

## LINEE GUIDA ALLA RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA: LUCI ED OMBRE.

M. Santini, R. P. Ricci

Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale San Filippo Neri, Roma

### Studi clinici sulla CRT

Negli ultimi dieci anni numerosi trials controllati e randomizzati hanno dimostrato in maniera definitiva i benefici della terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) mediante pacing biventricolare in pazienti con scompenso cardiaco avanzato già in terapia medica ottimale e con QRS slargato (in genere rappresentato da blocco di branca sinistra).

Caratteristica particolare dei trials sulla CRT è stata quella di arruolare popolazioni di pazienti particolarmente simili e di aver ottenuto risultati omogenei, senza significative discordanze tra i risultati di uno studio e quelli di un altro (MIRACLE, MUSTIC, PATH CHF, MIRACLE ICD, CONTAK CD, PATH CHF II, MIRACLE ICD II, COMPANION, CARE HF).

In sintesi da tutti gli studi emerge che, in pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato - severo, la CRT migliora la classe funzionale, la qualità di vita, la tolleranza all'esercizio e il consumo massimo miocardico di ossigeno. Determina inoltre un rimodellamento inverso ventricolare con riduzione dei volumi cardiaci (in particolare del volume telesistolico del ventricolo sinistro) e migliora gli indici di funzione diastolica e sistolica del ventricolo sinistro. Gli studi più recenti hanno dimostrato inoltre che la CRT isolata o con back-up di defibrillazione, riduce le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e riduce la mortalità a lungo termine.

### Linee Guida

Sulla base di questi risultati, le principali società scientifiche internazionali hanno inserito la CRT fra i trattamenti raccomandati dello scompenso cardiaco con le indicazioni specifiche di seguito illustrate.

#### • Società Europea di Cardiologia (Linee guida 2005 sullo Scompenso Cardiaco)

La CRT mediante stimolazione biventricolare deve essere considerata in pazienti con ridotta frazione di eiezione e dissincronia ventricolare (durata del QRS superiore a 120 msec) che rimangono sintomatici in classe NYHA III o IV nonostante terapia medica ottimale allo scopo di:

1. migliorare i sintomi (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)
2. ridurre le ospedalizzazioni (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)
3. ridurre la mortalità (classe di raccomandazione I, livello di evidenza B)

L'impianto di un defibrillatore automatico in combinazione con la CRT può essere considerato nei pazienti che rimangono sintomatici in scompenso cardiaco classe III o IV con frazione di eiezione ventricolare sinistra uguale o inferiore a 35% e durata del QRS superiore a 120 msec per ridurre la morbilità e la mortalità (classe di raccomandazione IIA, livello di evidenza B).

#### • American College of Cardiology / American Heart Association (Linee guida 2005 sullo Scompenso Cardiaco)

Tutti i pazienti con frazione di eiezione uguale o inferiore a 35%, in ritmo sinusale, in classe funzionale III o IV ambulatoriale, nonostante terapia medica ottimale, e che mostrano segni di dissincronia cardiaca, attualmente definiti da una durata del QRS superiore a 120 msec dovrebbero ricevere un dispositivo per la CRT se non controindicato (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)

#### • Linee Guida AIAC 2006

#### Raccomandazioni per l'impianto di dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT, CRT/D)

##### Classe I

Pazienti in ritmo sinusale, con ridotta frazione di eiezione (< 35%) e dissincronia ventricolare (attualmente definita dalla durata del QRS > 120 ms), sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale.

##### Classe II

1. Pazienti in fibrillazione atriale, con ridotta frazione di eiezione (< 35%) e dissincronia ventricolare (attualmente definita dalla durata del QRS > 120 ms), sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale.
2. Pazienti, con ridotta frazione di eiezione (< 35%), durata QRS > 120 ms, dissincronia ventricolare (accertata con metodica ecocardiografi-

ca), sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale.

3. Pazienti in ritmo sinusale, con ridotta frazione di eiezione ( 35%) e dissincronia ventricolare (attualmente definita dalla durata del QRS > 120 ms), sintomatici (NYHA II), con indicazione alla stimolazione ventricolare e/o ad ICD profilattico.

4. Pazienti con stimolazione ventricolare destra, ridotta frazione di eiezione ( 35%), importante desincronizzazione ventricolare, sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale (upgrade).

#### **Problemi aperti**

Le linee guida rappresentano sicuramente un punto fermo che consente un approccio razionale al trattamento del singolo paziente con scompenso cardiaco che può beneficiare della CRT. Diversi punti restano tuttavia in discussione. Tra questi i principali sono:

- Può la CRT prevenire la progressione della malattia in pazienti con scompenso cardiaco lieve-moderato (classe NYHA II)?
- La CRT è efficace anche in pazienti in fibrillazione atriale?
- Come risolvere il problema dei “non-responders” alla CRT che rappresentano in media il 25-30% dei pazienti impiantati?
- Può la CRT essere benefica anche in soggetti con QRS stretto, di durata cioè uguale o inferiore a 120 ms?
- I criteri di dissincronia ecocardiografica sono superiori ai criteri elettrocardiografici nell’identificare i pazienti che trarranno beneficio dall’impianto? L’analisi ecocardiografica della dissincronia e dei ritardi regionali può consentire di ottimizzare la tecnica di impianto e di selezionare il sito ottimale di stimolazione?
- Tutti i pazienti candidati alla CRT dovrebbero ricevere un back-up di defibrillazione (CRT-D)?

#### **Commenti e prospettive**

I punti aperti riguardano ampie popolazioni di pazienti e le risposte agli interrogativi esposti condizioneranno notevolmente il futuro della terapia di CRT. Numerosi studi sono in corso per definire aspetti specifici. Alcuni commenti riassuntivi:

##### **• Pazienti in classe II**

Esistono poche informazioni su questi pazienti, che sono stati arruolati solo nei trials CONTAK CD e MIRACLE ICD II oltre che in registri quali l’InSync Italian Registry. La CRT in pazienti in

classe II sembra in grado di indurre un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro non diverso da quello documentato in pazienti in classe NYHA III e IV, con riduzione dei volumi e aumento della frazione di eiezione. Nessun effetto è stato documentato sulla capacità funzionale per altro buona già prima dell’impianto. Due trials maggiori sono in corso sull’argomento, il REVERSE e il MADIT CRT con i seguenti criteri di arruolamento ed end point:

#### **REVERSE trial**

1. Criteri di arruolamento: classe NYHA I o II, QRS  $\geq$  120 msec, frazione di eiezione  $\leq$  40%, diametro telediastolico del ventricolo sinistro  $\geq$  55 mm, assenza di bradicardia, con o senza indicazione ad impianto di ICD, in terapia medica ottimale;
2. tutti i pazienti sono impiantati con un dispositivo CRT o CRT-D;
3. i pazienti sono randomizzati a CRT “on” o “off”;
4. follow-up: 2 anni;
5. end point primario: indice composto di risposta clinica;
6. end point secondario: rimodellamento inverso.

#### **MADIT CRT trial**

- Criteri di arruolamento: cardiomiopatia dilatativa ischemica o non ischemica, in classe NYHA I o II, QRS  $\geq$  130 msec, frazione di eiezione  $\leq$  30%, ritmo sinusale, in terapia medica ottimale;
- Randomizzazione ad impianto di ICD standard (mono o bicamerale) o ICD+CRT
- End points: mortalità da tutte le cause, eventi scompenso cardiaco
- **Pazienti in fibrillazione atriale**

In accordo con i dati degli studi clinici anche i pazienti con fibrillazione atriale sembrano giovare della CRT, anche se le percentuali di miglioramento e il tasso di responders sembrano essere minori rispetto a quelli dei pazienti in ritmo sinusale. Il punto critico in questo sottogruppo è l’effettiva erogazione della CRT in quanto la presenza di conduzione spontanea può ridurre grandemente il numero di battiti resincronizzati, specie durante esercizio. Dati dell’Italian InSync Registry dimostrano che il beneficio della CRT cresce al crescere della percentuale di battiti ventricolari elettroindotti ed è massimo nei soggetti sottoposti ad ablazione del nodo atrio-ventricolare. Quest’ultima dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con conduzione AV con-

servata e/o che non può essere adeguatamente depressa dai farmaci che agiscono sul nodo AV.

- **Pazienti non responders**

Il problema dei non responders che rappresentano il 20-30% dei pazienti impiantati è tuttora non risolto ed è oggetto di numerosi studi. Sicuramente una selezione accurata dei pazienti, uno studio delle caratteristiche individuali della dissincronia cardiaca, una tecnica accurata d'impianto con selezione del sito migliore di stimolazione, così come una programmazione personalizzata del dispositivo ed in particolare degli intervalli AV e VV, possono ridurre la percentuale dei non responders. Ad oggi tuttavia esistono pazienti che a dispetto di tutto ciò non traggono beneficio clinico significativo dall'impianto di un dispositivo per la CRT.

- **Pazienti con QRS stretto**

Esistono dati preliminari, in casistiche relativamente non numerose, che dimostrano come pazienti scompensati in classe III o IV, in terapia ottimale, ma con QRS stretto possono beneficiare della CRT quanto i tradizionali pazienti con QRS largo se selezionati sulla base della presenza di dissincronia cardiaca documentata con tecniche di imaging. E' inequivocabile che pazienti con QRS stretto possono presentare segni di dissincronia all'ecocardiografia, così come pazienti con QRS largo possono non presentarne (sia pure in una bassa percentuale di casi). La questione è ancora molto controversa, soprattutto se si tiene conto che non esistono certezze sui parametri ecocardiografici che devono utilizzati nella selezione dei pazienti.

- **L'ecocardiografia nella selezione dei pazienti candidati alla CRT**

In teoria l'ecocardiografia e le tecniche di imaging in generale dovrebbero rappresentare il gold standard per lo studio della dissincronia cardiaca, la selezione dei pazienti candidati alla CRT, la scelta della sede di stimolazione e la programmazione del dispositivo durante il follow-up. In pratica sono stati proposti numerosi indici e tecniche a tale scopo ma ad oggi non è stato raggiunto uno standard validato. I vari indici sono eterogenei ed applicati in differenti maniere nei

diversi studi. Molti studi ecocardiografici sono analisi post-hoc pubblicate da singoli centri e end points diversi sono stati utilizzati in studi differenti. Oltre a ciò si tratta di tecniche complesse che richiedono un notevole consumo di tempo e sono difficili da integrare per ragioni organizzative nei laboratori di ecocardiografia. Il ruolo dell'ecocardiografia è stato ulteriormente indebolito dalla recente presentazione dei risultati negativi dello studio PROSPECT (Predittori della risposta alla Terapia di Resincronizzazione Cardiaca (CRT) che ha arruolato 300 pazienti con l'obiettivo di valutare possibili predittori ecocardiografici della risposta positiva al trattamento con CRT. Al momento pertanto il criterio di selezione dei pazienti elettrocardiografico, e cioè la durata del QRS, resta l'unico validato così come previsto dalle linee guida internazionali.

- **La terapia di CRT deve essere sempre combinata con l'impianto di un ICD?**

Numerosi trials controllati hanno definitivamente dimostrato l'efficacia del defibrillatore impiantabile nella prevenzione della morte improvvisa e nel miglioramento della sopravvivenza sia in prevenzione primaria che secondaria, in diverse categorie di pazienti. Tra questi in particolare rientrano i pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra secondaria cardiomiopatia ischemica o non ischemica. E' evidente da ciò che tra le indicazioni al defibrillatore e quelle alla CRT esistono ampie sovrapposizioni e che nella pratica clinica la maggior parte dei pazienti sono candidati secondo linee guida ad entrambi i dispositivi. Pertanto un CRT-D dovrà essere considerato nei pazienti candidati alla CRT con storia di tachicardia o fibrillazione ventricolare (studi AVID, CASH, CIDS), in quelli con pregresso infarto e frazione di eiezione  $\leq 30\%$  (studio MADIT II), in quelli con pregresso infarto, frazione di eiezione  $\leq 40\%$ , tachicardia ventricolare non sostenuta e inducibilità allo studio elettrofisiologico (studi MUSTT-MADIT I) e in quelli con cardiomiopatia dilatativa ischemica o non ischemica e frazione di eiezione  $\leq 35\%$  (studio SCDHeFT).