

# Cuore artificiale totale: passato, presente e futuro

Gina Mazzeo<sup>1</sup>, Alessandra Francica<sup>1</sup>, Daniela Piani<sup>2</sup>, Marina Comisso<sup>3</sup>, Marco Russo<sup>3</sup>, Vittoria Lodo<sup>4</sup>, Matteo Matteucci<sup>5</sup>, Gianpiero Buttiglione<sup>6</sup>, Grazia Santoro<sup>7</sup>, Francesco Pollari<sup>8</sup>, Fabio Barili<sup>9</sup>, Alessandro Parolari<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Cardiocirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

<sup>2</sup>Divisione Cardiocirurgia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

<sup>3</sup>Divisione di Cardiocirurgia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

<sup>4</sup>Divisione di Cardiocirurgia, Ospedale Mauriziano, Torino

<sup>5</sup>Divisione di Cardiocirurgia, ASST Sette Laghi, Varese

<sup>6</sup>Divisione di Cardiocirurgia, Università degli Studi, Torino

<sup>7</sup>Divisione di Cardiocirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

<sup>8</sup>Cardiac Surgery, Klinikum Nürnberg-Paracelsus Medical University, Norimberga, Germania

<sup>9</sup>Divisione di Cardiocirurgia, Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo

<sup>10</sup>Divisione di Cardiocirurgia, IRCCS Policlinico San Donato, Milano

Every year, approximately 5 out of 1000 patients receive a diagnosis of advanced heart failure, with a prevalence of 1-2% in the adult population. This figure is likely underestimated, considering undiagnosed cases. Despite significant progress in medical therapy for heart failure, mortality rates persist around 20% within the first year, reaching 50-60% at 5 years from the initial diagnosis. For patients with severe end-stage heart failure, the 1-year mortality rate can reach up to 70%. Heart transplantation remains the preferred treatment for terminal stages of the disease; however, the significant challenge lies in the mismatch between available donors and recipients. Given this dilemma, both short-term solutions including extracorporeal membrane oxygenation and long-term options such as left ventricular assist devices have gained prominence. These mechanical circulatory support systems become crucial for patients in critical conditions, temporarily ineligible for heart transplantation, such as those with severe irreversible pulmonary hypertension or acute organ failure. Despite these advancements, a growing number of patients on the waiting list develops severe biventricular dysfunction, precluding the use of a left ventricular assist device as a bridge to transplant. In such cases, a total artificial heart emerges as a viable therapeutic option.

**Key words.** Heart transplantation; Mechanical circulatory support; Total artificial heart.

G Ital Cardiol 2024;25(7):491-498

## IL PASSATO

Per i pazienti in lista per trapianto cardiaco che sviluppano una severa disfunzione biventricolare ed esclusi, quindi, dalla possibilità di impianto di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) come ponte al trapianto (BTT), il cuore artificiale totale (TAH) può costituire un'opzione terapeutica<sup>1</sup>.

La storia delle assistenze meccaniche al circolo parte già dal XIX secolo: il primo ad ipotizzare il loro utilizzo fu César Legallois, medico francese, che nel 1812 scriveva: "se si potesse sostituire il cuore con una sorta di iniezione e nello stesso tempo si fosse potuta fornire all'iniezione in modo continuo una provvista di sangue arterioso sia naturale sia artificiale, si sarebbe arrivati a mantenere la vita indefinitamente"<sup>2</sup>. I primi esperimenti animali su modelli di supporto totale al circolo risalgono al 1937, quando Vladimir Demikhov riuscì

a mantenere in vita un cane per 5.5h mediante il supporto di una pompa biventricolare. Dopo qualche anno, nel 1939, John H. Gibbon pubblicò i primi risultati sperimentali sulla circolazione extracorporea che nel 1952 fu utilizzata per la prima volta come supporto agli interventi di cardiocirurgia. A Philadelphia, il 16 maggio 1953 John Gibbon, dopo 25 anni di studi ed esperimenti in laboratorio, eseguì con successo il primo intervento a cuore aperto in circolazione extracorporea riparando una cardiopatia congenita in una ragazza di 18 anni. Il 3 dicembre 1967, all'ospedale Groote Schuur a Cape Town, in Sud Africa, vi fu un avvenimento che, oltre a cambiare la storia della chirurgia, ebbe un enorme effetto emotivo sull'opinione pubblica: Christiaan Barnard eseguì il primo trapianto cardiaco su un essere umano. Tuttavia, soltanto 30 anni dopo i primi esperimenti di Demikhov, Denton Cooley il 4 aprile 1969 eseguì nell'uomo il primo impianto di TAH come BTT. Si trattava di un cuore artificiale disegnato da Domingo Liotta, costituito da due pompe pneumatiche esterne, non molto differenti rispetto ai modelli utilizzati al giorno d'oggi. Il paziente rimase in supporto meccanico per circa 64h prima del trapianto cardiaco (Figura 1A).

Il primo tentativo di TAH con successivo trapianto di cuore fu eseguito da Jack Copeland in Arizona nel 1985. Dopo questa dimostrazione di realizzabilità del supporto mecca-

© 2024 Il Pensiero Scientifico Editore

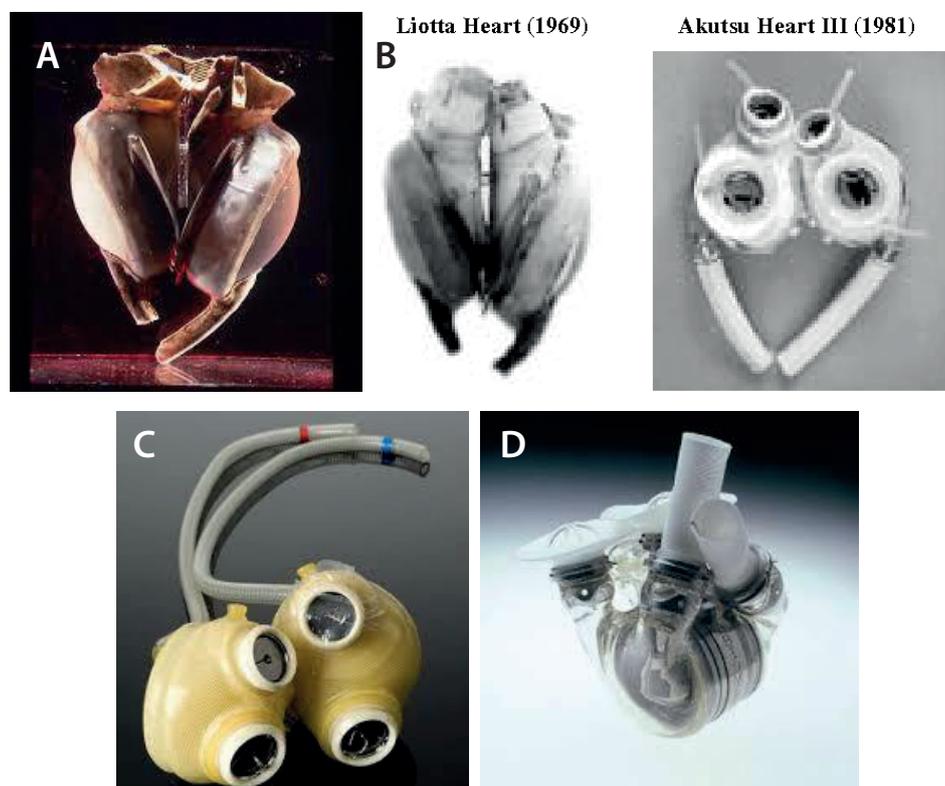
Ricevuto 17.01.2024; nuova stesura 17.03.2024; accettato 18.03.2024.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr.ssa Gina Mazzeo** Divisione di Cardiocirurgia, Università degli Studi, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Piazzale Stefani 1, 37126 Verona

e-mail: ginamazzeo08@gmail.com



**Figura 1.** (A) Cuore artificiale totale Liotta-Cooley. (B) Liotta Heart (1969) vs Akutsu Heart III (1981). (C) Jarvik 7. (D) AbioCor II.

co come BTT, l'ampio utilizzo di queste tecnologie in tandem con il trapianto cardiaco, portò alla prima approvazione da parte della U.S. Food and Drug Administration (FDA) di un dispositivo di supporto circolatorio meccanico (il sistema LVAD pneumatico Thermocardiosystems, Inc [TCI]) come BTT nel 1994. A seguito dell'applicazione del LVAD come BTT fu avviato il trial REMATCH (1998-2001) che dimostrò il potenziale di questa tecnologia come terapia autonoma a breve termine (entro 2 anni). La sopravvivenza a lungo termine sarebbe stata possibile solo se l'impianto del dispositivo fosse stato seguito dal trapianto. Norman Shumway evidenziò come l'uso di una pompa di 2 anni avrebbe semplicemente aggiunto pazienti alla lista d'attesa per il trapianto (un problema noto come "incubo di Shumway"). Grazie agli ulteriori progressi degli anni '90, è stata impiantata per la prima volta la pompa Jarvik come BTT nell'aprile del 2000. Il primo decennio del XXI secolo ha visto le pompe a flusso continuo evolversi nella tecnologia dominante nel supporto circolatorio meccanico, il che ha permesso di superare il problema della durabilità a breve termine. Queste pompe si sono sviluppate in parallelo con il trapianto cardiaco; nessuna di esse si sarebbe sviluppata clinicamente senza l'esperienza del BTT iniziata con il monumentale contributo di Christiaan Barnard nell'avviare il campo del trapianto di cuore nel 1967 e il primo intervento BTT di Cooley nel 1969<sup>3</sup>.

Nel 1981, Cooley eseguì il secondo impianto di TAH nell'uomo (l'Akutsu III, sviluppato dal Tetsuzo Akutsu) in un uomo di 36 anni con shock post-cardiotomico a seguito di un intervento chirurgico di bypass coronarico (Figura 1B). Il paziente è stato sottoposto a trapianto dopo 55h di supporto,

poi deceduto 1 settimana dopo a causa di uno shock settico. Qualche anno dopo, nel 1982, William DeVries impiantò il primo TAH a lunga durata, in poliuretano, costruito da Robert Jarvik e Willem Johan Kolff. I primi due pazienti sopravvissero con il supporto del Jarvik 7 per 112 e 620 giorni, rispettivamente (Figura 1C).

Nel 2001 veniva impiantato l'AbioCor I, il primo cuore artificiale completamente impiantabile, concepito come terapia di destinazione. L'AbioCor I funzionava tramite batterie interne che erano ricaricabili per via transcutanea mediante un dispositivo esterno di trasmissione transcutanea di energia e consentivano, inoltre, 30 min di autonomia. A differenza dei suoi predecessori, tale modalità di ricarica non esponeva il paziente al rischio di infezioni dovute alla fuoriuscita di cavi attraverso il torace o l'addome. Tuttavia, i primi risultati sull'uomo non sono stati incoraggianti, per cui AbioMed sta tuttora sviluppando una nuova generazione di cuori artificiali – AbioCor II –, attualmente ancora in fase di sperimentazione<sup>4</sup> (Figura 1D).

Il primo Jarvik 7 è stato, pertanto, il vero precursore dell'attuale SynCardia che dal 2004 è l'unico TAH ad avere l'approvazione come BTT in America e in Europa.

## IL PRESENTE

I principali candidati per il TAH sono i candidati al trapianto di cuore affetti da insufficienza biventricolare acuta o cronica decompensata irreversibile, ad alto rischio di morte imminente e per i quali non è disponibile un donatore idoneo. La maggior parte dei pazienti che ricevono un TAH sono caratterizzati da

un profilo INTERMACS 1 o 2 e il 20% in ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). Il TAH fornisce un efficace supporto circolatorio e ha come scopo il recupero funzionale degli organi. L'impianto di un TAH può essere considerato in tre diverse situazioni cliniche: quando il supporto univentricolare non fornisce un adeguato flusso sistemico per soddisfare la richiesta metabolica, per motivi anatomici e in caso di neoplasie cardiache isolate senza opzione di ricostruzione. I potenziali candidati per l'impianto del TAH devono essere idonei per il trapianto di cuore (Figura 2) e non dovrebbe esserci alcuna aspettativa di recupero dalla patologia sottostante. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra associata a disfunzione ventricolare destra moderata-severa, le strategie terapeutiche includono il trapianto, il TAH, l'impianto di LVAD con dispositivo di assistenza ventricolare destra temporaneo (CentriMag, ECMO destra-destra) o altri dispositivi di assistenza biventricolare a lungo termine con l'uso off-label di dispositivi a flusso continuo<sup>5</sup>.

### SynCardia CardioWest

Il SynCardia CardioWest è un sistema pulsatile, pneumatico, ortotopico. È costituito da due pompe pneumatiche che sostituiscono completamente i ventricoli e da quattro valvole meccaniche (Figura 3A e 3B), con un volume di riempimento

di 70 ml (per il paziente adulto) o di 50 ml (per pazienti pediatriche o di piccola superficie corporea). Il cuore artificiale totale SynCardia CardioWest 70 ml pesa 160g e occupa uno spazio di 400 ml e può essere impiantato in pazienti con superficie corporea  $>1.7 \text{ m}^2$  e con una distanza tra il piatto sternale e la colonna vertebrale a livello di T10  $>11 \text{ cm}$ . È ora disponibile una versione da 50 ml della pompa che potrebbe ulteriormente espandere l'uso del SynCardia TAH in adulti più piccoli e bambini con superficie corporea fino a  $1.0\text{-}1.2 \text{ m}^2$ . L'anticoagulazione ha incluso aspirina e warfarin nella maggior parte dei centri. È stato impiantato in più di 1000 pazienti in circa 100 centri in Nord America, Europa Occidentale, Russia, Turchia, Israele e Australia; ciò include 125 impianti nel 2012. Il SynCardia è ad oggi il TAH con il maggior numero di impianti in tutto il mondo. Finora, la durata di supporto più lunga è stata di 3.75 anni.

Dal 2010 è stato introdotto il driver portatile (Freedom Portable Driver), permettendo la dimissione del paziente nell'attesa del trapianto cardiaco. Più del 60% dei pazienti impiantati con un TAH SynCardia ha subito successivamente un trapianto, con un tasso di sopravvivenza a 1 anno del 70% dopo il trapianto, rispetto a un tasso di sopravvivenza a 1 anno di circa il 42% nei pazienti non trapiantati. Nell'ap-

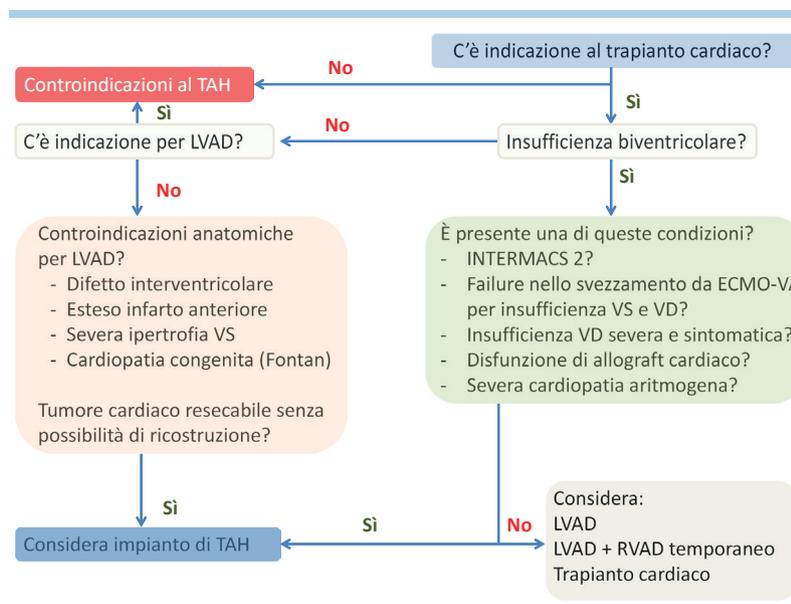


Figura 2. Algoritmo decisionale.



Figura 3. (A,B) SynCardia CardioWest. (C) CARMAT Aeson.

plicazione come BTT il 70-80% dei pazienti è sopravvissuto al trapianto<sup>6</sup>.

Le principali complicanze sono infettive (60%), emorragiche (40%) e tromboemboliche (20%). L'elevato tasso di complicanze e la scarsa biocompatibilità, che ad oggi hanno limitato l'impianto del SynCardia come terapia di destinazione e che gravano sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza dei pazienti in attesa di trapianto, hanno reso necessaria negli anni la continua ricerca di un dispositivo che potesse ovviare a tali problematiche. Nel corso degli anni diversi modelli di TAH hanno provato ad affacciarsi nel mercato dell'assistenza biventricolare; tuttavia, a causa dell'elevato tasso di complicanze la maggior parte sono stati dismessi<sup>7</sup>.

### Cuore artificiale CARMAT

Il CARMAT Aeson si configura come il primo TAH costituito da materiale completamente biocompatibile ad aver ottenuto l'approvazione europea nel 2020 (Figura 3C). Il TAH CARMAT è un sistema pulsatile, pneumatico, con all'interno quattro valvole biologiche. L'impianto virtuale del dispositivo fa parte del processo di screening del paziente per verificarne la compatibilità anatomica. La misura più critica risulta essere la distanza dal margine più interno della colonna vertebrale allo sterno, eseguita a livello della proiezione assiale di un piano passante per il centro della valvola mitrale, considerando accettabile un limite <12 cm. Altre misure importanti sono il volume ventricolare, la distanza tra il diaframma e l'arteria polmonare e la dimensione dell'arteria polmonare prima della biforcazione<sup>8</sup>.

Il cuore artificiale CARMAT Aeson è composto da due camere (ventricoli, con volume massimo di 60 ml), ciascuna suddivisa a sua volta in due compartimenti da una membrana biocompatibile in pericardio bovino: un compartimento accoglie il flusso ematico mentre l'altro contiene un fluido viscoso in silicone e la pompa rotativa elettro-idraulica. La rotazione di queste due pompe determina lo spostamento della membrana (la cui posizione viene costantemente monitorata e regolata da trasduttori a ultrasuoni) e quindi le fasi diastolica e sistolica. L'unidirezionalità del flusso è garantita dalla presenza di quattro bioprotesi: due a livello degli anelli di sutura agli atri del paziente e due a separare i ventricoli dalle protesi vascolari in dacron che verranno poi suture all'aorta e all'arteria polmonare<sup>9</sup>.

La protesi è parzialmente circondata da una sacca esterna in poliuretano flessibile contenente un fluido attuatore; la pressione all'interno di questa sacca esterna normalmente è negativa. Il dispositivo è collegato al sistema controller portatile mediante una driveline di 8 mm di diametro. L'equipaggiamento esterno fornisce la mobilità e l'autonomia necessarie per condurre una vita quasi normale, pesa 4 kg e include un controller e due tasche per batterie che forniscono un'autonomia di circa 4 h. Il dispositivo genera un flusso ematico pulsatile con l'obiettivo di ridurre lo shear stress, il danno ai multimeri del fattore di von Willebrand, l'attivazione piastrinica e conseguentemente il sanguinamento gastrointestinale e gli eventi tromboembolici.

L'emocompatibilità delle superfici a contatto con il sangue del TAH è stata confermata da studi *in vitro* che hanno mostrato un consumo limitato di fibrina, rilascio limitato di trombociti B2 e adesione piastrinica, e depositi minori di cellule del sangue sulle superfici. Questi risultati saranno vali-

dati in studi clinici, con l'obiettivo di ridurre l'anticoagulazione nell'uso del TAH CARMAT<sup>10</sup>.

Il dispositivo può essere impostato in Security Mode (modalità utilizzata durante l'impianto, permette di regolare la gittata sistolica e la frequenza cardiaca) e in Automode. Nel cuore artificiale sono infatti presenti sensori di pressione e di volume che consentono di autoregolare la portata cardiaca (range 2-9 l/min) in base alle necessità fisiologiche del paziente. Questi sensori intervengono nel sistema di auto-adattamento al precarico e al postcarico mediante la modifica della frequenza (35-150 b/min) e del volume sistolico (55-60 ml). Il sensore di pressione ventricolare monitora la pressione presente all'interno del ventricolo, fornendo una valutazione attuale del ritorno venoso. Il meccanismo di auto-adattamento risponde alla legge di Frank-Starling: quando aumenta la pressione i sensori rispondono portando ad un aumento della frequenza, quando invece si ha un basso postcarico, aumenta la velocità di eiezione sistolica. Cambiamenti nella durata del riempimento, durata dell'eiezione e del volume telediastolico determinano la modifica della gittata cardiaca.

Clinicamente si può intervenire sulla performance della protesi agendo su tre parametri: 1) pressione di riempimento diastolica ventricolare destra, che rappresenta la pressione target diastolica del ventricolo destro; l'obiettivo è quello di ottenere un "unloading" dell'atrio senza determinarne una suzione; 2) differenza di pressione media di riempimento destro-sinistro, con l'obiettivo di ottenere un atrio sinistro decaricato, gestire l'equilibrio volumico destro/sinistro considerando anche la circolazione bronchiale; questo valore è automaticamente impostato a 2.5 mmHg; 3) valore soglia di pressione di efflusso sinistro, per garantire una pressione sistemica adeguata.

Ogni ciclo cardiaco si compone di due fasi: diastolica e sistolica. Fase diastolica: ogni fase diastolica inizia con un rapido movimento della membrana che determina un riempimento del ventricolo di circa 4 ml di sangue (volume minimo necessario per aprire la bioprotesi di afflusso). La velocità di movimento della membrana è regolata ogni millisecondo: in una prima fase questa si muove velocemente col fine di riempire metà del volume ventricolare (30 ml) ma senza determinare una minore pressione di riempimento diastolica ventricolare destra (che determinerebbe suzione dell'atrio). Successivamente la velocità di movimento della membrana si riduce per proseguire il riempimento ventricolare fino al volume sistolico massimo. Fase sistolica: si raggiunge in un tempo pari a un terzo del ciclo cardiaco completo ed è progettata per svuotare completamente il ventricolo. La velocità della membrana è veloce fino a quando metà del volume del sangue (30 ml) viene espulso e poi rallenta fino a raggiungere la posizione telesistolica a riposo. Entrambi i ventricoli sono soggetti a un meccanismo di sicurezza che arresta precocemente la sistole e avvia la successiva fase diastolica se le pressioni di uscita superano i 220 mmHg.

Gestione dell'equilibrio sinistro/destro: la gittata sistolica di ciascun ventricolo viene continuamente regolata per evitare uno squilibrio tra la pressione media di afflusso sinistra e destra. Quando questa differenza è superiore a quella impostata (2.5 mmHg), la gittata sistolica del ventricolo destro viene automaticamente ridotta col fine di ridurre la pressione media di afflusso sinistra. Quando invece la differenza di pressione di afflusso media è <2.5 mmHg, il volume sistolico destro è mas-

simizzato. Lo scopo è quello di generare una portata cardiaca regolata in funzione delle variazioni del ritorno venoso<sup>11</sup>.

### Indicazioni

La valutazione della funzione ventricolare destra è sostanzialmente la chiave di volta nella scelta del tipo di assistenza meccanica da impiantare. Sono stati eseguiti vari studi retrospettivi volti a predire l'insorgenza di disfunzione ventricolare destra che, come è noto, grava in maniera considerevole nell'outcome di questi pazienti. Fitzpatrick et al.<sup>12</sup> hanno individuato alcuni parametri fortemente predittivi quali l'indice cardiaco, l'indice di lavoro del ventricolo destro, la creatinina, anamnesi di pregressa chirurgia cardiaca e la presenza di disfunzione ventricolare destra preoperatoria; Drakos et al.<sup>13</sup> hanno indicato quali fattori di rischio la necessità di contropulsatore aortico preoperatorio, alte resistenze polmonari e l'impianto finalizzato a terapia definitiva; Kang et al.<sup>14</sup> hanno invece identificato alcuni parametri emodinamici estremamente predittivi di disfunzione ventricolare destra post-impianto tra cui l'indice di pulsilità polmonare, definito come rapporto tra la differenza tra pressione polmonare sistolica e diastolica e la pressione venosa centrale, e il rapporto tra pressione venosa centrale e pressione di incuneamento capillare polmonare.

La disfunzione ventricolare destra, ossia la presenza di severa disfunzione biventricolare terminale, non è la sola prerogativa determinante la necessità di impianto di CARMAT Aeson; vi sono altre indicazioni per cui si può rendere necessario l'impianto di TAH quali:

- severa disfunzione d'organo o rigetto dopo trapianto di cuore,
- tempeste aritmiche ricorrenti,
- tumori intracardiaci (che non abbiano infiltrato le cuffie atriali),
- scompenso cardiaco terminale in pazienti affetti da malattie congenite complesse,
- scompenso cardiaco terminale in pazienti affetti da miocardiopatie di tipo restrittivo,
- il mancato recupero dall'ECMO veno-arteriosa in pazienti con possibilità di BTT.

I candidati che hanno indicazione ad impianto di CARMAT Aeson sono da individuare nelle classi INTERMACS 1 e 4, in pazienti con possibile indicazione a trapianto cardiaco ovvero con sole controindicazioni reversibili, quali ad esempio l'ipertensione polmonare post-capillare. Attualmente, infatti, il

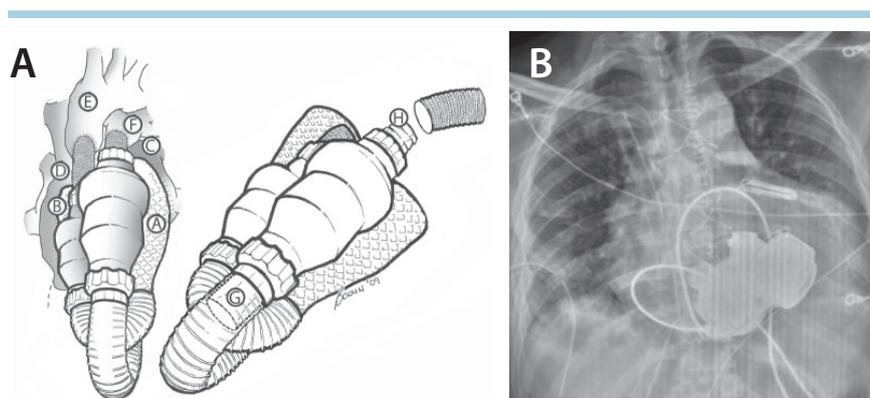
marchio CE è stato ottenuto al fine di un impianto come BTT, ma sono in corso studi circa la possibilità di ottenere l'autorizzazione anche all'impianto come terapia definitiva per quella quota di pazienti con scompenso cardiaco terminale che per la presenza di controindicazioni assolute o per limiti di età non potranno beneficiare del trapianto d'organo<sup>15,16</sup>.

Studi pilota sono già iniziati in diversi Centri Trapianto europei, a cui hanno già iniziato ad unirsi anche i Centri Trapianto italiani.

Utilizzando il registro INTERMACS, Arabia et al.<sup>17</sup> hanno esaminato i dati di 450 pazienti sottoposti a impianto di TAH dal 2006 al 2017. I pazienti avevano in media 50 anni di età, presentavano un profilo INTERMACS 1 o 2 e stavano assumendo inotropi o erano sotto ECMO. I pazienti erano caratterizzati da cardiomiopatia dilatativa con evidenza clinica di grave insufficienza biventricolare. Secondo gli autori, i pazienti che hanno ricevuto il TAH erano più malati rispetto a quelli che hanno ricevuto un LVAD. Nonostante il loro stato clinico critico, 266 pazienti (59%) hanno subito un trapianto di cuore, con un tasso di sopravvivenza complessivo medio del 53% a 1 anno. Il tasso di sopravvivenza incoraggiante in questa sottopopolazione di pazienti fornisce supporto per considerare il TAH come un'alternativa adatta all'uso dei dispositivi di assistenza ventricolare nei pazienti con grave insufficienza biventricolare. La disfunzione multiorgano e la disfunzione neurologica sono state le principali cause di morte, mentre sanguinamenti e infezioni sono stati gli eventi avversi più comuni. In un modello multivariato che prediceva la morte dopo l'impianto, l'età avanzata, la dialisi preimpianto e la mancanza di esperienza del centro con il TAH erano fattori di rischio significativi. Complessivamente, 109 pazienti (24%) sono stati dimessi a casa o presso un'unità riabilitativa 1.6 mesi dopo l'impianto del TAH, con un aumento significativo osservato negli ultimi anni di esperienza<sup>18</sup>.

### Cuore artificiale totale a flusso continuo

Lo sviluppo e l'uso clinico di LVAD a flusso continuo (CF-LVAD) hanno portato il Texas Heart Institute a costruire un TAH a flusso continuo (CFTAH) utilizzando due LVAD HeartMate II (Figura 4A) a flusso assiale e, come esposto da Frazier et al.<sup>19</sup>, questo CFTAH è stato utilizzato per sostituire il cuore nativo di un vitello. Lo scopo di questo esperimento era stato quello di studiare gli effetti del flusso continuo totale sui parametri fisiologici a riposo e durante l'esercizio. Sono stati valutati gli scambi gassosi del sangue arterioso, le variabili emodinami-



**Figura 4.** Cuore artificiale totale a flusso continuo HeartMate II (A) e HeartMate 3 (B).

che e biochimiche e i livelli di neuroormoni durante le 7 settimane di supporto del CFTAH. A 36 giorni dall'impianto del CFTAH, il vitello è stato condotto su un tapis roulant a velocità crescente per 40 min; sono stati monitorati il consumo totale di ossigeno, il flusso della pompa, la pressione sanguigna e la frequenza respiratoria. I livelli ematologici basali, alterati nel postoperatorio, sono tornati alla normalità entro 2 settimane. Non sono stati riscontrati segni di emolisi o trombosi durante il supporto del CFTAH. Il vitello ha avuto una risposta fisiologica normale all'esercizio sul tapis roulant. L'animale ha guadagnato peso ed è sembrato funzionare normalmente durante lo studio. Il CFTAH ha operato entro le specifiche di progettazione per tutta la durata dello studio.

Il TAH Realheart (Figura 5A) è composto da un sistema a quattro camere (due atri e due ventricoli): la Scandinavian Real Heart AB, l'azienda che sta sviluppando il primo TAH a quattro camere al mondo, ha esteso con successo la sopravvivenza degli animali impiantati con il TAH Realheart. Dal momento in cui sono iniziate le serie di prove sugli animali con la versione clinica del TAH dell'azienda nel 2022, Realheart è riuscito ad aumentare il tempo di sopravvivenza da 1 a 4 giorni. Dopo l'impianto, l'animale è stato in grado di alzarsi e mangiare. Inoltre, la Scandinavian Real Heart è stata in grado di confermare i criteri di prestazione chiave del TAH, tra cui: assenza di emolisi, assenza di eventi tromboembolici, elevata capacità di pompa e buon equilibrio destro-sinistro, minori tempi complessivi di impianto (la circolazione extracorporea utilizzata durante l'impianto del TAH è stata scollegata dopo meno di 2.5 h)<sup>20</sup>.

Il CFTAH della Cleveland Clinic (Figura 5B) è un nuovo TAH pulsatile e senza valvole, con un'unica componente mobile, in grado di fornire perfusione sistemica e polmonare da un unico dispositivo impiantato, composto da due impeller azionati da un motore. Il rotore mobile, che ha impeller montati su estremità opposte, è sospeso radialmente da un cuscinetto idrodinamico. Le vie d'uscita (circolazione sistemica e polmonare) sono autoregolate dal movimento assiale passivo del rotore in risposta a una differenza nelle pressioni atriali. Le dimensioni nominali del CFTAH sono di 103 mm (lunghezza), 62 mm (diametro), 170 ml (volume di spostamento) e 486 g (peso). Il volume di riempimento è di 37 ml<sup>21</sup>.

### HeartMate 6

I recenti miglioramenti nella tecnologia dei dispositivi di assistenza ventricolare hanno reso possibile l'uso di due dispositivi di assistenza ventricolare a flusso centrifugo come sostituto del TAH. Il dispositivo HeartMate 3 (Figura 4B) è stato recente-

mente approvato come terapia di destinazione; questo dispositivo di assistenza ventricolare ha diversi vantaggi unici che consentono il suo uso off-label per il supporto biventricolare Daneshmand et al.<sup>22</sup> hanno descritto l'uso di due HeartMate 3 come TAH in un paziente come BTT.

### Dispositivi di assistenza ventricolare sinistra a flusso continuo vs cuore artificiale totale

Con il successo dimostrato nel trattamento dell'insufficienza ventricolare sinistra, i CF-LVAD sono emersi come potenziale opzione terapeutica per coloro con insufficienza biventricolare come alternativa al TAH. Sono stati riportati diversi casi di combinazioni di pompe, il più comune dei quali è l'uso biventricolare delle pompe HeartWare HVAD, grazie anche alle sue dimensioni relativamente più piccole rispetto ad altri dispositivi della stessa classe. Alcune casistiche hanno riportato un uso riuscito di un HVAD biventricolare in una selezionata popolazione di pazienti. Tuttavia, non ci sono studi che abbiano valutato l'uso di HVAD duali rispetto al TAH. Maynes et al.<sup>23</sup> hanno condotto la prima revisione sistematica e meta-analisi per valutare il supporto biventricolare HeartWare HVAD rispetto al TAH SynCardia in termini di risultati perioperatori e postoperatori: i pazienti sotto supporto bi-HVAD erano più propensi a essere dimessi a casa con supporto e avevano una mortalità complessiva simile a quella del TAH, sebbene con una durata del supporto molto più lunga.

### IL FUTURO

Sono in corso numerosi studi *in vitro* e *in vivo*, ancora in fase pre-sperimentale, per la progettazione di un TAH che possa garantire un'adeguata qualità di vita ai pazienti in attesa di trapianto.

Il BiVACOR, prodotto dall'omonima società con sede a Houston, mira a condurre il suo primo impianto nell'uomo nel 2024. Il BiVACOR è un cuore artificiale azionato da un motore a corrente continua a flusso assiale, a levitazione magnetica. Tale funzionamento permette una bassissima usura delle componenti interne del dispositivo. È alimentato da una pompa a levitazione magnetica con all'interno un disco rotante che risulta essere la sua unica parte mobile e che consente flussi elevati e basso consumo di energia. Rapide variazioni cicliche della velocità della pompa creano inoltre un flusso pulsatile, con intervalli intermittenti che riducono lo stress sui vasi sanguigni. Il controller esterno del BiVACOR utilizza batterie ricaricabili che forniscono circa 5 h di utilizzo per carica ed ha una durata prevista di 10 anni o più<sup>17</sup>.

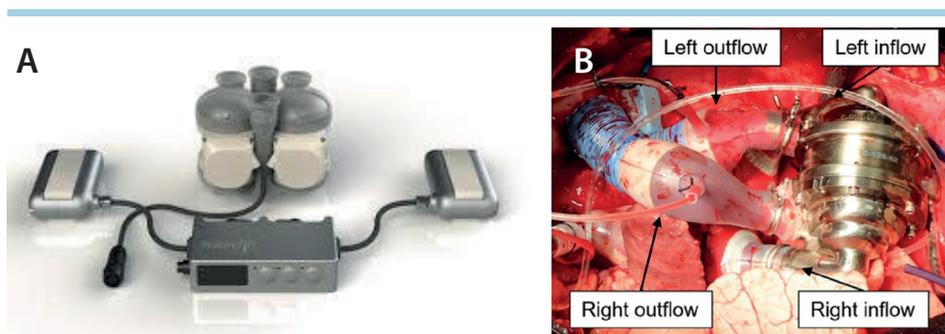


Figura 5. (A) Realheart. (B) Cuore artificiale totale a flusso continuo della Cleveland Clinic.

Il 30 novembre 2023 la FDA ha concesso un'esenzione per dispositivi sperimentali al TAH di BiVACOR (BTAH), aprendo la strada per studi clinici sull'uomo. Lo studio sui primi pazienti valuterà la sicurezza e l'applicabilità del dispositivo BTAH. BiVACOR prevede di arruolare inizialmente 3 pazienti. Si prevede che inizierà in 10 ospedali potenziali nel 2024. Lo studio testerà il BTAH come opzione per pazienti affetti da insufficienza cardiaca che sono in attesa di trapianto di cuore. Il dispositivo è abbastanza piccolo da essere impiantato in donne e alcuni bambini, ma può produrre lo stesso flusso cardiaco di un uomo adulto durante l'esercizio fisico. È previsto che le future versioni del BiVACOR siano ancora più piccole e portatili, utilizzando il trasferimento di energia wireless, in modo che i pazienti possano essere scollegati per periodi di tempo sempre più lunghi. Il principale svantaggio condiviso da tutti questi dispositivi rimane infatti la linea di alimentazione percutanea<sup>24,25</sup>.

L'articolo di McKellar<sup>26</sup> descrive il progresso e le applicazioni delle batterie nucleari negli ultimi 10 anni, supportate dal governo degli Stati Uniti che è stato un precursore delle ultime scoperte in tale campo. La Beijing Betavolt New Energy Technology Company ha sviluppato una mini-batteria ad energia atomica in grado di generare elettricità in modo stabile e autonomo per 50 anni senza la necessità di ricarica o manutenzione. Ha dichiarato che la batteria è attualmente nella fase pilota e verrà messa in produzione di massa sul mercato, sottolineando, inoltre, che è adatta per l'uso in dispositivi medici come pacemaker, cuori artificiali e impianti cocleari nel corpo umano per l'assenza di emissioni radioattive.

Sono in corso, inoltre, studi che forniscono importanti informazioni sull'adattamento delle pompe cardiache artificiali a flusso continuo di dimensioni pediatriche e neonatali, offrendo preziose indicazioni per la selezione di dispositivi appropriati nella chirurgia cardiaca congenita. Nel 2023 Miyagi et al.<sup>27</sup> hanno dimostrato l'adattabilità e la compatibilità di due pompe cardiache artificiali a flusso continuo (modelli pediatrico e neonatale) in pazienti sottoposto ad interventi

di chirurgia cardiaca congenita attraverso uno studio virtuale basato su esami di imaging di 3 casi pediatrici.

È chiaro pertanto che vi è sempre più necessità di colmare il "gap" per tutti quei pazienti con insufficienza biventricolare avanzata, che non possono usufruire dei trattamenti standard, ma allo stesso tempo di garantire loro un'adeguata qualità di vita. Con questo intento, le biotecnologie più avanzate stanno trovando e troveranno sempre maggior applicazione, dal TAH fino allo xenotrapianto.

## RIASSUNTO

Ogni anno a circa 5 pazienti su 1000 viene fatta diagnosi di scompenso cardiaco avanzato, con una prevalenza dell'1-2% nella popolazione adulta; prevalenza probabilmente sottostimata considerando tutte le diagnosi misconosciute. Tuttavia, nonostante la terapia medica per lo scompenso abbia fatto passi da gigante negli ultimi anni, la mortalità rimane ancora del 20% ad 1 anno e del 50-60% a 5 anni dalla diagnosi; per i pazienti con grave insufficienza cardiaca e scompenso cardiaco terminale può aumentare fino al 70% ad 1 anno. Il trapianto cardiaco rimane il trattamento di scelta per le fasi terminali della malattia; tuttavia, la discrepanza tra donatori e riceventi resta ancora oggi una problematica rilevante. In questo panorama, le assistenze meccaniche al circolo sia a breve (ossigenazione extracorporea a membrana) che a lungo termine (dispositivi di assistenza ventricolare sinistra) hanno guadagnato sempre più spazio, riuscendo effettivamente a traghettare verso il trapianto tutti quei pazienti le cui condizioni cliniche non permettano l'attesa di un nuovo cuore o siano esse stesse una controindicazione al trapianto (es. ipertensione polmonare severa non reversibile, insufficienza d'organo acuta); vi è tuttavia una quota sempre più consistente di pazienti in lista per trapianto cardiaco che sviluppa una severa disfunzione biventricolare e che pertanto è esclusa dalla possibilità di impianto di assistenza ventricolare sinistra come bridge al trapianto. In questo particolare sottogruppo di pazienti il cuore artificiale totale può costituire un'opzione terapeutica.

**Parole chiave.** Assistenza meccanica al circolo; Cuore artificiale totale; Trapianto cardiaco.

## BIBLIOGRAFIA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726.
- Hogness J, VanAntwerp M. *The artificial heart*. 1st edition. Washington, DC: National Academy Press; 1991.
- Frazier OH. Evolutionary perspective of mechanical circulatory support as a bridge to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1283-5.
- Samuels L. The AbioCor totally implantable replacement heart. *Am Heart Hosp J* 2003;1:91-6.
- Loforte A, Stepanenko A, Potapov EV, et al. Temporary right ventricular mechanical support in high-risk left ventricular assist device recipients versus permanent biventricular or total artificial heart support. *Artif Organs* 2013;37:523-30.
- Copeland JG. SynCardia Total Arti-

ficial Heart: update and future. *Tex Heart Inst J* 2013;40:587-8.

- Cole RM, Arabia FA. Total artificial heart technology: where are we now? *Curr Transplant Rep* 2018;5:315-8.
- Vincentelli A, Pya Y, Netuka I, et al. Implantation technique for the Aeson Total Artificial Heart – operative techniques. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2024 Feb 13. doi: 10.1053/j.optechst-cvs.2024.01.002 [Epub ahead of print].
- Schroder JN, Milano CA. CARMAT total artificial heart and the quest to improve biventricular mechanical support. *ASAIO J* 2021;67:1109-10.
- Jansen P, van Oeveren W, Capel A, Carpentier A. In vitro haemocompatibility of a novel bioprosthetic total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:e166-72.
- Mohacsia P, Leprince P. The CARMAT total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46: 933-4.
- Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hsu VM, et al. Risk score derived from

pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1286-92.

- Drakos SG, Janicki L, Horne BD, et al. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol* 2010;105:1030-5.
- Kang G, Ha R, Banerjee D. Pulmonary artery pulsatility index predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:67-73.
- Netuka I, Pya Y, Poitier B, et al. First clinical experience with the pressure sensor-based autoregulation of blood flow in an artificial heart. *ASAIO J* 2021;67:1100-8.
- Latrémouille C, Carpentier A, Lepince P, et al. A bioprosthetic total artificial heart for end-stage heart failure: results from a pilot study. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:33-7.

17. Arabia FA, Cantor RS, Koehl DA, et al. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support report on the total artificial heart. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:1304-12.
18. Noly PE, Ben Ali W, Lamarche Y, Carrier M. Status, indications, and use of cardiac replacement therapy in the era of multimodal mechanical approaches to circulatory support: a scoping review. *Can J Cardiol* 2020;36:261-6.
19. Frazier OH, Cohn WE, Tuzun E, Winkler JA, Gregoric ID. Continuous-flow total artificial heart supports long-term survival of a calf. *Tex Heart Inst J* 2009;36:568-74.
20. Perkins IL, Mansidor EM, Zaman SF, Mudge K, Bodger O, Najjar A. In vitro hemolytic performance of the Realheart® V11C TAH prototype with porcine blood. *Artif Organs* 2023;47:1208-13.
21. Kuroda T, Miyagi C, Polakowski AR, et al. Cleveland Clinic continuous-flow total artificial heart: progress report and technology update. *ASAIO J* 2024;70:116-23.
22. Daneshmand MA, Bishawi M, Milano CA, Schroder JN. The HeartMate 6. *ASAIO J* 2020;66:e46-9.
23. Maynes EJ, O'Malley TJ, Luc JGY, et al. Comparison of SynCardia total artificial heart and HeartWare HVAD biventricular support for management of biventricular heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;9:69-80.
24. Emmanuel S, Jansz P, McGiffin D, et al. Anatomical human fitting of the BiVACOR total artificial heart. *Artif Organs* 2022;46:50-6.
25. Timms DL, Greatrex N, Nestler F, Kleinheyer M, Cohn W, Frazier O. Preclinical evaluation of the BiVACOR total artificial heart [abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2023;42(Suppl):S66.
26. McKellar S. Atomic hearts: A decade of US government-sponsored development. *Physics Today* 2016;69:38.
27. Miyagi C, Ahmad M, Karimov JH, et al. Human fitting of pediatric and infant continuous-flow total artificial heart: visual and virtual assessment. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1193800.