

La terapia di risincronizzazione elettrica nella insufficienza cardiocircolatoria

Flavio Doni (FESC), Antoine Kheir, Margherita Manfredi, Matteo Baroni

UO Cardiologia e UCIC, Policlinico San Pietro - Ponte San Pietro (BG)

Riassunto

La CRT si è rivelata, in pazienti con insufficienza cardiaca avanzata, in grado di agire efficacemente sul benessere soggettivo e sulla mortalità. Questo ultimo effetto appare giustificato non solo da benefici sulla funzione cardiaca, ma anche da una azione diretta sui meccanismi aritmogenici dei pazienti con insufficienza cardiaca.

La metodica risulta efficace in presenza di dissincronia meccanica, la cui identificazione richiede l'uso non solo di una analisi clinica ed elettrocardiografica, ma anche di informazioni sulla anatomia venosa, sulla sede di attivazione ventricolare più tardiva, sulla presenza di aree cicatriziali, sui corretti intervalli di elettrostimolazione, derivabili dall'impiego di metodiche quali la ecocardiografia Doppler e la tomografia computerizzata multislice.

Nuovi dati sembrano sostenere la possibilità di estendere il beneficio della CRT anche ai pazienti con insufficienza cardiaca lieve.

Summary

CRT benefits patients with advanced heart failure. It improves clinical conditions and reduces mortality. CRT was shown to improve not only cardiac functions, but even arrhythmogenic mechanisms typical of heart failure.

Cardiac dyssynchrony is determinant for response to CRT. Its correct identification is based not only on clinical and electrocardiographic analysis but also on informations on venous anatomy, on the ventricular site of latest activation, on the location of myocardial scar and on the correct intervals of stimulation, provided by Doppler echocardiography and multislice computed tomography.

New data are suggesting possible benefits of CRT even in patients with mild heart failure.

Parole chiave: Terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT), Insufficienza cardiaca avanzata

Key words: Cardiac Resynchronization Therapy (CRT), Advanced heart failure

I benefici clinici

L'ultimo decennio è stato caratterizzato dal raggiungimento di importanti risultati nella cura della insufficienza cardiaca.

Oltre al ruolo importante delle terapie farmacologiche, si è affermata la validità della stimolazione biventricolare atrio-sincronizzata, detta terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT)^{1,2}.

La CRT si è dimostrata in grado, in pazienti sintomatici, con funzione ventricolare depressa e dissincronia elettromeccanica, di migliorare la qualità della vita e numerosi parametri funzionali e neuro ormonali, e di ridurre mortalità e ospedalizzazione³⁻⁷.

I benefici funzionali della CRT sono stati evidenziati da numerosi studi, che hanno mostrato significativi incrementi della frazione di eiezione ventricolare

sinistra e significativa riduzione dei livelli di insufficienza mitralica, attraverso un miglioramento della contrattilità miocardica, una riduzione della dimensioni ventricolari e un migliorato sincronismo elettromeccanico atrioventricolare⁸⁻¹³.

Dal punto di vista clinico questi benefici funzionali si sono tradotti, nei primi studi (MUSTIC, MIRACLE, MIRACLE-ICD, CONTAK-CD) in un miglioramento favorevole di almeno una classe funzionale NYHA, di una distanza di 40-60 metri al test del cammino di 6 minuti, di un miglioramento medio di 15 punti al Minnesota Test sulla qualità della vita, di un incremento del consumo massimo di ossigeno di almeno 1mL/kg/min.

Nei primi studi questi miglioramenti clinici hanno comportato una ridotta riospedalizzazione per insufficienza cardiaca, ma non hanno avuto un impatto

significativo sulla mortalità.

Una delle ipotesi formulate per giustificare questa osservazione riguardava una ridotta numerosità degli studi (circa 300 pazienti mediamente), che poteva avere condizionato la loro potenza statistica. Da qui l'allestimento dello studio COMPANION, con una numerosità portata a 925 pazienti e un disegno formulato per differenziare tra i benefici della semplice CRT e della associazione con un ICD.

L'end point combinato di mortalità e riospedalizzazione ha mostrato, ad un follow up di un anno, benefici significativi indipendentemente dalla presenza dell'ICD.

Ma quando si è scorporato il puro dato mortalità, è risultato evidente come solo la combinazione CRT-ICD fosse in grado di raggiungere, in questo ambito, risultati statisticamente significativi.

Nella ipotesi che le modificazioni funzionali indotte dalla CRT, soprattutto la riduzione delle dimensioni ventricolari, attraverso il fenomeno del "reverse remodelling", richiedessero tempo per incidere non solo sul quadro soggettivo ma anche sulla mortalità, è stato disegnato uno studio, il CARE-HF, con un follow up prolungato a due anni.

Da questo studio è emerso un beneficio significativo della sola CRT sulla mortalità.

A sottolineare la importanza del fattore tempo nel condizionare i benefici delle risincronizzazione si

sono poi aggiunti i risultati del prolungamento del CARE-HF, con un follow up a tre anni, che ha mostrato un incremento del beneficio sulla mortalità¹⁴.

Per spiegare questo risultato è interessante analizzare i risultati dello studio, scorrendo i dati di mortalità aritmica rispetto a quelli per mortalità da deficit di pompa (Fig. 1).

L'andamento della sopravvivenza mostra la comparsa di un evidente vantaggio a favore della semplice CRT dopo circa 450 giorni di terapia. La analisi scorporata della cause di mortalità mostra come questa differenza dipenda quasi esclusivamente da una riduzione degli eventi aritmici.

La CRT risulta quindi esercitare un ruolo antiaritmico, con riduzione degli eventi di morte improvvisa, che richiede tempo per manifestarsi. Si tratta di un ruolo che può essere ricondotto a diverse cause. Innanzitutto il rimodellamento inverso, con riduzione dei volumi ventricolari sinistri, gradualmente indotto dalla CRT, riduce lo spazio disponibile perché un circuito di rientro, meccanismo tra i più importanti nel sostenere le aritmie maligne della insufficienza cardiaca, possa manifestarsi e mantenersi. Molte aritmie maligne nel paziente scompensato dipendono per altro anche da meccanismi di trigger, sostenuti da correnti da post-potenziali.

È stato recentemente osservato¹⁵ che la CRT agisce sulle correnti di membrana contrastando efficace-

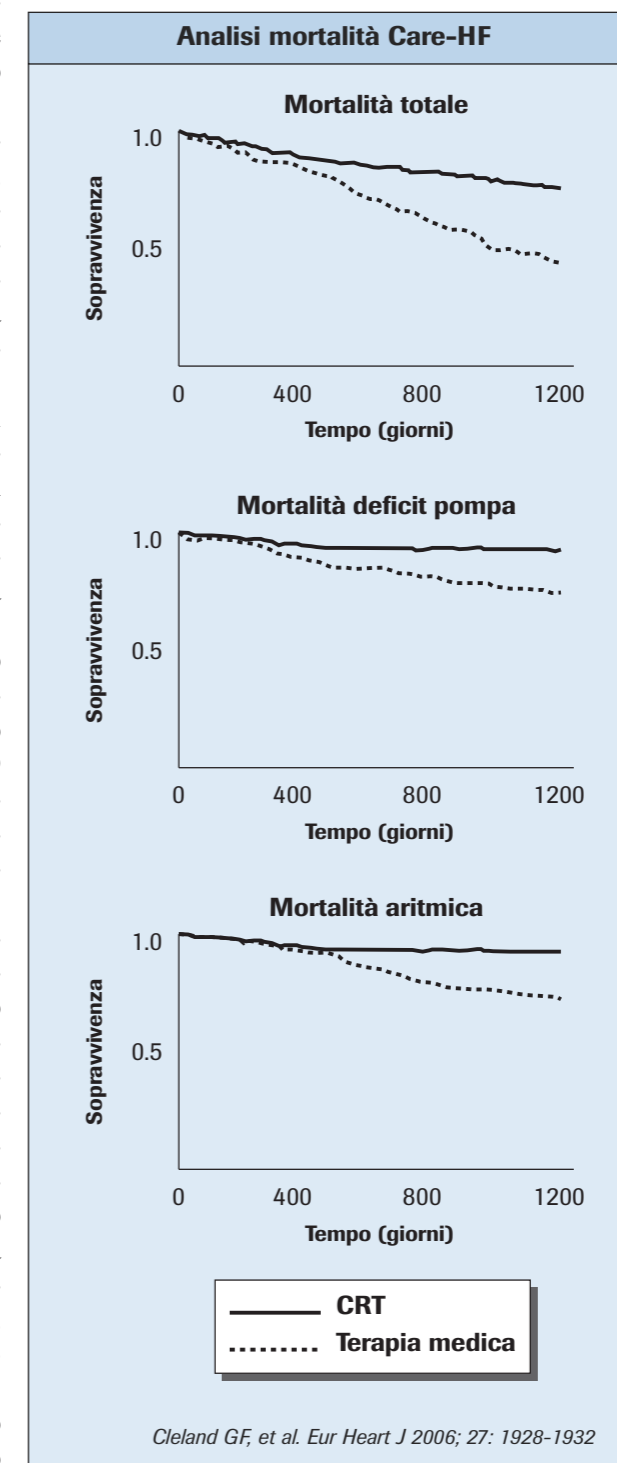


Fig. 1

mente i meccanismi che generano postpotenziali. Inoltre con il tempo la CRT riduce la dispersione della refrattarietà, altro elemento fondamentale nella genesi delle aritmie maligne nella insufficienza cardiaca. Un altro recente lavoro¹⁶ ha poi dimostrato la capacità della CRT di antagonizzare, attraverso una modulazione della risposta dei recettori adrenergici, la attivazione dei recettori per la rianodina, i quali svolgono un ruolo determinante nella genesi delle aritmie da trigger.

Appare per altro importante sottolineare che la azione antiaritmica della CRT, oltre a richiedere tempo per manifestarsi, non risulta in grado di prevenire in senso assoluto gli eventi di morte aritmica. Può essere considerata un utile ausilio per ridurre gli interventi dell'ICD, ma va ancora ad esso associata nei pazienti con un profilo a rischio per morte improvvisa.

Tra i benefici della CRT va poi ricordato l'impatto sull'andamento di parametri neuroormonali, quali l'ormone natriuretico, che vengono gradualmente ridotti nel tempo, con effetti favorevoli sulla riospedalizzazione e sulla mortalità¹⁷.

I benefici della CRT appaiono particolarmente evidenti nei pazienti diabetici con insufficienza cardiaca. In questa popolazione il diabete rappresenta un fattore di rischio indipendente per aumentata mortalità. Un recente registro¹⁸ ha mostrato come la CRT, attraverso una marcata azione di "reverse remodeling", annulli, sia nelle cardiomiopatie ischemiche che in quelle non ischemiche, questo effetto sfavorevole della malattia diabetica.

La questione della variabile risposta alla CRT

Alla luce dei risultati clinici disponibili le linee guida delle Società Scientifiche considerano la CRT indicata in classe I nei pazienti in classe NYHA III-IV, con frazione di eiezione inferiore al 35% e con QRS di larghezza superiore ai 120 ms¹⁹.

Quando i pazienti vengono selezionati secondo questi criteri, in circa il 30% dei trattati non si osservano benefici significativi, sia in termini clinici (variazione di classe NYHA, punteggio di qualità della vita, capacità di esercizio al test del cammino) che ecocardiografici (miglioramento della frazione di eiezione e riduzione delle dimensioni ventricolari sinistre).

In realtà gli elementi per ora a disposizione non hanno ancora permesso di giungere ad una definizione generalmente accettata di risposta efficace alla CRT.

Innanzitutto in numerosi pazienti si osservano benefici clinici in assenza di effetti ecocardiografici, e viceversa. E ancora è stato dimostrato su alcuni di questi parametri un chiaro effetto placebo, con il loro miglioramento documentato nei gruppi di controllo⁹.

Indipendentemente dalla indisponibilità di una definizione standardizzata di risposta alla CRT, la evidenza di come una ampia fetta di popolazione trattata non mostri benefici, rende necessario cercare di comprenderne le ragioni, per elaborare possibili soluzioni.

Un elemento importante nella risposta alla CRT è la entità della dissincronia cardiaca presente. Essa si può manifestare a tre livelli: atrioventricolare, inter-ventricolare e intraventricolare.

Numerosi studi hanno evidenziato che quella che più trae benefici dalla CRT è l'intraventricolare²⁰. Allargamenti del QRS compresi tra 120 e 150 ms sarebbero maggiormente espressione di una **dissincronia interventricolare**²¹, destinata a manifestare quindi minori benefici dalla CRT.

È stato invece osservato che allargamenti del QRS di entità superiore si correlano meglio ad una **dissincronia intraventricolare**²², segnalando quindi una popolazione esposta a ricevere un maggiore beneficio dalla CRT.

La presenza di dissincronia intraventricolare appare indagabile con adeguata sensibilità e specificità anche a livello ecocardiografico²⁰, soprattutto con il Tissue Doppler Imaging e con le tecnologie tridimensionali. Un recente studio multicentrico, il PROSPECT²³, ha in realtà fornito, rispetto ai precedenti studi monocentrici, risultati piuttosto modesti sul potere predittivo della analisi ecocardiografica.

La analisi delle ragioni di questi risultati permette di identificare una serie di limiti dello studio, la cui valutazione appare utile per comprendere quali e quanti siano i parametri che condizionano la risposta alla CRT.

Innanzitutto lo studio è stato caratterizzato da una eccessiva eterogeneità della popolazione, in termini sia di funzione ventricolare che di dimensioni intracavitarie. Ci sono poi stati limiti tecnici delle misure M-mode e TDI effettuate, con una eccessiva variabilità interoperatore.

Un'altra limitazione dello studio è stata la mancata analisi della distribuzione di eventuali cicatrici; quando invece è stato dimostrato che il posizionamento di un catetere ventricolare sinistro in una **area di tessuto cicatriziale** e la presenza di una estesa area cicatriziale riducono la efficacia della CRT^{24, 25}.

Lo studio poi non ha considerato un ulteriore parametro importante: la **posizione del catetere stimolatore sinistro**. È stato infatti recentemente dimostrato come la collocazione del catetere in regioni non corrispondenti a quella di più tardiva attivazione, identificata ecocardiograficamente, comporti una ridotta risposta alla CRT²⁶.

Da questo punto di vista appare importante far precedere l'impianto di CRT da una analisi non invasiva della anatomia venosa, per verificare che siano presenti vene accessibili nella zona identificata all'ecocardiogramma come bersaglio per il posizionamento del catetere. Un recente lavoro ha documentato la utilità in questo ambito della TAC multislice, mostrando come una anatomia venosa particolarmente deficitaria sia presente soprattutto nei pazienti con pregresso infarto²⁷.

Lo studio PROSPECT non ha infine sufficientemente considerato la importanza della **programmazione dei parametri di elettrostimolazione**.

La risposta alla CRT è condizionata innanzitutto dalla identificazione, nel singolo paziente, di un adeguato intervallo atrio-ventricolare, che garantisca un tempo diastolico tale da ridurre il più possibile il rigurgito mitralico presistolico, senza troncatura la fase di riempimento atriale. Questa valutazione può essere efficacemente effettuata mediante ecocardiografia Doppler²⁸. Anche l'**intervallo di stimolazione tra il ventricolo sinistro e il destro** (intervallo V-V) appare importante nel condizionare la risposta alla CRT. È stato recentemente dimostrato come una ottimizzazione dell'intervallo V-V possa ridurre ulteriormente il grado di dissincronia meccanica, migliorando ulteriormente la funzione cardiaca²⁹.

In sintesi appare evidente come per ridurre la percentuale di pazienti che non beneficiano della CRT non sia sufficiente la analisi clinica ed elettrocardiografica. Servono anche informazioni sulla anatomia venosa, sulla sede di attivazione ventricolare più tardiva, sulla presenza di aree cicatriziali, sui corretti intervalli di elettrostimolazione, derivabili dall'impiego di metodiche quali la ecocardiografia Doppler e la tomografia computerizzata multislice.

Possibili sviluppi futuri

Le linee guida attuali raccomandano l'utilizzo della CRT in pazienti con classe NYHA III o IV.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati di due

studi che hanno valutato la risposta alla terapia in pazienti in classe NYHA I o II.

Lo studio REVERSE³⁰ ha arruolato pazienti con QRS superiore a 120 ms, frazione di eiezione inferiore al 40% e dimensione tele diastolica ventricolare sinistra superiore ai 55 mm, evidenziando, dopo due anni di osservazione, una significativa riduzione di mortalità e riospedalizzazione per scompenso nei pazienti trattati con CRT (19% vs 34%, p = 0.01).

Lo studio MADIT-CRT³¹ ha arruolato pazienti con QRS di almeno 130 ms e frazione di eiezione inferiore al 30%, documentando, dopo 2,4 anni di osservazione, una significativa riduzione della mortalità globale e delle recidive di insufficienza cardiaca HR 0.66 (0.52-0.84).

Importante appare sottolineare come in entrambi gli studi sia stata documentata una significativa riduzione delle dimensioni ventricolari sinistre.

Questi risultati appaiono estremamente interessanti, ma non possono al momento essere considerati definitivi. Alcuni aspetti degli studi meritano di essere approfonditi prima di poter pensare ad una modifica delle linee guida attuali.

I pazienti arruolati in classe NYHA II sono stati in assoluto prevalenti, rendendo così poco rappresentata la classe I.

Molti pazienti in classe II poi risultavano aver migliorato solo negli ultimi mesi la loro classe funzionale e quindi, almeno per loro, la definizione di "lievemente sintomatici" va considerata con prudenza.

Un altro aspetto importante è la osservazione che, nei due studi, sono stati i pazienti con QRS particolarmente allargato (oltre 150 ms) a beneficiare maggiormente della CRT.

Si può quindi ritenere che la CRT potrà essere in futuro allargata anche alle forme clinicamente più lievi, ma verosimilmente attraverso la applicazione di criteri più selettivi.

Merita un'ultima considerazione il ruolo della fibrillazione atriale, a lungo considerata responsabile di una ridotta risposta alla CRT.

Un recente registro³², comprendente oltre il 40% di pazienti con fibrillazione atriale, ha documentato come la presenza della aritmia non condizioni la risposta alla CRT, sia in termini di risposta clinica che di riduzione delle dimensioni ventricolari.

Altra questione dibattuta riguarda la possibile riduzione del beneficio della CRT in relazione alla **età dei pazienti**.

A questo proposito risultano interessanti i dati di un

registro³³ di 330 pazienti, il 16% dei quali aveva un'età superiore agli 80 anni, nel quale i benefici clinici si sono manifestati in modo indipendente dalla età.

Conclusioni

La CRT appare, in pazienti con insufficienza car-

diaca avanzata, una terapia efficace, che, nel tempo, sta rivelandosi in grado di interagire favorevolmente non solo sulla funzione cardiaca ma anche sul quadro aritmogenico. D'altra parte appaiono al momento ancora non completamente adeguate le informazioni specifiche disponibili per identificare con elevata precisione i pazienti destinati a beneficiare di tale terapia.

Bibliografia

- Barold SS, et al. The first report of electrical multisite ventricular activation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 2117-2119.
- Hare JM, et al. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1902-1905.
- Abraham WT, et al. Cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.
- Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1163-1169.
- Martinelli Filho M, et al. Biventricular pacing improve clinical behaviour and reduces prevalence of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78:110-113.
- Yu CM, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneous delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-445.
- Cazeu S, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-880.
- Cazeu S, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-880.
- Sutton MG, 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: 1985-1990.
- Summary of Safety and Effectiveness: Guidant CONTAK CD CRT-D System (report). 2002 US Food and Drug Administration Web Site. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010012.html>.
- Young JB, et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.
- Bristow MR, et al. for the 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: 2140-2150.
- Cleland JG, 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: 1539-1549.
- Cleland JG, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 1928-32.
- Aiba T, et al. Electrophysiological consequences of dyssynchronous heart failure and its restoration by resynchronization therapy. *Circulation* 2009; 119: 1220-1230.
- Chakir K, et al. Mechanism of enhanced adrenergic reserve from cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2009; 119: 1231-1240.
- Piepoli MF, et al. Time course of effects of cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: benefits in patients with preserved exercise capacity. *PACE* 2008; 31: 701-708.
- Fantoni C, et al. Long-term outcome in diabetic heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 298-307.
- Strickerberger Sa, et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 111: 2146-2150.
- Bax JJ, et al. Cardiac resynchronization therapy part 1- issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153-2167.
- Bleeker GB, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 544-549.
- Mollema SA, et al. Usefulness of QRS duration to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end stage heart failure. *Am J Cardio* 2007; 100: 1665-1670.
- Chung E, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-2616.
- Bleeker GB, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 969-976.
- Ypenburg C, et al. Effect of total scar burden on contrast enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 657-660.
- Becker M, et al. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodeling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography. *Eur Heart J* 2007; 28: 1211-1220.
- Van De Veire NR, et al. Non-invasive visualization of the cardiac venous system in coronary artery disease patients using 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1832-1838.
- Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1163-1169.
- Bordachar P, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2157-2165.
- Daubert C, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insight from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; doi:10.1016/j.jacc.2009.08.011.
- Moss AJ, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38.
- Khadjooi K, et al. Long term effects of cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008; 94: 879-83.
- Foley PW, et al. Long term effects of cardiac resynchronization therapy in octogenarians: a comparative study with a younger population. *Eurpace* 2008; 10: 1302-7.