

RESINCRONIZZAZIONE DELLO SCOMPENSO: I “NON-RESPONDERS”

G. Sinagra*, M. Zecchin*, A. Proclemer*, J. Cristallini*,
M. Chiatto°, C. Carriere*, L. Salvatore*

*Dipartimento Cardiovascolare,
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata,
Ospedale di Cattinara e Università degli Studi di Trieste.
° Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera “Annunziata”, Cosenza.

Abstract

La Terapia di Resincronizzazione Cardiaca (CRT) è indicata nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico sintomatico associato a blocco di branca sinistra con QRS >150 ms e severa disfunzione ventricolare sinistra (FE <35%), persistente dopo un adeguato periodo di terapia medica ottimizzata, in assenza di cause reversibili.

La CRT nei pazienti selezionati è efficace nel migliorare i sintomi, la funzione ventricolare sinistra, la sopravvivenza e la qualità della vita. Il 20-30% del totale dei pazienti (“non-responders”) non ottiene un beneficio significativo dalla CRT in termini di miglioramento dei sintomi e/o della funzione ventricolare sinistra. La mancata risposta alla CRT può essere determinata da svariati fattori pre-, peri- e post-procedurali che richiedono un approccio strutturato e multidisciplinare. La riduzione della percentuale di pazienti “non-responders” passa attraverso un’accurata selezione e gestione dei pazienti candidabili alla CRT, una corretta metodica di impianto ed in particolare la scelta delle sedi di stimolazione più opportune ed una corretta programmazione del dispositivo dopo l’impianto e nel corso del follow-up. L’utilizzo di algoritmi di ottimizzazione automatica della programmazione, il controllo, farmacologico e non farmacologico, del burden aritmico e la correzione di un’eventuale valvulopatia associata rappresentano validi strumenti per migliorare ulteriormente l’efficacia della CRT.

La Terapia di Resincronizzazione Cardiaca (Cardiac Resynchronization Therapy - CRT) è indicata in Classe A, livello di raccomandazione I, nei pazienti con Scompenso Cardiaco Cronico (SCC) sintomatico associato a Blocco di Branca Sinistra (BBS) con QRS >150 ms e severa disfunzione ventricolare

sinistra (FE <35%), che persiste dopo un adeguato periodo di terapia medica ottimizzata, ed in assenza di cause reversibili (quali ischemia miocardica, disfunzione tachy-induced, valvulopatia significativa). Per pazienti con QRS compreso tra 130 e 150 ms le indicazioni all'impianto sono più deboli, e per i pazienti senza BBS le evidenze sono ancora minori. Esiste inoltre una raccomandazione all'impianto di CRT di Classe I, livello di evidenza B, per i pazienti già portatori di ICD standard, con FE <35%, che presentano un peggioramento dello scompenso cardiaco in presenza di una elevata percentuale di stimolazione del ventricolo destro, indipendentemente dalla larghezza del QRS. Al contrario, l'impianto di CRT nei pazienti con QRS inferiore a 130 ms può contribuire ad un "outcome" sfavorevole e non è dunque raccomandato dalle più recenti Linee Guida (Classe III, livello di evidenza A, tab. I) ¹.

La CRT nei pazienti selezionati si è dimostrata efficace nel migliorare i sintomi, la funzione ventricolare sinistra, la sopravvivenza ed il benessere percepito dai pazienti; è prioritario per i pazienti in classe funzionale NYHA I-II prevenire la progressione dello scompenso cardiaco, e per quelli in classe NYHA III-IV ridurre i sintomi e la morbilità. Il 20-30% del totale dei pazienti non ottiene un beneficio significativo dalla CRT. La mancata risposta alla terapia di resincronizzazione ha diverse cause ed include fattori pre-, peri- e post-impianto la cui identificazione richiede un approccio strutturato e multidisciplinare.

Generalmente i pazienti che meglio rispondono alla terapia, presentando un rimodellamento inverso della geometria del ventricolo sinistro con riduzione dei volumi e dei diametri ed aumento della FE, sono i soggetti con QRS relativamente più largo, con BBS, di sesso femminile, affetti da cardiomiopatia non ischemica. L'evidenza di dissincronia meccanica del ventricolo sinistro alle metodiche di imaging rimane di incerta validità, e dunque non è un criterio valido di selezione di pazienti per la CRT ².

Non esiste, ad oggi, una definizione di "responders" o "non-responders" alla CRT universalmente condivisa. Possiamo definire i pazienti "responders" coloro che presentano un sostenuto miglioramento della qualità di vita, un miglioramento dei parametri clinici e strumentali dello scompenso cardiaco, oppure l'assenza di progressione di malattia nei pazienti che si presentano con uno scompenso cardiaco meno avanzato ³. I "non-responders" sono coloro che non presentano tali caratteristiche.

La valutazione della risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca prevede un approccio multi-parametrico, basato sulla valutazione dello stato clinico espresso come sintomatologia e qualità della vita riferita con l'ausilio di tecniche strumentali, tra cui ecocardiogramma e test da sforzo cardiopolmonare. La mortalità ed il numero di ospedalizzazioni per recidive di SCC risultano tuttora i migliori indicatori di efficacia o di non-efficacia della terapia di resincronizzazione, pur essendo fortemente soggetti a variabili non strettamente vincolate alla risposta alla CRT. Le misurazioni ecocardiografiche delle dimensioni cardiache e dell'eventuale rimodellamento inverso sono indici di risposta favorevole alla CRT, anche se non sempre seguite da un miglioramento della sintomatologia clinica soggettiva. Generalmente la valutazione dell'efficacia o della mancata risposta alla CRT richiede un periodo di almeno 6 mesi di terapia medica e strumentale ottimizzata ⁴. Il test cardiopolmonare può essere uno strumento utile a valutare e stratificare i soggetti in CRT, pur essen-

Tabella I - Indicazioni alla CRT.

<i>Raccomandazione</i>	<i>Classe di raccomandazione</i>	<i>Livello di evidenza</i>
La CRT è raccomandata per pazienti con scompenso cardiaco sintomatico in ritmo sinusale con QRS ≥ 150 ms e BBSin con FE $\leq 35\%$ nonostante terapia medica ottimale per migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità.	I	A
La CRT dovrebbe essere considerata per i pazienti con scompenso cardiaco sintomatico e QRS ≥ 150 ms ed in assenza di morfologia BBSin con FE $\leq 35\%$ nonostante terapia medica ottimale per migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità.	IIa	B
La CRT è raccomandata per pazienti con scompenso cardiaco sintomatico in ritmo sinusale con QRS 130-149 ms e BBSin con FE $\leq 35\%$ nonostante terapia medica ottimale per migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità.	I	B
La CRT può essere considerata per pazienti con scompenso cardiaco sintomatico in ritmo sinusale con un QRS 130-149 ms ed in assenza di morfologia BBSin con FE $\leq 35\%$ nonostante terapia medica ottimale per migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità.	IIb	B
La CRT in luogo del pacing del ventricolo destro è raccomandata nei pazienti con scompenso cardiaco con FE ridotta, indipendentemente dalla classe NYHA, che hanno un'indicazione per il pacing ventricolare con un BAV di alto grado per ridurre la morbilità, inclusi i pazienti con FA.	I	A
La CRT dovrebbe essere considerata nei pazienti con FE $\leq 35\%$ con Classe NYHA III-IV nonostante terapia medica ottimale per migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità, nei pazienti in FA con QRS ≥ 130 ms in presenza di una strategia per assicurare una stimolazione biventricolare, oppure se è probabile un ripristino del ritmo sinusale.	IIa	B
Pazienti con scompenso cardiaco con FE ridotta che hanno ricevuto un pacemaker convenzionale o un ICD e successivamente sviluppano un peggioramento dello scompenso cardiaco nonostante terapia medica ottimale e che hanno un'alta percentuale di pacing del ventricolo destro, possono essere considerati per l'upgrade a CRT. Questo non si applica ai pazienti con scompenso cardiaco stabile.	IIb	B
La CRT è controindicata nei pazienti con una durata del QRS < 130 ms.	III	A

do uno strumento fortemente vincolato dalla specifica competenza dell'operatore e "time-consuming".

La percentuale di "responders" alla CRT osservata nei diversi studi varia a seconda dell'endpoint usato (misure ecocardiografiche di rimodellamento, parametri strumentali, mortalità-ricidiva di SCC, variabili cliniche combinate), con una percentuale di non-risposta maggiore in caso di endpoint combinato rappresentato da qualità della vita-sintomatologia soggettiva⁵.

Per ottimizzare l'effetto della CRT, riducendo al minimo i pazienti "non responders", è necessario pertanto passare attraverso 3 diverse fasi: 1) l'accurata selezione dei pazienti; 2) la corretta metodica di impianto e scelta della sede di stimolazione; 3) la corretta programmazione del dispositivo.

Selezione dei pazienti

Il primo passo nell'approccio alla CRT è rappresentato dall'identificazione dei pazienti con scompenso cardiaco, severa disfunzione ventricolare sinistra ($FE \leq 35\%$) e dissincronia da ritardo di conduzione intraventricolare sinistra (spontanea o indotta da stimolazione ventricolare destra). I pazienti affetti da cardiopatia ischemica, valvolare e aritmica richiedono un completo trattamento della patologia sottostante prima di essere sottoposti a CRT⁶.

L'ottimizzazione della terapia medica, l'educazione e la completa informazione dei pazienti, rappresentano il primo passo nel percorso di selezione dei candidati. Da considerare anche che il supporto con CRT spesso permette una positiva rimodulazione della terapia bradicardizzante, migliorando la tolleranza ed i benefici della terapia farmacologica, in particolare beta-bloccante.

È fondamentale inoltre considerare quali sono i fattori associati ad una minor efficacia della CRT, come lo scompenso cardiaco severo (IV classe funzionale NYHA), il sesso maschile, la Fibrillazione Atriale (FA), un insufficiente ritardo di conduzione intraventricolare, la severa dilatazione atriale sinistra e la severa insufficienza mitralica. Inoltre, una delle principali cause di non-risposta è la presenza di aritmie sopraventricolari e Battiti Ventricolari Ectopici (BVE) molto frequenti, determinanti una perdita della stimolazione ventricolare in $>10\%$ dei pazienti con CRT. Un maggior controllo del "burden" aritmico, farmacologico o non farmacologico, può di per sé determinare un miglioramento della funzione ventricolare sinistra⁷ e permettere, dopo l'impianto, una stimolazione biventricolare più adeguata.

Un'insufficienza mitralica importante, su base funzionale, è frequente nei pazienti candidati a CRT. Dopo procedura di resincronizzazione, la gravità dell'insufficienza mitralica può ridursi del 40% ⁸ mentre la persistenza di un'insufficienza mitralica di grado almeno moderato rappresenta un indice prognostico sfavorevole⁹. Nel caso di residua insufficienza valvolare severa, l'impianto di MitraClip può rappresentare la procedura di supporto a pazienti "non-responders" in classe NYHA avanzata e ad alto rischio in caso di intervento chirurgico tradizionale¹⁰.

La Risonanza Magnetica Cardiaca può valutare, oltre che la funzione ventricolare sinistra e la presenza di dissincronia, anche le caratteristiche tissutali, in particolare la sede e l'entità della fibrosi miocardica. In assenza di fibrosi in sede posterolaterale sinistra ed estensione significativa ($<15\%$ del tessuto

miocardico) è stata dimostrata una maggior efficacia della CRT, mentre particolarmente elevata è la percentuale di “non-responders” qualora la stimolazione ventricolare sinistra avvenga in zone cicatriziali. A tale proposito è stato proposto l'utilizzo della risonanza anche per guidare il posizionamento degli elettrodi ¹¹.

La FA rappresenta un particolare elemento d'analisi. Pur essendo l'efficacia inferiore rispetto a quella dimostrata nei pazienti in ritmo sinusale, numerosi studi e le linee guida confermano l'utilità della CRT anche nei pazienti con FA (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B) ², purché sia garantita un'adeguata stimolazione biventricolare, più vicina possibile al 100%.

In assenza di criteri ecocardiografici sufficientemente affidabili nell'identificare i migliori candidati alla terapia di resincronizzazione, la morfologia dell'ECG rimane determinante nell'identificare i pazienti con maggiore probabilità di miglioramento: in particolare, la presenza di un BBS “vero” (morfologia QS or rS in V1–V2, durata ≥ 140 ms negli uomini e ≥ 130 ms nelle donne, incisura del QRS in ≥ 2 derivazioni tra I, aVL, V1, V2, V5 e V6), rispetto alle altre tipologie di ritardo di conduzione, è associata ad una maggiore efficacia della terapia di resincronizzazione ¹².

L'impianto del dispositivo per la CRT

Al momento dell'impianto particolare attenzione va data al corretto posizionamento degli elettrodi ventricolari; in generale, maggiore è la distanza tra l'elettrodo ventricolare destro e quello sinistro maggiore è il beneficio atteso dalla resincronizzazione. Compatibilmente con le possibilità offerte dall'anatomia del sistema venoso coronarico, per incrementare il beneficio della CRT l'elettrodo ventricolare sinistro andrebbe posizionato in sede posterolaterale, evitando una posizione eccessivamente apicale; in ogni caso, il sito ottimale è quello con il maggior ritardo tra l'inizio del QRS ed il segnale ventricolare sinistro (oppure il più lungo intervallo tra i due segnali ventricolari). Gli elettrodi multipolari (con 4 poli, uno in punta e 3 lungo il corpo del catetere) di recente implementazione, permettono di “esplorare” diverse configurazioni e siti di stimolazione, anche relativamente basali pur posizionando la punta degli elettrodi in posizione apicale, sede di stimolazione meno efficace emodinamicamente ma più stabile. Ciò ha portato ad una significativa riduzione del numero di pazienti “non-responders” o nei quali la possibilità di resincronizzazione sia inficiata dalla stimolazione del nervo frenico e conseguente contrazione diaframmatica ^{3,13}. L'utilizzo dei cateteri quadripolari, inoltre, permette in alcuni dispositivi una stimolazione ventricolare sinistra multisito, che sembra determinare un ulteriore miglioramento emodinamico ¹⁴.

Programmazione e follow-up dei dispositivi

L'ottimizzazione della risposta alla CRT passa anche attraverso la programmazione ottimale del dispositivo dopo l'impianto e nel corso del follow-up.

Innanzitutto deve essere assicurata una stimolazione prossima al 100%. Il

dato relativo alla percentuale di stimolazione *erogata*, fornito dai dispositivi attualmente in commercio, può sovrastimare l'entità della stimolazione *effettiva*, al netto dei battiti di fusione e pseudofusione (nei quali l'attivazione ventricolare è prevalentemente o interamente spontanea). In attesa della diffusione di algoritmi dedicati, recentemente sviluppati da alcune Aziende, la distinzione tra stimolazione "effettiva" e battiti di fusione/pseudofusione è possibile solo con l'analisi dell'ECG di superficie (per esempio in presenza di intervallo P-QRS stimolato di breve durata e un'onda R alta a V1). Nei pazienti in FA può essere particolarmente difficile garantire un'adeguata percentuale di stimolazione, tanto che vi è spesso necessità di eseguire, dopo l'impianto, l'ablazione del nodo AV.

La programmazione non ottimale dell'intervallo Atrio-Ventricolare (AV) ed intraventricolare (VV) è considerata tra le maggiori cause di scarsa risposta alla CRT. L'ecocardiografia non si è dimostrata sufficientemente affidabile per l'ottimizzazione di questi intervalli, oltre ad essere notevolmente "time consuming" e spesso difficilmente attuabile, specie nei Centri ad elevato volume. Studi multicentrici hanno suggerito la non-inferiorità di una programmazione empirica (con intervallo AV 100-120 ms e stimolazione sincrona del ventricolo sinistro e destro) rispetto alla programmazione "eco-guidata". Inoltre, gli intervalli AV e VV ottimali possono modificarsi, anche significativamente, nel tempo e con il variare della frequenza cardiaca. Un'ulteriore riduzione dei pazienti "non-responders" vi è stata con l'utilizzo di algoritmi in grado di modificare automaticamente e periodicamente la programmazione dei dispositivi, utilizzando anche sensori emodinamici per il riconoscimento degli intervalli AV e VV ottimali.

Nei pazienti con CRT la stimolazione atriale può determinare una dissincronia atrio-ventricolare, creando un rallentamento della conduzione intra-atriale. La stimolazione atriale non necessaria dovrebbe essere evitata riducendo la frequenza minima di stimolazione.

Conclusioni

In conclusione, per migliorare il rapporto rischio-beneficio ed ottimizzare al massimo gli effetti di una terapia invasiva e costosa qual è la CRT è fondamentale compiere ogni sforzo per ottenere un'accurata selezione dei pazienti, una corretta tecnica d'impianto, un'appropriata scelta dei dispositivi ed un adeguato follow-up successivo. Ciò prevede una stretta collaborazione tra più figure professionali (cardiologo clinico, ecocardiografista e/o cardiologo esperto di imaging, elettrofisiologo, infermieri, tecnici di Cardiologia, Aziende elettromedicali, ecc.) con una valutazione personalizzata, caso per caso, delle possibili cause di un'insufficiente risposta alla terapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis

- and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016 Jul 14; 37(27):2129-200
- 2) *Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34:2281-2329
 - 3) *Daubert C, Behar N, Martins R, et al.* Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 2016; Jul 1
 - 4) *Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, et al.* Long-term left ventricular reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:480-488
 - 5) *Packer M.* Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 2001; 7:176-182
 - 6) *Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I et al.* MADIT-CRT Investigators. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011; 123:1061-72
 - 7) *Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC.* First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:328-329
 - 8) *St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al.* Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107:1985-90
 - 9) *Cleland JG, Freemantle N, Ghio S, et al.* Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:438-445
 - 10) *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33:2451-96
 - 11) *Daubert JC, Saxon L, Adamson PB et al.* 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace* 2012; 14:1236-86
 - 12) *Mascioli G, Padeletti L, Sassone B et al.* Electrocardiographic Criteria of True Left Bundle Branch Block: A Simple Sign to Predict a Better Clinical and Instrumental Response to CRT. *PACE* 2012; 35:927-934
 - 13) *Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP et al.* Cardiac Resynchronization Therapy Delivered Via a Multipolar Left Ventricular Lead is Associated with Reduced Mortality and Elimination of Phrenic Nerve Stimulation: Long-Term Follow-Up from a Multicenter Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26:540-6
 - 14) *Zanon F, Baracca E, Pastore G et al.* Multipoint pacing by a left ventricular quadripolar lead improves the acute hemodynamic response to CRT compared with conventional biventricular pacing at any site. *Heart Rhythm* 2015; 12:975-98