

TRAPIANTO DI CUORE: COSA È CAMBIATO DAI TEMPI DI BARNARD?

U. Livi

**Dipartimento Cardiotoracico
 SOC di Cardiocirurgia e Trapianto Cardiopolmonare
 Azienda Ospedaliero-Universitaria
 “S. Maria della Misericordia”, Udine.**

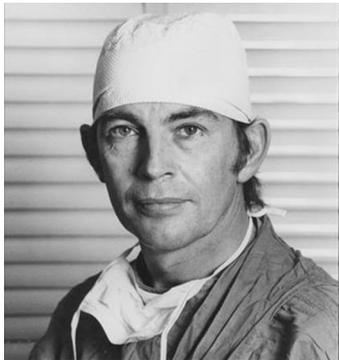


Fig. 1. C. Barnard

Sono passati oltre 40 anni dal 3 dicembre 1967, allorché presso il Groote Schuur Hospital di Città del Capo, in Sud Africa, un giovane e sconosciuto chirurgo, Christiaan Barnard (Fig. 1) eseguì con successo il primo trapianto di cuore al mondo. Louis Washkansky, un paziente di 53 anni sofferente di una miocardiopatia ischemica terminale, nonostante un brillante recupero post operatorio, morì 18 giorni dopo a causa di un'infezione polmonare da *Pseudomonas Aeruginosa*, causa di una fascite preesistente¹. Sempre Christiaan Barnard, poco tempo dopo, il 2 gennaio 1968, eseguì il suo secondo trapianto in un dentista di 58 anni,

Philip Blaiberg, che sopravvisse 19 mesi con una buona qualità di vita e morì per infarto dovuto ad una peculiare ed inattesa vasculopatia coronarica². Questa iniziale esperienza di Barnard che, è bene ricordare, fu successiva ad una serie pionieristica di esperimenti su animali ad opera di Alexis Carrel, Frank Mann, Norman Shumway e Richard Lower nei decenni precedenti, destò grande entusiasmo nella comunità scientifica internazionale, tant'è che molti chirurghi si cimentarono nel trapianto cardiaco, ritenendolo con eccessivo ottimismo, un'opzione terapeutica per molte cardiopatie terminali. Purtroppo, i risultati si rivelarono da subito in tutta la loro tragicità: la sopravvivenza dei pazienti trapiantati si misurava in giorni o settimane, la sopravvivenza media dei primi 100 trapianti effettuati nel mondo a fine 1968 era di appena 29 giorni³, cosicché molti desistettero e solo pochi Centri perseguirono l'attività clinica e di ricerca [Università di Stanford (USA), l'Ospedale “La Pitié” di Parigi

(Francia) e il Grootte Schuur Hospital di Città del Capo (Sud Africa)]. Nell'arco di un decennio, si riuscì a perfezionare e a mettere a punto la gestione post-trapianto con il monitoraggio del rigetto acuto mediante la biopsia miocardica, la definizione istologica del rigetto nei suoi gradi di severità, la prevenzione del rigetto col ricorso a nuovi immunomodulatori⁴. Le nuove acquisizioni permisero un miglioramento sensibile della sopravvivenza ad un anno dal trapianto, che passò dal 22% del 1968 al 65% del 1978⁵, ma è indubbio che fu l'introduzione della ciclosporina agli inizi degli anni '80 a consentire l'inizio di una nuova era nella storia del trapianto cardiaco⁶: nell'arco di pochi anni si assistette ad una vera esplosione di attività, con risultati in continuo miglioramento per sopravvivenza e per qualità di vita⁷. Al giorno d'oggi, il trapianto cardiaco è considerato un trattamento efficace nel modificare la storia naturale di molte cardiopatie terminali, consolidato nelle sue potenzialità terapeutiche in situazioni diverse per patologia, età e sesso, ma condizionato nella sua realizzazione solo dalla limitata disponibilità di donatori. Negli ultimi anni la sopravvivenza ad 1 e 5 anni dei trapiantati cardiaci è stata generalmente del 90% e 75%, rispettivamente, con un dimezzamento al 50% della popolazione trapiantata dopo circa 11 anni⁷. La qualità di vita è notevolmente migliorata in tutte le classi di età, con ritorno ad una normalità lavorativa, scolastica, sociale e relazionale nella maggioranza dei casi. Questi risultati erano inimmaginabili ai tempi di Barnard: decenni di ricerche, sperimentazioni ed attività clinica hanno permesso di raggiungere obiettivi qualitativi che fanno del trapianto cardiaco uno dei trattamenti di maggior successo in campo medico dell'ultimo secolo. In questo articolo ripercorreremo gli aspetti attuali ed innovativi della selezione al trapianto dei candidati e dei donatori, le tecniche chirurgiche e le metodiche di protezione d'organo, le più recenti acquisizioni in termini di immunosoppressione, i risultati clinici raggiunti. L'enorme quantità di conoscenze acquisite ed in corso di continua acquisizione ha consentito risultati sorprendenti ed inaspettati, proiettando una luce diversa sull'opera di Barnard, che, seppure pionieristica ed un po' velleitaria per i tempi, ha lasciato un'impronta profonda ed indelebile nella storia della medicina, ed ha rappresentato uno dei passi più significativi nel progresso della scienza e dell'umanità.

Selezione dei candidati al trapianto cardiaco

L'età media dei pazienti adulti (>18 anni) sottoposti a trapianto cardiaco è andata progressivamente aumentando negli anni. Secondo il registro dell'“International Society for Heart and Lung Transplantation” (ISHLT), i pazienti con età > 60 anni rappresentano attualmente il 25% dell'intera popolazione trapiantata, e quelli > 65 anni almeno il 10%, a conferma che l'età avanzata non costituisce di per sé una controindicazione al trapianto, come viceversa si pensava negli anni '70⁷. Il cambiamento del dato anagrafico si riflette in un altrettanto significativo mutamento del rapporto tra i sessi maschile e femminile, ed in una maggior presenza di comorbidità quali diabete mellito, insufficienza renale, vasculopatia periferica, bronco pneumopatia, etc. Parimenti, una quota di giovani pazienti, dall'epoca neonatale all'adolescenza, per lo più portatori di cardiopatie congenite complesse e già sottoposti a chirurgia palliativa o correttiva, trova una soluzione terapeutica radicale nel trapianto cardiaco, es-

sendo venute meno le iniziali riserve sul regolare sviluppo dell'organo trapiantato e dell'intera massa corporea⁸. Alcune patologie, in passato considerate controindicazioni assolute al trapianto, quali l'obesità, un precedente neoplastico ravvicinato, il diabete insulino-dipendente con danno d'organo, l'insufficienza renale avanzata e la patologia vascolare periferica sintomatica, vengono attualmente valutate su base individuale e rivestono per lo più un ruolo di rischio aggiuntivo, ma tale da non precludere a priori la possibilità di un trapianto cardiaco⁹⁻¹⁰. Da sempre, la miocardiopatia primitiva secondaria rappresenta la patologia più frequente sottoposta a trapianto cardiaco; più dettagliatamente la forma post-ischemica, già trattata o meno chirurgicamente, sembra essere l'indicazione principale⁷. Il cambiamento più significativo verificatosi rispetto agli anni '70 è quello relativo al "timing" con cui si pone indicazione e conseguentemente allo "status" clinico col quale i pazienti arrivano al trapianto. Le nuove opzioni terapeutiche rese disponibili negli ultimi 2 decenni hanno permesso una migliore selezione dei candidati al trapianto, ritardando lo stesso in taluni casi ed evitandolo in altri, oppure hanno consentito una stabilizzazione clinica anche ricorrendo a dispositivi meccanici che la tecnologia attuale ha reso particolarmente efficaci ed affidabili¹¹⁻¹². Come conseguenza, il trapianto viene riservato generalmente a pazienti con cardiopatie terminali, per lo più ospedalizzati ed in trattamento intensivo, spesso costituisce l'unica modalità di interferire con una storia naturale dall'esito infausto¹³. D'altra parte, il beneficio che il trapianto cardiaco può fornire in termini di sopravvivenza a medio termine si è andato comprimendo nell'ultimo decennio proprio nella categoria dei pazienti a buona risposta terapeutica, con ciò imponendo un'ampia rivisitazione degli indici prognostici dell'insufficienza cardiaca avanzata ed una stretta selezione dei pazienti da candidare al trapianto cardiaco. L'adozione di sistemi valutativi che tengano conto di numerosi parametri clinici, strumentali e bio-umorali in combinazione con un uso più appropriato del test cardiopolmonare normalizzato per età, sesso e peso, ha permesso di individuare i pazienti a più alto rischio di morte e quindi di ottenere il maggior beneficio dalla terapia sostitutiva d'organo¹⁰.

Selezione dei donatori

È bene ricordare che al tempo dei primi trapianti, la morte del paziente si identificava con la morte cardiaca, per cui il prelievo d'organo era consentito solo dopo documentata e persistente asistolia, dovendo ricorrere ad una circolazione extracorporea per rianimare e recuperare l'organo, per un suo utilizzo¹⁻². Fu senz'altro merito anche del primo trapianto di Barnard, se già pochi mesi dopo, nel 1968, una Commissione di esperti stabilì i criteri di morte cerebrale, secondo i quali si dichiarava la morte del paziente¹⁴, consentendo non solo una maggiore disponibilità di organi perché ancora vitali, ma anche un'espansione dell'attività per la possibilità di prelievo a notevole distanza dalla sede di trapianto. Tuttavia, col passare degli anni si è assistito ad un allargamento della forbice tra richiesta di trapianto e disponibilità di organi, nonostante una progressiva liberalizzazione dei criteri di selezione dei donatori. Infatti, rivisitando i dati del registro dell'ISHLT si può constatare come l'età media dei donatori sia aumentata di quasi 10 anni, passando da una media di 23 anni agli inizi degli anni '80, a quella attuale di 32 anni, con ricorso a dona-

tori ultracinquantenni nel 15% dei casi ⁷. Nell'esperienza italiana l'età media dei donatori sfiora i 40 anni e sempre più frequentemente vengono utilizzati donatori > 60 anni. Inoltre, a fronte della scarsità di organi disponibili e di una domanda, talora urgente, in forte crescita, si è ricorsi sempre più spesso a donatori dalle caratteristiche non ottimali, addirittura considerati marginali, per qualità generali o per quelle più specifiche d'organo. Pur in assenza di dati omogenei di confronto, si può tranquillamente affermare che 1/3 dei donatori utilizzati attualmente non sarebbe mai stato preso in considerazione all'epoca dei primi trapianti cardiaci e tanto meno utilizzato. L'assegnazione di un organo ad un dato paziente segue i criteri clinici dell'urgenza e dell'anzianità di lista d'attesa, rispettando comunque i principi di compatibilità antropometrica donatore-ricevente e di compatibilità immunologica, "in primis" il gruppo sanguigno ABO ¹⁵. Nel tentativo di migliorare il reperimento di organi, più recentemente si sono superati i limiti rigorosi di selezione, ricorrendo a donatori con patologie infettive sistemiche (HBV+, HCV+) o patologie morfologiche d'organo (ipertrofia severa, coronaropatia), ma con risultati mediamente inferiori allo standard ed eticamente discutibili ¹⁶⁻¹⁷.

Tecnica chirurgica e preservazione d'organo

La tecnica di trapianto cardiaco prevede due diversi approcci chirurgici: ortotopico (il cuore del donatore viene inserito al posto di quello nativo) ed eterotopico (il cuore del donatore affianca in modo speculare il cuore nativo con connessioni vascolari che permettono alle componenti cardiache dei due organi di lavorare in parallelo od in serie). La tecnica originaria chiamata biatriale, ideata e sperimentata nei primi anni '60 da Lower e Shumway per poi essere adottata nei primi trapianti nell'uomo, consisteva nella sutura delle cuffie atriali sinistra e destra del donatore, appositamente sagomate, a quelle del ricevente come residue dalla cardiectomia ¹⁸. All'inizio degli anni '90 veniva proposta una variazione della tecnica, chiamata appunto bicavale, che prevedeva l'anastomosi separata dei monconi cavali del cuore donato direttamente alle vene cave, e questo allo scopo di preservare la geometria atriale, favorire una funzione migliore del ventricolo destro, ridurre il grado di rigurgito mitralico e tricuspide, evitare disfunzioni del nodo del seno ¹⁹⁻²⁰. Al giorno d'oggi, la tecnica bicavale è quella più adottata nel mondo, tuttavia permane irrisolto il problema dell'insufficienza tricuspide, per lo più tardiva, che qualche chirurgo ha pensato di risolvere ricorrendo ad un'annuloplastica all'atto del trapianto ²¹. Il trapianto eterotopico, eseguito per la prima volta nel 1974 da Christiaan Barnard per bypassare il ventricolo sinistro, trovava il suo razionale nell'alta incidenza di insufficienza d'organo che si riscontrava all'epoca: si ipotizzava che al cessare della funzione del cuore donato, magari per rigetto, il paziente potesse sopravvivere con l'attività residua del suo cuore nativo ²². Attualmente, il trapianto eterotopico viene eseguito di rado e solo in casi molto selezionati, quando ad esempio esiste un'importante "mismatch" dimensionale donatore/ricevente a fronte della necessità di un trapianto urgente, oppure quando è prevedibile un recupero completo o parziale del cuore nativo dopo tempi variabili di assistenza da parte del cuore trapiantato. Caso a parte è l'ipertensione polmonare da elevate resistenze, che può trovare soluzioni diverse, oltre al trapianto eterotopico ²³.

Per quanto attiene la preservazione d'organo, la tecnica attuale non differisce da quella originale, ideata da Lower e Shumway, ed adottata da sempre nel trapianto cardiaco, cioè l'arresto cardioplegico in diastole ed l'ipotermia topica mediante immersione dell'organo nel ghiaccio. Solo recentemente, si sta sperimentando una tecnologia che permette la preservazione normotermica in forma battente dell'organo ricorrendo ad una perfusione ematica calda, con stretto monitoraggio pressorio e di alcuni parametri laboratoristici. Se questa tecnologia si dimostrerà efficace nel preservare il cuore dagli effetti dannosi dell'ischemia ed utile nel recuperare organi altrimenti non utilizzabili, potrebbe non solo espandere l'utilizzo di organi ma anche permettere un matching immunologico donatore-ricevente prospettico, con positiva ricaduta sull'esito a lunga distanza del trapianto ²⁴.

Immunosoppressione

Il progredire delle nostre conoscenze sui meccanismi della risposta immunologica, sulla modalità di attivazione e tipologia delle cellule immunocompetenti, sull'intervento di varie citochine ed altri mediatori, dell'infiammazione e del complemento ²²⁻²⁵, ha portato alla scoperta di numerose molecole ad effetto immunosoppressivo, in grado cioè di prevenire o trattare il rigetto, dimostrando nella clinica un'azione sempre più selettiva ed efficace. L'introduzione della ciclosporina nella terapia immunosoppressiva e la sua successiva taratura in combinazione con altri farmaci, ha drasticamente cambiato la storia del trapianto cardiaco, permettendo una sopravvivenza dei pazienti inimmaginabile in era pre-ciclosporina ed una qualità di vita normale per i più, a seguito della drastica riduzione della complicità immunologiche (rigetto/infezione) e degli effetti tossici dei farmaci. La successiva introduzione di altri immuno-

Tabella I - I protocolli immunosoppressivi.

• 1968	<i>Aza + Pred + HALG/HATG</i>
• 1973	<i>Aza + Pred + RATG</i>
• 1980	<i>CsA + Pred + HATG</i>
• 1982	<i>CsA + Aza</i>
• 1983	<i>CsA + Aza + Pred</i>
• 1985	<i>CsA + Aza + OKT3 + Pred</i>
• 1994	<i>CsA + MMF + Pred</i>
• 1994	<i>Tac + Aza + Pred</i>
• 1996	<i>Tac + Pred</i>
• 1996	<i>Tac + MMF + Pred</i>
• 1998	<i>SRL + MMF + Pred</i>
• 1999	<i>CsA + EVL + Pred</i>
• 2000	<i>CsA + SRL + Pred</i>
• 2000	<i>Tac + SRL + Pred</i>

Legenda: Pred = Prednisone; Aza = Azatioprina; HALG =Globuline antilinfociti di cavallo; HATG = Globuline antitimociti di cavallo; RATG = Globuline antitimociti di coniglio; CsA = Ciclosporina; OKT3 = Anticorpi monoclonali anti-T3; MMF = Micofenolato Mofetil; TAC = Tacrolimus; EVL = Everolimus; SRL = Sirolimus.

soppressori e la loro combinazione in formulazioni diverse (tabella I), hanno permesso di ottenere una buona tolleranza immunologica (adattamento organo-ricevente) ed una minimizzazione del rischio infettivo o neoplastico. La terapia immunosoppressiva più ampiamente utilizzata è quella cosiddetta triplice, consistente nella combinazione di steroidi (generalmente prednisone), CNI (“calcineurin inhibitor” come ciclosporina o tacrolimus) ed un agente antiproliferativo (generalmente micofenolato Mofetil)⁷. Il prednisone viene utilizzato nelle fasi precoci dopo trapianto cardiaco e poi progressivamente ridotto nell’arco di 6-12 mesi fino alla possibile sospensione, soprattutto laddove può avere effetti particolarmente tossici (età pediatrica, diabetici, anziani)²⁶. Il tacrolimus viene sempre più adottato al posto della ciclosporina nella maggior parte dei programmi di trapianto cardiaco in virtù del suo maggior potere immunosoppressivo, e quindi è da favorire nei casi a maggior rischio di rigetto²⁷. Il micofenolato ha sostituito l’azatioprina, il primo farmaco ed essere adottato insieme agli steroidi nella storia del trapianto, dimostrandosi immunologicamente più efficace e meno tossico²⁸. Più recentemente, altre molecole denominate PSI (“proliferation signal inhibitors”) quali SIROLIMUS ed EVEROLIMUS, si sono dimostrate particolarmente efficaci nel ridurre la progressione della vasculopatia coronarica o delle neoplasie solide, mantenendo un’importante azione anti-rigetto²⁹. Inoltre, quando in combinazione con basse dosi di ciclosporina o col solo micofenolato, i PSI hanno consentito un miglioramento dell’insufficienza renale tardiva da tossicità iatrogena³⁰. Nuovi farmaci sono in fase di studio (trials clinici di fase II e III) nel trapianto di rene, come il BALATACEPT, un “costimulatory signal inhibitor”³¹, e potrebbero sostituire CNI, se si confermeranno i dati preliminari di minor danno renale. A fronte di una scelta più ampia di farmaci ad effetto immunomodulatore e della possibilità di combinazioni diverse tra loro, si è andata diffondendo la prassi di una terapia personalizzata sulle caratteristiche cliniche, immunologiche e biomuruali dei pazienti trapiantati, ottenendo risultati sempre migliori nonostante una minor selezione dei riceventi e dei donatori. Anche nel caso del rigetto acuto, alcuni nuovi trattamenti si sono dimostrati particolarmente efficaci, come la plasmaferesi in presenza di rigetto umorale con compromissione emodinamica o la fotoferesi quando il rigetto è persistente o recidivo nonostante l’ottimizzazione dell’immunosoppressione³².

Risultati

Attualmente la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trapiantati di cuore è vicina all’80%, la popolazione dei trapiantati si dimezza dopo circa 11 anni e dopo 13, se considerata la sola popolazione sopravvissuta ad 1 anno dal trapianto. Il miglioramento negli anni della sopravvivenza è stato significativo nei primi 6 mesi post-trapianto, per annullamento di una delle cause più frequenti di insuccesso, l’insufficienza d’organo; viceversa, successivamente si è mantenuta pressoché imm modificata la caduta di sopravvivenza, con andamento lineare di circa il 3.4% annuo. Secondo il registro dell’ISHLT, la sopravvivenza a medio e lungo termine varia sensibilmente in base all’età del paziente (peggioramento progressivo con l’aumentare delle classi di età), alle patologie di base (sopravvivenza inferiore in caso di miocardiopatia ischemica), alle resistenze vascolari polmonari (risultati peggiori in presenza di unità Wood > 3),

alla presenza di VAD pulsatile al momento del trapianto cardiaco⁷. Nel caso dell'età del donatore e del tempo d'ischemia, esistono in letteratura numerose segnalazioni riguardo l'impatto che un progressivo aumento di tali parametri esercita sulla sopravvivenza immediata ed a distanza dopo trapianto cardiaco, rivestendo un ruolo determinante anche sull'evenienza della vasculopatia coronarica, a sua volta importante elemento prognosticamente negativo⁷. È ovvio che nei risultati di sopravvivenza, soprattutto se a medio e lungo termine, giocano un ruolo non indifferente non solo le variabili pre e peri-operatorie del ricevente e del donatore, ma anche numerose altre di follow-up legate all'interazione immunologica, e quindi alla compatibilità organo-paziente, al grado di immunosoppressione necessario ed ai suoi effetti tossici collaterali, alle complicanze ed alle loro modalità di trattamento. L'analisi multivariata su un numero considerevole di trapianti cardiaci raccolti dal registro dell'ISHLT ha messo in evidenza alcune variabili categoriche ed altre continue che rappresentano un fattore di rischio di morte entro il primo anno dopo trapianto cardiaco⁷.

Ad esempio, la necessità di temporanea assistenza meccanica al circolo e la patologia congenita quale indicazione a trapianto rimangono un potente fattore di rischio (rischio relativo -RR- 2.76 e 2.32, rispettivamente); parimenti, la necessità di trattamento dialitico al trapianto, il sesso femminile del ricevente, l'insulto cerebro-vascolare quale causa di morte del donatore e la cardiomiopatia ischemica come indicazione al trapianto sono tutti fattori significativi di rischio per morte ad 1 anno. Le variabili continue, quali l'età del donatore e del ricevente, il tempo d'ischemia, la bilirubinemia e la creatininemia pre-trapianto del ricevente nonché la pressione diastolica polmonare, mantengono una potente significatività statistica come fattori di rischio per morte ad 1 anno; il rischio relativo (RR) è superiore a 1.0 per riceventi > 55 anni, donatori > 32 anni, ischemia d'organo > 180 minuti, bilirubinemia > 1.2 mg/dl, creatinemia > 1.5 mg/dl e pressione diastolica polmonare > 20mmHg. Non risultano invece essere significative alcune variabili del ricevente – quali una precedente sternotomia, l'embolia polmonare o una precedente neoplasia – o del donatore – quali un'infezione in atto o la presenza di diabete mellito – oppure ancora l'anno di trapianto. Viceversa, le età del donatore e del ricevente rappresentano da sempre un fattore incrementale di rischio parallelamente all'aumentare di entrambe le classi di età, ed il loro impatto sui risultati di sopravvivenza a breve e lungo termine dal trapianto è stato ampiamente investigato. Nel caso dell'età del ricevente, la sopravvivenza a 3 mesi risulta virtualmente identica per tutte le classi di età considerate, non evidenziandosi alcun rischio perioperatorio legato ad essa; la sopravvivenza differisce dopo il primo anno, risultando migliore per i più giovani e peggiore per i più anziani, verosimilmente per effetto delle comorbidità associate all'età più avanzata ed all'effetto aggravante che il regime farmacologico post-trapianto esercita su tali co-patologie. Esistono comunque alcune segnalazioni in letteratura che riportano una sopravvivenza a lungo termine equivalente nei soggetti di età > 65 anni ed anche in quelli > 70 anni, dato ancora più significativo se rapportato all'utilizzo, in questi casi, di donatori meno ottimali, generalmente per età³³. Anche nel caso dei donatori considerati "marginali", si è avuta una progressiva riduzione del rischio peri-operatorio per insufficienza d'organo, ciò dovuto ad una migliore selezione, gestione e trattamento dei donatori e di organi ad elevato rischio. Certo è che l'età del donatore ha un impatto significativo sul-

la sopravvivenza ad 1 anno dal trapianto di qualsiasi organo: per di più, nel caso di quello cardiaco, l'effetto negativo viene accentuato dall'incremento dell'ischemia d'organo oppure dalla presenza nel donatore di altre caratteristiche come l'ipertrofia ventricolare sinistra o la necessità di moderato supporto inotropo³⁴⁻³⁵. A differenza di quanto evidenziatosi con l'età del ricevente, quella del donatore mostra immediatamente dopo il trapianto il suo effetto negativo sulla sopravvivenza, con un rischio relativo (RR) ad 1 mese esattamente doppio nel caso di età 45-60 anni rispetto all'età < 35 anni, obbligando a soppesare attentamente il rischio connesso all'utilizzo di un tale organo in confronto a quello del paziente di rimanere in lista d'attesa.

Conclusioni

Come si è visto, il trapianto cardiaco nell'era moderna sembra aver acquisito contorni diversi da quelli del passato, essendo destinato ad una popolazione di candidati più numerosi e meglio selezionati, in uno stato di maggiore necessità ma non necessariamente di maggiore gravità clinica, leggermente più vecchi, con più co-patologie, e già sottoposti a svariati e ripetuti trattamenti medici-chirurgici; d'altro canto, considerata la cronica carenza d'organi, si è fatto ricorso a donatori sempre più anziani, in una percentuale crescente meno ottimali, e con tempi di ischemia d'organo più prolungati. Nonostante ciò, i risultati clinici in termini di sopravvivenza a breve e lungo termine non sono peggiorati, anzi, sono progressivamente migliorati, soprattutto per il ridursi della mortalità peri-operatoria. La grandissima esperienza maturata a livello mondiale e l'analisi dei dati raccolti – come nel caso del Registro ISHLT – ha permesso di soppesare con estrema precisione il rischio relativo di svariate variabili cliniche e, di conseguenza, di formulare una prognosi attendibile di un dato trapianto, consentendo ad operatori e pazienti una scelta consapevole e non più casuale come nel passato. Le informazioni ormai consolidate hanno tracciato in modo netto i limiti terapeutici del trapianto, che rimane opzione risolutiva ed efficace, difficilmente ripetibile, limitata nel tempo e sostanzialmente destinata a pochi. Per il futuro è auspicabile che opzioni innovative – dal sostituto meccanico al trapianto cellulare – che non prevedono la sostituzione completa dell'organo, se non in rari casi, acquisiscano la stessa affidabilità terapeutica del trapianto, a beneficio di una popolazione crescente di pazienti bisognosi in quanto portatori di una cardiopatia terminale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Barnard CN*. A human Cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41:1271-74
- 2) *Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K*. Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 2003; 68:2001-8
- 3) *Thompson T*. A new and disquieting look at transplants: the year they changed hearts. *LIFE*. September 1974; 1:56-70
- 4) *Caves PK, Billingham ME, Stinson EB, et al*. Serial transvenous biopsy of the

- transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1974; 1:821-826
- 5) *Griep RB*. A decade of human heart transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11:285-292
 - 6) *Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, et al*. Cyclosporin - A cardiac allografting: a preliminary experience. *Transplant Proc* 1983; 15:1247-52
 - 7) *Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al*. Registry of the International society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report 2009. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:1007-22. Latest Annual ISHLT Adults Heart Transplant Registry report
 - 8) *Alkhalidi A, Chin C, Bernstein D*. Pediatric cardiac transplantation. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15:188-98
 - 9) *Mancini D, Lietz K*. Selection of transplant candidates in 2010. *Circulation* 2010; 122:173-183
 - 10) *Mehra M, Kobashigawa J, Russel S, Uber P, Parameshwar J, Mohacsi S, Aaronson K, Barr M*. Listing criteria for heart transplantation: International Society for heart and lung transplantation guidelines for the care of transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:1024-42
 - 11) *Pagani FD, Miller LW, Russel SD et al*. Extended mechanical circulatory support with a continuous flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:312-321
 - 12) *Lietz K, Deng M, Morgan J, Naka Y, Mancini D*. Selection of UNOS status 1A candidates for mechanical circulatory supports a bridge to transplantation (BTT): analysis of UNOS/OPTN 2000-2005. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:S244
 - 13) *Rodeheffer RJ, Naftel DC, Stevenson LW, et al*. Secular trends in cardiac transplant recipient and donor management in the United States, 1990 to 1994. A multi-institutional study. *Cardiac Transplant Research Database Group. Circulation* 1996; 94:2883-9
 - 14) Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. A Definition of irreversible coma. *JAMA* 1968; 205:85-88
 - 15) *Hunt SA*. Taking heart-cardiac transplantation past, present, and future. *N Engl J Med* 2006; 355:231-5
 - 16) *Kuppahally SS, Valantine HA, Weisshaar D, et al*. Outcome in cardiac recipients of donor hearts with increased left ventricular wall thickness. *Am J Transplant* 2007; 7:2388-95
 - 17) *Gasink LB, Blumberg EA, Localio AR, Desai SS, Israni AK, Lautenbach E*. Hepatitis C virus seropositivity in organ donors and survival in heart transplant recipients. *JAMA* 2006; 296:1843-50
 - 18) *Lower RR, Shumway NE*. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11:18-9
 - 19) *Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, Bernhard A*. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39:70-2
 - 20) *Schnoor M, Schafer T, Luhmann D, Sievers HH*. Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:1322-31
 - 21) *Jeevanandam V, Russel H, Mather P, Furukawa S, Anderson A, Raman J*. Donor tricuspid annuloplasty during orthotopic heart transplantation: long-term results of a prospective controlled study. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:2089-95
 - 22) *Hunt SA, Haddad F*. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:587-598
 - 23) *Zimpler D, Zrunek P, Sandner S et al*. Post transplant survival after lowering pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *J Cardiothorac Surg* 2007; 31:698-702

- 24) *Jamieson RW, Friend PJ.* Organ reperfusion and preservation. *Front Biosci* 2008; 13:221-35
- 25) *Halloran PF.* Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:2715-29
- 26) *Miller LW, Wolford T, McBride LR, Peigh P, Pennington DG.* Successful withdrawal of corticosteroids in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11:431-4
- 27) *Kobashigawa JA, Miller LW, Russel SD, et al.* Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant* 2006; 6:1377-86
- 28) *Eisen HJ.* Immunosuppression on the horizon. *Heart Fail Clin* 2007; 3:43-09
- 29) *Valantine H.* Prevention of cardiac allograft vasculopathy with Certican (everolimus): the Stanford University experience within the Certican phase III clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:S191-5
- 30) *Bestetti R, Theodoropoulos TA, Burdmann EA, Filho MA, Cordeiro JA, Villafanha D.* Switch from calcineurin inhibitors to sirolimus-induced renal recovery in heart transplant recipients in the midterm follow-up. *Transplantation* 2006; 81:692-6
- 31) *Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al.* Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353:770-81
- 32) *Kirklin JK, Brown RN, Huang ST, et al.* Rejection with hemodynamic compromise: objective evidence for efficacy of photopheresis. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:283-8
- 33) *Tjang JS, Van Der Heijden GJ, Tenderich G et al.* Impact of recipient's age on heart transplantation outcome. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:2051-55
- 34) *Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR et al.* Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:549-62
- 35) *Young JB, Naftel DC, Bourge RC et al.* Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multi-institutional report. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13:353-64