trapianto ai pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria. Di converso si sono allargati i criteri di accettazione dei donatori, per far fronte alla discrepanza tra candidati e organi disponibili. Va però ricordato che l'insufficienza renale e/o epatica conseguenti allo scompenso, l'ipertensione polmonare e l'età del donatore continuano a rappresentare fattori di rischio per insuccesso del trapianto.

Per mantenere e migliorare i risultati del trapianto è necessario mettere in atto tutte le strategie utili ad aumentare l'offerta di organi, e perfezionare la gestione delle complicanze di lungo termine post-trapianto. L'assistenza meccanica al circolo costituisce una soluzione chirurgica di ponte o alternativa al trapianto, la cui espansione è limitata dai costi, dall'impegno per le strutture e dalla difficoltà dei pazienti ad accettare la dipendenza costante dall'apparecchiatura.

Parole chiave: Assistenza meccanica al circolo; Insufficienza cardiaca; Trapianto cardiaco.

Bibliografia

1. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271-4.

2. Lower RR, Stoffer RC, Shumway NE. Homovital transplantation of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41: 196-204.
3. Billingham ME. Endomyocardial biopsy detection of acute rejection in cardiac allograft recipients. *Heart Vessels Suppl* 1985; 1: 86-90.
4. Keown PA, Stiller CR, Laupacis AL, et al. The effects and side effects of cyclosporine: relationship to drug pharmacokinetics. *Transplant Proc* 1982; 14: 659-61.
5. www.trapianti.ministerosalute.it.
Il sito del Ministero della Salute dedicato ai trapianti contiene informazioni generali (modalità della dichiarazione di volontà, sede e indirizzo dei Centri italiani abilitati al trapianto d'organo, ecc.); inoltre pubblica report annuali scaricabili gratuitamente sul reperimento e il trapianto di organi; vengono anche periodicamente aggiornati i dati relativi ai risultati dei trapianti eseguiti in Italia dall'anno 2000.
6. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report - 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 769-81.
Dal sito ufficiale dell'International Society for Heart and Lung Transplantation, sezione registri (www.ishlt.org/registries) è inoltre possibile visualizzare e scaricare gratuitamente i set completi delle diapositive che descrivono le caratteristiche preoperatorie, il tipo di terapia immunosoppressiva, la sopravvivenza, le cause di morte dei pazienti trapiantati e le relative modificazioni nel tempo; sono inoltre analizzati i fattori di rischio per mortalità a breve e a lungo termine. Le diapositive dell'ISHLT Registry sono una fonte facilmente accessibile e molto ricca di informazioni sui trapianti di cuore.
7. Colombo T, Borrello B, Lanfranconi M, et al. Trapianto cardiaco 1985-1995: 10 anni di esperienza al Centro "Angelo De Gasperi". Miglioramento dei risultati attraverso il cambiamento dei criteri operativi. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 3-18.
8. <http://www.unos.org/data>.
Il sito ufficiale della UNOS (United Network for Organ Sharing) contiene i dati dei trapianti eseguiti negli Stati Uniti, con la possibilità di costruire tabelle personalizzate sulla base degli elementi che interessano (ad esempio epoca del trapianto, Centro, caratteristiche dei riceventi, ecc.).
9. <http://www.eurotransplant.nl/?id=heart>.
Il sito di Eurotransplant contiene informazioni di carattere generale per i pazienti e i professionisti e si possono scaricare i report relativi ai dati di attività (prelievo e trapianto d'organi nei diversi paesi che afferiscono a questa organizzazione internazionale).
10. Valantine HA. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23 (5 Suppl): S187-S193.
11. Potena L, Ferrara R, Mocarski ES, et al. Coronary allograft vasculopathy: pathophysiological interaction between the immune system, infections and metabolic syndrome. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 73-82.
12. Ippoliti G, Rinaldi M, Pellegrini C, Viganò M. Incidence of cancer after immunosuppressive treatment for heart transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 101-13.
13. Grady KL, Naftel DC, Kobashigawa J, et al. Patterns and predictors of quality of life at 5 and 10 years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 535-43.
14. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of

- patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194-9.
15. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
 16. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
 17. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al, for the SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-91.
 18. 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 mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
 19. Frigerio M, Gronda EG, Mangiavacchi M, et al. Restrictive criteria for heart transplantation candidacy maximize survival of patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 160-8.
 20. Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIP) Study Group. *BMJ* 2000; 321: 540-5.
 21. Jimenez J, Bennett EL, Higgins R, Bauerlein J, Pham S, Mallon S. Should stable UNOS Status 2 patients be transplanted? *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 178-83.
 22. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. **Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates - 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024-42.**
Queste linee guida sono comparse a distanza di ben 11 anni dalla versione precedente; sono particolarmente utili per le indicazioni in merito alla valutazione dei pazienti ambulatoriali con insufficienza cardiaca avanzata.
 23. Livi U, Guzzi G, Tursi V, et al. Indicatori prognostici e risultati del trapianto alla luce dei cambiamenti del profilo dei candidati e dei donatori nel tempo. In: Atti del 41° Convegno Internazionale del Dipartimento Cardiologico A. De Gasperi. Milano, 2007: 67-74.
 24. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, VA. *Circulation* 2002; 106: 836-41.
 25. Wittwer T, Wahlers T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int* 2008; 21: 113-25.
 26. Blom AS, Acker MA. The surgical treatment of end-stage heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 553-99.
 27. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation* 2007; 116: 497-505.
 28. Garatti A, Bruschi G, Colombo T, et al. Clinical outcome and bridge to transplant rate of left ventricular assist device recipient patients: comparison between continuous-flow and pulsatile-flow devices. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, in press.
 29. Morgan JA, Edwards NM. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. *J Card Surg* 2005; 20: 102-6.
 30. Michel P, Vial R, Rodriguez C, Ferrera R. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1030-9.
 31. Tenderich G, Tsui S, El-Banayosy A, et al. The 1-year follow-up results of the PROTECT patient population using the organ care system [abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: S166.
 32. Mueller XM. Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: Immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 354-62.
 33. Mueller XM. Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 2: Clinical applications and results. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 363-71.
 34. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al, for the Mycophenolate Mofetil Cardiac Study Investigators. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 517-25.
 35. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al, for the RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847-58.
 36. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs cyclosporine in heart transplant recipients - a large European trial. *Am J Transplant* 2006; 6: 1387-97.
 37. Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation* 2001; 72: 1662-5.
 38. Eisen H. Long-term cardiovascular risk in transplantation - insights from the use of everolimus in heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl 3): III9-III13.
 39. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003; 108: 48-53.
 40. Benza RL, Zoghbi GJ, Tallaj J, et al. Palliation of allograft vasculopathy with transluminal angioplasty: a decade of experience. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1973-81.