

Cattedra di Cardiochirurgia

Prof. M. Rinaldi

Cattedra di Chirurgia Toracica

Prof. A. Oliaro



Programma di Trapianto Organi Toracici

Direttore: Prof. M. Rinaldi

Cardiochirurgia

Dott. F. Patanè

Dott. M. Boffini

Dott.ssa C. Comoglio

Dott. P. Centofanti

Dott. M. La Torre

Dott. E. Di Rosa

Dott. G. Fortunato

Dott. G. Trucano

Dott. A. Laudito

Dott. S. Trichiolo

Dott.ssa S. El Qarra



Chirurgia Toracica

Dott. A. Cavallo

Dott. E. Ruffini

Dott. C. Mossetti

Dott. P.L. Filosso

Dott. M. Molinatti

Dott. A. Cristofori

Dott. P. Lyberis

“... vi darò un cuore nuovo, metterò dentro di voi uno spirito nuovo, toglierò da voi il cuore di pietra e vi darò un cuore di carne”.

Ezechiele 11, 19; 36, 26



CENNI STORICI

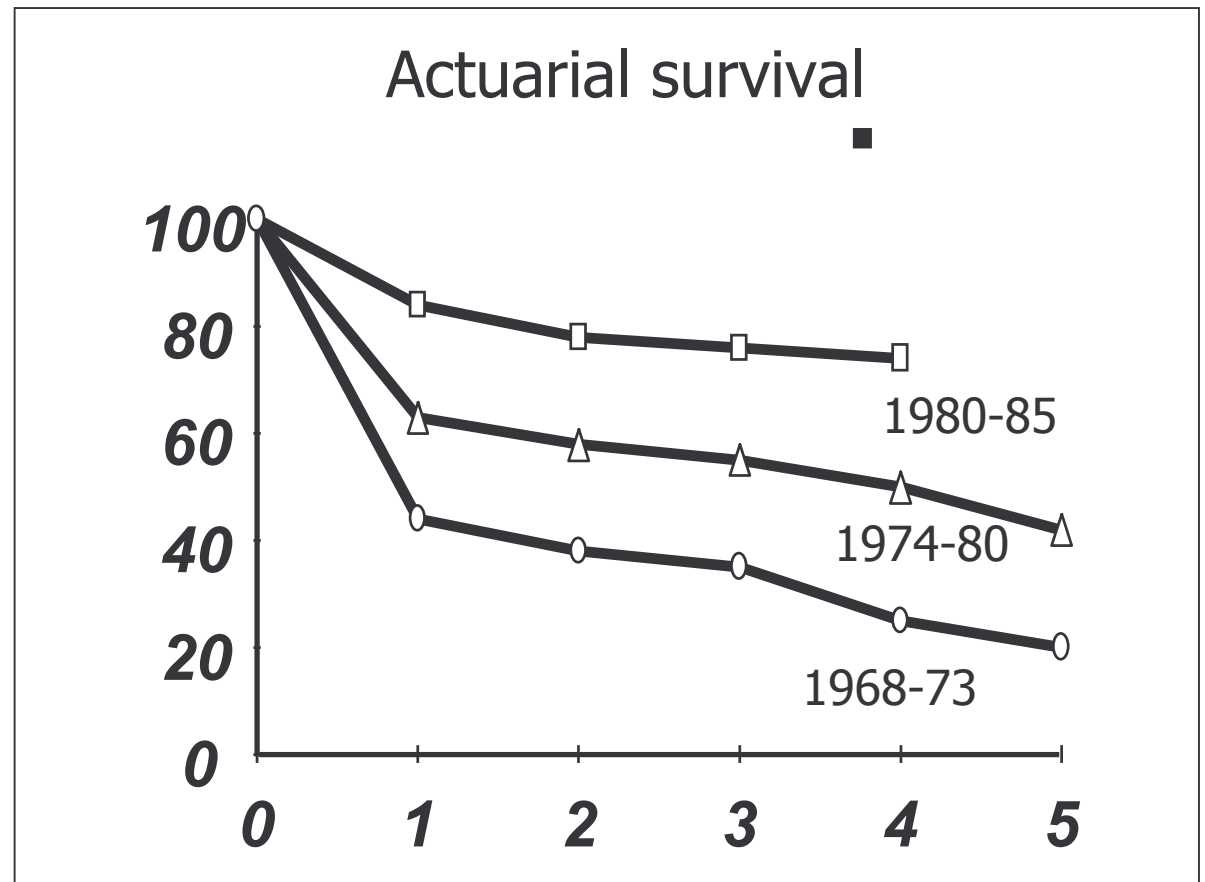
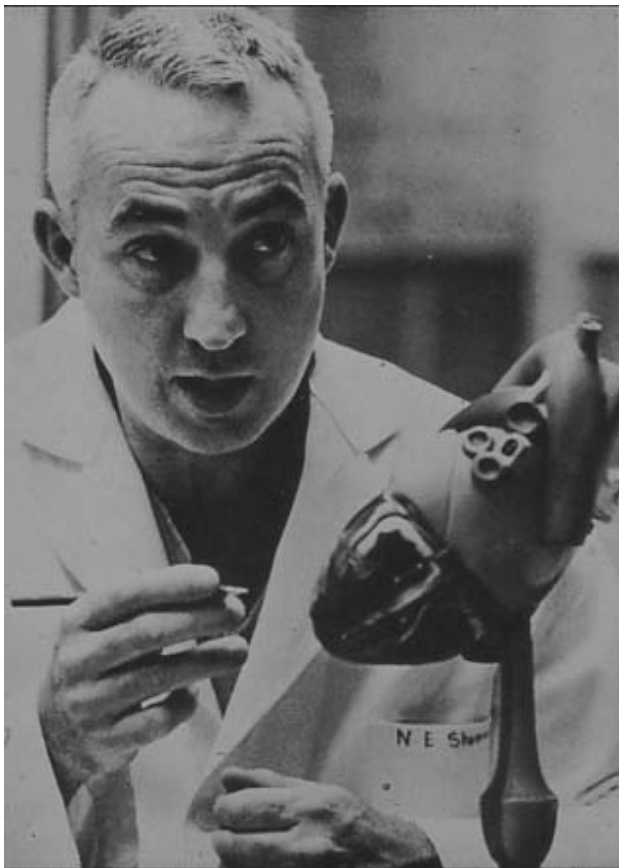
fase clinica

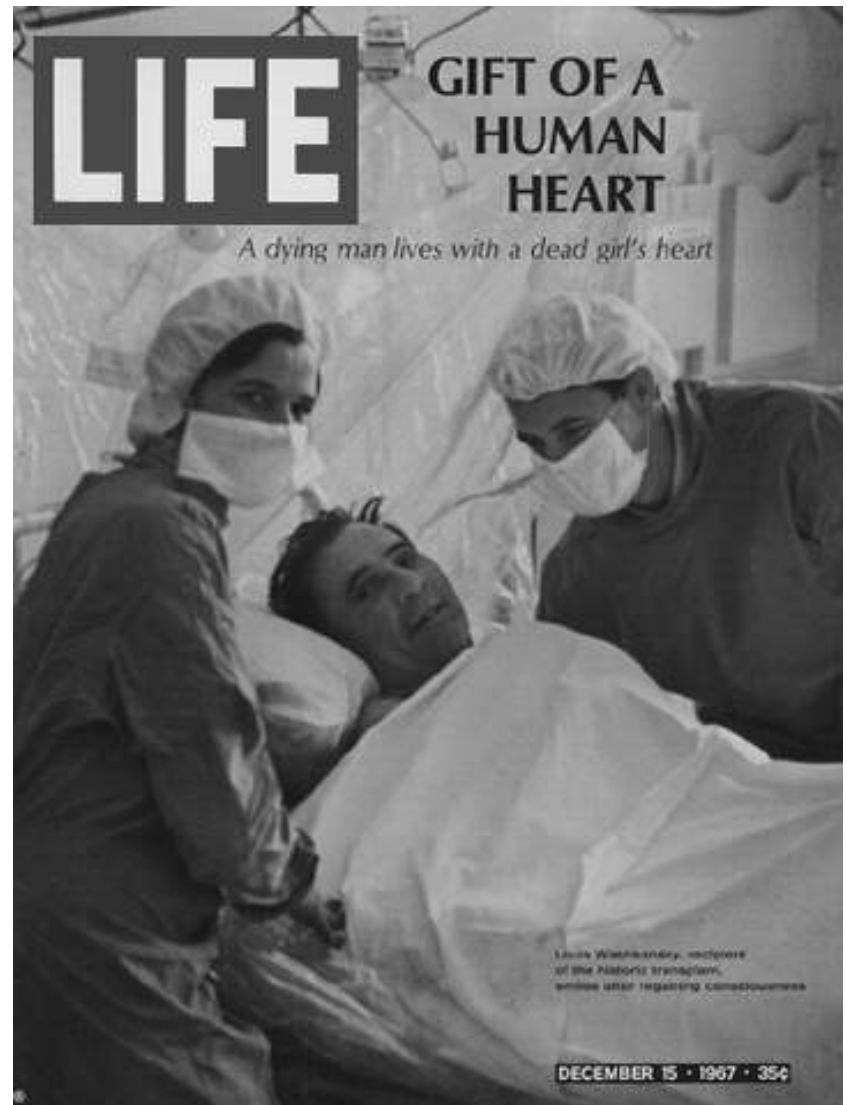
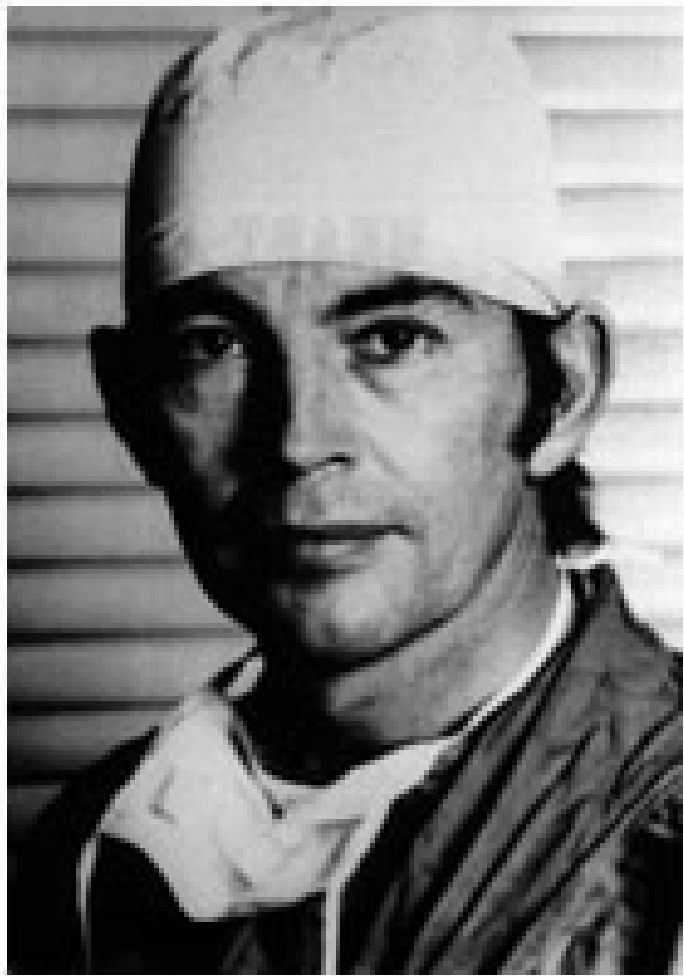
- 1964: J. Hardy primo xenotrapianto ortotopico (cuore di scimpanzè)
- 1967: C. Barnard primo omotrapianto cardiaco
- 1968: inizio programma clinico a Stanford
- 1972: introduzione biopsia endomiocardica per monitorizzazione rigetto acuto (Caves)
- 1975: primo ri-trapianto di cuore (Stanford)
- 1977: primo programma prelievo organi a distanza (Stanford)
- 1980: introduzione ciclosporina (Stanford)



FIRST HEART TRANSPLANT - 1-23-64

The Stanford experience





CENNI STORICI

tappe fondamentali in Italia

- 1985 trapianto ortotopico - Padova
- 1986 ritrapianto - Milano
- 1987 trapianto eterotopico - Pavia
- 1987 VAD come “bridge” al trapianto - Pavia
- 1991 trapianto da vivente (*domino*) - Pavia
- 1991 trapianto di cuore-polmoni - Pavia
- 2001 LVAD permanente “LionHeart” - Pavia



Il 3 Dicembre 1967 in Sud Africa C. Barnard esegue il primo trapianto cardiaco.

**18
ANNI**

Il 14 Novembre 1985 Gallucci esegue il primo trapianto in Italia a Padova.

**5
ANNI**

Il 4 Aprile 1990 viene eseguito il primo trapianto cardiaco a Torino.

INDICAZIONI

cardiomiopatia terminale, non responsiva a
terapia medica massimale e non suscettibile di
correzione mediante chirurgia conservativa

INSUFFICIENZA CARDIACA

- Nel mondo occidentale il 43% dei decessi riconosce una causa cardiovascolare
- Nonostante la riduzione della mortalità da cardiopatia ischemica e da ipertensione arteriosa, la mortalità da insufficienza cardiaca è in costante aumento

DIMENSIONI DEL PROBLEMA - EUROPA

- 2 - 10 milioni di pazienti in Europa
- Mortalità globale a 4 anni: 40%
- Mortalità a 1 anno in pazienti con insufficienza cardiaca severa: 50%

**The task force on heart failure of ESC
Eur Heart J 1995;16:741-51**

DIMENSIONI DEL PROBLEMA - MONDIALE

- **Globalmente nel mondo occidentale 150.000 pazienti sarebbero potenziali candidati al trapianto di cuore**
- **I pazienti iscritti nelle liste di attesa sono 10.000**
- **Ogni anno vengono eseguiti circa 4.000 trapianti**
- **Il 30 % dei candidati decede prima del trapianto**

TRAPIANTO CARDIACO

Il limite attuale è la scarsità di donatori

**È necessario, quindi, esplorare tutte le
opzioni terapeutiche disponibili**

OPZIONI TERAPEUTICHE

STABILITE

- **BPAC estremo**
- **Rimodellamento VS**
- **Riduzione volumetrica VS**
- **Anuloplastica mitralica**
- **Cardiomioplastica**
- **Assistenza meccanica come bridge al trapianto**
- **Trapianto cardiaco**

IN EVOLUZIONE

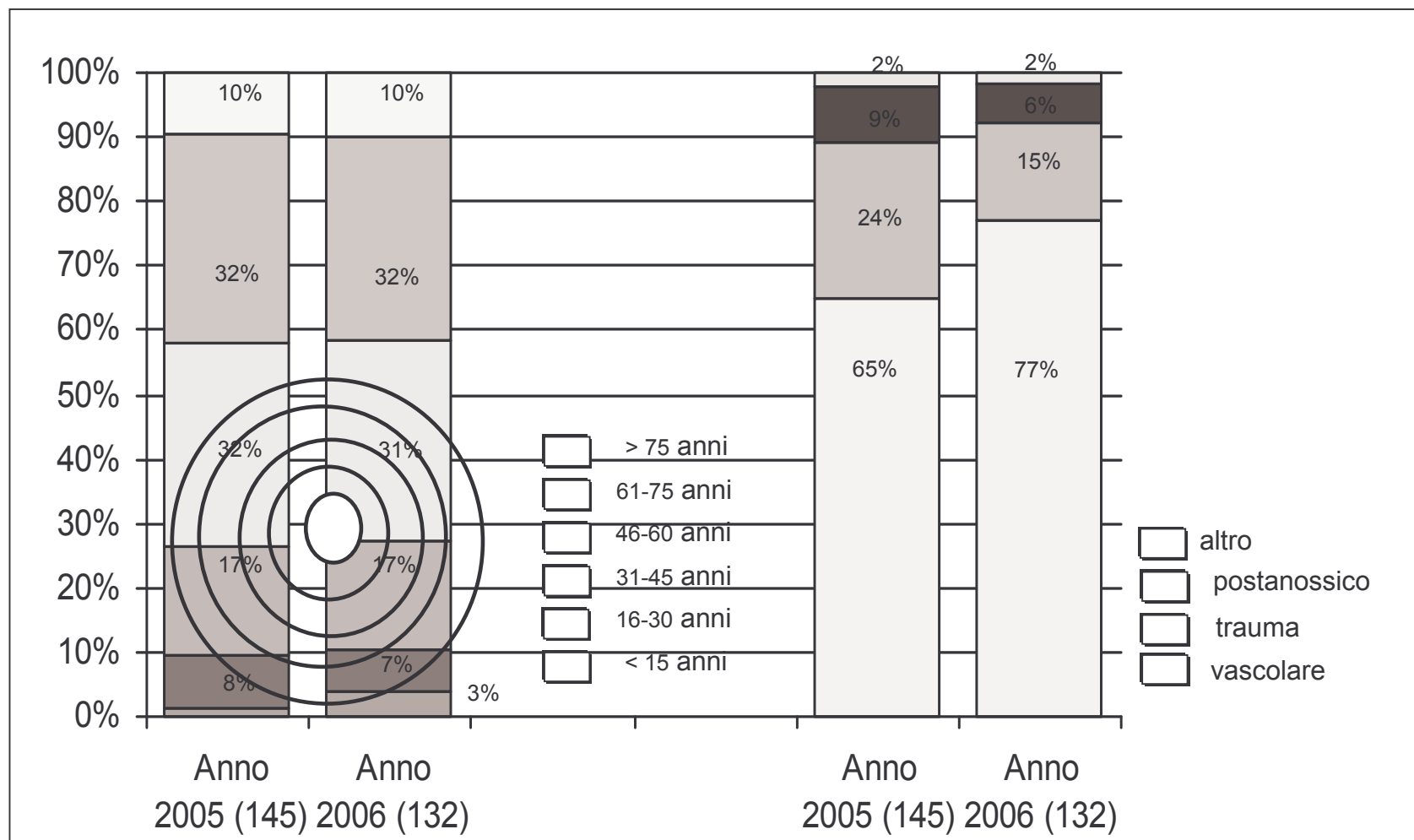
- **Assistenza meccanica permanente**
- **Terapia cellulare**
- **Terapia genica**
- **Xenotrapianto**

TRAPIANTI PER MILIONE DI PERSONE

Rene	32.3
Fegato	18.8
Cuore	6.5
Pancreas	1.7
Polmone	1.5
Intestino	0.13
Cuore-Polmoni	0.06

DATI CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI anno 2004

DISTRIBUZIONE DELL'ETA' DEI DONATORI UTILIZZATI E CAUSE DI DECESSO



FABBISOGNO NAZIONALE



- **RICHIESTA:**



- **800 / ANNO (14 / MILIONE DI ABITANTI)**

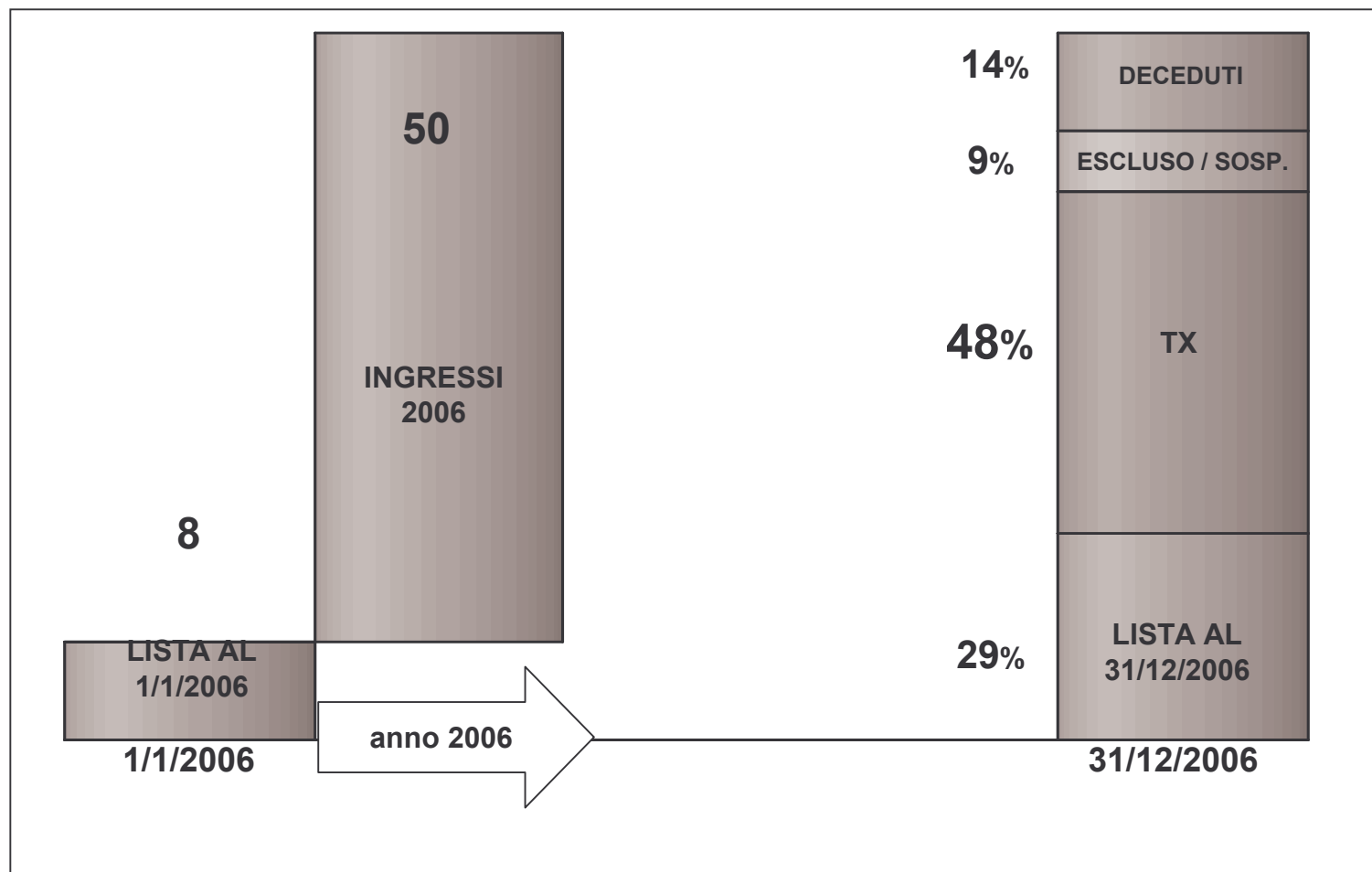
- **TRAPIANTI EFFETTUATI:**

- **300 / ANNO**

TEMPO DI ATTESA IN LISTA

Periodo	Mediana	Trapianti
11/1985 - 1990	2	208
1991 - 1995	8	206
1996 - 2000	6	206
2001 - 05/2004	14	192

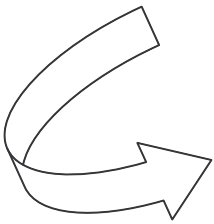
LISTA DI ATTESA DEL TRAPIANTO DI CUORE:



TEMPO MEDIO DI
ATTESA IN LA NEL
2006: 4,3 MESI

“CURRENT ERA”

NUOVE INDICAZIONI AL TRAPIANTO



Mancini et al. Circulation 1991.

Sopravvivenza a 1 anno:

VO₂ > di 14 ml/kg/min → 94%,

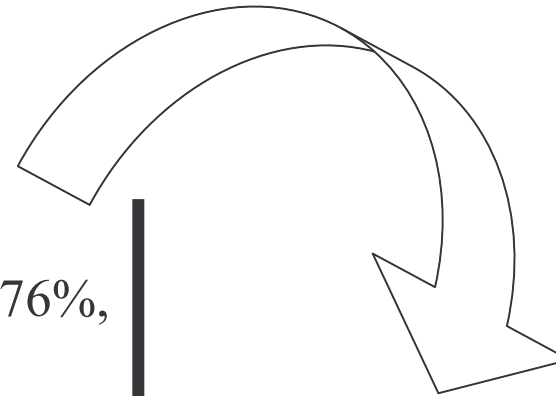
10 ml/kg/min > VO₂ < 14 ml/kg/min → 76%,

VO₂ < di 10 ml/kg/min → 7%



American College of Cardiology Twenty-fourth Bethesda Conference on Cardiac Transplantation.

J Am Coll Cardiol. 1993; 22; 21-31.



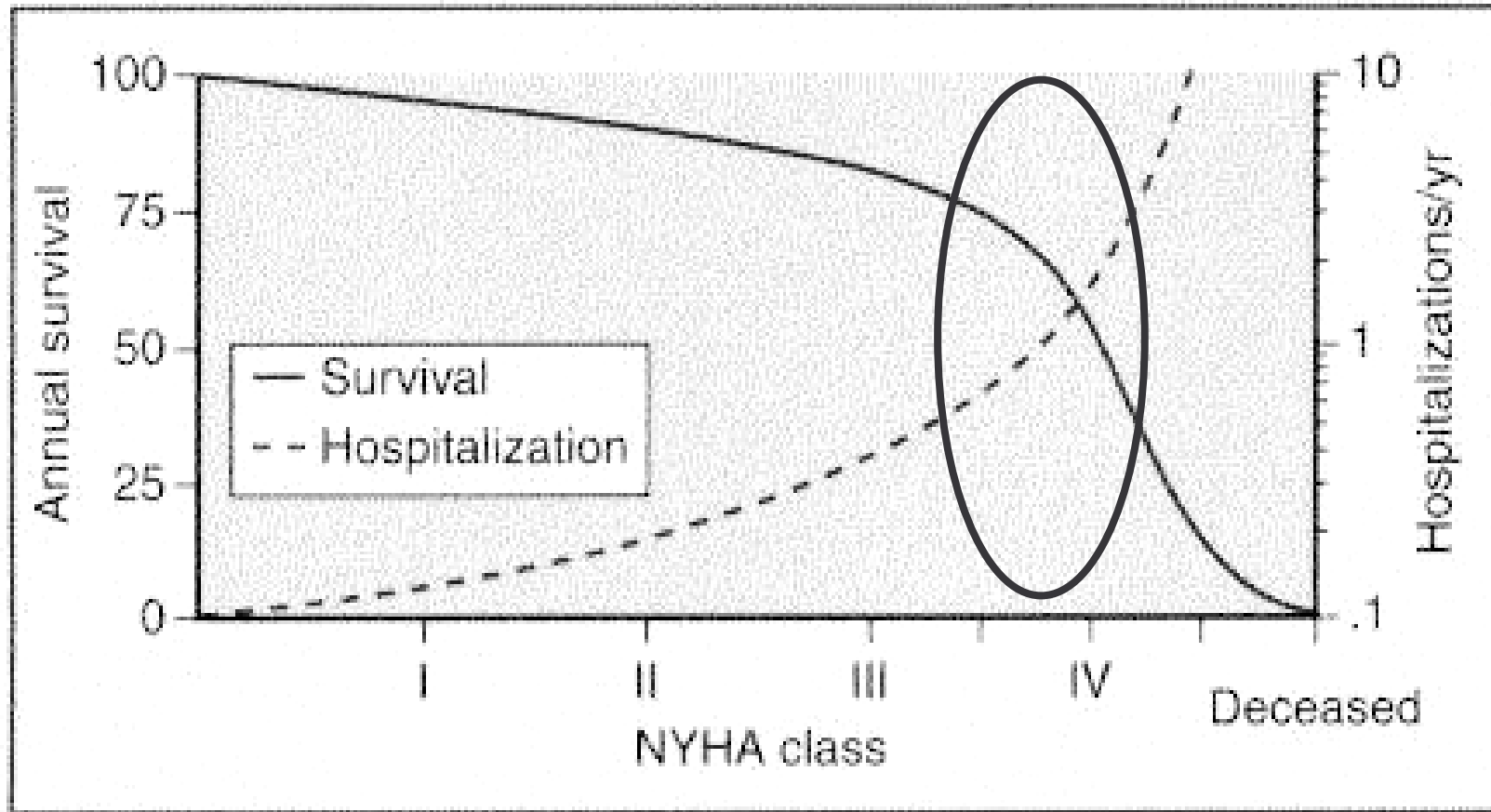
Beta-Bloccanti

Defibrillatore

Selection of Patients for Heart Transplantation in the Current Era of Heart Failure Therapy

Butler J, Khadim G, Kimberly MP, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, Pierson RN, Wilson JR. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 787-93

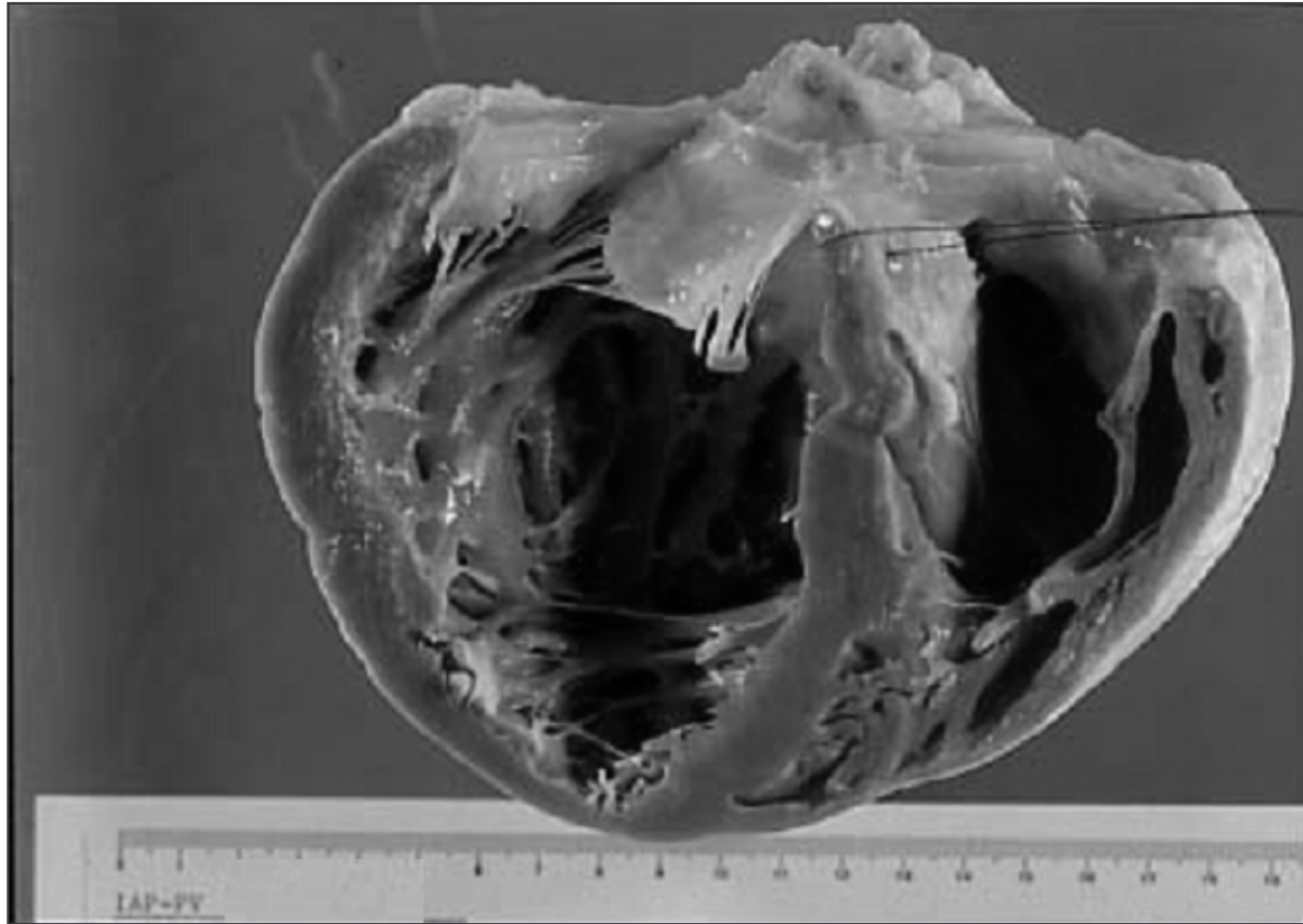
Advanced Heart Failure: Morbidity and Mortality



INDICAZIONI ANATOMO-PATOLOGICHE

- **CARDIOMIOPATIE PRIMITIVE**
 - dilatativa
 - restrittiva
 - ipertrofica
- **CARDIOMIOPATIE SECONDARIE**
 - ischemica
 - valvolare
 - neoplastica non metastatizzata
 - postchemioterapica
- **CARDIOPATIE CONGENITE COMPLESSE**
 - Sindrome cuore sinistro ipoplasico

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA IDIOPATICA



CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA



CONTROINDICAZIONI

- **ASSOLUTE**

- inadeguata compliance del ricevente
- neoplasie maligne recenti (< 5 anni)
- malattie sistemiche attive (malattie dismetaboliche)
- infezioni sistemiche
- insufficienze parenchimali terminali (rene, fegato)
- infarto polmonare recente
- positività HIV

IL DONATORE DI CUORE

- Morte cerebrale
- Assenza di patologie pregresse o di traumi gravi a carico del cuore
- Assenza di turbe gravi, non correggibili del ritmo cardiaco
- Assenza di ipotensione arteriosa marcata e prolungata
- Arresto cardiaco non superiore ai 15 min
- Supporto catecolaminico modesto
(Dopamina $< 10 \mu\text{g/kg/min}$)

IL DONATORE DI CUORE

- Assenza di sepsi
- Assenza di tossicodipendenza
- Assenza di avvelenamento
- L'età del donatore non è un limite
- Fondamentale la funzione d'organo
 - Essenziale la esplorazione visiva

rispettare criterio: donatore anziano per
ricevente anziano

CRITERI DI COMPATIBILITA'

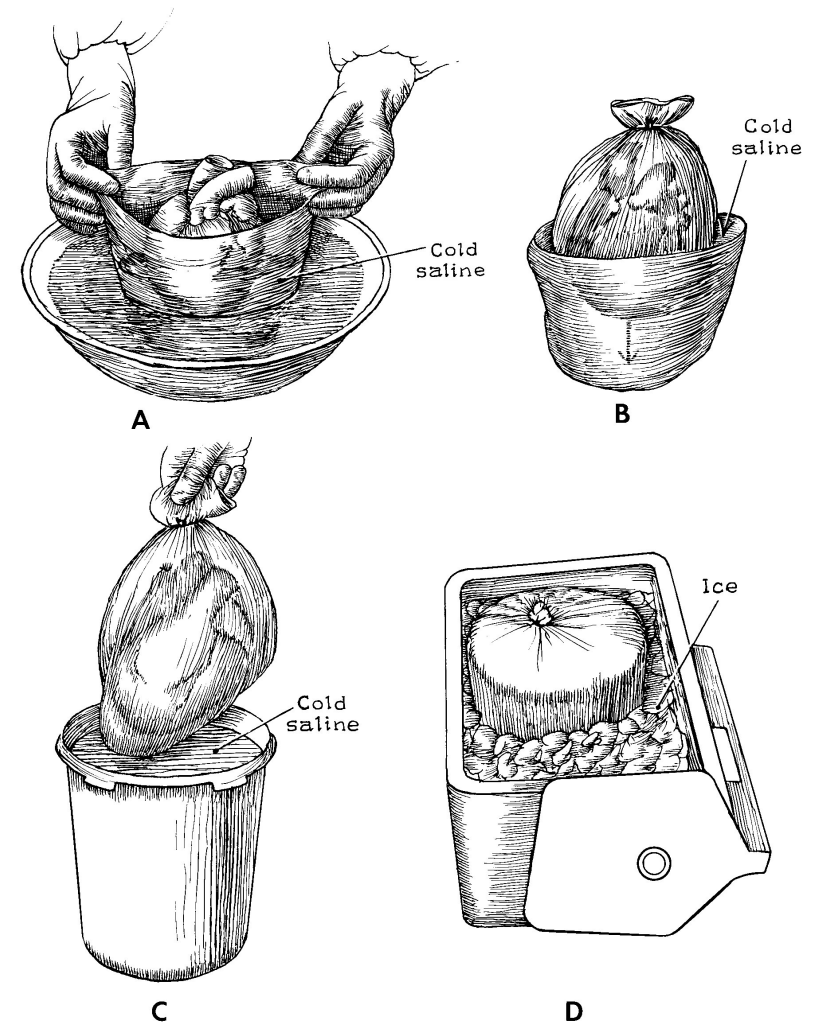
- Sistema A B 0
- Assenza di linfotossicità diretta (cross-match linfocitario negativo)
- Matching dimensionale (trapianto ortotopico)

FASI CHIRURGICHE DEL TRAPIANTO DI CUORE

1. Prelievo dal donatore
2. Preparazione dell'organo prima del trapianto
3. Cardiectomia nel ricevente
4. Impianto dell'organo donato nel ricevente

1D. PRELIEVO DAL DONATORE

- Preparazione per trasporto:
 - 1° sacchetto sterile con 1000 cc di Ringer lattato a 4° C
 - 2° sacchetto sterile con 1000 cc di Ringer lattato a 4° C
 - contenitore rigido con fisiologica a 4° C
 - 3° sacchetto sterile
 - Borsa termica con ghiaccio non sterile

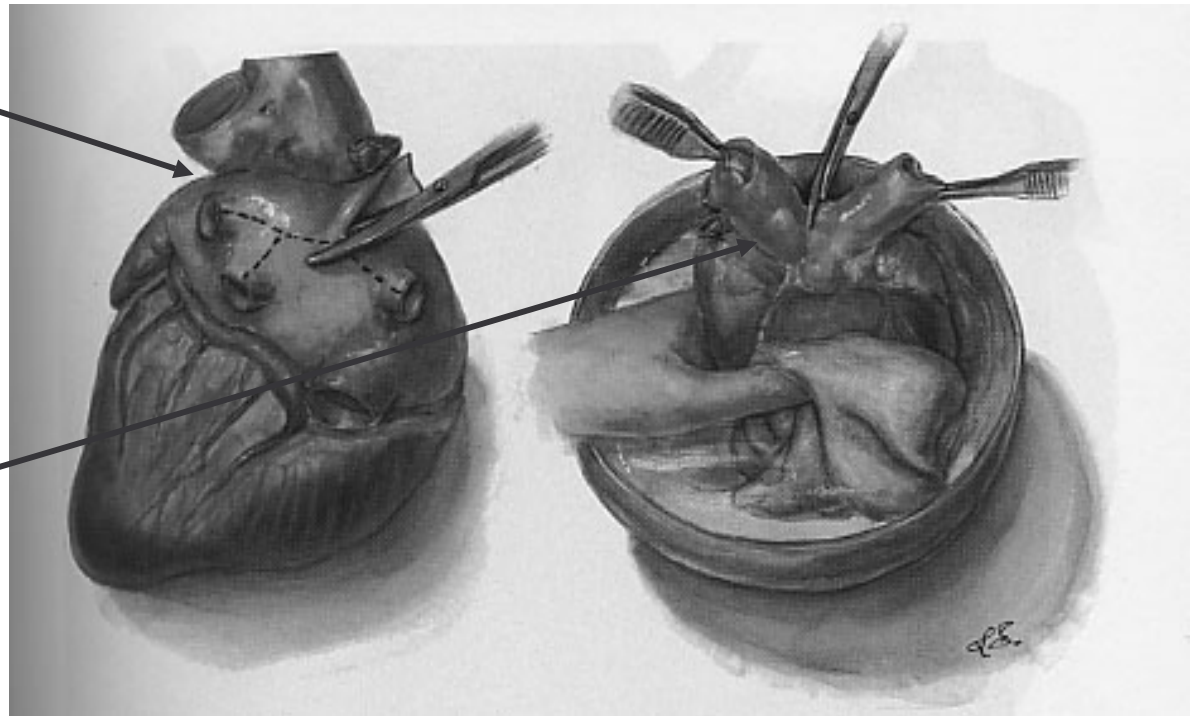


PRESERVAZIONE DEL CUORE DONATO

- premesse: blocco metabolico e sterilità
- cardioplegia (Celsior), ipotermia, tre sacchetti sterili con Ringer a 4°C, frigo con ghiaccio
- tempo di ischemia massimo: 4 - 5 ore

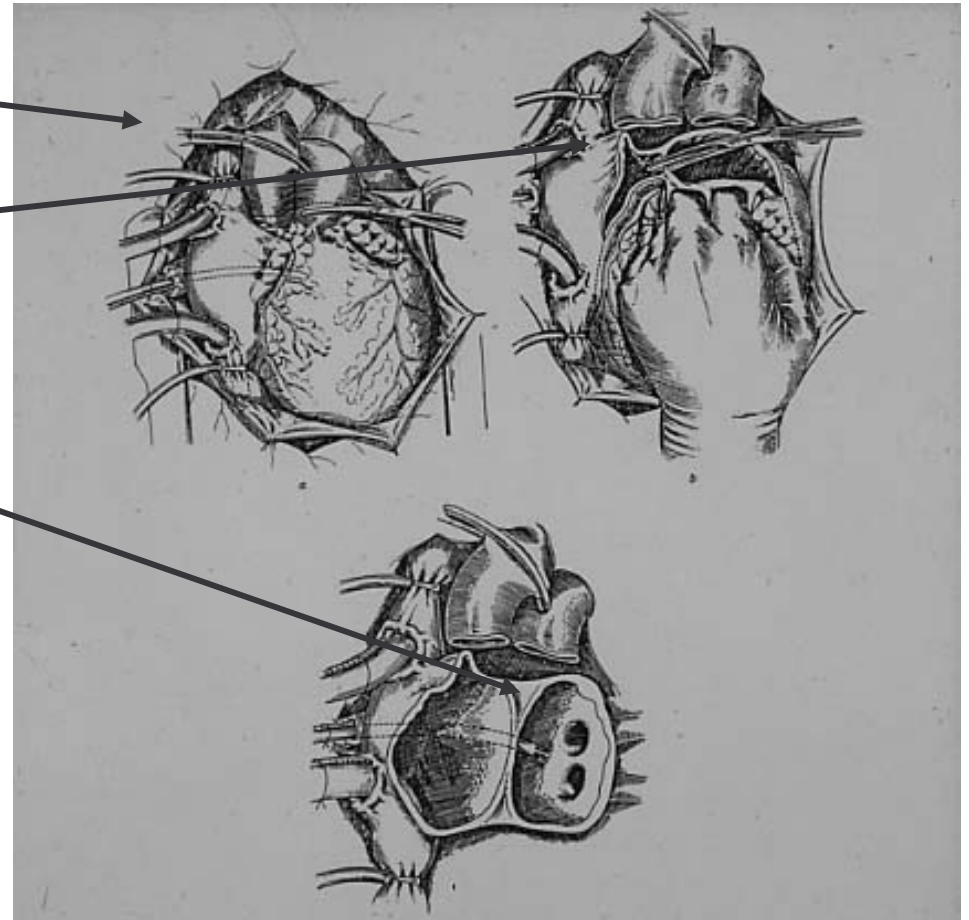
2. PREPARAZIONE DELL'ORGANO PRIMA DEL TRAPIANTO

- Sezione dello sbocco delle vene polmonari nell'atrio sinistro a creare un margine di sutura unico
- Separazione VCS ed AP
- Separazione di arteria polmonare ed aorta ascendente
- Biopsia endomiocardica del ventricolo sinistro



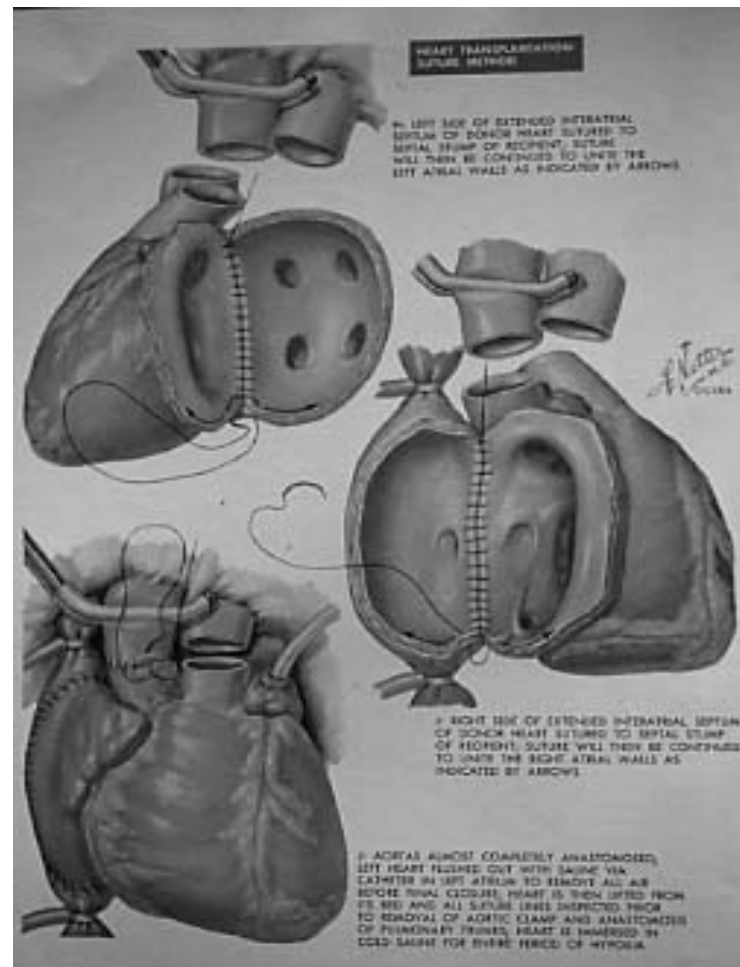
3. CARDIECTOMIA NEL RICEVENTE

- Clampaggio aortico e sezione dell'atrio destro
- Sezione di aorta ed arteria polmonare
- Creazione di una cuffia di tessuto dell'atrio sinistro comprendente lo sbocco delle quattro vene polmonari
- Preparazione delle sedi di anastomosi

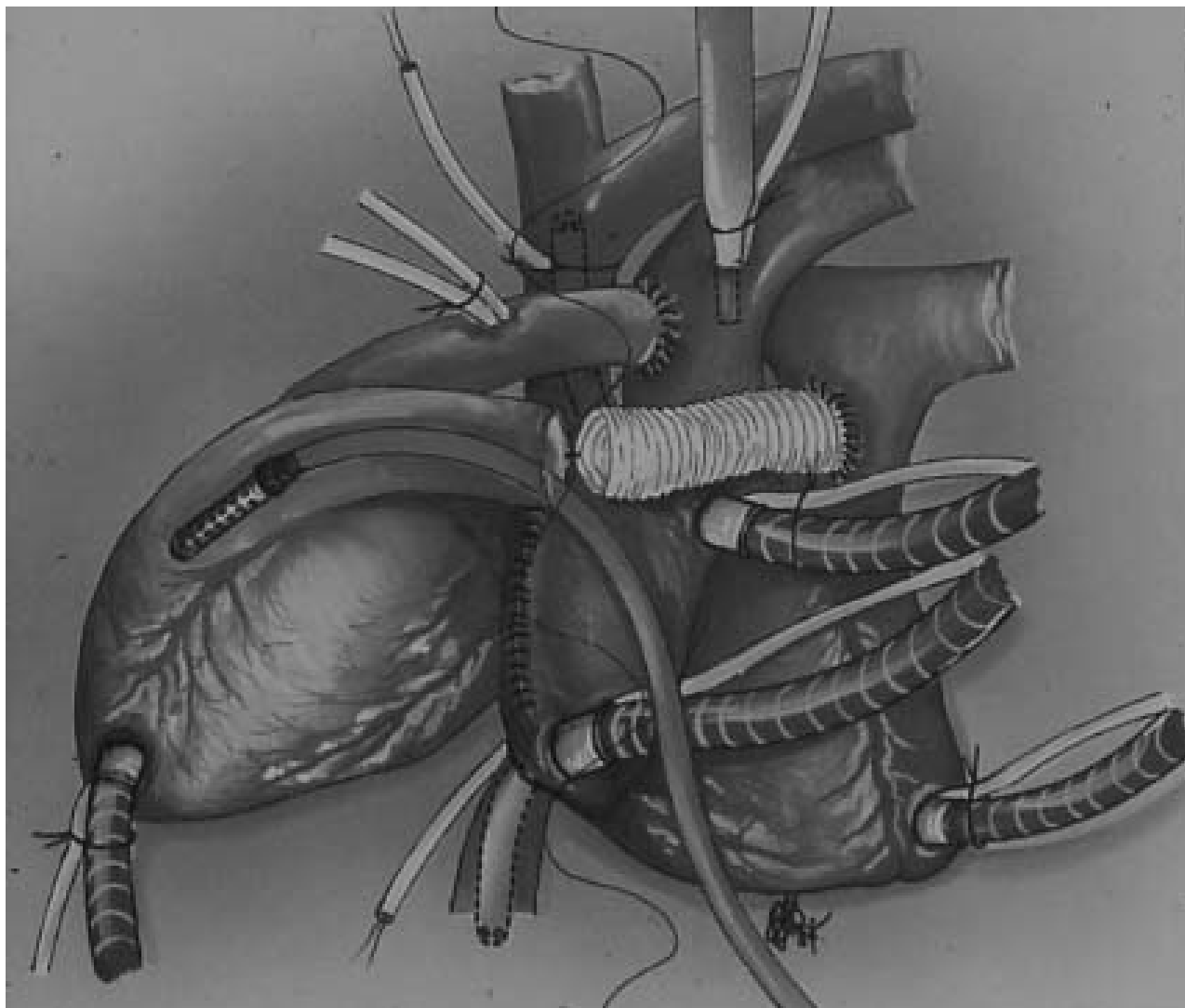


4. IMPIANTO DELL'ORGANO DONATO NEL RICEVENTE

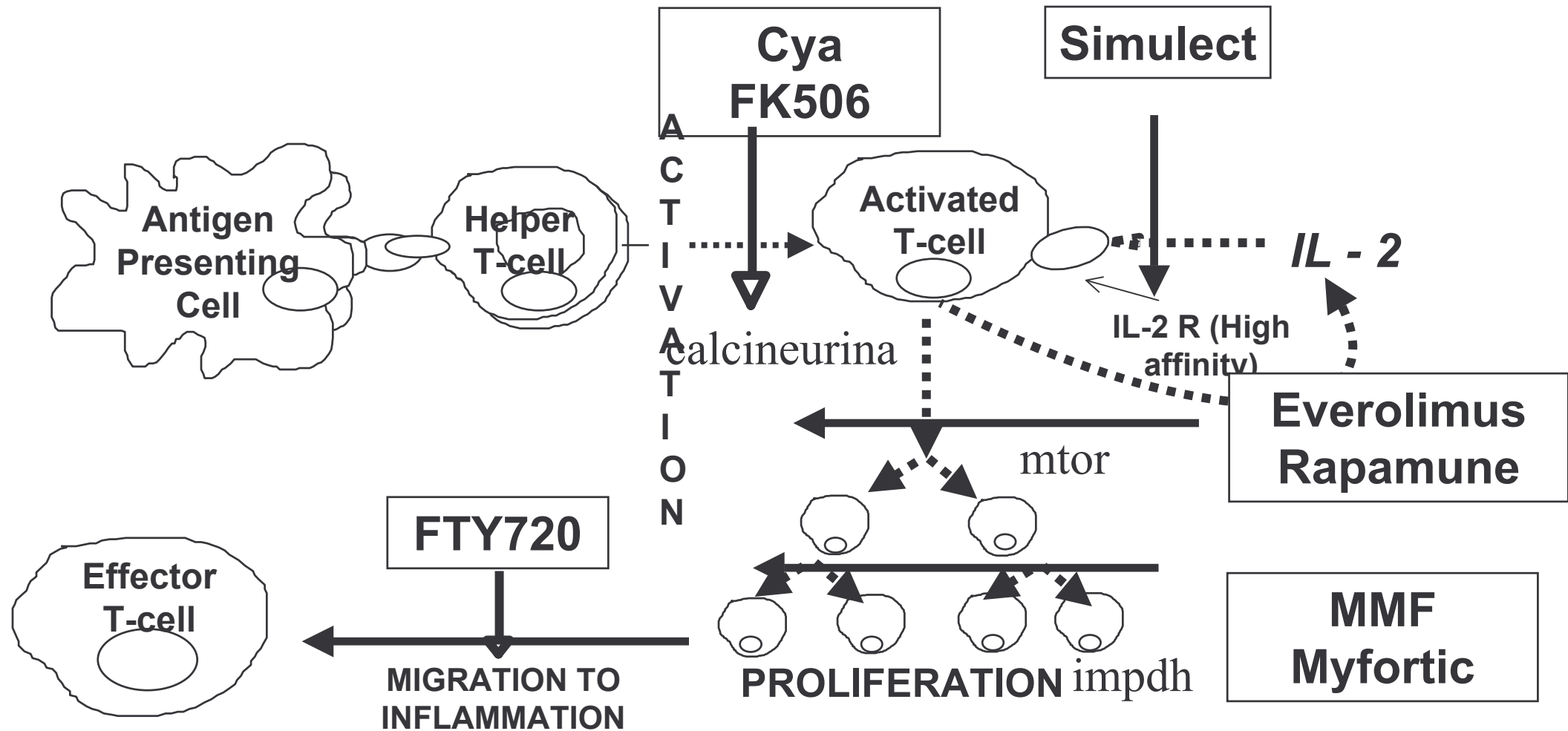
- Tecnica standard o biatriale



IL TRAPIANTO ETEROTOPICO



T-CELL IMMUNOSUPPRESSION



MORTALITA' OSPEDALIERA

76/812 (9.4%)

• Graft Failure	34	(45.3%)
• Multi-Organ Failure	20	(26.7%)
• Infezioni	11	(13.3%)
• Eventi Cerebrali	4	(5.3%)
• Morte Improvvisa	3	(4%)
• Rigetto acuto	2	(2.7%)
• Altro	2	(2.7%)

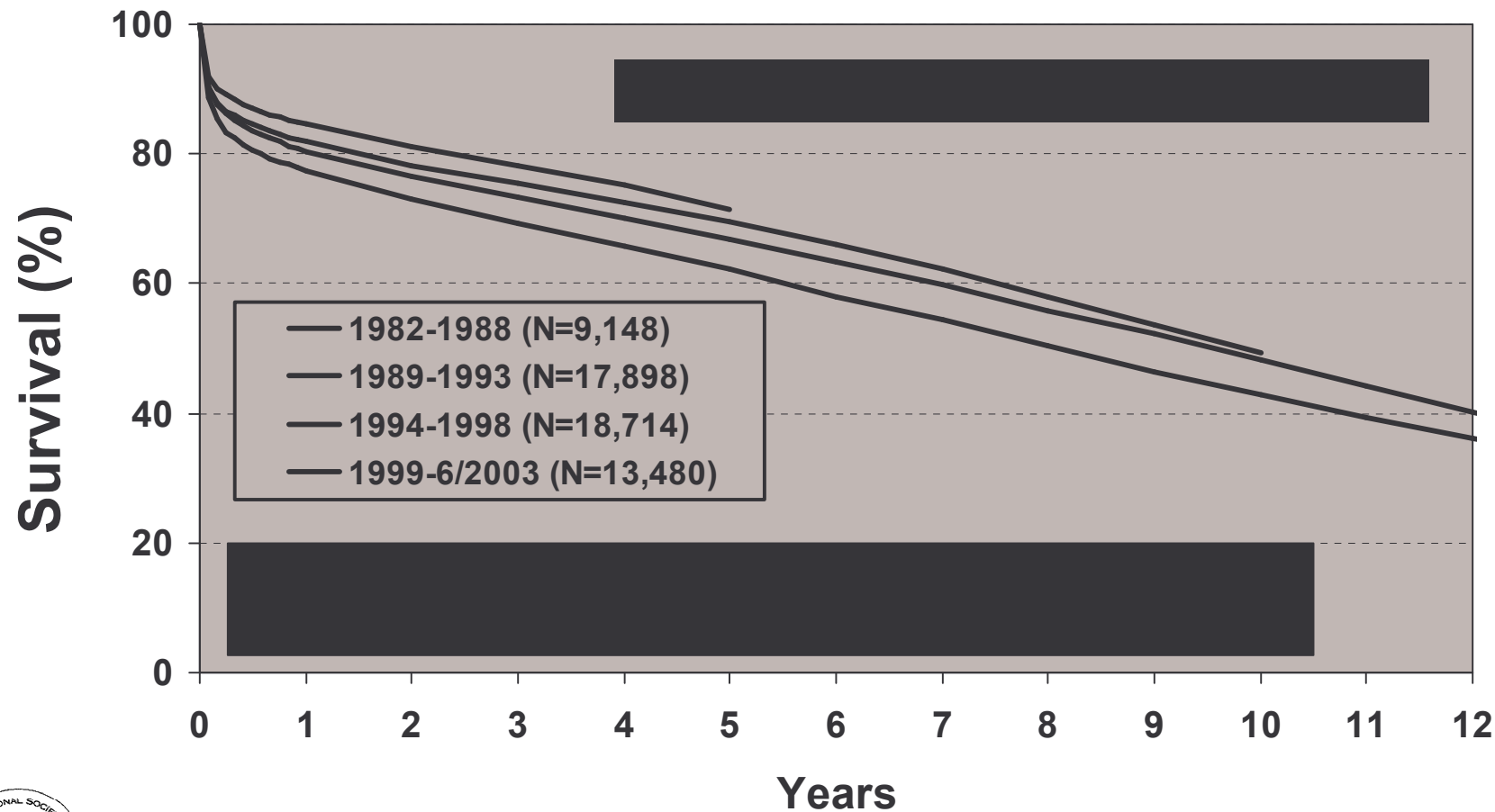
MORTALITA' TARDIVA

168/736 (22.8%)

• Neoplasie	49	(29.1 %)
• Rigetto cronico	39	(23 %)
• Morte improvvisa	29	(17 %)
• Infezioni	19	(11.5 %)
• Eventi Cerebrali	14	(8.5 %)
• Accidentale	4	(2.4%)
• Rigetto acuto	4	(2.4 %)
• Altre	10	(6.1%)

ADULT HEART TRANSPLANTATION

Kaplan-Meier Survival by Era (Transplants: 1/1982 – 6/2003)



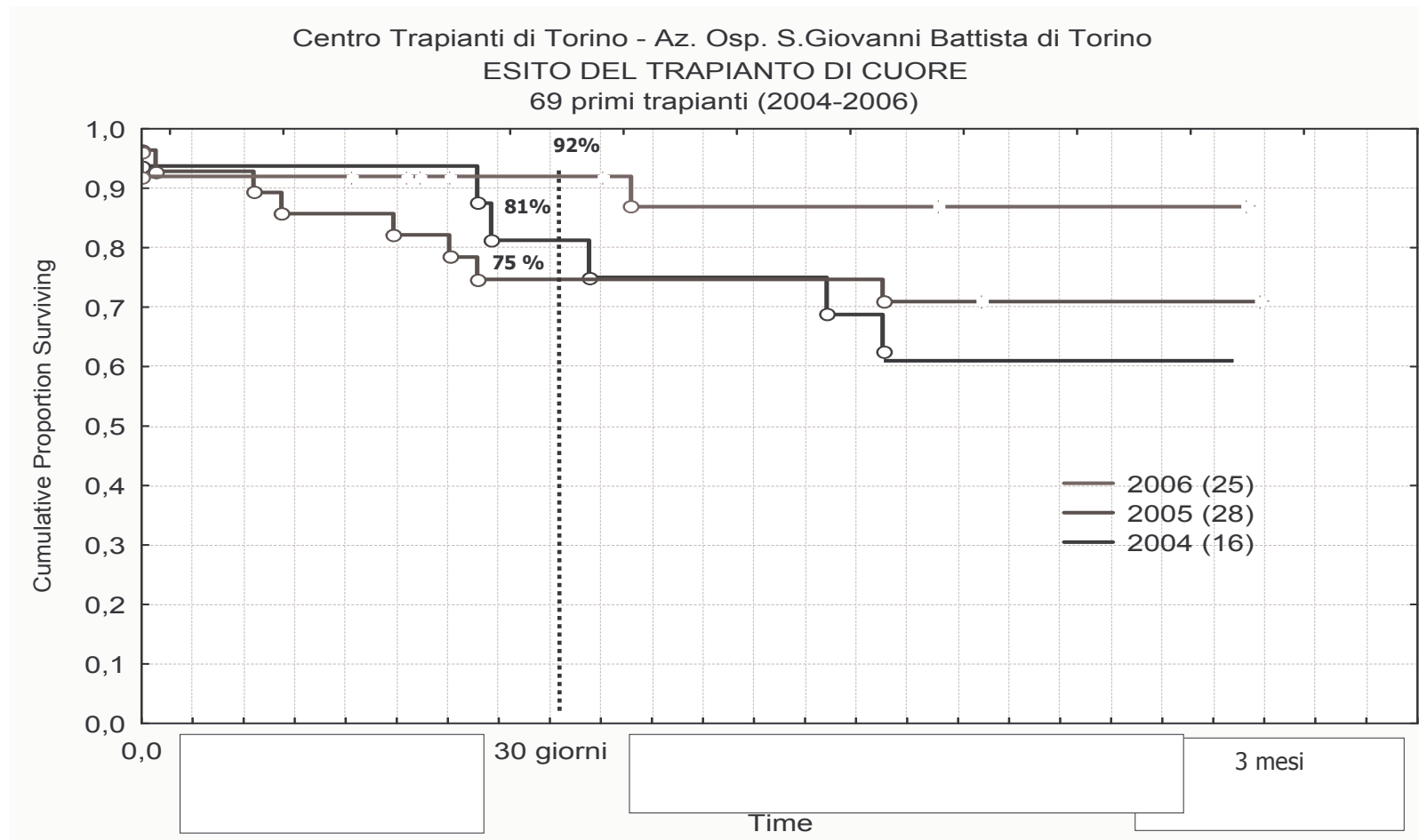
ISHLT

2005

J Heart Lung Transplant 2005;24: 945-982

IL TRAPIANTO CARDIACO: Sopravvivenza

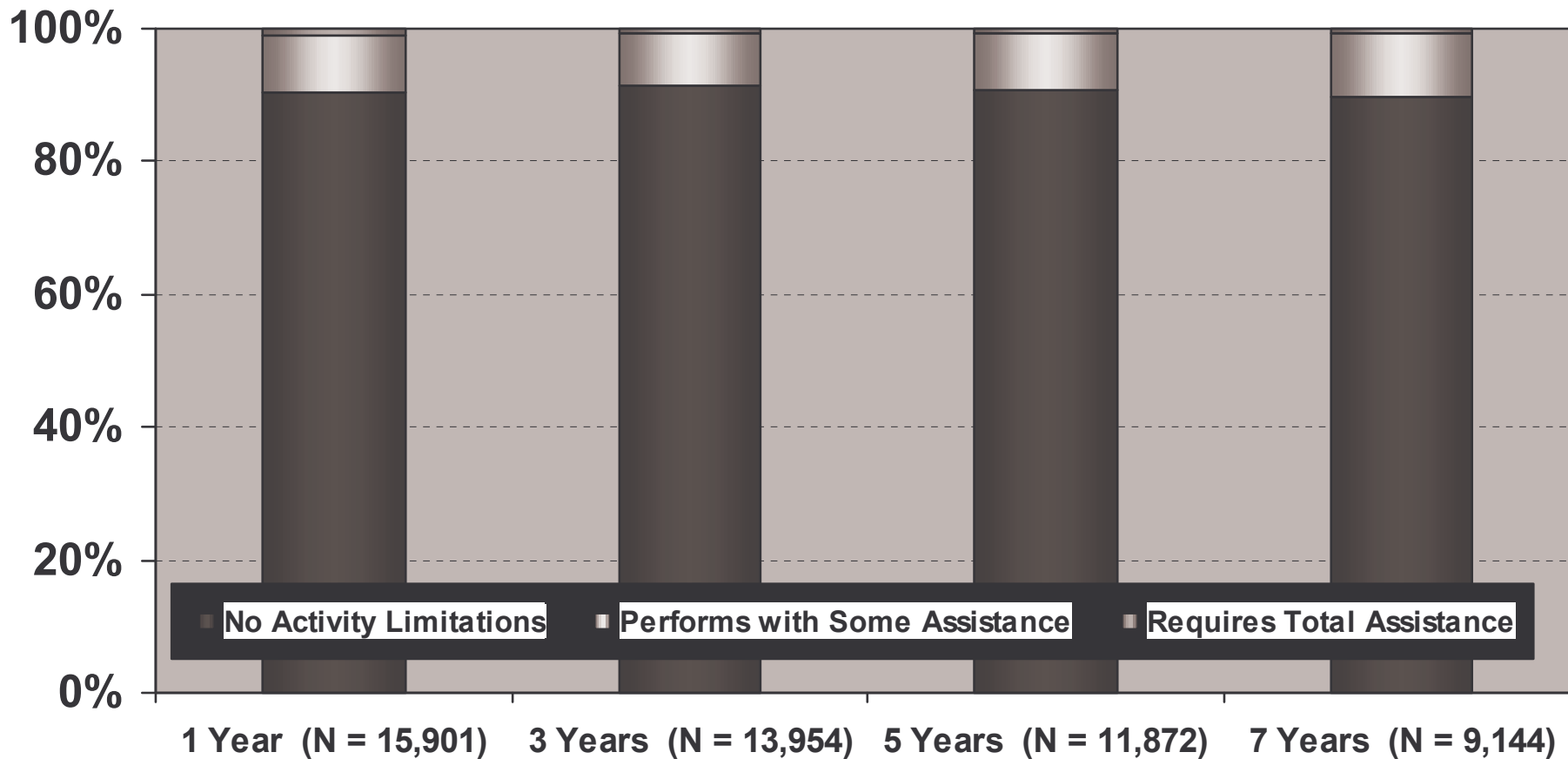
SOPRAVVIVENZA A 30 GIORNI PER ANNO



ADULT HEART RECIPIENTS

Functional Status of Surviving Recipients

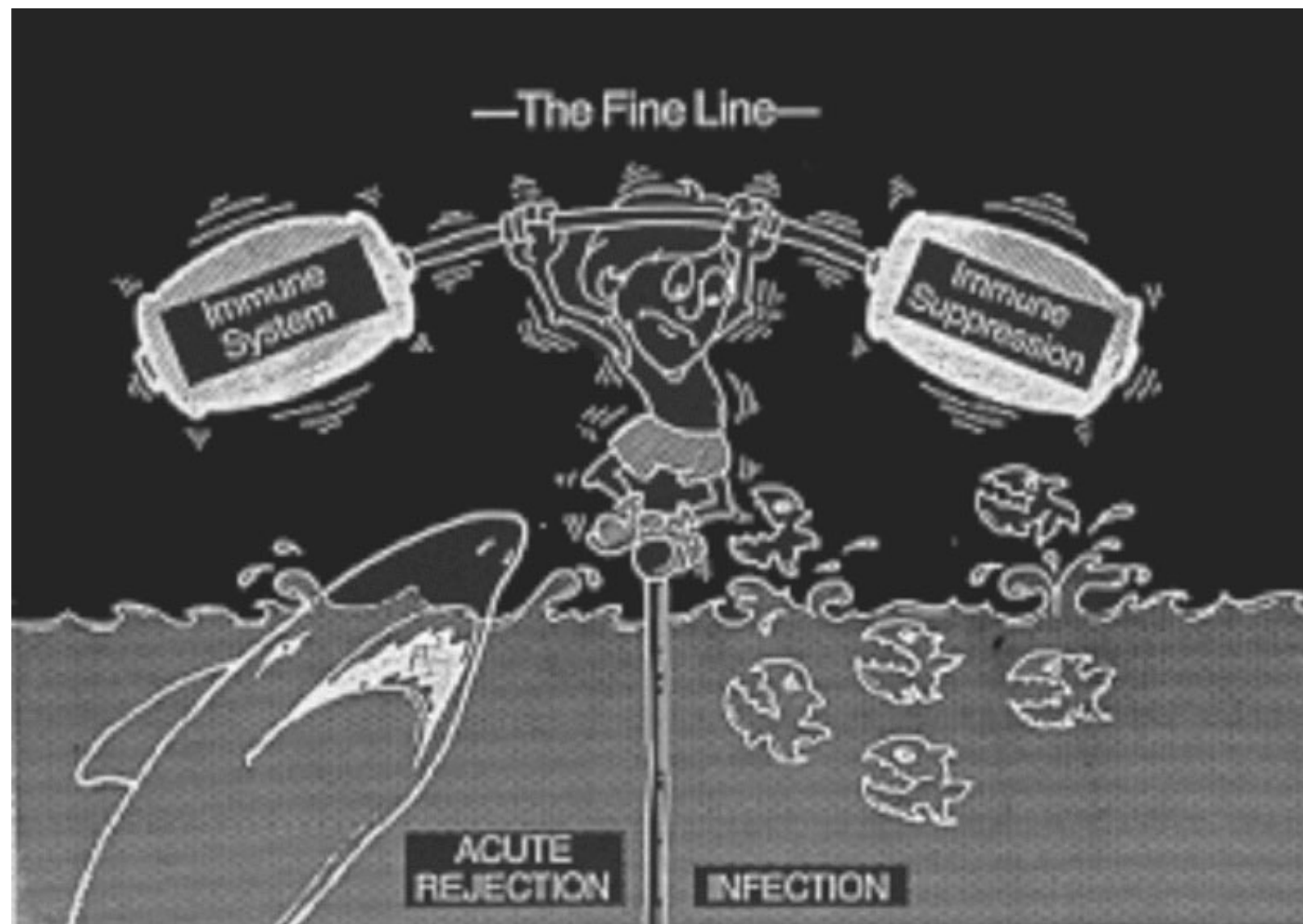
(Follow-ups: April 1994 - June 2004)



ISHLT

2005

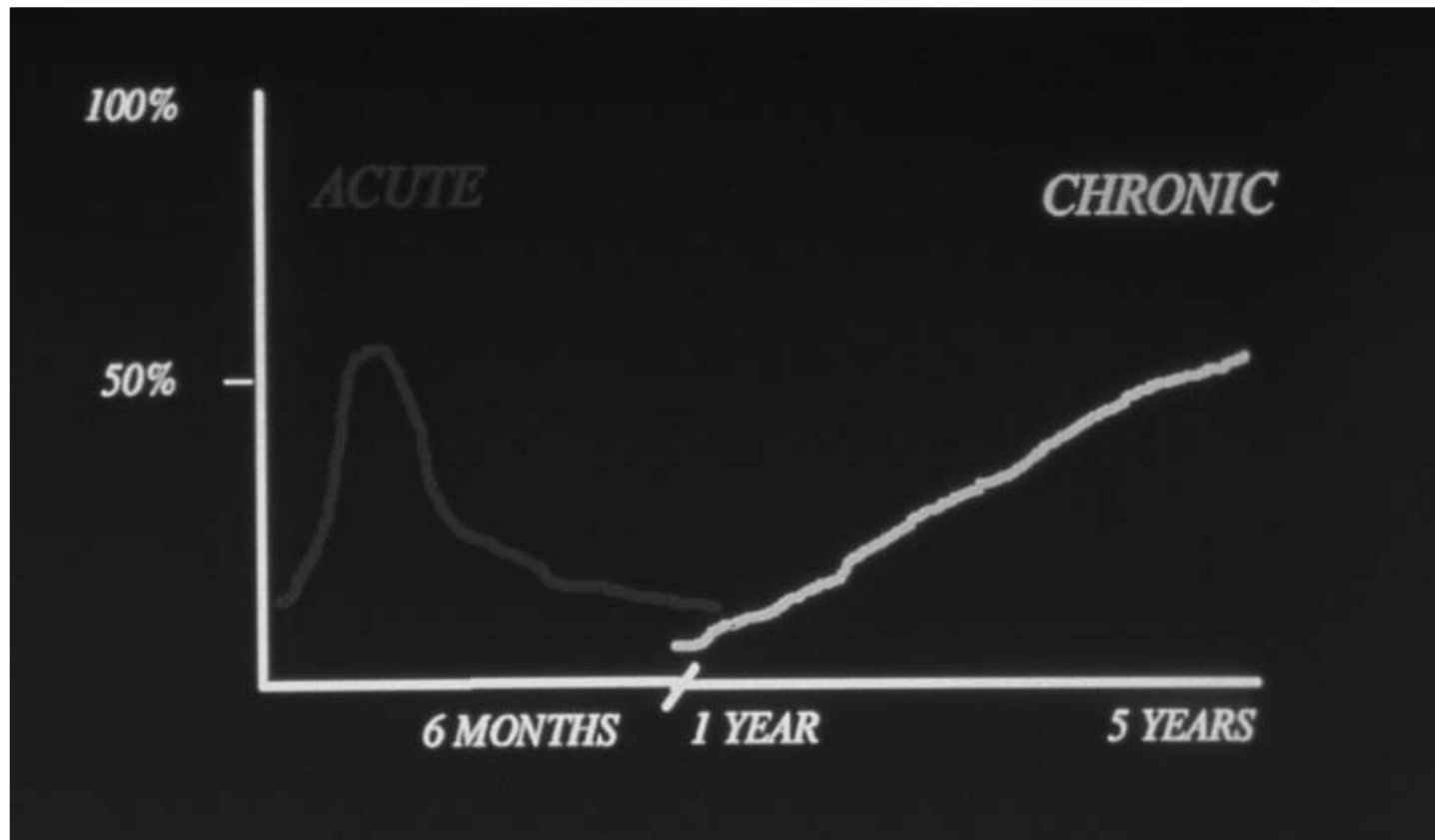
J Heart Lung Transplant 2005;24: 945-982



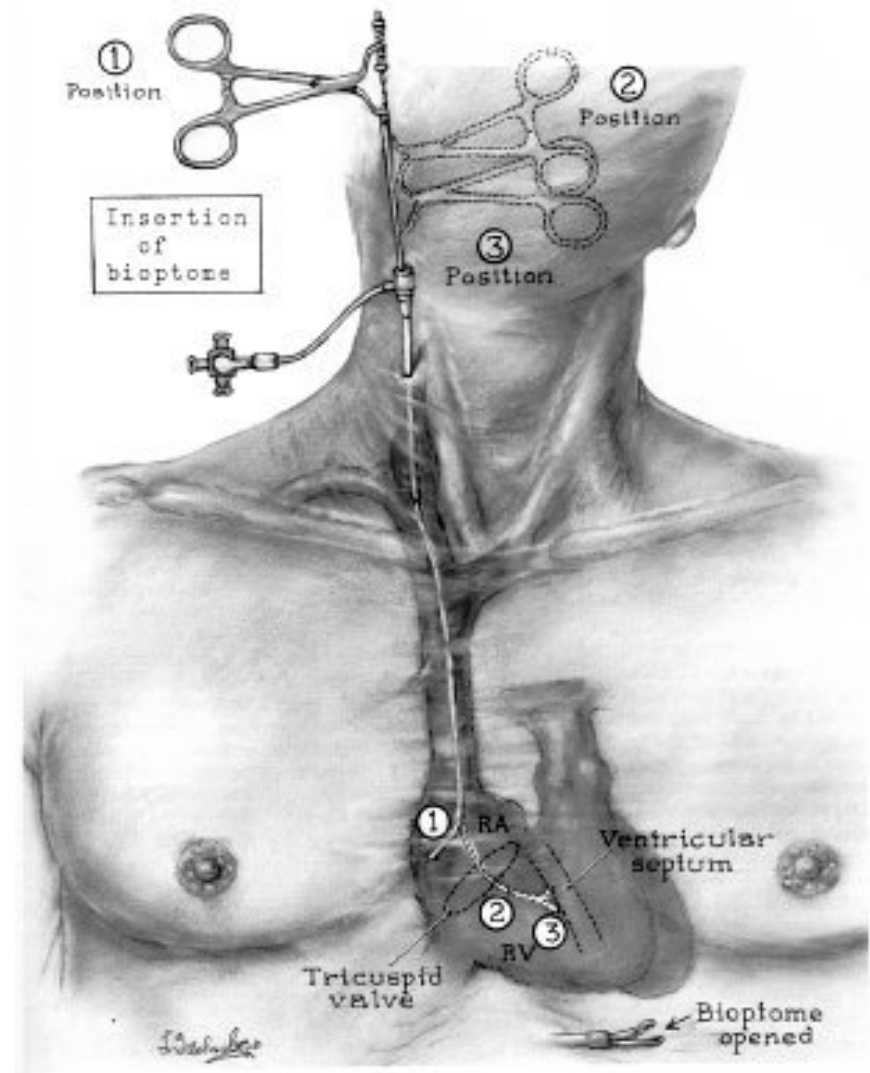
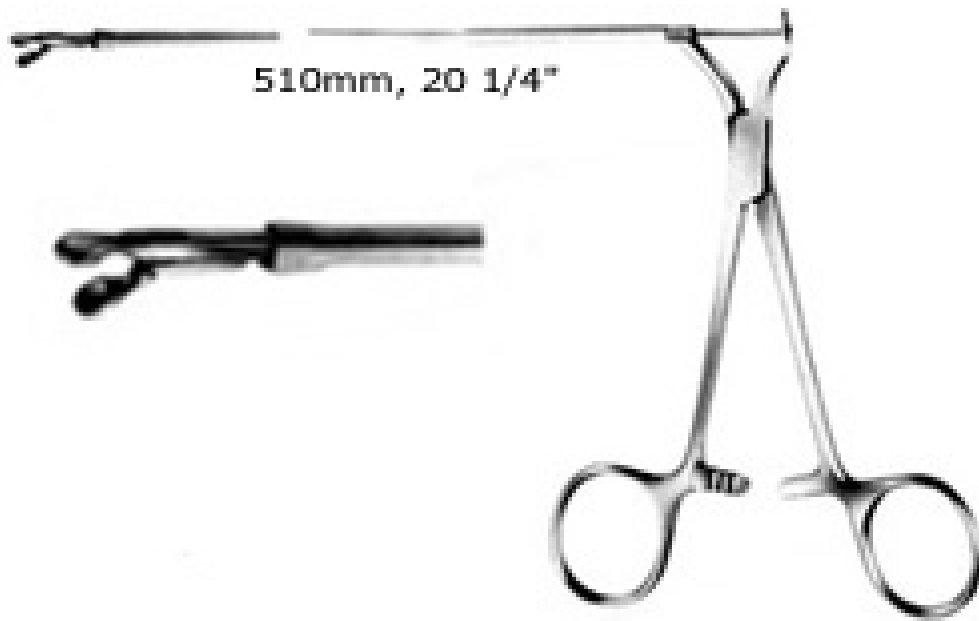
1. RIGETTO ACUTO

- Reazione immunitaria di tipo cellulare dell'ospite diretta contro le componenti cellulari del graft (cellule endoteliali, miocardiociti)
- Frequente
- Può provocare severo risentimento emodinamico
- ISHLT grading: 1A, 1B, 2, 3A, 3B e 4

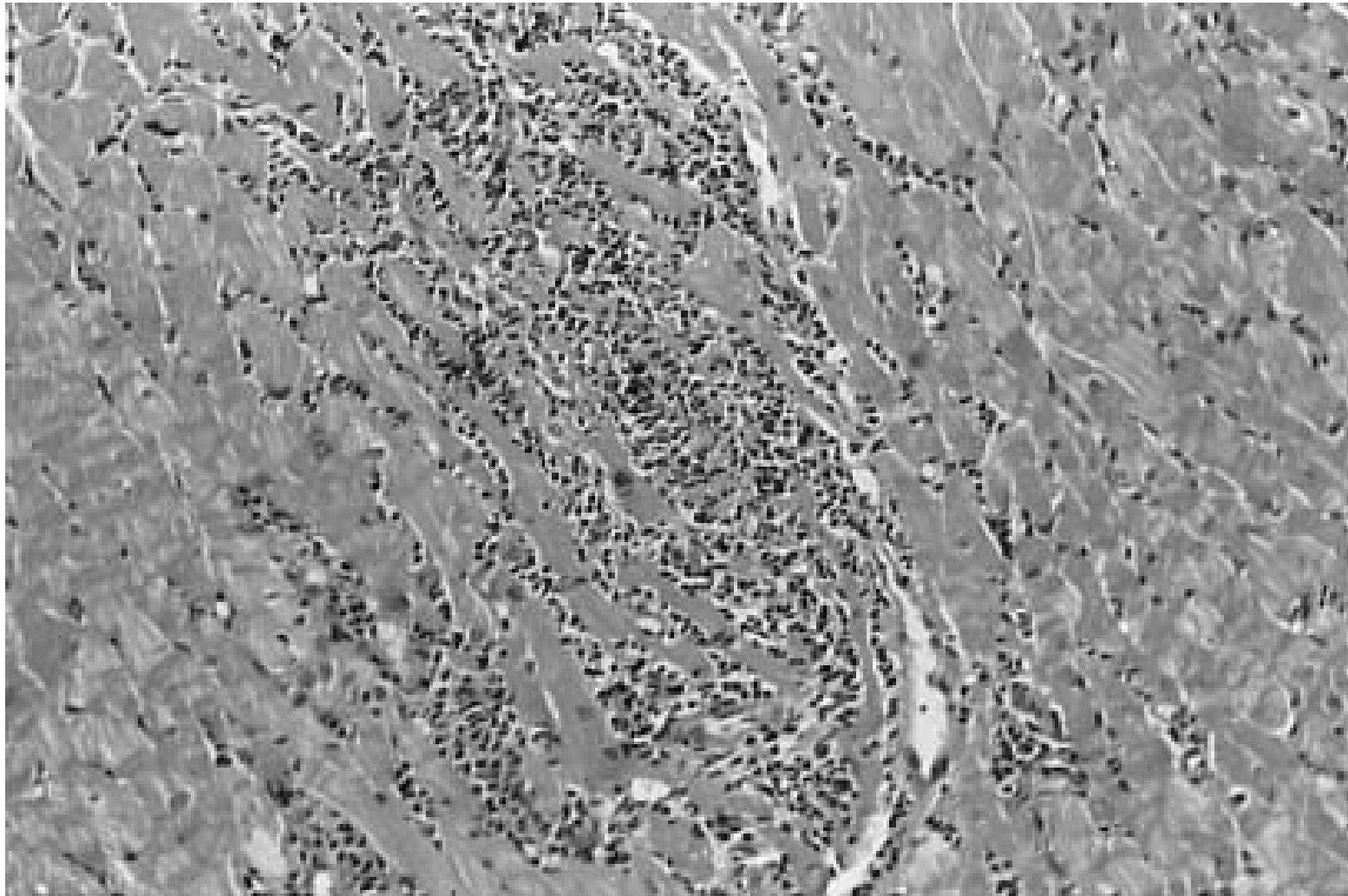
DECORSO TEMPORALE DEL RIGETTO

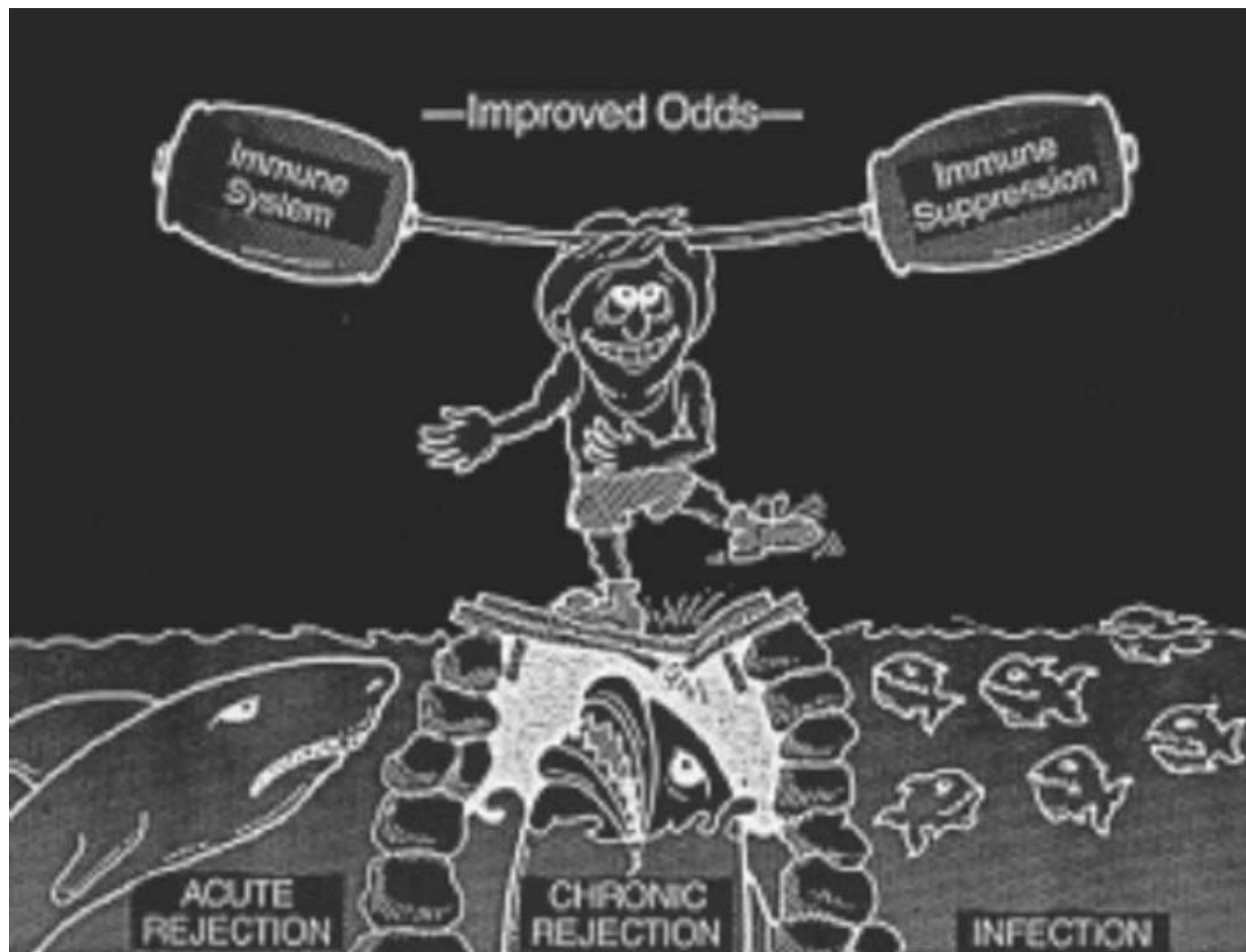


BIOPSIA ENDOMIOCARDICA



RIGETTO ACUTO





2. RIGETTO CRONICO

ANATOMIA PATOLOGICA

- Esame macroscopico:
 - Lesioni di tipo diffuso (coinvolge l'intero albero vascolare dell'allograft, incluse le porzioni “donate” dell'aorta e dell'arteria polmonare e loro i *vasa vasorum*)
 - Predilige la posizione intramurale
 - Raramente comprende lesioni calcifiche

CORONAROGRAFIA STANDARD:

Classificazione di Gao

Lesione tipo A



Lesione tipo B₁



Lesione tipo B₂

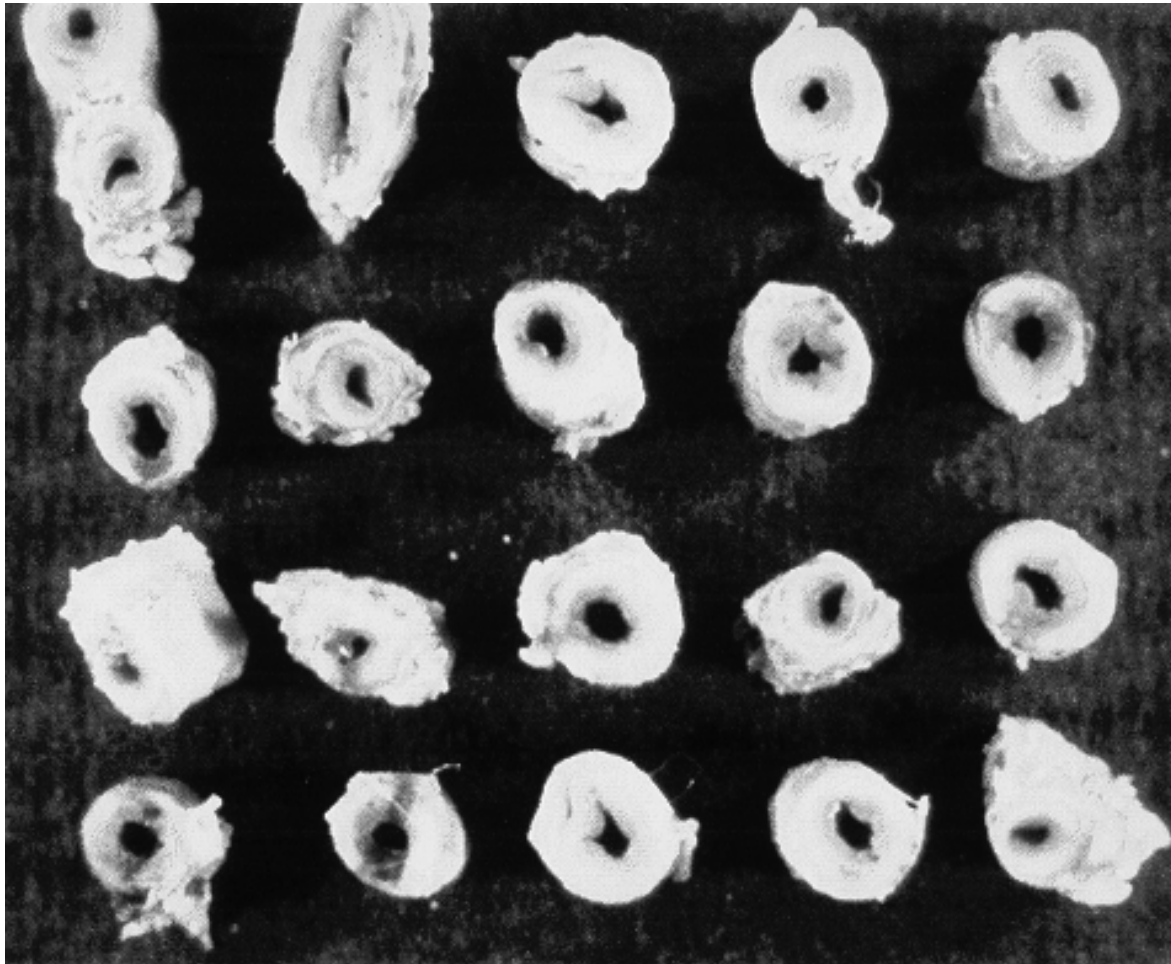


Lesione tipo C



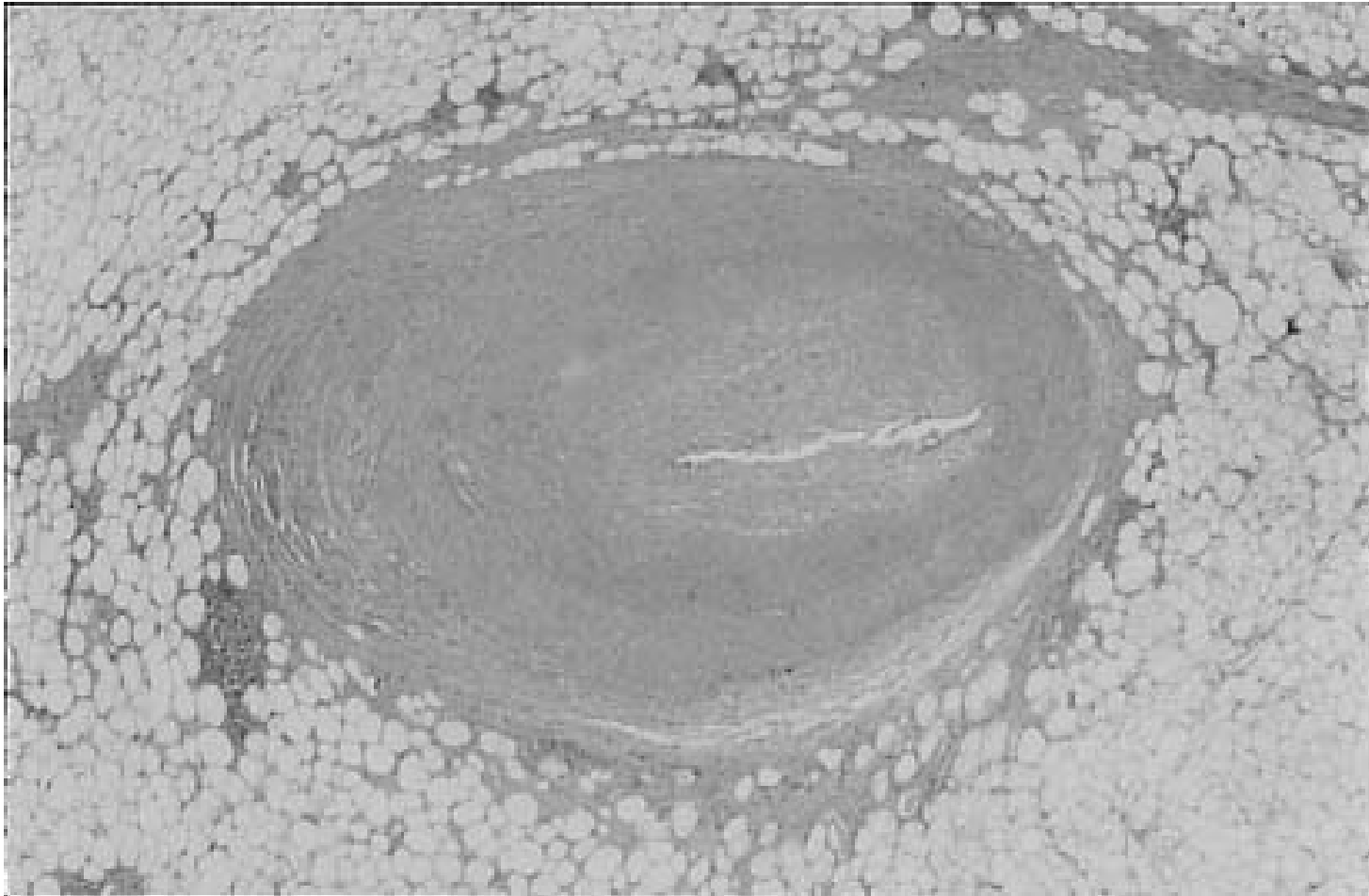
RIGETTO CRONICO

ANATOMIA PATOLOGICA



RIGETTO CRONICO

ANATOMIA PATOLOGICA

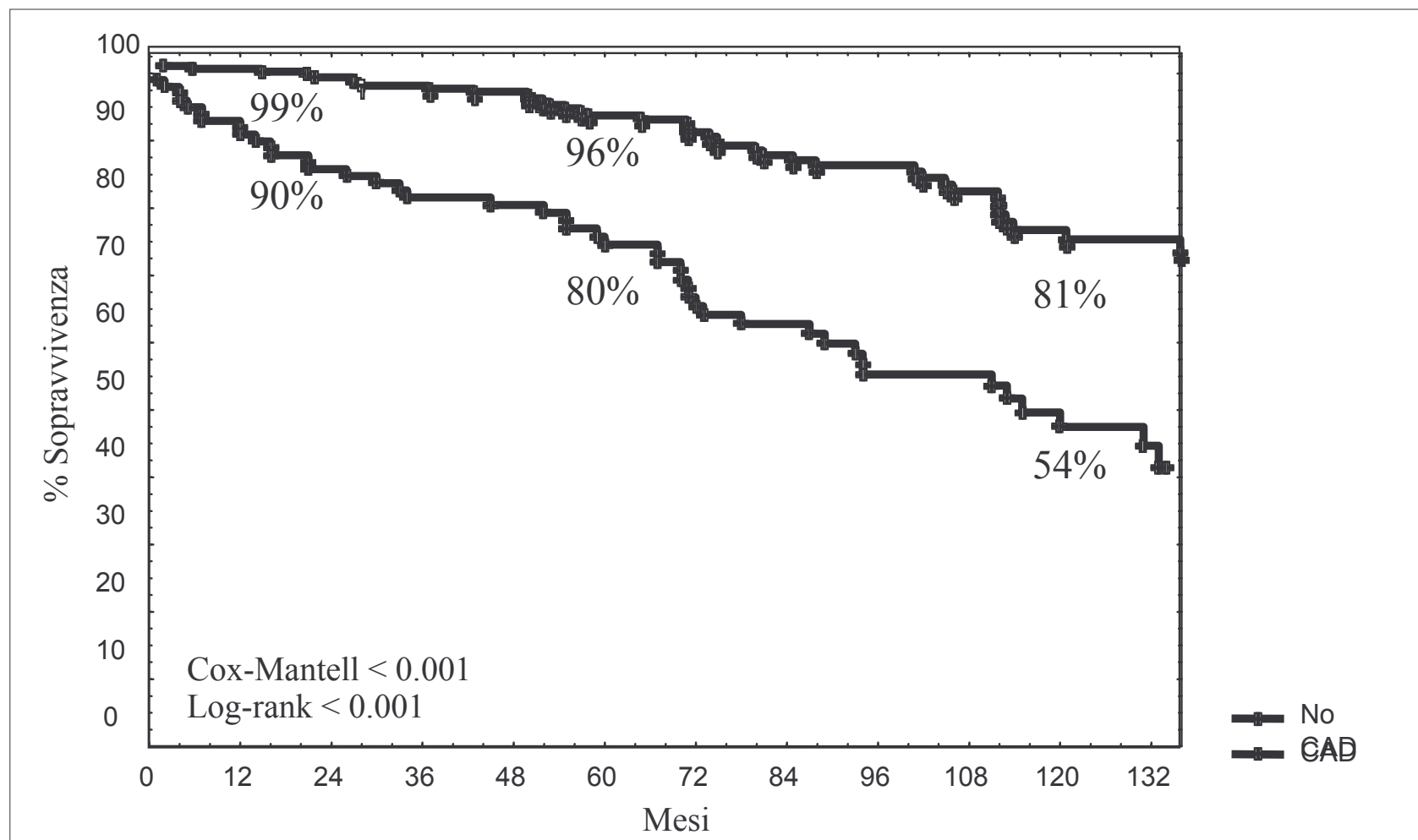


RIGETTO CRONICO

- responsabile del 36% dei decessi che si verificano nei pazienti sopravvissuti almeno un anno dopo trapianto cardiaco
- costituisce il 60% delle cause di ritrapianto

RIGETTO CRONICO

SOPRAVVIVENZA ATTUARIALE

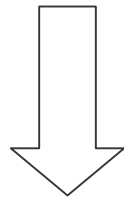


RIGETTO CRONICO

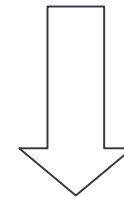
- La scarsa sensibilità e il basso valore predittivo degli esami diagnostici incruenti tradizionali fanno dell'ecografia intravascolare e della coronarografia i soli strumenti di diagnosi
- La questionabile efficacia delle opzioni chirurgiche di rivascularizzazione (PTCA - BPAC - TMLR) fanno del ritrapianto l'unico mezzo terapeutico definitivo universalmente riconosciuto

EVEROLIMUS

- **IMMUNOSOPPRESSIVO:**
agisce sinergisticamente
con la ciclosporina nel
prevenire il rigetto acuto e
nel prolungare la
sopravvivenza dell'organo,
sia in studi sperimentali che
clinici
- **ANTI-PROLIFERATIVO:**
inibisce la proliferazione
dipendente da fattori di
crescita delle cellule
muscolari lisce vasali

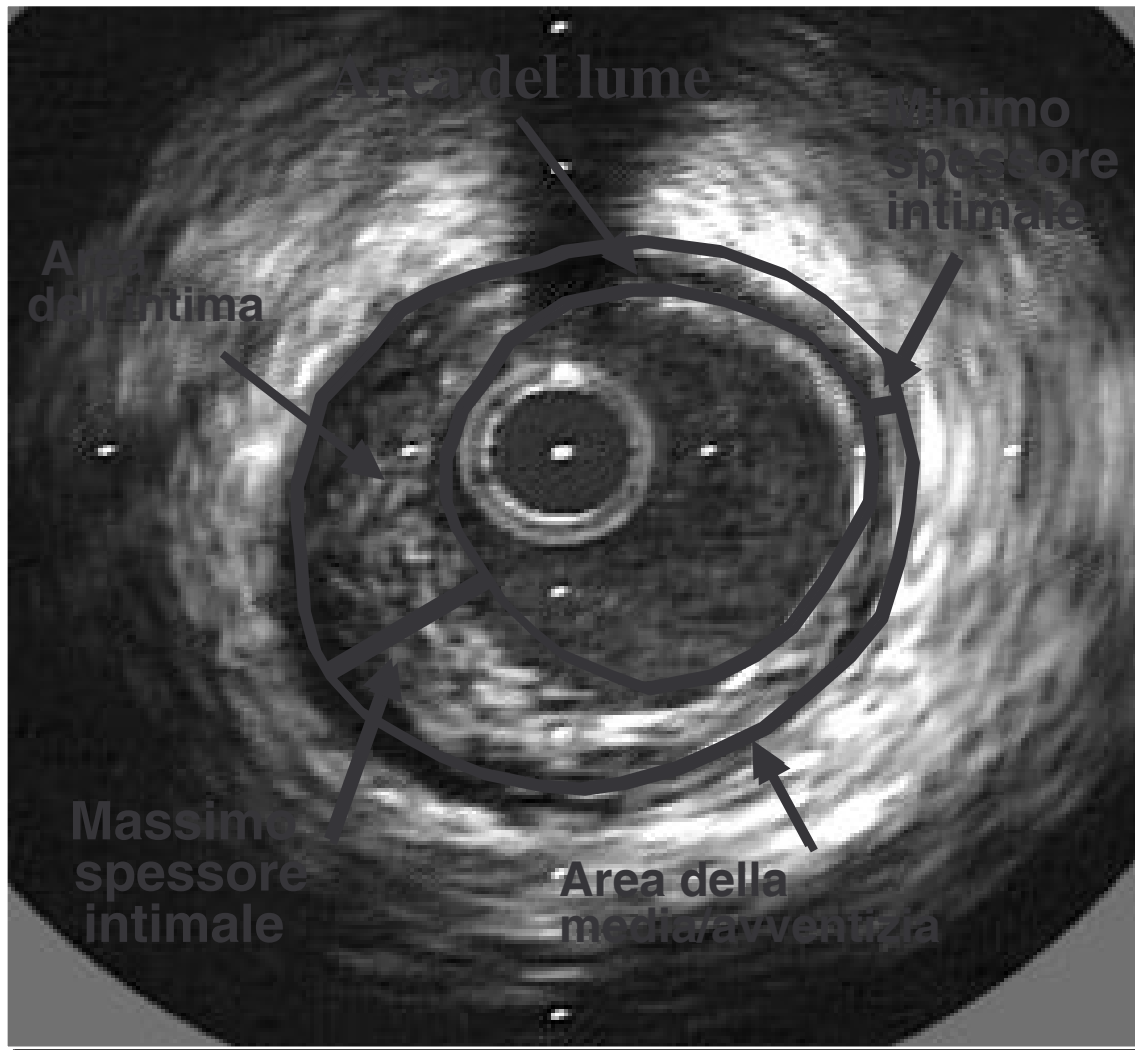


RIGETTO ACUTO



**RIMODELLAMENTO
DEI VASI**

VALUTAZIONE DELLA VASCULOPATIA DEL GRAFT MEDIANTE IVUS



Lume

Area di sezione (mm^2)

Diametro massimo (mm)

Diametro minimo (mm)

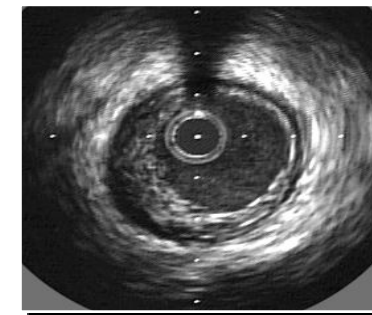
Media/Avventizia

Area di sezione (mm^2)

Diametro massimo (mm)

Diametro minimo (mm)

RISULTATI A DUE ANNI



Parametri IVUS: variazioni vs basale	Everolimus 1.5 mg (<i>n</i> = 45/209)	Everolimus 3.0 mg (<i>n</i> = 44/211)	AZA (<i>n</i> = 60/214)
Max. spessore intimale (mm)	0.07*	0.06*	0.15
Area dell'intima (mm²)	0.79*	0.83*	1.52
Incidenza (%) (incremento MSI ≥ 0.5 mm)	33.3*	45.5	58.3

****p* < 0.05 vs AZA**

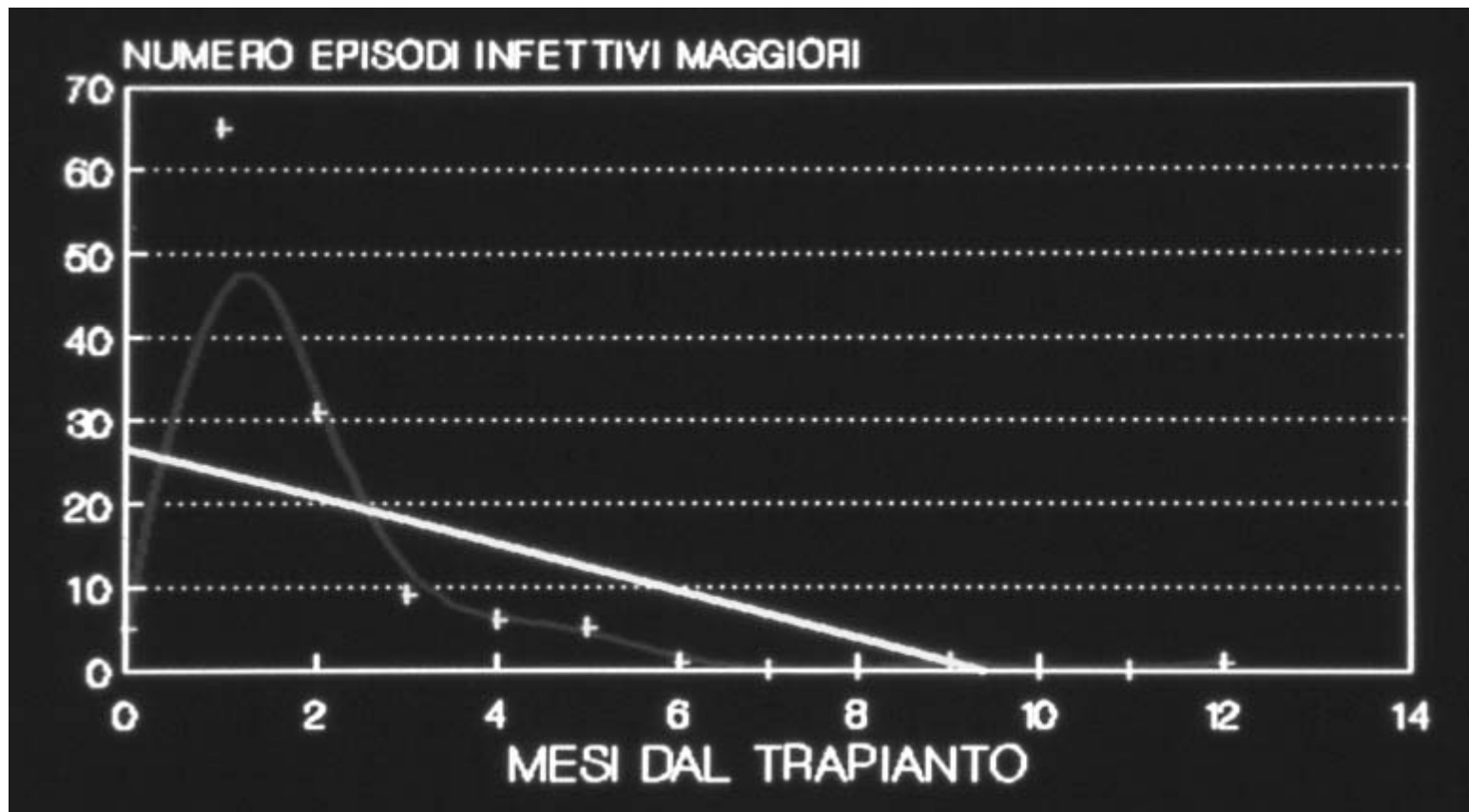
EVENTI LEGATI ALLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

- INFEZIONI
- TUMORI

- INFEZIONI

- Rappresentano con il rigetto acuto una delle complicanze più frequenti
- Nei primi sei mesi, gli agenti eziologici sono rappresentati da germi nosocomiali (principalmente stafilococchi)
- Successivamente prevalgono le infezioni da germi opportunistici (Pneumocisti Carinii)

DECORSO TEMPORALE DELLE COMPLICANZE INFETTIVE

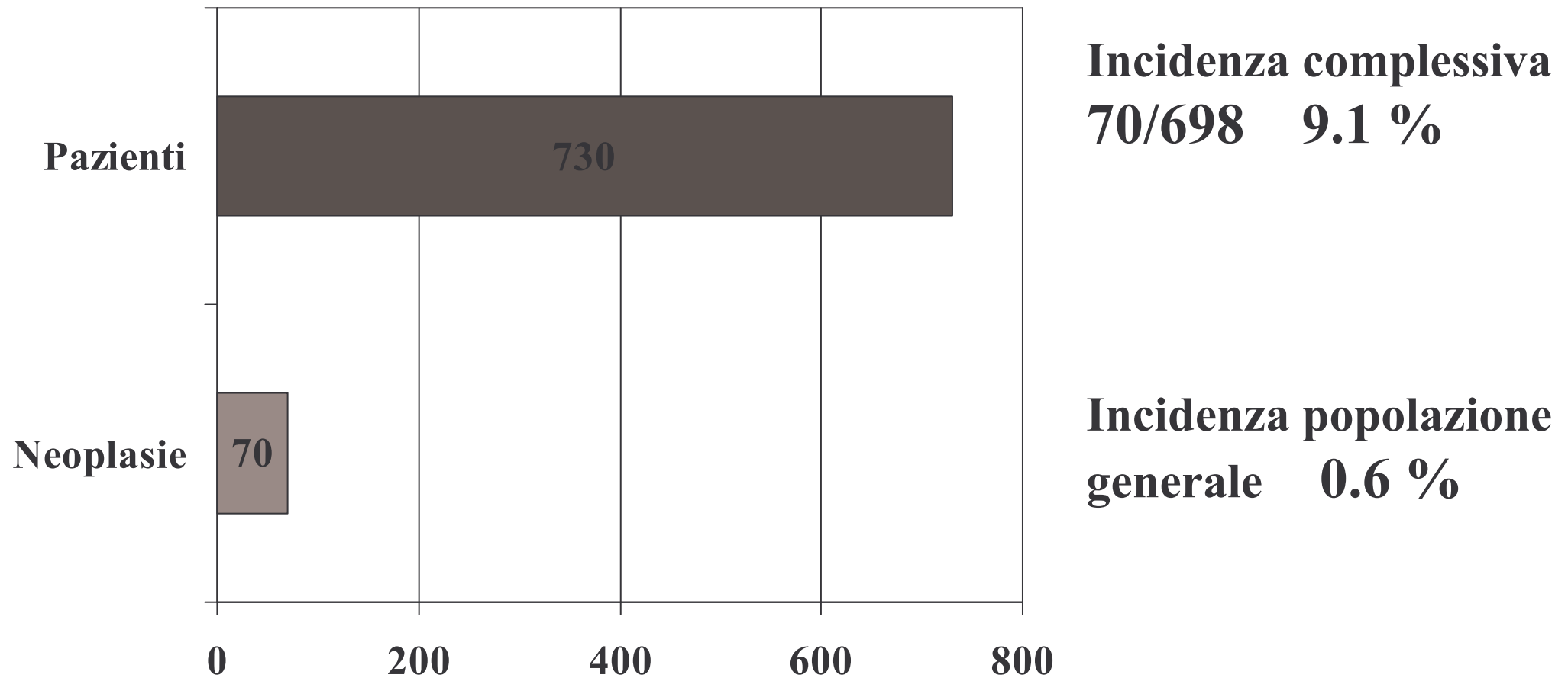


Eventi legati alla terapia immunosoppressiva

- TUMORI
- Il rischio di sviluppare una neoplasia *de novo* dopo trapianto può essere 10 - 20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale
- Il miglioramento della sopravvivenza dopo trapianto cardiaco ha provocato un aumento dell'incidenza delle neoplasie

INCIDENZA DI NEOPLASIE

Esperienza Centro Pavia

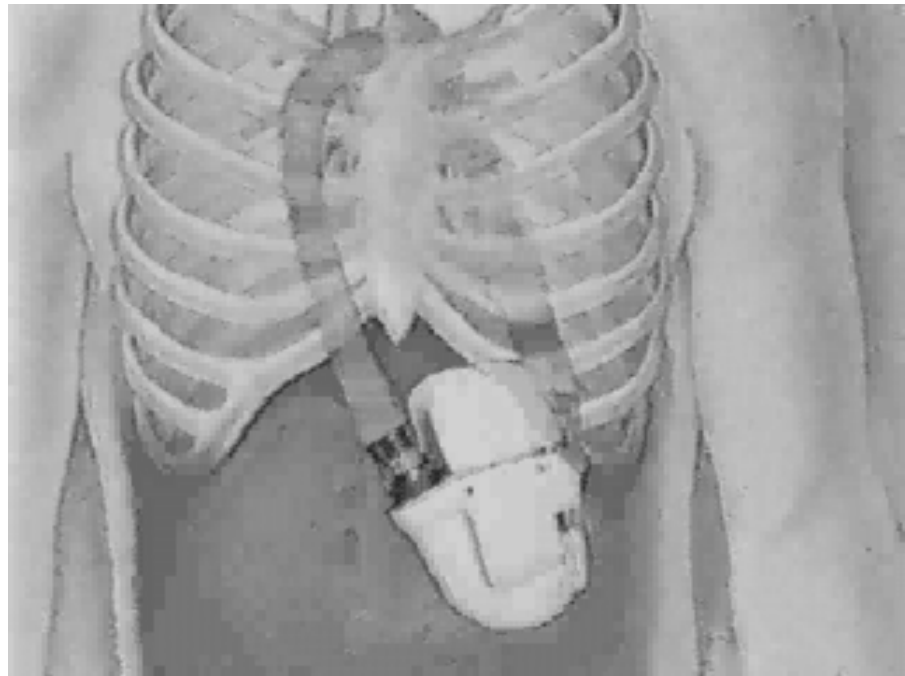


PAVIA - CENTRO CARDIOCHIRURGICO "CHARLES DUBOST"

IL CUORE ARTIFICIALE

NOVACOR

- Assistenza più lunga con lo stesso dispositivo
- Gestione della coagulazione complessa
- Evoluzione del Sistema esterno, ma stesso attuatore dal 1984



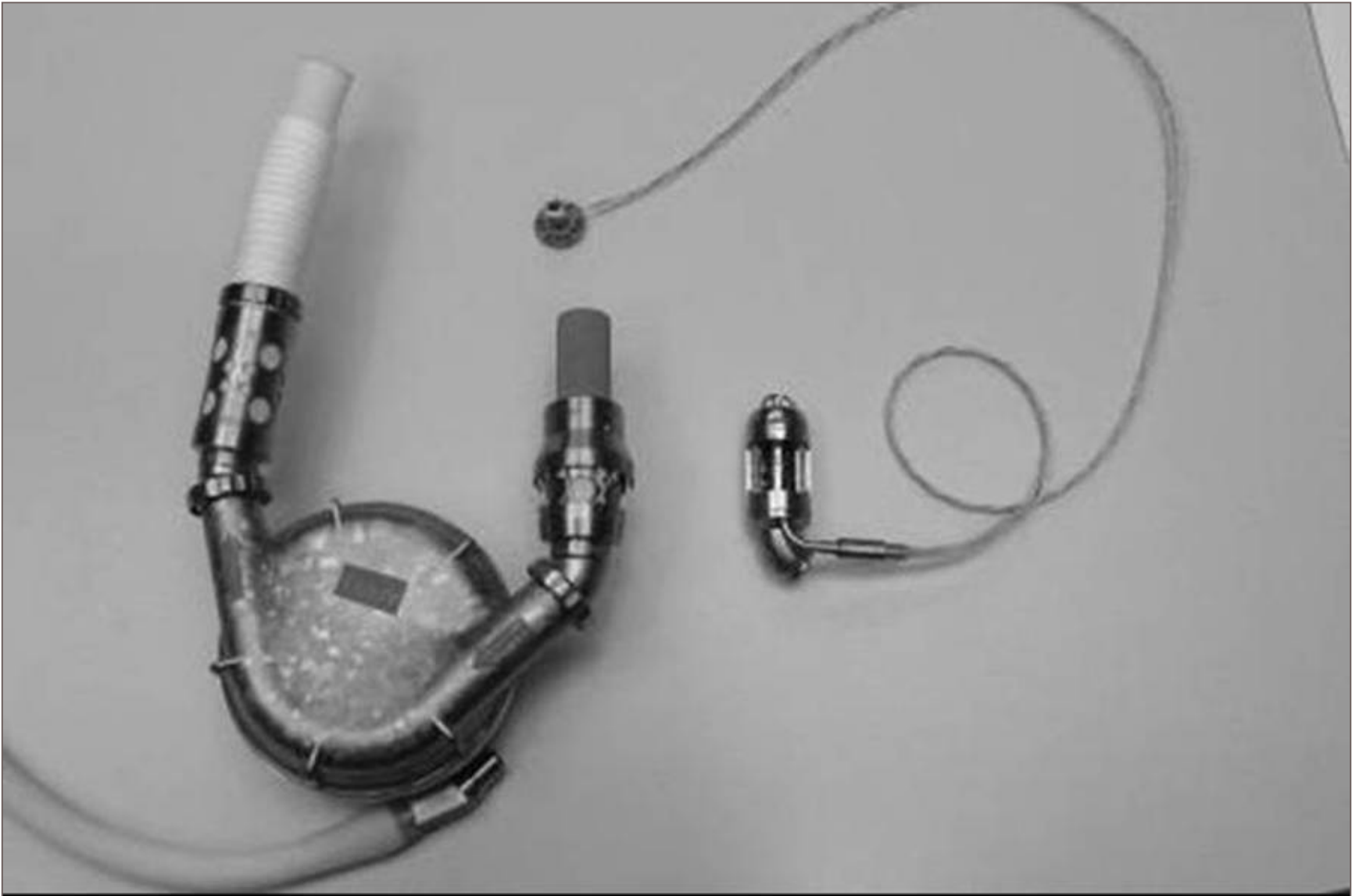
NOVACOR



1984



2000











ASSISTENZA MECCANICA PERMANENTE

- Sistema di assistenza ventricolare sinistra o cardiaca non utilizzato come bridge al trapianto od al recupero della funzione cardiaca, ma come “destination therapy”
- Costituisce un'opzione terapeutica per pazienti con insufficienza cardiaca terminale, refrattaria alla terapia medica, non elegibili per il trapianto cardiaco

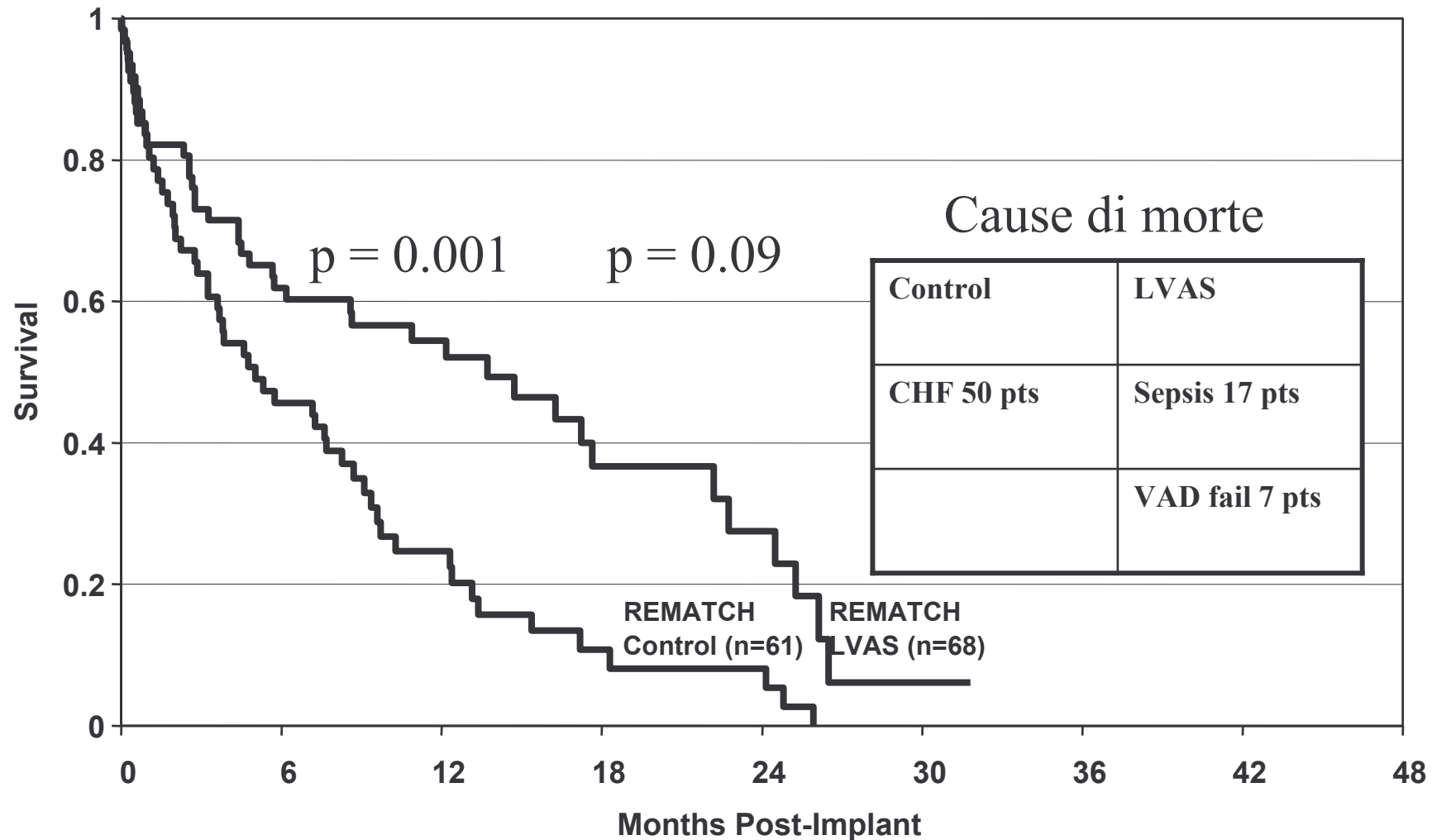
REMATCH trial

Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of
Congestive Heart Failure

N Engl J Med. 2001 Nov 15;345(20):1435-43.

- 1998 – 2001: 129 pazienti con controindicazioni al trapianto in NYHA IV:
 - Gruppo 1: 68 to assistenza meccanica permanente
 - Gruppo 2: 61 to terapia medica ottimizzata
- Risultati:
 - Sopravvivenza migliore a 1 e 2 anni con riduzione del 48% del rischio di morte nei pazienti con assistenza meccanica
 - Gruppo I: 2.35 eventi avversi confrontato con gruppo I
 - Gruppo I: qualità di vita significativamente migliore

REMATCH - survival



Infezione del cavo percutaneo



ASSISTENZA MECCANICA PERMANENTE TOTALMENTE IMPIANTABILE

- Immunosoppressione non necessaria
 - eliminazione degli effetti collaterali sistemici
 - riduzione del rischio infettivologico
- Pronta disponibilità del device
 - intervento chirurgico elettivo
 - ELIMINA I PROBLEMI LEGATI ALLA DONAZIONE
- Eliminazione del cavo percutaneo
 - riduzione del rischio infettivologico
 - aumento della libertà di movimento
 - miglioramento della qualità di vita

Outlet Cannula

Compliance Chamber

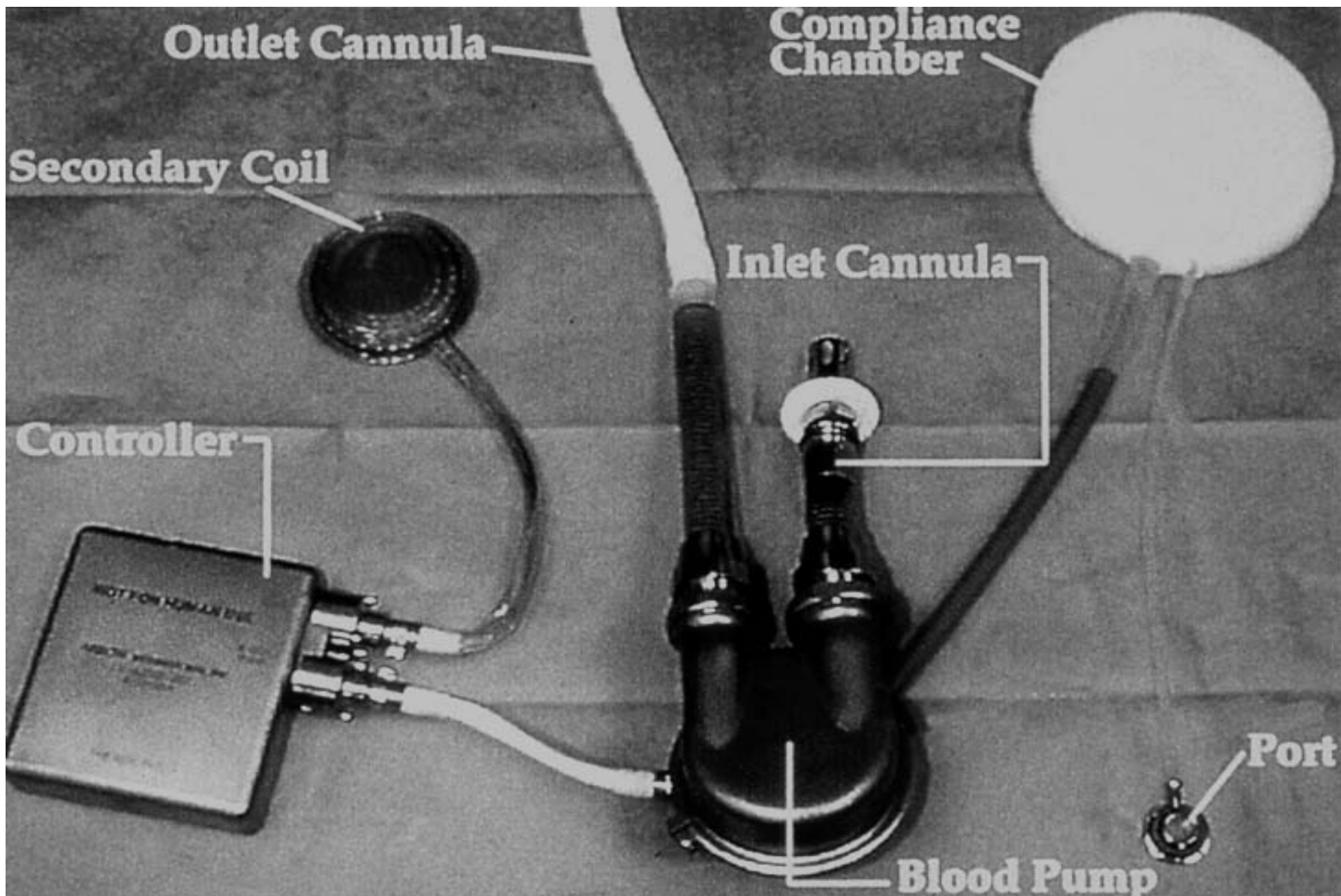
Secondary Coil

Inlet Cannula

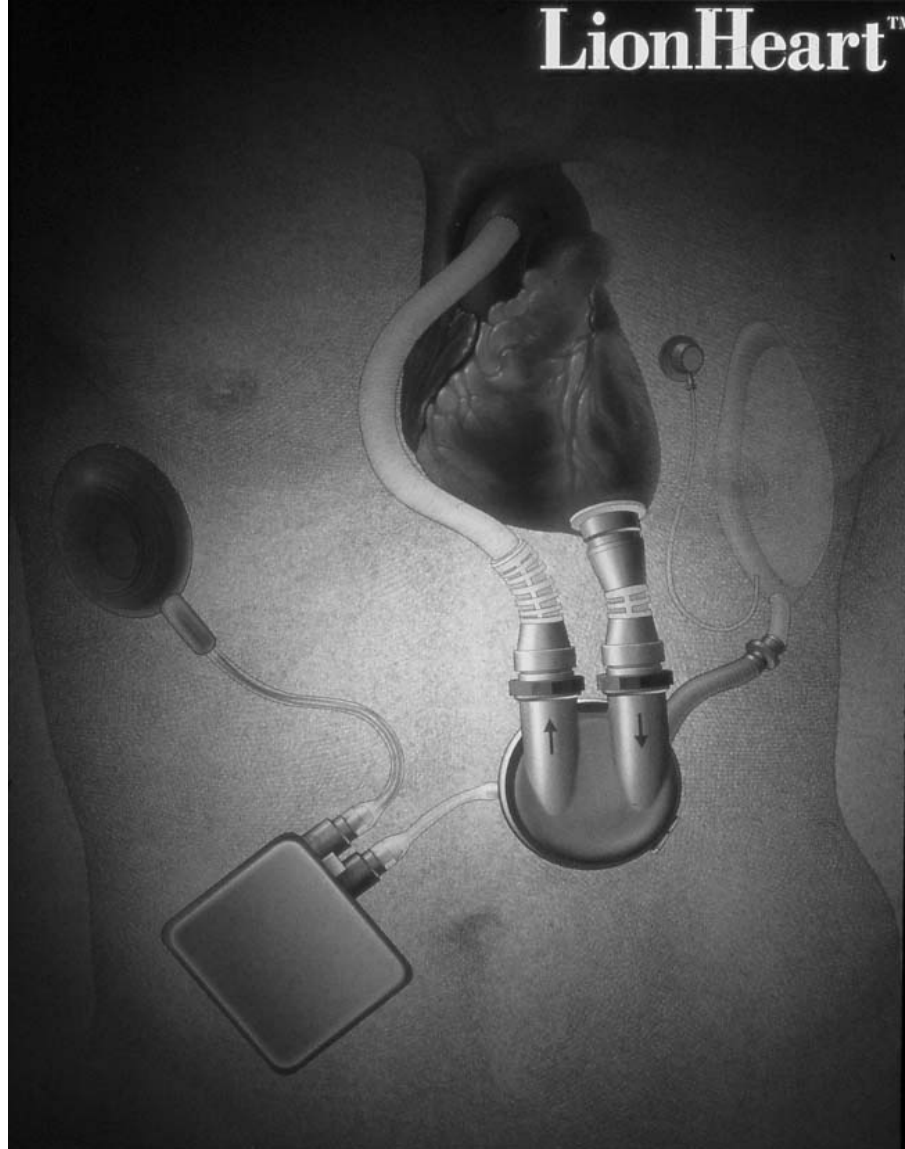
Controller

Port

Blood Pump

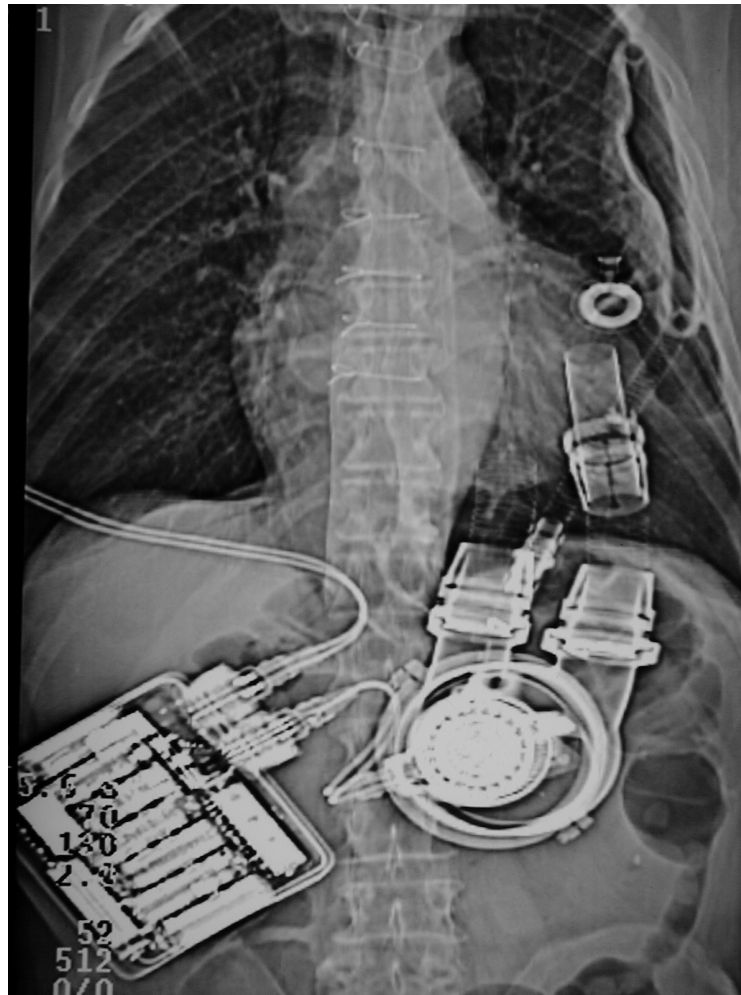


LionHeart™



LionHeart

PV-01

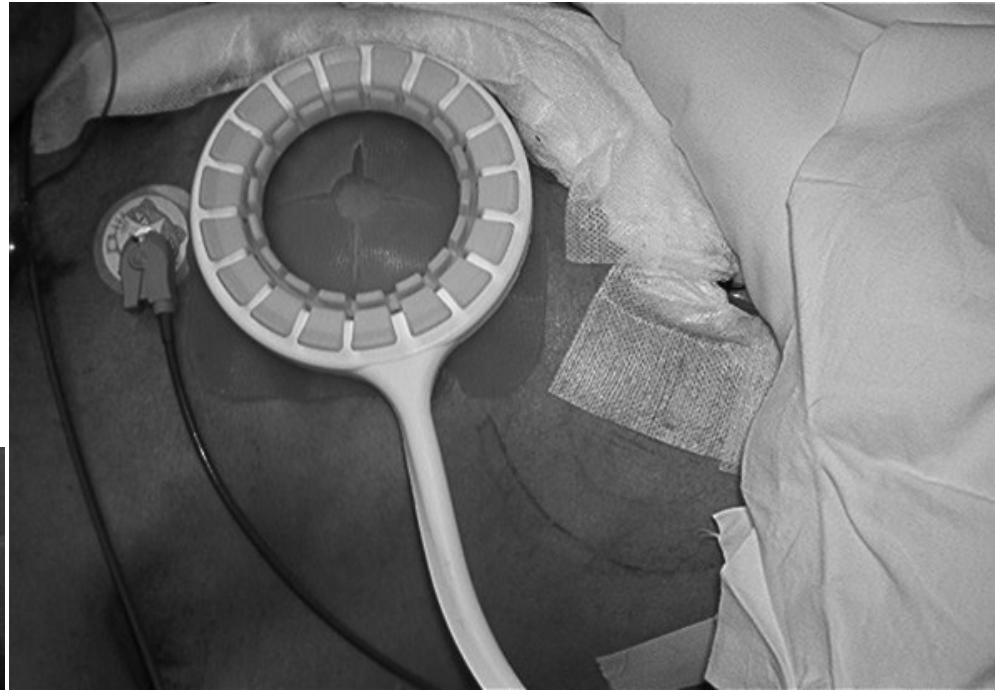
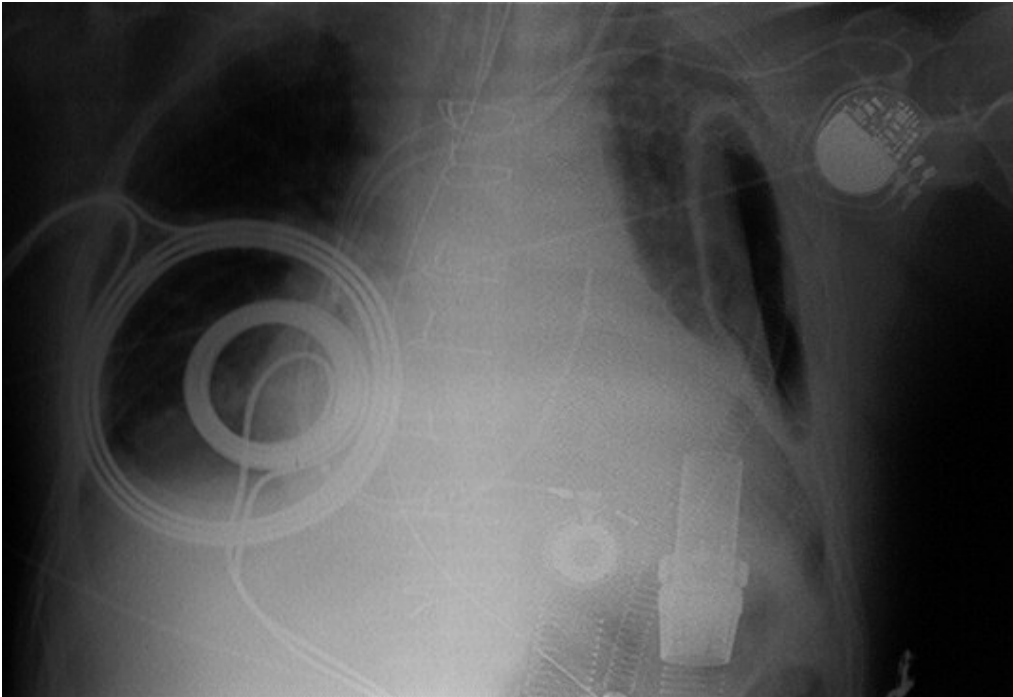


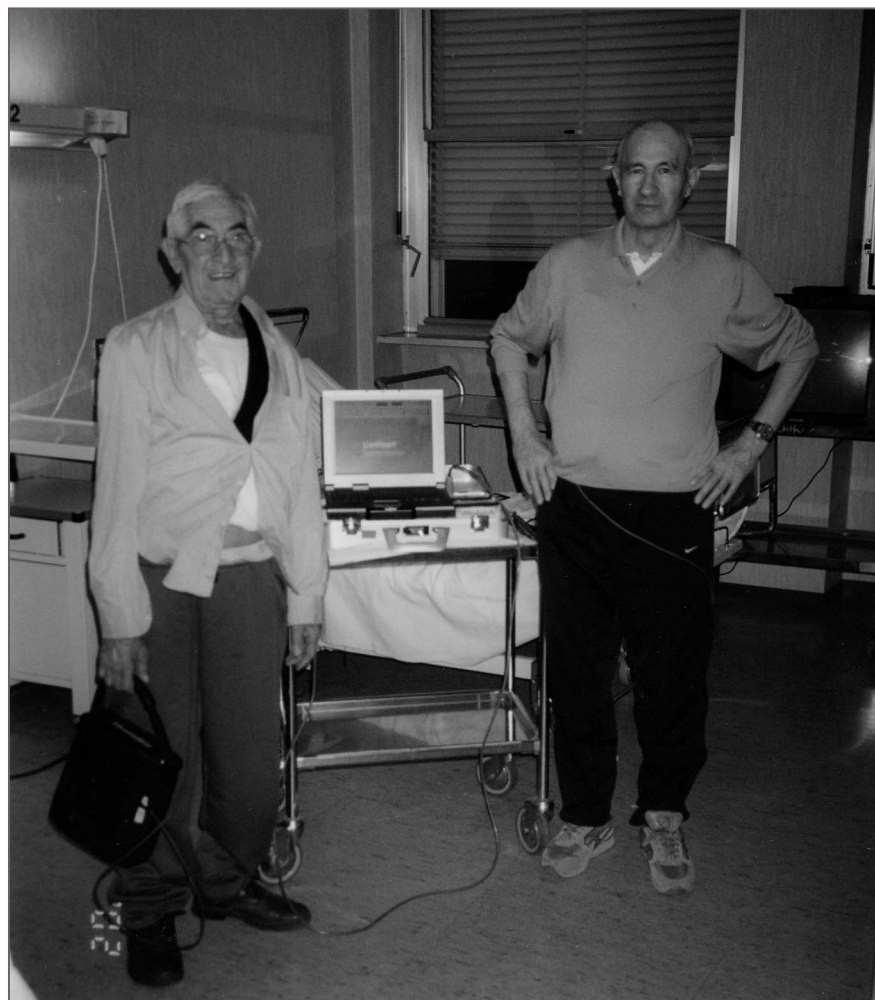
radiografia postoperatoria



TET

Trans-dermic energy
transfer by induction





a due mesi dall'impianto

Long term survival in severe chronic heart failure

CONSENSUS I - Ten year follow-up

