

Rassegne

I problemi clinici del cardiopatico trapiantato

Carlo Magelli, Gaia Magnani, Francesco Grigioni, Fabio Coccolo, Luciano Potena, Ornella Leone, Bruno Magnani

Istituto di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi, Bologna

Key words:
Clinical course;
Heart transplantation.

Heart transplantation has become a more and more effective therapeutic strategy in severe heart failure patients. An opportune management of the several medical, immunological and psychological complications, that may occur during heart transplant recipients' life, is mandatory to succeed in this therapeutic approach. Indeed, thanks to heart transplantation, recipients may recover from a lethal cardiovascular disease, but on the other hand, they may encounter several co-morbidities. An optimized management has to involve not only the referring Transplant Center, but also the single patient's personal cardiologist and general physician. Therefore, the present paper has the educational aim to present the most common clinical problems occurring during heart transplant recipients' follow-up, by reviewing current literature in the light of the experience gained by the Bologna Heart Transplant Unit.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (4): 277-298)

© 2003 CEPI Srl

Parte del presente lavoro è stata presentata come Lettura (B. Magnani) al 62° Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia (Roma, 8-12 dicembre 2001).

Ricevuto il 15 novembre 2002; nuova stesura il 14 marzo 2003; accettato il 17 marzo 2003.

Per la corrispondenza:

Prof. Bruno Magnani

*Istituto di Malattie
dell'Apparato
Cardiovascolare
Università degli Studi
Policlinico S. Orsola-
Malpighi
Padiglione 21
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail: bmagnani@
med.unibo.it*

Introduzione

Un numero progressivamente crescente di pazienti con insufficienza cardiaca severa ha potuto beneficiare anche in Italia, negli ultimi 10 anni, di un aumento rimarchevole dell'attesa e della qualità di vita grazie ad un trapianto cardiaco¹. L'attuale notevole miglioramento della sopravvivenza dopo trapianto di cuore¹ è la conseguenza del sommarsi di varie condizioni: una corretta selezione dei pazienti da trapiantare, una migliore preservazione dell'organo del donatore, l'ottimizzazione sia delle tecniche chirurgiche, sia della terapia immunosoppressiva e del controllo delle infezioni (Fig. 1).

È ben nota la sproporzione fra il numero di pazienti che potrebbero beneficiare del trapianto di cuore e la reale possibilità di disporre di organi da trapiantare. Questa realtà ha stimolato la ricerca di soluzioni alternative al trapianto, in grado di far fronte al graduale deterioramento delle condizioni di compenso in questi pazienti: l'ottimizzazione della terapia farmacologica, l'estensione delle indicazioni alla rivascolarizzazione coronarica e soluzioni chirurgiche alternative tuttora in fase sperimentale o di validazione quali la cardiomioplastica, la ventricoloplastica riduttiva, la plastica della valvola mitralica² e l'assistenza ventricolare sinistra, o biventricolare, impiantabile^{3,4}.

Parallelamente, ma su un versante opposto rispetto all'elevato numero di scompensati gravi per i quali non si riesce a fornire un trapianto, i Centri Cardiologici dedicati al follow-up del cardiopatico scompensato si trovano a dover affrontare anche gli importanti problemi clinici che sono propri della sempre più vasta popolazione dei trapiantati (Fig. 2), problemi che è necessario siano conosciuti, al di là del ristretto gruppo di coloro che si dedicano specificatamente al trapianto cardiaco, anche dalla generalità dei cardiologi.

Il successo a lungo termine del trapianto cardiaco deve essere la risultante di un impegno comune che coinvolge il paziente e il suo nucleo familiare, il gruppo trapiantologico e il cardiologo personale che già ha seguito e trattato il paziente prima del trapianto. L'opportunità del coinvolgimento del cardiologo personale e del medico di medicina generale, deriva anche da ragioni logistiche, per la lontananza geografica della residenza di parte dei pazienti dal Centro Trapiantologico, con conseguenti necessità di affrontare prontamente i problemi acuti. In particolare, malgrado la correzione delle manifestazioni e dei sintomi propri dello scompenso cardiaco, il trapianto può comportare, anche se pienamente efficace, tutta una serie di complicazioni acute o a lungo termine derivate soprattutto dal trattamento con i farmaci immunosoppressivi.

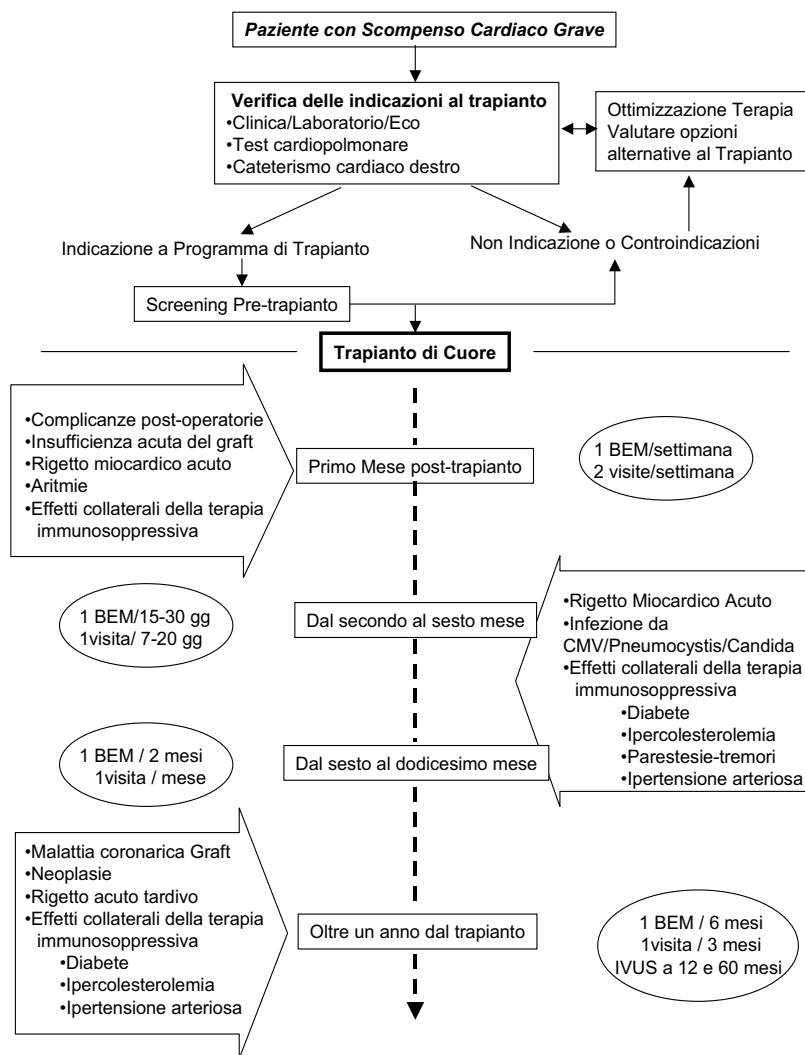


Figura 1. Storia naturale del paziente candidato a ricevere un trapianto di cuore, prima e dopo l'intervento, secondo l'esperienza del nostro Centro. Sono riassunti le possibili complicanze del post-trapianto, in base al tempo di più probabile manifestazione, e lo schema di controlli clinici e delle biopsie endomiocardiche (BEM), volti a controllarne e limitarne il più possibile l'insorgenza. CMV = Cytomegalovirus; IVUS = ecografia intravascolare.

sori (quali la ciclosporina, il tacrolimus, l'azatioprina ed i corticosteroidi). Al riguardo, il cardiologo e il medico personale svolgono un ruolo molto importante⁵ per:

- trattare possibili problemi medici preesistenti o conseguenti al trapianto che comportino un controllo a lungo termine, quali il diabete, l'ipertensione arteriosa, l'iperdislipidemia, l'osteoporosi;
- prescrivere l'adeguata profilassi antibiotica in occasione di manovre odontostomatologiche ed endoscopiche genitourinarie o gastroenterologiche;
- svolgere una funzione di controllo attraverso periodiche valutazioni cliniche e screening per possibili forme tumorali;
- attuare un adeguato approccio psicologico nei confronti del paziente e dei suoi familiari;
- concordare con i medici del Centro Trapianti ogni nuova prescrizione di medicinali, a motivo delle numerose interazioni farmacologiche dei farmaci immunosoppressori.

Selezione dei pazienti

Una condizione primaria per l'utilizzazione ottimale delle possibilità offerte dal trapianto cardiaco è una puntuale e tempestiva selezione, da parte del cardiologo personale e delle strutture cardiologiche in generale, dei pazienti che presentano le indicazioni e non presentano controindicazioni al trapianto⁶ (Fig. 1, Tab. I).

La selezione dei pazienti da sottoporre a trapianto cardiaco è basata sulla valutazione di quali, fra i pazienti scompensati, trarranno un significativo miglioramento nei sintomi, nella capacità funzionale e nell'aspettativa di vita dopo un trapianto. La sopravvivenza dopo trapianto cardiaco è attualmente, dopo 1 e 5 anni, rispettivamente dell'80-85% e del 70-75%¹ (Fig. 3). Ogni cardiopatico con aspettativa di vita inferiore a questa e in assenza di controindicazioni potrebbe trarre vantaggio da un trapianto cardiaco.

Una corretta indicazione si compone dei seguenti momenti fondamentali:

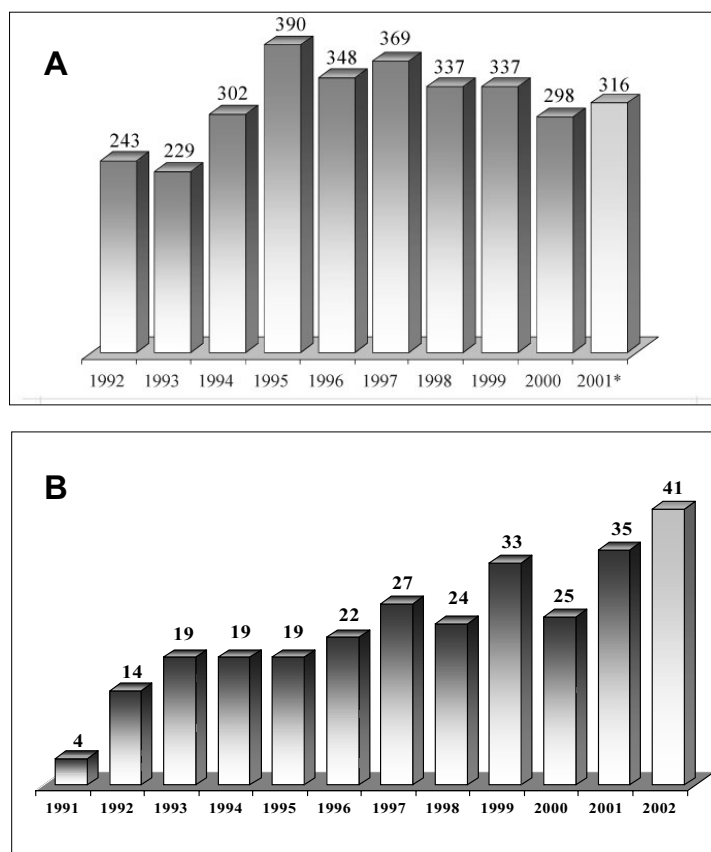


Figura 2. Attività di trapianto di cuore in Italia (A) negli ultimi 10 anni (dati del Centro Nazionale Trapianti, pubblicati su www.ministerosalute.it/trapianti), confrontata con i trapianti di cuore effettuati a Bologna dall'inizio dell'attività (B): nonostante negli ultimi anni il numero di trapianti in Italia sia rimasto costante, a Bologna si è osservato un progressivo incremento del numero degli interventi, grazie anche all'incremento delle risorse investite nel programma Trapianti.

Tabella I. Criteri di valutazione per trapianto cardiaco.

Indicazioni	Controindicazioni relative	Controindicazioni assolute
Frazione di eiezione < 20%	Broncopneumopatia moderato-severa	Infezione attiva
Classe NYHA IV con necessità di supporto inotropo o di assistenza meccanica	Ulcera peptica in fase attiva	Neoplasia recente
Classe NYHA III con consumo di ossigeno massimo < 14 ml/kg	Obesità	Aumento irreversibile delle resistenze arteriose polmonari > 3 UI
Angina refrattaria e disfunzione ventricolare sinistra senza possibilità di rivascolarizzazione	Cachessia	Diabete mellito con danno multiorgano
Aritmie perniciose	Vasculopatia periferica o cerebrale	
Tumori cardiaci primitivi	Età > 65 anni	Insufficienza renale o epatica irreversibile (a meno che non venga programmato un trapianto combinato cuore-rene o cuore-fegato)
		Patologia psichiatrica

1) verificare la presenza di un regime di terapia medica massimale, intesa sia come classi di farmaci (digitale, diuretici, ACE-inibitori, betabloccanti, risparmiatori di potassio, ecc.) sia come dosaggio degli stessi (in particolare per quello che riguarda la terapia con vasodilatatori e betabloccanti);
 2) escludere patologie extracardiache associate, even-

tualmente curabili (come le patologie polmonari, l'anemia, l'insufficienza renale, ecc.), che possano contribuire in maniera negativa alla sintomatologia;
 3) verificare che lo stile di vita del paziente sia adeguato (apporto idrico, grado di mobilitazione, attività lavorativa, compliance terapeutica, stato psicologico, supporto familiare, ecc.);

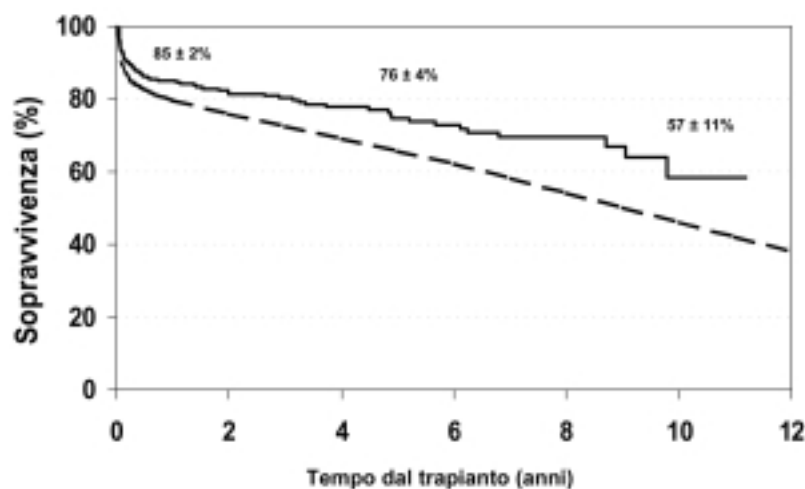


Figura 3. Curva di sopravvivenza dei 258 pazienti trapiantati presso il Centro Trapianti di Bologna (linea continua) sovrapposta, a scopo descrittivo, con la curva di sopravvivenza dei 52 195 del registro internazionale (www.isHLT.org; linea tratteggiata). Sono riportate le percentuali di sopravvivenza ($\pm$ errore standard) a 1, 5 e 10 anni dal trapianto.

4) escludere la possibilità di strategie chirurgiche alternative (chirurgia valvolare o di rivascolarizzazione coronarica);

5) escludere potenziali controindicazioni assolute e registrare la presenza di controindicazioni relative (la presenza di più controindicazioni relative può configurare una controindicazione assoluta) (Tab. I);

6) verificare l'effettiva presenza di indicazioni assolute o relative (la presenza di più indicazioni relative può configurare un'indicazione assoluta).

Problemi decisionali relativi al cardiopatico trapiantato

Nei primi giorni dopo il trapianto, il monitoraggio clinico del paziente è volto principalmente a verificare il funzionamento dell'organo trapiantato (graft), sul quale influiscono vari fattori di ordine fisiopatologico quali: le dimensioni del cuore trapiantato rispetto al soma del paziente, il grado di danno ischemico subito dal graft in attesa del trapianto (intervallo temporale fra espianto e trapianto, eventuali lesioni coronariche, impiego eccessivo di simpaticomimetici in rianimazione), le resistenze vascolari polmonari, le condizioni di carico pressorio e volumetrico imposto al cuore trapiantato, la sua denervazione, l'equilibrio ormonale e idroelettrolitico.

Successivamente, il paziente sottoposto a trapianto cardiaco deve essere seguito con regolari periodici controlli dopo la dimissione dal reparto cardiologico del Centro Trapianti, non soltanto per i controlli della terapia immunosoppressiva e per la ripetizione delle biopsie endomiocardiche, ma anche per rilevare tempestivamente e trattare adeguatamente possibili complicanze che si possono manifestare nel decorso sia a breve sia a lungo termine.

Nelle prime settimane e nei primi mesi dopo il trapianto possono insorgere: complicanze chirurgiche

(sanguinamento, versamento pericardico, pneumotorace); infezioni; rigetto acuto; aritmie (prevalentemente ipocinetiche).

Anche nel successivo decorso clinico, dopo un adeguato periodo di riabilitazione respiratoria e motoria e il recupero di un soddisfacente compenso emodinamico, il trapiantato presenta ancora il rischio di varie manifestazioni patologiche, con un'incidenza più elevata rispetto alla popolazione generale: infezioni, ipertensione arteriosa sistemica, coronaropatia ("rigetto cronico"); diabete mellito, iperdislipidemia, disfunzione renale, iperuricemia, osteoporosi, neoplasie maligne, destabilizzazione psicologica.

Terapia immunosoppressiva dopo trapianto cardiaco. Il successo dei trapianti d'organo è strettamente legato alla possibilità di modulare la risposta immunitaria del ricevente, per evitare la reazione di rigetto dell'organismo verso il graft^{7,8}. Due meccanismi essenziali di difesa concorrono al rigetto del graft: l'immunità cellulare, dipendente principalmente dai linfociti T, e l'immunità umorale, mediata dagli anticorpi prodotti dai linfociti B.

Il trattamento immunosoppressore è diretto: a) alla profilassi del rigetto nella fase precoce, b) al mantenimento dell'immunosoppressione a lungo termine, e c) al trattamento del rigetto acuto.

Lo schema di trattamento nella fase precoce e nel mantenimento a lungo termine è principalmente basato su tre farmaci: ciclosporina, azatioprina, prednisone.

Purtroppo, nessuno dei regimi di terapia immunosoppressiva attualmente utilizzati è ideale perché tutti manifestano un'efficacia solo parziale e presentano una tossicità di vario grado con effetti collaterali⁸. Se l'impostazione e l'aggiornamento della prescrizione dei farmaci immunosoppressori è di pertinenza, per la sua complessità e delicatezza, del Centro Trapiantologico⁶ è invece necessario che gli effetti collaterali e le intera-

zioni farmacologiche dei farmaci immunosoppressori impiegati (corticosteroidi, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, globuline anti-linfociti T policlonali, anticorpi monoclonali, methotrexate) siano conosciuti da ogni cardiologo o medico personale che debba seguire questi pazienti.

Corticosteroidi. Il prednisone rappresenta tuttora uno dei pilastri del trattamento immunosoppressore. I corticosteroidi manifestano un'influenza su tutte le fasi della risposta immunologica, modificando la risposta dell'RNA messaggero delle cellule B e T e pertanto la produzione di linfocine 1 e 6. Il farmaco, inoltre, inibisce la proliferazione e l'attivazione delle cellule T, cioè dei principali mediatori cellulari del rigetto degli organi trapiantati⁹.

La somministrazione di prednisone viene iniziata subito prima dell'intervento e viene poi continuata a tempo indefinito. Viene successivamente utilizzato uno schema di riduzione progressiva dei dosaggi da 1 mg/kg/die iniziali a una dose di mantenimento di 0.2 mg/kg/die e, successivamente, dopo il primo anno di follow-up, in alcuni casi i corticosteroidi possono poi venire sospesi completamente¹⁰⁻¹².

La riduzione del dosaggio dei corticosteroidi deve essere guidata dal Centro Trapianti anche perché, tenendo presente che l'inibizione dell'asse ipofisi-surrene può protrarsi fino a 10 mesi, a una riduzione troppo rapida dei farmaci possono conseguire segni di rigetto o sintomi da sospensione, quali febbre e malessere generale. Gli effetti collaterali della terapia con corticosteroidi sono molteplici e ben noti: ritenzione di acqua e sodio, ipopotassiemia, ridotta tolleranza glucidica, dislipidemia, miopatia, osteoporosi, obesità cushingoide, acne, necrosi avascolare, cataratta, psicosi.

Allo scopo di riconoscere e interpretare correttamente queste manifestazioni è determinante la loro tempestiva osservazione da parte del cardiologo che segue il paziente.

Ciclosporina. La ciclosporina è un polipeptide aminoacido isolato dal fungo *Tolypocladium inflatum*. È stata impiegata per la prima volta per un trapianto cardiaco nel 1980 e attualmente è considerata il farmaco fondamentale per la terapia immunosoppressiva¹³.

Il suo meccanismo d'azione non è ancora completamente noto. Viene ipotizzato che la ciclosporina si diffonda passivamente nel citoplasma delle cellule T ed interferisca con la trascrizione dell'RNA messaggero coinvolto nella produzione di linfocine. Il farmaco inibisce la produzione di interleuchina-2, di interferone e di altre citochine. Pertanto, interromperebbe la risposta immunitaria prevenendo l'attivazione e la proliferazione delle cellule T helper e citotossiche. Apparentemente la ciclosporina non influenza le fasi precoci della risposta immune cellulare.

Nella fase iniziale il farmaco viene somministrato a un dosaggio di 3-5 mg/kg di peso 2 volte al giorno per

via orale. La sua somministrazione prevede un monitoraggio attento e frequente dei suoi livelli plasmatici, che vengono mantenuti più alti nei primi tempi dopo il trapianto (250-300 mg/dl nei primi 6 mesi e successivamente ridotti a lungo termine a 200-250 mg/dl dopo il sesto mese).

Il farmaco viene metabolizzato dal sistema enzimatico P-450, il che può condizionare, interazioni con altri farmaci. I farmaci che stimolano l'attività del P-450 (come fenitoina, fenobarbital, trimetoprim-sulfametossazolo) possono accelerare la metabolizzazione della ciclosporina e ridurre di conseguenza gli effetti immunosoppressori del farmaco. Al contrario, i farmaci che inibiscono l'attività degli enzimi P-450 (ad esempio eritromicina, warfarin e fluconazolo), rallentando la metabolizzazione della ciclosporina, possono indurre un inappropriato aumento della sua concentrazione a livelli tossici (Tab. II)¹⁴.

La ciclosporina solitamente non viene usata da sola nella terapia immunosoppressiva cronica del trapianto di cuore ma associata a prednisone e ad azatioprina o micofenolato¹⁵.

La ciclosporina stimola la liberazione di trombossano, provocando vasocostrizione sistemica¹⁶ e soprattutto renale, con conseguente aumento della pressione arteriosa in un'alta percentuale di trapiantati (80-90%) e nefrotossicità^{17,18}. La riduzione della perfusione renale e del filtrato glomerulare possono contribuire allo sviluppo di una fibrosi interstiziale renale irreversibile^{19,20}. Un'altra complicanza del trattamento con ciclosporina è rappresentata dalla sua epatotossicità, peraltro reversibile. Poiché l'effetto della ciclosporina sul rene e sul fegato è dose-dipendente, deve essere utilizzata la dose minima efficace. Ne consegue la necessità di periodici controlli della sua concentrazione plasmatica presso laboratori che garantiscano un'esattezza comprovata e possibilmente documentata.

Multiformi sono gli effetti collaterali conseguenti al trattamento cronico con ciclosporina: iperplasia gengivale, irsutismo e, con minore frequenza, parestesie, tremori, depressione, confusione mentale¹⁷.

Tacrolimus. L'antibiotico macrolide tacrolimus, anch'esso derivato da un fungo come la ciclosporina, inibisce la produzione di interleuchina-2. Nella fase iniziale il farmaco viene somministrato ad una dose di 0.075 mg/kg/die in due somministrazioni per via orale. Successivamente la dose viene aggiustata in modo da mantenere una concentrazione ematica di 10-20 ng/ml nei primi 3 mesi e 5-10 ng/ml dopo il quarto mese. Il tacrolimus è più potente della ciclosporina, ma gli effetti collaterali dei due farmaci sono simili ed è controverso se globalmente sia superiore alla ciclosporina nel trattamento dei pazienti con trapianto di cuore. L'irsutismo, l'iperplasia gengivale e l'ipertensione arteriosa, tuttavia, sono spesso meno marcati rispetto a quando viene impiegata la ciclosporina, mentre l'effetto diabetogeno sembra essere decisamente più marcato^{21,22}. I

Tabella II. Interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressivi.

CICLOSPORINA E TACROLIMUS			
<i>Ne aumentano i livelli plasmatici</i>		<i>Ne diminuiscono i livelli plasmatici</i>	
<i>Antipertensivi</i>	<i>Antidepressivi</i>	<i>Antibiotici</i>	<i>Altri</i>
Diltiazem	Nefazodone	Nafcillina	Octreotide
Nicardipina	Fluvoxamina	Rifampicina	Ticlopidina
Verapamil			
<i>Antibiotici</i>	<i>Altri</i>		
Eritromicina	Metilprednisolone		
Clarithromicina	Allopurinolo		
	Bromocriptina		
<i>Antifungini</i>			
Fluconazolo	Metoclopramide		
Ketoconazolo	Acetazolamide		
Itraconazolo	Succo di pompelmo		
<i>Aumentano la disfunzione renale</i>			
<i>Antibiotici</i>	<i>Antinfiammatori</i>	<i>Antifungini</i>	<i>Altri</i>
Gentamicina	Azapropazone	Anfotericina B	Ranitidina
Tobramicina	Diclofenac	Ketoconazolo	Melfalan
Vancomicina	Naprossene		
Trimetoprim/sulfametoxazolo			
AZATIOPRINA			
Warfarin	Ridotta anticoagulazione		
Allopurinolo	Aumentata leucopenia		
Co-trimoxazolo	Aumentata leucopenia		
MICOFENOLATO MOFETILE			
Antiacidi con idrossido di magnesio o alluminio	Ridotto assorbimento del micofenolato		
Aciclovir/ganciclovir	Se insufficienza renale possono aumentarne i livelli plasmatici		
Colestiramina	Riduce l'assorbimento del micofenolato (da evitare)		

Da Baumgartner et al.¹⁴, modificata.

pazienti trattati con tacrolimus sembrano raggiungere una migliore qualità di vita rispetto a quelli trattati con ciclosporina²³. Anche il tacrolimus viene metabolizzato dal sistema enzimatico P-450 e pertanto presenta gli stessi problemi di interazioni farmacologiche della ciclosporina.

In Italia l'uso del tacrolimus nel trapianto di cuore è consentito solo nei pazienti intolleranti o con rigetto resistente alla ciclosporina²⁴.

Azatioprina. L'azatioprina, utilizzata nel trattamento dei trapianti d'organo dal 1960, svolge un effetto immunosoppressore attraverso una riduzione della moltiplicazione dei linfociti²⁵. Il farmaco è rapidamente metabolizzato a 6-mercaptopurina, che riduce la sintesi di DNA, RNA, di proteine e coenzimi e di conseguenza provoca una riduzione dei linfociti. L'azatioprina viene somministrata in compresse, in dose adeguata a determinare una depressione midollare, fino a ridurre i leucociti circolanti a circa 5000/mm³ (da 0.5 a 3 mg/kg/die).

Gli effetti tossici più frequenti sono conseguenti alla depressione dell'emopoiesi, con maggiore rischio di infezioni²⁶. Altri effetti tossici possono essere: colestasi, pancreatite, epatite.

L'eventuale associazione di allopurinolo (prescritto per la frequente iperuricemia) aumenta drasticamente l'effetto mielo-depressore dell'azatioprina, per inibizione delle xantino-ossidasi²⁷.

Micofenolato mofetile. Una delle principali novità terapeutiche nel campo dell'immunosoppressione è rappresentata dal micofenolato mofetile. L'acido micofenolico, che è il metabolita attivo del micofenolato, è il prodotto di fermentazione di diverse specie di *Penicillium* e, così come l'azatioprina, inibisce la sintesi purinica antagonizzando in modo reversibile l'attività dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi²⁸. A differenza dell'azatioprina, il micofenolato è in grado di inibire selettivamente l'attività e la proliferazione dei linfociti, risultando meno tossico sulle altre linee cellulari²⁹. Nei pazienti con trapianto di cuore

l'efficacia del micofenolato rispetto all'azatioprina è emersa sia da un trial randomizzato³⁰, che da uno studio osservazionale dai dati del Registro Internazionale³¹. Questi dati mostrano che la terapia con micofenolato migliorerebbe la sopravvivenza a medio termine dei pazienti con trapianto di cuore, pur senza una riduzione significativa del numero di rigetti. L'efficacia del micofenolato, quindi, sembra sia dovuta ad una ridotta incidenza di complicanze tardive, legate all'immunosoppressione, come neoplasie maligne e coronaropatia del graft³¹. Tuttavia questo farmaco è molto più costoso dell'azatioprina e, spesso, poco tollerato dai pazienti per disturbi gastrointestinali (oltre il 10% dei pazienti trattati nel trial³⁰ lo ha sospeso per intolleranza).

Globuline anti-linfociti T. Le globuline anti-timociti e anti-linfoblasti – ottenute mediante sensibilizzazione di animali nei confronti di tali cellule – vengono utilizzate per brevi periodi, principalmente per il trattamento del rigetto acuto di grado severo o persistente. Possono avere specificità policlonale (timoglobuline)³² o monoclonale (OKT3). Quasi tutti i maggiori Centri Trapianto del mondo utilizzano questi farmaci anche nell'induzione dell'immunosoppressione e come profilassi postoperatoria del rigetto³².

Questa strategia terapeutica consente in molti casi di ridurre drasticamente il numero di rigetti acuti nel corso delle prime settimane postoperatorie. Tuttavia aumenta di molto il rischio di sviluppare un'infezione da *Cytomegalovirus* e, in modo minore, il rischio di sindromi linfoproliferative negli anni successivi.

Alla somministrazione di globuline anti-linfociti T si associa inizialmente un rilascio di linfocine che determina vari sintomi quali vertigini, febbre, vasodilatazione periferica, nausea, diarrea. Tali sintomi, più frequenti se il paziente è già stato trattato con le timoglobuline, possono indurre alla sospensione precoce del trattamento

Methotrexate. Il methotrexate (un analogo all'acido folico utilizzato da molti anni per la terapia delle neoplasie, dell'artrite reumatoide e della psoriasi) inibisce la sintesi di DNA legandosi alla diidrofollato-reduttasi. In associazione alla ciclosporina, inoltre, riduce l'espressione delle molecole di adesione delle cellule endoteliali per i leucociti³³. Recentemente il farmaco è stato utilizzato con buoni risultati nel trattamento del rigetto cardiaco di grado moderato o severo³⁴. È stato utilizzato anche nel trattamento del rigetto cardiaco persistente, rendendo possibile una riduzione della dose di corticosteroidi³⁵, e potrebbe ridurre l'effetto del rigetto acuto nella patogenesi della coronaropatia del graft³⁶.

La dose terapeutica (da 5 mg/die 2 giorni alla settimana) viene anche in questo caso aggiustata sulla base della conta dei leucociti circolanti, in considerazione dell'effetto di depressione della mielopoiesi.

Decorso clinico e complicanze nel paziente con trapianto cardiaco

Infezioni. Le infezioni rimangono un'importante causa di morbidità e di mortalità dopo trapianto cardiaco. Fino all'80% dei pazienti che ricevono un trapianto di organo sviluppano un'infezione nel corso del primo anno dopo l'intervento e dal Registro della Società Internazionale di Trapianto Cardiaco risulta che il 18% delle morti precoci e almeno il 40% di quelle tardive è dovuta ad infezioni^{37,38}.

Nel corso del periodo postoperatorio il sistema immunitario non è ancora completamente inibito, e pertanto in questa fase i tipi di infezioni rilevati sono simili a quelli che si presentano in qualsiasi popolazione di postoperati e interessano principalmente l'incisione toracotomica, i punti di accesso per cateteri venosi, le vie urinarie, i polmoni. Superata la fase postoperatoria, i primi 6 mesi dopo il trapianto sono quelli a maggior rischio di infezioni (Fig. 4). Una stomatite da *Herpes simplex* si presenta con maggiore frequenza già 2-4 settimane dopo il trapianto nei pazienti con pregressi episodi di infezione erpetica o con positività anticorpale. Nei primi 2 mesi post-trapianto, si possono manifestare infezioni da *Candida*, con polmoniti o infezioni delle vie urinarie³⁹.

La principale causa di infezione legata ad un singolo agente patogeno è l'infezione da *Cytomegalovirus*. Tipicamente, l'infezione primaria si presenta da 1 a 8 settimane dopo il trapianto, con una sintomatologia febbrile protratta per varie settimane riferita ad interessamento polmonare, con linfocitosi atipica, o a gastrite, o a epatite di vario genere con o senza ittero, o a lesioni renali. L'infezione primaria è particolarmente temibile nei pazienti sieronegativi che ricevono il cuore da un donatore sieropositivo e si associa ad un'elevata mortalità⁴⁰. Per tale motivo viene attuata una stretta sorveglianza dell'antigenemia allo scopo di identificare la fase viremica prima della comparsa di un coinvolgimento d'organo⁴¹. Tale tecnica si basa sull'identificazione mediante immunofluorescenza, della proteina virale pp65 nel nucleo dei neutrofili circolanti. Il numero di cellule positive/ 2×10^5 è un indicatore molto affidabile della carica virale circolante^{42,43}.

L'importanza clinica dell'infezione da *Cytomegalovirus* deriva dalla molteplicità degli effetti patologici perché, oltre all'induzione diretta della sindrome infettiva acuta può, come conseguenza di una depressione della funzione dei granulociti neutrofili e dell'attività delle cellule *natural-killers* e la proliferazione delle cellule T, predisporre a infezioni batteriche e alle infezioni fungine opportunistiche⁴⁰. È inoltre determinante, per l'evoluzione clinica del paziente trapiantato, l'associazione dell'infezione da *Cytomegalovirus* con il rigetto cardiaco acuto e con la vasculopatia coronarica del graft trapiantato⁴⁴.

Il farmaco di scelta per il trattamento dell'infezione da *Cytomegalovirus* è il ganciclovir, che si è dimostrato efficace nell'inibire la replicazione virale e nel ridur-

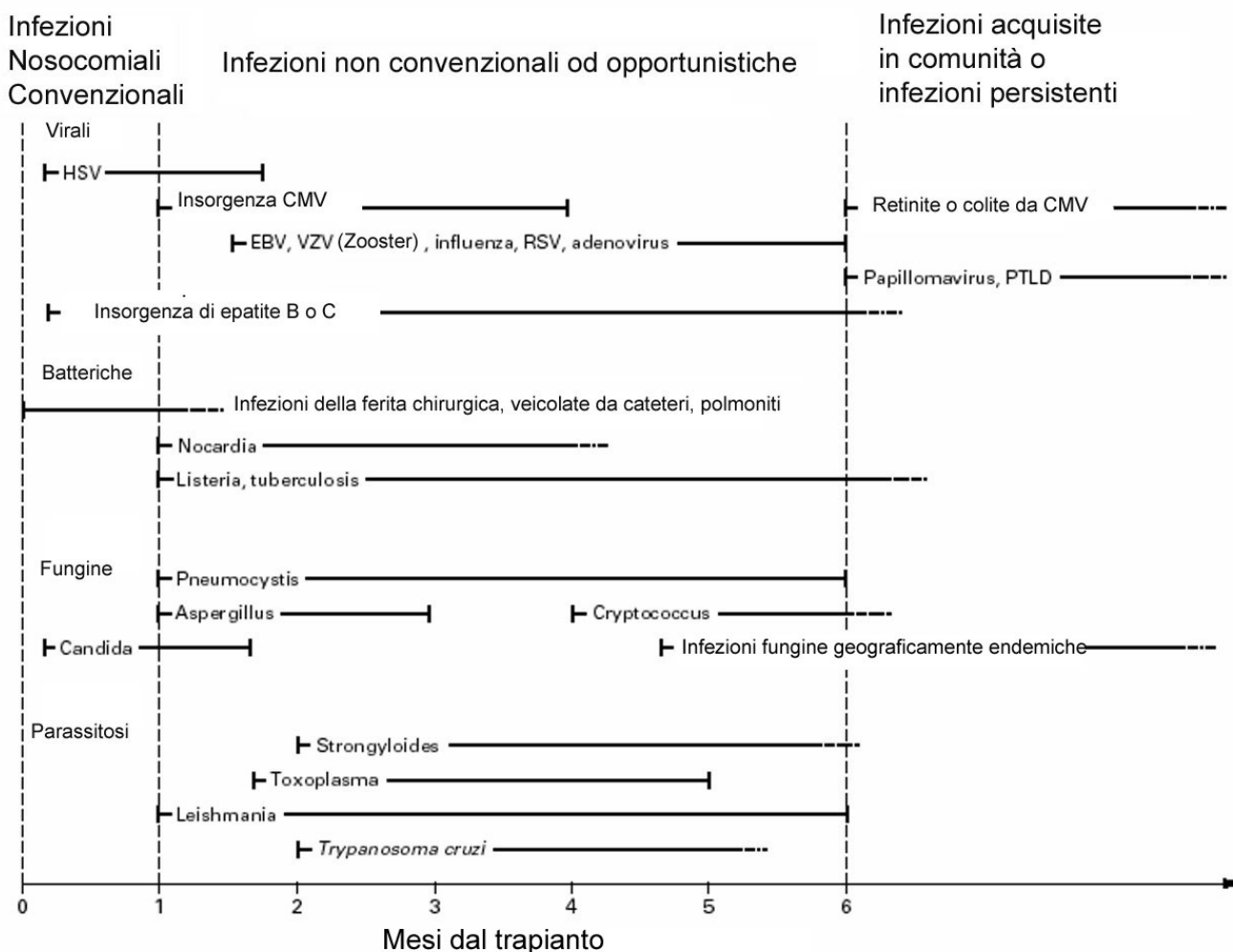


Figura 4. Le più frequenti infezioni osservate nei pazienti con trapianto di cuore, a seconda del tempo dall'intervento. CMV = Cytomegalovirus; EBV = virus di Epstein-Barr; HSV = herpes simplex virus; PTLT = malattia linfoproliferativa post-trapianto; RSV = virus sinciziale respiratorio; VZV = varicella zoster virus. Da Fishman e Rubin³⁹, modificata.

re la malattia virale nei pazienti trapiantati. Tale trattamento, che consiste nell'infusione di 5 mg/kg/die in due somministrazioni, viene impiegato in presenza di antigenemia elevata anche in assenza di sintomi correlati all'infezione⁴⁰, oppure in via profilattica in tutti i pazienti a particolare rischio di sviluppare l'infezione⁴⁵. La terapia va continuata per almeno 15 giorni successivamente alla negativizzazione dell'antigenemia.

La *toxoplasmosi* dopo trapianto di cuore può essere il risultato di un'infezione primaria, nel caso di un paziente sieronegativo che riceve l'organo da un donatore sieropositivo. In tale condizione viene attuata una profilassi con trimetoprim-sulfametossazolo, anche se non sono stati ancora codificati il dosaggio e la durata del trattamento. La stessa chemioterapia viene effettuata dalla maggior parte dei Centri nella profilassi nei confronti delle infezioni da *Pneumocystis carinii*, una delle più comuni infezioni polmonari tardive dopo trapianto cardiaco³⁹.

L'incidenza di *infezioni fungine* dopo trapianto cardiaco varia ampiamente tra i diversi Centri. Un adeguato controllo dei filtri degli impianti di condizionamen-

to e di riscaldamento e la precauzione di evitare la presenza di piante ornamentali e di fiori negli ambienti di ricovero dei trapiantati permettono di ridurre drasticamente il rischio di infezione.

L'*aspergillosi* può essere causa di polmonite o di infezione sistemica; la *candidosi* viscerale può anch'essa essere causa di infezioni delle vie respiratorie e urinarie o di pericardite o di mediastinite postoperatoria. Poiché l'infezione sistemica da *Candida* è preceduta dalla colonizzazione della cute e delle mucose, la profilassi topica e l'assunzione orale di nystatina (5 ml 4 volte al giorno di soluzione orale) viene sempre raccomandata nei primi 6 mesi dopo il trapianto. La profilassi dell'*aspergillosi* è più difficile perché i conidi di *aspergillo* sono ubiquitari e possono colonizzare rapidamente le prime vie respiratorie. Nei pazienti trapiantati che presentano neutropenia può essere utilizzata anfotericina B nebulizzata. Sia nella profilassi nei pazienti neutropenici sia nella terapia dell'*aspergillosi* può essere utilizzato itraconazolo.

Anche nel lungo periodo i pazienti trapiantati, a causa del trattamento immunosoppressore cronico, sono

particolarmente esposti al rischio di infezioni, in particolare polmoniti e infezioni delle vie urinarie. Gli agenti eziologici delle polmoniti sono in genere gli stessi della maggior parte delle forme contratte in ambiente extraospedaliero: lo *Streptococcus pneumoniae* o l'*Haemophilus influenzae*. Occorre tuttavia mantenere, in questi pazienti, un elevato livello di sospetto clinico anche nei confronti di altri microrganismi come *Nocardia*, *Mycobacteria*, e in particolare *Pneumocystis carinii* (che infetta circa il 3% dei pazienti trapiantati)³⁹.

In generale, i medicinali immunosoppressori attenuano la risposta biologica alle infezioni: l'azatioprina impedisce una chiara leucocitosi ed i corticosteroidi riducono (ma non eliminano) la reazione febbrile. Anche la risposta infiammatoria può risultare ridotta: ad esempio, in un'infezione localizzata, quale si può avere nella sede di un'infusione per via venosa, si può rilevare dolore alla pressione locale ma in assenza dei segni classici dell'infiammazione.

Di fronte ad una febbre o a una febbrecola che si protragga per più di 1 settimana dovrà sempre essere eseguito un set di emocolture, nel sospetto di un'endocardite batterica.

Da 1 anno dopo il trapianto in molti pazienti viene ridotto il grado di immunosoppressione farmacologica, visto il ridotto rischio di rigetto acuto, e, pertanto, i tipi di infezioni sono di solito quelle prevalenti nella comunità e le infezioni opportunistiche, benché ancora possibili, sono molto rare.

Il paziente portatore di trapianto cardiaco deve essere sottoposto a profilassi antibatterica⁴⁶ in occasione di interventi o procedure diagnostiche odontostomatologiche, genitourinarie o gastrointestinali.

Rigetto acuto. Il rigetto dell'organo trapiantato rimane la più importante causa di morbidità e di mortalità nei riceventi il trapianto cardiaco, malgrado sia ora un'eve-

nienza relativamente controllabile, grazie all'avvento del trattamento immunosoppressore con ciclosporina. Nel primo anno dopo il trapianto il rigetto acuto è responsabile di circa il 20% della mortalità⁴⁷.

La prevenzione e il trattamento tempestivo del rigetto comportano però, come si è già segnalato, anche i rischi legati alla terapia immunosoppressiva e alla necessità di un monitoraggio invasivo per l'esecuzione di biopsie endomiocardiche ad intervalli prefissati.

I segni clinici del rigetto acuto sono spesso sfumati nei pazienti in trattamento con ciclosporina. Pertanto, è necessario sospettare sempre un rigetto quando un trapiantato di cuore presenti una delle seguenti manifestazioni:

- febbre, sindrome "influenzale", astenia,
- un calo della pressione arteriosa,
- i sintomi dello scompenso cardiaco,
- all'auscultazione, la comparsa di un terzo tono o di un rigurgito valvolare,
- flutter o fibrillazione atriale o aritmie ventricolari maggiori,
- all'ecocardiogramma, segni di disfunzione sistolica o diastolica.

Non sempre la comparsa di questi sintomi cardiologici o multiorgano sono indicatori di un rigetto acuto, ma poiché potrebbero esserlo occorre che, alla loro insorgenza, il paziente venga prontamente indirizzato al Centro Trapianti.

È importante che il paziente venga controllato con particolare attenzione per accertare che la terapia immunosoppressiva sia adeguata, soprattutto nei primi 6 mesi dopo il trapianto, che sono il periodo di massima incidenza del rigetto acuto (Fig. 5)⁴⁸.

La biopsia endomiocardica. La biopsia endomiocardica costituisce la metodica di riferimento per la sorveglianza del rigetto miocardico acuto e per seguirne l'e-

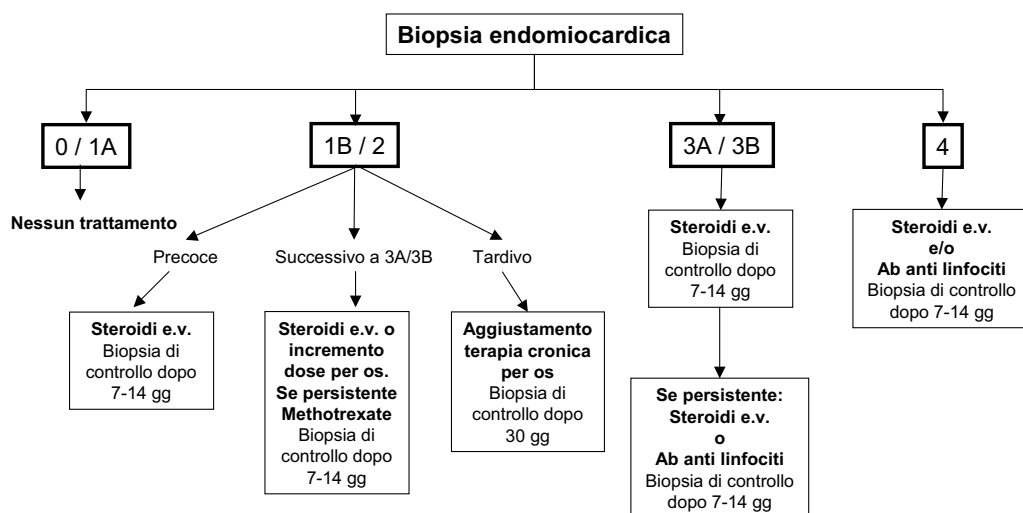


Figura 5. Schema di trattamento del rigetto miocardico acuto a seconda del risultato della biopsia, classificata secondo la classificazione dell'International Society for Heart and Lung Transplantation⁴⁸.

voluzione⁴⁹ (Fig. 1). Il danno cellulare che caratterizza il rigetto acuto viene convenzionalmente classificato secondo lo schema codificato nel 1990⁴⁸ dall'International Society of Heart and Lung Transplantation: da grado 0, in assenza di segni di rigetto acuto a grado 4, in presenza di rigetto acuto diffuso severo. Alla biopsia si può rilevare:

- un infiltrato infiammatorio linfocitario focale a localizzazione perivascolare e/o interstiziale;
- un infiltrato interstiziale focale o diffuso costituito, oltre che da linfociti, anche da cellule mononucleate associate o meno a granulociti neutrofili e eosinofili;
- un danno multifocale con infiltrati infiammatori interstiziali, edema, emorragie, vasculite e necrosi dei miociti.

La biopsia endomiocardica, che è integrata da controllo emodinamico del cuore destro, viene eseguita ambulatoriamente in regime di day-hospital. Non comporta abitualmente danni o manifestazioni cliniche significative: possono però presentarsi aritmie (0.25% dei casi) o alterazioni della conduzione (0.20%) transitorie. Le complicanze sono rare, pur se alcune temibili, e possono essere: pneumotorace conseguente a puntura del domo pleurico nel corso dell'incannulazione della vena giugulare; emopericardio per lesione sulla parete ventricolare, con possibilità di tamponamento cardiaco o di chiusura spontanea senza conseguenze cliniche; una lesione delle corde tendinee della valvola tricuspidale, con possibile rischio di sviluppare in seguito scompenso cardiaco destro⁵⁰.

Metodiche non invasive per la diagnosi di rigetto miocardico acuto. Sarebbe auspicabile disporre di metodiche incruente per la diagnosi di rigetto miocardico acuto, evitando in tal modo il disagio per il paziente, i costi e il notevole carico di lavoro medico imposti dalla biopsia endomiocardica. Per tale motivo sono state indagate numerose tecniche di diagnosi non invasive. L'obiettivo dei test non invasivi non sarebbe, tuttavia, quello di sostituire l'uso della biopsia endomiocardica, ma di consentire un'accuratezza diagnostica sufficiente ad escludere, con elevato valore predittivo negativo, la presenza di un rigetto e ricorrere quindi alla biopsia solo quando la probabilità di rigetto sia particolarmente alta. Solo il 30% delle circa 3000 biopsie eseguite in 272 pazienti seguiti dal nostro Centro mostrano segni di rigetto acuto e pertanto una valida metodica non invasiva permetterebbe (e auspicabilmente permetterà) di dimezzare il numero delle biopsie necessarie.

Tra le metodiche non invasive analizzate per la diagnosi di rigetto l'esame elettrocardiografico standard non offre criteri suggestivi di rigetto acuto, se si esclude il rilievo altamente aspecifico di aritmie ipercinetiche. Ma soprattutto, l'elettrocardiogramma (ECG) standard non fornisce assolutamente alterazioni che presentino un adeguato livello di sensibilità per sospettare un rigetto acuto del graft. Sono state proposte metodiche basate sull'ECG di superficie che sfruttano l'a-

nalisi ad alta risoluzione dei complessi di QRS, nel dominio del tempo o delle frequenze fondamentali che costituiscono il segnale^{51,52}. Gli iniziali risultati incoraggianti di queste metodiche non hanno però trovato conferme successive. Risultati più promettenti sono stati ottenuti con il prelievo di segnali endocavitari attraverso elettrocateri fissati in ventricolo destro e collegati ad un dispositivo pacemaker bicamerale. L'esperienza più ampia in tal senso riguarda però solo 42 pazienti consecutivi in cui l'analisi di alcuni parametri dell'elettrogramma intracavitario evocato dal pacing è risultata un parametro affidabile nell'escludere la presenza di rigetto miocardico, con una predittività negativa di circa il 99%⁵³, rispetto ai risultati della biopsia.

I segni ecocardiografici grossolani di rigetto acuto comprendono gli indici di disfunzione sistolica o diastolica, che possono essere associati però anche alla presenza di versamento pericardico, soprattutto nella prima fase dopo il trapianto. Tuttavia questi segni sono di scarsa utilità per un monitoraggio sensibile del rigetto. L'analisi del movimento delle pareti del ventricolo sinistro attraverso la tecnica "tissue Doppler imaging" consente di rilevare un'iniziale disfunzione sistolica più precocemente che non l'ecocardiografia standard. Recentemente è stato osservato che i parametri derivati da tale analisi consentono di identificare il rigetto acuto con una sensibilità fino al 93% e con un potere predittivo negativo fino al 96%⁵⁴. Tale accuratezza diagnostica è stata confermata anche in valutazioni prospettiche che hanno confrontato la strategia invasiva, basata su biopsie ad intervalli predeterminati (Fig. 1) e quella non invasiva, basata sull'analisi "tissue Doppler imaging", ed eventuale conferma biotipica. Il numero di rigetti identificati nei due gruppi di pazienti era simile; tuttavia, quelli seguiti con la strategia non invasiva furono sottoposti ad un numero significativamente minore di biopsie, risultate quindi positive in una percentuale maggiore e, inoltre, non si era verificata nessuna differenza percentuale di eventi avversi tra i due gruppi⁵⁵.

Aritmie. Le aritmie sono frequenti nei pazienti con trapianto di cuore e comprendono disturbi sia della formazione degli stimoli sia della conduzione. Vanno distinte per un diverso significato patogenetico e clinico le alterazioni che compaiono nella fase postoperatoria da quelle che possono comparire più tardivamente nel corso del follow-up.

Nella fase precoce, sono relativamente frequenti gli episodi di tachiaritmia sopraventricolare, legati ad un'ipersensibilità catecolaminergica (i pazienti in questa fase ricevono farmaci inotropi per sostenere il ritmo e la ripresa della forza contrattile dopo l'impianto), o espressione di rigetto miocardico⁵⁶⁻⁵⁸. Allo stesso modo, possono comparire disturbi maggiori della conduzione atrioventricolare, per insufficienza cronotropa dell'organo impiantato, espressione di un danno peroperatorio, il più delle volte reversibile: è raro infatti il ricorso ad elettrostimolatori permanenti⁵⁶⁻⁵⁸. I blocchi

atrioventricolari che possono comparire tardivamente, invece, possono essere espressione di aterosclerosi del graft che interessa l'arteria per il nodo del seno oppure costituire un segnale di rigetto acuto, con interessamento del miocardio atriale e del nodo del seno. Il nodo di Tawara ed il fascio di His sono raramente coinvolti dall'infiammazione del rigetto acuto⁵⁹.

Durante il follow-up a medio-lungo termine, la quasi totalità dei pazienti presentano ritmo sinusale, con frequenza cardiaca che tende a diminuire mentre l'ampiezza del QRS tende ad aumentare, per l'insorgenza di blocchi della conduzione intraventricolare⁵⁶.

Il blocco di branca destra è l'alterazione elettrocardiografica più frequente in questi pazienti^{60,61}. Il significato clinico di queste alterazioni è controverso: alcuni autori sostengono che il blocco di branca destra rappresenti un effetto diretto del danno chirurgico e che non abbia quindi di per sé un significato clinico negativo⁶². Altri ritengono invece che il blocco di branca destra, soprattutto se evolutivo, rappresenti un marker di alterata funzione miocardica, secondaria ad aumentate resistenze vascolari polmonari (in fase precoce) con conseguente scompenso del ventricolo destro, oppure (in fase tardiva) a fibrosi dei tessuti di conduzione per ripetuti rigetti acuti o per malattia vascolare del graft^{59,61}. In questo scenario, la comparsa di blocco di branca destra o di altre anomalie di conduzione appare avere un significato prognostico negativo^{60,61}. Gli studi più recenti hanno analizzato in modo più dettagliato l'evoluzione elettrocardiografica nel medio e lungo termine, al netto quindi dalla "tempesta" perioperatoria sul sistema di conduzione. Alla luce anche delle evidenze anatomico-patologiche⁵⁹, pare ragionevole ritenere che alterazioni della conduzione intraventricolare possano rappresentare un marker di danno evolutivo a carico anche del miocardio di lavoro nel suo complesso, rendendo conto della prognosi peggiore legata agli stadi evolutivi dei disturbi della conduzione, rispetto ai blocchi di branca stabili^{60,61}.

Il blocco di branca sinistra è, invece, un'alterazione più rara e può essere correlato alla presenza di cardiopatia ischemica grave dell'organo trapiantato⁵⁶.

Le aritmie ipercinetiche sopraventricolari sono una complicanza frequente e viene riportata un'incidenza dal 23 al 65% di episodi di fibrillazione e flutter atriale⁶³ che sono tuttavia di breve durata, a remissione spontanea e si presentano prevalentemente nella prima fase post-trapianto⁶⁴.

La fibrillazione atriale stabile invece non si osserva di norma nei pazienti trapiantati⁶⁵. Il meccanismo di innesco dell'aritmia può essere ricondotto a diverse cause di dispersione della refrattarietà atriale quali, ad esempio, le ampie dimensioni dell'atrio conseguenti alla sutura dell'atrio trapiantato alle cuffie atriali del ricevente, uno stato patologico del miocardio atriale secondario ad ischemia peri- o postoperatoria o a rigetto miocardico, alterata conduzione interatriale o alterata risposta allo stress adrenergico⁶⁴.

La tecnica operatoria può influenzare l'incidenza di aritmie sopraventricolari. La tecnica "classica", che prevede l'anastomosi tra gli atri del cuore donato e la parte posteriore (seni venosi) degli atri del ricevente, porta alla formazione di una via anatomica intratriale, possibile sede di rientro preferenziale per l'innescò di flutter atriale. Tuttavia, sia in questi pazienti, sia in quelli operati con la tecnica dell'anastomosi bicavale, l'insorgenza di flutter può rappresentare l'esito di disturbi di conduzione interatriale che si verificano in caso di rigetto acuto. L'aumento di ampiezza delle forze terminali dell'onda P in V₁ all'ECG di superficie, sembra essere un'espressione di questo ritardo di conduzione ed è in grado di predire l'insorgenza di flutter⁶⁵.

L'insorgenza di aritmie ventricolari maggiori nei pazienti con trapianto di cuore è stata descritta solo nelle casistiche antecedenti l'impiego della ciclosporina⁶⁵. I pazienti presentavano episodi di tachicardia ventricolare o di fibrillazione ventricolare in associazione ad episodi di rigetto acuto o a coronaropatia di grado severo. Successivamente, la presenza di battiti ectopici ventricolari all'ECG di superficie o secondo Holter non è più risultata associata ad episodi di rigetto acuto, ma viene correlata al tempo di follow-up post-trapianto⁵⁸.

Anche dopo l'introduzione in terapia della ciclosporina, tuttavia, l'insorgenza di aritmie ventricolari maggiori o di dissociazione elettromeccanica rappresenta tuttora la drammatica espressione clinica di episodi di rigetto acuto particolarmente severi, che spesso portano all'exitus.

Ipertensione arteriosa sistemica. L'ipertensione arteriosa è estremamente frequente nei trapiantati di cuore: viene riportata nel 70-90% dei pazienti trattati con ciclosporina e nel 30-50% in quelli trattati con tacrolimus⁶⁶. L'ipertensione si manifesta già nelle prime settimane dopo l'intervento, è più spesso diastolica e di grado lieve-moderato. Compare più spesso nei pazienti precedentemente ipertesi (almeno un terzo dei pazienti trapiantati di cuore hanno una storia di ipertensione prima del trapianto) ma risulta frequente anche nei soggetti che erano normotesi prima del trapianto⁶⁷. L'età, il genere e il tipo di cardiopatia pre-trapianto non sono fattori predittivi per lo sviluppo di ipertensione arteriosa dopo il trapianto.

Il meccanismo dell'ipertensione post-trapianto risente certamente del trattamento con ciclosporina ma le ipotesi patogenetiche, fra le quali un'alterata reattività vascolare renale e un'attivazione adrenergica, non sono univoche. Nel cuore normale non trapiantato i volume-recettori rispondono ad un'espansione dei fluidi attraverso segnali diretti ai reni, con conseguente aumento della diuresi e della natriuresi. Invece, nel cuore trapiantato⁶⁸, che è denervato, questo riflesso è interrotto, comportando un'ipertensione sodio-sensibile.

A fronte del rilievo di un livello di pressione arteriosa > 140/90 mmHg⁶⁹, oltre ad iniziare prontamente

un efficace trattamento medicamentoso, è opportuno prevedere, oltre ai controlli abituali di ordine cardiologico, anche un periodico controllo del fundus oculi, l'esame eco-Doppler dei vasi epiaortici e la ricerca di eventuale microproteinuria. I calcioantagonisti e gli ACE-inibitori sono i farmaci maggiormente utilizzati in questi pazienti. In base al risultato del solo studio prospettico randomizzato condotto in pazienti trapiantati⁷⁰, la monoterapia, anche se a dosaggio pieno, permette di ottenere una normalizzazione dei valori pressori solo in circa il 50% dei pazienti. Viene pertanto suggerito, con buon risultato, l'impiego associato di un ACE-inibitore e di un calcioantagonista, utilizzando dosi minori di ciascun farmaco. Inoltre, l'ipertensione indotta da ciclosporina è caratterizzata dalla perdita del normale ritmo circadiano, da ipertono simpatico ed assenza della normale riduzione notturna della pressione arteriosa che può quindi risultare molto alta al mattino e tendenzialmente bassa nella seconda parte del pomeriggio. L'uso di vasodilatatori periferici a breve emivita, come la doxazosina, può essere particolarmente efficace in questi casi.

Devono essere tenute presenti alcune peculiarità⁵:

- alcuni pazienti vanno incontro a iperpotassiemia dovuta all'effetto combinato a livello renale della ciclosporina e dell'ACE-inibitore; con questo schema di terapia è quindi necessario un attento controllo degli elettroliti sierici;
- il diltiazem, il verapamil, l'amlodipina e la nicardipina rallentano il metabolismo della ciclosporina (e anche del tacrolimus), aumentandone di conseguenza la concentrazione sierica, con necessità di una maggiore frequenza dei controlli della ciclosporina sierica; l'interferenza farmacologica, se ben regolata, potrebbe permettere l'impiego di dosi minori di ciclosporina, con conseguente riduzione dei costi^{6,70}. Inoltre, è stato suggerito che il diltiazem possa avere un effetto protettivo nei confronti del rigetto acuto e cronico^{71,72};
- i calcioantagonisti diidropiridinici possono essere mal tollerati per aumento della frequenza cardiaca; d'altra parte è bene evitarne, nei trapiantati di cuore, l'associazione con betabloccanti, che possono ridurre la tolleranza allo sforzo muscolare⁷³;
- nei pazienti con ipertensione che presentano un certo grado di ritenzione idrica può essere associato un diuretico dell'ansa, che peraltro può indurre più facilmente, in questi pazienti, un aumento dell'uricemia ed episodi di gotta;
- nei casi refrattari può essere utilizzato, sia in monoterapia sia, più spesso, come terapia di associazione, un alfabloccante come la clonidina o la doxazosina;
- all'ipertensione arteriosa può associarsi insufficienza renale, in genere attribuita alla tossicità acuta o cronica da ciclosporina.

La malattia coronarica del cuore trapiantato. La malattia coronarica del cuore trapiantato, nota anche come vasculopatia del graft o rigetto cronico, è una del-

le principali cause di mortalità a medio e lungo termine dopo trapianto di cuore¹, rappresentando la causa di almeno il 25% dei decessi dopo il primo anno dal trapianto. Il monitoraggio della progressione della malattia attraverso angiografie coronariche periodiche mostra che l'incidenza di vasculopatia del graft risulta di circa il 50% a 5 anni dal trapianto⁷⁴.

Questa peculiare forma di patologia coronarica è caratterizzata da iperplasia intimale concentrica e diffusa, associata a infiammazione vascolare e a proliferazione muscolare liscia, che provoca la progressiva riduzione del lume vasale, interessando l'intero circolo coronarico⁷⁵. Per queste sue caratteristiche, l'aspetto angiografico della vasculopatia del graft si discosta alquanto dalle lesioni tipiche dell'aterosclerosi coronarica quale si osserva nella popolazione generale. Nei pazienti affetti da coronaropatia aterosclerotica, le lesioni coronariche sono caratterizzate da placche aterosclerotiche discrete, stenosanti in vario grado il lume vasale e spesso eccentriche (tipo A)⁷⁶. Nei pazienti affetti da vasculopatia del graft, invece, indipendentemente dalla presenza o meno di lesioni di tipo A, il lume coronarico appare di calibro gradualmente ridotto procedendo dai rami principali verso quelli distali, oppure possono riscontrarsi brusche riduzioni della pervietà del lume con rami periferici filiformi e con scarso flusso (aspetto "ad albero potato", lesioni di tipo B) o anche diffuse irregolarità parietali associate ad assenza dei rami coronarici distali (lesioni di tipo C). La presenza di lesioni coronariche angiograficamente rilevabili, pur in assenza di stenosi "significative" influenza negativamente la prognosi di questi pazienti⁷⁶.

Confrontando i dati angiografici con i reperti anatomico-patologici, risulta che le lesioni di tipo B corrispondono ad un diffuso ispessimento fibrointimale, secondario ad aumentata proliferazione sia delle cellule intimali, sia delle cellule muscolari lisce. Queste lesioni raramente contengono infiltrati lipidici, a differenza delle lesioni di tipo A, che sono del tutto simili all'aspetto delle placche aterosclerotiche "classiche", ricche di lipidi e macrofagi. Inoltre, la presenza di ispessimento intimale, pur se lieve, è riconoscibile anche nei segmenti coronarici "angiograficamente indenni"⁷⁷. Aspetti di vera vasculite sono rari in assenza di rigetto acuto⁷⁵.

Più recentemente, grazie allo sviluppo dell'ecografia intracoronarica, è stato confermato che ad 1 anno dal trapianto cardiaco viene rilevato ispessimento intimale anche nel 70% dei pazienti con coronarie "angiograficamente indenni"⁷⁸. L'aumento di spessore intimale rilevato all'ecografia intracoronarica riveste un valore prognostico negativo di per sé, anche in presenza di una coronarografia normale: nei pazienti con angiografia normale e spessore intimale > 0.3 mm la mortalità a 3 anni è circa del 20%, rispetto a quelli con spessore intimale < 0.3 mm nei quali è circa del 5%⁷⁹. A seguito di queste osservazioni, l'angiografia coronarica, pur se ampiamente usata, non può essere considerata suffi-

cientemente sensibile nel monitoraggio accurato della malattia coronarica del cuore trapiantato (Fig. 6).

L'eziologia della malattia coronarica del cuore trapiantato riconosce l'intervento di fattori di rischio sia di tipo immunologico (infezioni, episodi di rigetto acuto e "mismatch" HLA) sia di tipo non immunologico (ipertensione, iperlipidemia e diabete)⁸⁰. È controverso il ruolo giocato da fattori di rischio legati al donatore. L'età, il sesso maschile e l'ipertensione arteriosa sono fattori di rischio legati alla presenza di coronaropatia nel donatore, la quale viene trasmessa al ricevente, determinando un aumento di incidenza di anomalie coronariche precoci riscontrate angiograficamente⁷⁴. D'altra parte, studi con ecografia intracoronarica che hanno confrontato la presenza di lesioni ad 1 mese dal trapianto (attribuibili al donatore) con quelle riscontrate dopo 1 anno, hanno dimostrato che la progressione della malattia coronarica del trapiantato è indipendente dalla presenza di lesioni "ereditate"^{81,82}.

Gli aspetti clinici della malattia coronarica nei pazienti con trapianto di cuore sono relativamente scarsi e aspecifici. L'assenza di innervazione del graft rende conto dell'assenza di angor, anche in presenza di documentazione angiografica di severa ateromasi coronarica. L'angina da sforzo a distanza dal trapianto è tuttavia riferita da pazienti con rigetto cronico e può essere spiegata da una parziale reinnervazione del graft⁸³. In presenza di malattia severa con disfunzione contrattile, il paziente può presentarsi con sintomi da scompenso cardiaco o da infarto miocardico, quadri clinici da porre in diagnosi differenziale con un eventuale rigetto acuto severo tardivo.

Allo stesso modo, l'infarto miocardico acuto del cardiopatico trapiantato è spesso asintomatico. Può

però manifestarsi con dolore di tipo pericarditico (il pericardio mantiene l'innervazione del ricevente) o con sintomi o segni clinici da ridotta performance sistolica o da complicanze meccaniche (ischemia o rottura di muscolo papillare e conseguente rigurgito valvolare mitralico, fissurazione del setto interventricolare o della parete libera del ventricolo sinistro), con aritmie ventricolari o morte improvvisa.

In aggiunta all'aspecificità del quadro clinico, anche i test non invasivi per la ricerca di ischemia miocardica danno risultati poco soddisfacenti perché dotati di scarsa sensibilità e specificità⁸⁴. L'ecocardiogramma e la scintigrafia miocardica durante stress possono avere un ruolo solo nell'identificare i pazienti con lesioni coronariche di tipo A, caratterizzate da riduzione segmentaria della riserva coronarica morfologicamente suscettibili di interventi di rivascolarizzazione⁸⁵. L'ecocardiogramma con stress alla dobutamina è in grado di discriminare i pazienti ad alto rischio di eventi legati alla coronaropatia, suggerendo un valore prognostico della metodica comparabile con quello degli esami invasivi⁸⁶.

Non esistono dati che dimostrino l'efficacia di alcuna terapia medica sulla prognosi dei pazienti affetti da vasculopatia per nessuno dei farmaci usualmente utilizzati nella cardiopatia ischemica classica, quali antiaggreganti piastrinici e betabloccanti. Tuttavia, è plausibile che i farmaci usati nella cardiopatia ischemica possano avere un effetto positivo anche in questa patologia, anche se anatomicamente e patogeneticamente diversa, ma con un substrato ed un effetto simili. Inoltre, è verosimile che la terapia con inibitori dell'HMG-CoA reductasi, efficaci nel migliorare la prognosi in prevenzione primaria⁸⁷, sia valida anche nei pazienti con vasculopatia accertata.

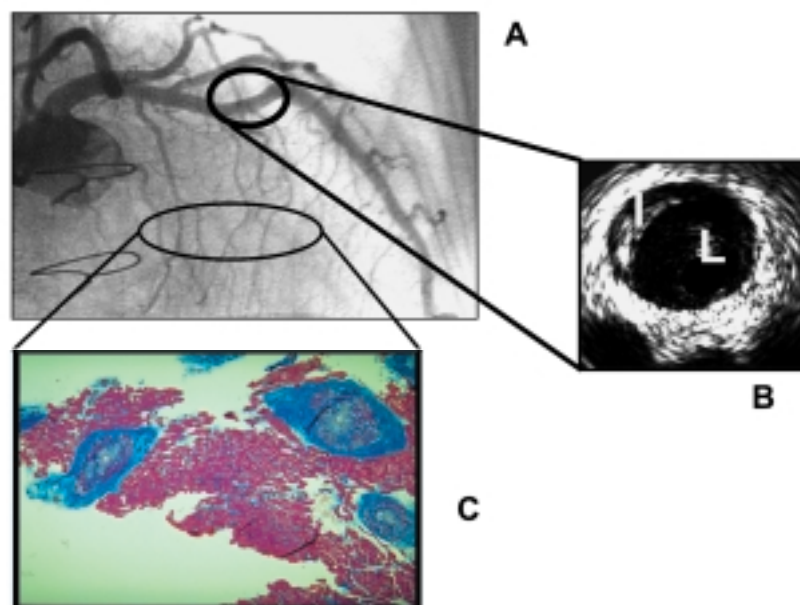


Figura 6. La coronaropatia del cuore trapiantato è spesso silente dal punto di vista angiografico (A). Tuttavia l'ecografia intravascolare (B) è in grado di identificare la presenza di iperplasia intimale significativa, che di per sé è un indice di prognosi negativa⁷⁹, e nella biopsia endomiocardica (C) può essere evidenziata la presenza (in blu) di fibrosi miointimale dei piccoli vasi⁷⁵. I = iperplasia fibrointimale; L = lume della coronaria.

L'impiego, nella terapia antirigetto, di ciclosporina, degli anticorpi monoclonali e dei sieri antilinfociti, non ha ridotto l'incidenza della malattia coronarica del cuore trapiantato. Poiché la coronaropatia del graft sembra mediata da un meccanismo anticorpale anziché da un meccanismo cellulo-mediato, la disponibilità di nuovi medicinali immunosoppressori quale il micofenolato mofetile³¹, che agisce più estensivamente sull'immunità di tipo umorale, potrebbe risultare efficace nella prevenzione della coronaropatia del graft.

Per le loro caratteristiche di diffusione ai rami periferici, le tecniche di rivascolarizzazione chirurgica e percutanea hanno dato, in generale, risultati molto deludenti, in termini di mortalità periprocedurale e di efficacia clinica⁸⁰. Il ruolo dell'angioplastica, tuttavia, potrebbe avere qualche rilevanza in sottogruppi di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o sintomatici, con lesioni coronariche prossimali⁸⁸ o come procedura palliativa in pazienti con lesioni severe del tronco comune⁸⁹. Ciononostante, non esistono dati controllati che mostrino un reale vantaggio sulla prognosi dei pazienti trapiantati sottoposti a rivascolarizzazione. I nuovi stent medicati con rapamicina (un antibiotico ad attività immunomodulante) potrebbero rappresentare una nuova arma efficace nel trattamento di queste lesioni.

L'unico procedimento terapeutico potenzialmente vantaggioso nei pazienti con malattia coronarica allo stadio terminale potrebbe essere il ri-trapianto di cuore. Tuttavia, la scarsità di organi disponibili e la durata significativamente minore del secondo trapianto rispetto al primo, rende questo tipo di intervento eticamente discutibile⁸⁰.

Diabete mellito. Lo sviluppo di diabete mellito dopo trapianto configura una complicanza particolarmente temibile, in quanto le alterazioni del metabolismo glucidico sono in grado di aggravare altri processi patologici tra cui le infezioni, le dislipidemie, l'insufficienza renale e soprattutto lo sviluppo della malattia coronarica del graft.

Sebbene la stima della prevalenza di diabete mellito dopo trapianto sia significativamente variabile a seconda dei criteri usati per la sua diagnosi, i dati più recenti indicano che in media il 12% dei trapiantati di cuore presentano nell'anamnesi una ridotta tolleranza glucidica⁹⁰. Ne consegue per tutti i trapiantati la precisa indicazione a un controllo periodico della glicemia. Circa il 20% dei pazienti dopo 1 anno dal trapianto, ed il 15% dopo 5 anni, presenta diabete mellito¹.

Tra le cause favorevoli l'insorgenza di alterazioni patologiche del metabolismo glucidico dopo trapianto, va innanzitutto considerata la terapia immunosoppressiva. Gli effetti sfavorevoli della terapia corticosteroidica sul metabolismo glucidico sono infatti ben noti ed è stato rilevato che il rischio di sviluppare diabete dopo trapianto sarebbe direttamente proporzionale alla dose ed alla durata del trattamento con steroidi⁹¹. Il principale

meccanismo attraverso cui la terapia corticosteroidica influenza il metabolismo glucidico è l'insulino-resistenza, anche se vi sono alcune evidenze che fanno supporre anche una ridotta secrezione di insulina^{91,92}.

Sebbene l'introduzione routinaria della ciclosporina nella terapia immunosoppressiva abbia portato ad una riduzione dei dosaggi inizialmente utilizzati di corticosteroidi, questi due agenti farmacologici hanno introdotto d'altra parte ulteriori effetti negativi sul metabolismo glucidico, per riduzione del numero dei recettori e della loro affinità per l'insulina. Inoltre, gli effetti negativi della ciclosporina e del tacrolimus sul metabolismo glucidico appaiono essere favoriti dal concomitante uso di steroidi⁹³.

Nonostante la migliore strategia per il trattamento del diabete mellito dopo trapianto di cuore rimanga ancora da determinare, l'identificazione del minimo dosaggio efficace sia di corticosteroidi sia di ciclosporina rappresenta un requisito fondamentale. Questa strategia deve essere comunque integrata con le opportune norme igieniche di vita (correzione del sovrappeso corporeo, norme dietetiche, esercizio fisico regolare), e con l'uso degli ipoglicemizzanti orali o della terapia insulinica⁹².

Oggi il diabete mellito non viene più considerato una controindicazione assoluta al trapianto cardiaco. I pazienti che prima del trapianto presentano un diabete mellito in buon compenso e senza complicanze microangiopatiche hanno la stessa prognosi a medio termine dei riceventi senza diabete⁹⁰.

Iperlipidemia. L'ipercolesterolemia è tra i fattori di rischio più importanti per lo sviluppo della vasculopatia del graft e la terapia con statine rappresenta l'unico presidio terapeutico di provata efficacia in grado di ridurre la progressione delle lesioni coronariche e di aumentare la sopravvivenza dopo il trapianto^{87,94}.

Nel 60-80% dei pazienti con trapianto cardiaco si rileva un'iperlipidemia⁹⁵ la cui patogenesi è verosimilmente multifattoriale e secondaria ad alterazioni del metabolismo lipidico preesistenti, ed alla terapia con ciclosporina e con corticosteroidi. In seguito alla riduzione e sospensione del trattamento corticosteroidico si osserva, di solito, una riduzione del livello della colesterolemia.

Dal punto di vista clinico, il trattamento farmacologico con statine è risultato efficace nel migliorare la sopravvivenza ad 1 anno dei pazienti con trapianto cardiaco. In due studi prospettici randomizzati il trattamento con pravastatina⁸⁷ e con simvastatina⁹⁴ iniziato precocemente dopo il trapianto ha comportato una minore incidenza non solo di coronaropatia, ma anche di episodi di rigetto acuto. In particolare, la pravastatina ha ridotto del 72% la mortalità ad 1 anno dal trapianto e del 55% a 5 anni⁸⁷. Studi *in vitro*, inoltre, hanno dimostrato che le statine inibiscono l'induzione del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II da parte dell'interferone- γ ⁹⁶, fornendo una parziale spiega-

zione all'inaspettata minore incidenza di rigetti acuti osservata nei pazienti trattati nel trial clinico^{5,87}. Ne deriva l'indicazione a trattare con statine tutti i pazienti con trapianto cardiaco, indipendentemente dal profilo lipidico sierico, in dose adeguata ad ottenere un livello di colesterolo LDL < 100 mg/dl, secondo le linee guida delle principali Società Scientifiche⁸⁷.

Nonostante non siano disponibili dati di efficacia sulla sopravvivenza, l'atorvastatina è risultata, in pazienti trapiantati, più potente della pravastatina nel ridurre la colesterolemia totale, il colesterolo LDL ed i trigliceridi, permettendo quindi l'impiego di dosi minori, con uguale livello di tollerabilità e sicurezza⁹⁷.

Nell'instaurare un trattamento con statine nel paziente trapiantato deve essere tenuto presente che l'associazione di statine al trattamento con ciclosporina aumenta il rischio di rabdomiolisi (al pari dell'associazione di statine con gemfibrozil), rispetto al semplice trattamento con statine. La rabdomiolisi si presenta con una generica debolezza muscolare e con facile affaticabilità. Tuttavia questa associazione è risultata a rischio assoluto basso nei pazienti con trapianto cardiaco⁹⁸, e i benefici provati del trattamento superano ampiamente i rischi presunti⁹⁹.

Un altro effetto indesiderato delle statine è rappresentato dall'attivazione degli enzimi epatici. Viene quindi raccomandato un controllo ogni 6 mesi delle transaminasi sieriche oltre che della creatinfosfochinasi.

Disfunzione renale. Un grave rischio nei pazienti trapiantati in trattamento cronico con ciclosporina o con tacrolimus deriva dall'effetto nefrotossico di questi farmaci. La nefrotossicità cronica da ciclosporina è caratterizzata da una riduzione del filtrato glomerulare, da arteriopatia delle arteriole glomerulari afferenti e da una diffusa fibrosi tubulointerstiziale^{100,101}. Queste lesioni sono simili a quelle che si possono riscontrare, indipendentemente dall'effetto nefrotossico della ciclosporina, nei pazienti con scompenso cardiaco cronico grave.

I meccanismi con i quali la ciclosporina e il tacrolimus danneggiano il rene¹⁰¹ sono, almeno in parte, gli stessi che stanno alla base dello sviluppo di ipertensione arteriosa post-trapianto. Fattori predisponenti alla disfunzione renale sono il grado di insufficienza renale pre-trapianto conseguita allo scompenso cardiaco cronico, un'eventuale necrosi tubulare acuta perioperatoria e la preesistenza o l'insorgenza di diabete mellito.

La massima riduzione del filtrato glomerulare si osserva nei primi 3-6 mesi dopo il trapianto e si riscontra in vario grado nel 15% dei pazienti a 1 anno e nel 18% dei pazienti a 5 anni, ma con un livello di creatininemia > 2.5 mg/dl solo nel 10% dei casi e con necessità di dialisi renale nell'1.2 e 2.5% dei casi a 1 e 5 anni rispettivamente¹.

Un attento monitoraggio della ciclosporinemia rappresenta il fattore critico per prevenire la disfunzione renale¹⁰². È fondamentale, nel trattamento di questi pa-

zienti, anche dopo la dimissione ospedaliera, la determinazione periodica della creatininemia e il rilievo di un'eventuale proteinuria (Tab. III).

Iperuricemia. L'artrite gottosa costituisce la complicanza reumatologica più frequente nei pazienti trapiantati. Manifestazioni gottose vengono denunciate prima di ricevere il trapianto in media dal 6% dei pazienti con grave insufficienza cardiaca, in rapporto soprattutto all'intensa terapia diuretica; dopo il trapianto, nel 70-80% dei casi dei pazienti in trattamento con ciclosporina si riscontra iperuricemia e manifestazioni di artrite gottosa si presentano nell'8-17% dei trapiantati¹⁰³.

La sintomatologia clinica è spesso poliarticolare, con sintomi e segni obiettivi che possono essere sfumati a causa dell'effetto della terapia immunosoppressiva, ma che possono talora presentarsi invece con un decorso accelerato. Vengono considerati fattori predisponenti per la comparsa di iperuricemia: elevati livelli di urati già prima del trapianto, la presenza di insufficienza renale, le terapie concomitanti necessarie (ciclosporina, diuretici) e l'ipertensione arteriosa (primaria o secondaria alla terapia con ciclosporina).

Il trattamento in questi pazienti degli episodi acuti di artrite uratica è complesso, perché i classici farmaci antinfiammatori non steroidei sono controindicati per la presenza di insufficienza renale correlata alla terapia cronica con ciclosporina.

L'allopurinolo, il farmaco più comunemente usato per la terapia dell'iperuricemia, può interagire con l'azatioprina, determinando una pancitopenia severa, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale^{27,104}. Pertanto, se i due farmaci vengono utilizzati contemporaneamente, soprattutto senza adeguati aggiustamenti della posologia dell'azatioprina e in presenza di insufficienza renale, la concentrazione del metabolita tossico aumenta, determinando una pancitopenia potenzialmente letale. È stato suggerito che in presenza di associazione dei due farmaci il dosaggio di azatioprina venga ridotto a un terzo, ma anche in questo caso si deve prevedere comunque un più frequente monitoraggio dell'esame emocromocitometrico.

L'iperuricemia comunemente presente nei trapiantati di cuore è causata da ridotta velocità di filtrazione

Tabella III. Analisi di laboratorio da controllare periodicamente ogni 6 mesi nel paziente con trapianto di cuore.

Ciclosporinemia
Esame emocromocitometrico e morfologico del sangue
Glicemia (+ emoglobina glicata e fruttosamina nei diabetici riconosciuti)
Assetto lipidico sierico
Uricemia
Creatininemia, azotemia
Transaminasi sieriche e creatinfosfochinasi (nei pazienti in trattamento con statine)
Determinazione della microproteinuria
Calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, calciuria e fosfaturia

glomerulare e non da aumentata produzione di acido urico; un aumento dell'eliminazione di acido urico mediante farmaci uricosurici (ad esempio sulfipirazone) può pertanto essere efficace. Il *sulfipirazone*, oggi di difficile reperimento in Italia, controlla in maniera efficace l'iperuricemia nei pazienti trapiantati e risulta ben tollerato. Deve però essere tenuto presente che interagisce con la ciclosporina, riducendone i livelli plasmatici. Tale riduzione dei livelli di ciclosporinemia può portare da un lato ad una riduzione dei valori di creatinemia, ma dall'altro alla comparsa inaspettata di un rigetto miocardico acuto tardivo. Altri farmaci uricosurici sono inefficaci in presenza di insufficienza renale.

La terapia con *colchicina* è efficace nell'artrite gotosa, e può prevenirne le recidive, ma il suo impiego è limitato dalla possibile intolleranza gastrointestinale; inoltre, in pazienti con insufficienza renale lieve la ciclosporina ne aumenta il rischio di tossicità midollare e può inoltre determinare un'elevata incidenza di neuropatia (16% dei casi trattati) anche se a basso dosaggio e dopo un breve ciclo di terapia¹⁰⁵.

Osteoporosi. Anche se l'uso della ciclosporina ha permesso di ridurre la dose dei corticosteroidi, in molti pazienti trapiantati questi determinano, a seguito del loro impiego spesso irrinunciabile, un'osteoporosi sintomatica con fratture patologiche che peggiorano la qualità di vita del trapiantato^{106,107}. I pazienti che hanno potuto trarre vantaggio da un trapianto di cuore possono perciò risultare invalidati a causa di un'altra patologia dolorosa, a sua volta invalidante.

Lo scompenso cardiaco cronico provoca una riduzione della densità ossea nel 50% dei casi, per la compromissione del metabolismo calcio-fosforo, determinata dalla dieta povera di calcio, dalla terapia con diuretici dell'ansa, da iperazotemia prerenale, dalla congestione epatica e da ipogonadismo (frequentemente associato a malattie croniche sia nell'uomo che nella donna). L'effetto di tali meccanismi sul riassorbimento osseo è, inoltre, potenziato dalla ridotta attività fisica e dall'ipotonìa muscolare che caratterizzano il quadro clinico dello scompenso cardiaco cronico¹⁰⁸.

Alcuni studi hanno documentato che i marker di riassorbimento osseo aumentano, almeno transitoriamente, già subito dopo il trapianto: entro i primi 2 mesi dopo trapianto cardiaco viene perso circa il 3% della densità ossea dell'intero organismo, prevalentemente per riduzione dell'osso trabecolare della colonna vertebrale e dell'anca¹⁰⁸.

Dopo il trapianto l'osteoporosi, definita in base a criteri densitometrici, e le conseguenti fratture sono comuni. La prevalenza di fratture vertebrali varia in questi pazienti dal 18 al 50% e in un recente studio longitudinale¹⁰⁹ è stato documentato che il 36% dei pazienti presentava una o più fratture durante il primo anno dopo il trapianto, nonostante un'adequata supplementazione di calcio (1000 mg/die) e di vitamina D (400 UI/die). La maggioranza delle fratture coinvolgeva le

vertebre, e l'85% avveniva nei primi 6 mesi dopo il trapianto. Anche se la densitometria ossea o i parametri biochimici non sono in grado di predire il rischio di fratture nel singolo paziente, i trapiantati che presentavano minore densità ossea prima dell'intervento avevano maggiore probabilità di fratture dopo il trapianto¹¹⁰. Ne consegue l'opportunità di controllare la densitometria ossea prima del trapianto e poi nuovamente entro i primi 6-12 mesi.

Una maggiore incidenza di perdita ossea si associa ad una più alta esposizione al prednisone, a minori concentrazioni dei metaboliti della vitamina D, ad elevati livelli dei marker di riassorbimento osseo e, nel maschio, a minori concentrazioni di testosterone.

Il trattamento dell'osteoporosi nei pazienti trapiantati deve essere diretto a prevenire la perdita ossea e, in considerazione del grave rischio in questi pazienti conseguente all'osteoporosi, il trattamento dovrebbe essere iniziato già prima del trapianto¹⁰⁷.

In un recente studio prospettico randomizzato su un gruppo di trapiantati, un programma di riabilitazione motoria iniziata precocemente dopo il trapianto ha permesso di ricostituire una densità ossea simile a quella pre-trapianto¹⁰⁸.

Diverse categorie di farmaci sono disponibili per la terapia dell'osteoporosi nel trapiantato. Esse includono farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo come i bifosfonati, la calcitonina e gli estrogeni, nonché quelli che stimolano la sintesi ossea, come il fluoruro di sodio e altri il cui meccanismo d'azione non è noto, come il testosterone e gli analoghi della vitamina D^{107,111}.

I *bifosfonati* inibiscono il riassorbimento osseo. In almeno due studi randomizzati è stato documentato che la terapia ciclica con pamidronato previene l'osteopenia indotta da glucocorticoidi^{109,111}. L'alendronato è risultato efficace nella prevenzione dell'osteoporosi in pazienti in terapia cronica con glucocorticoidi e nell'esperienza clinica risulta efficace anche nei pazienti trapiantati. L'uso estensivo dei bifosfonati è limitato dall'insufficienza renale di grado moderato-severo che è presente nel 10-15% dei pazienti.

In genere vengono raccomandate nei trapiantati dosi farmacologiche di *vitamina D*, in modo da prevenire l'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi, anche se il meccanismo esatto con il quale gli analoghi della vitamina D prevengono la perdita ossea non è noto.

Neoplasie maligne. Le neoplasie costituiscono un'importante causa di morte a lungo termine, valutata a 1-2% all'anno per i pazienti con trapianto di cuore. Nella casistica internazionale¹ i tumori maligni costituiscono in questi pazienti, dopo la malattia coronarica post-trapianto, la seconda causa di mortalità tardiva per una percentuale del 10-23% di tutte le cause di morte, fra il terzo e il settimo anno¹¹², mentre nella casistica del nostro Centro rappresentano la prima causa di morte (18-47% - su 38 decessi avvenuti ad oltre 12 mesi dal trapianto). Se il paziente ha presentato un tumore maligno

curato prima del trapianto, il rischio di mortalità per tumore è del 12% a 3 anni dopo il trapianto, rispetto al rischio del 2% nei trapiantati senza storia neoplastica¹¹³. Ne consegue la precisa indicazione ad eseguire in tutti i pazienti un completo screening per eventuali neoplasie sia prima sia, periodicamente, dopo il trapianto. Il cardiologo di riferimento e il medico di famiglia svolgono al riguardo un ruolo fondamentale, potendo rilevare accuratamente, in occasione di ciascuna visita, ogni sintomo sospetto e procedendo periodicamente alle indagini di screening, in particolare al controllo della citologia cervico-vaginale nella donna.

I tumori cutanei rappresentano i tipi di neoplasia più frequenti, con un'incidenza che è calcolata da 4 a 20 volte superiore a quella della popolazione di pari età, secondo l'entità dell'esposizione solare e del fenotipo (sono più frequenti nei soggetti di pelle chiara, occhi azzurri e capelli rossi)¹¹⁴. Nei soggetti trapiantati, inversamente a quanto si osserva nella popolazione in generale, il carcinoma cutaneo spinocellulare è più frequente di quello basocellulare. Inoltre, il carcinoma spinocellulare sembra essere nei pazienti trapiantati più aggressivo, con un'elevata incidenza di metastasi¹¹⁴. In uno studio recente effettuato su 252 trapiantati di cuore confrontati con 228 trapiantati di rene, si è confermata una maggiore incidenza di tumori cutanei sia rispetto alla popolazione generale sia rispetto ai trapiantati di rene. La quasi totalità delle localizzazioni riguarda zone cutanee esposte al sole: viso, dorso delle mani, avambraccio, dorso del collo¹¹⁵.

Al secondo posto come incidenza di manifestazioni tumorali nei pazienti trapiantati di cuore risultano le forme linfoproliferative, con un'incidenza del 2.2% nei pazienti in trattamento con ciclosporina¹¹⁶. La massima frequenza di malattie linfoproliferative si manifesta nel primo anno dopo il trapianto, al contrario delle altre neoplasie maligne, compreso il carcinoma della cute, per le quali l'incidenza invece aumenta progressivamente con il passare degli anni. Più del 90% dei tumori linfoidi è costituito nei trapiantati da linfomi non Hodgkin (rispetto a una percentuale del 67% osservata nei pazienti non sottoposti a trapianto d'organo). La frequenza di linfomi sembra aumentata nei pazienti trattati con anticorpi anti-timociti¹¹⁷.

L'incidenza di carcinoma *in situ* del collo uterino risulta nelle donne trapiantate aumentata di 14 volte e quella di carcinoma della vulva di 100 volte rispetto alla popolazione femminile in generale. Il carcinoma invasivo del collo dell'utero, così come altri tumori maligni frequenti nella popolazione generale (polmone, mammella, colon), non si presentano invece con una maggiore incidenza nei pazienti trapiantati.

L'influenza più significativa sulla carcinogenesi in questi pazienti sembra da riferire alle infezioni virali¹¹⁸, alle quali sono particolarmente predisposti i pazienti sottoposti a immunosoppressione. In particolare: infezione da virus di Epstein-Barr per il linfoma non Hodgkin, il papillomavirus umano per il carcino-

ma cervicale uterino, i virus dell'epatite B e dell'epatite C per il carcinoma epatocellulare, l'herpes virus per il sarcoma di Kaposi. Quanto ai tumori cutanei post-trapianto, in alcuni casi sono stati attribuiti a sottotipi virali che non vengono solitamente considerati oncogeni.

Problemi di ordine psicologico. L'insieme di eventi associati al trapianto di cuore impegnano profondamente il paziente sul piano psicologico, tanto da contribuire a sviluppare sindromi di tipo ansioso depressivo, legate al tempo di attesa di un possibile donatore, alle aspettative di miglioramento "miracoloso" talora disattese. Prima di prendere in considerazione l'eventualità di un trapianto è quindi essenziale che alla precisa valutazione dell'indicazione e delle condizioni permettenti venga associato un attento esame psicosociale del candidato, per accertarne la capacità di far fronte, dopo il trapianto, alle pesanti condizioni di stress che dovrà affrontare.

Queste condizioni comprendono, oltre alla tensione psicologica per l'attesa del cuore da trapiantare, lo stress legato all'intervento chirurgico stesso e ai periodici controlli clinici, alle necessarie biopsie endomiocardiche, e comportano una particolare attenzione all'impegnativo schema di terapia medicamentosa e l'accettazione di condurre la vita grazie ad un nuovo organo. Malgrado l'attento screening psicologico, in alcuni pazienti vi possono essere condizioni psicopatologiche di base che non vengono riconosciute dai medici del Centro Trapianti. In questi pazienti, le manifestazioni postoperatorie di ordine psichiatrico possono andare da sindromi mentali organiche alla depressione¹¹⁹. Perciò i pazienti ed i loro familiari necessitano, già prima della decisione di un trapianto di cuore, di un sistematico supporto psicologico che può essere fornito dal cardiologo personale e dalla struttura ospedaliera di riferimento, in sintonia con il Centro Trapiantologico.

Qualità della vita e trapianto cardiaco. Nonostante in passato l'efficacia delle varie strategie terapeutiche in patologia cardiovascolare sia stata valutata in base alla capacità di prevenire eventi avversi che fossero clinicamente rilevanti agli occhi dei medici (come la morte o la necessità di ospedalizzazione), studi recenti mettono in evidenza come tali eventi "clinici", alla fine, possano riscuotere un interesse maggiore da parte del medico piuttosto che del paziente¹²⁰. Questo avviene perché il grado di influenza negativa di un processo patologico sulla vita intesa nella propria globalità è fortemente condizionato dalla percezione che il paziente stesso ha della propria malattia. Cosicché, due individui con processo patologico di simile gravità agli occhi del medico, possono in realtà presentare un benessere globale (soggettivamente inteso) completamente diverso¹²⁰. Per questa ragione, la misura della qualità della vita, interpretabile come benessere complessivo (fisico, sociale, economico e mentale), sta diventando con il

tempo sempre più rilevante per la pratica clinica e la ricerca.

Tali considerazioni sono di particolare importanza soprattutto nell'ambito dello scompenso cardiaco, poiché questa condizione patologica risulta gravata da una mortalità ancora significativamente elevata, che ha risentito nella popolazione generale in misura limitata degli effetti benefici delle nuove strategie terapeutiche, evidenziata nel corso degli studi clinici^{44,121}. Lo scompenso cardiaco, inoltre, rappresenta la condizione patologica a carattere cronico che più è capace di influenzare negativamente la qualità della vita dei pazienti. È dunque di fondamentale interesse verificare gli effetti del trapianto cardiaco nel paziente affetto da scompenso, non solo in termini di sopravvivenza, ma anche di influenza sulla qualità della vita. Tale esigenza è generata anche dal fatto che qualità della vita e prognosi sono tra loro legate in maniera indissolubile, dato che il benessere globale di un paziente, quando presente, è capace di influenzare positivamente la compliance terapeutica e quindi la prognosi dopo trapianto di cuore¹²². Inoltre, la determinazione della qualità della vita dopo trapianto di cuore è fondamentale anche per una corretta analisi del rapporto costo-beneficio di questa strategia terapeutica. In particolare, la dimostrazione di un effetto positivo sul benessere globale del paziente, rende ancora più attraente una strategia terapeutica efficace dal punto di vista della prognosi ma costosa.

Numerosi studi documentano che la qualità della vita migliora con il trapianto di cuore. Il trapianto cardiaco infatti, migliora la tolleranza all'esercizio fisico, la capacità di intrattenere relazioni sociali, e il grado di benessere emotivo e mentale^{123,124}. Tale miglioramento, tuttavia, si verifica al netto dell'insorgenza di una moltitudine di complicanze cliniche che insorgono dopo trapianto di cui, sia il medico che il paziente, devono avere piena coscienza. Una piena consapevolezza infatti delle problematiche più comuni legate alla fase acuta e cronica post-trapianto, rappresenta un requisito fondamentale a che esse siano accettate e interpretate in maniera corretta. Tra queste vanno ricordate l'osteoporosi, l'ipertensione, l'aumento ponderale, e gli episodi di rigetto¹²⁴. Tra le difficoltà di ordine psicologico vanno invece annoverate l'ansia (legata prima alla lista di attesa e poi al timore di eventi avversi dopo l'intervento), il cambiamento somatico secondario alla terapia corticosteroidica e le difficoltà, purtroppo comuni, nel trovare una collocazione professionale dopo trapianto. È dunque fondamentale che al trapianto non vengano associate da parte dei pazienti aspettative che non possano essere poi soddisfatte nella realtà dei fatti¹²⁵. Date queste premesse, sarebbe intuitivo aspettarsi che strategie mirate, eventualmente di tipo psicologico, educativo, o comportamentale, qualora opportunamente condotte, possano con ogni probabilità generare un miglioramento della qualità della vita e quindi della prognosi

dopo trapianto cardiaco^{122,125}. Sebbene i dati preliminari in tale senso siano incoraggianti, queste ipotesi dovranno essere verificate nell'ambito di studi prospettici controllati, che ne valutino non soltanto l'efficacia assoluta, ma anche il rapporto tra costo e beneficio¹²⁶.

Conclusioni

Il trapianto di cuore rappresenta sempre più, oggi, anche in Italia, una valida opzione terapeutica per la cura dello scompenso cardiaco terminale nei pazienti con meno di 65 anni di età. Tuttavia, la buona riuscita del trapianto non è legata solo al momento chirurgico, ma ad una corretta e tempestiva gestione delle complicanze di ordine medico, immunologico e psicologico che intercorrono nel corso del sempre più lungo periodo successivo all'intervento. Una gestione integrata di queste complicanze che coinvolga sia il Centro Trapiantologico di riferimento che le strutture cardiologiche territoriali è ineludibile per assicurare una qualità e durata della vita ottimale ai pazienti che hanno ricevuto un trapianto di cuore.

Riassunto

Sempre più pazienti affetti da scompenso cardiaco severo hanno potuto beneficiare, anche in Italia, di un aumento significativo della durata e della qualità di vita grazie ad un trapianto di cuore. La riuscita di tale programma terapeutico, tuttavia, deve tenere in considerazione la gestione tempestiva delle numerose complicanze di ordine medico, immunologico e psicologico che possono presentarsi nei mesi e negli anni successivi all'intervento. Infatti, con il trapianto di cuore, il paziente da un lato "guarisce" da una patologia cardiovascolare ad elevata letalità, dall'altro acquisisce una condizione ad elevata morbilità, la cui gestione ottimizzata non può non coinvolgere il medico generico e lo specialista che operano sul territorio. A tal fine, in questa rassegna, sono presentati in modo divulgativo i problemi clinici che più frequentemente possono presentarsi nel corso del follow-up dei pazienti con trapianto di cuore, alla luce dell'esperienza del Centro Trapianti di Cuore di Bologna e dei dati della letteratura internazionale.

Parole chiave: Decorso clinico; Trapianto cardiaco.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato reso possibile grazie alla preziosa collaborazione del personale infermieristico del Day-Hospital Trapianti dell'Istituto di Cardiologia dell'Università degli Studi di Bologna.

Bibliografia

- Hertz M, Taylor D, Trulock E, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report - 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 950-70.
- Bolling SF, Smolens IA, Pagani FD. Surgical alternatives for heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 729-33.
- Piccione W Jr. Left ventricular assist device implantation: short and long-term surgical complications. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19 (Suppl): S89-S94.
- Deng MC, Weyand M, Hammel D, et al. Selection and management of ventricular assist device patients: the Muenster experience. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19 (Suppl): S77-S82.
- Yamani MH, Starling RC. Long-term medical complications of heart transplantation: information for the primary care physician. *Cleve Clin J Med* 2000; 67: 673-80.
- Magnani G, Magelli C. Il trapianto cardiaco. *La Cardiologia nella Pratica Clinica* 1998; 4: 254-74.
- Woodley SL, Renlund DG, O'Connell JB, Bristow MR. Immunosuppression following cardiac transplantation. *Cardiol Clin* 1990; 8: 83-96.
- Olson LJ, Rodeheffer RJ. Management of patients after cardiac transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 775-84.
- Michel MC, Brodde OE. Lymphocyte adenylate cyclase activity in immunosuppressed patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 41-3.
- Ahsan N, Hricik D, Matas A, et al. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil - a prospective randomized study. *Steroid Withdrawal Study Group. Transplantation* 1999; 68: 1865-74.
- Hricik DE, Schulak JA. Steroid withdrawal from cyclosporine-based regimens: con - a flawed strategy. *Transplant Proc* 1998; 30: 1785-7.
- Ponticelli C. Withdrawal of steroids from a cyclosporine-based regimen - pro. *Transplant Proc* 1998; 30: 1782-4.
- Kahan BD. Immunosuppressive therapy with cyclosporine for cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 75: 40-56.
- Baumgartner WA, Reitz BA, Kasper EK, et al. Heart and lung transplantation. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2002.
- Hakim M, Spiegelhalter D, English TA, Caine N, Wallwork J. Cardiac transplantation with cyclosporine and steroids: medium and long-term results. *Transplant Proc* 1988; 20: 327-32.
- Cavero PG, Sudhir K, Galli F, DeMarco T, Keith F, Chatterjee K. Effect of orthotopic cardiac transplantation on peripheral vascular function in congestive heart failure: influence of cyclosporine therapy. *Am Heart J* 1994; 127: 1581-7.
- Hughes RL. Cyclosporine-related central nervous system toxicity in cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 420-1.
- Sehgal V, Radhakrishnan J, Appel GB, Valeri A, Cohen DJ. Progressive renal insufficiency following cardiac transplantation: cyclosporine, lipids, and hypertension. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 193-201.
- Kaye D, Thompson J, Jennings G, Esler M. Cyclosporine therapy after cardiac transplantation causes hypertension and renal vasoconstriction without sympathetic activation. *Circulation* 1993; 88: 1101-9.
- Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D. Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: incidence and progression. *Transplantation* 1997; 63: 664-8.
- Kobashigawa JA. Controversies in heart and lung transplantation immunosuppression: tacrolimus versus cyclosporine. *Transplant Proc* 1998; 30: 1095-7.
- Tsamandas AC, Pham SM, Seaberg EC, et al. Adult heart transplantation under tacrolimus (FK506) immunosuppression: histopathologic observations and comparison to a cyclosporine-based regimen with lympholytic (ATG) induction. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 723-34.
- von Steinbuechel N, Limm H, Leopold C, Carr D. Assessment of health-related quality-of-life in patients after heart transplantation under therapy with tacrolimus or cyclosporine. *Transpl Int* 2000; 13 (Suppl 1): S609-S614.
- Mathieu P, Carrier M, White M, et al. Conversion of cyclosporine A to tacrolimus following heart transplantation. *Can J Cardiol* 1999; 15: 1229-32.
- Casale AS, Reitz BA, Greene PS, Augustine S, Baumgartner WA. Immunosuppression after heart transplantation: prednisone and cyclosporine with and without azathioprine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 951-5.
- Schutz E, Gummert J, Mohr FW, Armstrong VW, Oellerich M. Azathioprine myelotoxicity related to elevated 6-thioguanine nucleotides in heart transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 1298-300.
- el-Gamel A, Evans C, Keevil B, et al. Effect of allopurinol on the metabolism of azathioprine in heart transplant patients. *Transplant Proc* 1998; 30: 1127-9.
- Franklin TJ, Cook JM. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J* 1969; 113: 515-24.
- Allison AC, Eugui EM. Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolic acid and predicted long-term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 3205-10.
- Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Mycophenolate Mofetil Investigators. Transplantation* 1998; 66: 507-15.
- 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.
- Zuckermann AO, Grimm M, Czerny M, et al. Improved long-term results with thymoglobuline induction therapy after cardiac transplantation: a comparison of two different rabbit-antithymocyte globulines. *Transplantation* 2000; 69: 1890-8.
- Ciesielski CJ, Mei J, Piccinini LA. Effects of cyclosporine A and methotrexate on CD18 expression in recipients of rat cardiac allografts. *Transpl Immunol* 1998; 6: 122-33.
- Ross HJ, Gullestad L, Pak J, Slauson S, Valantine HA, Hunt SA. Methotrexate or total lymphoid radiation for treatment of persistent or recurrent allograft cellular rejection: a comparative study. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 179-89.
- Chan GL, Weinstein SS, Vijayanagar RR. Treatment of recalcitrant cardiac allograft rejection with methotrexate. *Cardiac Transplant Team. Clin Transplant* 1995; 9: 106-14.
- Costanzo MR, Koch DM, Fisher SG, Heroux AL, Kao WG, Johnson MR. Effects of methotrexate on acute rejection and cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 169-78.
- Hosenpud JD, Hershberger RE, Pantely GA, et al. Late infection in cardiac allograft recipients: profiles, incidence, and outcome. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 380-6.
- Grossi P, De Maria R, Caroli A, Zaina MS, Minoli L. Infections in heart transplant recipients: the experience of the Italian heart transplantation program. *Italian Study Group on Infections in Heart Transplantation. J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 847-66.
- Fishman J, Rubin H. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-51.
- Rubin H. Prevention and treatment of cytomegalovirus disease in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 731-5.
- Gerna G, Percivalle E, Baldanti F, et al. Diagnostic signifi-

- cance and clinical impact of quantitative assays for diagnosis of human cytomegalovirus infection/disease in immunocompromised patients. *New Microbiol* 1998; 21: 293-308.
42. St George K, Rinaldo CJ. Comparison of cytomegalovirus antigenemia and culture assay in patients on and off antiviral therapy. *J Med Virol* 1999; 59: 91-7.
43. van der Bijl W, Torensma R, Son W, Shirm J, Tegzess A. Rapid immunodiagnosis of active cytomegalovirus infection by monoclonal antibody staining of blood leukocytes. *J Med Virol* 1988; 25: 179-88.
44. Grigioni F, Carigi S, Grandi S, et al. Distance between patient's subjective perceptions and objectively evaluated disease severity in chronic heart failure. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 166-70.
45. Merigan T, Renlund D, Keay S, et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 1182-6.
46. Cheng TO. Prevention of bacterial endocarditis: American Heart Association recommendations. (letter) *JAMA* 1997; 278: 1233.
47. Sharples LD, Caine N, Mullins P, Schofield PM, Large SR, Wallwork J. Analysis of survival data after transplantation and its risk factors for graft loss. *Transplant Proc* 1991; 23: 1167-9.
48. Billingham M, Cary N, Hammond E. A working formulation for the standardisation of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Lung Transplant* 1990; 8: 587-93.
49. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. La biopsia endomiocardica nel paziente con trapianto di cuore: stato dell'arte. *G Ital Cardiol* 1991; 21: 1107-23.
50. Williams MJ, Lee MY, DiSalvo TG, et al. Biopsy-induced flail tricuspid leaflet and tricuspid regurgitation following orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1339-44.
51. Haberl R, Weber M, Reichenspurner H, et al. Frequency analysis of the surface electrocardiogram for recognition of acute rejection after orthotopic cardiac transplantation in man. *Circulation* 1987; 76: 101-8.
52. Potena L, Lombardi A, Corazza I, et al. Surface ECG Fourier analysis as a non invasive tool in monitoring myocardial rejection. (abstr) *Int J Artif Organs* 1998; 21: 605.
53. Grasser B, Iberer F, Schreier G, et al. Non-invasive cardiac allograft monitoring: the Graz experience. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 653-9.
54. Dandel M, Hummel M, Mueller J, Meyer R, Ewert R. Clinical value of non-invasive cardiac rejection monitoring and telemetric intramyocardial electrocardiogram recordings during the first post-transplant year. (abstr) *Circulation* 2001; 104: II-364.
55. Dandel M, Hummel M, Muller J, et al. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation* 2001; 104: 184-91.
56. Golshayan D, Seydoux C, Berguer D, et al. Incidence and prognostic value of electrocardiographic abnormalities after heart transplantation. *Clin Cardiol* 1998; 21: 680-4.
57. Grant S, Khan M, Faragher E, Yonan N, Brooks N. Atrial arrhythmias and pacing after orthotopic heart transplantation: bicaval versus standard atrial anastomosis. *Br Heart J* 1995; 74: 149-53.
58. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1061-3.
59. Calzolari V, Angelini A, Basso C, Livi U, Rossi L, Thiene G. Histologic findings in the conduction system after cardiac transplantation and correlation with electrocardiographic findings. *Am J Cardiol* 1999; 84: 756-9.
60. Leonelli F, Kay Dunn J, Young J, Pacifico A. Natural history, determinants, and clinical relevance of conduction abnormalities following orthotopic heart transplantation. *Am J Cardiol* 1996; 77: 47-51.
61. Osa A, Almenar L, Arnau M, et al. Is the prognosis poorer in heart transplanted patients who develop a right bundle branch block? *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 207-14.
62. Butman S, Phibbs B, Wild J, Copeland JG. One heart two bodies: insight from the transplanted heart and its new electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1990; 66: 632-5.
63. Cui G, Tung T, Kobashigawa J, Laks H, Sen L. Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 280-4.
64. Pavri B, O'Nunain S, Newell J, Ruskin J, Dec W. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1673-80.
65. Cui G, Kobashigawa J, Chung T, Sen L. Atrial conduction disturbances as an indicator of rejection after cardiac transplantation. *Transplantation* 2000; 70: 223-7.
66. Pham SM, Kormos RL, Hattler BG, et al. A prospective trial of tacrolimus (FK 506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 764-72.
67. Starling RC, Cody RJ. Cardiac transplant hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 106-11.
68. Braith RW, Mills RM Jr, Wilcox CS, Davis GL, Wood CE. Breakdown of blood pressure and body fluid homeostasis in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 375-83.
69. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
70. Brozena SC, Johnson MR, Ventura H, et al. Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation. Results of a prospective, randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1707-12.
71. Libersan D, Marchand R, Montplaisir S, Chartrand C, Dumont L. Cardioprotective effects of diltiazem during acute rejection on heterotopic heart transplants. *Eur Surg Res* 1997; 29: 229-36.
72. Mies S, Massarollo PC, Figueira ER, Leitao RM, Raia S. Lower incidence of liver graft rejection in patients on diltiazem plus cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1998; 30: 1437-8.
73. Verani MS, Nishimura S, Mahmarian JJ, Hays JT, Young JB. Cardiac function after orthotopic heart transplantation: response to postural changes, exercise, and beta-adrenergic blockade. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 181-93.
74. Costanzo M, Naftel D, Pritzker M, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factor. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 744-53.
75. Billingham M. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (Part 2): S38-S44.
76. Gao S, Alderman L, Schroeder J, Silverman J, Hunt S. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-40.
77. Johnson D, Alderman E, Schroeder J, et al. Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 449-57.
78. St Goar F, Pinto F, Alderman E, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. *Circulation* 1992; 85: 979-87.
79. Rickenbacher P, Pinto F, Lewis N, et al. Prognostic impor-

- tance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3445-52.
80. Weis M, Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Circulation* 1997; 96: 2069-77.
81. Kapadia S, Nissen S, Ziada K, et al. Development of transplantation vasculopathy and progression of donor transmitted atherosclerosis: comparison by serial intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1998; 98: 2672-8.
82. Potena L, Grigioni F, Ortolani P, et al. Donor and de novo plaque burden do not influence coronary artery remodeling. (abstr) *Circulation* 2001; 104: 236.
83. Stark R, McGinn A, Wilson A. Chest pain in cardiac transplant recipients: evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1174-91.
84. Fang J, Rocco T, Jarcho J, Ganz P, Mudge G. Noninvasive assessment of transplant-associated arteriosclerosis. *Am Heart J* 1998; 135: 980-7.
85. Carlsen J, Toft J, Mortensen S, Arendrup H, Aldershvile J, Hesse B. Myocardial perfusion scintigraphy as a screening method for significant coronary artery stenosis in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 873-8.
86. Spes C, Klauss V, Mudra H, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy. *Circulation* 1999; 100: 509-15.
87. Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621-7.
88. Schnetzler B, Drobinski G, Dorent R, et al. The role of percutaneous transluminal coronary angioplasty in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 557-65.
89. Chan A, Carere R, Khatri S, Della Siega A, Ignaszewski A, Webb J. Unprotected left main coronary artery stenting for cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 776-80.
90. Munoz E, Lonquist JL, Radovancevic B, et al. Long-term results in diabetic patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 943-9.
91. Hoang K, Chen YD, Reaven G, et al. Diabetes and dyslipidemia. A new model for transplant coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 2160-8.
92. Weir M. Impact of immunosuppressive regimens on post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001; 33 (Suppl): 23S-26S.
93. Robertson RP, Franklin G, Nelson L. Glucose homeostasis and insulin secretion during chronic treatment with cyclosporin in nondiabetic humans. *Diabetes* 1989; 38 (Suppl 1): 99-100.
94. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. *Circulation* 1997; 96: 1398-402.
95. Stampler JS, Vaughan DE, Loscalzo J. Immunosuppressive therapy and lipoprotein abnormalities after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1991; 68: 389-91.
96. Sadeghi MM, Tiglio A, Sadigh K, et al. Inhibition of interferon-gamma-mediated microvascular endothelial cell major histocompatibility complex class II gene activation by HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 2001; 71: 1262-8.
97. Magnani G, Carinci V, Magelli C, Potena L, Reggiani LB, Branzi A. Role of statins in the management of dyslipidemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 710-5.
98. Ballantyne CM, Bourge RC, Domalik LJ, et al. Treatment of hyperlipidemia after heart transplantation and rationale for the Heart Transplant Lipid Registry. *Am J Cardiol* 1996; 78: 532-5.
99. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JJ, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002; 106: 1024-8.
100. McKenzie N, Keown P, Stiller C, Kostuk W, Campbell C, Keith F. Effects of cyclosporine on renal function following orthotopic heart transplantation. *J Heart Transplant* 1985; 4: 400-3.
101. Andoh TF, Bennett WM. Chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 265-70.
102. Moyer TP, Post GR, Sterioff S, Anderson CF. Cyclosporine nephrotoxicity is minimized by adjusting dosage on the basis of drug concentration in blood. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 241-7.
103. Burack DA, Griffith BP, Thompson ME, Kahl LE. Hyperuricemia and gout among heart transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med* 1992; 92: 141-6.
104. Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 951-4.
105. Rana SS, Giuliani MJ, Oddis CV, Lacomis D. Acute onset of colchicine myoneuropathy in cardiac transplant recipients: case studies of three patients. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99: 266-70.
106. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, et al. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int* 2001; 14: 16-23.
107. Pisani B, Mullen GM. Prevention of osteoporosis in cardiac transplant recipients. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 160-4.
108. Braith RW, Mills RM, Welsh MA, Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1471-7.
109. Krieg MA, Seydoux C, Sandini L, et al. Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: a prospective study. *Osteoporos Int* 2001; 12: 112-6.
110. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 342-7.
111. Shane E, Rodino MA, McMahon DJ, et al. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1089-96.
112. Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP, Fricker FJ, Hardesty RL. Heart transplantation in patients with malignant disease. *J Heart Transplant* 1990; 9: 627-30.
113. Di Salvo T, Naftel D, Kasper E, et al. The different hazard of lymphoma vs other malignancies in the current era. (abstr) *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 70.
114. Caforio A, Belloni Fortina A, Piaserico S, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation* 2000; 102 (Suppl 3): III222-III227.
115. Fortina AB, Caforio AL, Piaserico S, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 249-55.
116. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988; 133: 173-92.
117. Rinaldi M, Pellegrini C, D'Armini AM, et al. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 696-701.

118. Penn I. Why do immunosuppressed patients develop cancer? *Crit Rev Oncog* 1989; 1: 27-52.
119. Phipps L. Psychiatric evaluation and outcomes in candidates for heart transplantation. *Clin Invest Med* 1997; 20: 388-95.
120. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118: 622-9.
121. Grigioni F, Carinci V, Favero L, et al. Hospitalization for congestive heart failure: is it still a cardiology business? *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 99-104.
122. Dew MA, Kormos RL, Roth LH, Murali S, DiMartini A, Griffith BP. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 549-62.
123. Grady KL, Jalowiec A, White-Williams C. Predictors of quality of life in patients at one year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 202-10.
124. Schulman LL. Quality of life issues in transplantation: thoracic organ transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1878-9.
125. Walden JA, Stevenson LW, Dracup K, et al. Extended comparison of quality of life between stable heart failure patients and heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1109-18.
126. Cleland JG, Wang M. Depression and heart failure - not yet a target for therapy? *Eur Heart J* 1999; 20: 1529-31.