

COMMISSIONE CARDIOLOGICA E CARDIOCHIRURGICA REGIONALE

DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEI SUPPORTI CIRCOLATORI MECCANICI

Data di pubblicazione: marzo 2012

Gruppo di lavoro

dott. Andrea Agostinelli (AOU Parma)
prof. Giorgio Arpesella (AOU Bologna)
dott. Andrea Barbieri (AOU Modena)
dott. Giancarlo Bellanti (AUSL Ravenna)
dott.ssa Elena Berti (Agenzia sanitaria e sociale regionale)
dott. Flavio Bologna (AUSL Rimini)
dott.ssa Rossana De Palma (Agenzia sanitaria e sociale regionale)
dott. Rossella Ferrara (AUSL Imola)
dott. Donatella Ferrini (AUSL Forlì)
dott. Alessandro Fucili (AOU Ferrara)
dott.ssa Tiziana Giovannini (Agenzia sanitaria e sociale regionale)
dott. Francesco Grigioni (AOU Bologna)
dott. Antonio Manari (AO Reggio-Emilia)
dott. Massimo Margheri (AUSL Ravenna)
dott.ssa Sofia Martin-Suarez (AOU Bologna)
dott.ssa Anna Rita Maurizio (AOU Parma)
dott. Marco Meli (Hesperia Hospital)
dott.ssa Elisa Mikus (Maria Cecilia Hospital)
dott. Alessandro Navazio (AUSL Reggio-Emilia)
dott. Massimo Piepoli (AUSL Piacenza)
dott. Emanuele Pilato (AOU Bologna)

SOMMARIO

INTRODUZIONE	3
LA TECNOLOGIA.....	4
INDICAZIONI DI UTILIZZO APPROPRIATO.....	5
REQUISITI STRUTTURALI	6
REQUISITI ORGANIZZATIVI	7
REQUISITI FORMATIVI	8
CONTESTO REGIONALE	9
EVIDENZE SCIENTIFICHE.....	12
BIBLIOGRAFIA.....	17

INTRODUZIONE

Le politiche avviate nel corso degli ultimi anni nella Regione Emilia-Romagna, a partire dall'acquisizione, con la Legge regionale 29/2004 di riorganizzazione del Servizio Sanitario regionale, della ricerca e della formazione come compiti istituzionali di tutte le Aziende sanitarie integrati alla funzione assistenziale, sono rivolte a perseguire i seguenti obiettivi:

- a) consentire l'acquisizione di tecnologie innovative sostenendo i centri in grado di adottarle e creando le condizioni che facilitino il processo di adozione di esse e lo sviluppo di adeguate competenze;
- b) garantire l'accessibilità dei cittadini della Regione Emilia-Romagna alle tecnologie, in condizioni cliniche ed organizzative che rendano possibile il raggiungimento dei massimi benefici;
- c) concorrere allo sviluppo delle conoscenze necessarie a portare a maturazione le tecnologie innovative, con progetti di ricerca che consentano di indagare le loro ricadute cliniche, organizzative ed economiche.

Il trapianto cardiaco (TC) rappresenta oggi l'opzione terapeutica di elezione (*gold standard*) nei pazienti con scompenso cardiaco (SC) di grado avanzato. La sopravvivenza media post-trapianto è attualmente di 10 anni. Sebbene il numero di soggetti trapiantati è gradualmente aumentato dal 2004 ad oggi, solo il 45-65% dei pazienti in lista d'attesa viene trapiantato (tempo medio di attesa: 1,2 anni) e la mortalità ad un anno dei pazienti che rimangono in lista è del 10-20%. Inoltre, il numero di pazienti con scompenso cardiaco non candidabili al trapianto (principalmente per età > 65 anni e/o presenza di comorbidità) è in progressivo aumento e la disponibilità di donatori si è progressivamente ridotta grazie alla riduzione di mortalità per traumi stradali e al miglioramento del regime di cure intensive. La necessità pertanto di avere a disposizione alternative al TC e l'esigenza di supportare i pazienti con progressivo deterioramento clinico, hanno stimolato negli anni la ricerca di supporti meccanici al circolo. Nell'ultimo decennio, l'impiego clinico di supporti circolatori temporanei come ponte al TC è straordinariamente cresciuto e la disponibilità di sistemi portatili che consentono l'attesa del trapianto ha aperto promettenti prospettive ai malati con insufficienza cardiaca. Le assistenze vengono realizzate in pazienti con uno *status* clinico che richiede il massimo supporto farmacologico e meccanico, condizioni d'organo ancora preservate, disfunzioni d'organo non conclamate e assenza di infezione in atto. Pertanto, un attento *screening* del paziente e un *timing* appropriato sono elementi cruciali nel determinare il successo o l'insuccesso di questa procedura. Nonostante la crescente affidabilità dei sistemi di assistenza ventricolare, rimangono tuttora aperti ed oggetto di ricerca alcuni problemi tecnologici che hanno conseguenti ripercussioni cliniche: la miniaturizzazione dei componenti, le fonti di energia, la completa impiantabilità, la biocompatibilità e la durata nel tempo delle pompe.

LA TECNOLOGIA

Per supporto cardiocircolatorio meccanico si intende un dispositivo meccanico intra-, para- o extracorporeo in grado di integrare la portata cardiaca depressa, al fine di ottenere un'adeguata perfusione d'organo. Questa integrazione deve creare condizioni tali da poter ridurre il lavoro cardiaco, facilitando, qualora vi siano i presupposti, un recupero della funzione miocardica. Ciò non esclude, anzi in certi casi richiede, l'ausilio temporaneo del contropulsatore aortico.

I supporti cardiocircolatori extracorporei vengono comunemente identificati con il termine di pompa centrifuga o ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) mentre quelli intra- o paracorporei con il termine VAD (*Ventricular Assist Device*).

L'ECMO è una circolazione extracorporea che comprende nel circuito un ossigenatore: il prelievo ematico (efflusso) avviene esclusivamente dal circolo venoso, la reinfusione del sangue ossigenato e senza anidride carbonica può essere effettuata sia nel circolo arterioso (ECMO veno-arterioso) sia in quello venoso (ECMO veno-venoso).

I VAD comunemente utilizzati constano di una cannula di afflusso che porta il sangue dall'atrio/ventricolo sinistro, o dall'atrio/ventricolo destro, al ventricolo artificiale, di una pompa a flusso pulsatile/continuo e di una cannula di efflusso che porta il sangue rispettivamente in aorta o in arteria polmonare. Nei sistemi a flusso pulsatile l'effettore è dotato di una valvola d'ingresso e di una valvola di uscita entrambi a flusso unidirezionale.

A seconda del grado di impiantabilità, i VAD possono essere classificati in:

- **PARACORPOREI**: la pompa, la fonte di energia e il sistema di controllo sono collocati all'esterno del paziente e sono collegati al cuore e ai grossi vasi da cannule di efflusso e afflusso attraverso tramiti percutanei;
- **INTRACORPOREI**: la pompa e le cannule di efflusso ed afflusso sono collocati all'interno del paziente, mentre la fonte di energia ed il sistema di controllo sono collocati all'esterno e collegati alla pompa tramite un cavo percutaneo.

I dispositivi paracorporei e intracorporei vengono distinti, in base alla tipologia di flusso generato, in "pulsatili" o "a flusso continuo"; in base al tempo medio di supporto in "a breve termine" (giorni) o "a medio/lungo termine" (settimane o mesi).

A seconda della fase di sviluppo, i dispositivi vengono classificati in:

- **Sistemi di prima generazione**: la pompa, il motore e la fonte energetica sono posti all'esterno del corpo. Il collegamento del cuore avviene tramite cannule collocate nelle cavità cardiache (ad esempio: BVAD paracorporeo, Thoratec; EXCOR® VAD paracorporeo, Berlin Heart; Pompa Centrifuga Extracorporea).
- **Sistemi di seconda generazione**: le cannule ed il motore sono situati all'interno del corpo ed un cavo percutaneo collega il sistema con la fonte energetica ed il controller, situati all'esterno del corpo. (ad esempio: Jarvik 2000 FlowMaker®, Jarvik Heart; De Bakey®, MicroMed; HeartMate II®, Thoratec).

- Sistemi di terza generazione: le cannule, la pompa, il motore, l'accumulatore e il sistema TET (Trasmissione di Energia Transcutanea) sono collocati all'interno del corpo. La fonte energetica è comunque prodotta all'esterno e trasferita con un sistema d'induzione (Circuito Primario e Secondario TET).
- Sistemi di quarta generazione: analoghi ai sistemi di terza generazione ad eccezione della fonte energetica che è collocata all'interno del corpo (in fase di sviluppo).

INDICAZIONI DI UTILIZZO APPROPRIATO

Il Gruppo di lavoro, sulla base della propria esperienza clinica e dei risultati della letteratura disponibile, ha ritenuto appropriato l'utilizzo dei dispositivi intra-, para- ed extracorporei per le seguenti indicazioni:

POMPA CENTRIFUGA EXTRACORPOREA A BREVE TERMINE (indicato in emergenza nei pazienti in shock terminale)

- messa a riposo temporaneo del miocardio in attesa di un recupero della funzione ventricolare ("Bridge To Recovery", BTR): in pazienti con shock cardiogeno refrattario da:
 - Infarto miocardico acuto
 - Miocardite acuta
 - Post-intervento cardiocirurgico
- strategia ponte nei pazienti in lista per trapianto ("Bridge To Transplant", BTT): in pazienti con SC cronico avanzato riacutizzato o SC acuto di nuova insorgenza candidati al trapianto cardiaco, la cui prognosi è giudicata infausta in termini di giorni e presentano un aggravamento delle condizioni clinico-ematiche non rispondenti a terapia medica e contropulsatore.

VAD INTRA/PARA CORPOREO A MEDIO/LUNGO TERMINE (indicato in elezione)

- strategia ponte nei pazienti in lista per trapianto ("Bridge To Transplant", BTT): nei pazienti candidati al trapianto cardiaco con SC cronico avanzato riacutizzato o SC acuto di nuova insorgenza, ad alto rischio di morte nell'attesa d'organo per particolari caratteristiche (ad esempio BMI, ipertensione polmonare, gruppo sanguigno);
- strategia ponte alla candidatura al trapianto ("Bridge To Candidacy", BTC): nei pazienti con SC cronico avanzato riacutizzato o SC acuto di nuova insorgenza, la

cui prognosi è giudicata infausta e con controindicazioni, potenzialmente reversibili al trapianto (insufficienza epatica e/o renale acuta funzionale, BMI, ipertensione polmonare);

- terapia cronica permanente (“Destination Therapy”, DT):
 - pazienti con SC acuto di nuova insorgenza, 65-70 anni, nessuna comorbidità, in assistenza paracorporea non svezabile, in assenza di controindicazioni al VAD;
 - pazienti con SC cronico riacutizzato, 65-70 anni, classi Intermacs 1-2-3-4¹ (shock cardiogeno critico, declino progressivo, stabile ma inotropo-dipendente, scompenso cardiaco ricorrente avanzato) in assenza di controindicazioni al VAD.

Controindicazioni relative e assolute all’impianto di VAD intra/para corporeo a medio/lungo termine (non valide per pompa centrifuga extracorporea)

Controindicazioni assolute

- a) Età • 70 anni
- b) Neoplasie maligne con prognosi infausta a breve termine
- c) Danno neurologico grave e irreversibile (Glasgow Coma Scale)

Controindicazioni relative (valide solo per VAD intracorporeo)

- a) Ipertensione polmonare pre-capillare
- b) Insufficienza ventricolare destra
- c) Controindicazioni anatomico-chirurgiche
- d) Infezione in atto (sepsi)
- e) Disfunzione multi-organo (SOFA, SAPS II, MODS e Horowits)

REQUISITI STRUTTURALI

POMPA CENTRIFUGA EXTRACORPOREA A BREVE TERMINE

I centri abilitati all’impianto di pompa centrifuga extracorporea sono le strutture dotate di Cardiocirurgia. Le caratteristiche strutturali devono essere pertanto quelle richieste nei requisiti specifici per l’accreditamento delle strutture cardiocirurgiche.

VAD INTRA/PARACORPOREO A MEDIO-LUNGO TERMINE

I centri abilitati all’impianto di VAD intra/paracorporeo devono essere dotati delle stesse risorse ambientali e strumentali che caratterizzano i centri abilitati al trapianto di cuore, in

quanto soltanto in questi sussistono i presupposti tecnologici e di *Know-how* necessari alla corretta gestione del “sistema” macchina-paziente.

In particolare deve essere possibile gestire il paziente in terapia intensiva con la presenza di un infermiere per posto letto (rapporto 1:1) e con tutte le tecnologie diagnostico-terapeutiche più avanzate per il trattamento dell'insufficienza cardiaca (ad esempio, monitoraggio invasivo della portata cardiaca, confidenza nella gestione farmacologica dello scompenso cardiaco e dell'ipertensione polmonare con farmaci quali l'ossido nitrico e le prostacicline) e dei disturbi della coagulazione (competenze e disponibilità di un Trombo Elastografo). Inoltre devono essere facilmente attivabili consulenze infettivologiche, fisiatriche, nefrologiche, neurologiche e pneumologiche.

Nella struttura devono essere disponibili locali di terapia semi-intensiva, dove poter ricoverare il paziente dopo la prima fase “calda” postoperatoria, per avviare la riabilitazione motoria e la fisioterapia.

REQUISITI ORGANIZZATIVI

MODELLO DI RETE PER LO SHOCK CARDIOGENO

I pazienti in shock cardiogeno ricoverati presso le Unità operative (U.O.) di Cardiologia dotate di Laboratorio di Emodinamica (Centri Spoke di II livello secondo il modello organizzativo Hub and Spoke²) e trattati con terapia medica massimale, inserzione di contropulsatore aortico e catetere di Swan-Ganz, devono essere sottoposti ad un monitoraggio continuo clinico-strumentale.

IMPIANTO DI POMPA CENTRIFUGA PRESSO LE STRUTTURE DI CARDIOCHIRURGIA

Il personale medico delle U.O. di Cardiologia può contattare il personale medico delle U.O. di Cardiochirurgia (centri Hub di III livello²) con esperienza consolidata nell'assistenza extracorporea con pompa centrifuga (AOU di Bologna, AOU di Parma, Hesperia Hospital e Maria Cecilia Hospital) per quei pazienti che, entro e non oltre 6 ore, non abbiano presentato un miglioramento di uno o più dei seguenti parametri: Pressione Venosa Centrale > 14 mmHg, Pressione Arteriosa Media < 60 mmHg, Dose di Adrenalina > 0.04 •g/kg/min, Concentrazione Ematica di Lattati > 6 mmol/ora (*score* di Badoyenhausen³ > 0). In assenza di Linee Guida internazionali specifiche sull'argomento, per l'identificazione dei parametri e dei valori di *cut-off* si è fatto riferimento ai criteri utilizzati da centri con ampia esperienza nell'impianto di VAD³.

Il personale medico delle U.O. di Cardiochirurgia concorda con il personale medico delle U.O. di Cardiologia tempi e modalità dell'eventuale trasferimento del paziente. Il

personale medico delle U.O. di Cardiologia sarà responsabile del trasferimento del paziente.

IMPIANTO DI VAD PRESSO IL CENTRO TRAPIANTI DI BOLOGNA

In seguito all'impianto di assistenza extracorporea con pompa centrifuga, qualora non si ottenga un recupero della funzione ventricolare e non sussistano controindicazioni all'impianto di VAD intracorporeo/trapianto cardiaco, il personale medico delle U.O. di Cardiochirurgia deve contattare, nel più breve tempo possibile, il personale medico del Centro Trapianti di Bologna per concordare tempi e modalità dell'eventuale trasferimento del paziente. Il personale medico delle U.O. di Cardiochirurgia sarà responsabile del trasferimento del paziente o alternativamente della sua gestione *in loco*.

MODELLO DI RETE PER LO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

Le Unità Operative di Cardiologia dotate di Laboratorio di Emodinamica e/o dotate di ambulatorio dedicato al trattamento dello scompenso cardiaco (Centri Spoke di II livello) rappresentano il livello assistenziale che si interfaccia con il Centro Trapianti di Bologna (Centro Hub di III livello). Una stretta collaborazione tra centri Spoke e centro Hub consente di:

1. selezionare adeguatamente (sulla base delle condizioni cliniche) e tempestivamente (*timing* corretto) i pazienti da riferire al Centro Trapianti
2. eseguire lo screening diagnostico pre-impianto e/o pre-trapianto
3. gestire eventuali patologie acute concomitanti
4. gestire eventuali procedure interventistiche necessarie alla risoluzione di patologie concomitanti (ad esempio, procedure di rivascolarizzazione ad alto rischio o cardiologiche in genere, nonché procedure invasive di chirurgia extracardiaca)
5. eseguire il follow up dei pazienti impiantati con VAD e/o trapiantati

L'identificazione dei pazienti candidati al trapianto e/o all'impianto di VAD intracorporei, come strategia ponte al trapianto e/o alla terapia di destinazione, viene effettuata dal centro trapianti in collaborazione con i centri di II livello.

REQUISITI FORMATIVI

POMPA CENTRIFUGA EXTRACORPOREA A BREVE TERMINE

Le competenze relative all'impianto e alla gestione postoperatoria dei pazienti portatori di pompe centrifughe sono presenti nei centri cardiocirurgici.

Sono indispensabili le seguenti figure professionali: cardiocirurgo, cardiologo, perfusionista, infermiere con competenze specifiche nella gestione di questa tipologia di pazienti.

VAD INTRA/PARACORPOREO A MEDIO-LUNGO TERMINE

Le competenze professionali necessarie alla gestione dei pazienti candidati/portatori di assistenze devono essere orientate alla multidisciplinarietà: oltre alle specifiche conoscenze in ambito cardiologico, cardiocirurgico e anestesilogico, sono necessarie competenze specifiche in ambito fisiatrico, nefrologico, infettivologico e radiologico.

È inoltre indispensabile che personale medico, tecnico ed infermieristico afferente alle suddette discipline abbia acquisito una consolidata esperienza nella gestione del paziente con scompenso cardiaco.

L'insieme di queste competenze trova più facilmente espressione nei centri dedicati al trapianto di cuore⁴. A questo proposito si fa pertanto riferimento alle competenze ed ai piani formativi del personale medico, infermieristico e tecnico, esplicitate nelle procedure dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna riguardo al Programma aziendale del Trapianto Cuore e Polmone e delle Unità Operative ad esso correlate⁵.

CONTESTO REGIONALE

Assistenze con pompa centrifuga extracorporea a breve termine

Nell'arco temporale 2006-2011, il numero totale di pompe centrifughe impiantate presso l'AOU Bologna è stato di 98 unità, di cui 68 in adulti e 30 in bambini. La mortalità globale post-impianto è stata del 35,2% negli adulti e dell'80% nei bambini. Il numero totale di assistenze realizzate in pazienti adulti come BTR dopo intervento cardiocirurgico (PEA della polmonare, altri interventi cardiocirurgici o trapianto cardiaco) è stato di 40 unità, con una mortalità del 37,7%. Il numero totale di assistenze impiantate come BTR per altre cause (miocardite, ARDS, rigetto tardivo) è stato di 12 unità con una mortalità complessiva del 21,4%. Il numero totale di assistenze impiantate come BTT è stato di 15 unità, con una mortalità globale del 4,7%. In ambito pediatrico, le assistenze impiantate sono state 30, di cui 23 BTR post-cardiotomiche, 5 BTR per altre cause e due BTT. La mortalità è stata rispettivamente del 100%, 20%, e 0%.

Il numero totale di pompe centrifughe impiantate in adulti presso l'AOU di Parma nell'arco temporale 2006-2011 è stato di 17 unità. La mortalità globale è stata del 76,5%. Il numero totale di assistenze realizzate come BTR dopo intervento cardiocirurgico è stato di 13 unità. Il numero totale di assistenze impiantate come BTR per altre cause (ARDS, arresto extraospedaliero) è stato di 3 unità. Il numero totale di assistenze impiantate come BTT è stato di 1 unità.

Il numero totale di pompe centrifughe impiantate in adulti presso l'Hesperia Hospital nell'arco temporale 2007-2011 è stato di 19 unità. La mortalità globale è stata del 52,63%. Il personale dell'Hesperia Hospital ha effettuato l'impianto e l'assistenza di tre ulteriori pompe centrifughe, una presso il Nuovo Ospedale Civile di Baggiovara e due presso il Policlinico di Modena. Il numero totale di assistenze cardio-respiratorie è stato di 13 procedure con una mortalità del 63,6%. Il numero di assistenze respiratorie per ARDS è stato di 5 procedure con una mortalità del 40%.

Il numero totale di pompe centrifughe impiantate in adulti presso Maria Cecilia Hospital nell'arco temporale 2007-2011 è stato di 19 unità. La mortalità globale è stata del 63,2%. Il numero totale di assistenze impiantate come BTR è stato di 17 unità. Il numero totale di assistenze impiantate come BTT è stato di 2 unità.

Tabella 1. Volumi ed esiti delle assistenze con pompa centrifuga extracorporea impiantate dal 2006 al 2011

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
VOLUMI DI ATTIVITÀ						
AOU Bologna	13 BTR 2 BTT	14 BTR 2 BTT	14 BTR 2 BTT	18 BTR 4 BTT	11 BTR 5 BTT	10 BTR 4 BTT
AOU Parma	1 BTR	5 BTR	1 BTR	1 BTR	2 BTR 1 BTT	6 BTR
Hesperia Hospital		1 BTR		6 BTR	7 BTR	5 BTR
Maria Cecilia Hospital		3 BTR 2 BTT	2 BTR	2 BTR	6 BTR	4 BTR
MORTALITÀ						
AOU Bologna	Adulti: 5/10 (50%) Bambini: 5/5 (100%)	Adulti: 7/12 (58%) Bambini: 3/4 (75%)	Adulti: 2/10 (20%) Bambini: 3/5 (60%)	Adulti: 7/15 (47%) Bambini: 4/7 (57%)	Adulti: 4/14 (29%) Bambini: 2/2 (100%)	Adulti: 3/7 (43%) Bambini: 6/7 (86%)
AOU Parma	Adulti: 1/1 (100%)	Adulti: 4/5 (80%)	Adulti: 1/1 (100%)	Adulti: 1/1 (100%)	Adulti: 2/3 (66%)	Adulti: 4/6 (66%)
Hesperia Hospital		Adulti: 1/1 (100%)		Adulti: 4/6 (67%)	Adulti: 3/7 (43%)	Adulti: 2/5 (40%)
Maria Cecilia Hospital		Adulti: 3/5 (60%)	Adulti: 1/1 (100%)	Adulti: 2/2 (100%)	Adulti: 3/6 (50%)	Adulti: 3/4 (75%)

BTT: Bridge To Transplant; BTR: Bridge To Recovery; DT: Destination Therapy.

Assistenze con VAD intra/paracorporeo a medio/lungo termine

Presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, nell'arco temporale 2006-2011, sono stati realizzati 5 impianti, di cui tre intracorporei (uno INCOR[®] e due Jarvik 2000[®]) e due paracorporei (EXCOR[®] BiVAD). La mortalità globale dei VAD impiantati è stata del 60% (vedi tabella seguente).

Tabella 2. Volumi ed esiti dei dispositivi VAD intra/paracorporei impiantati dal 2006 al 2011 presso l'AOU Bologna

	2007	2008	2009	2010	2011
VOLUMI DI ATTIVITÀ					
intracorporei	1 DT			1 BTT	1 BTT
paracorporei		1 BTT	1 BTT		
MORTALITÀ					
intra+para	Deceduto	Deceduto	In vita, trapiantato	Deceduto	In vita

BTT: Bridge To Transplant; BTR: Bridge To Recovery; DT: Destination Therapy.

EVIDENZE SCIENTIFICHE

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura disponibile da gennaio 2007 a marzo 2011 sulle banche dati Medline, The Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse, CRD (University of York), INHATA, nonché sui principali siti di Linee-Guida e HTA internazionali. Relativamente alla letteratura antecedente gennaio 2007 (sino a gennaio 1997) sono stati considerati i risultati della revisione della letteratura pubblicata nel gennaio 2008 dall'Haute Autorité de Santé francese "Évaluation dell'assistance circulatoire mécanique"⁶.

Sono stati individuati:

- 6 Linee Guida⁷⁻¹², 5 rapporti di HTA^{6,13-16}, 1 revisione sistematica¹⁷ e 3 documenti di policy;
- 3 studi clinici randomizzati (RCT), 14 studi clinici comparativi non randomizzati (CCT) e 57 serie di casi (SC), per un totale di 7.258 pazienti;
- il registro nordamericano INTERMACS (3.885 pazienti da giugno 2006 a marzo 2011);
- 28 studi clinici sperimentali registrati sul sito www.clinicaltrials.gov, 23 dei quali ancora in corso e 4 terminati anticipatamente.

Letteratura terziaria e secondaria per dispositivi intra- e paracorporei

Di seguito vengono elencate in forma tabellare le principali raccomandazioni relative all'impiego dei VAD derivate dalle Linee Guida, dalle meta-analisi e dai rapporti di HTA selezionati, distinte, laddove possibile, per VAD a breve termine e VAD a medio-lungo termine. Nella colonna di destra sono esplicitati la forza della raccomandazione e il livello di evidenza della raccomandazione della stessa, assieme ai criteri di classificazione utilizzati dalle Società Scientifiche autrici delle singole raccomandazioni.

Tabella 3. Elenco delle raccomandazioni

LINEE GUIDA		
ANNO, FONTE	INDICAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
Utilizzo LVAD nel trattamento a medio/lungo termine - Scompenso cardiaco cronico		
2010, UPDATE ESC ⁷	Terapia cronica permanente DT	Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B
2010, HFSA ⁸	Ponte al trapianto BTT	Forza della raccomandazione B
	Ponte alla decisione BTC	Forza della raccomandazione C
2009, ACC ⁹	Terapia cronica permanente DT	Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B
2008, ESC ¹⁰	Ponte al trapianto BTT	Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C
	Terapia cronica permanente DT	Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C
Utilizzo LVAD nel trattamento a breve termine - Scompenso cardiaco acuto		
2010, HFSA ⁸	Ponte al recupero BTR	Forza della raccomandazione C
2010, ESC/EACTS/ EAPCI ¹¹	Ponte al recupero BTR	Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C
	L'utilizzo routinario di pompe percutanee centrifughe non è raccomandato	Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B
2008, ESC ¹²	Ponte al recupero BTR e/o ponte al trapianto BTT	Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C
2008, ESC ¹⁰	Ponte alla risposta del trattamento (es. chirurgia o recupero)	Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C

BTT: Bridge To Transplant; BTR: Bridge To Recovery; DT: Destination Therapy

REVISIONI SISTEMATICHE	
ANNO, AUTORE	CONCLUSIONI
Utilizzo LVAD nel trattamento a breve termine - Scompenso cardiaco acuto	
2010, Cheng ¹⁷	Non è raccomandabile sostituire il contropulsatore aortico IABP con il LVAD percutaneo nel trattamento dei pazienti con shock cardiogeno che non rispondono adeguatamente al trattamento farmacologico.

RAPPORTI DI HTA	
ANNO, AGENZIA HTA	CONCLUSIONI
2009, MCGILL ¹³	La tecnologia IMPELLA® deve essere supportata dal McGill University Health Centre. Ciò nonostante la tecnologia è costosa e l'utilizzo deve essere monitorato. Laddove l'utilizzo annuale dell'Impella® superi le 10 unità, deve essere valutata l'appropriatezza della selezione dei casi.
2008, HAS ⁶	- EMERGENZA: insufficienza acuta mono- o biventricolare, in assenza di alternative terapeutiche convenzionali (farmacologiche e/o interventistiche e/o chirurgiche). - ELEZIONE: insufficienza cardiaca cronica avanzata con deficit mono- o bi-ventricolare, con prognosi infausta malgrado il trattamento ottimale, e a seguito di una consultazione multidisciplinare (cardiologo specialista in scompenso cardiaco, cardiocirurgo, anestesista, rianimatore). L'assistenza circolatoria meccanica necessita di centri che soddisfino criteri di competenze ed organizzativi specifici. Iscrizione sulla lista dei prodotti e delle prestazioni previste dall'articolo L165-1 del codice della sicurezza sociale nelle indicazioni specificate: Thoratec PVAD™ 2007, HeartMate® XVE 2007, HeartMate II® 2007, Thoratec IVAD™ 2007, Jarvik 2000® 2009.
2008, ANZHSN ¹⁴	Complessivamente le serie di casi incluse indicano che HeartMate II® è in grado di funzionare come ponte al trapianto o terapia di destinazione in pazienti con scompenso cardiaco terminale. Sulla base delle limitate evidenze disponibili e sulla mancanza di studi comparativi, è difficile determinare se HeartMate II® offra sostanziali vantaggi rispetto agli altri LVAD. Sarebbero utili ulteriori studi comparativi a lungo termine.
2008, ANZHSN ¹⁵	I VAD conferiscono un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti con scompenso cardiaco severo. I VAD dotati di pompe a flusso continuo non solo sembrano più efficaci dei VAD a flusso pulsatile, ma sono dotati anche di un profilo di sicurezza maggiore, in virtù di un numero minore di parti mobili. La loro architettura ne facilita l'utilizzo anche in donne e bambini. A causa dell'invecchiamento della popolazione, si ipotizza un utilizzo sempre maggiore dei VAD a flusso continuo, oltre ad una continua ricerca di prodotti innovativi, anche se l'applicabilità e l'efficacia nel lungo periodo al momento sono ancora sconosciute.
2007, DIMDI ¹⁶	Il supporto ventricolare è una terapia invasiva per lo scompenso cardiaco terminale, che viene perlopiù utilizzata nella prospettiva di un trapianto cardiaco (BTT). I LVAD utilizzati per BTT consentono di sopravvivere fino al trapianto con una qualità della vita accettabile. Ciò nonostante, la tecnologia è associata ad un'alta percentuale di complicanze, soprattutto infezioni e danni neurologici (emorragici e tromboembolici). L'utilizzo di questi dispositivi in alternativa al trattamento medico dei pazienti per i quali il trapianto risulta controindicato, porta ad una sopravvivenza maggiore e a una migliore qualità della vita. La tecnologia è molto costosa. Risultati di costo-efficacia per la Germania al momento non sono disponibili. Analisi di costo-efficacia provenienti da altri Paesi indicano un costo incrementale per QALY compreso tra 60.000 e 100.000 per BTT e tra 200.000 e 600.000 per DT. Prima che la tecnologia possa veramente contribuire alla riduzione del bisogno di trapianti cardiaci, sarà necessario ridurre la percentuale di complicanze. Le complicanze riducono non solo l'efficacia della tecnologia, ma aggiungono anche un'importante quantità di costi.

Letteratura primaria per dispositivi intracorporei

Sono stati pubblicati 28 studi (totale 2.067 pazienti), di cui 1 RCT (totale 200 pazienti), 8 CCT (totale 767 pazienti) e 19 SC (totale 1.100 pazienti).

In tali studi sono descritti dispositivi di differenti generazioni (DuraHeart™, HeartWare®, VentrAssist™, INCOR®, EvaHeart®, Synergy®, HeartMate II®, Jarvik 2000®, LionHeart™, Novacor®, HeartMate® XVE e Thoratec IVAD™).

HeartMate II® è il dispositivo descritto nella maggior parte degli studi (12), a differenza degli altri dispositivi che sono invece oggetto di un numero più esiguo di studi (da 1 a 3).

I tempi medi di supporto con dispositivo di assistenza circolatoria variano da un minimo di 126 gg a un massimo di 422 gg (HeartMate II®). Il tempo massimo con supporto intracorporeo è stato registrato per Jarvik 2000® (7,4 anni), seguito da HeartMate II® (4,3 anni) e DuraHeart™ (4,1 anni).

Efficacia

Per quanto riguarda la sopravvivenza, il *range* dei risultati degli studi individuati sui dispositivi di 2a e 3a generazione è il seguente: sopravvivenza a 30 gg, da 82,5% a 96% (HeartMate II®); sopravvivenza a 6 mesi, da 58% (HeartMate II®) a 91% (HeartWare®); sopravvivenza a 1 anno, da 48% (HeartMate II®) a 86% (HeartWare®); sopravvivenza a 2 anni, da 33% (INCOR®) a 58% (HeartMate II® e DuraHeart™).

Non sono disponibili dati solidi riguardo alla sopravvivenza superiore ai 2 anni.

I dati riguardanti la sopravvivenza durante il supporto (disponibili soltanto per alcuni dei dispositivi di 2ª e 3ª generazione) mostrano un ambito di variazione compreso tra il 52,2% (Jarvik 2000®) e l'87% (HeartWare®).

La proporzione di pazienti trapiantati si attesta fra 6,5% (Jarvik 2000®) e 55,8% (HeartMate II®); quella dei pazienti che mostrano recupero cardiaco e che vengono quindi svezzati dal supporto fra 1,5% (DuraHeart™) e 13,6% (Jarvik 2000®). Risulta inoltre che l'1% dei pazienti con HeartMate II® e fino al 4,3% di quelli con Jarvik 2000® sono stati successivamente portati ad un diverso dispositivo di assistenza circolatoria.

Sicurezza

Negli studi esaminati vengono riportati i seguenti eventi avversi maggiori, in termini di percentuali di pazienti che hanno subito almeno un evento: sanguinamenti richiedenti trasfusioni o reintervento, da 2,9% a 81% (HeartMate II®); emolisi, da 3% a 8% (HeartMate II®); infezioni dovute al dispositivo, da 6,5% (Jarvik 2000®) a 35% (HeartMate II®); infezioni da cause non correlate al dispositivo, da 28 a 47% (HeartMate II®); sepsi, da 8,8% (HeartMate II®) a 50% (Jarvik 2000®); aritmia cardiaca maggiore, da 24% a 58% (HeartMate II®); scompenso cardiaco destro, da 4,4% (HeartWare®) a 41% (HeartMate II®); scompenso cardiaco destro richiedente dispositivo di assistenza ventricolare destra, da 3,8% (HeartMate II®) a 9,1% (Jarvik 2000®); stroke, da 7% a 19% (HeartMate II®); altri eventi neurologici (fra cui anche TIA), da 5% a 22%

(HeartMate II®); insufficienza renale, da 9% (HeartMate II®) a 28,6% (Jarvik 2000®); insufficienza respiratoria, da 26% a 38% (HeartMate II®); disfunzione epatica, 2% (HeartMate II®); trombosi del dispositivo, da 4% (HeartMate II®) a 26% (HeartWare®); embolia periferica/polmonare, da 2,2% (Jarvik 2000®) a 7% (HeartMate II®); guasti o arresti del dispositivo, da 5% (HeartMate II®) a 17,4% (Jarvik 2000®).

Letteratura primaria per dispositivi paracorporei ed extracorporei

Sono stati pubblicati 34 studi (totale 1.014 pazienti), descriventi 2 RCT (totale 194 pazienti), 4 CCT (totale 87 pazienti) e 28 SC (totale 733 pazienti). Benché il numero totale degli studi sia più alto rispetto a quello sui dispositivi intracorporei, la numerosità dei campioni è spesso più piccola.

Le tecnologie presenti in tali studi sono rappresentate dai dispositivi ECMO, Centrimag® e Cardiohelp™ in particolare, e dai dispositivi Impella® (LP2.5, LP5.0 ed RD), TandemHeart® e Cancion®.

I dispositivi CentriMag® e Impella® LP2.5 appaiono in 11 studi ciascuno, il dispositivo TandemHeart® in 8 studi, tutti gli altri dispositivi in uno studio soltanto per ognuno.

Essendo i tempi di supporto descritti in modo variabile (alcune volte in termini di media, altre di mediana), essi risultano difficilmente confrontabili. E' possibile invece rilevare che i tempi massimi di supporto si attestano da un minimo di 3,7 giorni (Impella® LP2.5) ad un massimo di 111 giorni (CentriMag®).

Efficacia:

La proporzione dei pazienti trapiantati si attesta fra il 5,6% (TandemHeart®) e il 100% (CentriMag®), quella dei pazienti che mostrano recupero cardiaco e che vengono svezzati dal supporto fra il 12,5% (CentriMag®) e il 41% (Impella® LP5.0/RD). Risulta inoltre che da un minimo del 10% (CentriMag®) fino a un massimo del 100% (TandemHeart®) dei pazienti è stato portato con successo ad un dispositivo intracorporeo di assistenza circolatoria.

I dati riguardanti la sopravvivenza durante il periodo con supporto sono limitati e mostrano un ambito di variazione dal 50% (CentriMag®) al 100% (Cardiohelp™).

Sicurezza:

Negli studi esaminati vengono riportati i seguenti eventi avversi maggiori, anche in questo caso in termini di percentuale di pazienti che hanno subito almeno un evento: sanguinamenti richiedenti trasfusioni o re intervento, da 0% a 100% (CentriMag®); emolisi: da 5% a 10% (CentriMag®), osservata inoltre in modo transitorio, ma costantemente presente, nelle prime 24 h di supporto con Impella® LP2.5; infezioni dovute al dispositivo, da 21% a 45% (CentriMag®); sepsi, da 3,7% (CentriMag®) a 29,9% (TandemHeart®); infarto miocardico acuto, 63,6% (Impella® LP2.5); tamponamento cardiaco, 3% (CentriMag®); stroke, da 0% (CentriMag®, Impella® LP2.5) a 11,1% (CentriMag®); altri eventi neurologici (fra cui anche TIA), 11% (CentriMag®); insufficienza renale, da 0% (CentriMag®) a 5,3% (Impella® LP2.5); insufficienza respiratoria, 3% (CentriMag®); disfunzione epatica: 0% (CentriMag®); trombosi del

dispositivo, da 0% (Impella® LP2.5) a 3,7% (CentriMag®); embolia periferica/polmonare, da 2,9% (TandemHeart®) a 8,3% (Impella® LP2.5); perforazione dell'atrio sinistro o dislocazione della cannula, da 0,9% a 4,3% (TandemHeart®); dissezione arteriosa o necessità di rivascolarizzazione periferica o pseudo aneurismi, da 0,9% (TandemHeart®) a 11,1% (Impella® LP2.5); difetto atrio-settale residuo (richiedente chiusura percutanea o chirurgica), da 54,1% a 55,6% (TandemHeart®); ipotermia sistemica o profonda, 26,1% (TandemHeart®); guasti o arresti del dispositivo: non ne sono stati segnalati.

BIBLIOGRAFIA

1. Stevenson LW, Pagani, FD, Young, J et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2009. 28(6): 535-541.
2. Delibera di Giunta della Regione Emilia-Romagna, n°1267, 22/07/2002.
3. Saeed D, El-Banayosy A, Zittermann A et al. A risk score to predict 30-day mortality in patients with intra-aortic balloon pump implantation. Thorac Cardiovasc Surg. 2007. 55(3): 163-7.
4. Gary SF et al. ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical Competence Statement on Management of Patients With Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant. A Report of the ACCF/AHA/ACP Task Force on Clinical Competence and Training. J Am Coll Cardiol. 2010. 56: 424-453.
5. http://www.aosp.bo.it/files/Carta%20dei%20servizi%20emissione%208%20del%202010_0.doc
6. Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique. Haute Autorité de Santé, Janvier 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_659032/evaluation-de-lassistance-circulatoire-mecanique-hors-dispositifs-legers
7. Dickstein K et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Europace. 2010. 12(11): 1526-36.
8. Lindenfeld J et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2010. 16(6): e1-194.
9. Jessup M. et al., American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults, A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009. 119(14): e391-479.
10. Dickstein K et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur J Heart Fail. 2008. 10(10): 933-89.

11. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Kolh P et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur J Cardiothorac Surg. 2010. 38: Suppl. S1-S52.
12. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008. 29(23): 2909-45.
13. The Impella® Percutaneous Ventricular Assist Device. Technology Assessment Unit of the McGill University Health. Report number 37, 2009.
http://www.mcgill.ca/files/tau/IMPELLA_FINAL_JUNE_2009.pdf
14. HeartMate II® left ventricular assist device. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN) August 2008.
[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/E76BDEECDE7BD1A8CA2575AD0080F341/\\$File/PRIORITISING%20SUMMARY%20-%20Heartmate%20II%20left%20ventricular%20assist%20device.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/E76BDEECDE7BD1A8CA2575AD0080F341/$File/PRIORITISING%20SUMMARY%20-%20Heartmate%20II%20left%20ventricular%20assist%20device.pdf)
15. Continuous flow ventricular assist device for bridge to transplantation. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN). November 2008.
[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/\\$File/HSR%20%20Continuous%20flowVADs%20HSR%20Nov%2008.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/$File/HSR%20%20Continuous%20flowVADs%20HSR%20Nov%2008.pdf)
16. Ventricular Assist devices for Heart Failure. German Agency for HTA (DIMDI) 2007.
http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta189_summary_en.pdf
17. Cheng et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. 2009. Eur Heart J. 30: 2102-08.