

L'ASSISTENZA VENTRICOLARE NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO: PRESENTE E FUTURO

M. Massetti

U.O.C. Cardiocirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Lo scompenso cardiaco può presentarsi come evento acuto oppure come ultimo stadio di una cardiopatia cronica. Nella forma acuta la scelta della necessità di iniziare un'assistenza meccanica si basa molto sulla valutazione della possibilità del recupero della funzione cardiaca e sul fatto che il paziente sia un possibile candidato al trapianto o no. Lo scopo dell'assistenza meccanica è comunque quello di preservare la funzione d'organo per non precludere successive opzioni terapeutiche. La scelta della modalità di assistenza spesso è condizionata dal tipo di dispositivo disponibile e dall'esperienza specifica dell'ambiente in cui il paziente viene trattato. Nel caso di un paziente cronico con insufficienza cardiaca terminale, l'iter terapeutico è maggiormente codificato. Siamo di fronte a pazienti che hanno una prognosi ed una qualità di vita pessima e sono gravati da presenza di sintomi anche a riposo. Necessitano di frequenti ricoveri, di terapie farmacologiche complesse di difficile gestione, hanno una mortalità ad 1 anno di circa il 50%. In passato l'opzione terapeutica principale era il trapianto cardiaco, e lo è tuttora. Le altre soluzioni, sia mediche che chirurgiche, hanno mostrato limitata capacità di influenzare la prognosi e la qualità della vita, peraltro, in gruppi rigorosamente selezionati. L'introduzione, abbastanza recente, di Dispositivi di Assistenza Ventricolare (VAD) sinistra di nuova generazione, che garantiscono, grazie alle innovazioni biotecnologiche, sicurezza di funzionamento per lunghi periodi, ingombro ridotto e ottima qualità di vita, ha cambiato le prospettive terapeutiche di questi soggetti. Sulla base di esperienze cliniche ormai sufficientemente consolidate esiste, quindi, la possibilità di impiantare questi "ventricoli artificiali" a pazienti che hanno controindicazioni al trapianto o che per loro caratteristiche (età, controindicazioni relative) hanno scarsissime probabilità di essere trapiantati. La prospettiva è quella di realizzare la destination therapy, con buone probabilità di farli ritornare ad una vita molto vicina alla normalità. D'altronde, è ormai evidente che il trapianto da solo non può far fronte a tutte le ne-

cessità e che la disponibilità dei cuori per i trapianti sarà sempre una risorsa limitata. Anche ottimizzando il tasso di donazioni per milione di abitante, infatti, l'incremento avverrà con l'apporto di donatori anziani e non aumenterà la disponibilità di cuori trapiantabili. Si deve inoltre considerare che i trapiantati cardiaci non sono immuni da complicanze, come è evidente dai dati del registro della International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT); tali complicanze condizionano la prognosi e la qualità di vita. Per queste considerazioni, in selezionate categorie di pazienti, bisogna iniziare a prevedere l'utilizzo delle alternative meccaniche oggi disponibili e nel contempo organizzare strumenti per determinare il beneficio di queste terapie valutando non solo il dato della mortalità, ma anche la qualità di vita ed il peso economico gestionale.

La possibilità di sostituire gli organi umani con organi artificiali ha stimolato la ricerca medica sin dagli inizi del XX secolo. Negli anni '60, in seguito all'avvento della macchina cuore-polmoni e all'aumentato numero di interventi cardiocirurgici sempre più complessi, si determinò un impulso allo sviluppo di sistemi di assistenza ventricolare temporanea: nel 1963, DeBakey impiantò la prima pompa intratoracica in un uomo di 42 anni sottoposto a sostituzione valvolare aortica complicata da sindrome post-cardiotomica. È subito apparso evidente che vi erano una serie di problematiche che rendevano difficile l'applicazione di un principio in teoria semplice. Per molti anni i miglioramenti sono stati solo parziali e di fatto le assistenze, sia di breve che di lunga durata, sono state patrimonio di pochi centri dedicati che, in malati selezionati, riuscivano ad ottenere risultati soddisfacenti. I problemi maggiori riscontrati erano legati a una serie di fattori specifici che evidenziavano il non sufficiente sviluppo biotecnologico dei dispositivi, ed in particolare la non ancora adeguata biocompatibilità. In seguito all'evoluzione, molte di queste problematiche sono state risolte, e vari sono stati i dispositivi ideati, realizzati ed entrati nell'uso clinico.

La prima idea è stata di costruire dei sistemi di assistenza meccanica che generassero il flusso più vicino possibile alla fisiologia, e cioè pulsatile. Il volume sanguigno era spostato per mezzo di un sistema pneumatico alimentato da un compressore. Le prime applicazioni cliniche sono state effettuate con sistemi extracorporei, in cui la pompa e la fonte di energia erano collocate al di fuori del paziente. I ventricoli erano collegati per mezzo di cannule posizionate a livello periferico o centrale e potevano sostituire la funzione ventricolare sinistra, destra o entrambe a seconda delle necessità cliniche. L'assistenza poteva durare per periodi relativamente brevi (al massimo alcune settimane), era gravata da un alto tasso di complicanze ed obbligava il paziente a rimanere nel proprio letto.

L'evoluzione successiva è stata rappresentata dai sistemi paracorporei, in cui la fonte di energia era esterna, ma la pompa era adesa alla superficie del paziente che poteva, grazie anche allo sviluppo di compressori più piccoli e mobili, alzarsi dal letto e deambulare. In teoria il paziente poteva essere dimesso al proprio domicilio. Questi sistemi, ancor oggi in uso, permettono un'assistenza sia mono- che bi-ventricolare e possono essere utilizzati sia come ponte al trapianto che come bridge to recovery.

Ulteriore e significativo avanzamento è rappresentato dai sistemi intracorporei, cioè pompe a flusso pulsatile totalmente impiantabili, alimentate prima

tramite sistemi pneumatici e, successivamente, elettricamente. Si tratta di dispositivi per assistenza esclusivamente sinistra, forniti di valvole unidirezionali. L'impianto, viste le dimensioni, è addominale e può essere intra- o extra-peritoneale. La connessione con le camere cardiache avviene con cannule connesse al ventricolo ed all'aorta. Un cavo percutaneo collega il dispositivo ad un'unità esterna di controllo ed alimentazione. I problemi maggiori sono le dimensioni, che ne hanno reso difficoltoso l'impianto, la presenza di ampie linee esterne di collegamento causa di frequenti infezioni (30-50% dei casi) e l'alto tasso di eventi tromboembolici. Per la prima volta è stato possibile sviluppare il ponte al trapianto con migliaia di casi trattati ed una sopravvivenza che è stata maggiore di 6 anni in un caso.

Parallelamente ai dispositivi a flusso pulsatile, sono stati sviluppati quelli a flusso continuo. Alimentati elettricamente, si basano su un sistema ruotante che determina un'energia propulsiva con cui viene generato un flusso continuo di sangue. Per molti anni si è ritenuto che questo tipo di flusso non fosse tollerabile per lunghi periodi dai mammiferi, ma tale "presunzione" è stata sconfessata da tutti gli studi preclinici e clinici effettuati. Ne esistono diversi tipi e i più semplici derivano dai sistemi impiegati per la circolazione extracorporea. Sono sistemi extracorporei e paracorporei, chiamati comunemente "pompe centrifughe", impiegate essenzialmente come sistemi di supporto cardiocircolatorio a breve/medio termine, cioè come ponte a trattamenti definitivi.

Lo sviluppo successivo è stato quello di realizzare sistemi totalmente impiantabili. Si tratta di pompe a flusso continuo di tipo rotatorio con sospensione meccanica o no (in questo caso generalmente centrifuga), che si sono dimostrate efficaci nell'uso clinico e particolarmente indicate per assistenze di media e lunga durata (destination therapy). Sono dispositivi di dimensioni limitate, con un rotore ad alette che ruota a velocità variabili (5.000/ 12.000 giri/min), e genera una portata che può arrivare a 10/12 l/min. Visto il flusso continuo, non contengono valvole. Questa nuova generazione di pompe presenta notevoli vantaggi rispetto ai VAD a flusso pulsatile, mentre i possibili svantaggi sembrano avere un'importanza clinica relativa. Il principale vantaggio di questi dispositivi è rappresentato dalle dimensioni contenute, che permettono tecniche di impianto mini-invasive (senza circolazione extracorporea), con notevole riduzione del trauma chirurgico. Per quanto riguarda l'impatto a lungo termine, sembra che il flusso continuo sia ben tollerato. Inizialmente, per alcune settimane, possono verificarsi alterazioni dell'attività dei barocettori, del rilascio di catecolamine, della pompa linfatica, del flusso corticale renale, della permeabilità vasale. Tutto questo può contribuire ad un certo grado di ritenzione idrica ed edema diffuso, che di solito si risolve in breve tempo. Sono stati anche dimostrati una riduzione del consumo di ossigeno del 20% e un aumento del flusso coronarico. L'assistenza meccanica è utilizzata soprattutto in casi di shock postcardiotomico o altre situazioni potenzialmente reversibili, in cui si valuta possibile il recupero della funzione cardiaca (bridge to recovery) o nei pazienti in condizioni terminali non trapiantabili per lo stato critico, con lo scopo quindi di recuperarli dallo shock multiorganico e renderli candidabili al trapianto (bridge to transplantation). In questi casi, può essere necessario fare un'assistenza mono- o bi-ventricolare ed i risultati dipendono dalle complicanze connesse all'assistenza meccanica e dalle condizioni cliniche del paziente preimpianto.

I risultati incoraggianti ottenuti con VAD pulsatili elettrici, ulteriormente migliorati con l'utilizzo delle pompe a flusso continuo, permettono di prendere in considerazione l'utilizzo dei VAD come terapia definitiva, destination therapy o meglio di "lunga durata" con lo scopo di ottenere un ritorno alla vita normale. Esiste anche la possibilità, per ora dimostrata in una selezionata categoria di pazienti, di ottenere un'inversa remodeling favorito dalla decompressione e riposo funzionale delle cavità cardiache e dall'impiego di terapie specifiche in modo che, ritrovata una stabile funzione cardiaca, si possa espiantare il VAD. In base a questi criteri, si possono dividere le assistenze in:

- assistenze di breve durata: generalmente <30 giorni, sono necessarie per sostenere acutamente il circolo. Permettono il potenziale recupero della funzione cardiaca autonoma o un ulteriore trattamento. In genere un dispositivo di assistenza di maggior durata (bridge to bridge) o il trapianto cardiaco (bridge to transplantation). Sono tecniche definite ECLS (ExtraCorporeal Life Support) eseguite con pompe centrifughe extracorporee e cannulazione periferica o centrale;
- assistenze di media durata: da alcune settimane a diversi mesi. Si utilizzano in pazienti in lista d'attesa per trapianto con deterioramento emodinamico tale da richiedere un supporto meccanico (15% di tutti i pazienti in lista), pazienti diventati cronici e trapiantabili dopo assistenza più semplice. I dispositivi utilizzati includono sia sistemi paracorporei mono- e bi-ventricolari che intracorporei, questi ultimi con costi maggiori;
- assistenza permanente quando il VAD è usato in alternativa al trapianto. Si applica a pazienti con insufficienza cardiaca terminale che non possono essere sottoposti a trapianto: l'impianto è considerato definitivo (destination therapy). Si utilizzano dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) di nuova generazione al fine di garantire una qualità di vita e sopravvivenza accettabile.

Le stime più attendibili valutano attorno a 250.000 negli Stati Uniti e 10.000 in Italia il numero di pazienti di età <65 anni con insufficienza cardiaca cronica in fase preterminale. Solo 2.000-2.300 negli Stati Uniti e 200-250 in Italia sono i trapianti di cuore effettuati ogni anno. La differenza, teoricamente, dovrebbe essere coperta dai dispositivi meccanici. Questi numeri aumenteranno in maniera esponenziale se si considerano possibili candidati i pazienti in classe NYHA IIIb5 e si sposta il limite di età a 75 anni. Raramente si valuta la possibilità di un impianto di VAD come una possibile alternativa al trapianto, spesso a ragione, in quanto si valuta solo l'elevato costo iniziale, senza considerare il risparmio in termini di ricoveri e terapie, rispetto sia ai pazienti trattati con terapie mediche che, probabilmente, a quelli trapiantati. Inoltre, vi è una scarsa fiducia nei risultati attesi, in quanto in letteratura non esistono studi randomizzati che stratifichino i pazienti e comparino i differenti dispositivi disponibili. Esistono, però, studi osservazionali estremamente significativi. I risultati dello studio REMATCH dimostrano che la sopravvivenza del gruppo VAD rispetto al gruppo in terapia medica è, ad 1 anno, del 52 vs 25% ($p = 0.002$), e a 2 anni del 23 vs 8% ($p = 0.09$). Inoltre, vi è un netto miglioramento nella qualità della vita dei pazienti con VAD. Questi risultati, paragonati a quelli del trapianto, non sembrano entusiasmanti; bisogna, però, considerare la particolare gravità dei pazienti e l'età più avanzata (l'età media è di 65 anni). In questo trial, inoltre, diverse morti sono correlate a di-

sfunzioni del dispositivo stesso (35%), infezioni della drive-line percutanea addominale (41%) ed eventi cerebrovascolari maggiori (10%). Analoghi risultati sono stati riportati dallo studio INTREPID.

Uno studio successivo su 309 pazienti impiantati tra il novembre 2001 ed il dicembre 2005 e inclusi nel FDA Destination Therapy Registry, divide i pazienti in due categorie, a basso ed alto rischio. La sopravvivenza è rispettivamente dell'81% e dell'11% ad 1 anno e del 48% e 0% a 2 anni, dimostrando la necessità di una più oculata (o, meglio, più precoce) selezione dei pazienti stessi. Un altro studio, utilizzando il database dello studio REMATCH, ha diviso i pazienti in due gruppi in base al periodo di impianto (1998-1999 e 2000-2001) ed ha valutato gli outcome e gli eventi avversi. Ha così evidenziato che una gestione più attenta dei pazienti nella fase di selezione, impianto e follow-up, permette di ottenere sopravvivenze migliori (rispettivamente, ad 1 anno del 59 vs 44%; a 2 anni del 38 vs 21%, $p = 0.029$).

Implicazioni cliniche della nuova generazione di dispositivi di assistenza ventricolare: i dispositivi a turbina con flusso assiale continuo

L'introduzione nell'uso clinico dei dispositivi a turbina o "pompe a turbina", ha permesso di confermare i dati preclinici sul possibile utilizzo del flusso continuo e sui notevoli vantaggi in termini di efficienza, durata, complicanze tromboemboliche ed infettive. Questi vantaggi sono confermati da uno studio su 133 pazienti (in classe NYHA IV e status UNOS 1 ed un'età media di 50 anni) in cui venivano impiantate pompe assiali di tipo HeartMate II. Dopo 180 giorni, 100 pazienti (75%) avevano raggiunto uno dei principali outcome dello studio (trapianto cardiaco, recupero della funzione cardiaca o sopravvivenza con supporto meccanico attivo). Inoltre, rispetto al REMATCH diminuivano notevolmente le complicanze: le infezioni passavano da 3.49 a 0.37, gli ictus da 0.67 a 0.26, gli eventi neurologici non ictus da 0.67 a 0.26, lo scompenso ventricolare destro da 0.30 a 0.08. Questi dati costituiscono il presupposto per poter ipotizzarne l'utilizzo come alternativa al trapianto, soprattutto in soggetti sintomaticamente e clinicamente stabili. L'affidabilità è dimostrata dall'esperienza dell'impianto effettuato nel 2000 con un dispositivo Jarvik, su un paziente maschio di 60 anni, affetto da cardiomiopia dilatativa idiopatica con grave scompenso terminale. Subito dopo l'impianto, il paziente riacquisì una condizione clinica accettabile e, dopo circa 3 mesi, era in classe NYHA I, rimanendo paucisintomatico e libero da eventi correlati al dispositivo per 7.5 anni. La sua qualità di vita era eccellente. La causa di morte non è stata correlata al dispositivo, come confermato dall'autopsia, che ha dimostrato la perfetta integrità della pompa e l'assenza di apposizioni trombotiche sulla stessa. Il miglioramento dei risultati connesso all'utilizzo dei VAD di ultima generazione spinge a riconsiderare i percorsi clinico-assistenziali dei pazienti per poter trovare un maggior numero di soluzioni. I pazienti relativamente giovani in attesa di trapianto o che comunque presentano i criteri per entrare nelle liste di attesa, che si aggravano fino allo shock cardiogeno, devono essere sottoposti ad assistenza meccanica perché altrimenti avranno una prognosi pessima. L'assistenza può essere di breve, media o lunga durata e deve avere come fine o il recupero della funzione cardiaca (bridge to recovery) o il trapianto (bridge

to transplantation). Utilizzando una pompa assiale, i pazienti possono rimanere in assistenza anche per lunghi periodi (anni) e si può decidere il momento dell'eventuale trapianto con maggiore accortezza e serenità. I pazienti più anziani (60-65 anni) in lista di trapianto da lungo tempo, gravemente sintomatici, che necessitano di frequenti ricoveri, con qualità di vita scadente e prognosi infausta a breve termine (1-2 anni), hanno poche speranze di essere trapiantati, ed in ogni caso lo sarebbero con "cuori marginali". Anche in questi casi si ha una chiara indicazione all'impianto di VAD a flusso continuo come terapia definitiva o comunque di lunga durata (destination therapy). Ugualmente, i pazienti che hanno controindicazione assoluta o relativa al trapianto (ipertensione polmonare, malattie sistemiche, neoplasie già operate, ecc.) hanno una ben definita indicazione all'assistenza di lungo termine. Nonostante tutto, però, ancora non si considera l'impianto di un VAD all'interno di un complesso, ma possibile, programma terapeutico per pazienti con insufficienza cardiaca. In genere si ha ancora la percezione dei VAD basata sull'esperienza dei sistemi di prima generazione, caratterizzati da disfunzioni meccaniche, difficoltà gestionali e frequenti eventi avversi. La non completa conoscenza dei risultati attuali fa sì che il possibile impianto di VAD venga preso in considerazione, abitualmente, nei pazienti terminali già in insufficienza multiorganica. Quasi mai si valuta l'indicazione in soggetti in condizioni cliniche stabili, che trarrebbero i maggiori benefici dall'uso di un VAD. Un atteggiamento più aggressivo troverebbe conforto anche nella letteratura, che suggerisce l'impiego estensivo dell'assistenza con pompe assiali nei pazienti in status UNOS 2 o in classe 4, 5 e 6 INTERMACS. Al contrario, purtroppo, attualmente circa l'80% dei VAD vengono impiegati in pazienti classificabili come categoria 1 e 2 INTERMACS.

Altro fattore che spiega la difficoltà nel diffondersi dei VAD come destination therapy è che il loro utilizzo è spesso limitato ai centri di trapianto, mentre gli individui non trapiantabili, ma che potrebbero essere candidati per la destination therapy, non vengono inviati a tali centri e quindi non vengono valutati in quest'ottica. Per garantire quindi la migliore assistenza a questi pazienti, sarebbe necessaria una rete per lo scompenso "piramidale" che, partendo dalla base, inquadrasse il paziente e lo indirizzasse alla struttura in grado di affrontare i problemi relativi allo stato clinico. Viste le recenti evoluzioni tecnologiche ed i risultati in termini di qualità e durata della vita ottenibili con VAD di ultima generazione, c'è da domandarsi quale sarà il loro impiego nel prossimo futuro e se mai potranno essere preferiti al trapianto cardiaco. Il loro rapido sviluppo in termini di miniaturizzazione, affidabilità, biocompatibilità ed adattabilità li fa avvicinare molto alle caratteristiche di un "VAD ideale" e bisogna anche considerare che, superate le problematiche economiche iniziali, hanno il vantaggio di essere disponibili per tutti i pazienti senza liste d'attesa.

L'assenza di trial prospettici ampi e ben strutturati che dimostrino in modo inequivocabile l'efficacia e l'efficienza dei nuovi VAD rende arduo persuadere i cardiologi a porre indicazione all'impianto di VAD e gli amministratori a finanziare programmi numericamente importanti. Sono in corso diversi studi, tra cui un trial multicentrico italiano, il DAVID (Dispositivo di Assistenza Ventricolare Impiantabile e ritorno a Domicilio), che hanno lo scopo di valutare sopravvivenza, qualità di vita ed impatto economico delle pompe assiali

utilizzate come destination therapy. In attesa di questi risultati, è necessario avere un approccio multidisciplinare, con una stretta collaborazione tra varie figure professionali, in modo da migliorare tutte le fasi della terapia: dall'ideazione alla produzione del dispositivo, dalla valutazione preimpianto all'impianto, fino alla gestione postoperatoria ed al reinserimento del paziente nella vita attiva e produttiva. Tale approccio sembra oggi l'unico anello mancante per una completa attuazione e successiva riuscita di questa impegnativa ma affascinante strategia terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Bonacchi M, Massetti M, Sani G.* Actual role of cardiocirculatory assistance in heart failure treatment. *G Ital Cardiol* 2010 Mar; 11(3):182-91
- 2) *Massetti M, Bruno P.* Mechanical circulatory support for acute heart failure in 2013: an update on available devices, indications and results. *Minerva Anesthesiol* 2014 Mar; 80(3):373-81. Epub 2013 Oct 9
- 3) *Massetti M, Gaudino M, De Paulis S, Scapigliati A, Cavaliere F.* Extracorporeal membrane oxygenation for resuscitation and cardiac arrest management. *Heart Fail Clin* 2014 Jan; 10(1 Suppl):S85-93. doi: 10.1016/j.hfc.2013.08.005. Epub 2013 Oct 5
- 4) *Gaudino M, Farina P, Bernazzali S, Bruno P, Colizzi C, Sani G, Massetti M.* Ventricular assistance devices as bridge to transplantation. *Heart Fail Clin* 2014 Jan; 10(1 Suppl):S39-45. doi: 10.1016/j.hfc.2013.08.006. Epub 2013 Oct 10