

LA RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA NELLO SCOMPENSO: FACCIAMO IL PUNTO DOPO GLI STUDI MADIT-CRT E COMPANION

F. Gaita, P. Di Donna, E. Toso

**Divisione di Cardiologia, Ospedale Cardinal Massaia (Asti),
Università degli Studi di Torino.**

L'incidenza e la prevalenza dello scompenso cardiaco risultano in costante aumento: in Italia, lo scompenso cardiaco rappresenta la quarta causa di ricovero (171.000 dimissioni nel 2000) con costi che, secondo i dati delle SDO (DRG 127), hanno raggiunto nello stesso anno i 528.561.000 Euro.

La terapia per lo scompenso cardiaco ha lo scopo di ridurre i sintomi, migliorare la tolleranza allo sforzo fisico, ridurre l'incidenza delle maggiori comorbilità legate allo scompenso (in particolare le ospedalizzazioni) e ridurre la mortalità.

Negli ultimi anni si è consolidato il ruolo della terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) nel trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione $\leq 35\%$, durata QRS ≥ 120 msec, classe funzionale NYHA III-IV, in ritmo sinusale, trattati con 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 del riempimento ventricolare sinistro, riduzione dell'insufficienza mitralica e della discinesia settale ².

Nonostante numerosi trials abbiano documentato il beneficio della terapia di resincronizzazione 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 trials; inoltre non è ancora stata chiarita in maniera definitiva la maggiore efficacia della CRT associata al defibrillatore (ICD) rispetto alla sola terapia resincronizzante e soprattutto quale gruppo di pazienti ne possa trarre maggiore beneficio.

Una recente metanalisi di Mc Alister ³ ha valutato l'efficacia della CRT in 14 trials 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% e una durata del QRS media compresa tra 155 e 209 msec. Inoltre il 91% dei pazienti erano 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 presentavano un miglioramento di almeno una classe funzionale NYHA, al basale ed a 6 mesi, rispetto al 37% del gruppo di controllo (RR 1.55 - 95% CI). I pazienti trattati con CRT mostravano 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 era del 27% nel gruppo di controllo verso il 19% dei pazienti con CRT (RR 0.63 - 95% CI). Non si osservava, 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 era sicuramente dovuto alla percentuale di riduzione delle morti da progressivo peggioramento dell'insufficienza cardiaca, sebbene tale riduzione fosse più rilevabile a partire dal sesto mese di follow-up e quindi nei trials con periodo osservazionale più lungo, come il Care HF ⁴.

Un'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 associate ad un aumento di mortalità, che comunque risultava minore nei pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione ventricolare.

Risulta quindi 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.

L'impianto del defibrillatore (ICD) associato a CRT trova il suo razionale in alcune osservazioni salienti: i pazienti con scompenso cardiaco possono sostanzialmente morire o per l'aggravarsi dell'insufficienza ventricolare sinistra o per morte improvvisa (aritmie ventricolari maggiori, blocchi atrio-ventricolari, asistolia e dissociazione elettro-meccanica). L'impianto di un ICD-CRT permetterebbe quindi non solo di applicare la resincronizzazione ventricolare e trattare le bradicardie, ma anche di ridurre la mortalità secondaria alle aritmie ventricolari maligne.

È stato infatti osservato che i pazienti con classe NYHA più bassa muoiono principalmente di morte improvvisa (NYHA II 64%, NYHA III 59%, NYHA IV 33%) ⁷⁻⁸.

Dall'analisi di 5 trials randomizzati che hanno preso in considerazione 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).

Nello studio COMPANION⁹ i pazienti erano stati assegnati secondo randomizzazione 1:2:2 a 3 gruppi: terapia farmacologica ottimizzata, terapia farmacologica associata a CRT (CRT-P), e terapia farmacologica associata a ICD-CRT (CRT-D). Entrambe le forme di resincronizzazione ventricolare risultavano associate ad una riduzione del 20% degli end-points primari combinati (mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per tutte le cause, P 0.01), però solo la CRT-D era associata ad una significativa riduzione della mortalità totale (P 0.003).

Il COMPANION presenta tuttavia 3 limiti di carattere metodologico: per prima cosa un'elevata percentuale di cross-over nei tre gruppi; in secondo luogo la prematura chiusura dello studio dopo un follow-up medio di 14 mesi circa, che in qualche modo ha enfatizzato il beneficio dell'impiego della CRT-D rispetto la CRT-P; infine, il confronto tra la resincronizzazione semplice e la resincronizzazione associata a defibrillatore non era stato contemplato a priori tra gli end-points dello studio.

Per quanto riguarda la sicurezza dei dati provenienti dalla metanalisi di 54 studi riguardanti la CRT, per un totale di 6.123 pazienti, essi 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'elettrodo ed un rischio del 2% di infezione entro i primi 6 mesi dall'impianto¹⁰. 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 studi¹¹⁻¹³ hanno documentato un rapporto favorevole alla terapia resincronizzante 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 Italia¹⁴ ha mostrato che l'aumento del costo aggiuntivo per anno di vita salvata vissuta qualitativamente bene (QALY), è di 63.225 € per anno se tutti gli effetti (anni di vita guadagnati, miglioramento qualità di vita e riduzione costi ospedalieri) sono limitati al primo anno dopo l'impianto e si riduce a 21.720 €/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 dei pazienti considerati responders oppure soggetti considerati clinicamente responders 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 responders¹⁵, anche se lo studio PROSPECT¹⁶ non ha individuato nessun parametro ecocardiografico con potere statistico sufficiente ad identificare i pazienti responders 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 RethinQ¹⁷ non ha mostrato alcun beneficio della CRT in pa-

zienti con scompenso cardiaco cronico, $FE \leq 35\%$ 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 trial¹⁸ ha documentato per la prima volta, in un ampio studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, che la CRT determina un significativo remodeling del ventricolo sinistro, con un miglioramento strutturale e funzionale ad un anno nei pazienti con classe NYHA I-II. Si è osservata una riduzione significativa dei diametri telediastolici e telesistolici del ventricolo sinistro ed un miglioramento della FE. I benefici maggiori sono stati osservati in pazienti con insufficienza cardiaca nelle forme idiopatiche, evidenziando l'irreversibilità del danno ischemico a carico dei miociti nelle forme post-infartuali.

Anche il MADIT-CRT trial¹⁹ ha esaminato gli effetti della CRT in pazienti con NYHA I-II. L'obiettivo primario era valutare se la CRT associata ad ICD, in confronto alla sola terapia con ICD, potesse 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, paucisintomatici (NYHA I-II). Lo studio MADIT-CRT ha preso in esame 1820 pazienti, randomizzati in due gruppi: il primo gruppo (1089 pz) ha ricevuto defibrillatore automatico e CRT, il secondo gruppo (731 pz) ha ricevuto solo ICD.

Dopo un follow-up medio di 2.4 anni, lo studio ha dimostrato che i pazienti trattati con ICD-CRT presentavano una riduzione del rischio del 34% sull'end point primario (morte per tutte le cause/ scompenso cardiaco), con un aumento di tale percentuale al 41% se veniva preso in considerazione solo lo scompenso cardiaco. Non sono state invece evidenziate differenze statisticamente significative sugli outcome tra i pazienti ischemici versus i pazienti non ischemici. All'analisi multivariata (stratificazione per diverse variabili quali età, sesso, classe NYHA, durata del QRS, frazione d'eiezione e diametri telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro) è emerso che i pazienti di sesso femminile e i pazienti con QRS di durata superiore a 150 ms rispondevano di più a tale terapia, mentre quest'ultima risultava meno efficace nei pazienti con storia di fibrillazione atriale prima dell'arruolamento, QRS di durata <150 ms e classe NYHA III-IV. Inoltre, è stata osservata nei pazienti trattati con ICD-CRT, valutati durante il follow-up con esame ecocardiografico, una riduzione dei volumi telediastolico e telesistolico, con un miglioramento di circa 10 punti percentuali della frazione di eiezione.

Non è tuttavia emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda la riduzione del rischio di morte totale, con mortalità del 3% anno in ciascun gruppo di trattamento.

Conclusioni

La terapia di resincronizzazione cardiaca mediante pace-maker ha oggi un ruolo ben preciso nel trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca severa (classe NYHA III-IV), che non rispondono a terapia farmacologica massimale, con frazione di eiezione $\leq 35\%$ e durata del QRS ≥ 120 msec.

Attualmente, l'associazione alla terapia di resincronizzazione ventricolare di una funzione anche di defibrillazione si è dimostrata utile nel ridurre la morte improvvisa in questa categoria di pazienti, mentre l'associazione della resincronizzazione ventricolare all'impianto di un defibrillatore, in pazienti paucisintomatici in classe NYHA I-II, non ha determinato una riduzione della mortalità per tutte le cause, ma una riduzione nel numero delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

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-Smolter 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.* Longer term 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) American Heart Association 2001, Heart and Stroke Statistical Update 2000 AHA
- 8) MERIT-HF study group. *Lancet* 1999; 2001
- 9) *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
- 10) *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
- 11) *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
- 12) *Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, et al.* Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2005; 26:2681-88
- 13) *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
- 14) *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* 2005; 6(12):796-803
 - 15) *Sherif F. Nagueh.* Mechanical Dyssynchrony in Congestive Heart Failure: Diagnostic and Therapeutic Implications. *JACC* Vol. 51, No. 1, 2008
 - 16) *Eugene S. Chung, Angel R. Leon, Tavazzi L, Jing-Ping Sun, Petros Nihoyannopoulos, John Merlino, William T. Abraham, SG, Leclercq C, Jeroen J. Bax, Cheuk-Man Yu, John Gorcsan III, Martin St John Sutton, Johan De Sutter, Jaime Murillo.* Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial *Circulation* 2008; 117:2608-16
 - 17) *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
 - 18) *Sutton M, Ghio S, Platter T, Tavazza L, Scelsi L, Daubert C, Abraham W T, Gold M, Hassager C, Herre J, Linde C.* On Behalf of the Resynchronization reverses Remodeling in Systolic left Ventricular Dysfunction (REVERSE) Study Group. *Circulation* 2009; 120:1858-65
 - 19) *Moss A, Jackson Hall W, Cannom D, Helmut Klein, Brown M, Daubert J, Mark Estes III, Foster E, Greenberg H, Higgins S, Pfeffer M, Solomon Scott D, Wilber D, Wojciech Zareba for the MADIT-CRT Trial Investigators.* Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart Failure Events. *N Engl J Med* 2009; 361