

RISINCRONIZZAZIONE VENTRICOLARE: EPIDEMIOLOGIA E RISULTATI CLINICI

F. Gaita, P. Di Donna

**Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile "Cardinal Massaia", Asti.
Università degli Studi di Torino.**

L'insufficienza cardiaca è una patologia in costante aumento, sia come incidenza che prevalenza. Negli Stati Uniti la prevalenza è del 2.5% nella popolazione adulta con costi diretti e indiretti che superano i 33 bilioni di dollari per anno ¹. Per quanto riguarda l'Italia, lo scompenso cardiaco rappresenta il 4° motivo di ricovero (171000 dimissioni nel 2000) con costi che secondo i dati delle SDO (DRG 127) hanno raggiunto nello stesso anno i 528.561.000 di Euro. Negli ultimi anni, si è consolidato il ruolo della terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT) nel trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca, frazione di eiezione $\leq 35\%$, durata QRS ≥ 120 msec, in classe NYHA III-IV, nonostante la terapia farmacologica ottimizzata. L'obiettivo della CRT è quello di eliminare o ridurre il ritardo di attivazione della parete libera del ventricolo sinistro con conseguente aumento della durata di riempimento del ventricolo sinistro, della riduzione dell'insufficienza mitralica e della discinesia settale ². Nonostante numerosi trial abbiano documentato il beneficio della terapia di risincronizzazione in termini di morbilità e mortalità, ci sono comunque aspetti e dati non del tutto definitivi e fonte di ulteriore analisi. In primo luogo, infatti, non è facile esportare tout-court, nella pratica clinica, i dati provenienti dai trial ed inoltre non è ancora stata chiarita in maniera definitiva la maggiore efficacia della CRT associata al defibrillatore (ICD) rispetto alla sola terapia risincronizzante e soprattutto quale gruppo di pazienti ne possa trarre maggiore beneficio.

È quindi importante analizzare, alla luce dei dati attuali disponibili, l'efficacia della CRT, la sicurezza ed infine il rapporto costo/beneficio.

Una recente metanalisi di Mc Alister ³ ha valutato l'efficacia della CRT in 14 trial randomizzati ed in circa 106 studi, prospettici e retrospettivi osservazionali, per un totale di circa 13000 pazienti. Sono state inoltre analizzate la sicurezza e la percentuale di successo in un totale di 9677 pazienti. Tutti i pa-

zienti degli studi randomizzati rispondevano ai criteri delle attuali linee guida ² in quanto presentavano una frazione di eiezione compresa tra il 21 ed il 30%, una durata del QRS media compresa tra 155 e 209 msec. Inoltre il 91% dei pazienti era in classe NYHA III e IV ed il 9% in classe NYHA II. L'età media era di 65 anni, di cui il 72 % maschi. Sono stati confrontati pazienti in trattamento farmacologico massimale e pazienti con farmacoterapia + CRT. In quest'ultima popolazione, il 47% era stato trattato solo con CRT, mentre il 53% era stato sottoposto anche ad impianto di defibrillatore automatico (ICD/CRT).

La metanalisi dei dati ci mostra che il 59% dei pazienti trattati con CRT presentano un miglioramento di almeno una classe NYHA, basale ed a 6 mesi, rispetto al 37% del gruppo di controllo (RR 1.55-95% CI). I pazienti trattati con CRT mostrano inoltre un incremento della FE e della risposta al test dei 6 minuti ed un miglioramento della qualità di vita. La percentuale dei pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco è del 27% nel gruppo di controllo verso il 19% dei pazienti con CRT (RR 0,63 -95% CI). Non si osserva, invece una differenza significativa per quanto riguarda tutte le cause di mortalità (13.2% gruppo CRT Vs 15.5% gruppo controllo RR 0.78 - CI 95%). Il beneficio sulla sopravvivenza è sicuramente dovuto alla percentuale di riduzione delle morti da progressivo peggioramento della insufficienza cardiaca, sebbene tale riduzione sia più rilevabile a partire dal 6° mese di follow-up e quindi nei trial con periodo osservazionale più lungo come il Care HF ⁴. Infatti, una estensione del follow-up a lungo termine del Care-HF trial ⁵, ha confermato un incremento del beneficio sulla sopravvivenza. Lo studio di Cleland ⁵, inoltre, tramite l'analisi multivariata dei dati sempre provenienti dal registro Care-HF, ha dimostrato che la concentrazione plasmatica dell'ormone natriuretico cerebrale (Pro BNP) e la severità dell'insufficienza cardiaca indipendentemente dal trattamento eseguito (CRT o terapia farmacologica) erano associati ad un aumento di mortalità che comunque è minore nei pazienti sottoposti a terapia di risincronizzazione ventricolare.

Quindi, risulta evidente la maggiore efficacia della CRT nel diminuire la percentuale di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in confronto al trattamento farmacologico tradizionale. Diversa è la valutazione di tale beneficio, quando si confrontano pazienti trattati con CRT e pazienti trattati con impianto di defibrillatore associato a CRT ⁶. Dalla analisi di 5 trial randomizzati che hanno analizzato tale outcome (280 pazienti su 1411 ricoverati per scompenso) non è emersa una differenza significativa tra i due tipi di trattamento (RR, 1.00; 95% CI, 0.80-1.24). Il Companion Trial ⁷ ha mostrato che la terapia combinata (CRT /ICD) ha ridotto in maniera significativa tutte le cause di mortalità, ha migliorato il test del cammino, la qualità di vita ed ha ridotto di almeno un punto la classe NYHA rispetto al gruppo di controllo. Quando però sono state confrontate le 2 terapie (CRT versus CRT /ICD), non è stata documentata una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda tutte le cause di mortalità e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Per quanto riguarda la sicurezza, dati provenienti dalla metanalisi di 54 studi riguardanti la CRT per un totale di 6123 pazienti, mostrano una percentuale di successo di impianto del 93%. Sono state descritte circa il 4.3% di complicanze meccaniche periprocedurali e lo 0.3% di decessi periprocedurali. Vi è inoltre un rischio del 5% di malfunzionamento del device o dell'elettro-

do ed un rischio del 2% di infezione entro i primi 6 mesi dall'impianto⁸. Non si sono evidenziate differenze sostanziali in termini di complicanze quando all'impianto di CRT si è associato il defibrillatore automatico.

Per quanto riguarda il rapporto costo/efficacia della CRT, alcuni studi⁹⁻¹¹ hanno documentato un rapporto favorevole alla terapia risincronizzante rispetto alla terapia tradizionale farmacologica per ciò che riguarda la qualità per anno di vita guadagnato, anche se il rapporto è meno favorevole nei pazienti più anziani. Una recente analisi del rapporto costo/efficacia della CRT in Italia¹² ha mostrato che l'aumento del costo aggiuntivo per anno di vita salvata vissuta qualitativamente bene (QALY) è di 63225 € per anno se tutti gli effetti (anni di vita guadagnati, miglioramento qualità di vita e riduzione costi ospedalieri) sono coperti alla fine del primo anno dopo l'impianto e si riduce a 21720 €/anno se tutti gli effetti sono mantenuti alla fine del terzo anno dopo l'impianto. Quindi il rapporto costo/beneficio è fortemente legato alla durata degli effetti della CRT nel tempo.

Rimangono alcuni aspetti controversi, come l'identificazione e la definizione di pazienti considerati rispondenti, oppure soggetti considerati clinicamente rispondenti, ma con documentazione di dissincronia all'ecocardiogramma o viceversa. Infatti, anche se le linee guida attuali considerano la durata del QRS come indicatore di dissincronia, sembra che la mancata identificazione di una desincronizzazione ecocardiografica possa limitare l'identificazione dei non rispondenti¹³ anche se lo studio Prospect¹⁴ non ha individuato nessun parametro ecocardiografico con potere statistico sufficiente ad identificare i pazienti rispondenti alla CRT. Inoltre, il 30% dei pazienti con insufficienza cardiaca presenta una dissincronia meccanica associata ad un QRS stretto (durata <120 msec). A tal riguardo, lo studio RethinQ¹⁵ non ha mostrato alcun beneficio della CRT in pazienti con scompenso cardiaco cronico, FE ≤ 35% e durata QRS ≤ 120 msec.

Come abbiamo precedentemente ricordato, è ormai consolidato il beneficio della CRT in pazienti con insufficienza cardiaca e classe NYHA III-IV mentre è ancora oggetto di valutazione l'effetto della CRT in pazienti con condizioni meno severe di scompenso cardiaco (NYHA II). Il Reverse trial¹⁶ valuterà i possibili benefici della CRT associata alla terapia medica nel rallentare o far regredire il rimodellamento negativo del ventricolo sinistro in pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare e pregressi segni di insufficienza cardiaca. Il MADIT-CRT trial¹⁷, invece sta esaminando gli effetti della CRT in pazienti con NYHA I-II. L'obiettivo primario è valutare se la CRT associata ad ICD in confronto alla sola terapia con ICD possa ridurre l'end-point combinato di tutte le cause di mortalità o le manifestazioni di insufficienza cardiaca, in pazienti ischemici e non, ad alto rischio, relativamente asintomatici (NYHA I-II).

Un altro campo di interesse è l'utilizzazione della CRT in pazienti con fibrillazione atriale ed insufficienza cardiaca. Il 30% dei pazienti in classe NYHA III-IV, infatti, è affetto da fibrillazione atriale. Gasparini et al.¹⁸ hanno confrontato i risultati del follow-up a 25 mesi di 162 pazienti con fibrillazione atriale e scompenso cardiaco trattati con CRT, di cui 48 sottoposti ad ablazione del nodo atrio-ventricolare, con quelli ottenuti in 511 pazienti in ritmo sinusale sempre trattati con CRT. I benefici in termini di miglioramento funzionale del ventricolo sinistro con prevenzione del rimodellamento negati-

vo, sono stati osservati nel gruppo di pazienti trattati con FA e sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare e sono risultati sovrapponibili a quelli ottenuti nel gruppo di pazienti in ritmo sinusale. È ragionevole perciò considerare la CRT in pazienti con insufficienza cardiaca in avanzata classe funzionale e fibrillazione atriale, considerando nella maggior parte la necessità di eseguire una ablazione del nodo per permettere una costante stimolazione biventricolare.

Conclusioni

La CRT è attualmente indicata nel trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca severa (classe NYHA III-IV non rispondenti a terapia farmacologica massimale), con frazione di eiezione $\leq 35\%$ e durata del QRS ≥ 120 msec. Gli attuali interrogativi sono rappresentati dalla valutazione dei benefici della stimolazione biventricolare in pazienti con insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale, in pazienti con indicazione convenzionale al pacing e popolazioni con insufficienza cardiaca moderata, asintomatici ma con documentazione anamnestica di scompenso cardiaco.

Le future direzioni della ricerca devono essere inoltre indirizzate nella definizione dei pazienti candidabili e rispondenti alla CRT, ad alto rischio di sviluppo di aritmie ventricolari e quindi che possano trarre beneficio dalla associazione della terapia di risincronizzazione con l'impianto di defibrillatore automatico (CRT/ICD).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007 Feb 6; 115(5):e69-171
- 2) Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28:2256-95
- 3) Mc Alister F, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rove BH: Cardiac Resynchronization Therapy for Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction A Systematic Review. *JAMA* 2007; 297:2502-14
- 4) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49
- 5) Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longterm effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure (the CARDiac RESynchronization-Heart Failure [CARE-HF] trial extension phase). *Eur Heart J* 2006; 27:1928-32

- 6) *Gaita F, Bocchiardo M, Porciani MC, et al.* Should stimulation therapy for congestive heart failure be combined with defibrillation backup? *Am J Cardiol* 2000; 86(9A):165K-168K
- 7) *Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al;* Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-50
- 8) *Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, et al.* Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. *Am J Cardiol* 2003; 92:740-741
- 9) *Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JF.* Costeffectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004 141:343-351
- 10) *Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, et al.* Costeffectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2005; 26:2681-88
- 11) *Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG.* The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 2007; 28:42-51
- 12) *Fattore G, Landolina M, Bontempi L, Cacciatore G, Curnis A, Gulizia M, Padelletti L, Mazzei L, Tavazzi L;* Gruppo di studio congiunto Federazione Italiana di Cardiologia – Assobiomedica “Valutazione del Modello CRT-Eucomed” (2005) Economic Impact of Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure patients. Available evidence and evaluation of the CRT-Eucomed model for cost-effectiveness analysis. *Ital Heart J Suppl* 6(12):796-803
- 13) *Sherif F.* Nagueh Mechanical Dyssynchrony in Congestive Heart Failure: Diagnostic and Therapeutic Implications. *JACC* Vol. 51, No. 1, 2008
- 14) *Eugene S, Chung MD Angel R L, MD, Tavazzi L MD, Jing-Ping Sun, MD; Petros Nihoyannopoulos, MD; John Merlino, MD; William T. Abraham, MD; Stefano Ghio, MD; Christophe Leclercq, MD; Jeroen J. Bax, MD; Cheuk-Man Yu, MD, FRCP; John Gorcsan III, MD; Martin St John Sutton, FRCP; Johan De Sutter, MD, PhD; Jaime Murillo, MD* Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial *Circulation* 2008; 117:2608-16
- 15) *Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ; RethinQ Study Investigators.* Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007 Dec 13; 357(24):2461-71
- 16) *Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC:* Baseline characteristics of patients randomized in Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Congest Heart Fail* 2008
- 17) *Moss A, Brown MW, Cannom DS, et al.:* Multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005, 10(4 Suppl):34-43
- 18) *Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C, for the Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group.* Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2006; 27(Suppl):25